

DESCRIPCIÓN

Composición líquida que contiene pradofloxacin

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas en forma líquida que comprende pradofloxacin en una solución acuosa y ácido cítrico o tioglicerol como antioxidantes.

5 La estabilidad química de soluciones puede aumentar por ejemplo usando antioxidantes. La degradación oxidativa de un constituyente puede entonces evitarse. Esto es también habitual en soluciones para inyección, donde este es particularmente el caso. Es sabido que la pradofloxacin es generalmente sensible a la oxidación.

10 Asimismo, la pradofloxacin tiene una tendencia a precipitar de su solución. Este proceso es en ocasiones muy lento. Por ende esto no es simple y requiere mucho tiempo para determinar si determinada solución de pradofloxacin es estable al almacenarse.

15 Tales problemas se evitan en ocasiones por ejemplo eligiendo en cambio productos liofilizados que se reconstituyen poco antes de su uso. Los productos liofilizados, sin embargo, son difíciles de manejar en la práctica y con frecuencia solo tienen una vida útil, de la solución reconstituida, de no más de 4 semanas luego de la reconstitución, o deben descartarse directamente como resultado de la posibilidad de la formación de partículas. Por ende, una solución lista para su uso es ventajosa como solución para inyección.

20 Además es necesario que una cantidad adecuada de la fluoroquinolona ingresa al suero luego de la administración, ya que esto también se describe en WO 99/29322. Nuevamente, no es una cuestión de rutina con composiciones de fluoroquinolona inyectable y puede del mismo modo depender de la especie animal en cuestión.

25 También es deseable tener composiciones que permiten una alta concentración de pradofloxacin. Para una formulación parenteral a animales a menudo se prefiere la aplicación subcutánea o intramuscular. Los volúmenes para una aplicación s.c. o i.m. no pueden expandirse en volumen y es ventajoso inyectar volúmenes menores de 10 ml por sitio de inyección. Por ende las concentraciones de ingredientes activos como Pradofloxacin pueden tener que ser altas (p. ej. 10 a 30 %).

30 Asimismo, se encontró que las composiciones de pradofloxacin inyectables líquidas pueden mostrar decoloración que puede evitarse por un antioxidante. También se encontró que no es fácil encontrar antioxidantes adecuados que no solo evitan la oxidación de la pradofloxacin sino también no tienen ningún otro efecto no deseado.

35 Se han encontrado composiciones inyectables listas para su uso que contienen pradofloxacin que comprenden una concentración suficiente de la fluoroquinolona, que son estables y libres de formación de partículas al almacenarse en condiciones farmacéuticas, que en particular evitan la degradación oxidativa de pradofloxacin y mantienen el color de la solución durante el almacenamiento, que son bien toleradas y que tienen buena cinética en suero.

La invención por ende se refiere a:

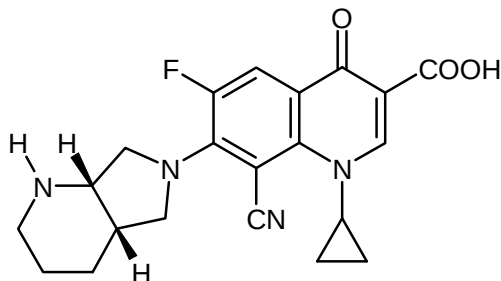
Una composición líquida que comprende:

- 40
- (a) 1 a 30 % (p/v) pradofloxacin
 - (b) 1 a 30 % (p/v) de un ácido
 - (c) 0,01 a 1 % (p/v) de un antioxidante que se selecciona de ácido cítrico y tioglicerol
 - (d) de ser adecuado, auxiliares y/o aditivos farmacéuticos adicionales

(e) y agua como solvente.

La invención se refiere además al uso de las composiciones líquidas mencionadas anteriormente en el tratamiento de infecciones bacterianas en animales.

