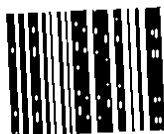


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



00 85195

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00085195 00000000
Fecha (ADM) 2000-11-09 15:50 18
Trámite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia 8020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 40

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social NOVARTIS AG
No. de Identificación _____
Representante Legal (Persona Jurídica) _____
País de Domicilio SUIZA
Departamento o Estado _____
Dirección _____
Ciudad BASILEA Teléfono _____

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JIMENA ESCOBAR URIBE
Dirección y Domicilio CRA. 11A No. 84-78 OFICINA 305
Ciudad SANTAFÉ DE BOGOTÁ Teléfono 6 162051/61

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es) 1. PAUL HOWARD RIPLEY. 2. ERICH ZEHL. 3. STEFAN HORKOVICS-KOVATS.
Identificación _____
Dirección 1. TONBRIDGE, KENT, GRAN BRETAÑA. 2. JENBACH, AUSTRIA.
3. WÖRGL, AUSTRIA.
Ciudad _____
Teléfono _____

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(34) Título de la Invención DERIVADOS DE PLEUROMUTILINA Y VALNEMULINA USADOS PARA LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA EL TRATAMIENTO TRANSDÉRMICO DE INFECCIONES BACTERIANAS EN HUMANOS Y ANIMALES Y COMPOSICIÓN QUE LOS CONTIENE.

PRIORIDAD REIVINDICADA. SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD: ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

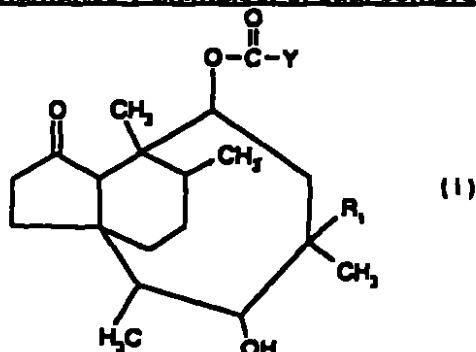
(33) País ALEMANIA Fecha NOVIEMBRE 22, 1999 (31) No. Solicitud 29123925.4
(Solicitud de Patente Europea) _____

Para publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61 31/22 2388/P

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Proveer derivados de pleuromutilina y valnemulina. De manera más concreta, se refiere a la fabricación de un medicamento para el tratamiento transdérmico de infecciones bacterianas en seres humanos y animales, el cual comprende un compuesto de la fórmula (I)



Este medicamento se utiliza en la profilaxis o en la terapia de infecciones bacterianas sistémicas, de preferencia infecciones en animales ungulados, tales como dermatitis digital (putrefacción de pata estable), pododermatitis digital (inflamación crónica entre los dedos, putrefacción de la pata), y necrobacilosis digital (flemón digital, suciedad en la pata, enfermedad cdt, etcétera).

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica No 17 398	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC No 17 398	☒
Recibo de la tasa respectiva No 63, 392	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina.	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista.	
Copia certificada de la primera solicitud	☐
Nota Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propiedad según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros documentos	☐

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA
NOMBRE

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.778.452 Unaquán.

T.P. No. 63.228

2388



2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 63,392
FECHA : OCTUBRE 10 DE 2000

NIT : 800174089

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00005195 00000000

Folios: 40

Fecha (AMD): 2000-11-09 15:50:18

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

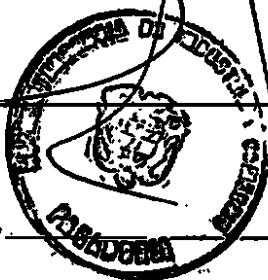
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	VAL. PAGO
RODAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-4	270310	4,760,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
1	TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



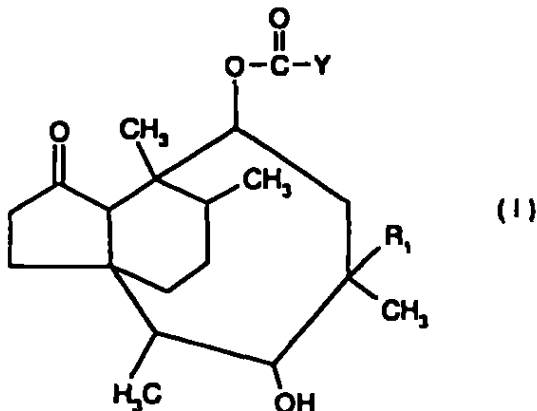
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

NUEVO USO

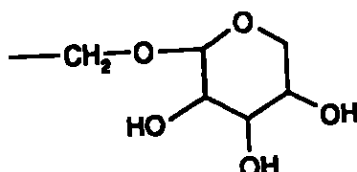
La presente invención se refiere a derivados de pleuromutilina y valnemulina. De una manera más concreta, se refiere a la fabricación de un medicamento para el tratamiento transdérmico de infecciones bacterianas en seres humanos y animales, el cual comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define más adelante. Este medicamento se utiliza en la profilaxis o en la terapia de infecciones bacterianas sistémicas, de preferencia infecciones en animales ungulados, tales como dermatitis digital (putrefacción de pata estable), pododermatitis digital (inflamación crónica entre los dedos, putrefacción de la pata), y necrobacilosis digital (flemón digital, suciedad en la pata, enfermedad clitt, etcétera).

Una modalidad preferida de la presente invención es la aplicación cutánea de un compuesto de la fórmula I para un efecto sistémico o remoto.



en donde R_1 es etilo o vinilo,

Y representa un grupo seleccionado a partir de COOH , $-\text{CH}_2-$
 R_2 , y



5

R_2 es H, halógeno, OH, NH_2 , SCN, N_3 , COOH , C(S)S- [alquilo de 1 a 5 átomos de carbono], -S-piridilo, -S-piridilo sustituido por 1 ó 2 grupos hidroxilo, tioalquilo de 1 a 5 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 5 átomos de carbono sustituido por uno o más grupos amino, hidroxilo, o carboxilo, $-\text{O-SO}_2-(4\text{-metilfenilo})$, -
 10 $\text{S-(CH}_2)_m\text{-X}$, $-(\text{CH}_2\text{-Z})_r\text{-(CH}_2)_s\text{-Q}$, ó $-\text{S-C(CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-NH-C(O)-Q}$,
 ó $-\text{S-C(CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-NH-C(O)-CH(NH}_2\text{)-CH(CH}_3)_2$,

