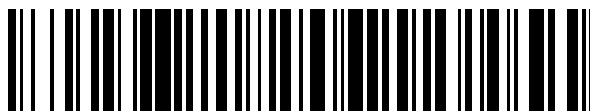


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 856**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5395 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2007 E 11177669 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2020 EP 2438929**

54 Título: **Solución antiinfecciosa que comprende un compuesto pirido(3,2,1-ij-benzoxadiazina**

30 Prioridad:

24.01.2006 FR 0650246

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

25.03.2021

73 Titular/es:

**SA VETOQUINOL (100.0%)
34, rue du Chêne Saint Anne Magny-Vernois
70200 Lure, FR**

72 Inventor/es:

MOREAU, MARINETTE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 813 856 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

Solución antiinfecciosa que comprende un compuesto pirido(3,2,1-ij)-benzoxadiazina

5 El campo técnico de la presente invención se refiere a las soluciones antiinfecciosas destinadas a tratar animales.

La presente invención se refiere más precisamente a una solución antiinfecciosa que comprende al menos un compuesto pirido(3,2,1-ij)-benzoxadiazina, y en particular una solución concentrada.

10 En los animales productores, como los bovinos, porcinos, caprinos, ovinos, aves de corral y/o caballos, así como los animales de compañía, es frecuente la administración, especialmente por inyección, de productos terapéuticos, profilácticos o metafilácticos con propósitos antiinfecciosos.

15 El volumen de producto administrado por vía parenteral así como el número de sitios de inyección son criterios importantes en la elección de una formulación. Un objetivo de la elaboración de una fórmula concentrada es disminuir el volumen y/o el número de administraciones, especialmente con el objetivo de reducir, en los animales productores, las zonas musculares no valorizadas para el matadero. Otro criterio importante, que puede igualmente ser tenido en cuenta en la elaboración de fórmulas concentradas, es la tolerancia local, en el sitio de inyección, especialmente para reducir las pérdidas en el matadero.

20 Sin embargo, algunos de los productos antiinfecciosos, por ejemplo el marbofloxacino, presentan una baja solubilidad en agua. Esto puede llevar a utilizar tecnologías que permiten aumentar su solubilidad, como la salificación, la utilización de complejos más solubles que la propia molécula, por ejemplo en combinación con una ciclodextrina, modificadores de pH, sistemas dispersados (emulsiones, liposomas, sistemas vectoriales), o la adición de adyuvantes como disolventes orgánicos, codisolventes, o tensioactivos.

25 Sin embargo, las técnicas mencionadas anteriormente pueden presentar una eficacia muy relativa con respecto a algunos compuestos específicos.

30 Entre las soluciones comercializadas, cabe citar soluciones estables que contienen hasta el 10 % de marbofloxacino. Sin embargo, para determinadas indicaciones terapéuticas, profilácticas o metafilácticas, especialmente en los animales productores, la dosis terapéutica es alta. Así, el uso de soluciones comercializadas actualmente requiere la administración de grandes volúmenes de inyección, especialmente superiores o iguales a 40 ml, distribuidos en varios lugares de inyección. Estas condiciones pueden provocar problemas de tolerancia.

35 El documento EP 0868183 describe soluciones acuosas farmacéuticas concentradas de danofloxacino que comprenden sales metálicas, cuya tolerancia, en el sitio de inyección, se mejoraría.

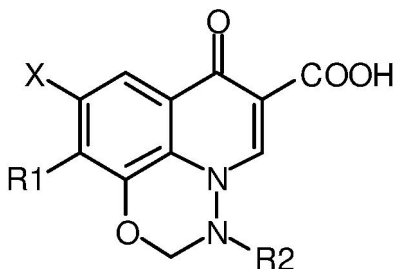
40 Sin embargo, este tipo de formulación, previamente descrita para las tetraciclinas, puede resultar no aplicable o en cualquier caso no ser suficientemente eficaz con respecto a cualquier tipo de molécula, en particular con respecto a determinadas quinolonas.

45 O, por diferentes razones, que incluyen mejorar el bienestar animal, ahorrar tiempo y/o mejorar el rendimiento de la carne, puede ser deseable reducir el volumen de producto administrado por vía parenteral, el número de sitios de inyección y/o mejorar la tolerancia.

