



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 300 027**

51 Int. Cl.:

A61K 31/43 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05748118 .6**

86 Fecha de presentación : **04.05.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1750700**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.02.2007**

54 Título: **Preparación líquida para medicina veterinaria, procedimiento para su producción y su uso.**

30 Prioridad: **19.05.2004 DE 10 2004 025 324**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2008

73 Titular/es: **Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH**
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es: **Folger, Martin;**
Hassel, Bernhard;
Henke, Stefan;
Janott, Dietrich, W. y
Riechel, Peter

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 300 027 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

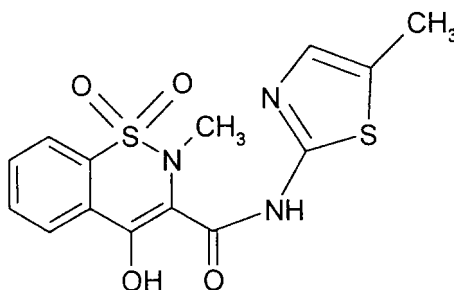
Preparación líquida para medicina veterinaria, procedimiento para su producción y su uso.

La invención se refiere a una preparación líquida para medicina veterinaria, a un procedimiento para su producción, y a su uso.

Antecedentes de la invención

Debido a los métodos de cría de los últimos siglos, en los que se intentó alcanzar una ordeñabilidad más fácil, aparece ahora la cara inversa de estos métodos de cría, que se traduce en crecientes problemas de inflamación de las ubres (mastitis). En el campo de la producción intensiva de leche, la mastitis del ganado vacuno es, junto con los trastornos de la fertilidad, una de las causas más comunes en todo el mundo del sacrificio precoz de las vacas lecheras. Por consiguiente, aumenta también la importancia de medicamentos que se pueden utilizar en este terreno.

Meloxicam, un principio activo antiinflamatorio no esteroide, de la clase de los oxicames, se comercializa también en forma de una solución que contiene meloxicam (marca comercial: Metacam®). Se trata de un conocido inhibidor de la ciclooxigenasa (COX-I/COX-II), que tiene la siguiente estructura química:



Este antiinflamatorio no esteroide está autorizado, entre otros usos, para el tratamiento de las mastitis de las vacas lecheras, es decir, actúa contra las inflamaciones de las ubres. Este medicamento actúa también en casos agudos y se utiliza, en especial, para evitar las alteraciones provocadas por inflamaciones prolongadas de las ubres. Meloxicam se presenta en el terreno de la medicina veterinaria, sobre todo, como solución inyectable, en donde el principio activo exhibe una completa biodisponibilidad tras la administración subcutánea. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan después de algunas horas. Por lo general, resulta suficiente una única inyección.

Dado que todos los metabolitos principales de meloxicam son farmacológicamente inactivos, el tiempo de espera siguiente a la inyección se determina exclusivamente por la concentración del principio activo en el correspondiente tejido y, en el caso de Metacam®, asciende en los tejidos comestibles de ganado vacuno y vacas a 15 días y, para la leche, a 5 días. En el caso del ganado porcino, se debe mantener un período de espera de 5 días.

Indicaciones adicionales de este principio activo en el vacuno y cerdo son enfermedades respiratorias del ganado vacuno y vacas, diarreas del ternero, mastitis aguda de vacas lecheras, MMA (síndrome de mastitis-metritis-agaláctica) del cerdo, y parálisis no infecciosas del cerdo.

Como causas de la mastitis aguda, se diagnostican estreptococos, estafilococos y *E. coli*. Por este motivo, el tratamiento con meloxicam se lleva a cabo, a menudo, en combinación con un antibiótico, con lo que los síntomas clínicos mejoran de forma todavía más importante, y es posible inhibir la inflamación local del tejido mamario de forma rápida y permanente. Para la terapia antibacteriana de la mastitis resultan adecuados, por ejemplo, antibióticos β -lactámicos, aminoglucósidos, lincosamidas, macrólidos, cefalosporinas, tetraciclinas, penicilinas, polipéptidos, combinaciones de trimetoprim-sulfonamida, y fluoquinolonas.

Por consiguiente, es conveniente llevar a cabo, simultáneamente con el tratamiento de meloxicam, una terapia antibiótica. Por esta razón, en el estado de la técnica existen múltiples propuestas para administrar, en los más variados campos médicos, meloxicam junto con antibióticos.

De esta forma, el documento WO 01/015687 describe una composición de un inhibidor selectivo de COX-II, tal como meloxicam, opcionalmente en combinación con otros agentes activos, entre los cuales se mencionan también antibióticos, para el tratamiento o la prevención de la prostatitis o del síndrome del dolor crónico de la pelvis menor.

De acuerdo con el documento WO 93/01814, se describe una composición oftalmológica para instilar, que contiene un agente antiinflamatorio del grupo de los oxicames, junto con un polímero de ácido acrílico formador de gel, y un agente básico, en la que puede estar presente, adicionalmente, un agente antibacteriano tal como un antibiótico.

