

Señor Director  
**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-069892- -00006-0000

Fecha: 2013-06-13 16:48:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 523 RESPUESTA Folios: 78

Trámite : 011  
Evento : 378  
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **11.069.892**  
Asunto : Solicitud de patente para: **FORMULACIONES QUE  
COMPRENDEN CEFTIOFUR Y KETOPROFENO O  
CEFTIOFUR Y ALCOHOL BENCÍLICO**  
Solicitante : Merial Limited  
Fecha de solicitud : 7 de junio de 2011

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **4644** notificado por fijación en lista el 12 de marzo de 2013.

2. Mediante oficio No. **4644** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, a la claridad del capítulo descriptivo, a la claridad del título, excepciones a la patentabilidad, a las reivindicaciones relativas a usos y segundos usos, a la falta de unidad de invención, a la novedad de las reivindicaciones 1 a 6 y 13 a 16 en vista del documento D1: US4902683, y al nivel inventivo de las reivindicaciones 7 a 12, 17, 18 y 21 a 36 en vista de los documentos D1: US4902683, D2: US20040022815 y D3: US5736151.

3. **Respuesta a las objeciones**

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

**"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"**

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA  
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com  
cavelier@cavelier.com

### **3.1 Modificación de una solicitud en trámite**

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 15 reivindicaciones, junto con un nuevo capítulo descriptivo.

El título se ha modificado de la siguiente manera:

**“FORMULACIONES QUE COMPRENDEN CEFTIOFUR Y KETOPROFENO O CEFTIOFUR Y ALCOHOL BENCÍLICO”**

Se ha modificado el capítulo descriptivo de acuerdo a lo siguiente:

- Se ha definido la marca PHOSPHOLIPON 90H como Fosfatidilcolina hidrogenada
- Se ha definido la marca MIGLYOL 840 como propilenglicol.
- La palabra “Ketoprofeno” ha sido reemplazada a lo largo de la descripción por “Ketoprofeno”.

Se han introducido las siguientes modificaciones al pliego reivindicatorio:

- Las reivindicaciones 37 a 40 han sido eliminadas
- Las reivindicaciones 19 y 20 han sido eliminadas
- Se ha modificado la reivindicación 1 eliminando las expresiones “suspensión inyectable” y “efectiva”.
- La nueva reivindicación 1 define la composición de la formulación reivindicada con rangos específicos.
- Las reivindicaciones 2, 11 y 22 han sido eliminadas del pliego reivindicatorio.
- El pliego reivindicatorio ha sido modificado eliminando el término “aproximadamente”.
- Se han definido adecuadamente las marcas registradas PHOSPHOLIPON 90H y MIGLYOL 840.
- Las reivindicaciones 4, 6, 7, 9, 13, 16, 21, 23 a 35 han sido eliminadas.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio, capítulo descriptivo y título para el nuevo análisis de patentabilidad.

### **3.2 Argumentos a favor de la unidad de invención de la presente solicitud**

Con respecto a las objeciones de Examinador, en cuanto a la falta de unidad invención, amablemente señalamos que el pliego reivindicatorio ha sido modificado de manera tal que ahora se refiere únicamente a un solo grupo inventivo. En consecuencia, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a falta de unidad de invención se ven superadas.

### **3.3 Argumentos a favor de la novedad de la presente solicitud**

El artículo 16 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

**“Artículo 16.-** Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40”.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis de novedad de una solicitud de patente, se considera que cuando las características técnicas esenciales son idénticas a las características de la materia divulgada en cada documento del estado de la técnica, puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, en cuyo caso se considera que no tiene novedad. Adicionalmente se considerará nueva la invención si se encuentra alguna diferencia o un sólo aspecto que no hubiese sido revelado en el arte previo.

Con base en lo anterior, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta la novedad, con base en la siguiente información:

La reivindicación 1 de la presente invención se refiere a una formulación veterinaria o farmacéuticamente aceptable que comprende una formulación inyectable de cantidades específicas de ceftiofur, alcohol bencílico, propilenglicol, al menos un agente humectante seleccionado de monooleato de sorbitán y Phospholipon 90H, y un aceite biocompatible seleccionado de aceite de semilla de algodón y Miglyol 840. De esta manera, la presencia de alcohol bencílico en la formulación es una característica esencial de la reivindicación.

Así, el Examinador ha manifestado que las reivindicaciones carecen de novedad en vista del documento D1. Con respecto a esto, la solicitante respetuosamente señala su desacuerdo con respecto a dicha afirmación acerca de la novedad sobre D1, ya que la falta de novedad es discutible en vista de las modificaciones realizadas a las reivindicaciones. Por lo tanto, D1 no enseña o sugiere todos los elementos reivindicados en el nuevo pliego reivindicatorio.

Del mismo modo, el documento D3 no enseña todos los elementos reivindicados en la presente invención.

En este sentido, el documento D3 da a conocer suspensiones inyectables para la administración de fármacos activos tales como clorhidrato de ceftiofur, que tiene una mejor resuspensión. Las formulaciones descritas en el mismo se encuentran caracterizadas porque contienen un fármaco, un aceite biocompatible y agua presente en una cantidad de aproximadamente 0,25% a aproximadamente el 20,20% de la

composición. Otros excipientes tales como Phospholipon y monooleato de sorbitán también pueden estar presentes. En particular, la columna 9, líneas 51 a 64 del documento D3 divulgan una formulación de clorhidrato de ceftiofur preferida que comprende ceftiofur HCl micronizado, Phospholipon 90-H (lecitina), monooleato de sorbitán, agua para inyección y el aceite de semilla de algodón. La columna 7, líneas 16 a 41 de D3 especifica que la suspensión de la invención también puede contener otros excipientes farmacéuticamente aceptables, incluidos normalmente en suspensiones, por ejemplo, agentes de suspensión, conservantes, agentes humectantes o agentes floculantes. Algunos ejemplos adecuados de cada uno de estos excipientes se enumeran a partir de entonces. Los conservantes adecuados incluyen metil y propil parabeno, alcohol bencílico, clorobutanol y timerosal.

