

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 700**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/10** (2007.01)  
**A61K 47/14** (2007.01)  
**A61K 47/24** (2006.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)  
**A61K 47/44** (2007.01)  
**A61K 31/545** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2009 PCT/US2009/064978**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.05.2010 WO10059717**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2009 E 09764376 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2367572**

54 Título: **Formulaciones que comprenden ceftiofur y alcohol bencílico**

30 Prioridad:

**19.11.2008 US 116031 P**  
**04.12.2008 US 119764 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.12.2018**

73 Titular/es:

**MERIAL, INC. (100.0%)**  
**3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500**  
**Duluth, GA 30096, US**

72 Inventor/es:

**RAZZAK, MAJID;**  
**JOHNSON, ALAN;**  
**GOSWAMI, JITENDRA y**  
**AWASTHI, ATUL**

74 Agente/Representante:

**SALVÀ FERRER, Joan**

ES 2 693 700 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

Formulaciones que comprenden ceftiofur y alcohol bencílico

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a mejoras en el campo de los recursos veterinarios y más particularmente a mejoras en relación con formulaciones que comprenden ceftiofur y alcohol bencílico.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Ceftiofur es un antibiótico de cefalosporina, que se administra a ganado vacuno y porcino para el control de infecciones bacterianas del tracto respiratorio. Se utiliza en la medicina veterinaria como la sal de sodio y la sal de clorhidrato. Se administra por vía intramuscular al ganado vacuno y cerdos. También se pretende utilizar como ácido libre cristalino para la administración intramuscular y subcutánea en ganado vacuno y porcino. Ceftiofur es mal absorbido después de la administración oral, mientras que se absorbe rápidamente después de la administración intramuscular. La inyección intramuscular de clorhidrato de ceftiofur es una suspensión oleosa.

Se hace referencia a la solicitud de patente US No. de serie 10/211.580 presentada el 5 de agosto de 2002, que se publicó como la publicación de Estados Unidos No. 20040022815 el 5 de febrero de 2004, ahora abandonada, que describe una suspensión oleosa que comprende ceftiofur.

También se hace referencia a US 5.736.151 que describe una suspensión en aceite que contiene una cefalosporina con agua añadida y US 20040022815 que describe una suspensión oleosa de ceftiofur que comprende un potenciador de la resuspensión. En una realización, el potenciador de la resuspensión se selecciona de aceite vegetal hidrogenado con polioxilo, aceite vegetal con polioxilo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles.

Una suspensión es una clase o tipo particular de sistema de dispersión en la que la fase interna o suspendida se dispensa de manera uniforme con agitación mecánica a través de la fase externa en particular, llamada el medio o vehículo de suspensión. La fase interna consiste en una distribución homogénea o heterogénea de partículas sólidas que tienen un intervalo específico de tamaños, y estas partículas se mantienen de manera uniforme en el tiempo en todo el vehículo de suspensión con la ayuda de uno solo o una combinación particular de agentes de suspensión.

Las tres clases generales de suspensiones farmacéuticas se administran son suspensiones administradas por vía oral, suspensiones aplicadas externamente (tópicas) y suspensiones inyectables (parenterales) (Ref: A Martin & P Bustamante, Coarse Dispersion in physical pharmacy 45ª Ed. Lea y Febiger, Philadelphia, 1993, pág. 117-124). Las suspensiones parenterales se diseñan para administración intramuscular, intradérmica, intralesional, intraarticular o subcutánea. Los vehículos comunes para suspensiones parenterales incluyen solución de cloruro sódico conservada o un aceite vegetal parenteralmente aceptable (Ref. JB Partnoff, EM Cohen & MH Henlay, Development of Parenteral and Sterile ophthalmic suspensions – The R & D Approach, Bull. Parenter. Drug Assoc 3: 136-143 (1977)).

La estabilidad química de las suspensiones farmacéuticas se complica por los factores que afectan a la estabilidad física de dichas suspensiones. Dado que una suspensión existe en más de un estado (líquido y sólido), hay diferentes maneras en que el sistema puede experimentar un cambio químico o físico (Ref: T Higuchi, Some physical chemical aspects of suspension formulation, J. Am. Pharm. Assoc Sci Ed; 47: 657-660 (1958)). Haines & Martin, Hiestand y Econow y colaboradores (Ref. J. Pharm Sci, 61; 268-272, (1972) y J. Pharm Sci, 52; 757-762, 1031-1038, (1963)) acreditan, en general, el establecimiento del concepto de partícula estructurada o suspensión farmacéutica floculada.

La floculación se refiere a la formación de una agregación suelta de partículas discretas unidas en una estructura similar a una red, ya sea por absorción física de macromoléculas, puentes durante la interacción química, o cuando las fuerzas de atracción de Van der Waals de mayor rango superan la fuerza de repulsión de menor rango. En la aglomeración, un gran número de partículas se unen estrechamente entre sí como agregados, ya sea en un estado seco o líquido. La coagulación o floculación se refiere a la masificación de partículas en un estado líquido solo y a veces en forma de una estructura de gel fluido.

Las principales ventajas de los sistemas floculados estables son las siguientes. Los agregados tienden a romperse fácilmente bajo la aplicación de una pequeña cantidad de esfuerzo de cizalla, tal como agitación suave de una botella o vial o mediante el flujo a través de un pequeño orificio (aguja hipodérmica y jeringa). A diferencia de los sistemas desfloculados, la floculación estable se asentará rápidamente y puede resuspenderse fácilmente incluso después de reposar durante un período de tiempo prolongado de almacenamiento. La floculación estable se puede producir, si se requiere, mediante el empleo de técnicas asépticas utilizando los componentes del vehículo que son seguros para la inyección intramuscular.

65

Hay varios procedimientos de producción de suspensiones farmacéuticas floculadas. La elección del procedimiento depende de las propiedades del fármaco y de la clase de suspensión deseada.

5 Un aspecto de la presente invención se basa en la observación de los solicitantes de que cuando se añade un potenciador de la resuspensión a la suspensión oleosa, la capacidad de resuspensión de las partículas suspendidas se mejora de manera espectacular, dando así una estabilidad física mejorada a la suspensión oleosa.

10 Se han utilizado varias formulaciones de antibióticos en un intento de prevenir/tratar la enfermedad respiratoria bovina (BRD), cuya enfermedad es el problema de salud más importante de la industria de la carne. El ganado parece ser muy susceptible a trastornos respiratorios. Una razón es que el tracto respiratorio bovino es pequeño en relación al tamaño del cuerpo. Las pequeñas ventanas de la nariz limitan el flujo de aire, lo que aumenta el esfuerzo respiratorio. Un paso estrecho de la garganta puede fácilmente secarse e irritarse, permitiendo que los virus y las bacterias lo invaden.

15 Hay muchos organismos que contribuyen a la incidencia de la Enfermedad Respiratoria Bovina (BRD). Las entidades virales incluyen Rino-traqueítis bovina infecciosa (IBR), diarrea viral bovina (BVD), virus respiratorio sincitial bovino (BRSV) y virus de la parainfluenza (Ply). Las bacterias involucradas en BRD incluyen *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus*, *Mycoplasma* y *Actinomyces pyogenes*.

20 Se produce una serie compleja de sucesos que se asocian habitualmente con BRD. Los terneros se estresan por el destete, transporte, procesamiento, condiciones meteorológicas adversas y el hacinamiento. Este estrés compromete los mecanismos de defensa del sistema inmunitario. Los virus invaden la nariz y los pulmones debido a las barreras inmunitarias debilitadas. Los virus dañan el epitelio de las vías respiratorias superiores y comprometen la eficacia del aparato mucociliar, que barre las partículas (bacterias, polvo, moho y polen) hacia arriba y lejos de los pulmones. Esta falta de aclaramiento ciliar permite el sobrecrecimiento de habitantes respiratorios normales, así como de patógenos bacterianos. Los invasores bacterianos secundarios se trasladan, proliferan y potencialmente pueden causar la muerte si la enfermedad no se detecta y se trata adecuadamente.

30 La prevención de la BRD es mucho más exitosa y económicamente viable que el tratamiento. Un protocolo de tratamiento ideal debe incluir la vacunación de estos terneros de dos semanas antes de su transporte para permitir el desarrollo de una respuesta inmunitaria adecuada, y para minimizar el estrés previo al transporte. Los terneros deben recibir una vacuna de refuerzo una vez que lleguen a su destino. La vacunación lanzará simplemente una respuesta inmunitaria en un sistema inmunitario saludable. Los animales que están inmunocomprometidos han obstaculizado seriamente esta respuesta.

35 La identificación de los agentes causantes de BRD a menudo puede ser difícil y frustrante. La necropsia generalmente revela lesiones características de una infección bacteriana secundaria, es decir, *Pasteurella haemolytica*. Las lesiones características de un agente viral primario están a menudo ausentes debido a las lesiones del agente bacteriano en el momento de la muerte. Los intentos de aislamiento viral suelen ser negativos. El tratamiento con antibióticos de estos animales antes de la muerte dificulta la capacidad de aislar las bacterias y puede afectar en las pruebas de sensibilidad.

45 Sigue habiendo una necesidad de tratamientos eficaces de la enfermedad respiratoria bovina en el ganado. Formulaciones de antibióticos novedosas con mayor eficacia ayudarían a resolver esta necesidad de hace tiempo. En algunos casos, se han combinado con éxito agentes antiinflamatorios con agentes antibióticos para producir una formulación con una eficacia mejorada contra patógenos. Uno de dichos agentes antiinflamatorio no esteroideo, ketoprofeno, se puede utilizar como un complemento al antibiótico de cefalosporina ceftiofur en el tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina. Sin embargo, según el conocimiento de los solicitantes en el momento de presentación de la presente solicitud, nadie había fabricado una formulación adecuadamente eficaz que comprenda tanto el ceftiofur como agentes activos de ketoprofeno. La disponibilidad de un producto inyectable que contiene ambos ingredientes activos, que reduciría la necesidad de múltiples inyecciones, se considera como ventajosa.

55 La cita o identificación de cualquier documento en esta solicitud no es una admisión de que dicho documento está disponible como técnica anterior a la presente invención.

**CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION**

60 La presente invención proporciona formulaciones que comprenden ceftiofur en combinación con alcohol bencílico que son útiles para tratar o prevenir trastornos respiratorios bovinos. La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de los solicitantes de que la adición de alcohol bencílico a una formulación de clorhidrato de ceftiofur oleosa dio lugar a una suspensión floculada que se pueden resuspender más fácilmente en comparación con una formulación de clorhidrato de ceftiofur HCl oleosa sin alcohol bencílico.

65 En una realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a una formulación veterinaria o farmacéuticamente aceptable que comprende: una suspensión inyectable de una cantidad eficaz de ceftiofur o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un vehículo de aceite biocompatible; un agente humectante o dispersante que comprende una lecitina que contiene un mínimo de 90,0% de fosfatidilcolina hidrogenada, un máximo de 4,0% de lisofosfatidilcolina hidrogenada y un máximo de 2% de aceite o triglicéridos; y al menos un agente floculante o potenciador de la capacidad de resuspensión, y en la que el al menos un agente floculante o potenciador de la capacidad de resuspensión comprende al menos alcohol bencílico; en la que el alcohol bencílico está presente en una cantidad del 1% al 5% p/v.

En otra realización del primer aspecto, el ceftiofur es ventajosamente clorhidrato de ceftiofur. En algunas realizaciones, el ceftiofur puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% p/v. En una realización más ventajosa, el ceftiofur puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 5% p/v como la sal de clorhidrato. Preferiblemente, el ceftiofur puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 5,35% p/v como la sal de clorhidrato.

El agente humectante o dispersante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) basado en el volumen total de la formulación. Más habitualmente, el agente humectante o dispersante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 0,5% (p/v), de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 0,1% (p/v), o de aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 0,2% (p/v). Preferiblemente, el agente humectante o dispersante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,05% p/v. El agente humectante o dispersante comprende PHOSPHOLIPON 90H. En una realización, el PHOSPHOLIPON 90H puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,10% p/v, y aún más ventajosamente, aproximadamente de 0,05% p/v.

En aún otra realización del primer aspecto, el agente floculante o potenciador de la capacidad de resuspensión puede comprender además propilenglicol. El propilenglicol está presente habitualmente en una cantidad de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v). Más habitualmente, el propilenglicol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% (p/v) o de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5% (p/v). Ventajosamente, el propilenglicol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,25% p/v.