Los documentos WO 98/06385 y EP 0 918 513 se refieren, respectivamente, a composiciones farmacéuticas que son fáciles de deglutir para la administración oral, que contienen al menos un principio activo, y que están provistas de los correspondientes recubrimientos. Entre una extensa variedad de posibles principios activos, se mencionan también meloxicam y antibióticos.

El documento WO 01/97813 describe formas de administración líquidas estables con meloxicam y su posible combinación con antibióticos, así como una aplicación veterinaria.

El documento GB-A-2087236 describe formas de administración con hidroyoduro de penetamato para la medicina veterinaria.

El desarrollo de preparados de combinación especiales tiene, por lo tanto, un gran interés. Debido a la importancia de la salud de los animales útiles para el consumo humano, existe siempre la necesidad de encontrar posibilidades para tratar de forma aún más eficaz las enfermedades de estos animales, o de prevenirlas, y preparar medicamentos adecuados para este objetivo.

Por consiguiente, la presente invención tiene como base la misión de poner a disposición una preparación con la que se pueda llevar a cabo, de manera sencilla, la administración de meloxicam junto con un antibiótico. Se debe desarrollar una forma de administración, que se debe preparar con una combinación de meloxicam/antibiótico, en la que los dos principios activos no interactúen negativamente sobre sus espectros de acción. Adicionalmente, se debe poner a disposición un procedimiento con el cual poder preparar, de manera sencilla, esta forma de administración. Además, la forma de administración a desarrollar se debe poder administrar fácilmente a los animales.

Descripción detallada de la invención

La misión anteriormente mencionada se resuelve por las características de la reivindicación 1. De acuerdo con las mismas, se fabrica una preparación líquida para medicina veterinaria que contiene

- como primer principio activo, meloxicam,
- como segundo principio activo, hidroyoduro de penetamato, y
- al menos un disolvente.

En consonancia con esto, se pone a disposición en forma de una preparación líquida un primer principio activo, es decir, meloxicam, en combinación con un antibiótico especial, es decir, hidroyoduro de penetamato, como segundo principio activo. El segundo principio activo, el hidroyoduro de penetamato, también conocido como “hidroyoduro de bencil-penicinato” y “hidroyoduro de penetacilina”, es un principio activo que se utiliza en el tratamiento de mastitis del ganado vacuno, provocadas por estreptococos y estafilococos que no producen β -lactamasa, así como por otros patógenos sensibles a la penicilina. Este principio activo se comercializa bajo el nombre comercial Ingel-Mamyzin® como agente terapéutico intramuscular contra la mastitis, en el que se suministran, de forma separada, el principio activo hidroyoduro de penetamato como sustancia seca, y el disolvente en forma de agua, conservado con 4-hidroxibenzoato metílico, debiéndose mezclar ambos componentes inmediatamente antes de su uso. La duración útil de la solución inyectable de Ingel-Mamyzin® después de la mezcla de los dos componentes, es decir, la sustancia seca y el disolvente, es de 7 días a una temperatura de almacenamiento entre 2 y 8°C, y de 2 días, a una temperatura de almacenamiento en el intervalo entre 15 y 25°C.

De manera sorprendente, con la presente invención ha sido posible obtener una preparación líquida especialmente eficaz, con el simple intercambio del disolvente de Ingel-Mamyzin® por una solución de meloxicam. El tratamiento de mamíferos con una mezcla de este tipo no era posible hasta ahora, dado que la solución de meloxicam tiene un valor de pH de 9, aceptándose, por consiguiente, que no era posible obtener una composición estable. En ensayos, que se explican detalladamente en los Ejemplos, se pudo confirmar, sin embargo y de forma inesperada, que se alcanza una estabilidad suficiente.

La preparación líquida de la invención permite la utilización simultánea de ambos principios activos, que desarrollan su acción sin impedimentos.

La preparación líquida se obtiene en forma de una suspensión. Se trata, en este caso, de un sistema disperso. Por “sistema disperso” se entiende, en general, un sistema compuesto por dos o múltiples fases, en el cual un tipo de forma (fase dispersa) se encuentra finamente distribuido en el otro tipo de forma (agente de dispersión). Por “suspensión” se entiende, según la invención, una mezcla de partículas sólidas en un líquido.

Preferentemente, la suspensión es homogénea, es decir, inmediatamente después de agitarla, la suspensión adopta un aspecto prácticamente uniforme para el observador. La expresión “preparación líquida”, sin embargo, no excluye la posibilidad de que se forme también un precipitado de partículas sólidas que, con el reposo prolongado, puede crecer, y que al volver a agitar, desaparece parcial o totalmente. El concepto de “preparación líquida”, como se usa en la presente invención, significa solamente que la cantidad principal de la preparación se encuentra presente en forma líquida.