X es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, saturado o insaturado, que está enlazado con el grupo $-\text{S-(CH}_2)_m\text{-}$ a través
 15 de un átomo de carbono, y que contiene uno o más grupos hetero seleccionados a partir del grupo que consiste en O, S, N ó $-\text{N(R}_3\text{)}$, en donde este anillo heterocíclico está insustituido o mono- o poli-sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo,
 20 mercapto, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcanofilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquilsulfoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, nitro, formilo, alcóxicarbonilo de 1 a 5 átomos de carbono,

e hidroxialquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

R_3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

Q representa el grupo $-N(R_4)(R_5)$ en donde R_4 y R_5 son cada un
independientemente del otro, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
5 no, o forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que están
unidos, un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, saturado o
insaturado, que contiene opcionalmente una segunda fracción hetero
seleccionada a partir del azufre o $=N$ -(alquilo de 1 a 5
átomos de carbono),

10 Z es O, S, ó $-N$ (alquilo de 1 a 5 átomos de carbono),

m es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5, r es 0 ó 1, s es 2, 3, 4, ó 5, en
forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable,
en la terapia de enfermedades humanas o veterinarias que
son ocasionadas por infecciones bacterianas

15 Dentro del alcance de la presente invención, dependiendo
del número de átomos de carbono indicado, se debe entender que
el término "alquilo" significa, por ejemplo, los siguientes
grupos de cadena recta y ramificada metilo, etilo, propilo
normal, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, butilo
20 terciario, isobutilo, etcétera

"Halógeno" significa cloro, bromo, flúor, o yodo, de preferencia
cloro, bromo, o flúor, más preferiblemente cloro

Los anillos heterocíclicos preferidos son anillos de 5 y 6
miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados a
25 partir del nitrógeno y azufre El anillo más preferido contiene

ne cuando menos un átomo de nitrógeno

Un grupo de estos anillos heterocíclicos puede contener nitrógeno como el único heteroátomo, en particular 1, 2, ó 3 heteroátomos de nitrógeno. Los anillos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros adecuados que contienen un solo átomo de nitrógeno incluyen piridina, pirrol, y 4,5-dihidro-3H-pirrol. Los anillos de 5 ó 6 miembros adecuados que contienen 2 átomos de nitrógeno incluyen imidazol, piridiazina, pirimidina. Estos anillos se pueden fusionar, por ejemplo, con uno o más anillos de benceno, por ejemplo para formar bencimidazol o pirimidina. Los anillos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros adecuados que contienen 3 átomos de nitrógeno incluyen 1,2,4-triazol.

Otro grupo de anillos heterocíclicos puede contener un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, por ejemplo tiazol, 4,5-dihidrotiazol, y benzotiazol. Otro grupo de anillos heterocíclicos contiene dos átomos de nitrógeno y uno de azufre, por ejemplo 1,3,4-tiadiazol.

Dentro de la presente invención, se prefiere más el uso de compuestos de la fórmula I, en donde R_1 es etilo o vinil, R_1 representa el grupo $-S-C(CH_3)_2-CH_2-NH-C(O)-Q$, en donde Q representa el grupo $-N(R_4)(R_5)$ en donde R_4 y R_5 son cada uno independientemente del otro, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros saturado o insaturado que contiene opcionalmente una segunda fracción hetero

seleccionada a partir de azufre, o =N-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

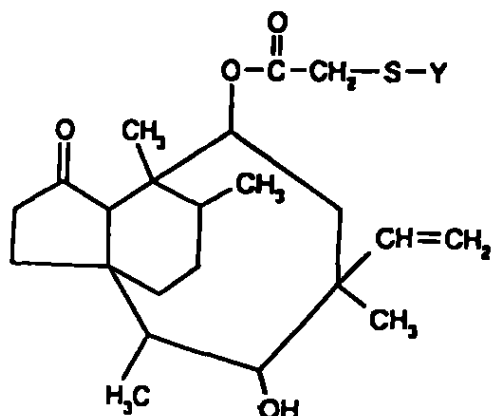
Todavía se prefiere más el uso de compuestos de la fórmula I, en donde R_2 representa el grupo $-S-C(CH_3)_2-CH_2-NH-C(O)-CH(NH_2)-CH(CH_3)_2$, en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

También se prefiere el uso de compuestos de la fórmula I, en donde R_1 es etilo o vinilo, e Y representa el grupo $-(CH_2-Z)_r-(CH_2)_s-Q$ en donde Z es azufre, r es 1, s es 2, Q representa el grupo $-N(R_4)(R_5)$ en donde R_4 y R_5 son cada uno independiente del otro, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros saturado o insaturado que contiene opcionalmente una segunda fracción hetero seleccionada a partir de azufre =N-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), en donde R_4 y R_5 son más preferiblemente etilo, en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

Los compuestos más preferidos son valnemulina y tiamulina, especialmente valnemulina, en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

El antibiótico básico dentro de la fórmula I es pleuromutilina (X es OH y R_1 es vinilo), que fue aislada en 1951 por Kavanagh y colaboradores [Proc Natl Acad Soc 37, 570-574 (1951)] Otro derivado de pleuromutilina de la fórmula (I), n

donde R_1 es vinilo y X representa el grupo β ,D-xilopiranosilo, se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US-4,247,542 Los representantes muy típicos de la fórmula I son valnemulina y tiamulina La valnemulina se conoce
5 bajo el nombre comercial Econor®, y la tiamulina bajo el nombre



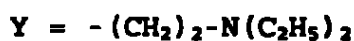
comercial Tiamutin® Tienen las siguientes estructuras químicas

10

valnemulina



tiamulina



15

Valnemulina en forma de base libre o en forma de sal fisiológicamente aceptable, se conoce, por ejemplo, de la Patente Europea Número EP-0,153,277, especialmente como el Ejemplo 12

de la misma, y de la Publicación Internacional Número WO 98/01127 La tiamulina y sus derivados, y otros derivados de pleuromutilina, en forma de base libre o en forma de sal fisiológicamente aceptable, se conocen, por ejemplo, de las Patentes
5 Números US-4,032,530, US-4,148,890, US-5,578,585, US-4,428,953, 4,060,542, WO 98/01127 y EP-0,153,277

La Publicación Internacional Número WO 99/51219 describe el uso de pleuromutilina o de ciertos derivados farmacéuticamente aceptables de la misma, para la fabricación de un medicamento adaptado para administrarse a la nasofaringe como un tratamiento profiláctico de infecciones bacterianas asociadas con la colonización de la nasofaringe Por consiguiente, esta referencia se refiere a la recuperación del ingrediente activo a través de la membrana mucosa de la nasofaringe superior En
10 contraste con lo mismo, la presente invención se refiere a la recuperación transdérmica del ingrediente activo cuando se aplica tópicamente a la piel (epidermis) de un paciente, o a la piel o al cuero de un animal

El espectro de actividad de valnemulina, tiamulina, y también otros derivados de pleuromutilina, es bien conocido, y se describe en las patentes anteriormente referenciadas, y en muchos documentos científicos
20

De acuerdo con las referencias citadas, los compuestos de la fórmula I exhiben su actividad antibacteriana después de su administración oral o parenteral El tratamiento oral, que re-
25

presenta la recuperación del ingrediente activo a través de la membrana mucosa del tracto digestivo, abarca la profilaxis y la terapia de infecciones bacterianas. En el campo veterinario, de preferencia se administran a animales domésticos en los materiales alimenticios o en el agua para beber.