Sin embargo, no hay una divulgación directa y sin ambigüedades en D3 de una formulación que tiene todas las características esenciales de la reivindicación 1 en combinación. Por lo tanto, D3 no describe una modalidad que tiene cada una y todas las características de la reivindicación 1 modificada actualmente. En consecuencia, amablemente señalamos que las reivindicaciones de la presente solicitud de patente son nuevas sobre los documentos D1 y D3.

### **3.4 Argumentos a favor del nivel inventivo de la presente solicitud**

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

**Artículo 18.-** Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

Respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha expuesto en la Interpretación Prejudicial del proceso 13-IP-2010:

*“En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado”.*

[señalado fuera del texto]

Por lo anterior, se entiende que para que una persona medianamente versada en la materia pudiera derivar de manera obvia una invención, requeriría simplemente aplicar sus conocimientos técnicos. En contraste, todo aquello que va más allá de la simple aplicación de los conocimientos técnicos y que no ha sido revelado en el estado de la técnica, debe ser considerado inventivo.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

En primer lugar, el Examinador ha manifestado que las reivindicaciones carecen de nivel inventivo en vista del documento D1 cuando se lee en combinación con el documento D2. De esta forma, el problema técnico abordado por la presente invención es proporcionar una suspensión de aceite alternativa de clorhidrato de ceftiofur que demuestra una buena estabilidad física y de resuspensión. Este problema se resuelve mediante la formulación reivindicada que comprende alcohol bencílico como un agente floculante o mejorador de capacidad de resuspensión.

Cuando una persona se enfrenta con el problema técnico anterior, la persona del oficio normalmente versada en la materia al leer los documentos D1 o D2 no encontraría ninguna motivación o sugerencia en el para incorporar alcohol bencílico como agente floculante o mejorador de capacidad de resuspensión.

Por consiguiente, no hay ninguna enseñanza en D1 o D2 para sugerir que el alcohol bencílico se podría utilizar como un agente floculante o mejorador de capacidad de resuspensión, y mucho menos que la inclusión de alcohol bencílico daría lugar a suspensiones inyectables que exhiben una estabilidad física mejorada y características de resuspendibilidad. La evidencia de la estabilidad física mejorada y las características de resuspendibilidad de las formulaciones de la invención se encuentran expuestas en la sección de Ejemplos (en particular, página 28, línea 6 a la página 35, línea 18). **En efecto, la página 35, líneas 15-18 de la presente solicitud llega a la conclusión que el alcohol bencílico tiene un efecto sorprendente e inesperado en la floculación; el alcohol bencílico reduce la tasa de sedimentación y mejora la tasa de resuspensión.**

En este sentido, la persona del oficio normalmente versada en la materia tampoco encontraría cualquier orientación en el documento del estado de la técnica D2.

En cuanto al documento D2, éste da a conocer suspensiones oleosas farmacéuticas que comprenden ceftiofur o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, que comprende un aceite biocompatible, un agente humectante, un agente dispersante y un mejorador de capacidad de resuspensión (párrafo [0024]). Los mejorador de capacidad de resuspensión adecuados incluyen, por ejemplo, aceite vegetal hidrogenado de polioxil, aceite vegetal de polioxil, glicerol, propilenglicol o polietilenglicol (reivindicación 9). Adicionalmente, los ejemplos 1 a 4, página 3 de D2 describen composiciones que comprenden propilenglicol, polietilenglicol-400 y aceite de ricino hidrogenado de polioxil 40, respectivamente, como el mejorador de capacidad de resuspensión. Sin embargo, no hay ninguna enseñanza o sugerencia en D2 de alcohol bencílico o de su uso como un mejorador de capacidad de resuspensión.

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia que busca mejorar la capacidad de resuspensión de las suspensiones de D2, no estaría motivado a tratar de hacerlo utilizando el alcohol bencílico antibacterial divulgado por los documentos del estado de la técnica. Por otra parte, en ninguna parte de la referencia citada enseña o

sugiere suspender más de 0,001 a 5% del Ingrediente Activo poco soluble en agua (AI) (D2: párrafo [0016]). Por el contrario, los solicitantes han demostrado que inesperadamente que el alcohol bencílico adyuvante, suspensiones inventivas pueden acomodar por lo menos tanto como el 15% de AI, y tienen excelentes propiedades resuspendibilidad ( "Formulación 24", página 57, líneas 4 a 10, incluido el cuadro 47). Por consiguiente, no hay ninguna enseñanza en D2, ya sea sola o combinada con D1 y D3, que sugieran que el alcohol bencílico se podría utilizar como un agente floculante o mejorador de capacidad de resuspensión, y mucho menos que la inclusión del alcohol bencílico daría lugar a suspensiones inyectables que exhiben una estabilidad física mejorada y con características resuspendibilidad. Evidencia de la estabilidad física mejorada y las características de resuspendibilidad de las formulaciones de la invención se encuentran divulgadas en la sección de Ejemplos (en particular, página 28, línea 6 a la página 35, línea 18). En efecto, la página 35, líneas 15-18 de la presente solicitud llega a la conclusión que el alcohol bencílico tiene un efecto sorprendente e inesperado en la floculación; alcohol bencílico reduce la tasa de sedimentación y mejora la tasa de resuspensión.

En consecuencia de lo anterior, la persona del oficio normalmente versada en la materia no encontraría motivación para modificar las suspensiones oleosas descritas en D1 o D2 para llegar a la formulación reivindicada en la presente solicitud de patente. Por lo tanto, las presentes reivindicaciones son inventivas sobre los documentos D1, D2 y D3.