ES 2 300 027 T3

Se ha demostrado conveniente que meloxicam esté presente en la preparación líquida disuelto en el disolvente. “Disuelto” significa, en este contexto, no sólo una verdadera disolución, sino que comprende también un sistema disperso, en especial también un sistema coloidal disperso.

5 De manera conveniente, el disolvente en la preparación líquida se selecciona del grupo compuesto por alcohol, agua, y/o alcohol/agua, utilizándose de forma especialmente preferente etanol. De manera muy especialmente preferida, se utilizan mezclas de etanol/agua, con una relación de etanol:agua (en peso) de 1:7 hasta 1:5,7, preferentemente 1:6 hasta 1:5,7 y, de forma especialmente preferida, 1:5,7.

10 Según una forma de realización preferida, la preparación presenta 0,2 hasta 0,5, en especial 0,34 hasta 0,4 g de hidroyoduro de penetamato por ml de solución. De manera muy especialmente preferida, el hidroyoduro de penetamato se utiliza como sustancia seca. “Sustancia seca” significa que el hidroyoduro de penetamato se emplea en forma seca, tal como es obtenible ya como componente de Ingel-Mamyzin®.

15 También se prefiere el uso de una solución que se corresponde con un intervalo de dosificación de 0,2 hasta 0,6 mg, preferentemente 0,5 mg de meloxicam/kg de peso corporal, y 8 hasta 12 mg, preferentemente 10 mg de hidroyoduro de penetamato/kg de peso corporal.

20 Adicionalmente, se prefiere que meloxicam esté presente en la preparación líquida de la invención (formulación final) en una cantidad de 0,2 g hasta 0,4 g por ml de formulación final, en especial 0,25 hasta 0,32 g por ml de formulación final.

25 Evidentemente, puede haber presentes también coadyuvantes que, en el marco de la invención, no están especialmente limitados. Únicamente a modo de ejemplo, cabe citar los coadyuvantes de una solución inyectable de meloxicam, usual en el comercio: meglumina, Macrogol 30D, poloxámero 188, EDTA-Na y glicina. Por supuesto, se pueden utilizar otros coadyuvantes conocidos por el experto.

30 Resulta especialmente ventajoso que la preparación líquida se produzca en forma de una solución inyectable por vía intramuscular, eventualmente con los correspondientes coadyuvantes. Esto permite una dosificación exacta, una administración sencilla y una rápida eficacia.

Una preparación líquida de la invención, muy especialmente preferida, contiene:

- 35
- 0,25 hasta 0,31 g de meloxicam por ml de formulación final,
 - 0,40 hasta 0,30 g de hidroyoduro de penetamato por ml de formulación final,
 - 1,88 hasta 0,34 ml de etanol, y
 - 40 - 7,74 hasta 0,67 ml de agua.

Objeto de la invención es, asimismo, un procedimiento para la producción de la preparación líquida anteriormente descrita, que comprende las etapas de:

- 45
- (a) disolver meloxicam en un disolvente;
 - (b) añadir hidroyoduro de penetamato a la solución obtenida en la etapa (a), y
 - 50 (c) agitar la mezcla obtenida en la etapa (b), obteniendo la preparación líquida en forma de una suspensión.

El procedimiento según la invención hace posible, de este modo, poner a disposición un preparado de combinación de manera sencilla, en la que la combinación de ambos componentes, y la subsiguiente agitación de la mezcla, proporciona una preparación lista para su uso.

55 En primer lugar, meloxicam se disuelve en un disolvente, en donde el término “disolver”, en el sentido de la invención, anteriormente definido, comprende también “dispersar”. Se prefiere, de forma especial, que la solución de meloxicam en un disolvente tal como etanol y, eventualmente, agua, obtenida en la etapa (a), se prepare en una concentración de 1 hasta 10%, en especial, de 1 hasta 5%. De manera muy especialmente preferida, se parte de una solución de meloxicam al 2%. Evidentemente, se puede utilizar también una solución inyectable de meloxicam que ya es usual en el comercio.

Seguidamente, en la etapa (b) según la invención, se agrega el hidroyoduro de penetamato en la cantidad necesaria, como se ha explicado anteriormente, utilizándolo, preferentemente, como sustancia seca.

65 Por supuesto, en las etapas (a) y/o (b) se pueden agregar los coadyuvantes ya mencionados, en los intervalos cuantitativos indicados.

De manera ventajosa, la preparación líquida de la invención se elabora inmediatamente antes de su uso. La duración de conservación tras la mezcladura es de 7 días a una temperatura de almacenamiento entre 2 y 8°C.

La invención se refiere, igualmente, al uso de la preparación líquida para la producción de un medicamento para el tratamiento o la prevención simultánea de enfermedades en animales, seleccionadas de las indicaciones conocidas para meloxicam y/o hidroyoduro de penetamato, preferentemente seleccionadas de las indicaciones: enfermedades de las vías respiratorias en el ganado vacuno y vacas, diarrea del ternero, mastitis, mastitis aguda de vacas lecheras, síndrome de mastitis-metritis-agaláctica del cerdo, parálisis no infecciosa del cerdo, prostatitis y síndrome del dolor crónico de la pelvis menor.