50 Por tanto, sigue existiendo la necesidad de fórmulas concentradas de compuestos antiinfecciosos, en particular de tipo quinolona, que permitan reducir el volumen, el número de administraciones y/o presentar una mejor tolerancia, pudiendo así, en los animales productores, reducir las áreas musculares no valiosas.

55 Según uno de sus aspectos, el objeto de la invención es una solución acuosa antiinfecciosa inyectable que comprende (i) del 15 al 20 % en peso con respecto al volumen total de la solución de al menos un compuesto de tipo pirido(3,2,1-ij)-benzoxadiazina, o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (ii) un agente estabilizante seleccionado del grupo que comprende alcoholes, propilenglicol, polietilenglicol y glicerina, y (iii) al menos un agente solubilizante o un agente solubilizante seleccionado del grupo que comprende ácidos minerales, ácidos orgánicos y sus ésteres, y sus mezclas, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 Por "compuesto de tipo pirido(3,2,1-ij)-benzoxadiazina", se entiende un compuesto que responde a la fórmula (I) siguiente:



Fórmula (I)

en donde:

- 5
- X representa un átomo de hidrógeno, halógeno o una función hidroxilo, y en particular un átomo de flúor,
 - R1 representa:
 - 10 - un radical 1-piperazinilo, que puede estar sustituido en posición 4 con un grupo metilo, acetilo o 4-aminobencilo;
 - un radical morfolino;
 - un radical 1-pirrolidinilo sustituido en posición 3 con un átomo de cloro o con un grupo amino, aminometilo, (metilamino)metilo, (etilamino)metilo o metoxi;
 - 15 - un radical 1-imidazolilo que puede estar sustituido en posición 4 con el grupo metilo o
 - un radical 1-piperidilo sustituido en posición 4 con un grupo hidroxilo o metoxi, y
 - R2 representa un radical alquilo, lineal, ramificado o cíclico, que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, especialmente un grupo metilo, y

25 sus sales farmacéuticamente aceptables.

El compuesto de tipo pirido(3,2,1-ij)-benzoxadiazina puede corresponder muy especialmente a la fórmula (I) en donde R1 representa un radical 1-piperazinilo sustituido en la posición 4 con un grupo metilo, R2 representa un grupo metilo y X representa un átomo de flúor. Este compuesto puede obtenerse en particular mediante los procedimientos descritos en el documento EP 0259804. Este compuesto corresponde en particular al nombre común internacional de marbofloxacino.

La solución comprende al menos un agente solubilizante. Este agente solubilizante puede formar un complejo con el compuesto de tipo pirido(3,2,1-ij)-benzoxadiazina. En particular, cuando este agente solubilizante es un ácido, puede formar una sal con el compuesto de tipo pirido (3,2,1-ij)-benzoxadiazina.

La formación de tales complejos puede permitir mejorar la solubilización del compuesto de tipo pirido (3,2,1-ij)-benzoxadiazina en solución, y en particular en solución acuosa.

Entre los agentes solubilizantes, pueden mencionarse:

- 40
- ácidos minerales, concretamente el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico, y
 - ácidos orgánicos, como ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos fosfónicos; especialmente ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico o poliláctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, benzoico, 4-aminobenzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, salicílico, aminosalicílico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico; ácidos policarboxílicos, como ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido galacturónico, ácido isoftálico y ácido lactobiónico; aminoácidos, como ácido aspártico y glutámico, metionina, triptófano, lisina, arginina; sus ésteres, entre las cuales se puede citar la gluconolactona; y sus sales, y
 - 50 - sus mezclas.

Entre los agentes solubilizantes de compuestos de tipo pirido(3,2,1-ij)-benzoxadiazina, y en particular marbofloxacino, se pueden citar muy especialmente ácido láctico, ácido glucónico y gluconolactona.

55

La solución puede tener un contenido de agente solubilizante que varía del 4 al 58 % en peso, especialmente del 5 al 35 % en peso, variando en particular del 6 al 25 % en peso, variando incluso del 7 al 20 % en peso con respecto al volumen total de la solución.