- 5 El antibiótico de fluoroquinolona pradofloxacin se describe en WO 97/31001 como ácido 8-ciano-1-ciclopropil-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-il)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinacarboxílico (pradofloxacin), de la fórmula



El término pradofloxacin incluye sus sales, hidratos e hidratos de las sales.

- 10 La pradofloxacin ópticamente activa puede existir en forma de sus racematos o en formas enantioméricas. No solo los enantiómeros puros, sino también sus mezclas pueden emplearse de acuerdo con la invención. La pradofloxacin que se usa generalmente a efectos farmacéuticos es el isómero con el sustituyente S,S-pirrolidino-piperidina.

- 15 Las sales adecuadas son sales de adición de ácido y sales básicas farmacéuticamente útiles.

- Las sales farmacéuticamente útiles se entiende como, por ejemplo, las sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido galacturónico, ácido glucónico, ácido embónico, ácido glutámico o ácido aspártico. Asimismo, los compuestos de acuerdo con la invención pueden unirse a intercambiadores de iones ácidos o básicos. Las sales básicas farmacéuticamente útiles que pueden mencionarse son las sales de metales alcalinos, por ejemplo las sales de sodio o potasio, las sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo las sales de magnesio o calcio; las sales de zinc, las sales de plata y las sales de guanidinio.

- 25 Los hidratos se entienden como no solo los hidratos de la propia fluoroquinolona, sino también los hidratos de sus sales. Un ejemplo particular que puede mencionarse es el trihidrato de pradofloxacin estable (véase WO 2005/097789). De acuerdo con una realización preferida el trihidrato de pradofloxacin se usa en la preparación de las composiciones líquidas de acuerdo con la presente invención.

- 30 La pradofloxacin, siendo sólida, puede, en determinadas circunstancias, formar varias modificaciones de cristales; véase, WO 00/31076 (modificación de cristales B), WO 00/31075 (modificación de cristales A), WO 00/52010 (modificación de cristales C), WO 00/52010 (modificación de cristales D), WO 00/31077 (semi clorhidrato). Entre las formas de cristales del anhidrato de pradofloxacin se prefiere la modificación B.

- 35 Las composiciones líquidas de la presente invención contienen pradofloxacin a una concentración de 3 a 30 %, preferentemente 10 a 25 %, más preferentemente 15 a 25 %.

De acuerdo con una realización adicional las composiciones líquidas de la presente invención contienen pradofloxacin a una concentración de 5 a 15%, preferentemente 10 a 15%. Esta realización adicional se prefiere para animales con peso corporal moderado, p. ej. animales que al momento del tratamiento tienen un peso corporal de hasta aproximadamente 100 kg. En el caso de los animales con un peso corporal de más de aproximadamente 100 kg, la fluoroquinolona se emplea típicamente en una cantidad de 5 a 30 %, preferentemente 10 a 25% y especialmente preferentemente 15 a 25%. A menos que se indique de otro modo los datos en porcentajes se brindan, en cada caso, como p/v (es decir en g/100 ml de solución) y – en el caso de sales o hidratos - se calculan para referirse al contenido de pradofloxacin pura.

Las presentes composiciones deberían ser apenas o moderadamente ácidas. Típicamente tienen pH 5 o menor, preferentemente pH 2 a 4,8, más preferentemente pH 3 a 4,8.

En principio, una amplia variedad de ácidos puede usarse para ajustar el pH de las presentes composiciones líquidas. Sin embargo, se encontró que algunos ácidos que se usan típicamente en la técnica provocan efectos no deseados, en particular la precipitación de la pradofloxacin. Se encontró que los siguientes ácidos permiten solo bajas concentraciones de ingrediente activo y por ende no se prefieren para la presente composición: ácido aspártico, ácido glutámico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido clorhídrico.

Los ácidos que pueden usarse preferentemente de acuerdo con la invención son: ácido acético, ácido glucónico, gluconolactona, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido fosfórico o ácido propiónico. Se prefiere particularmente ácido glucónico o gluconolactona y ácido metanosulfónico. La concentración de los ácidos mencionados anteriormente en las presentes composiciones es 1 a 30 % (p/v), preferentemente 5 a 20 % (p/v), más preferentemente 5 a 15 % (p/v).