De una manera sorprendente, ahora se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I son capaces de penetrar a través de la piel, que aquí significa la epidermis, sin ser metabolizados y desactivados. Fue absolutamente impredecible que un antibiótico de una estructura química tan compleja pudiera pasar por la barrera de la piel y penetrar en el tejido, y alcanzar concentraciones en sangre y en plasma que son suficientemente altas para controlar con éxito las infecciones bacterianas. Estas infecciones bacterianas abarcan infecciones sistémicas, en donde las bacterias colonizan las células intestinales, el tejido, o los órganos, e infecciones no sistémicas, en donde las bacterias colonizan una porción más pequeña o más grande de la piel. Este es uno de los casos excepcionales en donde un antibiótico se puede aplicar a la piel en lugar de aplicarse para el tratamiento de infecciones sistémicas por medio de una ruta sistémica convencional, tal como oralmente o percutáneamente. Este uso novedoso no debe confundirse con el uso cutáneo convencional de un antibiótico para desinfectar áreas de la piel que estén infestadas con el patógeno. La sorpresa fue el hecho de que los compuestos de la fórmula I tienen la capacidad para

penetrar a través de la piel y combatir los patógenos adentro del cuerpo del animal y sobre todo el cuerpo

Los animales hospederos de sangre caliente representativos, que pueden ser tratados de acuerdo con el método de la presente invención, incluyen seres humanos, y de preferencia animales domésticos, tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, aves de corral, cerdos, perros, gatos, y animales de zoológico

Esto abre una serie de nuevas alternativas para el tratamiento de infecciones bacterianas, y especialmente infecciones bacterianas sistémicas. Estas nuevas alternativas pueden ser más convenientes y menos intensas en mano de obra para los granjeros y veterinarios, que los medicamentos convencionales con tabletas, bolos, o inyecciones

Por consiguiente, la presente invención proporciona una nueva técnica para combatir infecciones bacterianas en un animal, la cual comprende aplicar a la piel del animal una cantidad de un compuesto antibiótico de la fórmula (I), mediante lo cual, el compuesto es absorbido por el animal a través de su piel (epidermis)

La presente técnica de preferencia se aplica a mamíferos, especialmente aquéllos que son animales domésticos o de granja, tales como ovejas, cerdos, becerros o ganado, caballos, cabras, perros, y gatos. También se puede aplicar a seres humanos. También se puede aplicar a animales utilizados en laboratorios,

tales como ratas, ratones, y conejillos de indias. El compuesto se puede utilizar para prevenir o inhibir la infección, o para tratar una infección ya presente.

En la presente técnica, el animal absorbe el compuesto a través de su piel, el compuesto normalmente se aplica en una composición que contiene un vehículo fisiológicamente aceptable. Se pueden emplear un amplio rango de vehículos apropiados. La composición puede ser una crema. Sin embargo, es particularmente conveniente utilizar una composición líquida, por ejemplo, que facilite la medición de las dosis, y que facilite la absorberencia a través de la piel. Por lo tanto, se prefiere una solución o suspensión del compuesto en un vehículo líquido. Las soluciones son especialmente buenas para transmitir el compuesto a través de la piel, y por consiguiente, son las más preferidas.

Los compuestos de la fórmula I se pueden formular para administración cutánea/tópica, para utilizarse en medicina veterinaria y humana, como ungüentos, cremas, lociones, champúes, polvos, rociados (por ejemplo, mediante un rociado manual en pistas de rociado), inmersiones (por ejemplo, en una inmersión embolo), aerosoles, gotas (por ejemplo, gotas para los ojos, o para la nariz), vertidos/aplicaciones, o mediante métodos manuales (por ejemplo, revestimiento manual). Para administrarse a animales de granja o mascotas, tales como vacas, caballos, bueyes, camellos, perros, gatos, aves de corral, ovejas, ca-

bras, etcétera, las formulaciones denominadas 'vertidas' o 'aplicadas', son especialmente adecuadas, estas formulaciones líquidas o semilíquidas tienen la ventaja de que solamente se tienen que aplicar a una pequeña área del pelo o plumaje, y, gracias a la proporción de aceites extensores u otros aditivos de extensión, se dispersan por sí mismas sobre un área más grande, mejorando de esta manera la absorción a través de la epidermis

Los ungüentos y cremas, por ejemplo, se pueden formular con una base acuosa u oleosa, con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Los ungüentos para administrarse a los ojos se pueden fabricar de una manera estéril utilizando componentes esterilizados. Los vertidos y las aplicaciones, por ejemplo, se pueden formular para uso veterinario en aceites que contengan solventes orgánicos, opcionalmente con auxiliares de formulación, por ejemplo, agentes estabilizantes y solubilizantes. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa, y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. Los polvos se pueden formar con la ayuda de cualquier base de polvo adecuada. Las gotas se pueden formular con una base acuosa o no acuosa, comprendiendo también uno o más agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes, o agentes de suspensión. También pueden contener un

conservad r

Las formulaciones vertidas o aplicadas representan una modalidad preferida de la presente invención. Se caracterizan porque el ingrediente activo se disuelve, se emulsiona, o se suspende en un solvente o mezcla de solventes adecuados que sea tolerable para la piel, opcionalmente con la adición de auxiliares adicionales, y se aplican con la ayuda de un dispositivo adecuado, por ejemplo una copa medidora o un frasco de rociado a la piel del animal que se vaya a tratar.

La tecnología de vertido y aplicaciones bien conocida en la medicina veterinaria, pero primariamente en el contexto del control de ecto- o endoparásitos.

Queda sin decir que también se puede lograr un efecto profiláctico o curativo mediante la inhalación del fármaco. Para este propósito, los ingredientes activos de la invención se pueden suministrar para utilizarse en medicina humana o veterinaria en la forma de una presentación de rociado en aerosol, o un insuflador.