#### **4.4 Conclusión**

Por todo lo anterior, el documento D1 no resulta una anterioridad válida capaz de afectar la novedad de la invención de la presente solicitud. De la misma manera, el documento D1, el documento D2, el documento D3, o su combinación no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud.

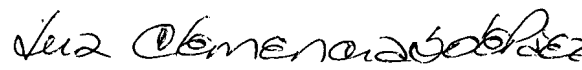
Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto que una sola diferencia con respecto al estado de la técnica, permite concluir que el objeto reivindicado es nuevo. Además, está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 4644, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

**6. Anexos**

- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 15 reivindicaciones
- Nuevo capítulo descriptivo

Señor Director,

  
**LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**  
C.C. 35.456.344 de Usaqué  
T.P.A. No. 23.555

COLO-14306-0841-017-2  
SGD\SGD\ID-244269\WPC14306  
No. M-2013-244269\SGD

|                                                                                                                                             |                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br><b>SUPERINTENDENCIA</b> | Espacio reservado para el adhesivo de radicación |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES  
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

|                                                                     |                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 1. Identificación del Tramite                                       |                                                                             |
| <input type="checkbox"/> Error material                             | <input checked="" type="checkbox"/> Modificación a una Solicitud en trámite |
| <input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención            |                                                                             |
| <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad              |                                                                             |
| <input type="checkbox"/> Registro de Diseño Industrial              |                                                                             |
| <input type="checkbox"/> Esquema de Trazado de Circuitos Integrados |                                                                             |

|                                                        |                                                                        |                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2. Datos del solicitante                               |                                                                        |                                                                                                 |
| Persona Natural                                        | <input type="checkbox"/>                                               | Persona Jurídica <input checked="" type="checkbox"/>                                            |
| MERIAL LIMITED                                         |                                                                        |                                                                                                 |
| Nombre o denominación / Nombre o razón social completa |                                                                        |                                                                                                 |
| Nombre representante legal                             |                                                                        |                                                                                                 |
| Tipo de empresa                                        | Micro <input type="checkbox"/>                                         | Pequeña <input type="checkbox"/> Mediana <input type="checkbox"/> Otra <input type="checkbox"/> |
| Documento de identificación:                           | <input type="checkbox"/> C.C.                                          | <input type="checkbox"/> C.E. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/> Otro Número |
| Nacionalidad/País de constitución                      | Dirección y domicilio del titular                                      | Ciudad                                                                                          |
| Estados Unidos de América                              | 3239 Satellite Blvd., Duluth, Georgia 30096, Estados Unidos de América | Duluth,                                                                                         |
| Dirección electrónica                                  |                                                                        | No. Fax                                                                                         |
| clientes@cavelier.com                                  |                                                                        | 2 11 86 50                                                                                      |
|                                                        |                                                                        | Número telefónico                                                                               |
|                                                        |                                                                        | 3 47 36 11                                                                                      |

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

|                                                                                                                                                                                             |                             |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| 3. Datos del apoderado:                                                                                                                                                                     |                             |                     |
| Apellidos y Nombre                                                                                                                                                                          | Documento de identificación | Tarjeta profesional |
| De Páez Luz Clemencia                                                                                                                                                                       | C.C. 35.456.344             | T.P.A. 23.555       |
| Dirección y domicilio                                                                                                                                                                       |                             | Ciudad              |
| Carrera 4ª No. 72 –35                                                                                                                                                                       |                             | Bogotá              |
| Dirección electrónica                                                                                                                                                                       | No. Fax                     | Número telefónico   |
| cavelier@cavelier.com                                                                                                                                                                       | 2 11 86 50                  | 3 47 36 11          |
| En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general |                             |                     |

**4. Datos del trámite****Corrección:****Expediente No 11.069.892****Aparece****Debe ser****Modificación:****Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 15 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y además se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.**

Presento nuevo capítulo descriptivo el cual solicito sea tenido en cuenta al momento de realizar el examen.

**Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al Título.**

Solicito respetuosamente a su despacho tener en cuenta que el nuevo título de esta solicitud de patente ha quedado como sigue: **"FORMULACIONES QUE COMPRENDEN CEFTIOFUR Y KETOPROFENO O CEFTIOFUR Y ALCOHOL.**

**5. Anexos**

Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

|                            |                                                                                    |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 6. Firma                   |                                                                                    |
| Nombre y apellidos         | Firma                                                                              |
| LUZ CLEMENCIA DE PAEZ      |  |
| C.C. 35.456.344 DE Usaquén | Tarjeta Profesional 23.555                                                         |

**FORMULACIONES QUE COMPRENDEN CEFTIOFUR Y KETOPROFENO O  
CEFTIOFUR Y ALCOHOL BENCÍLICO**

**REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud provisional Estadounidense No. de serie 61/119,764 presentada el 4 de Diciembre del 2008, y de la solicitud provisional Estadounidense No. de serie No. 61/116,031 presentada el 19 de Noviembre del 2008, las descripciones de las cuales son incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

**CAMPO DE LA INVENCION**

Esta invención se relaciona a mejoras en el campo de remedios veterinarios y más particularmente a mejoras en relación a formulaciones que pueden comprender ceftiofur, alcohol bencílico, ketoprofeno o combinaciones de los mismos.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

El ceftiofur es un antibiótico de Cefalosporina, que se administra al ganado vacuno y a los cerdos para el control de infecciones bacterianas del tracto respiratorio. Este se utiliza en la medicina veterinaria tanto como la sal de sodio como la sal de clorhidrato. Este se administra intramuscularmente al ganado vacuno y a los cerdos. También se propone para utilizarse como ácido libre cristalino para administración intramuscular y subcutánea en ganado vacuno y cerdos. El ceftiofur se absorbe pobremente 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 aceitosa.

La referencia se hace a la solicitud de patente Estadounidense No. de Serie 10/211,580 presentada el 5 de Agosto del 2002, que se publicó como publicación Estadounidense No. 20040022815 el 5 de Febrero de 2004, ahora abandonada, que describe una suspensión aceitosa que comprende ceftiofur.