5 Muy particularmente, la solución según la invención comprende una relación molar agente solubilizante/compuesto de tipo pirido (3,2,1-ij)-benzoxadiazina que varía de 0,9 a 4, especialmente de 1 a 3, y en particular de 1,1 a 2,4.

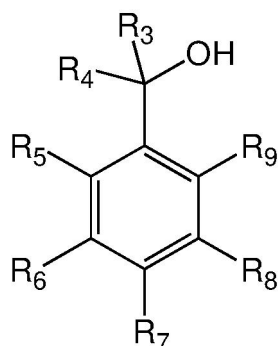
La solución puede tener un contenido de agente solubilizante tal que el pH de la solución varía de 2 a 7, especialmente de 2,8 a 5.

10 Las soluciones descritas anteriormente pueden presentar una estabilidad limitada, especialmente cuando comprenden una alta concentración de compuesto de tipo pirido (3,2,1-ij)-benzoxadiazina y una baja concentración de agente solubilizante.

15 Los inventores han descubierto que era posible mejorar la viabilidad de determinadas soluciones concentradas y/o su estabilidad añadiendo al menos un agente solubilizante y/o al menos un agente estabilizante.

20 El agente estabilizante puede seleccionarse del grupo que comprende alcoholes, propilenglicol, polietilenglicol, y glicerina. Más particularmente, el agente estabilizante es un alcohol, especialmente aromático, alquilo, arilaquilo o alquilarilo, que comprende en particular de 5 a 15 átomos de carbono, y muy especialmente alcohol bencílico y sus derivados.

25 Para los propósitos de la presente invención, por "derivado de alcohol bencílico" se entienden compuestos que corresponden a la fórmula (II):



Fórmula (II)

30 en donde R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ representan independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, una función alcohol, éter, amina, opcionalmente sustituido, tioéter, éster, amida, opcionalmente sustituido, un radical alquilo, arilo, aralquilo, alcarilo.

35 En particular, la solución tiene un contenido de agente estabilizante que varía del 0,2 al 20 % en peso, especialmente del 0,3 al 10 % en peso, en particular del 0,4 al 5 % en peso, y muy particularmente del 0,5 al 3 % en peso con respecto al volumen total de la solución.

Por otra parte, la solución puede tener una relación molar agente estabilizante/compuesto de tipo pirido (3,2,1-ij)-benzoxadiazina que varía de 0,02 a 7, especialmente de 0,05 a 5, en particular de 0,1 a 1,5, incluso de 0,2 a 1.

40 En particular, las soluciones pueden tener una relación molar agente solubilizante/agente estabilizante que varía de 1 a 15, especialmente de 1,5 a 10, en particular de 2 a 8, incluso de 2,5 a 7.

Las soluciones según la invención pueden comprender además al menos un aditivo, especialmente seleccionado del grupo que comprende:

- 45
- un disolvente, por ejemplo seleccionado de los disolventes no acuosos que se pueden utilizar por vía parenteral, es decir los disolventes no miscibles con el agua, por ejemplo los aceites vegetales, oleato de etilo o los disolventes miscibles en agua, especialmente los alcoholes, como el etanol; amidas, como N,N-dimetilacetamida; ésteres de poliol, como glicérido poliglucosado; éteres, como dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éter monometílico de dietilenglicol, glicerol formal, polietilenglicol, especialmente PEG 300 y PEG 400; polioles, como glicerol, propilenglicol; dimetilsulfóxido; 2-pirrolidona; o una mezcla de estos,

50

 - un tensioactivo, por ejemplo no iónico, aniónico, catiónico o una mezcla de tensioactivos y muy particularmente un tensioactivo no iónico,

- un agente quelante, por ejemplo EDTA
- un conservante, especialmente un antioxidante, o un antimicrobiano, y
- una mezcla hidroalcohólica de estos.

El pH de la solución puede variar de 2 a 7, especialmente de 2,8 a 5.

Muy particularmente, la solución según la invención se presenta en forma de solución inyectable, en particular por vía intramuscular, subcutánea, intraperitoneal y/o intravenosa. Dicha solución también puede ser una infusión o una perfusión. Esta solución puede estar destinada a los denominados animales productores, como ovinos, bovinos, porcinos, caprinos, caballos y/o aves de corral y/o animales de compañía, como perros y gatos.