Además del compuesto de la fórmula I, y un vehículo que sea efectivo para pasar el compuesto a través de la piel del animal, la composición puede contener aditivos, por ejemplo para facilitar el uso en el animal. Por ejemplo, la composición puede contener aditivos para facilitar el contacto con la piel del animal, para proteger la piel de cualquier acción indeseable, por ejemplo irritación ocasionada de otra manera por el

vehículo, para mejorar la retención de la composición sobre el animal

La viscosidad de las composiciones líquidas se puede incrementar sobre lo que sería de otra manera, mediante la inclusión de espesantes, los cuales incrementan la viscosidad. Esto puede ser deseable con el objeto de retardar o prevenir que la composición se caiga del animal.

Los aditivos pueden incluir, por ejemplo, un agente de actividad superficial, una grasa o cera animal, por ejemplo lanolina, un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida, un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de olivo, aceite de maíz, o aceite de ricino, o un polímero, por ejemplo un polímero de hidrocarburo, tal como poli-isobuteno.

Los agentes de actividad superficial pueden comprender compuestos aniónicos, por ejemplo jabones, sulfatoésteres grasos, tales como dodecilsulfato de sodio, sulfonatos grasos aromáticos, tales como alquilbencensulfonatos o butilnaftalensulfonatos, sulfonatos grasos más complejos, tales como el producto de condensación de amida del ácido oleico y N-metiltaurina o el sulfonato sódico del succinato de dioctilo.

Comparándose con el tratamiento oral o el tratamiento por inyección, las formulaciones vertidas o aplicadas ofrecen ventajas distintas que son de gran importancia en la práctica veterinaria. Como las ventajas típicas se pueden mencionar:

1) mayor facilidad de manejo,

2) todos los animales de una manada se pueden medicar fácilmente,

3) se reduce el peligro de lesionar a los animales y a la persona que dé el tratamiento,

5 4) se reduce considerablemente el peligro de transmisión de enfermedades por inyección,

5) el fenómeno de intolerancia local es sustancialmente menor que en el caso de las inyecciones, y

6) el gasto en aparatos en producción es más bajo

10 La acción de las formulaciones administradas oralmente, o en el caso del tratamiento por inyección, normalmente es más pronunciada que en el caso de la aplicación vertida o aplicada correspondiente Sin embargo, tomando en cuenta las ventajas anteriormente mencionadas, puede uno seguir con esta acción me-
15 nos pronunciada Para alcanzar una eficacia comparable, como el caso del tratamiento oral o percutáneo, se puede incrementar la cantidad total de compuesto activo de la fórmula I sin ocasionar efectos indeseables

Dentro de la presente invención, la tiamulina, y especial-
20 mente la valdemulina, representan los ingredientes activos más preferidos para las formulaciones antibióticas vertidas y aplicadas en la profilaxis o terapia de infecciones bacterianas, y de preferencia infecciones bacterianas sistémicas, en donde el tratamiento comprende la penetración de una cantidad bactericida-
25 damente efectiva de un compuesto de la fórmula I a través de la

piel (epidermis)

Los compuestos de la fórmula I también se pueden administrar en combinación con otros ingredientes farmacéuticamente activos adecuados para ampliar el espectro de actividad. La dosificación total puede variar para el mismo ingrediente activo de una especie de animal a otra, así como dentro de una especie de animal, debido a que depende, entre otras cosas, del peso y la constitución del animal. Las dosificaciones diarias totales de los compuestos de la invención empleados tanto en medicina veterinaria como humana, adecuadamente estarán en la escala de 0.01 a 2,000 miligramos/kilogramo de peso del cuerpo, de preferencia del 0.1 a 1,000 miligramos/kilogramo de peso del cuerpo, más preferiblemente de 1 a 100 miligramos/kilogramo, y se pueden administrar como dosis individuales o divididas. Sin embargo, también se pueden administrar semanalmente, mensualmente, o inclusive a intervalos más largos. En estos casos, la dosificación será mucho más alta que la diaria, y se tiene que adaptar a la forma de administración, al peso corporal, y a la indicación concreta. La dosificación apropiada se puede determinar conduciendo pruebas modelo, de preferencia mediante modelos animales. El intervalo más adecuado para la administración debe ser determinado sobre una base de caso por caso.

En general, estas formulaciones incluirán al compuesto en asociación con un vehículo o diluyente adecuado. Estos vehículos pueden ser líquidos o sólidos, y se diseñan para ayudar a

la aplicación del compuesto, ya sea a manera de su dispersión, en donde se vaya a aplicar, o para proporcionar una formulación, que puede ser hecha por el usuario en una preparación dispersable. Estas formulaciones son bien conocidas en la materia, y se pueden preparar mediante métodos convencionales, tales como, por ejemplo, mediante mezcla y/o molienda de los ingredientes activos junto con el vehículo o diluyente, por ejemplo, el vehículo sólido, el solvente, o el agente de actividad superficial.

Los vehículos sólidos adecuados, para utilizarse en las formulaciones, tales como espolvoreos, granulados, y polvos, se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir de rellenos minerales naturales, tales como diatomita, talco, caolinita, montmorillonita, profilina, o atapulgita. Si se desea, se pueden incluir ácido altamente dispersado, o polímeros absorbentes altamente dispersados, en la composición. Los vehículos absorbentes granulados, que se pueden utilizar, pueden ser porosos (tales como piedra pómez, tabique molido, sepiolita, o bentonita) o no porosos (tales como calcita o arena). Los materiales previamente granulados adecuados que se pueden utilizar pueden ser orgánicos o inorgánicos, incluyendo dolomita y residuos de plantas molidas. Los solventes adecuados para utilizarse como vehículos diluyentes incluyen, pero no se limitan a hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos, alcoholes y glicoles o éteres de los mismos, ésteres, cetonas, amidas de ácido, sol-

ventes fuertemente polares, aceites vegetales opcionalmente epoxidados, y agua. También se pueden utilizar agentes de actividad superficial no iónicos, catiónicos, o aniónicos convencionales, por ejemplo, alquifenoles y alcoholes etoxilados, sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos de los ácidos alquilbencensulfónicos, de los ácidos lignosulfónicos, de los ácidos sulfosuccínicos, o sulfonatos de fenoles poliméricos que tengan buenas propiedades emulsionantes, dispersantes, y/o humectantes, ya sea solos o bien en combinación con las composiciones.