Una suspensión es una clase o tipo particular de sistema de dispersión en el cual la fase interna o suspendida se suministra uniformemente con agitación mecánica a través de la fase externa, llamada el medio de

suspensión o vehículo. La fase interna, que consiste de una distribución homogénea o heterogénea de partículas sólidas que tienen un intervalo específico de tamaños, estas partículas se mantienen uniformemente en el tiempo por todo el vehículo de suspensión con la ayuda de una simple, o una combinación particular de agentes de suspensión.

Las tres clases generales de suspensiones farmacéuticas son suspensiones administradas oralmente, suspensiones aplicadas externamente (tópicas) y suspensiones inyectables (parenterales) (Ref: A Martin & P Bustamante, Coarse Dispersion in physical pharmacy 45th edn. Lea and Febiger, Philadelphia, 1993, PP 117-124). Las suspensiones parenterales se diseñan para la administración intramuscular, intradérmica, intralesional, intraarticular o subcutánea. Los vehículos comunes para las suspensiones parenterales incluyen solución de cloruro de sodio conservada o un aceite vegetal parenteralmente aceptable (Ref: J B Partnoff, E M Cohen & M H Henlay, Development of Parenteral and Sterile ophthalmic suspensions - The R&D Approach, Bull. Parenter. Drug Assoc 31:136-143 (1977)).

La estabilidad química de las suspensiones farmacéuticas se complica por los factores que afectan la estabilidad física de tales suspensiones. Puesto que una suspensión existe en un estado (líquido y sólido), hay diferentes maneras en las cuales el sistema puede someterse a ya sea el 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 and Econow & Coworkers (Ref: J. Pharm. Sci., 61; 268-272, (1972) y J. Pharm. Sci., 52; 757-762, 1031-1038, (1963)) y son generalmente acreditadas con 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 mantenidas conjuntamente en una estructura similar a red ya sea por absorción física de las macromoléculas, en puente durante la interacción química, o cuando el intervalo más largo de fuerzas de atracción de Van der

Waals excede el intervalo más corto de fuerza de repulsión. En la aglomeración, un gran número de partículas se unen estrechamente de manera conjunta como agregados ya sea en un estado seco o líquido. La coagulación o floculación se refiere al amasamiento de partículas en un estado líquido solamente y algunas veces en la forma de una estructura de gel fluido.

Las ventajas principales de los sistemas floculados estables son como siguen. Los agregados tienden a romperse fácilmente bajo la aplicación de una cantidad pequeña de esfuerzo cortante tal como agitación moderada de una botella o vial o mediante el flujo a través de un orificio pequeño (aguja hipodérmica y jeringa). En contraste con los sistemas desfloculados, la floculación estable se asentará rápidamente y puede ser fácilmente resuspendida aun después del reposo durante un período de tiempo prolongado de almacenamiento. La floculación estable se puede producir si es requerido al emplear técnicas asépticas utilizando componentes de vehículo que son seguros para la inyección intramuscular.

Hay varios métodos para producir suspensiones farmacéuticas floculadas. La elección del método depende de las propiedades del fármaco y la clase de suspensión deseada.

Un aspecto de la presente invención se basa en la observación de los Solicitantes que cuando un mejorador de capacidad de resuspensión se adiciona a la suspensión aceitosa la capacidad de resuspensión de las partículas suspendidas se mejora notablemente, dando de esta manera una estabilidad física mejorada a la suspensión aceitosa.

Varias formulaciones de antibióticos se han utilizado en un intento para prevenir/tratar la enfermedad respiratoria bovina (BRD), la enfermedad que es el problema de salud más significativo de la industria de la carne. El ganado vacuno se observa que es muy susceptible a desórdenes respiratorios. Una razón es que el tracto respiratorio bovino es pequeño con relación al tamaño del cuerpo. Las fosas nasales pequeñas limitan el flujo de aire, incrementando el esfuerzo de respiración. Un pasaje de garganta angosto puede fácilmente llegar a ser seco e

irritado, permitiendo que los virus y bacterias invadan.

Hay muchos organismos que contribuyen a la incidencia de la Enfermedad Respiratoria Bovina (BRD). Las entidades virales incluyen la Rino-traqueitis Bovina Infecciosa (IBR), Diarrea Viral Bovina (BVD), Virus Sincitial Respiratorio Bovino (BRSV) y Virus de Parainfluenza (Ply). Las bacterias involucradas en BRD incluyen *Pasteurella hemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus*, *Mycoplasma* and *Actinomyces pyogenes*.

Ocurre una serie compleja de eventos que está típicamente asociada con BRD. Los becerros se estresan por el destetamiento, transporte, procesamiento, clima adverso y sobre-agrupamiento. Este estrés compromete a los mecanismos de defensa del sistema inmune. Los virus invaden la nariz y los pulmones debido a las barreras inmunes debilitadas. Los virus dañan el epitelio de las vías respiratorias superiores y comprometen la efectividad del aparato mucociliar, que barre las partículas (bacterias, polvo, moho y polen) hacia arriba y lejos de los pulmones. Esta falta de evacuación ciliar permite el sobrecrecimiento de residentes respiratorios normales así como patógenos bacterianos. Los invasores bacterianos secundarios se mueven dentro, proliferan y pueden potencialmente causar muerte si la enfermedad no es detectada y tratada apropiadamente.

La prevención de BRD es mucho más exitosa y económicamente factible que el tratamiento. Un protocolo de procesamiento ideal debe incluir la vacunación de estos becerros dos semanas antes del transporte para permitir el desarrollo de una respuesta inmune adecuada, y para minimizar el estrés de pre-transporte. Los becerros deben recibir una vacunación de refuerzo una vez que alcanzan su destino. La vacunación meramente cebará una respuesta inmune en un sistema inmune saludable. Los animales que son inmuno-comprometidos han impedido severamente esta respuesta.