El alcohol bencílico está presente en una cantidad de 1% a 5% p/v. En particular, el alcohol bencílico puede estar presente en una cantidad de 1%, aproximadamente 2% o aproximadamente 3% p/v.

En otra realización, las formulaciones de la presente invención pueden comprender clorobutanol. En algunas realizaciones, el clorobutanol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% p/v. Más habitualmente, las formulaciones pueden incluir clorobutanol en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1% p/v. Preferiblemente, las formulaciones pueden contener clorobutanol en una cantidad de aproximadamente 0,5% p/v.

En otra realización ventajosa del primer aspecto, el vehículo de aceite biocompatible puede comprender aceite de semilla de algodón.

En otra realización ventajosa del primer aspecto, la presente invención se refiere a una formulación que comprende (a) clorhidrato de ceftiofur, (b) alcohol bencílico (c) una lecitina que contiene un mínimo de 90,0% de fosfatidilcolina hidrogenada, un máximo de 4,0% de lisofosfatidilcolina hidrogenada y un máximo de 2% de aceite o triglicéridos, (d) monooleato de sorbitán, (e) propilenglicol y (f) de aceite de semilla de algodón.

En una realización particularmente ventajosa del primer aspecto, la presente invención se refiere a una formulación en la que (a) el clorhidrato de ceftiofur puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 5,35% p/v, (b) el alcohol bencílico puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 3% p/v, (c) una lecitina que contiene un mínimo de 90,0% de fosfatidilcolina hidrogenada, un máximo de 4,0% de lisofosfatidilcolina hidrogenada y un máximo de 2% de aceite o triglicéridos puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,05% p/v, (d) el monooleato de sorbitán puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,15% p/v, (e) el propilenglicol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,25% p/v y (f) el aceite de semilla de algodón puede ser presente en una cantidad de hasta aproximadamente 100% p/v.

También se describe en el presente documento (sin ser parte de la presente invención) un procedimiento para mejorar la capacidad de resuspensión de una formulación a base de aceite que comprende la adición de alcohol bencílico a la formulación a base de aceite, mejorando así la capacidad de resuspensión. Ventajosamente, la formulación a base de aceite puede ser una formulación de ceftiofur.

También se describe en el presente documento (sin ser parte de la presente invención) el descubrimiento del solicitante de que una formulación que comprende una cantidad eficaz de ceftiofur y ketoprofeno es eficaz en el ganado vacuno para el tratamiento y/o prevención de la enfermedad respiratoria bovina (BRD).

Por lo tanto, en el presente documento se describe (sin ser parte de la presente invención) una formulación que puede comprender (a) ceftiofur y (b) ketoprofeno.

También se describe (sin ser parte de la presente invención) una formulación que puede comprender (a) ceftiofur, (b) ketoprofeno, (c) agente o agentes humectantes y/o dispersantes, (d) un conservante, (e) un agente floculante o potenciador de la capacidad de resuspensión y (f) un vehículo de aceite biocompatible.

El ceftiofur puede clorhidrato de ceftiofur. El ceftiofur puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% p/v a aproximadamente 10% p/v, de aproximadamente 1% p/v a aproximadamente 8% p/v, ventajosamente de aproximadamente 2% p/v a aproximadamente 7% p/v, y más ventajosamente, aproximadamente 5% p/v. El ketoprofeno puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% p/v a aproximadamente 30% p/v, de aproximadamente 5% p/v a aproximadamente 25% p/v, ventajosamente de aproximadamente 10% p/v a aproximadamente 20% p/v, y más ventajosamente, aproximadamente el 15% p/v.

El agente humectante o dispersante puede comprender una fosfatidilcolina hidrogenada, una lisofosfatidilcolina hidrogenada, un mono-diglicérido, propilenglicol, un triglicérido o combinaciones de los mismos. Uno de los agentes humectantes o dispersantes puede comprender monooleato de sorbitán. Los agentes humectantes o dispersantes pueden estar presentes en cantidades de acuerdo con lo descritos anteriormente para la presente invención.

El conservante puede comprender alcohol bencílico o clorobutanol.

El agente floculante o potenciador de la capacidad de resuspensión puede comprender propilenglicol.

El vehículo de aceite biocompatible puede comprender un éster de ácido caprílico, un éster de ácidos grasos cápricos, propilenglicol o una combinación de los mismos. Ventajosamente, el aceite biocompatible puede ser MIGLYOL 840.

El alcohol bencílico, clorobutanol, propilenglicol, ésteres de ácido caprílico o ácidos grasos cápricos y MIGLYOL 840 pueden estar presentes en la formulación en las mismas cantidades tal como se describió anteriormente para la presente invención.

Una formulación (que no es parte de la presente invención) puede comprender: (a) ceftiofur, (b) ketoprofeno, (c) PHOSPHOLIPON 90H, (d) alcohol bencílico o clorobutanol, (e) monooleato de sorbitán, (f) propilenglicol y (g) MIGLYOL 840.

También se describe una formulación (que no es parte de la presente invención) en la que (a) el ceftiofur puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 5% p/v, (b) el ketoprofeno puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 15% p/v, (c) el PHOSPHOLIPON 90H puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,05% p/v, (d) el alcohol bencílico puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1% p/v y/o el clorobutanol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,5% p/v, (e) el monooleato de sorbitán puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,15% p/v, (f) el propilenglicol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,25% p/v y (g) el MIGLYOL 840 puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente 100% p/v.

En un segundo aspecto, la presente invención también se refiere a una formulación de la presente invención para usar en la prevención o el tratamiento de un trastorno o enfermedad respiratoria en un animal.

En una realización de este segundo aspecto de la presente invención, la formulación se formula para ser administrada mediante inyección.

Cabe indicar que en esta descripción y particularmente en las reivindicaciones y/o párrafos, los términos tales como "comprende", "comprendido", "que comprende" y similares pueden tener el significado que se le atribuye en la ley de patentes de Estados Unidos; por ejemplo, pueden significar "incluye", "incluido", "que incluye", y similares; y que términos tales como "que consiste esencialmente en" y "consiste esencialmente en" tienen el significado que se les atribuye en la ley de patentes de Estados Unidos, por ejemplo, permiten elementos no citados de manera explícita, pero excluyen elementos que se encuentran en la técnica anterior o que afectan a una característica básica o novedosa de la presente invención.

Estas y otras realizaciones se describen o son obvias a partir de y son abarcadas por la siguiente descripción detallada.

## **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

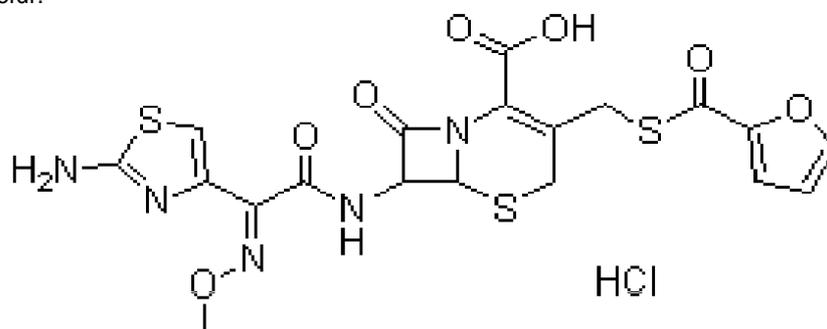
La siguiente descripción detallada, proporcionada a modo de ejemplo, pero que no pretende limitar la presente invención únicamente a las realizaciones específicas descritas, puede entenderse mejor conjuntamente con los dibujos adjuntos, en los que:

la figura 1 representa un diagrama esquemático de un proceso de fabricación (que no es parte de la presente invención).

**DESCRIPCIÓN DETALLADA**

La presente invención proporciona formulaciones que comprenden ceftiofur en combinación con alcohol bencílico. También se describen en el presente documento formulaciones (no según la presente invención) que comprenden ceftiofur en combinación con ketoprofeno. Las formulaciones que comprenden ceftiofur o ceftiofur y ketoprofeno en combinación con alcohol bencílico presentan propiedades de floculación mejoradas y son sustancialmente más fáciles de resuspender. Las formulaciones que comprenden ceftiofur y ketoprofeno proporcionan una mejor eficacia en el tratamiento y/o la prevención de trastornos respiratorios bovinos, en particular, de la enfermedad respiratoria bovina (BRD).

El ceftiofur es un antibiótico de cefalosporina que se puede administrar, por ejemplo, mediante inyección intramuscular o subcutánea a ganado vacuno y porcino para el control de infecciones bacterianas del tracto respiratorio. El ceftiofur se puede administrar como un compuesto neutro o como una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable. En una realización preferida, las formulaciones de la presente invención comprenden clorhidrato de ceftiofur.



**Fórmula molecular** :  $C_{19}H_{17}N_5O_7S_3$  HCl

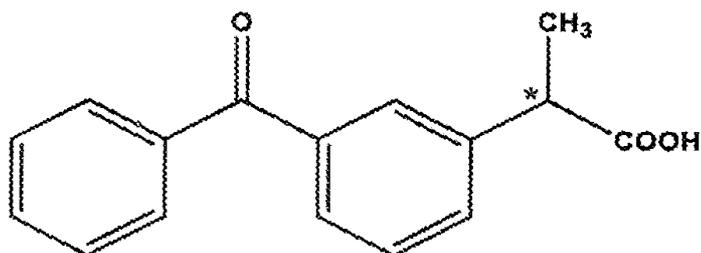
**Peso molecular** : 560.03

Número de registro CAS: 103980-44-5

En una realización, la dosificación de ceftiofur administrada a ganado mediante inyección intramuscular puede ser de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg de acuerdo con el peso del animal. En ciertas otras realizaciones, la dosificación de ceftiofur administrada a ganado mediante este modo de administración puede ser de aproximadamente 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,2 mg/kg, aproximadamente 0,3 mg/kg, aproximadamente 0,4 mg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 0,6 mg/kg, aproximadamente 0,7 mg/kg, aproximadamente 0,8 mg/kg, aproximadamente 0,9 mg/kg, aproximadamente 1,0 mg/kg, aproximadamente 1,1 mg/kg, aproximadamente 1,2 mg/kg, aproximadamente 1,3 mg/kg, aproximadamente 1,4 mg/kg, aproximadamente 1,5 mg/kg, aproximadamente 1,6 mg/kg, aproximadamente 1,7 mg/kg, aproximadamente 1,8 mg/kg, aproximadamente 1,9 mg/kg, aproximadamente 2,0 mg/kg, aproximadamente 2,1 mg o aproximadamente 2,2 mg/kg una vez al día durante tres días.

El clorhidrato de ceftiofur está disponible comercialmente y puede ser suministrado por diferentes proveedores incluyendo, por ejemplo, Orquid Chemical o Pharmaceuticals Ltd o Hisun Pharmaceutical Co. Ltd., entre otros. Las sales farmacéuticamente aceptables de ceftiofur incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, clorhidrato o bromhidrato. El ketoprofeno es un agente antiinflamatorio no esteroideo que se puede utilizar como un complemento al antibiótico de cefalosporina ceftiofur en el tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina. La disponibilidad de un producto inyectable que contiene ambos ingredientes activos, que reduciría la necesidad de múltiples inyecciones, se considera como ventajosa.

El ketoprofeno se puede administrar, por ejemplo, mediante inyección intravenosa o intramuscular en el ganado.



\* indica centro quiral

Fórmula molecular :  $C_{16}H_{14}O_3$

Peso molecular : 254.3

Número de registro CAS : 22071-15-4

Esta memoria contempla todas las formas de sal de ácido o base farmacéutica o veterinariamente aceptables de ceftiofur y ketoprofeno. El término "ácido" contempla todos los ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéutica o veterinariamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen ácidos minerales, tales como hidrácidos, tales como ácidos bromhídrico y clorhídrico, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos y ácidos nítricos. Los ácidos orgánicos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos y aromáticos farmacéutica o veterinariamente aceptables, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos y ácidos grasos. Los ácidos preferidos son ácidos carboxílicos alifáticos  $C_1$ - $C_{20}$  de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada, que están opcionalmente sustituidos por halógeno o por grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos aromáticos  $C_6$ - $C_{12}$ . Ejemplos de tales ácidos son ácido carbónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, ácidos  $\alpha$ -hidroxilo, tales como ácido glicólico y ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico y ácido salicílico. Ejemplos de ácidos dicarboxílicos incluyen ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido maleico. Un ejemplo de un ácido tricarboxílico es ácido cítrico. Los ácidos grasos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifático o aromáticos saturados o insaturados que tienen de 4 a 24 átomos de carbono farmacéutica o veterinariamente aceptables. Los ejemplos incluyen ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoléico y ácido fenilestérico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glicohéptónico, y ácido lactobiónico.