Muy particularmente, la solución presenta una viscosidad que varía de 10^{-4} a 10^{-2} , en particular de 10^{-3} a $5 \cdot 10^{-3}$ Pa.s a 20 °C.

La solución puede ser límpida, en particular no contener partículas en suspensión.

Según otro aspecto, se describe el uso de al menos un compuesto de tipo pirido (3,2,1-ij)-benzoxadiazina como se describió anteriormente en la preparación de una solución destinada a tratar o prevenir infecciones, en particular en animales, estando presente dicho compuesto de tipo pirido(3,2,1-ij)-benzoxadiazina con un contenido que varía del 10 al 30 % en peso, especialmente del 11 al 28 % en peso, incluso del 12 al 27 % en peso, en particular del 13 al 25 % en peso, muy particularmente del 14 al 23 % en peso, incluso del 15 al 20% en peso con respecto al volumen total de la solución.

Según otro aspecto, se describe el uso de una solución según la invención para la preparación de un medicamento destinado a tratar o prevenir infecciones, especialmente en animales.

Entre las infecciones susceptibles de ser tratadas, se pueden mencionar las del aparato respiratorio, sistema reproductor, sistema urinario, sistema digestivo, sistema locomotor, cardiovascular, de tipo cutáneo, otitis, oftálmicas, especialmente en los animales.

Según otro aspecto, se describe un método de tratamiento, prevención y metafilaxia de las infecciones en los animales. Dicho método de tratamiento puede comprender la inyección de 0,01 a 0,5 ml de solución concentrada por kg, especialmente de 0,01 a 0,1 ml/kg del animal a tratar. En particular, el tratamiento puede comprender una única inyección en un único punto.

Por ejemplo para un animal de 300 kg, el tratamiento de una infección respiratoria se puede realizar con "MARBOCYL S" con un volumen de 24 ml, administrado en 2 puntos de inyección, y con la solución concentrada, con un volumen de 15 ml, inyectado en 1 solo punto.

Por "tratamiento" se entiende el tratamiento en sí, pero también la profilaxia y la metafilaxia.

Según otro aspecto, se describe la utilización de al menos un compuesto seleccionado de alcoholes, propilenglicol, polietilenglicol, glicerina, como agente estabilizante de una solución de un compuesto de Fórmula (I). Más particularmente, el agente estabilizante es un alcohol, especialmente aromático, alquilo, arilaquilo o alquilarilo, que comprende en particular de 5 a 15 átomos de carbono, y muy especialmente alcohol bencílico y sus derivados, como agente estabilizante de una solución que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I), en particular con una alta concentración, especialmente superior al 10 % en peso con respecto al volumen total de la solución, y opcionalmente un agente solubilizante.

Según otro aspecto, se describe la utilización de al menos un compuesto seleccionado de:

- ácidos minerales, concretamente el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico, y
- ácidos orgánicos, como ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos fosfónicos; especialmente ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico o poliláctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, benzoico, 4-aminobenzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, salicílico, aminosalicílico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico; ácidos policarboxílicos, como ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido galacturónico, ácido isoftálico y ácido lactobiónico; aminoácidos, como ácido aspártico y glutámico, metionina, triptófano, lisina, arginina; sus ésteres, entre las cuales se puede citar la gluconolactona; y sus sales, y
- sus mezclas,

como agente solubilizante de una solución de un compuesto de Fórmula (I), en particular con una alta concentración, especialmente superior al 10 % en peso con respecto al volumen total de la solución, que comprende opcionalmente además un agente estabilizante.