Si se desea, se pueden incluir en las composiciones, estabilizantes, agentes contra la formación de torta, agentes antiespumantes, reguladores de viscosidad, aglutinantes y adhesivos, fotoestabilizantes, así como fertilizantes, estimulantes de la alimentación, u otras sustancias activas. Los compuestos de la invención también se pueden formular mezclados con otros compuestos terapéuticamente activos. En las formulaciones, la concentración del material activo es en general del 0.01 al 99 por ciento, y más preferiblemente entre el 0.01 por ciento y el 40 por ciento en peso. Los productos comerciales en general se proporcionan como composiciones concentradas para diluirse hasta una concentración apropiada, por ejemplo del 0.1 al 0.01 por ciento en peso, para su uso.

De una manera sorprendente, también se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I, en forma de base libre o en

f rma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben una excelente actividad contra (putrefacción de pata estable) dermatitis digital, que es común en los animales de granja, tales como ovejas, cabras, caballos, pero particularmente vacas lecheras, y ganado para carne También muestran una excelente actividad contra pododermatitis digital, o putrefacción de la pata, principalmente de ovejas, que es en general una inflamación crónica de la piel en el área entre los dedos de los pies (hendidura digital) Esta infección es ocasionada por la bacteria *Dichelobacter nodosus* La piel en el área de la hendidura digital aparecerá hinchada con una exudación seca que ocasionará que se forme una costra La condición ocasionalmente puede causar cojera o agrietamiento del talón/erosión del talón, pero en general da como resultado una alteración en el modo de andar del animal Es usual la infección secundaria con *Fusobacterium necrophorum*, y da como resultado un modo de corre más baj del ungulado, con una severa cojera resultante

La necrobacilosis digital (flemón digital, suciedad en la pata, enfermedad-clit, etcétera) es una enfermedad infecciosa aguda de los animales ungulados, especialmente del ganado Esta enfermedad se caracteriza por hinchamiento y cojera en una o más patas Puede llegar a ser crónica si no se proporciona el tratamiento o si éste se demora Es ocasionada por la bacteria, *Fusobacterium necrophorum* Pueden estar involucrados otros organismos, tales como *Bacteroides melaninogenicus* Ambos orga-

nismos son bacterias gram-negativas no motiles, anaeróbicas, que se cultivan rutinariamente a partir de las lesiones Sin embargo, *Fusobacterium necrophorum* es capaz de ocasionar putrefacción de la pata por sí misma cuando se inyecta experimentalmente en la piel del espacio digital *Bacteroides nodosus*, el agente que ocasiona putrefacción de la pata de los ovinos, también puede estar involucrado La necrobacilosis digital se caracteriza por un establecimiento repentino de cojera ligera a severa, con hinchamiento de la corona del casco y del espacio digital El espacio digital con frecuencia es necrótico y con fisuras, con un olor contaminado característico, pero poco exudado Con frecuencia se eleva la temperatura corporal, se reduce el apetito, y se pierde la condición corporal Los animales afectados con frecuencia están inapetentes, y se reduce la mirada en los animales de pastura Los toros de reproducción se incapacitan, especialmente si está involucrada una pata trasera

La dermatitis digital, principalmente del ganado lechero, es una enfermedad que ha sido reconocida recientemente Su etiología es incierta, pero se piensa que está involucrada causalmente una espiroqueta, tal vez en asociación con otras bacterias Se caracteriza por inflamación superficial de la piel digital, especialmente en el talón, y da como resultado cojera y producción reducida de leche

Estas enfermedades infecciosas de los ungulados son comu-

nes en la mayoría de los países, y son las causas más comunes de cojera. La morbilidad varía de uno o dos animales en una manada o corral, hasta brotes explosivos con una morbilidad muy alta. Las enfermedades se ven todo el año. Todas las edades son susceptibles, pero las enfermedades se ven más comúnmente en los animales en edad de destete y más viejos. Los mismos animales pueden ser afectados repetidamente. En el pasado, se han mencionado erróneamente la dermatitis digital, la pododermatitis digital, y la necrobacilosis digital como dermatitis interdigital, pododermatitis interdigital, y necrobacilosis interdigital.

De una manera sorprendente, ahora se ha encontrado que la administración de un compuesto de la fórmula I en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, conduce a una respuesta rápida al tratamiento, y a un sanado rápido, y no ocasiona ningún problema con respecto a la leche. En los casos tempranos, un tratamiento es suficiente. En los casos severamente avanzados, donde el organismo penetra hasta las vainas de los tendones adyacentes, las cápsulas de las articulaciones, y/o el hueso, puede ser necesario un tratamiento repetido. Se pueden manejar fácilmente las medidas preventivas mediante la utilización de baños de patas que contengan uno o más de los compuestos de la fórmula I en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

Por consiguiente, un objetivo adicional de la presente inven-

ción es proporcionar una composición antibacteriana para la prevención o el tratamiento de enfermedades infecciosas de la pata, de preferencia aquéllas que son ocasionadas por una más bacterias seleccionadas a partir del grupo que consiste *Dichelobacter nodosus*, *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides nodosus* y *Bacteroides melaninogenicus*, cuya composición comprende, como ingrediente activo, un compuesto de la fórmula I en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo fisiológicamente aceptable. La composición y el método de la presente invención son efectivos bajo una amplia variedad de condiciones y diluciones. La composición de la presente invención también puede comprender otros aditivos, que pueden ser cualquier sustancia que potencie la composición con respecto a una mejor solubilidad o dispersión de otros componentes, mejor adhesión de la composición al área afectada del ungulado, control de las características de humectación, y mejor estabilidad, que pueden estar relacionados con propiedades tales como la tensión superficial y viscosidad, entre otras propiedades. La composición de la presente invención también puede comprender colorantes, para proporcionar una composición que sea visible cuando se aplique, con el fin de asegurar una aplicación apropiada y completa.