El término "base" contempla todas las bases inorgánicas u orgánicas farmacéutica o veterinariamente aceptables. Tales bases incluyen, por ejemplo, las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, tales como las sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las bases orgánicas incluyen las sales de hidrocarbilo amina y amina heterocíclica comunes, que incluyen, por ejemplo, las sales de morfolina y piperidina. Los derivados de éster y amida de estos compuestos, en su caso, también se contemplan.

En diversas realizaciones, el ceftiofur puede estar presente en la formulación en una cantidad de aproximadamente 0,01% p/v a aproximadamente 10% p/v, de aproximadamente 1% p/v a aproximadamente 8% p/v, ventajosamente de aproximadamente 2% p/v a aproximadamente 7% p/v, y más ventajosamente, aproximadamente 5% p/v.

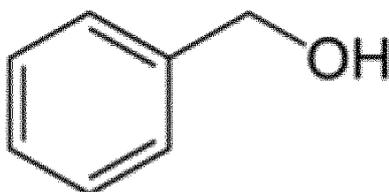
En las formulaciones descritas (no según la invención), la dosis de ketoprofeno se administra al ganado mediante inyección intramuscular es de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de acuerdo con el peso del animal. O la dosis de ketoprofeno administrada al ganado mediante inyección intramuscular puede ser de aproximadamente 1,0 mg/kg, aproximadamente 1,1 mg/kg, aproximadamente 1,2 mg/kg, aproximadamente 1,3 mg/kg, aproximadamente 1,4 mg/kg, aproximadamente 1,5 mg/kg, aproximadamente 1,6 mg/kg, aproximadamente 1,7 mg/kg, aproximadamente 1,8 mg/kg, aproximadamente 1,9 mg/kg, aproximadamente 2,0 mg/kg, aproximadamente 2,1 mg, aproximadamente 2,2 mg/kg, aproximadamente 2,3 mg/kg, aproximadamente 2,4 mg/kg, alrededor de 2,5 mg/kg, aproximadamente 2,6 mg/kg, aproximadamente 2,7 mg/kg, aproximadamente 2,8 mg/kg, aproximadamente 2,9 mg/kg, aproximadamente 3,0 mg/kg, aproximadamente 3,1 mg/kg, aproximadamente 3,2 mg/kg, sobre 3,3 mg/kg, aproximadamente 3,4 mg/kg, aproximadamente 3,5 mg/kg, aproximadamente 3,6 mg/kg, aproximadamente 3,7 mg/kg, aproximadamente 3,8 mg/kg, aproximadamente 3,9 mg/kg, aproximadamente 4,0 mg/kg, aproximadamente 4,1 mg/kg, aproximadamente 4,2 mg/kg o aproximadamente 4,3 mg/kg una vez al día durante tres días.

El ketoprofeno se encuentra disponible comercialmente, y puede ser suministrado, por ejemplo, por Zhejiang Jiuzhou Pharmaceutical Company, Jinan Haohua Industry Co., Ltd., King Tang Chemical Group Industry Co., Ltd, Greatvista Chemicals, Boehringer Ingelheim-Biopharmaceuticals, LKT Laboratories, Sigma-Aldrich, Difco Microbiology Industries, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., u otras fuentes.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona formulaciones a base de aceite mejoradas que comprenden ceftiofur y alcohol bencílico que muestran una capacidad de resuspensión superior en comparación con formulaciones de la técnica anterior.

5 En una realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a una formulación veterinaria o farmacéuticamente aceptable, que comprende:  
 una suspensión inyectable de una cantidad eficaz de ceftiofur, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;  
 un vehículo de aceite biocompatible;  
 un agente humectante o dispersante que comprende una lecitina que contiene un mínimo de 90,0% de fosfatidilcolina hidrogenada, un máximo de 4,0% de lisofosfatidilcolina hidrogenada, y un máximo de 2% de aceite o triglicéridos; y  
 10 al menos un agente floculante o potenciador de la capacidad de resuspensión, y en la que dicho al menos un agente floculante o potenciador de la capacidad de resuspensión comprende al menos alcohol bencílico; en la que el alcohol bencílico está presente en una cantidad de 1% a 5% p/v.

15 El alcohol bencílico es un disolvente útil debido a su polaridad, baja toxicidad y baja presión de vapor y se añade habitualmente a las soluciones de medicamentos por vía intravenosa como un conservante debido a sus propiedades bacteriostáticas y antipruriginosas.



**Fórmula molecular** : C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O

**Peso molecular** : 108.14

**Número de registro CAS** 100-51-6

35 La presente invención también contempla otros alcoholes aromáticos, además de alcohol bencílico. Generalmente, los compuestos de alcohol aromático contienen un grupo hidroxilo unido a un resto aromático. En algunos casos, el grupo hidroxilo puede estar unido directamente al grupo aromático que incluye, pero no limitado a, fenilo o grupos fenilo sustituido, naftilo y grupos naftilo sustituidos, y similares. En otros compuestos, el grupo hidroxilo puede estar unido al anillo aromático por un resto enlazador, tal como un grupo alquileo. Los alcoholes aromáticos adecuados de ambos tipos están abarcados por la presente invención. A pesar de que el fenol es técnicamente un alcohol aromático, no se contempla para la presente invención.

45 La suspensión oleosa de clorhidrato de ceftiofur es una suspensión floculada. En las suspensiones acuosas, la floculación se produce cuando el potencial zeta se reduce y fuerzas de atracción superan a las fuerzas de repulsión. El alcohol bencílico puede estar implicado en el proceso de floculación (patente de Estados Unidos 3.457.348). Esta patente se refiere a una interacción de conservantes hidroxilo con tensioactivos no iónicos y no menciona la implicación de alcohol bencílico en el proceso de floculación en las formulaciones a base de aceite.

50 Las formulaciones de la presente invención que comprenden alcohol bencílico muestran una floculación mejorada y una velocidad reducida de sedimentación. Los factores conocidos que afectan a la velocidad de sedimentación son:  
 - El tamaño y forma de la partícula  
 - Diferencia de densidad entre fase dispersada y medio de dispersión  
 - Viscosidad de los medios de dispersión

55 Para que el alcohol bencílico reduzca la velocidad de sedimentación, debe alterar el flóculo de alguna manera, ya sea en el tamaño de los flóculos o en la porosidad de los flóculos.

60 Ventajosamente, el alcohol bencílico está presente en una cantidad de 1% a 5% (p/v). En particular, el alcohol bencílico puede estar presente en una cantidad de 1%, aproximadamente 2% o aproximadamente 3% p/v en las formulaciones de la presente invención.

65 El agente humectante o dispersante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) basado en el volumen total de la formulación. Más habitualmente, el agente humectante o dispersante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 0,5% (p/v), de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 0,1% (p/v), o de aproximadamente 0,05% (p/v) a

aproximadamente 0,2% (p/v). Preferiblemente, el agente humectante o dispersante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,05% p/v. El agente humectante o dispersante comprende PHOSPHOLIPON 90H en la presente invención.

5 La lecitina PHOSPHOLIPON 90H puede ser suministrada por Phospholipid GmbH y contiene un mínimo de 90,0% de fosfatidilcolina hidrogenada, un máximo de 4,0% de lisofosfatidilcolina hidrogenada y un máximo de 2% de aceite o triglicéridos.

10 En aún otra realización, las formulaciones pueden incluir un agente de floculación o potenciador de la capacidad de resuspensión que comprende propilenglicol. El propilenglicol está presente habitualmente en una cantidad de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v). Más habitualmente, el propilenglicol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% (p/v) o de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5% (p/v). Ventajosamente, el propilenglicol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,25% p/v.

15 Otros agentes floculantes o potenciadores de la capacidad de resuspensión incluyen, pero no se limitan a, aceite de ricino hidrogenado con polioxilo, aceite de ricino con polioxilo, glicerol, aceite vegetal hidrogenado con polioxilo, aceite vegetal con polioxilo, glicerol, polietilenglicol, alcoholes y similares, también se contemplan para la presente invención.

20 En una realización, el vehículo de aceite biocompatible puede comprender un éster de ácido caprílico, un éster de ácidos grasos cápricos, propilenglicol o una combinación de los mismos. Ventajosamente, el aceite biocompatible puede ser MIGLYOL 840.

25 MIGLYOL 840 es un aceite claro, neutro, que consiste en los ésteres de ácidos grasos caprílico y cáprico (obtenidos de aceites de coco y de almendra de palma) y propilenglicol. Es un aceite de viscosidad particularmente baja con una especificación de 9 a 12 mPas a 20°C y obtenido a partir de Sasol GmbH.

30 En otra realización ventajosa, el vehículo de aceite biocompatible puede comprender aceite de semilla de algodón.

Otros aceites biocompatibles que se contemplan por la presente invención incluyen, pero no se limitan a, monoglicérido, diglicérido, triglicérido, triglicéridos de ácido succínico de cadena media de, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de coco, aceite de girasol, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de maíz, un éster de ácido caprílico, o un éster de ácidos grasos cápricos, propilenglicol, o combinaciones de los mismos.

40 En otra realización del primer aspecto de la invención, las formulaciones pueden comprender clorobutanol. En algunas realizaciones, el clorobutanol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% p/v. Más habitualmente, las formulaciones pueden incluir clorobutanol en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente 1% p/v. Preferiblemente, las formulaciones pueden contener clorobutanol en una cantidad de aproximadamente 0,5% p/v.

45 En otra realización ventajosa del primer aspecto, la invención se refiere a una formulación que comprende: (a) clorhidrato de ceftiofur, (b) alcohol bencílico (c) una lecitina que contiene un mínimo de 90,0% de fosfatidilcolina hidrogenada, un máximo de 4,0% lisofosfatidilcolina hidrogenada, y un máximo de 2% de aceite o triglicéridos, (d) monooleato de sorbitán, (e) propilenglicol y (f) aceite de semilla de algodón.

50 En una realización particularmente ventajosa del primer aspecto, la presente invención se refiere a una formulación en la que (a) el clorhidrato de ceftiofur puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 5,35% p/v, (b) el alcohol bencílico puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 3% p/v, (c) una lecitina que contiene un mínimo de 90,0% de fosfatidilcolina hidrogenada, un máximo de 4,0% de lisofosfatidilcolina hidrogenada, y un máximo de 2% de aceite o triglicéridos puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,05% p/v, (d) el monooleato de sorbitán puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,15% p/v, (e) el propilenglicol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,25% p/v y (f) el aceite de semilla de algodón puede estar presente en una cantidad para complementar el volumen de la formulación al 100%.

60 También se describe en el presente documento (no según la invención) es un procedimiento para mejorar la capacidad de resuspensión de una formulación a base de aceite que comprende la adición de alcohol bencílico a la formulación, mejorando así la capacidad de resuspensión. Ventajosamente, la formulación a base de aceite puede ser una formulación de ceftiofur.

65 El procedimiento puede comprender añadir alcohol bencílico a la formulación en una cantidad de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 10% p/v, más ventajosamente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% (p/v). O el procedimiento comprende añadir alcohol bencílico a la formulación en una cantidad de aproximadamente

1%, aproximadamente 2% o aproximadamente 3% p/v.

También se describe en este documento (no según la invención) una formulación que comprende una combinación de ceftiofur y ketoprofeno que es eficaz en el ganado vacuno para el tratamiento y/o prevención de la enfermedad respiratoria bovina (BRD). Sorprendentemente, se ha encontrado que ciertas combinaciones de ceftiofur y ketoprofeno proporcionan una eficacia superior en el tratamiento y/o prevención de BRD.

La formulación descrita (no según la invención) puede comprender (a) ceftiofur, (b) ketoprofeno, (c) agente o agentes humectantes y/o de dispersión, (d) un conservante, (e) un agente floculante o potenciador de la capacidad de resuspensión y (f) un vehículo de aceite biocompatible.

El ceftiofur puede ser clorhidrato de ceftiofur.