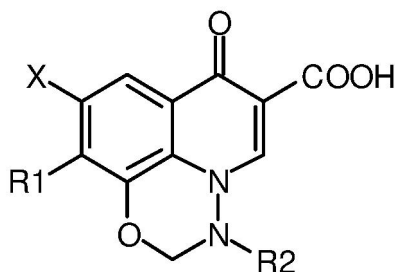
5 La utilización de un agente estabilizante, y en particular de alcohol bencílico, puede permitir además soluciones concentradas del compuesto de fórmula (I), especialmente de marbofloxacino, y que comprende al menos un agente solubilizante, especialmente gluconolactona, tener un pH y/o osmolaridad más bajos en comparación con las soluciones que comprenden una concentración equivalente de compuesto de fórmula (I) y opcionalmente de agente solubilizante. Esto puede permitir en particular que las soluciones concentradas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I), un agente solubilizante y un agente estabilizante tengan un pH y/o una osmolaridad cercanos a las composiciones menos concentradas, especialmente de un compuesto de fórmula (I) y/o solubilizante. Esto está relacionado con la presencia de un agente estabilizante que puede permitir utilizar menos agente solubilizante.

15 En otras palabras, la adición de agente estabilizante también permite fabricar determinadas soluciones altamente concentradas del compuesto de fórmula (I) adecuadas para inyección, que no serían, o serían difíciles, sin la adición de este agente. Efectivamente, el efecto estabilizante puede aumentar con el contenido de agente estabilizante.

20 Según otro aspecto, se describe la utilización de la combinación por una parte de alcohol bencílico y por otra parte de ácido láctico, ácido glucónico y/o gluconolactona como agente solubilizante y estabilizante de una solución de compuesto de fórmula (I), en particular con una concentración superior al 10 %, especialmente superior al 11 %, en particular superior al 12 % en peso, muy particularmente superior al 13 % en peso, incluso superior al 14 % en peso con respecto al volumen de la solución.

25 En ejemplos de realizaciones, se describe:

A. una solución antiinfecciosa que comprende del 10 al 30 % en peso con respecto al volumen total de la solución de al menos un compuesto de tipo pirido(3,2,1-ij)-benzoxadiazina que responde a la fórmula (I) siguiente:



Fórmula (I)

- 30
- X representa un átomo de hidrógeno, halógeno o una función hidroxí, y en particular un átomo de flúor,
 - R1 representa:
 - 35 - un radical 1-piperazinilo, que puede estar sustituido en posición 4 con un grupo metilo, acetilo o 4-aminobencilo;
 - un radical morfolino;
 - 40 - un radical 1-pirrolidinilo sustituido en posición 3 con un átomo de cloro o con un grupo amino, aminometilo, (metilamino)metilo, (etilamino)metilo o metoxi;
 - un radical 1-imidazolilo que puede estar sustituido en posición 4 con el grupo metilo o
 - 45 - un radical 1-piperidilo sustituido en posición 4 con un grupo hidroxí o metoxi, y
 - R2 representa un radical alquilo, lineal, ramificado o cíclico, que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, especialmente un grupo metilo, o

50 al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente solubilizante, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 B. una solución según la realización A anterior caracterizada por que el compuesto responde a la fórmula (I) en la que R1 representa un radical 1-piperazinilo sustituido en posición 4 con un grupo metilo, R2 representa un grupo metilo y X representa un átomo de flúor.