La identificación de los agentes causantes de BRD frecuentemente puede ser difícil y frustrante. La necropsia usualmente revela lesiones características de infección bacteriana secundaria, es decir *Pasteurella*

*hemolytica*. Las lesiones características de un agente viral primario están frecuentemente ausentes debido a las lesiones del agente bacteriano en el momento de la muerte. Los intentos de aislamiento viral son usualmente negativos. El tratamiento con antibiótico de estos animales previo a la muerte impide tanto la habilidad para aislar las bacterias y puede afectar la prueba de sensibilidad.

Aún permanece una necesidad de tratamientos efectivos de la enfermedad respiratoria bovina en ganado vacuno. Las formulaciones antibióticas novedosas con eficacia incrementada ayudarían a dirigirse a esta necesidad palpable por largo tiempo. En algunos casos, los agentes antiinflamatorios se han combinado exitosamente con agentes antibióticos para producir una formulación con eficacia mejorada contra patógenos. Un agente antiinflamatorio no esteroide de tal clase, Ketoprofeno, se puede utilizar como un adjunto al antibiótico de cefalosporina ceftiofur en el tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina. Sin embargo, para el mejor conocimiento de los Solicitantes en el momento que se presentó la presente solicitud, nadie ha hecho una formulación adecuadamente efectiva que comprenda ambos de los agentes activos de ceftiofur y Ketoprofeno. La disponibilidad de un producto inyectable que contiene ambos ingredientes activos, que reduciría la necesidad de múltiples inyecciones, se observa ventajosa.

Las solicitudes anteriores, y todos los documentos citados en las mismas o durante su proseguimiento("documentos citados en la solicitud") y todos los documentos citados o referidos en los documentos citados en la solicitud, y todos los documentos citados o referidos en la presente ("documentos citados en la presente"), y todos los documentos citados o referidos en los documentos citados en la presente, junto con cualquiera de las instrucciones del fabricante, descripciones, especificaciones de producto y hojas de producto para cualquiera de los productos mencionados en la presente o en cualquier documento incorporado por referencia en la presente, se incorporan en la presente por referencia, y se pueden emplear en la práctica de la invención.

La cita o identificación de cualquier documento en esta solicitud no

es una admisión de que tal documento esté disponible como la técnica previa para la presente invención.

### **COMPENDIO DE LA INVENCION**

La invención proporciona formulaciones que comprenden ceftiofur en combinación con alcohol bencílico o una combinación de ceftiofur y ketoprofeno que son útiles para el tratamiento o prevención de desórdenes respiratorios bovinos. En un primer aspecto, la presente invención está basada, en parte, en el descubrimiento de los Solicitantes de que la adición de alcohol bencílico a una formulación de ceftiofur HCl aceitosa dio por resultado una suspensión floculada que puede ser resuspendida más fácilmente como es comparada con una formulación de ceftiofur HCl aceitosa sin alcohol bencílico.

En una modalidad del primer aspecto, la presente invención se relaciona con una formulación que puede comprender (a) ceftiofur, (b) por lo menos un agente humectante o dispersante, (c) por lo menos un agente floculante o por lo menos un mejorador de capacidad de resuspensión y (e) un vehículo de aceite biocompatible, en donde el agente floculante o mejorador de capacidad de resuspensión comprende alcohol bencílico.

En otra modalidad del primer aspecto, el ceftiofur es ventajosamente ceftiofur HCl. En algunas modalidades, el ceftiofur puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10% p/v. En una modalidad más ventajosa, el ceftiofur puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 5% p/v como la sal de HCl. De preferencia el ceftiofur puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 5.35% p/v como la sal de HCl.

En otra modalidad del primer aspecto, el agente humectante o dispersante puede comprender una fosfatidilcolina hidrogenada, una lisofosfatidilcolina hidrogenada, un mono-diglicérido, propilenglicol, un triglicérido 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 típicamente, el agente

humectante o dispersante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% (p/v) a aproximadamente 0.5% (p/v), aproximadamente 0.01% (p/v) a aproximadamente 0.1% (p/v), o aproximadamente 0.05% (p/v) a aproximadamente 0.2% (p/v). De preferencia, el agente humectante o dispersante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.05% p/v. Ventajosamente, el agente humectante o dispersante puede comprender fosfatidilcolina hidrogenada (de ahora en adelante llamada PHOSPHOLIPON 90H). En una modalidad, PHOSPHOLIPON 90H puede presentarse en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.10% p/v, y aún más ventajosamente, aproximadamente 0.05% p/v.

En otra modalidad del primer aspecto, el agente humectante o dispersante puede comprender monooleato de sorbitán. En algunas modalidades, las formulaciones pueden comprender monooleato de sorbitán en una cantidad de aproximadamente 0.01% p/v a aproximadamente 1% p/v, aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.3%, y más ventajosamente aproximadamente 0.15% p/v.

En todavía otra modalidad del primer aspecto, el agente floculante o mejorador de capacidad de resuspensión puede comprender propilenglicol. El propilenglicol está típicamente presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v). Más típicamente, el propilenglicol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 1% (p/v) o aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.5% (p/v). Ventajosamente, el propilenglicol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.25% p/v.

En una modalidad ventajosa del primer aspecto, el alcohol bencílico puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 10% p/v, más ventajosamente aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% p/v. En particular, el alcohol bencílico puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1%, aproximadamente 2% o aproximadamente 3% p/v.

En otra modalidad, las formulaciones de la invención pueden comprender clorobutanol. En algunas modalidades, el clorobutanol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10% p/v. Más típicamente, las formulaciones pueden incluir clorobutanol en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5%, aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1% p/v. De preferencia, las formulaciones pueden contener clorobutanol en una cantidad de aproximadamente 0.5% p/v.