Una indicación es el tratamiento de la mastitis. Sin embargo, se pueden tratar simultáneamente también dos indicaciones, tales como mastitis y una infección de las vías respiratorias.

Los animales que reciben el tratamiento son, en especial, mamíferos tales como ganado bovino o cerdos. La preparación líquida se utiliza entonces, de manera preferente, como solución inyectable intramuscular.

Las ventajas asociadas a la presente invención son múltiples:

De acuerdo con la invención, se pone a disposición por primera vez una mezcla de meloxicam e hidroyoduro de penetamato. El tratamiento de mamíferos con esta mezcla no ha sido posible hasta la fecha, puesto que no se podía elaborar una forma de administración estable.

La preparación según la invención es suficientemente estable, lo que resulta sorprendente, ya que, por ejemplo, una solución de meloxicam al 2% tiene un valor de pH de 8,9 y, pese a ello, muestra una excelente estabilidad de uso.

Este preparado de combinación en forma de la preparación líquida de la invención permite la administración simultánea de los dos principios activos, con lo que resulta posible tratar al mismo tiempo dos indicaciones tales como mastitis e infecciones de las vías respiratorias. Mediante el uso de ambos principios activos, se puede reducir la cantidad de antibiótico, en comparación con la cantidad de antibiótico que se debería administrar por separado, lo que indica la existencia de un efecto sinérgico. Una ventaja de la reducción de la cantidad necesaria de antibiótico es, por ejemplo, una sobrecarga claramente menor de antibiótico en el animal tratado, lo que disminuye de manera manifiesta los riesgos habituales tales como aparición de alergias y formación de resistencias.

Adicionalmente, la preparación se puede producir sencillamente con las formas comercializadas existentes. Se puede recurrir a un componente de Ingel-Mamyzin®, es decir, el hidroyoduro de penetamato en forma de sustancia seca, agregando una solución de meloxicam usual en el comercio.

Además, se pone a disposición un procedimiento de producción sencillo, en el que, mediante combinación y agitación, se elabora de inmediato la preparación líquida de la invención. La administración en forma de solución inyectable ofrece ventajas derivadas de la dosificación exacta, inmediata biodisponibilidad de los principios activos, y administración sencilla, especialmente en el tratamiento de animales.

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar las formulaciones según la invención. Se debe entender que representan solamente formas de proceder posibles, expuestas a modo de ejemplo, sin que la invención resulte limitada en su alcance.

Ejemplos

Ejemplo 1

Para investigar la estabilidad, se hicieron fotografías microscópicas de una forma de realización de la preparación líquida según la invención, y de una formulación del estado de la técnica, que aparecen reproducidas en las Figuras 1 a 5. De manera individual, muestran:

Figura 1 una fotografía microscópica de una suspensión de Ingel-Mamyzin®;

Figura 2 una fotografía microscópica de una forma de realización de la preparación según la invención, inmediatamente después de la producción;

Figura 3 una fotografía microscópica de una forma de realización de la preparación según la invención, 6 h después de la producción;

Figura 4 una fotografía microscópica de una forma de realización de la preparación según la invención, 24 h después de la producción;

Figura 5 una fotografía microscópica de una forma de realización de la preparación según la invención, 4 días después de la producción y subsiguiente almacenamiento en refrigerador a 4 hasta 8°C.

ES 2 300 027 T3

La fotografía microscópica de la Figura 1 muestra una suspensión de Ingel-Mamyzin®, preparada inmediatamente antes de la fotografía. Para ello, se combinaron y agitaron los 2 frascos suministrados en el envase comercial, un frasco con agua como disolvente, que contiene 4-hidroxibenzoato metílico, y el frasco con la sustancia seca de hidroyoduro de penetamato. La suspensión obtenida se extrajo con una jeringuilla y se depositó una gota de líquido sobre el porta-objetos de un microscopio. La fotografía muestra un sistema intacto, sin degradación detectable del hidroyoduro de penetamato suspendido.

Las Figuras 2 hasta 5 muestran una forma de realización de la preparación líquida según la invención, en función de la duración de conservación. La preparación se fabricó a partir de 15,6 ml de una solución de meloxicam al 2%, a la que se agregaron 5 g de hidroyoduro de penetamato en forma de sustancia seca. A continuación, se agitó hasta la formación de una mezcla homogénea en forma de suspensión. La suspensión obtenida se extrajo con una jeringuilla, y se depositó una gota del líquido sobre el porta-objetos de un microscopio. Las muestras se extrajeron inmediatamente después de la producción, después de 6 h, 24 h, y 4 días después de la producción, conservándolas en un refrigerador a una temperatura de 4 hasta 8°C. Todas las fotografías muestran un sistema intacto, sin degradación detectable de los componentes. La suspensión obtenida prácticamente no sufrió modificación alguna en función del tiempo de almacenamiento; por consiguiente, la suspensión permaneció estable también después de 4 días, siendo plenamente utilizable.