Los compuestos de la fórmula I, en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, se pueden administrar mediante diferentes vías, por ejemplo, cutáneamente o sis-

témicamente La administración cutánea es la más preferida
En consecuencia, la presente invención abarca un método para la
prevención o el tratamiento de enfermedades infecciosas de la
pezuña en animales, el cual comprende administrar cutáneamente
5 la composición antibacteriana de la presente invención, de pre-
ferencia en o cerca del área infectada De una manera más pre-
ferible, la composición se utiliza para tratar la putrefacción
de la pata La composición se puede aplicar mediante vertido,
exprimido, inundación, aplicación con esponja, o rociado sobre
10 o cerca del área infectada, o incorporándose en una venda para
la pata En una modalidad preferida, las composiciones de la
presente invención se aplican mediante rociado De una manera
alternativa, la pezuña del animal se puede remojar, sumergir, o
introducir en las composiciones reivindicadas para efectuar el
15 tratamiento

A partir de la descripción anterior, un experto en la ma-
teria puede aseverar fácilmente las características esenciales
de presente invención, y sin apartarse del espíritu y alcance
de la misma, puede hacer diferentes cambios y modificaciones de
20 la invención para adaptarla a diferentes utilidades y condicio-
nes Por consiguiente, otras modalidades también están dentro
de las reivindicaciones

Sin mayor elaboración, se cree que un experto en la mate-
ria, basándose en la descripción de la presente, puede utilizar
25 la presente invención hasta su grado más completo Por consi-

guiente, el siguiente ejemplo específico debe interpretarse meramente como ilustrativo, y no debe limitar el resto de la divulgación de ninguna manera. Las publicaciones mencionadas en la presente se incorporan a la presente como referencia.

5 Los siguientes ejemplos de preparación y aplicación sirven para explicar la invención sin limitarla a los aspectos individuales de estos ejemplos.

Ejemplos de Formulación

10 Polvos secos:

Valdemulina	del 0.1 al 10 por ciento, de preferencia del 0.1 al 1 por ciento
Vehículo sólido	del 99.9 al 90 por ciento, de preferencia del 99.9 al 99 por ciento

15

Concentrados en suspensión:

Valdemulina	del 5 al 75 por ciento, de preferencia del 10 al 50 por ciento
20 Agua	del 94 al 24 por ciento, de preferencia del 88 al 30 por ciento
Tensoactivo	del 1 al 40 por ciento, de preferencia del 2 al 30 por ciento

25 Formulación de Liberación Lenta.

- Valdemulina del 0 1 a 1 0 gramos
- Aceite de cacahuete hasta 100 mililitros
- o
- Valdemulina de 0 1 a 1 0 gramos
- 5 Aceite de ajonjolí hasta 100 mililitros

Preparación el ingrediente activo se disuelve en parte del
aceite con agitación, y donde sea apropiado, calentamiento li-
gero, luego se rellena hasta el volumen deseado, y se filtra
10 estéril a través del un filtro de membrana adecuado con un ta-
maño de poros de 0 22 micras

Soluciones:

- 15 15 por ciento de valdemulina en 2,2-dimetil-4-hidro-
ximetil-1,1,3-dioxolano
- 10 por ciento de valdemulina en monoetiléter de dietilen-
glicol
- 10 por ciento de valdemulina en polietilenglicol (pes mo-
lecular de 300)
- 20 5 por ciento de valdemulina en glicerol

<u>Vertido/Aplicado:</u>	(i)	(ii)	(iii)	(iv)
valdemulina	10 65 g	10 65 g	10 65 g	21 00 g
Parafina líquida				
25 de alta viscosidad	--	10 00 g	--	--

	Aceite vegetal	--	--	--	30 ml
	Miristato de iso-				
	propilo	--	--	10 00 g	--
	Trimetilbencenos	--	--	--	10 00 g
5	Isopropanol	hasta 100ml	hasta 100ml	hasta 100ml	hasta 100 ml

Ejemplos Biológicos

1. Prueba Preliminar. Estudio transdérmico en cerdos

Animales de prueba cerdos (animal No 1 y animal No 2)

- 10 Formulación de prueba para el animal No 1 Solución en agua que contiene el 10 por ciento de valdemulina
- Formulación de prueba para el animal No 2 solución al 40 por ciento de etanol/agua que contiene el 10 por ciento de valdemulina

- 15 Dosificación de Prueba 2x25 miligramos/kilogramo de peso corporal

 La solución de prueba se administra cutáneamente a la piel del animal, y se determinan las concentraciones en hígado, pulmón, piel, bilis, y plasma Los resultados se presentan en la

- 20 Tabla 1

Tabla 1	Animal N 1	Animal No 2
hígado	0 175	0 132
pulmón	0 916	0 353
piel	39 056	6 965
bilis	0 155	>límite de detección
plasma 3 horas después de la 1ª aplicación	>límite de detección	>límite de detección
plasma 6 horas después de la 1ª aplicación	>límite de detección	0 07

Para determinar las concentraciones (microgramos/mililitro de plasma o gramos de tejido), se utiliza una curva de calibración de valdemulina en plasma. Esto no significa que estas investigaciones determinen los valores exactos, sino que proporcionan solamente una respuesta de sí o no. Demuestran el potencial transdérmico del producto probado.

2. Evaluación de la absorción sistémica del tipo de valdemulina de los compuestos después de la administración cutánea en ganado

Enfermedad. Putrefacción de la pata

Tipo de la administración. Baño de pata o directamente como rociado

Protocolo de Prueba. Se reclutan para el estudio 4 vacas adultas lactando con signos clínicos de Dermatitis Digital Bovina. Se toman muestras de sangre y de leche antes, y a interval s después de la aplicación de una solución de agua/etanol conteniendo valdemulina al 10 por ciento, ya sea como un baño de patas, o directamente rociando las patas

Formulación de Prueba. Solución en agua/etanol que contiene valdemulina al 10 por ciento

	Valdemulina	10 65	gramos*
10	propiléster del ácido p-hidroxibenzoico	0 02	gramos
	metiléster del ácido p-hidroxibenzoico	0 18	gramos
	Etanol	5 00	gramos
15	Agua (purificada) agregada para hacer	100	mililitros

* Peso inicial basado en un contenido del 93.9 por ciento de valdemulina (base)

Se preparan soluciones de baño para patas frescas cada día del tratamiento. Se agrega una cantidad calculada del producto de prueba a un volumen estimado de agua, que se coloca en el baño de patas de antemano

Las vacas se conducen individualmente al baño de patas, y se hacen pararse ahí con las patas cubiertas por la solución del baño de patas durante 2 minutos

El rociado de patas involucra el uso de un dispositivo rociador manualmente operado, en donde se colocan 100 mililitros del producto de prueba. Estos 100 mililitros se distribuyen entre las patas de cada vaca, y se aplican directamente a las áreas de la pata inferior, y alrededor y debajo de cada pata.

El contenido de valdemulina de las muestras se determina mediante un método de Cromatografía del Líquido de Alto Rendimiento (HPLC) validado. Día 1, se toman en la mañana muestras de ordeña (50 mililitros/muestra) antes del primer tratamiento, sirviendo de esta manera como mediciones de control. Se toman muestras de sangre (20 mililitros/muestra) a partir de la vena coccígea de cada vaca en 11 ocasiones durante el ensayo.