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

En otra modalidad ventajosa del primer aspecto, la invención pertenece a una formulación que puede comprender: (a) ceftiofur HCl, (b) alcohol bencílico, (c) PHOSPHOLIPON 90H, (d) monooleato de sorbitán, (e) propilenglicol y (f) aceite de semilla de algodón.

En una modalidad particularmente ventajosa del primer aspecto, la invención se relaciona con una formulación en donde (a) ceftiofur HCl puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 5.35% p/v, (b) alcohol bencílico puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 3% p/v, (c) PHOSPHOLIPON 90H puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.05% p/v, (d) monooleato de sorbitán puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.15% p/v, (e) propilenglicol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.25% p/v y (f) aceite de semilla de algodón puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente 100% p/v.

En un segundo aspecto, la invención también se relaciona con un método para mejorar la capacidad de resuspensión de una formulación a base de aceite que comprende adicionar alcohol bencílico a la formulación a base de aceite, para de esta manera mejorar la capacidad de resuspensión. Ventajosamente, la formulación a base de aceite puede ser una formulación de ceftiofur.

En un tercer aspecto, la presente invención está basada, en parte, en

el descubrimiento de los Solicitantes de que una formulación que comprende una cantidad de ceftiofur y ketoprofeno es efectiva en el ganado vacuno para el tratamiento y/o prevención de la enfermedad respiratoria bovina (BRD).

En una primera modalidad del tercer aspecto, la presente invención se relaciona con una formulación que puede comprender (a) ceftiofur y (b) ketoprofeno.

En otra modalidad del tercer aspecto, la presente invención se relaciona con una formulación que puede comprender (a) ceftiofur, (b) ketoprofeno, (c) agente(s) humectante y/o dispersante, (d) un conservador, (e) un agente flocculante o mejorador de capacidad de resuspensión y (f) un vehículo de aceite biocompatible.

En otra modalidad del tercer aspecto, el ceftiofur es ceftiofur HCl.

En todavía otra modalidad del tercer aspecto, el ceftiofur puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% p/v a aproximadamente 10% p/v, aproximadamente 1% p/v a aproximadamente 8% p/v, de manera ventajosa 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, aproximadamente 5% p/v a aproximadamente 25% p/v, de manera ventajosa aproximadamente 10% p/v a aproximadamente 20% p/v, y más ventajosamente, aproximadamente 15% p/v.

En otra modalidad del tercer aspecto, el agente humectante o dispersante puede comprender una fosfatidilcolina hidrogenada, una lisofosfatidilcolina hidrogenada, un mono-diglicérido, propilenglicol, un triglicérido o combinaciones de los mismos. En otra modalidad del tercer aspecto, uno de los agentes humectantes o dispersantes puede comprender monooleato de sorbitán. En varias modalidades, los agentes humectantes o dispersantes pueden estar presentes en cantidades de acuerdo con aquellos descritos en lo anterior para el primer aspecto de la invención.

En todavía otra modalidad del tercer aspecto, el conservador puede

comprender alcohol bencílico o clorobutanol.

En todavía otra modalidad del tercer aspecto, el agente floculante o mejorador de capacidad de resuspensión puede comprender propilenglicol.

En otra modalidad del tercera aspecto, el vehículo de aceite  
5 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 propilenglicol (de ahora en adelante MIGLYOL 840).

En varias modalidades, el alcohol bencílico, clorobutanol, propilenglicol,  
10 ácido caprílico o ésteres de ácido graso cáprico y MIGLYOL 840 pueden estar presentes en la formulación en las mismas cantidades como es descrito en lo anterior para el primer aspecto de la invención.

En una modalidad ventajosa del tercer aspecto, la presente invención pertenece a una formulación que puede comprender: (a) ceftiofur, (b) ketoprofeno,  
15 (c) PHOSPHOLIPON 90H, (d) alcohol bencílico o clorobutanol, (e) monooleato de sorbitán, (f) propilenglicol y (g) MIGLYOL 840.

En otra modalidad del tercer aspecto, la invención se relaciona con una formulación en donde (a) ceftiofur puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 5% p/v, (b) ketoprofeno puede estar presente en una cantidad  
20 de aproximadamente 15% p/v, (c) PHOSPHOLIPON 90H puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.05% p/v, (d) alcohol bencílico puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1% p/v y/o clorobutanol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% p/v, (e) monooleato de sorbitán puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.15% p/v, (f)  
25 propilenglicol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.25% p/v y (g) MIGLYOL 840 puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente 100% p/v.

En un cuarto aspecto, la presente invención también se relaciona con un método para tratar un animal de ganado para prevenir o tratar la enfermedad  
30 respiratoria bovina, u otros desórdenes respiratorios relacionados, que puede

comprender la administración al animal de ganado de cualquiera de las formulaciones divulgadas en lo anterior.

En una modalidad del cuarto aspecto de la presente invención, la administración puede ser inyectable.

5 En todavía otra modalidad del cuarto aspecto de la presente invención, la formulación se puede administrar en una cantidad hasta aproximadamente 1 mg por kg de ceftiofur y una cantidad de hasta aproximadamente 3 mg por kg de ketoprofeno. La administración puede ser una vez al día por tres a cinco días, y luego como sea requerido.

10 Se hace notar que en esta descripción y particularmente en las reivindicaciones y/o párrafos, los términos tales como “comprende”, “comprendido”, “que comprende” y los similares pueden tener el significado atribuido a éste en la ley de patentes Estadounidense; por ejemplo ellos pueden significar “incluye”, “incluido”, “que incluye” y los similares, y que los términos tales  
15 como “que consiste esencialmente de” y “consiste esencialmente de” tiene el significado adscrito a éstos en la ley de patentes Estadounidense, por ejemplo, ellos permiten elementos no explícitamente recitados, pero excluyen elementos que se encuentran en la técnica previa o que afectan una característica básica o novedosa de la invención.