Ejemplo 2

Se debía comprobar la influencia del valor de pH alcalino y del disolvente sobre la estabilidad del penetamato. Con este objetivo, se investigaron con un método de HPLC especialmente desarrollado una suspensión según la invención, preparada a partir de meloxicam/hidroyoduro de penetamato en etanol/agua (solución de muestra), y una solución de comparación, obtenida de acuerdo con la preparación habitual de los dos componentes de Ingel-Mamyzin®: disolvente + sustancia seca, determinándose en cada caso el contenido en penetamato, meloxicam e impurezas II. En relación con la impureza II, se trata de un producto de degradación de meloxicam, a saber, 2-amino-5-metil-tiazol, en el cual un incremento del contenido indica una creciente degradación.

(a) Método de HPLC

Se utilizó el siguiente método de HPLC:

Columna:	YMC ODS AQ, 120 Å, 3 µm, 150 x 4 mm, sin pre-columna
Caudal:	0,8 ml/min
Temperatura:	40°C
Detección:	260 nm
DAD:	Control de pureza máxima, registro a 190-600 nm
Vol. de inyección.:	10 µl
Fase móvil:	acetonitrilo/tampón (33/67, en volumen)
Tampón:	2,7 g (0,02 mol) de KH ₂ PO ₄ y 4,4 g (0,02 mol) de la sal sódica monohidrato del ácido 1-heptanosulfónico disueltos en aprox. 800 ml de agua bidestilada (categoría de HPLC). La solución se ajusta con ácido fosfórico conc. a pH = 3 y, a continuación, se enrasa hasta 1.000 ml.

(b) Preparación de la solución de comparación

(Ingel-Mamyzin®: Disolvente + sustancia seca)

La preparación de la solución de comparación se llevó a cabo según el procedimiento siguiente:

Preparación de la solución madre:

Se mezcla un frasco de sustancia seca de Ingel-Mamyzin® (5 g de hidroyoduro de penetamato) con 1 frasco de disolvente de Ingel-Mamyzin® (15,6 ml de agua, conservada con 23,4 mg de 4-hidroxibenzoato metílico por frasco), y bajo agitación vigorosa (aprox. 2 min), se disuelve de la mejor forma posible. Esta suspensión se transfirió cuantitativamente con acetonitrilo a un matraz calibrado de 100 ml, se mezcló con 20 ml de solución placebo (meloxicam al 2%), y se enrasó hasta 100,0 ml con acetonitrilo.

ES 2 300 027 T3

La dilución se llevó a cabo del modo siguiente:

1,0 ml de la solución madre recién preparada se diluyó hasta 50,0 ml con eluyente (acetonitrilo/tampón 33/67, en volumen). Se obtuvieron las siguientes concentraciones:

c(penetamato) = 1,0 mg/ml

c(4-hidroxibenzoato metílico) = 0,00468 mg/ml

(c) Preparación de la solución de muestra

Preparación líquida según la invención:

(sustancia seca de Ingel-Mamyzin® + meloxicam + disolvente)

La preparación de la solución de muestra tuvo lugar según el siguiente procedimiento:

Preparación de la solución madre:

Se mezcló 1 frasco de sustancia seca de Ingel-Mamyzin® (5 g de hidroyoduro de penetamato) con 15,6 ml de una solución al 2% de meloxicam, y se disolvió con agitación vigorosa (aprox. 2 min) de la mejor forma posible. Esta suspensión se transfirió cuantitativamente con acetonitrilo a un matraz calibrado de 100 ml, se mezcló con 20 ml de solución placebo (meloxicam al 2%), y se enrasó hasta 100,0 ml con acetonitrilo.

La dilución se llevó a cabo del modo siguiente:

1,0 ml de la solución madre recién preparada se diluyó hasta 50,0 ml con eluyente (acetonitrilo/tampón 33/67, en volumen). Se obtuvieron las siguientes concentraciones:

c(penetamato) = 1,0 mg/ml

c(meloxicam) = 0,0624 mg/ml

(d) Estudio de estabilidad

El estudio de la estabilidad de uso, es decir, la estabilidad de la suspensión inmediatamente después de la preparación, se llevó a cabo como una doble determinación en las soluciones de muestra y de comparación, bajo 2 condiciones de almacenamiento (refrigerador y temperatura ambiente), después de un período de tiempo predeterminado.

Los ensayos de HPLC para el contenido en penetamato, meloxicam e impureza II tuvieron lugar después de 0 (= inicio), 2 y 7 días, frente a una solución de calibración externa.