Gluconolactona significa en particular la glucono delta-lactona. En presencia de agua la glucono delta-lactona se hidroliza a ácido glucónico, con el equilibrio entre la forma de lactona y la forma de ácido establecida como equilibrio químico. Las altas concentraciones de agua, calor y alto pH desplazan el equilibrio al lado del ácido glucónico.

Para proteger la pradofloxacin de la oxidación se requiere un antioxidante. Sin antioxidante el color de la solución amarilla se vuelve parduzca o incluso parda, se producen cristales y potencialmente los productos de degradación forman pradofloxacin. Se encontró que no muchos antioxidantes son adecuados para proteger la pradofloxacin de la oxidación, p. ej. disulfito de sodio, glutatona, ácido tartárico o ácido ascórbico no son adecuados debido a que no pueden evitar la decoloración, provocan la formación de partículas o productos de degradación en la solución. El antioxidante en las presentes composiciones se selecciona de ácido cítrico y tioglicerol, se prefiere ácido cítrico. El tioglicerol preferido es 1-tioglicerol. La concentración del antioxidante en las composiciones es 0,01 a 1 % (p/v), preferentemente 0,05 a 0,5 % (p/v), más preferentemente 0,05 a 0,3 % (p/v).

Se encontró que otros antioxidantes eran menos eficaces o incluso ineficaces en la prevención de la decoloración de la composición.

La composición líquida contiene agua como solvente. De acuerdo con una realización el agua es el único solvente. De acuerdo con una realización adicional las sustancias miscibles en agua pueden agregarse como co-solventes, ejemplos que pueden mencionarse son glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, alcoholes tolerados como etanol, bencil alcohol o n-butanol, lactato de etilo, acetato de etilo, triacetina, N-metilpirrolidona, carbonato de propileno, propilenglicol, glicofurol, dimetilacetamida, 2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo, isopropilidenglicerol, o glicerina formal. Los co-solventes preferidos son etanol, bencil alcohol o n-butanol. También pueden utilizarse mezclas de más de un co-solvente.

Usualmente los co-solventes están presentes en concentraciones de hasta 50 % preferentemente 1 a 30 %, particularmente preferentemente 5 – 20 %

5 De acuerdo con una realización de la invención la composición líquida puede, aparte de agua o sustancias miscibles en agua, también contener aceites en forma de una emulsión como solvente. Entre estas, las sustancias que pueden mencionarse son los aceites vegetales, animales y sintéticos como aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja, triglicéridos de cadena media con una longitud de cadena de C₁₂-C₁₈, propilenglicol octanoato/decanoato o también parafina.

10 En las presentes composiciones líquidas el solvente se emplea generalmente a concentraciones de alrededor de 98 a 35%, 98 a 40 % o 98 a 45%, preferentemente de alrededor de 90 a 60 % o en una realización alternativa preferida de alrededor de 95 a 75 %, o especialmente preferentemente a 80 a 60 % o en una realización alternativa especialmente preferida a 94 a 80 %. Los datos en porcentajes se brindan, en cada caso, como p/v.

15 La composición líquida puede contener conservantes, por ejemplo alcoholes alifáticos como bencil alcohol, etanol, n-butanol, fenol, cresoles, clorobutanol, ésteres para-hidroxibenzoicos (en particular el metil y propil ésteres), sales o los ácidos libres de los ácidos carboxílicos, como ácido sórbico, ácido benzoico, ácido láctico o ácido propiónico, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio o cloruro de cetilpiridinio. Concentraciones típicas (conocidas por el
20 experto en la técnica) usadas en el área farmacéutica varían generalmente de 0,01 a 30 % (p/v). Para el etanol la concentración preferida es 10 a 30 % (p/v), particularmente preferentemente 15 a 25 % (p/v). Para el butanol, la concentración preferida es 0,1 a 10% p/v preferentemente 1 a 5 % (p/v). Para conservantes diferentes de etanol o butanol el rango de concentración preferida es de 0,01 a 5 % (p/v).