20 Estas y otras modalidades se divulgan o son obvias de y abarcadas por, la siguiente Descripción Detallada.

#### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La siguiente descripción detallada, dada a manera de ejemplo, pero no propuesta para limitar la invención solamente a las modalidades específicas  
25 descritas, se puede entender mejor en conjunción con los dibujos acompañantes, en los cuales:

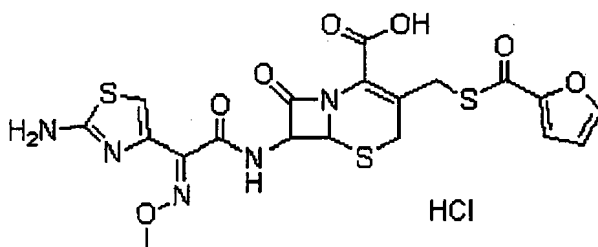
La FIG. 1 representa un diagrama esquemático de un proceso de manufactura.

#### **DESCRIPCIÓN DETALLADA**

30 La presente invención proporciona formulaciones que comprenden

ceftiofur, ceftiofur en combinación con ketoprofeno y formulaciones que comprenden ceftiofur en combinación con alcohol bencílico. Las formulaciones que comprenden ceftiofur o ceftiofur y ketoprofeno en combinación con alcohol bencílico tienen propiedades de floculación mejoradas y son sustancialmente más fáciles de resuspender. Las formulaciones que comprenden ceftiofur y ketoprofeno proporcionan eficacia mejorada en el tratamiento y/o la prevención de desórdenes respiratorios bovinos, particularmente, la enfermedad respiratoria bovina (BRD).

El ceftiofur es un antibiótico de cefalosporina, que se puede administrar, por ejemplo, mediante inyección intramuscular o subcutánea al ganado vacuno y cerdos para el control de infecciones bacterianas del tracto respiratorio. El Cefciofur se puede administrar como un compuesto neutro o como una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable. En una modalidad preferida, las formulaciones de la invención comprenden ceftiofur HCl.



Fórmula Molecular:  $C_{19}H_{17}N_5O_7S_3$  HCl

Peso Molecular: 560.03

Número de Registro de CAS: 103980-44-5

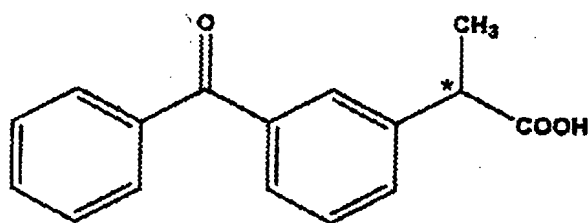
En una modalidad, la dosificación de ceftiofur administrada al ganado vacuno mediante inyección intramuscular puede ser aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg de acuerdo con el peso del animal. En ciertas otras modalidades, la dosificación de ceftiofur administrada al ganado vacuno por este modo de administración puede ser 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  
5 aproximadamente 2.2 mg/kg una vez al día por tres días.

El Cefotiofur HCl es comercialmente disponible y puede ser suministrado por varios proveedores incluyendo, por ejemplo, Orchid Chemical o Pharmaceuticals Ltd o Hisun Pharmaceutical Co. Ltd., entre otros. Las sales farmacéuticamente aceptables de cefotiofur incluyen, pero no están limitadas a las  
10 sales de sodio, clorhidrato o bromhidrato.

El ketoprofeno es un agente antiinflamatorio no esterooidal que se puede utilizar como un adjunto al antibiótico de cefalosporina de cefotiofur en el tratamiento de enfermedad respiratoria bovina. La disponibilidad de un producto de inyección que contiene ambos ingredientes activos, que reducirían la necesidad  
15 para múltiples inyecciones, se observa como ventajosa.

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



\* denota centro quiral

Fórmula Molecular:  $C_{16}H_{14}O_3$

Peso Molecular: 254.3

Número de Registro de CAS: 22071-15-4

Esta solicitud contempla todas las formas de sal ácida o base farmacéutica o veterinariamente aceptables del cefotiofur y ketoprofeno. El término  
30 "ácido" contempla todos los ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente o

veterinariamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen ácidos minerales tales como ácidos halohídricos, tales como ácidos bromhídricos y clorhídricos, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos y ácidos nítricos. Los ácidos orgánicos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos y aromáticos farmacéuticamente o veterinariamente aceptables, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos y ácidos grasos. Los ácidos preferidos son los ácidos carboxílicos alifáticos de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> saturados o insaturados de cadena lineal o ramificada, que son opcionalmente sustituidos por halógeno por grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos aromáticos de C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>. Ejemplos de tales ácidos son ácido carbónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, α-hidroxiácidos, tal como ácido glicólico y ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metano sulfónico 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 alifáticos o aromáticos, saturados o insaturados farmacéuticamente o veterinariamente aceptables que tienen de 4 a 24 átomos de carbono. Ejemplos incluyen ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico y ácido fenilestérico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glicoheptónico y ácido lactobiónico.

El término "base" contempla todas las bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente o veterinariamente aceptables. Tales bases incluyen, por ejemplo, las sales de metal alcalino y metal alcalinotérreo, tales como las sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las bases orgánicas incluyen las sales de amina de hidrocarbilo y heterocíclicas comunes, que incluyen, por ejemplo, las sales de morfolina y piperidina.

Los derivados de éster y amida de estos compuestos, donde es aplicable, también son contemplados.

En varias modalidades, el ceftiofur puede estar presente en la formulación en una cantidad de aproximadamente 0.01% p/v a aproximadamente

10% p/v, aproximadamente 1% p/v a aproximadamente 8% p/v, de manera ventajosa aproximadamente 2% p/v a aproximadamente 7% p/v, y más ventajosamente, aproximadamente 5% p/v.

En una modalidad, la dosificación de ketoprofeno administrada al ganado vacuno por inyección intramuscular es aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de acuerdo con el peso del animal. En otras modalidades, la dosificación de ketoprofeno administrada al ganado vacuno por inyección intramuscular puede ser 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, 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 por tres días.