El ceftiofur puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% p/v a aproximadamente 10% p/v, de aproximadamente 1% p/v a aproximadamente 8% p/v, ventajosamente de aproximadamente 2% p/v a aproximadamente 7% p/v, y más ventajosamente, aproximadamente 5% p/v. El ketoprofeno puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% p/v a aproximadamente 30% p/v, de aproximadamente 5% p/v a aproximadamente 25% p/v, ventajosamente de aproximadamente 10% p/v a aproximadamente 20% p/v y más ventajosamente, aproximadamente el 15% p/v.

El agente humectante o dispersante en las formulaciones puede comprender los mismos agentes humectantes o dispersantes utilizados en formulaciones que comprenden ceftiofur y alcohol bencílico descritas anteriormente para el primer aspecto de la invención. Los agentes humectantes o dispersantes pueden usarse en las mismas cantidades descritas anteriormente para el primer aspecto de la invención. Las formulaciones pueden comprender una fosfatidilcolina hidrogenada, una lisofosfatidilcolina hidrogenada, un aceite biocompatible, triglicéridos, PHOSPHOLIPON 90H, monooleato de sorbitán, o combinaciones de los mismos.

El agente humectante o dispersante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) basado en el volumen total de la formulación. Más habitualmente, el agente humectante o dispersante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 0,5% (p/v), de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 0,1% (p/v), o de aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 0,2% (p/v). Preferiblemente, el agente humectante o dispersante puede estar presentes en una cantidad de aproximadamente 0,05% p/v.

Uno de los agentes humectantes o dispersantes puede comprender monooleato de sorbitán, que puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% p/v a aproximadamente 1% p/v, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,3%, y más ventajosamente de aproximadamente 0,15% p/v.

La formulación puede comprender alcohol bencílico o clorobutanol. Ventajosamente, el alcohol bencílico puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% p/v a aproximadamente 10% p/v, o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% p/v. Más habitualmente, el alcohol bencílico puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1%, aproximadamente el 2%, o aproximadamente 3% p/v.

El clorobutanol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% p/v. Más habitualmente, las formulaciones pueden incluir clorobutanol en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente 1% p/v. Preferiblemente, las formulaciones pueden contener clorobutanol en una cantidad de aproximadamente 0,5% p/v.

El agente floculante o potenciador de la capacidad de resuspensión puede comprender propilenglicol. Ventajosamente, el propilenglicol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% p/v hasta aproximadamente 2% p/v, de aproximadamente 0,05% p/v a aproximadamente 1% p/v, y más ventajosamente aproximadamente 0,25% p/v.

El vehículo de aceite biocompatible puede comprender un éster de ácido caprílico, un éster de ácidos grasos cápricos, propilenglicol o una combinación de los mismos. Ventajosamente, el aceite biocompatible puede ser MIGLYOL 840.

Las formulaciones pueden comprender otros componentes que se describen anteriormente para las formulaciones que comprenden ceftiofur y alcohol bencílico del primer aspecto de la invención.

La formulación puede comprender: (a) ceftiofur, (b) ketoprofeno, (c) PHOSPHOLIPON 90H, (d) alcohol bencílico o clorobutanol, (e) monooleato de sorbitán, (f) propilenglicol y (g) MIGLYOL 840.

En el presente documento (no según la invención) se describe una formulación en la que (a) el ceftiofur puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 5% p/v, (b) el ketoprofeno puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 15% p/v, (c) el PHOSPHOLIPON 90H puede estar presente en una cantidad de aproximadamente

0,05% p/v, (d) el alcohol bencílico puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1% p/v o el clorobutanol pueden estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,5% p/v, (e) el monooleato de sorbitán puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,15% p/v, (f) el propilenglicol puede estar presente en cantidad de aproximadamente 0,25% p/v y (g) el MIGLYOL 840 puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente 100% p/v.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una formulación del primer aspecto de la invención para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno o enfermedad respiratoria en un animal, incluyendo animales de ganado. Las formulaciones de la invención se formulan para la administración inyectable.

Como el producto acabado puede ser un producto inyectable en un vial de usos múltiples, debe ser estéril y capaz de mantener su esterilidad con múltiples estímulos. Como suspensión oleosa, las técnicas alternativas para producir un producto estéril son mediante fabricación aséptica o irradiación gamma.

La presente invención también contempla la administración de las formulaciones utilizando un inyector sin aguja, tal como PIGJET®, AVIJET®, DERMOJET® o BIOJECTOR® (Bioject, Oregon, Estados Unidos). Una persona de experiencia ordinaria en la técnica es capaz de ajustar las especificaciones del inyector según sea necesario con respecto a factores, tales como la especie del animal a tratar; la edad y el peso del animal, y similares sin gran experimentación.

La composición que contiene el ceftiofur de la presente invención se puede administrar de forma continua, para el tratamiento o la profilaxis, mediante procedimientos conocidos. En una realización, una dosis de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal administrado como una dosis única o en dosis divididas durante un período de 1 a 5 días será satisfactoria, pero, naturalmente, puede haber casos donde se indican intervalos de dosificación superiores o inferiores, y éstos están dentro del alcance de la presente invención. Está dentro de la experiencia rutinaria del médico determinar un régimen de dosificación particular.

En una realización, el tratamiento se lleva a cabo con el fin de administrar al animal, en una única ocasión, una dosis contiene entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg del ceftiofur o entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 200 µg/kg o aproximadamente 100 µg/kg del compuesto.

La composición que contiene el ceftiofur y ketoprofeno descrita en el presente documento se puede administrar de forma continua para el tratamiento o la profilaxis mediante procedimientos conocidos. Generalmente, una dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg de ceftiofur y de ketoprofeno por kg de peso corporal administrada como una dosis única o en dosis divididas durante un período de 1 a 5 días será satisfactoria pero, por supuesto, puede haber casos en que estén indicados intervalos de dosificación superiores o inferiores.

En una realización, la dosis de ceftiofur a administrar al ganado mediante inyección intramuscular puede ser de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg de acuerdo con el peso del animal. En ciertas otras realizaciones, la dosis de ceftiofur a administrar a ganado mediante este modo de administración puede ser de aproximadamente 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,2 mg/kg, aproximadamente 0,3 mg/kg, aproximadamente 0,4 mg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, alrededor de 0,6 mg/kg, aproximadamente 0,7 mg/kg, aproximadamente 0,8 mg/kg, aproximadamente 0,9 mg/kg, aproximadamente 1,0 mg/kg, aproximadamente 1,1 mg/kg, aproximadamente 1,2 mg/kg, aproximadamente 1,3 mg/kg, aproximadamente 1,4 mg/kg, aproximadamente 1,5 mg/kg, aproximadamente 1,6 mg/kg, aproximadamente 1,7 mg/kg, aproximadamente 1,8 mg/kg, aproximadamente 1,9 mg/kg, aproximadamente 2,0 mg/kg, aproximadamente 2,1 mg o aproximadamente 2,2 mg/kg una vez al día durante tres días.

La dosis de ketoprofeno que se puede administrar al ganado mediante inyección intramuscular es de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de acuerdo con el peso del animal. O la dosis de ketoprofeno que se puede administrar al ganado mediante inyección intramuscular puede ser de aproximadamente 1,0 mg/kg, aproximadamente 1,1 mg/kg, aproximadamente 1,2 mg/kg, aproximadamente 1,3 mg/kg, aproximadamente 1,4 mg/kg, aproximadamente 1,5 mg/kg, aproximadamente 1,6 mg/kg, aproximadamente 1,7 mg/kg, aproximadamente 1,8 mg/kg, aproximadamente 1,9 mg/kg, aproximadamente 2,0 mg/kg, aproximadamente 2,1 mg/kg, aproximadamente 2,2 mg/kg, aproximadamente 2,3 mg/kg, alrededor de 2,4 mg/kg, aproximadamente 2,5 mg/kg, aproximadamente 2,6 mg/kg, aproximadamente 2,7 mg/kg, aproximadamente 2,8 mg/kg, aproximadamente 2,9 mg/kg, aproximadamente 3,0 mg/kg, aproximadamente 3,1 mg/kg, aproximadamente 3,2 mg/kg, aproximadamente 3,3 mg/kg, aproximadamente 3,4 mg/kg, aproximadamente 3,5 mg/kg, aproximadamente 3,6 mg/kg, aproximadamente 3,7 mg/kg, aproximadamente 3,8 mg/kg, aproximadamente 3,9 mg/kg, aproximadamente 4,0 mg/kg, aproximadamente 4,1 mg/kg, aproximadamente 4,2 mg/kg o aproximadamente 4,3 mg/kg una vez al día durante tres días.

En una única ocasión, se puede administrar una dosis contiene entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 mg/kg de ceftiofur y de ketoprofeno.

Durante el desarrollo de la formulación, la investigación de las características físicas de las suspensiones producidas

tendió a llevarse a cabo con las formulaciones almacenadas en cilindros de medición de vidrio claro de 100 ml o viales de vidrio (ya sea claro o ámbar) de 100 ml, o en muchos casos ambos. El formato de envase propuesto puede ser viales de vidrio de tipo I claro de 100 ml con tapones. La presente descripción también contempla la administración de ceftiofur y ketoprofeno en compartimentos separados para mezclarse tras la administración al animal.

La invención se describirá a continuación adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

**EJEMPLOS**

**EJEMPLO 1**

**Efecto de alcohol bencílico en las propiedades físicas de suspensiones oleosas de clorhidrato de ceftiofur.**

**TABLA 1**

Lotes de laboratorio preparados con 1% de alcohol bencílico y sin alcohol bencílico. Los lotes A, C y E no son según la presente invención								
Lote	A	B	C	D	E	F	G	H
	% p/v							
Clorhidrato de ceftiofur	5,35	5,35	5,35	5,35	5,35	5,35	5,35	5,35
PHOSPHOLIPON 90H	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Monoleato de sorbitán	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Propilenglicol	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Alcohol bencílico	ninguno	1,0	ninguno	1,0	ninguno	1,0	2,0	3,0
Aceite de semilla de algodón	hasta volumen							

Se realizó una observación de que la separación en reposo en un frasco de laboratorio rectangular de 100 ml fue mayor para la formulación sin alcohol bencílico que para el lote con alcohol bencílico. Este resultado fue sorprendente e inesperado.

Las observaciones iniciales revelaron la separación a los 4 días en un frasco de laboratorio rectangular de 100 ml. El volumen de sedimentación, F, es la relación entre el volumen de equilibrio del sedimento,  $V_u$ , y el volumen total de la suspensión,  $V_0$ . Por lo tanto,  $F = V_u/V_0$ . A medida que aumenta el volumen de suspensión que parece ocupado por el sedimento, el valor de F, que normalmente varía de casi 0 a 1, aumenta. En el sistema donde  $F = 0,75$ , por ejemplo, el 75% del volumen total en el recipiente está aparentemente ocupado por los flóculos sueltos, porosos, que forman el sedimento. Cuando  $F = 1$ , no hay sedimentos aparentes a pesar de que el sistema está floculado. Esta es una suspensión ideal porque, en estas condiciones, no se produce la sedimentación. El volumen de sedimentación (%) es igual a:  $[(\text{Volumen de sedimento} \times 100)/(\text{volumen total})]$ .

**TABLA 2**

Sedimentación a los 4 días	
Lote A (sin alcohol bencílico)	54% de sedimentación
Lote B (1% de alcohol bencílico)	83% de sedimentación
Lotes previos (que contiene 1% de alcohol bencílico)	76-84% típico

Las pruebas se realizaron con 0% frente a 1% de alcohol bencílico. El volumen de sedimentación (%) en resumen en un cilindro de medición de 100 ml se resume en la TABLA 3.

**TABLA 3**

Volumen de sedimentación (%) = $[(\text{Volumen de sedimento} \times 100)/(\text{Volumen total})]$		
	Lote A	Lote B
Alcohol bencílico	0%	1%
Inicial	100%	100%
1 día	NR	NR
2 días	95%	97%
3 días	NR	NR
4 días	69%	73%
6 días	NR	NR

7 días	55%	72%
17 días	30%	54%
22 días	28%	51%
31 días	26%	48%
37 días	25%	46%
43 días	24%	45%
56 días	23%	44%
	<u>Lote A</u>	<u>Lote B</u>
180 días	22%	42%
NR = No registrado		

El volumen de sedimentación en reposo en un vial de inyección redondo de 100 ml se resume en la TABLA 4. La TABLA 5 representa la caudal, tal como se mide mediante la determinación de la caudal a través de un orificio en la base de una copa Ford No. 4 cargada con un volumen especificado de suspensión. Los resultados de la TABLA 5 demuestran que la presencia del alcohol bencílico no tiene ningún efecto sobre la viscosidad de la suspensión.