- 5 C. una solución según la realización A o B, caracterizada por que tiene un contenido de compuesto de fórmula (I) que varía del 11 al 28 % en peso, variando en particular del 12 al 27 % en peso, variando muy particularmente del 13 al 25 % en peso, variando incluso más particularmente del 14 al 23 % en peso, variando incluso del 15 al 20 % en peso con respecto al volumen total de la solución.
- 10 D. una solución según una cualquiera de las realizaciones A a C, caracterizada por que el agente solubilizante se selecciona del grupo que comprende ácidos minerales, ácidos orgánicos, sus ésteres y sus sales.
- 15 E. una solución según una cualquiera de las realizaciones A a D, caracterizada por que el agente solubilizante se selecciona del grupo que comprende ácido láctico, ácido glucónico y gluconolactona.
- 20 F. una solución según una cualquiera de las realizaciones A a E, caracterizada por que tiene un contenido de agente solubilizante que varía del 4 al 58 % en peso, especialmente del 5 al 35 % en peso, variando en particular del 6 al 25 % en peso, variando incluso del 7 al 20 % en peso con respecto al volumen total de la solución.
- 25 G. una solución según una cualquiera de las realizaciones A a F, caracterizada por que la relación molar agente solubilizante/compuesto de tipo pirido(3,2,1-ij)-benzoxadiazina varía de 0,9 a 4, especialmente de 1 a 3, y en particular de 1,1 a 2,4.
- 30 H. una solución según una cualquiera de las realizaciones A a G, caracterizada por que el agente solubilizante está presente en un contenido tal que el pH de la solución varía de 2 a 7, especialmente de 2,8 a 5.
- 35 I. una solución según una cualquiera de las realizaciones A a H, caracterizada por que comprende además un estabilizante, especialmente seleccionado del grupo que comprende alcoholes, propilenglicol, polietilenglicol, glicerina, en particular un alcohol, y muy particularmente alcohol bencílico y sus derivados.
- 40 J. una solución según una cualquiera de las realizaciones A a I, caracterizada por que tiene un contenido de agente estabilizante que varía del 0,2 al 20 % en peso, especialmente del 0,3 al 10 % en peso, en particular del 0,4 a 5 % en peso, y muy particularmente del 0,5 % al 3 % en peso con respecto al volumen total de la solución.
- 45 K. una solución según una cualquiera de las realizaciones A a J, caracterizada por que comprende una relación molar agente estabilizante/compuesto de tipo pirido(3,2,1-ij)-benzoxadiazina que varía de 0,02 a 7, especialmente de 0,05 a 5, en particular de 0,1 a 1,5, incluso de 0,2 a 1.
- 50 L. una solución según una cualquiera de las realizaciones A a K, caracterizada por que presenta un pH que varía de 2 a 7 y especialmente de 2,8 a 5.
- 55 M. una solución según una cualquiera de las realizaciones A a L, destinada a ser inyectada, especialmente en los animales, especialmente en animales de producción y/o animales de compañía.
- 60 N. la utilización de al menos un compuesto de tipo pirido(3,2,1-ij)-benzoxadiazina como el descrito en la realización A o B en la preparación de una solución destinada a tratar o a prevenir infecciones, en particular en animales, estando presente dicho compuesto de tipo pirido(3,2,1-ij)-benzoxadiazina con un contenido que varía del 10 al 30 % en peso, especialmente del 11 al 28 % en peso, incluso del 12 al 27 % en peso, en particular del 13 al 25 % en peso, muy particularmente del 14 al 23 % en peso, incluso del 15 al 20% en peso con respecto al volumen total de la solución.
- 65 O. La utilización de al menos un compuesto seleccionado de alcoholes, propilenglicol, polietilenglicol, glicerina y más particularmente un alcohol, especialmente aromático, alquilo, arilaquilo o alquilarilo, que comprende en particular de 5 a 15 átomos de carbono, y muy especialmente alcohol bencílico, como agente estabilizante de una solución que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) y opcionalmente un agente solubilizante.
- P. la utilización de al menos un compuesto seleccionado de:
- ácidos minerales, concretamente el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico, y
 - ácidos orgánicos, como ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos y ácidos fosfónicos; especialmente ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico o poliláctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, benzoico, 4-aminobenzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, salicílico, aminosalicílico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico; ácidos policarboxílicos, como ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido galacturónico, ácido isoftálico y ácido lactobiónico; aminoácidos, como ácido aspártico y glutámico, metionina, triptófano, lisina, arginina; sus ésteres, entre las cuales se puede citar la gluconolactona; y sus sales, y
 - sus mezclas,

como agente solubilizante de una solución de un compuesto de Fórmula (I), que comprende opcionalmente además un agente estabilizante.

- 5 Los siguientes ejemplos se dan a modo de ilustración y en ningún caso pueden usarse para limitar el alcance de la invención.

Ejemplos

- 10 Ejemplo 1 comparativo:

Se prepararon las soluciones descritas en la tabla 1.

	Lote 1	Control
Marbofloxacino (en gramos)	15,00	10,00
Gluconolactona (en gramos)	8,11	8,00
Agua desmineralizada csp	100 ml	100 ml

- 15 Se administró a cerdos de 70-80 kg una inyección única de solución control en la parte derecha del cuello y una solución del lote 1 en la parte izquierda del cuello, por vía intramuscular, a una dosis de 8 mg/kg. La tolerancia local (lesiones post-mortem) se examinó 1 semana después de la administración.