Programa de tratamientos (D = Día) (a m = mañana, p m = tarde)

Día (D) 1 Tratamiento individual parado en un baño de pies de 150-200 litros que contiene valdemulina como una solución al 10 por ciento, en una concentración de 3 litros por 100 litros de agua.

Día (D) 3 Tratamiento individual parado en un baño de pies de 150-200 litros que contiene valdemulina como una solución al 10 por ciento, en una concentración de 3 litros por 100 litros de agua.

Día (D) 5 Las patas afectadas y sanas se rociaron con 25 mililitros de una solución en agua que contenía valdemulina al 10 por ciento.

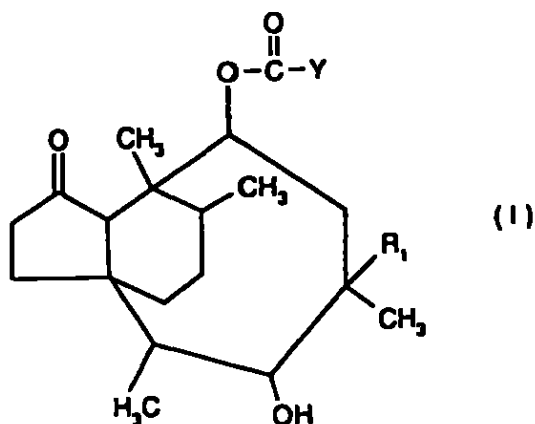
Se toman muestras de sangre antes del primer tratamiento y en las horas mencionadas después de los siguientes tratamientos. Se toman muestras de leche en el momento del tratamiento, y en las ordeñas subsecuentes.

5 De una manera sorprendente, se encuentran concentraciones de valdemulina en la mayoría de las muestras de leche y de sangre. El compuesto obviamente tiene la capacidad para penetrar a través de la piel. No hay correlación alguna entre la severidad de las lesiones y las concentraciones en sangre o en leche.
10 Después de una semana, ninguna de las vacas tratadas muestra síntomas de putrefacción de las patas.

Experimentos adicionales en cerdos y en ganado muestran que después de la aplicación tópica de valdemulina como un punto sobre cantidades bastante altas de los ingredientes activos
15 se encuentran en muchos tejidos, por ejemplo, en el cerebro, hígado, músculo, bazo y pulmón.

REIVINDICACIONES

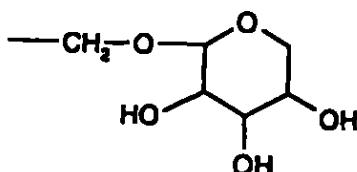
1' El uso de un compuesto de la fórmula I



5

en donde R_1 es etilo o vinilo,

Y representa un grupo seleccionado a partir de COOH , $-\text{CH}_2-$
 R_2 , y



10

R_2 es H, halógeno, OH, NH_2 , SCN, N_3 , COOH , C(S)S-[alquilo de 1 a 5 átomos de carbono], -S-piridilo, -S-piridilo sustituido por 1 ó 2 grupos hidroxilo, tioalquilo de 1 a 5 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 5 átomos de carbono sustituido por uno o más grupos amino, hidroxilo, o carboxilo, $-\text{O}-\text{SO}_2-(4\text{-metilfenilo})$, -

15

$S-(CH_2)_m-X$, $-(CH_2-Z)_r-(CH_2)_s-Q$, ó $-S-C(CH_3)_2-CH_2-NH-C(O)-Q$,
 ó $-S-C(CH_3)_2-CH_2-NH-C(O)-CH(NH_2)-CH(CH_3)_2$.

X es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, saturado o insaturado, que está enlazado con el grupo $-S-(CH_2)_m-$ a través
 5 de un átomo de carbono, y que contiene uno o más grupos hetero seleccionados a partir del grupo que consiste en O, S, N ó $-N(R_3)$, en donde este anillo heterocíclico está insustituido o mono- o poli-sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo,
 10 mercapto, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcanóilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquilsulfoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, nitro, formilo, alcóxicarbonilo de 1 a 5 átomos de carbono, e hidroxialquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

R_3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
 15 Q representa el grupo $-N(R_4)(R_5)$ en donde R_4 y R_5 son cada uno independientemente del otro, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, saturado o insaturado, que contiene opcionalmente una segunda fracción hetero seleccionada a partir del azufre o $=N$ -(alquilo de 1 a 5
 20 átomos de carbono),

Z es O, S, ó $=N$ -(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono),

m es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5, r es 0 ó 1, s es 2, 3, 4, ó 5, en
 25 forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento

transdérmico de infecciones bacterianas en seres humanos y animales

2' El uso de acuerdo con la reivindicación 1, de un compuesto de la fórmula I, en donde R_1 es etilo o vinilo, R_1 representa el grupo $-S-C(CH_3)_2-CH_2-NH-C(O)-Q$, en donde Q representa el grupo $-N(R_4)(R_5)$ en donde R_4 y R_5 son cada uno independientemente del otro, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros saturado o insaturado que contiene opcionalmente una segunda fracción heteroseleccionada a partir de azufre, o $=N$ -(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

3' El uso de acuerdo con la reivindicación 1, de un compuesto de la fórmula I, en donde R_2 representa el grupo $-S-C(CH_3)_2-CH_2-NH-C(O)-CH(NH_2)-CH(CH_3)_2$, en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

4' El uso de acuerdo con la reivindicación 1 de un compuesto de la fórmula I, en donde R_1 es etilo o vinilo, e Y representa el grupo $-(CH_2-Z)_r-(CH_2)_s-Q$ en donde Z es azufre, r es 1, s es 2, Q representa el grupo $-N(R_4)(R_5)$ en donde R_4 y R_5 son cada uno independientemente del otro, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros saturado o insaturado que contiene opcionalmente una segunda

fracción hetero seleccionada a partir de azufre =N-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

5 5 ' El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula I es valdemulina o tiamulina en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

6 ' El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, de un compuesto de la fórmula I, caracterizado porque el medicamento es un vertido, aplicado, sumergido, o rociado

7 ' El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, de un compuesto de la fórmula I, para el uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades infecciosas de la pata de un animal ungulado

15 8 ' El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, el cual comprende a) la administración cutánea del medicamento que contiene un compuesto de la fórmula I, y b) la penetración del compuesto de la fórmula I a través de la piel

20 9 Una composición para el tratamiento transdérmico de infecciones bacterianas en seres humanos y animales, la cual comprende un compuesto de la fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5