De acuerdo con el diseño del estudio, se extrajeron y desecharon, respectivamente, 1 ml de las soluciones de muestra y de comparación en los días 1, 2 y 5. En la evaluación se agregó la cantidad extraída a la concentración hallada. El diseño del estudio utilizado se representa en la Tabla 1:

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 300 027 T3

TABLA 1

Diseño del estudio utilizado

Parámetro	Inicio	1 día	2 días	5 días	7 días
2 hasta 8°C	x	se extrae y se desecha 1 ml	se extrae y se desecha 1 ml	se extrae y se desecha 1 ml	x
Aplicar 5 sol. comparativas (SS ¹ +disolvent e) y 5 sol. de muestra (SS+15,6 ml de sol. al 2% de meloxicam)	Preparar sen- das 2 solucio- nes madre y soluciones de muestra, y cro- matografiar	15,6 ml – 1 ml = 14,6 ml	14,6 ml – 1 ml = 13,6 ml	13,6 ml – 1 ml = 12,6 ml	Preparar y cro- matografiar sendas 2 solu- ciones madre y de muestra (queda 1 frasco como reserva)
15 hasta 25°C	-	se extrae y desecha 1 ml	x	Ensayo con- cluido	Ensayo con- cluido
Aplicar 3 sol. comparativas (SS+ disolven- te) y 3 sol. de muestra (SS+15,6 ml de sol. al 2% de meloxicam)	-	15,6 ml – 1 ml = 14,6 ml	Preparar y cromatografiar sendas 2 solu- ciones madre y de muestra (queda 1 frasco como reserva)		
Observación	Análisis de las soluciones comparativa y de muestra	-	Análisis de las soluciones comparativa y de muestra	-	Análisis de las soluciones comparativa y de muestra

¹)sustancia seca

(e) Preparación de la solución de calibración

Se evaluó frente a la siguiente solución de calibración (n = 2):

Preparación de la solución madre de impureza II:

Se disolvieron aprox. 2,4 mg de impureza II en 20,0 ml de agua bidestilada.

La concentración fue de c = 0,12 mg/ml.

Se pesaron aprox. 100 mg de penetamato y aprox. 6 mg de meloxicam en un matraz calibrado de 10 ml, se mezclaron, respectivamente, con 2 ml de acetonitrilo y solución placebo (meloxicam al 2%), y con 0,5 ml de solución madre de la impureza II (eventualmente, tratada en un baño de ultrasonidos), y se enrasó hasta 10,0 ml con acetonitrilo.

ES 2 300 027 T3

1,0 ml de esta solución se diluye con eluyente (acetonitrilo/tampón 33/67, en volumen) hasta 10,0 ml. Las concentraciones obtenidas fueron las siguientes:

c(penetamato) = 1,0 mg/ml

c(meloxicam) = 0,06 mg/ml

c(impureza II) = 0,0006 mg/ml.

(f) Resumen de los resultados

La siguiente Tabla 2 ofrece una visión global de los resultados (valores medios de una determinación doble con inyección doble) de los 3 analitos, en los tiempos de ensayo $t = 0, 2$ y 7 días.

TABLA 2

Resumen de los resultados

		Penetamato		Meloxicam		Impureza II	
		Sol. de comparación [%]	Sol. de muestra [%]	Sol. de comparación [%]	Sol. de muestra [%]	Sol. de comparación [%]	Sol. de muestra [%]
t = 0	TA ¹⁾	97,00	98,04	-	97,81	-	0,0001175
t = 2	TA ¹⁾	96,58	91,64	-	98,69	-	0,0001318
t = 7	Ref ²⁾	99,78	99,47	-	101,92	-	0,0001129

¹⁾Temperatura ambiente

²⁾Refrigerador

Los estudios de las muestras almacenadas a 2-8°C no mostraron, después de un período de almacenamiento de 7 días, ninguna reducción del contenido en penetamato y meloxicam.

En el almacenamiento a temperatura ambiente, el contenido en penetamato disminuyó en aprox. 6,4% en comparación con el ensayo inicial ($t = 0$). Los otros dos analitos, meloxicam e impureza II, demostraron ser estables.

Para el control de la pureza máxima, se registraron espectros DAD en el intervalo de longitud de onda de 190 hasta 600 nm, y se calculó el factor de correspondencia. Con el factor de correspondencia > 900, está garantizada la pureza máxima. Todos los factores de correspondencia fueron superiores a 900.

REIVINDICACIONES

1. Preparación líquida para medicina veterinaria, que contiene:

- como primer principio activo, meloxicam,
- como segundo principio activo, hidroyoduro de penetamato, y
- al menos un disolvente.

2. Preparación líquida según la reivindicación 1, **caracterizada** porque meloxicam está presente disuelto en el disolvente.

3. Preparación líquida según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque el disolvente se selecciona del grupo compuesto por alcohol, agua, y una mezcla de alcohol/agua.

4. Preparación líquida según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, **caracterizada** porque el alcohol representa etanol.