- 20 La inyección con el lote 1 presenta un volumen de lesión de aproximadamente 9 cm³ mientras que la inyección con el control muestra un volumen de lesión de 32 cm³.

Esto demuestra una mejor tolerancia local de la solución concentrada de marbofloxacino, con relación a la solución control.

- 25 Ejemplo 2:

Se han preparado los lotes siguientes:

	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4
Marbofloxacino	20,00 g	20,00 g	20,00 g	20,00 g
Gluconolactona	19,00 g	19,00 g	17,00 g	17,00 g
Alcohol bencílico	-	2,00 g	-	2,00 g
Agua desmineralizada	csp 100 ml	csp 100 ml	csp 100 ml	csp 100 ml
Estabilidad en frío	24 horas	> 7 días*	24 horas	> 7 días*
* Después de 7 días, no se observa ningún precipitado				

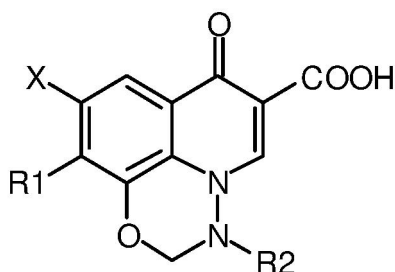
- 30 Por "estabilidad en frío", se entiende el tiempo necesario para que se forme un precipitado cuando los lotes se dejan inmóviles entre +4 y +8 °C.

Esto demuestra una mejora de la estabilidad de las soluciones según la invención.

REIVINDICACIONES

1. Solución acuosa antiinfecciosa inyectable que comprende:

- 5 (i) del 15 al 20 % en peso con respecto al volumen total de la solución de al menos un compuesto que responde a la fórmula (I) siguiente:



Fórmula (I)

- 10 - X representa un átomo de hidrógeno, halógeno o una función hidroxil,
 - R1 representa:
- 15 - un radical 1-piperazinilo, que puede estar sustituido en posición 4 con un grupo metilo, acetilo o 4-aminobencilo;
 - un radical morfolino;
 - un radical 1-pirrolidinilo sustituido en posición 3 con un átomo de cloro o con un grupo amino, aminometilo, (metilamino)metilo, (etilamino)metilo o metoxi;
 - un radical 1-imidazolilo que puede estar sustituido en posición 4 con el grupo metilo o
- 20 - un radical 1-piperidilo sustituido en posición 4 con un grupo hidroxil o metoxil, y
 - R2 representa un radical alquilo, lineal, ramificado o cíclico, que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
- 25 (ii) un agente estabilizante seleccionado del grupo que comprende alcoholes, propilenglicol, polietilenglicol, y glicerina, y
 (iii) al menos un agente solubilizante seleccionado del grupo que comprende ácidos minerales, ácidos orgánicos y sus ésteres, y sus mezclas,
- 30 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 2. Solución según la reivindicación 1 en donde el compuesto responde a la fórmula (I) en donde R1 representa un radical 1-piperazinilo sustituido en posición 4 con un grupo metilo, R2 representa un grupo metilo y X representa un átomo de flúor.
- 40 3. Solución según la reivindicación 1 o 2, en donde el agente solubilizante se selecciona del grupo que comprende ácido láctico, ácido glucónico y gluconolactona.
- 45 4. Solución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene un contenido de agente solubilizante que varía del 4 al 58 % en peso, con respecto al volumen total de la solución.
- 50 5. Solución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la relación molar agente solubilizante(compuesto de fórmula (I)) varía de 0,9 a 4.
- 55 6. Solución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el agente solubilizante está presente en un contenido tal que el pH de la solución varía de 2 a 7.
7. Solución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene un contenido de agente estabilizante que varía del 0,2 al 20 % en peso con respecto al volumen total de la solución.
8. Solución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que tiene una relación molar agente estabilizante/compuesto de fórmula (I) que varía de 0,02 a 7.
9. Solución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que presenta un pH que varía de 2 a 7.
10. Solución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su utilización en el tratamiento o la prevención de infecciones en animales.