**TABLA 4**

Volumen de sedimentación (%) = [(Volumen de sedimento x 100)/(Volumen total)]		
	<u>Lote C</u>	<u>Lote D</u>
Alcohol bencílico	0%	1%
Inicial	100%	100%
1 día	90%	95%
2 días	79%	NR
4 días	NR	90%
5 días	49%	86%
7 días	41%	83%
NR = No registrado		

**TABLA 5** Caudal en una copa Ford No.4

	Caudal	% de alcohol bencílico
Lote A	26 segundos	0%
Lote B	27 segundos	1%
Otros lotes de laboratorio	27-31 segundos	1%

Se realizó un ensayo de centrifugación-resuspensión de la siguiente manera: se introdujeron 8 ml en un tubo de fondo redondo de 10 ml. El tubo se colocó en la centrífuga a 1000 rpm durante 15 minutos. Se registraron las siguientes mediciones: volumen de sedimento y el tiempo para volver a suspender el producto (sin dejar rastro de residuo en el fondo del tubo). Después de la sedimentación, se realizó la resuspensión en intervalos de 5 segundos, manteniendo el tubo horizontal y permitiendo 3 movimientos hacia atrás y hacia delante por segundo.

**TABLA 6**

Prueba de centrifuga-resuspensión		
	Lote A	Lote B
Alcohol bencílico	0%	1%
Sedimentación	92%	80%
Tiempo de resuspensión	35 segundos	15 segundos

También se realizaron pruebas de jeringabilidad e inyectabilidad. Se extrajeron 2 ml de muestra de un vial de inyección invertido a través de una aguja de calibre 18 en una jeringa de 3 ml. A continuación, se descargó el contenido de la jeringa. La jeringabilidad y la inyectabilidad fueron aceptables. La prueba se repitió con una jeringa de vidrio. Tanto la jeringabilidad como la inyectabilidad mejoraron con vidrio.

Para resumir, la sedimentación en reposo es más rápida para la formulación sin alcohol bencílico que para la formulación que contiene el 1% de alcohol bencílico. La prueba de centrifugación y resuspensión mostró que el tiempo de resuspensión fue más rápido para una formulación que contenía el 1% de alcohol bencílico. La caudal con copa Ford no se ve afectada significativamente por el alcohol bencílico. No hubo variación en la jeringabilidad y la inyectabilidad entre el lote A y el lote B de formulación.

A continuación, se fabricaron los lotes con 0, 1,0, 2,0 y 3,0% de alcohol bencílico. El volumen de sedimentación en

reposito en un cilindro de medición de 100 ml se resume en la Tabla 7.

**TABLA 7**

Volumen de sedimentación (%) = [(Volumen de sedimento x 100)/(Volumen total)]				
	Lote E	Lote F	Lote G	Lote H
<u>Alcohol bencílico</u>	0%	1%	2%	3%
1 día	97%	94%	99%	99%
2 días	90%	86%	97%	98%
3 días	82%	81%	96%	96%
4 días	73%	75%	95%	95%
5 días	64%	69%	93%	94%
6 días	56%	64%	92%	94%
7 días	42%	61%	91%	93%

5

**EJEMPLO 2**

**Comparación de lotes de ceftiofur que contienen alcohol bencílico con EXCENEL® RTU**

10 Se fabricaron formulaciones de ceftiofur con 0, 1,0, 2,0 y 3,0% de alcohol bencílico (lotes E-H, respectivamente) y se compararon sus propiedades físicas con las de la suspensión estéril EXCENEL®RTU fabricada por Pfizer (clorhidrato de ceftiofur), que no contiene alcohol bencílico. Se midieron los volúmenes de sedimentación en reposo en un cilindro graduado de 100 ml. Volumen de sedimentación (%) = [(Volumen de sedimento x 100)/(volumen total)] y los resultados se resumen en la Tabla 8.

15

**TABLA 8**

Volumen de sedimentación (%) = [(Volumen de sedimento x 100)/(Volumen total)]					
	Lote E	Lote F	Lote G	Lote H	EXCENEL®RTU
<u>Bencilo</u>	0%	1%	2%	3%	0%
1 día	92%	93%	99%	99%	90%
2 días	78%	83%	83%	85%	75%
3 días	58%	82%	82%	82%	NR
4 días	46%	79%	79%	78%	49%
5 días	42%	75%	75%	75%	39%
6 días	NR	NR	NR	NR	NR
7 días	NR	NR	NR	NR	36%

NR = no registrado

20

Se midió la viscosidad en un viscosímetro Brookfield LV 2 a 100 rpm y los resultados se resumen en la TABLA 9.

**TABLA 9**

Viscosidad				
	Lote E	Lote F	Lote G	Lote H
<u>Alcohol bencílico</u>	0%	1%	2%	3%
	129 cps	136 cps	138 cps	142 cps

25

La viscosidad del lote E es de 129 mPas (cps), la viscosidad del lote F es de 136 mPas (cps), la viscosidad del lote G es de 138 mPas (cps) y la viscosidad del lote H es de 142 mPas (cps). Se realizó una prueba de centrifugación-resuspensión de la siguiente manera. Se introdujeron 8 ml en un tubo de fondo redondo de 10 ml. El tubo se colocó en la centrifuga a 1000 rpm durante 15 minutos. Se registraron las siguientes mediciones: volumen de sedimento y el tiempo para volver a suspender la formulación (sin dejar rastro de residuo en el fondo del tubo). Tras la sedimentación, se llevó a cabo la resuspensión en intervalos de 5 segundos, manteniendo el tubo horizontal y permitiendo 3 movimientos hacia atrás y hacia delante por segundo. Los resultados se resumen en la Tabla 10.

30

**TABLA 10**

Prueba de centrifuga-resuspensión				
	Lote E	Lote F	Lote G	Lote H
<u>Alcohol bencílico</u>	0%	1%	2%	3%
<u>Sedimentación</u>	92%	84%	78%	79%
<u>Tiempo de resuspensión</u>	60 segundos	28 segundos	29 segundos	25 segundos

5 También se realizaron pruebas de jeringabilidad e inyectabilidad. Se extrajeron 2 ml de muestra de un vial de inyección invertido a través de una aguja de calibre 18 en una jeringa de 3 ml. A continuación, se descargó el contenido de la jeringa. La jeringabilidad y la inyectabilidad fueron aceptables, tal como se indica en la TABLA 11.

TABLA 11

Pruebas de jeringabilidad e inyectabilidad				
	Lote E	Lote F	Lote G	Lote H
Alcohol bencílico	0%	1%	2%	3%
Tiempo de jeringabilidad	9 segundos	9 segundos	9 segundos	9 segundos
Tiempo de inyectabilidad	9 segundos	9 segundos	9 segundos	9 segundos

10 Para resumir, la sedimentación es más rápida cuando no se incluye alcohol bencílico en las formulaciones de acuerdo con la presente invención. El volumen de sedimentación es también más pequeño cuando no se incluye alcohol bencílico en las formulaciones de acuerdo con la presente invención. Las pruebas de centrifuga y resuspensión muestran que el tiempo de resuspensión fue más rápido en formulaciones con alcohol bencílico. No hubo diferencia significativa en el valor de la viscosidad con la adición de alcohol bencílico a la formulación. La  
15 jeringabilidad y la inyectabilidad de todas las formulaciones fueron aceptables.

La suspensión oleosa de clorhidrato de ceftiofur es una suspensión floculada. Una suspensión floculada incluye, pero no se limita a, las siguientes características: 1) las partículas en la suspensión están en forma de aglomerados sueltos, 2) el sedimento se forma relativamente rápido, 3) el sedimento se empaqueta sin apretar, las partículas no  
20 están unidas entre sí con fuerza, 4) no se forma una torta dura, 5) el sedimento se redispersa fácilmente mediante un poco de agitación, y 6) la distribución de la presión y la viscosidad son consistentes en toda la profundidad del producto.

25 A partir de los datos de la prueba generados en la formulación anterior con y sin alcohol bencílico, se observa que el alcohol bencílico tiene un efecto sorprendente e inesperado en la floculación. El alcohol bencílico reduce la velocidad de sedimentación y mejora la velocidad de resuspensión.

#### EJEMPLO 3 (no según la presente invención)

#### 30 Desarrollo de la formulación de una suspensión oleosa de combinación de clorhidrato de ceftiofur y ketoprofeno

A continuación, se resume el desarrollo de una suspensión oleosa de combinación de clorhidrato de ceftiofur y ketoprofeno estable fácilmente suspendible para inyección, que contiene el 5,0% p/v de ceftiofur y 15,0% p/v de ketoprofeno adecuada para inyección intramuscular y subcutánea. La formulación deseada comprende el 5,0% de clorhidrato de ceftiofur y los excipientes; PHOSPHOLIPON 90H, monooleato de sorbitán, propilenglicol y alcohol bencílico en un vehículo de aceite de semilla de algodón refinado. Se hicieron intentos para incorporar etanol como excipiente en la formulación original de inyección de clorhidrato de ceftiofur.

#### 40 Formulación 1

Propósito: Comparación de la adición de varias concentraciones de alcohol bencílico y etanol. NB - sin ketoprofeno.

Los sublotes tenían las siguientes cantidades de alcohol bencílico y etanol:

- 45 1: 15% de alcohol bencílico/0% de etanol  
2: 10% de alcohol bencílico/0% de etanol  
3: 0% de alcohol bencílico/0% de etanol  
4: 5% de alcohol bencílico/10% de etanol

50 Procedimiento: Se prepararon 170 ml de suspensión de clorhidrato de ceftiofur de acuerdo con la TABLA 12. Se añadieron las cantidades apropiadas de alcohol bencílico, etanol y/o aceite de semilla de algodón para un total de 7,5 ml a 42,5 ml de la suspensión. Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 12.

TABLA 12

Componente	% p/v
Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,0
Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)	0,05

55

Monooleato de sorbitán (ARLACEL-80)	0,15
Propilenglicol	0,25
Aceite de semilla de algodón refinado	hasta 100
Alcohol bencílico	0,5, 10 o 15%
Etanol	0 ó 10%

Resultado: Sublotes 1, 2 y 3 estaban bien dispersa. Sub-lote 4 no se dispersa bien, como se indica por los depósitos en la superficie de pared de la botella.

5 **Formulación 2**

A continuación, se intentó la incorporación de ketoprofeno en una formulación basada en la formulación original con etanol. Los componentes de la formulación 2 se resumen en la TABLA 13.

10 Propósito: Inyección de clorhidrato de Cefotiofur sin ketoprofeno.

15 Procedimiento: Se calentó aceite de semilla de algodón a 95-100°C, se añadió lecitina y se agitó hasta que quedó claro (40 minutos), se enfrió a 30°C. A continuación, se añadió monooleato de sorbitán y se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió clorhidrato de cefotiofur en partes y se agitó hasta que se disolvió completamente. Continuó la agitación hasta que esté completamente disperso (20 minutos). Finalmente, se añadió propilenglicol, alcohol bencílico y etanol y se agitó durante aproximadamente 10 minutos. El volumen se llevó a 100 utilizando el aceite de semilla de algodón refinado. Las cantidades de componentes se resumen en la TABLA 13.

20 **TABLA 13**

Componente	% p/v
Cefotiofur (como clorhidrato de cefotiofur)	5,0
Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)	0,05
Monooleato de sorbitán (ARLACEL-80)	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	10,0
Etanol	5,0
Aceite de semilla de algodón refinado	hasta 100

Resultado: Las formulaciones que contienen ambos ingredientes activos y que emplean el aceite de semilla de algodón refinado como vehículo tendieron a dar lugar a una suspensión bastante viscosa.

25 **Formulación 3**

Propósito: inyección de clorhidrato de Cefotiofur con ketoprofeno

30 Procedimiento: La formulación 3 se preparó de acuerdo con el procedimiento de la Formulación 2, pero con la adición de ketoprofeno al mismo tiempo que el clorhidrato de cefotiofur. Las cantidades de componentes se resumen en la TABLA 14.