25 Según del tipo de formulación y de la forma de administración, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden contener aditivos y adyuvantes farmacéuticamente aceptables y habituales adicionales. Los ejemplos que se pueden mencionar son:

30 Emulsionantes, en particular para emulsiones, como, por ejemplo, Tween80 (Polisorbato 80), CremophorEL (aceite de castor polietoxilado), Solutol HS15 (Macrogol 15 Hidroxistearato) o Poloxamer188 (Poloxamer es el nombre internacional no patentado para copolímeros en bloque de óxido de etileno y metiloxirano). Iso-osmóticos, como, por ejemplo, cloruro de sodio, glucosa o glicerol.

35 Además de las fluoroquinolonas, las composiciones de acuerdo con la invención pueden comprender ingredientes activos farmacéuticos adicionales. Por ejemplo, las fluoroquinolonas pueden también emplearse en combinación con, por ejemplo, analgésicos, en particular lo que se conoce como AINE (sustancias antiinflamatorias no esteroideas). Tales AINE pueden ser, por ejemplo: meloxicam, flunixinina, ketoprofeno, carprofeno, metamizol o ácido (acetil)salicílico.

40 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden prepararse disolviendo los ingredientes en la fase acuosa. Preferentemente, el ácido se disuelve en agua primero, luego el antioxidante y luego la pradofloxacin y – si corresponde - se agregan otros ingredientes para formar una solución. De manera alternativa el antioxidante se disuelve en agua primero y luego se pradofloxacin y si corresponde - otros ingredientes
45 se agregan luego o junto con la pradofloxacin para formar una solución. Otro modo de preparación es agregar todos los ingredientes a la fase acuosa en una vez y disolverlos todos en un paso.

Para asegurar la mejor protección para la pradofloxacin contra la fabricación de oxidación puede realizarse en condiciones de gas inerte, p. ej. la aireación de nitrógeno o argón puede aplicarse durante la fabricación de la solución. Preferentemente un gas inerte como argón o nitrógeno se aplica a la fase acuosa antes de agregar pradofloxacin.

- 5 La solución se esteriliza p. ej. por filtración. La composición puede entonces llenarse en contenedores de empaque primario adecuado. Opcionalmente, uno o más pasos de este proceso puede realizarse en una atmósfera de gas inerte, p. ej. usando nitrógeno.

Las composiciones líquidas de acuerdo con la presente invención muestran una muy buena estabilidad física y química incluso a temperaturas elevadas de hasta 40°C.

- 10 En general, las preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son adecuadas para usar en humanos y animales. Se emplean preferentemente en el mantenimiento de animales y cría de animales en ganado, animales reproductores, animales de zoológico, animales de laboratorio, animales experimentales y mascotas.

- 15 El ganado y animales reproductores incluye mamíferos como, por ejemplo, bovinos, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos acuáticos, burros, conejos, gamos, renos, animales de pelo como, por ejemplo, visones, chinchillas, mapaches y aves como, por ejemplo, gallinas, gansos, pavos, patos, palomas y especies de aves para mantener las premisas domésticas y en zoológicos.

- 20 Los animales de laboratorio y experimentales incluyen ratones, ratas, cobayos, hámsters dorados, perros y gatos.

Las mascotas incluyen conejos, hámsters, cobayos, ratones, caballos, reptiles, especies de aves adecuadas, perros y gatos.

De acuerdo con una realización las composiciones líquidas de acuerdo con la invención pueden emplearse en mascotas, preferentemente pueden usarse en gatos o perros.

- 25 De acuerdo con una realización preferida las presentes composiciones se emplean en ganado como bovinos, ovejas, cerdos, cabras, caballos y búfalos. El ganado especialmente preferido es los bovinos y porcinos.

Por ende, de acuerdo con una realización particularmente preferida las presentes composiciones se emplean en ganado.