10 10 ' El uso de un compuesto de la fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la fabrica-

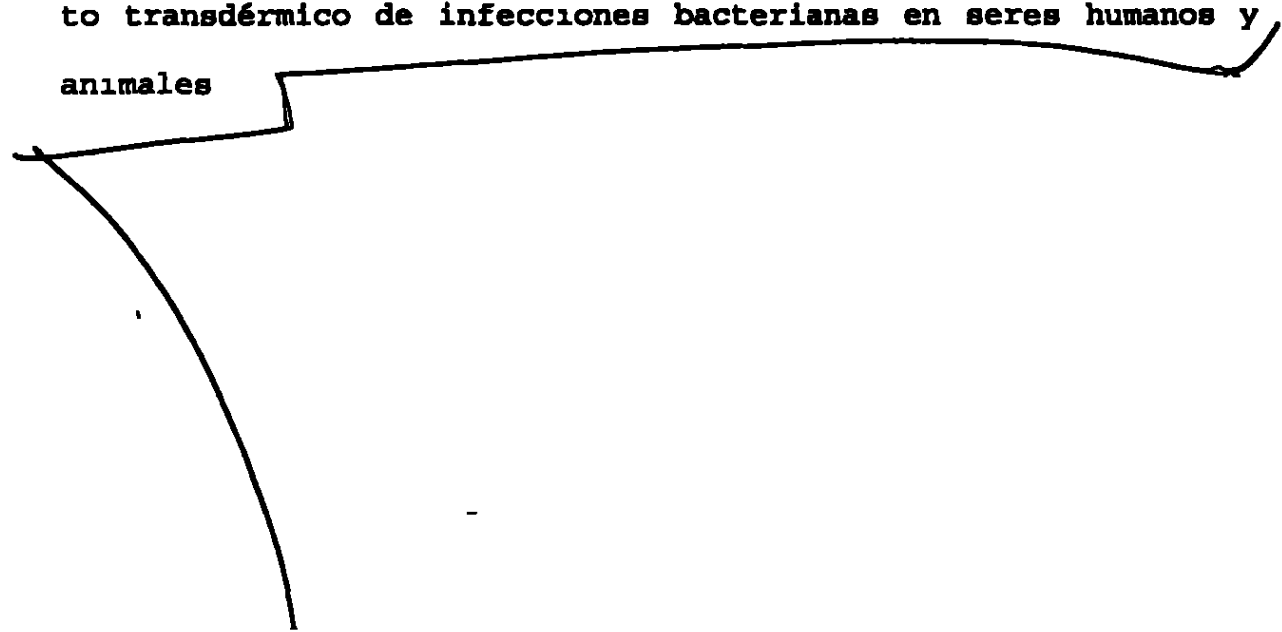
ción de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de una enfermedad infecciosa de la pata de un animal ungulado

11 El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la
5 enfermedad infecciosa de la pata de un animal ungulado es ocasionada por una o más bacterias seleccionadas a partir del grupo que consiste *Dichelobacter nodosus*, *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteriodes nodosus* y *Bacteroides melaninogenicus*

12 El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde
10 la enfermedad infecciosa de la pata de un animal ungulado es dermatitis interdigital, pododermatitis interdigital, o necrobacilosis interdigital

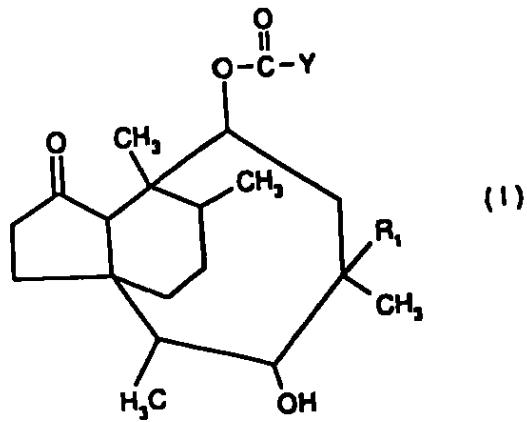
13 Un tratamiento transdérmico de infecciones bacterianas en seres humanos y animales, el cual comprende la administración de un compuesto de la fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, a la piel o al cuero
15

14 El uso de un compuesto de la fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para el tratamiento transdérmico de infecciones bacterianas en seres humanos y
20 animales



RESUMEN

Se describe el uso de un compuesto de la fórmula I



5 en donde los sustituyentes tienen los significados dados en la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento transdérmico de infecciones bacterianas en seres humanos y animales. Además se describen composiciones transdérmicas para este tratamiento

10

* * * * *

14 - Los folios 38 a 40 Son extracto y tarjeta #202012*

Se retiró el folio 38 del
extracto para publicación
16-09/02

REQUISITOS MINIMOS PARA AD

Fecha (MM): 2000-11-09 15:50 18

Trámite 002 PATENTES D 1 REGISTRAD/ 411 PRESENTAC

Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante — 1 []
- Nombre e identificación del Inventor — 1 []
- Título o nombre de la invención — 1 []
- Descripción — 3 []
- Reivindicaciones — 32 []
- Resumen — 1 []
- Comprobante de Pago — 2 []
- Poder, cuando proceda []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []
- Poder, cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-85195

Fecha 15 de Noviembre del 2000

Se certifica que

Desde fecha 16 de Abril de 1997 ,
del folio 90 643 **al folio** 90.650
del libro de Protocolo N° 311 , **obra el**
poder N° 17398 **conferido por** NOVARTIS AG
(NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC)
domiciliado(a) en Basilea, Suiza
al doctor Jimena Escobar Uribe y/o Ignacio
Escobar Uribe

Facultad para desistir y sustituir si

Revisado 202022

2020
Bogotá, D C

Doctora
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderada

REFERENCIA	Radicación No	00-85195
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No	0429
	Folios	001

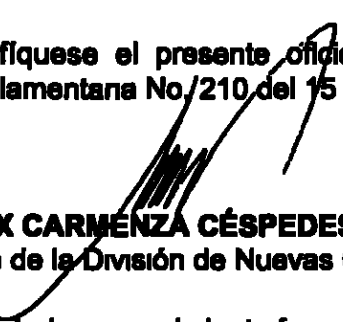
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art 26-k, Dec 486/2000)

- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en la solicitud no aparece la misma (Art. 27-b, D 486/00)

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 FEB. 2009

Se recuerda al interesado que debe presentar dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y en los casos en que haya lugar la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 382 2695
E-mail Info@slc.gov.co
Bogotá, D C Colombia