**TABLA 14**

Componente	% p/v
Cefotiofur (como clorhidrato de cefotiofur)	5,0
Ketoprofeno	15,0
Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)	0,05
Monooleato de sorbitán (ARLACEL-80)	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	10,0
Etanol	5,0
Aceite de semilla de algodón refinado	hasta 100

35 Resultado: La formulación 3 era viscoso.

**Formulación 4**

40 Propósito: Reducir el alcohol bencílico al 1,0% y reducir el etanol a 0,0% para determinar si la eliminación de etanol resolvería el problema de la elevada viscosidad y la "pegajosidad" de la Formulación 3.

Los sublotes tenían las siguientes cantidades de ketoprofeno:

- 1 a 0,0% de ketoprofeno
- 2 a 15,0% de ketoprofeno

5 Procedimiento: La formulación 4 se preparó de acuerdo con el procedimiento de la Formulación 3, pero con clorhidrato de ceftiofur solamente o clorhidrato de ceftiofur y ketoprofeno añadidos después del monooleato de sorbitán. Las cantidades de componentes se resumen en la TABLA 15.

**TABLA 15**

Componente	% p/v
Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,0
Ketoprofeno	0
Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)	0,05
Monooleato de sorbitán (ARLACEL-80)	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	1,0
Aceite de semilla de algodón refinado	hasta 100

10

Resultado: La formulación 4 era gruesa.

15 Basándose en estos resultados, se inició la investigación de vehículos oleosos alternativos adecuados para la combinación. Las pruebas de vehículos alternativos incluyen aceites de triglicéridos de cadena media (MIGLYOL), oleato de etilo, miristato de isopropilo y tricoprilato coprato de glicerilo (CRODAMOL GTCC), así como combinaciones 1:1 de algunos de estos vehículos.

**Formulación 5**

20 Propósito: Probar una formulación de 10% de alcohol bencílico/5% de etanol en triglicérido de cadena media (MIGLYOL 810).

25 Procedimiento: Se preparó la formulación 5 de acuerdo con el procedimiento de la Formulación 3, pero el aceite de semilla de algodón fue sustituido por MIGLYOL 810. Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 16.

**TABLA 16**

Componente	% p/v
Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,0
Ketoprofeno	15
Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)	0,05
Monooleato de sorbitán (ARLACEL-80)	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	10,0
Etanol	5,0
MIGLYOL 810	hasta 100

30 Resultado: MIGLYOL 810 se había añadido para tratar de reducir la viscosidad de las formulaciones anteriores. La formulación 5 fue una buena suspensión.

**Formulación 6**

35 Propósito: Formulación de 1% de alcohol bencílico/0% de etanol en triglicérido de cadena media, MIGLYOL 810.

40 Sub-lote 1 - sin ketoprofeno (TABLA 17), sub-lote 2 - con ketoprofeno (TABLA 18) Procedimiento: La formulación 6 se preparó de acuerdo con el procedimiento de la Formulación 4 con MIGLYOL 810 en lugar de aceite de semilla de algodón y, o bien 0,0% o 15% de ketoprofeno. Las cantidades de componentes se resumen en la TABLA 17 (sublote 1) y la TABLA 18 (sublote 2).

**TABLA 17**

Componente	% p/v
Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,0
Ketoprofeno	0
Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)	0,05
Monooleato de sorbitán (ARLACEL-80)	0,15

Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	1,0
MIGLYOL 810	hasta 100

**TABLA 18**

Componente	% p/v
Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,0
Ketoprofeno	15,0
Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)	0,05
Monooleato de sorbitán (ARLACEL-80)	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	1,0
MIGLYOL 810	hasta 100

5 Resultado: MIGLYOL 810 se había añadido para tratar de reducir la viscosidad de las formulaciones anteriores. El sublote 1 (sin ketoprofeno, TABLA 17) fue una buena suspensión, mientras que el sublote 2 (15% de ketoprofeno, TABLA 18) era una suspensión muy viscosa, casi solidificada.

**Formulación 7**

10 Propósito Formulación de 10% de alcohol bencílico/5% de etanol en vehículo de oleato de etilo y aceite de semilla de algodón

15 Procedimiento: La formulación 7 se preparó de acuerdo con el procedimiento de la Formulación 2, con oleato de etilo y un poco de aceite de semilla de algodón calentado a 95-100°C en la primera etapa. Las cantidades de componentes se resumen en la TABLA 19.

**TABLA 19**

Componente	% p/v
Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,0
Ketoprofeno	15,0
Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)	0,05
Monooleato de sorbitán (ARLACEL-80)	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	10,0
Etanol	5,0
Oleato de etilo	30,0
Aceite de semilla de algodón refinado	hasta 100

20 Resultado: La formulación 7 fue una buena suspensión.

**Formulación 8**

25 Propósito: Preparar lotes con 10% de alcohol bencílico, 5% de etanol y aceite de semilla de algodón para la estabilidad.

30 Procedimiento: La formulación 8 se preparó de acuerdo a las siguientes etapas: 1) filtración del aceite de semilla de algodón refinado, 2) calentar aceite a 95°C - 100°C, 3) añadir lecitina con agitación constante hasta que se desarrolla una solución clara, 4) enfriar la mezcla de aceite/lecitina a 30°C, 5) añadir monooleato de sorbitán y agitar continuamente durante 10 minutos, 6) añadir clorhidrato de ceftiofur y ketoprofeno con agitación continua durante 15 minutos hasta que esté completamente dispersado, 7) añadir propilenglicol, alcohol bencílico y etanol y agitar de forma continua durante 10 minutos, 8) llevar a volumen con aceite de semilla de algodón refinado, y 9) homogeneizar durante 5 minutos. Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 20 y las mediciones de densidad se resumen en la TABLA 21.

**TABLA 20**

Componente	% p/v
Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,0
Ketoprofeno	15,0
Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)	0,05
Monooleato de sorbitán	0,15
Propilenglicol	0,25

Alcohol bencílico	10,0
Etanol	5,0
Aceite de semilla de algodón refinado	hasta 100

Resultado: La densidad (20°C) fue de 0,9734 g/ml.

**TABLA 21**

	Contenido de activos (% CL)	
	Ceftiofur	Ketoprofeno
4°C	95,8	97,0
55°C/2 semanas	73,0	57,0
55°C/4 semanas	72,9	46,5

**Formulación 9**

Propósito: Preparar lotes con 10% de alcohol bencílico, 5% de etanol y MIGLYOL 810 para la estabilidad.

Procedimiento: Se preparó la formulación 9 como para los lotes de 10% de alcohol bencílico, 5% de etanol y aceite de semilla de algodón, pero el aceite de semilla de algodón fue reemplazado por MIGLYOL 810 (aceite de NB no filtrado antes del calentamiento). Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 22 y las mediciones de densidad se resumen en la TABLA 23.

**TABLA 22**

Componente	% p/v
Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,0
Ketoprofeno	15,0
Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)	0,05
Monooleato de sorbitán	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	10,0
Etanol	5,0
MIGLYOL 810	hasta 100

Resultado: La densidad (20°C) fue de 0,9951 g/ml.

**TABLA 23**

	Contenido de activos (% CL)	
	Ceftiofur	Ketoprofeno
4°C	75,4	76,3
55°C/2 semanas	73,2	59,9
55°C/4 semanas	88,5	61,0

**Formulación 10**

Propósito: Preparar lotes con 10% de alcohol bencílico, 5% de etanol y oleato de etilo/aceite de semilla de algodón refinado para la estabilidad.

Procedimiento: se preparó la formulación 10 como para los lotes de 10% de alcohol bencílico, 5% de etanol y aceite de semilla de algodón, pero el aceite de semilla de algodón en la etapa 2 se reemplazó por oleato de etilo y aceite de semilla de algodón refinado (aceite de NB no filtrado antes del calentamiento). Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 24 y las mediciones de densidad se resumen en la TABLA 25.

**TABLA 24**

Componente	% p/v
Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,0
Ketoprofeno	15,0
Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)	0,05
Monooleato de sorbitán	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	10,0
Etanol	5,0

## ES 2 693 700 T3

Oleato de etilo	30,0
Aceite de semilla de algodón refinado	hasta 100

Resultado: La densidad (20°C) fue de 0,9569 g/ml.

**TABLA 25**

	Contenido de activos (% CL)	
	Ceftiofur	Ketoprofeno
4°C	95,0	96,4
55°C/2 semanas	94,6	74,3
55°C/4 semanas	94,1	60,8

### Formulación 11

Propósito: Preparar lotes con 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y MIGLYOL 810 para la estabilidad física.

Procedimiento: Se preparó la formulación 11 como para los lotes de 10% de alcohol bencílico, 5% de etanol y MIGLYOL 810, pero no se añadió etanol. Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 26.

**TABLA 26**

Componente	% p/v
Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,0
Ketoprofeno	15,0
Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)	0,05
Monooleato de sorbitán	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	1,0
MIGLYOL 810	hasta 100

Resultados: La resuspensión fue aceptable, el volumen de sedimentación fue de 5,6 ml/9,0 ml, el número de inversiones para resuspender fue de menos de 30.

### Formulación 12

Propósito: Preparar lotes con 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y oleato de etilo para la estabilidad física.

Procedimiento: Se preparó la formulación 12 como para los lotes de 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y MIGLYOL 810 lotes, pero el MIGLYOL 810 se reemplazó por oleato de etilo. Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 27.

**TABLA 27**

Componente	% p/v
Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,0
Ketoprofeno	15,0
Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)	0,05
Monooleato de sorbitán	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	1,0
Oleato de etilo	hasta 100

### Formulación 13

Propósito: Preparar lotes con 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y oleato de etilo/aceite de semilla de algodón (1:1) para la estabilidad física.

Procedimiento: Se preparó la formulación 13 como para los lotes de 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y MIGLYOL 810, pero el MIGLYOL 810 se reemplazó por oleato de etilo/aceite de semilla de algodón refinado (1:1v/v). Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 28.

**TABLA 28**

Componente	% p/v
------------	-------

Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,0
Ketoprofeno	15,0
Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)	0,05
Monooleato de sorbitán	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	1,0
Oleato de etilo/aceite de semilla de algodón refinado (1:1 v/v)	hasta 100

**Formulación 14**

5 Propósito: Preparar lotes con 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y oleato de etilo/MIGLYOL 810 (1:1) para la estabilidad física.

10 Procedimiento: Se preparó la formulación 14 como para los lotes de 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y MIGLYOL 810, pero el MIGLYOL 810 se reemplazó con oleato de etilo/MIGLYOL 810 (1:1 v/v). Las cantidades de los componentes se resumen en la Tabla 29.

**TABLA 29**

Componente	% p/v
Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,0
Ketoprofeno	15,0
Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)	0,05
Monooleato de sorbitán	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	1,0
Oleato de etilo/MIGLYOL 810 (1:1 v/v)	hasta 100

**Formulación 15**

15 Propósito: Preparar lotes con 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y MIGLYOL 810 para la estabilidad física y la prueba de esfuerzo.

20 Procedimiento: Se preparó la formulación 15 como para los lotes de 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y MIGLYOL 810. Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 30.

**TABLA 30**

Componente	% p/v
Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,0
Ketoprofeno	15,0
Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)	0,05
Monooleato de sorbitán	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	1,0
MIGLYOL 810	hasta 100

25 Resultado: La resuspensión de la Formulación 15 fue aceptable, el volumen de sedimentación fue de 6,9 ml/9,0 ml, y el número de inversiones para resuspender fue de menos de 30. Los datos se resumen en la TABLA 31.

**TABLA 31**

	Contenido de activos (% CL)	
	Ceftiofur	Ketoprofeno
4°C	100,4	100,4
Temperatura ambiente	98,8	103,2
55°C/2 semanas	101,2	103,8
55°C/4 semanas	99,3	100,5

30 **Formulación 16**

Propósito: Preparar lotes con 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y MIGLYOL 810 para la estabilidad física.

35 Procedimiento: La formulación 16 se preparó como para los lotes de 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y

MIGLYOL 810. Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 32.

**TABLA 32**

Componente	% p/v
Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,0
Ketoprofeno	15,0
Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)	0,05
Monooleato de sorbitán	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	1,0
MIGLYOL 810	hasta 100

5 Resultado: La resuspensión de la Formulación 16 fue aceptable, el volumen de sedimentación fue de 6,9 ml/9,0 ml, y el número de inversiones para resuspender fue de menos de 30. Los datos se resumen en la TABLA 33.