- 30 De acuerdo con una realización adicional particularmente preferida las presentes composiciones se emplean en porcinos.

La administración puede efectuarse profilácticamente o de otro modo terapéuticamente.

- 35 En principio las composiciones descritas en la presente pueden administrarse al organismo diana por diferentes rutas. Sin embargo preferentemente, pueden administrarse por vía parenteral, en particular por medio de una inyección (por ejemplo por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, intramamaria, intraperitoneal). Se prefiere la inyección subcutánea o intramuscular.

- 40 Las dosificaciones típicas se encuentran en el intervalo de alrededor de 5 a 20 mg/kg de animal diana. Con respecto al esquema de tratamiento una aplicación puede ser suficiente pero la aplicación en dos o más días puede ser necesaria según las circunstancias y la enfermedad. Generalmente la aplicación es en días consecutivos.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se distinguen por la buena solubilidad de la sustancia activa y buena estabilidad física y química en condiciones de

almacenamiento farmacéuticamente relevantes. Asimismo, tienen buena tolerancia y cinética en suero adecuada en animales, en particular tras la administración parenteral.

Ejemplos

Los porcentajes en todos los ejemplos se brindan como % (p/v). En todos los ejemplos el valor de pH se ajusta a un pH de 4,4 a 4,8 con las cantidades necesarias del ácido (indicado como "q.s.")

Ejemplo 1

20% Pradofloxacin (usada como 22,73% trihidrato de pradofloxacin)
 q.s. (7 a 13%) gluconolactona
 0,1% ácido cítrico
 Ad 100% agua

Ejemplo 2

20% Pradofloxacin (usada como 22,73% trihidrato de pradofloxacin)
 q.s. (7 a 13%) gluconolactona
 0,3% ácido cítrico
 Ad 100% agua

Ejemplo 3

10% Pradofloxacin (usada como 22,73% trihidrato de pradofloxacin)
 q.s. (4 a 8%) gluconolactona
 0,1% ácido cítrico
 Ad 100% agua

Ejemplo 4

5% Pradofloxacin (usada como 22,73% trihidrato de pradofloxacin)
 q.s. (1 a 5%) gluconolactona
 0,1% ácido cítrico
 Ad 100% agua

Ejemplo 5

20% Pradofloxacin (usada como 22,73% trihidrato de pradofloxacin)
 q.s. (7 a 13%) gluconolactona
 0,1% tioglicerol
 Ad 100% agua

Ejemplo 6

20% Pradofloxacin (usada como 22,73% trihidrato de pradofloxacin)
 q.s. (7 a 13%) gluconolactona
 0,3% tioglicerol
 Ad 100% agua

Ejemplo 7

20% Pradofloxacin (usada como 22,73% trihidrato de pradofloxacin)
 q.s. (7 a 13%) gluconolactona
 0,1% ácido cítrico
 0,1% tioglicerol Ad 100% agua

Ejemplo 8

20% Pradofloxacin (usada como 22,73% trihidrato de pradofloxacin)
 q.s. (3 a 5%) ácido metanosulfónico

0,1% ácido cítrico
Ad 100% agua

Ejemplo 9

15% Pradofloxacin (usada como 22,73% trihidrato de pradofloxacin)
q.s. (2 a 4%) ácido metanosulfónico
0,1% ácido cítrico
Ad 100% agua

Ejemplo 10

5% Pradofloxacin (usada como 22,73% trihidrato de pradofloxacin)
q.s. (0,5 a 2%) ácido metanosulfónico
0,1% ácido cítrico
Ad 100% agua

Pruebas de estabilidad:

1. Color:

Las formulaciones se colocaron en almacenamiento a diferentes temperaturas. El color de cada solución se observó visualmente y se tomaron fotografías para la documentación:

Tabla 1

Resultados luego de 10 meses de almacenamiento a 25 °C o 6 meses de almacenamiento a 40 °C			
La solución amarilla sin cambios de color o con mínimos cambios de color:	Solución amarilla con cambios de color significativos no aceptables:	Solución amarilla con formación de partículas no aceptable:	Solución amarilla con formación no aceptable de subproductos:
Ejs. 1, 2 (ácido cítrico), Ejs. 5, 6 (tioglicerol)	Composiciones similares* con ácido ascórbico, ascorbato de sodio, EDTA, glutatona	Composiciones similares* con ácido tartárico	Composición similar* con disulfito de sodio

* Composiciones similares tuvieron 0,05, 0,1 o 0,15 % (p/v) del respectivo antioxidante

2. Estabilidad de almacenamiento (HPLC):

Las formulaciones con ácido cítrico o tioglicerol como antioxidantes se fabricaron, colocaron en almacenamiento a temperatura elevada y se analizaron por HPLC (contenido de pradofloxacin y subproductos).

Tabla 2: Resultados para el ejemplo 1 (0,1% ácido cítrico)

Parámetro	Inicio	4 semanas	8 semanas
<u>temperatura de almacenamiento</u>		40°C	40°C

ensayo ácido cítrico	0,10	0,10	0,10
ensayo Prado % [p/v]	20,3	-	19,7
NK1 - inespec., RT1.3 [%]		-	0,20
NK2 - inespec., RT1.65 [%]		-	< 0,01
NK3 - inespec., RT2.17 [%]		-	0,13
NK4 - inespec., RT2.39 [%]		-	--
NK* - inespec., RT2.55 [%]		-	--
color [visual]	amarillo	amarillo	amarillo
color [Ph. Eur.]	GY1	GY1	GY1

NK = impureza inespecífica (% relativo a a.i.); RT = tiempo de retención (min.)

- 5 Las formulaciones fabricadas de acuerdo con el ejemplo 1 permanecen estable con respecto al contenido de ácido cítrico y pradofloxacin. Los cambios en la concentración de pradofloxacin luego de 8 semanas se encuentran dentro de la tolerancia del método analítico, la concentración luego de 8 semanas se encuentra dentro de la memoria descriptiva pretendida. Sin embargo, las impurezas a un bajo nivel pueden encontrarse a 40 °C luego de 8 semanas. La formulación almacenada a 40 °C permanece amarilla, el color no cambia (sin decoloración), lo que muestra la aptitud del antioxidante elegido.

- 10 Tabla 5: Resultados para el ejemplo 5 (0,1 % tioglicerol)

Parámetro	Inicio	4 semanas	8 semanas
<u>temperatura de almacenamiento</u>		40°C	40°C
ensayo tioglicerol 1 %[p/v]	0,10	0,05	0,02
ensayo tioglicerol 2 %[p/v]	0,01	0,05	0,08
sum tioglicerol 1+2 %[p/v]	0,11	0,10	0,09
ensayo Prado % [p/v]	20,4	-	19,8
NK1 - inespec., RT1.3 [%]		-	0,20
NK2 - inespec., RT1.65 [%]		-	< 0,01
NK3 - inespec., RT2.17 [%]		-	0,12
NK4 - inespec., RT2.39 [%]		-	--
NK* - inespec., RT2.55 [%]		-	0,06
color [visual]	amarillo	amarillo	amarillo
color [Ph. Eur.]	GY1	>GY1	GY1

NK = impureza inespecífica (% relativo a a.i.); RT = tiempo de retención (min.)

“tioglicerol 2” = producto de oxidación de tioglicerol

5 Las formulaciones fabricadas de acuerdo con el ejemplo 5 permanecen estables con respecto al contenido de pradofloxacin pero muestran una disminuci3n de tioglicerol 1 de 0,1 % a 0,02 % seg3n lo esperado para el antioxidante. Las impurezas a bajos niveles pueden encontrarse a 40 3C luego de 8 semanas. La formulaci3n almacenada a 40 3C permanece amarilla, el color no cambia (sin decoloraci3n), lo que muestra la aptitud del antioxidante elegido.