5. Preparación líquida según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque el disolvente es una mezcla de etanol/agua, con una relación de etanol a agua de 1:7 hasta 1:5,7.

6. Preparación líquida según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque la preparación presenta 0,2 hasta 0,5 g de hidroyoduro de penetamato por ml de formulación final.

7. Preparación líquida según una de las reivindicaciones 1 a 6 precedentes, **caracterizada** porque meloxicam se encuentra presente en la preparación líquida en una cantidad de 0,2 hasta 0,4 g por ml.

8. Preparación líquida según una de las reivindicaciones 1 a 7 precedentes, **caracterizada** porque en la preparación se encuentran presentes uno o múltiples coadyuvantes habituales.

9. Preparación líquida según una de las reivindicaciones 1 a 8 precedentes, **caracterizada** porque la preparación representa una solución inyectable por vía intramuscular.

10. Procedimiento para la producción de la preparación según una de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende las etapas de:

- (a) disolver meloxicam en un disolvente;
- (b) añadir hidroyoduro de penetamato a la solución obtenida en la etapa (a), y
- (c) agitar la mezcla obtenida en la etapa (b), con la obtención de la preparación líquida en forma de una suspensión.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, **caracterizado** porque en la etapa (a) se utiliza ya una solución inyectable de meloxicam que es usual en el comercio.

12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 11, **caracterizado** porque el hidroyoduro de penetamato se utiliza en forma de sustancia seca.

13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 11 a 12, **caracterizado** porque la preparación líquida se elabora inmediatamente antes de su uso.

14. Uso de una preparación líquida según una de las reivindicaciones 1 a 9, para la producción de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades en animales, seleccionadas de las indicaciones: enfermedades de las vías respiratorias en bovinos y vacas, diarreas en terneros, mastitis, mastitis aguda de vacas lecheras, síndrome de mastitis-metritis-agaláctica del cerdo, parálisis no infecciosa del cerdo, prostatitis y síndrome de dolor crónico en la pelvis menor.