**TABLA 33**

	Contenido de activos (% CL)	
	Ceftiofur	Ketoprofeno
4°C	100,8	101,9
Temperatura ambiente	100,5	102,2
55°C/2 semanas	100,5	103,6
55°C/4 semanas	99,3	100,9

**Formulación 17**

15 Propósito: Preparar lotes con 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y MIGLYOL 810 para la estabilidad química.

15 Procedimiento: La formulación 17 se preparó como para los lotes de 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y MIGLYOL 810. Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 34.

**TABLA 34**

Componente	% p/v
Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,0
Ketoprofeno	15,0
Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)	0,05
Monooleato de sorbitán	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	1,0
MIGLYOL 810	hasta 100

20 Resultado: La resuspensión de la Formulación 17 fue aceptable, el volumen de sedimentación fue de 6,8 ml/9,0 ml, y el número de inversiones para resuspender fue de menos de 30. Los datos se resumen en la TABLA 35.

**TABLA 35**

	Contenido de activos (% CL)	
	Ceftiofur	Ketoprofeno
4°C	95,6	96,2
Temperatura ambiente	97,1	98,4
55°C/2 semanas	100,3	99,7
55°C/4 semanas	99,9	97,5

**Formulación 18**

30 Propósito: Preparar lote con 1% de alcohol bencílico, utilizando IPM como vehículo de aceite.

35 Procedimiento: Se preparó la Formulación 18 como para los lotes con 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y MIGLYOL 810, con una primera etapa adicional en la que el MIGLYOL 810 se filtró a través de un filtro de 0,2 µm. Las cantidades de componentes se resumen en la TABLA 36.

**TABLA 36**

Componente	% p/v
Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,0
Ketoprofeno	15,0
Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)	0,05
Monooleato de sorbitán	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	1,0
IPM	hasta 100

**Resultado:** La formulación 18 no se suspendió bien; el volumen de sedimentación fue de 3,7 ml/9,0 ml, y el número de inversiones para resuspender fue mayor que 300.

#### 5 Formulación 19

**Propósito:** Preparar lote con 1% de alcohol bencílico, utilizando IPM/aceite de semilla de algodón refinado (1:1 v/v) como vehículo de aceite.

10 **Procedimiento:** Se preparó la formulación 19 como para los lotes con 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y MIGLYOL 810, con una primera etapa adicional en la que el MIGLYOL 810 se filtró a través de un filtro de 0,2 µm. Las cantidades de componentes se resumen en la Tabla 37.

15 **TABLA 37**

Componente	% p/v
Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,0
Ketoprofeno	15,0
Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)	0,05
Monooleato de sorbitán	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	1,0
IPM/Aceite de semilla de algodón refinado (1:1 v/v)	hasta 100

**Resultado:** Formulación 19 no se suspendió bien; el volumen de sedimentación fue de 4,1 ml/9,0 ml, y el número de inversiones para resuspender fue mayor que 300.

#### 20 Formulación 20

**Propósito:** Preparar lote con 1% de alcohol bencílico, utilizando oleato de etilo/MIGLYOL 810 (1:1 v/v) como vehículo de aceite.

25 **Procedimiento:** Se preparó la formulación 20 como para lotes con 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y MIGLYOL 810, con una primera etapa adicional en la que el MIGLYOL 810 se filtró a través de un filtro de 0,2 µm. Las cantidades de componentes se resumen en la TABLA 38 y los resultados del estudio del estrés se resumen en la TABLA 39.

30 **TABLA 38**

Componente	% p/v
Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,0
Ketoprofeno	15,0
Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)	0,05
Monooleato de sorbitán	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	1,0
Oleato de etilo/MIGLYOL 810 (1:1 v/v)	hasta 100

**Resultado:** La densidad de la Formulación 20 fue de 0,972 g/ml.

#### 35 **TABLA 39**

	Activos (% indicado en la etiqueta)	
	Ceftiofur	Ketoprofeno
4°C	98,9	99,5
55°C/2 semanas	98	98,4
55°C/4 semanas	99,6	97,8

**Formulación 21**

Propósito: Lote de prueba usando CRODAMOL CGT como vehículo de aceite.

Procedimiento: Se preparó la formulación 21 como para el procedimiento del lote de prueba con aceite de semilla de algodón refinado, alcohol bencílico añadido antes del calentamiento, pero usando CRODAMOL GTCC en lugar de aceite de semilla de algodón. Los componentes se resumen en la TABLA 40.

**TABLA 40**

Componente	% p/v
Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,35
Ketoprofeno	15,0
PHOSPHOLIPON 90H	0,05
Monooleato de sorbitán (CRILL 4)	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	1,0
CROMADOL GTCC	hasta 100

Resultado: La formulación 21 fue sólida después de almacenamiento durante la noche a 2-8°C, en agitación comienza a moverse, pero no es móvil. Viscosidad (copa Ford Nº 4) fue de 38 segundos y la sedimentación después de 1000 rpm durante 15 minutos (8 ml) fue del 98% de sedimento. La formulación 21 se resuspendió en 10 segundos. El número de inversiones para resuspender fue de 1.

Procedimiento: A continuación, se realizó una separación de 7 días en la Formulación 21. Se resumen los resultados

**TABLA 41**

	Claro
Día 1	1%
Día 4	3%
Día 6	4%
Día 7	5%

**Formulación 22**

Propósito: lote de prueba utilizando el oleato de etilo como vehículo de aceite.

Procedimiento: Se preparó la formulación 22 como para el lote con aceite de semilla de algodón refinado con estas modificaciones: se añadió alcohol bencílico antes del calentamiento, pero se utilizó oleato de etilo en lugar de aceite de semilla de algodón. Los componentes se resumen en la TABLA 42.

**TABLA 42**

Componente	% p/v
Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,0
Ketoprofeno	15,0
PHOSPHOLIPON 90H	0,05
Monooleato de sorbitán (CRILL 4)	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	1,0
Oleato de etilo	hasta 100

Resultado: La formulación 22 se resuspendió fácilmente. La formulación era muy viscosa (pero móvil) cuando se almacenó a 2-8°C. La viscosidad (Brookfield de husillo 2 a 100 rpm) fue de 102 mPas (cP) y la viscosidad (copa Ford Nº 4) fue de 17 segundos. La sedimentación después de 1000 rpm durante 15 minutos (8 ml) fue del 79% de sedimento y el tiempo para resuspender fue de 30 segundos. Los datos con siete días de separación se presentan en la TABLA 43.

**TABLA 43**

	Sedimento	Claro
Día 1	95%	5%
Día 2	95%	5%

Día 5	92%	8%
Día 7	92%	8%

Este trabajo proporcionó indicaciones de que MIGLYOL 810 puede tener potencial como reemplazo para el aceite de semilla de algodón. Una investigación adicional sobre MIGLYOL 840 de viscosidad más baja dio lugar a MIGLYOL 840 convirtiéndose en un aceite preferido para el desarrollo de formulaciones adicionales. A pesar de que se prefiere MIGLYOL 840, MIGLYOL 810 todavía se contempla como un reemplazo potencial para el aceite de semilla de algodón en formulaciones descritas en el presente documento.

**Formulación 23**

Propósito: lote de prueba usando MIGLYOL 840 como vehículo de aceite.

Procedimiento: Se preparó la formulación 23 como para el lote con aceite de semilla de algodón refinado, con modificaciones menores: se añadió alcohol bencílico antes del calentamiento, se utilizó MIGLYOL 840 en lugar de aceite de semilla de algodón. Los componentes se resumen en la TABLA 44.

**TABLA 44**

Componente	% p/v
Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,35
Ketoprofeno	15,0
PHOSPHOLIPON 90H	0,05
Monooleato de sorbitán (CRILL 4)	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	1,0
MIGLYOL 840	hasta 100

Resultados: La formulación 23 era sólida después de almacenamiento durante la noche a 2-8°C, y con agitación comenzó a moverse con movilidad moderada. La viscosidad fue de 18 segundos; la sedimentación después de 1000 rpm durante 15 minutos (8 ml) fue del 90% de sedimento; se produjo la resuspensión en 5 segundos; y el número de inversiones para resuspender fue de 3. Los datos con siete días de separación se resumen en la TABLA 45 y los datos del estudio de estrés se resumen en la TABLA 46.

**TABLA 45**

	Claro
Día 1	5%
Día 4	5%
Día 6	8%
Día 7	8%

**TABLA 46**

	Contenido de activos			
	Ceftiofur		Ketoprofeno	
	%	Recuperación en relación a 4°C (%)	%	Recuperación en relación a 4°C (%)
4°C	4,985		14,53	
55C/4 semanas	4,951	99,3	13,11	90,2

Se llevó a cabo trabajo adicional para investigar el efecto de diferentes niveles de alcohol bencílico en formulaciones con el vehículo de aceite MIGLYOL 840, ya sea utilizando concentraciones activas representativas de ceftiofur (5,0%) y ketoprofeno (15,0%), o una concentración activa representativa de ceftiofur (3,57%) y ketoprofeno (10,0%). A diferencia del efecto que el alcohol bencílico tenía en formulaciones que contienen sólo ceftiofur en el vehículo de semilla de algodón refinado, el alcohol bencílico no pareció tener efecto en la floculación de las formulaciones que contienen ceftiofur y ketoprofeno.

Durante la investigación del efecto del alcohol bencílico, se llevó a cabo una prueba de esfuerzo (hasta cuatro semanas de almacenamiento a 55°C) de los lotes que contenían 0, 1,0, 3,0 y 5,0% de alcohol bencílico. Se encontró a partir de la prueba de esfuerzo que los valores de ensayo del ceftiofur después de cuatro semanas a 55°C se mantuvieron relativamente constantes, independientemente del contenido de alcohol bencílico, pero que los valores de ensayo para el ketoprofeno después de almacenamiento a 55°C para este período de tiempo se redujeron al

aumentar la concentración de alcohol bencílico.

#### Formulación 24

- 5 Propósito: Comparar lotes (5% de Cefotiofur/15% de ketoprofeno) en MIGLYOL 840 con: 0% de alcohol bencílico (ANT0088-25), 1% de alcohol bencílico (ANT0088-26), 3% de alcohol bencílico (ANT0088-27), y 5% de alcohol de bencilo (ANT0088-28).

- 10 Procedimiento: Como para el lote con aceite de semilla de algodón refinado, el alcohol bencílico se añadió antes del calentamiento.

**TABLA 47**

Componente	%p/v
clorhidrato de cefotiofur	5,35
Ketoprofeno	15,0
PHOSPHOLIPON 90H	0,05
Monooleato de sorbitán (CRILL 4)	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	0
MIGLYOL 840	hasta 100
clorhidrato de cefotiofur	5,35
Ketoprofeno	15,0
PHOSPHOLIPON 90H	0,05
Monooleato de sorbitán (CRILL 4)	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	1,0
MIGLYOL 840	hasta 100
clorhidrato de cefotiofur	5,35
Ketoprofeno	15,0
PHOSPHOLIPON 90H	0,05
Monooleato de sorbitán (CRILL 4)	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	3,0
MIGLYOL 840	hasta 100
clorhidrato de cefotiofur	5,35
Ketoprofeno	15,0
PHOSPHOLIPON 90H	0,05
Monooleato de sorbitán (CRILL 4)	0,15
Propilenglicol	0,25
Alcohol bencílico	5,0
MIGLYOL 840	hasta 100

- 15 Resultado: Los 4 lotes fueron sólidos después de un almacenamiento de 24 y 48 horas a 2-8°C, pero se convirtieron en móvil al agitarse.

**TABLA 48**

	25	26	27	28
%BA	0	1,0	3,0	5,0
<b>Viscosidad (Brookfield, huso 2, 100 rpm) mPas (cP)</b>				
	158	162	142	144
<b>Prueba de centrifuga 1000 rpm, 15 min</b>				
% de sedimento	88	90	89	92
Tiempo de resuspensión (s)	27	29	28	28
<b>Jeringabilidad (aguja 18 g) s:</b>				
	8	7	7	6
<b>Inyectabilidad, s:</b>				
	9	5	6	5
<b>Volumen de sedimentación (%)</b>				
Día 0	100	100	100	100
Día 1	99	99	99	99
Día 2	99	98	98	98
Día 3	99	98	98	97

Día 4	99	98	98	96
Día 5	99	97	97	96
Día 6	99	97	97	95
Día 7	99	96	96	94
Día 8	99	95	95	93
Día 9	99	95	95	93
Día 30	95	90	90	86
6 meses	88	83	79	72

TABLA 49

Lote no. ANT008-	Condición	Contenido de activos			
		Ceftiofur		Ketoprofeno	
		%	Recuperación relativa a 4°C (%)	%	Recuperación relativa a 4°C (%)
25	4°C	5,182		14,74	
	55/4 semanas	5,026	97,0	14,21	96,4
26	4°C	5,238		14,81	
	55/4 semanas	5,064	96,7	14,10	95,2
27	4°C	5,129		14,60	
	55/4 semanas	4,990	97,3	13,54	92,7
28	4°C	5,215		14,79	
	55/4 semanas	5,095	97,7	13,18	89,1

5 Con el fin de optimizar la estabilidad a largo plazo de la formulación, se produjo un lote de prueba de formulación usando 0,50% p/v de clorobutanol como conservante, en lugar de alcohol bencílico.

10 **Formulación 25**

Propósito: Para preparar un lote (1% de alcohol bencílico, con base de MIGLYOL) usando 0,5% de clorobutanol como conservante en lugar de alcohol bencílico.

15 Procedimiento: Como para el lote con aceite de semilla de algodón refinado, se añadió alcohol bencílico antes del calentamiento, sin alcohol bencílico. Se añadió clorobutanol a MIGLYOL 840 calentado.

TABLA 50

Componente	% p/v
Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,35
Ketoprofeno	15,0
PHOSPHOLIPON 90H)	0,05
Monooleato de sorbitán (CRILL 4)	0,15
Propilenglicol	0,25
Clorobutanol	0,50
MIGLYOL 840	hasta 100

20 Resultado: Viscosidad (Brookfield de husillo 2, 100 rpm) fue de 112 mPas (cP), la sedimentación después de 1000 rpm durante 15 minutos (8 ml) fue del 91% de sedimento.

25 Sedimentación a largo plazo:

TABLA 51

	Volumen de sedimentación
Día 0	100%
Día 1	99%
Día 2	98%
Día 3	97%
Día 4	96%
Día 7	95%
6 meses	90%

El trabajo de desarrollo se llevó a cabo con el objetivo de producir una suspensión eficaz, bien floclada, que fácilmente se resuspende para producir una suspensión uniforme al agitarse. Se llevó a cabo un ensayo que implica la centrifugación de las muestras a 1000 rpm durante 15 minutos en la mayoría de los lotes de formulación producidos. Una vez se centrifugaron las muestras, el porcentaje de sedimentación producida y el tiempo para la resuspensión se ensayaron y se pudo comparar para los diferentes lotes de formulación. Los lotes de la formulación 25 produjeron un 90% de sedimento después de la centrifugación y, posteriormente, se resuspendieron en aproximadamente 29 segundos. El volumen de sedimentación medido para lotes de muestra también fue del 90% después de reposar durante 30 días.

Durante el uso, también se debe extraer una suspensión eficaz de un recipiente y administrarse mediante jeringa. Se han llevado a cabo estudios de jeringabilidad y de inyectabilidad que implican la extracción y descarga de una muestra de 2 ml utilizando una aguja de calibre 18 y jeringas de 3 ml en lotes de formulación que contienen de 0 a 5,0% de alcohol bencílico. El tiempo de jeringabilidad tiempo utilizando una jeringa de plástico varió de seis a ocho segundos. La jeringabilidad de la formulación con 1,0% de alcohol bencílico fue de 7 segundos que se consideró aceptable.

En general, se han producido lotes de formulación de hasta 400 ml durante el desarrollo hasta la fecha. El proceso de fabricación utilizado fue el mismo que el desarrollado para la formulación de inyección solamente con ceftiofur, con la adición de ambos agentes activos a una mezcla de MIGLYOL 840, conservante, PHOSPHOLIPON 90H y monooleato de sorbitán, una vez que se hubo enfriado a menos de 30°C, seguido por la adición de propilenglicol y consiguiendo el volumen con el vehículo MIGLYOL 840. Este procedimiento se detalla en el diagrama esquemático de la figura 1.

Durante el desarrollo de la formulación, la investigación de las características físicas de las suspensiones producidas tendió a llevarse a cabo con las formulaciones almacenadas en cilindros de medición de vidrio claro de 100 ml o viales de vidrio (ya sea claro o ámbar) de 100 ml, o en muchos casos ambos. El formato de envase propuesto puede ser viales de vidrio de tipo I claro de 100 ml, con tapones.

Como el producto acabado es un producto inyectable en un vial de usos múltiples, necesita ser estéril y capaz de mantener su esterilidad con múltiples estímulos. Como suspensión oleosa, las técnicas alternativas para producir un producto estéril incluyen la fabricación aséptica o irradiación gamma. La esterilización terminal por irradiación gamma se ha investigado previamente en la formulación con solo ceftiofur. La investigación sobre la irradiación gamma de la formulación final propuesta de clorhidrato de ceftiofur/ketoprofeno está pendiente.

Se incluyó 1,0% p/v de alcohol bencílico p/v o 0,50 % p/v de clorobutanol en la formulación propuesta. A las concentraciones indicadas en la TABLA 52, se espera que estos agentes actúen como un conservante eficaz contra los múltiples estímulos de una presentación de dosis con múltiples uso.

Los componentes de una formulación preferida se proporcionan en la TABLA 52.

**TABLA 52**

Formulación propuesta		
Ingrediente	Composición % p/v	Función
Ceftiofur (como clorhidrato de ceftiofur)	5,0	Activo
Ketoprofeno	15,0	Activo
PHOSPHOLIPON 90H	0,05	Agente humectante/dispersante
Clorobutanol	0,50	Conservante
Monooleato de sorbitán	0,15	Agente humectante/dispersante
Propilenglicol	0,25	Agente floclante/potenciador de la capacidad de resuspensión
MIGLYOL 840	hasta 100%	Vehículo de aceite biocompatible

El ensayo de esta formulación demostró que era muy estable a temperaturas elevadas y durante períodos prolongados cuando se almacenaba a temperatura ambiente. Estos datos se resumen en la TABLA 53.

**TABLA 53**

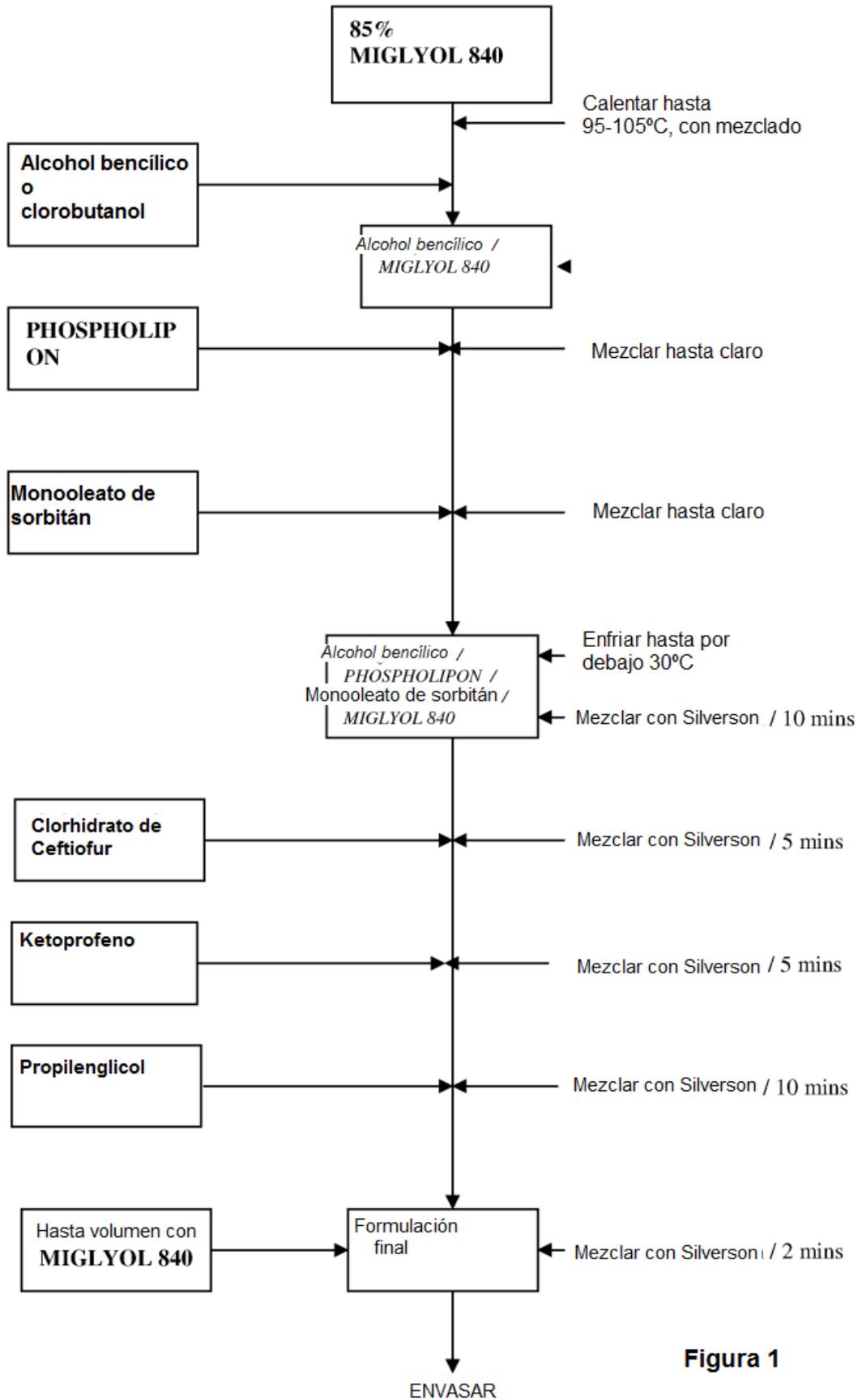
Lote No.	Condición de almacenamiento	Ensayo de Ceftiofur (%)	Ensayo de ketoprofeno (%)
ANT0088-30 (0,5% de clorobutanol)	2-8°C	103,2	100,1
	55°C/4 semanas	99,8	99,3
	9 meses a temperatura	101,2	98,3

ES 2 693 700 T3

	ambiente		
	12 meses a temperatura ambiente	97,2	98,1

**REIVINDICACIONES**

1. Formulación veterinaria o farmacéuticamente aceptable, que comprende:  
una suspensión inyectable de una cantidad eficaz de ceftiofur, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;  
5 un vehículo de aceite biocompatible;  
un agente humectante o dispersante que comprende una lecitina que contiene un mínimo de 90,0% de fosfatidilcolina hidrogenada, un máximo de 4,0% de lisofosfatidilcolina hidrogenada y un máximo de 2% de aceite o triglicéridos; y  
10 al menos un agente floculante o potenciador de la capacidad de resuspensión, y en la que dicho al menos un agente floculante o potenciador de la capacidad de resuspensión comprende al menos alcohol bencílico;  
en la que el alcohol bencílico está presente en una cantidad de 1% a 5% p/v.
2. Formulación, según la reivindicación 1, en la que el ceftiofur es clorhidrato de ceftiofur.
- 15 3. Formulación, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el ceftiofur está presente en una cantidad de 1% a 10% p/v.
4. Formulación, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el agente floculante o potenciador de la capacidad de resuspensión comprende además propilenglicol.
- 20 5. Formulación, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el vehículo de aceite biocompatible comprende aceite de semilla de algodón.
6. Formulación, según la reivindicación 2, que comprende: (a) clorhidrato de ceftiofur, (b) alcohol bencílico, (c) una lecitina que contiene un mínimo de 90,0% de fosfatidilcolina hidrogenada, un máximo de 4,0% de lisofosfatidilcolina hidrogenada, y un máximo de 2% de aceite o triglicéridos, (d) monooleato de sorbitán, (e) propilenglicol y (f) aceite de semilla de algodón.
- 25 7. Formulación, según la reivindicación 6, en la que (a) el clorhidrato de ceftiofur está presente en una cantidad de 5,35% p/v, (b) el alcohol bencílico está presente en una cantidad de 1% a 3% p/v, (c) la lecitina está presente en una cantidad de 0,05% p/v, (d) el monooleato de sorbitán está presente en una cantidad de 0,15% p/v, (e) el propilenglicol está presente en una cantidad de 0,25% p/v y (f) el aceite de semilla de algodón está presente en una cantidad de hasta el 94% p/v.
- 30 8. Formulación, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para usar en la prevención o el tratamiento de un trastorno o enfermedad respiratoria en un animal.
- 35



**Figura 1**