15. Uso según la reivindicación 14, **caracterizado** porque la enfermedad representa mastitis.

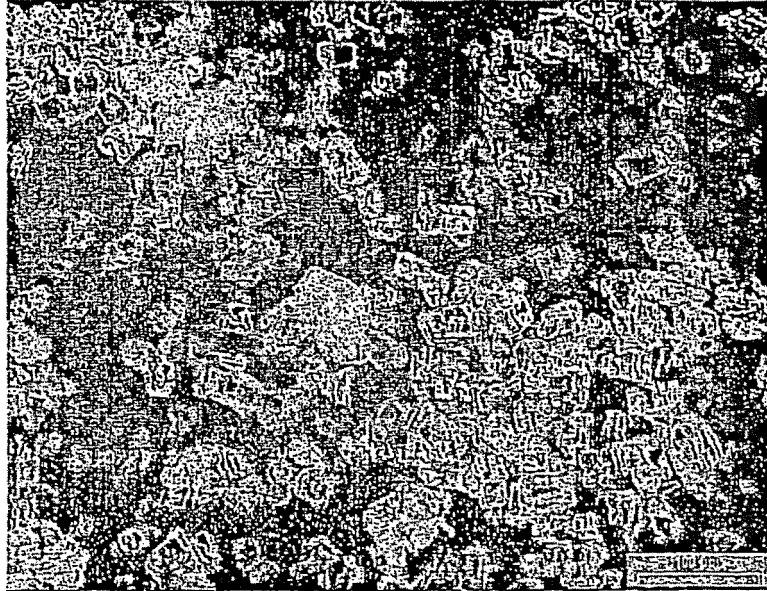


Figura 1

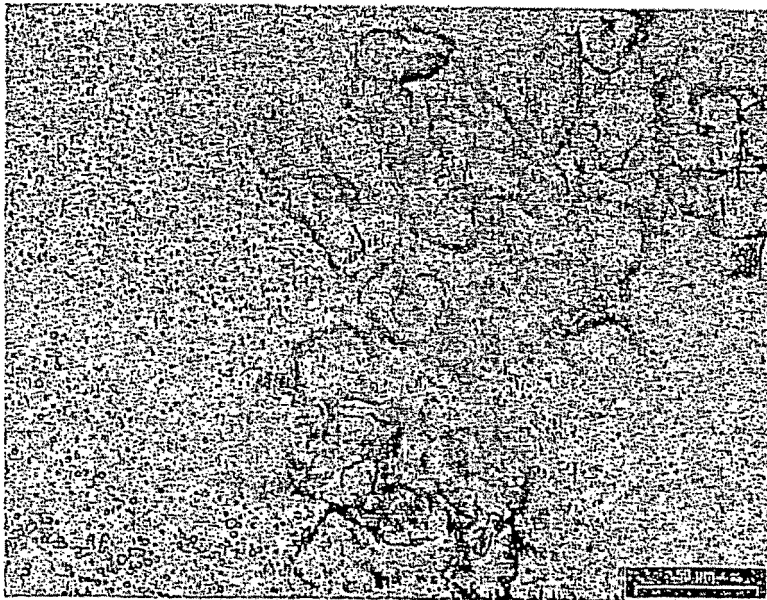


Figura 2

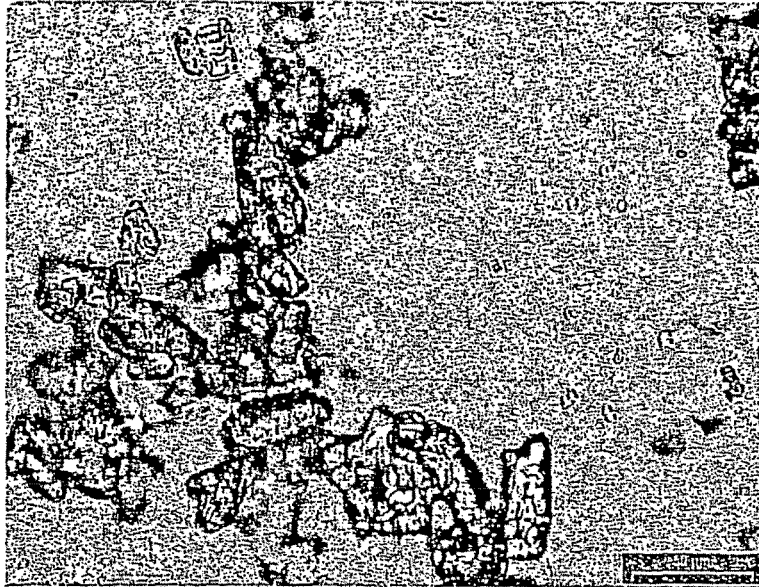


Figura 3

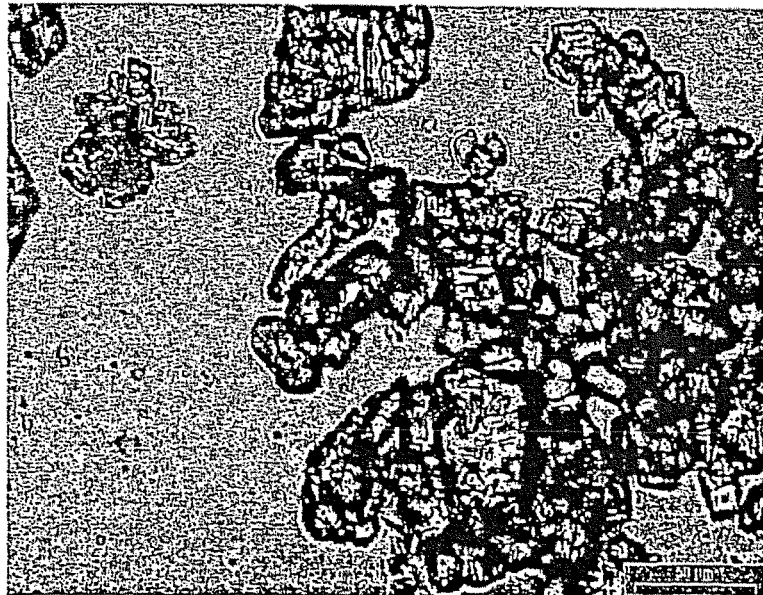


Figura 4

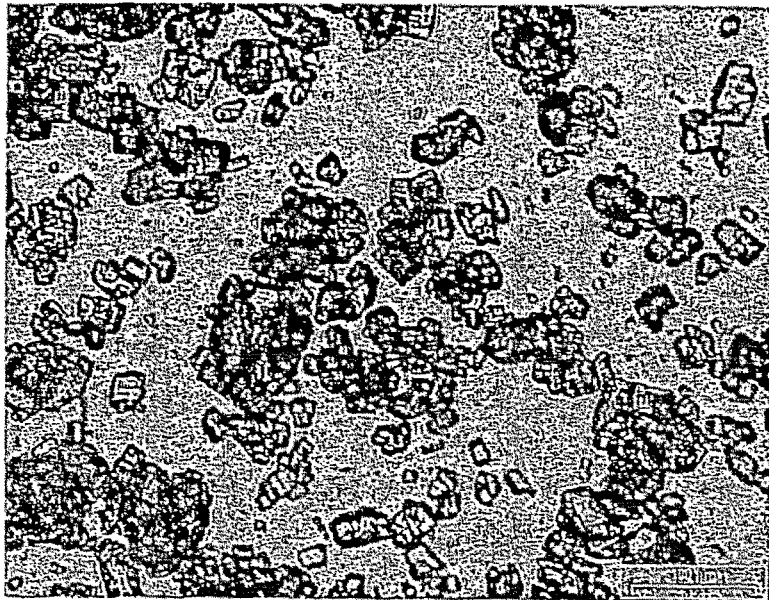


Figura 5