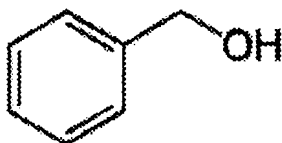
El ketoprofeno se encuentra comercialmente disponible, y puede ser suministrado, por ejemplo, por Zhejiang Jiuzhou Pharmaceutical Company, Jinan Haohua Industry Co., Ltd., King Tang Chemical Group Industry Co., Ltd, Greatvista Chemicals, Boehringer Ingelheim- Biopharmaceuticals, LKT Laboratories, Sigma-Aldrich,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

En un primer aspecto, la presente invención proporciona formulaciones a base en aceite mejoradas que comprenden el ceftiofur y alcohol

bencílico que exhiben capacidad de resuspensión superior comparadas con las formulaciones de la técnica previa.

En una modalidad del primer aspecto, la presente invención se relaciona con una formulación que puede comprender (a) ceftiofur, (b) por lo menos un agente humectante o dispersante, (c) por lo menos un agente floculante y/o por lo menos un mejorador de capacidad de resuspensión y (e) un vehículo de aceite biocompatible, en donde el agente(s) floculante o mejorador(es) de capacidad de resuspensión comprende alcohol bencílico.

El alcohol bencílico es un solvente útil debido a su polaridad, baja toxicidad y baja presión de vapor y comúnmente se adiciona a las soluciones de medicación intravenosas como un conservador debido a sus propiedades bacteriostáticas y antipruríticas.



Fórmula Molecular:  $C_7H_8O$

Peso Molecular: 108.14

Número de Registro de CAS: 100-51-6

La presente invención también contempla otros alcoholes aromáticos además del alcohol bencílico. Generalmente, los compuestos de alcohol aromático contienen un grupo hidroxilo unido a una porción aromática. En algunos casos el grupo hidroxilo puede unirse directamente al grupo aromático incluyendo, pero no limitado a, grupos fenilo o fenilo sustituido, grupos naftilo y naftilo sustituido y los similares. En otros compuestos, el grupo hidroxilo puede unirse al anillo aromático mediante una porción de enlace tal como un grupo alquileo. Los alcoholes aromáticos adecuados de ambos tipos están abarcados por la presente invención. Aunque el fenol es técnicamente un alcohol aromático, este no se contempla para la presente invención.

La suspensión aceitosa de clorhidrato de ceftiofur es una suspensión

floculada. En suspensiones acuosas, la floculación ocurre cuando el potencial zeta se reduce y las fuerzas atractivas exceden las fuerzas repulsivas. El alcohol bencílico puede estar involucrado en el proceso de floculación (patente Estadounidense 3,457,348). Esta patente se relaciona con una interacción de conservadores de hidroxilo con surfactantes no iónicos y es silenciosa al involucramiento del alcohol bencílico en el proceso de floculación en las formulaciones basadas en aceite.

Las formulaciones de la presente invención que comprenden alcohol bencílico exhiben floculación mejorada y una velocidad reducida de sedimentación. Los factores conocidos que afectan la velocidad de sedimentación son:

- Tamaño y forma de la partícula
- Diferencia de densidad entre la fase dispersa y el medio de dispersión
- Viscosidad del medio de dispersión

Para que el alcohol bencílico reduzca la velocidad de sedimentación, este debe alterar el flóculo de alguna manera ya sea por el tamaño del flóculo o la porosidad del flóculo.

En una modalidad ventajosa del primer aspecto, el alcohol bencílico puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 10% p/v, de manera más ventajosa aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% (p/v). En particular, el alcohol bencílico puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1%, aproximadamente 2% o aproximadamente 3% p/v en las formulaciones de la invención.

En algunas modalidades, las formulaciones de la invención incluyen agentes humectantes o dispersantes conocidos en la técnica. En una modalidad el agente(s) humectante o dispersante incluye, pero no se limita a, una fosfatidilcolina hidrogenada, una lisofosfatidilcolina hidrogenada, un monodiglicérido, propilenglicol, un triglicérido 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 típicamente, el agente humectante o dispersante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% (p/v) a aproximadamente 0.5% (p/v), aproximadamente 0.01% (p/v) a aproximadamente 0.1% (p/v), o aproximadamente 0.05% (p/v) a aproximadamente 0.2% (p/v). De preferencia, el agente humectante o dispersante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.05% p/v. Ventajosamente, el agente humectante o dispersante puede comprender PHOSPHOLIPON 90H, en una modalidad de la invención.

La lecitina PHOSPHOLIPON 90H puede suministrarse 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.

Otras fracciones de fosfatidilcolina de alta pureza en la Serie de PHOSPHOLIPON® (manufacturada por la American Lecithin Company) también se puede contemplar para la presente invención, tal como pero no limitado a, PHOSPHOLIPON 90G, PHOSPHOLIPON 80H y PHOSPHOLIPON 85G.

En otra modalidad, uno de los agentes humectantes o dispersantes pueden comprender monooleato de sorbitán, que puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% p/v a aproximadamente 1% p/v, aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.3%, y más ventajosamente aproximadamente 0.15% p/v. En algunas modalidades, el monooleato de sorbitán adecuado incluye, por ejemplo ARLACEL 80 y CRILL 4.

Los compuestos relacionados con el monooleato de sorbitán incluyen, pero no se limitan a, 1,4-Anhidro-D-Glucitol, 6-(9-Octadecenoato), ALKAMULS SMO, monooleato de Anhidrosorbitol, ARLACEL 80, ARMOTAN MO, ATMER 05, CRILL 4, D-Glucitol, 1,4-anhidro-6-(9-octadecenoato), DEHYMULS SMO, DISPONIL 100, EMASOL 410, EMASOL O 10, EMASOL O 10F, EMSORB 2500, G 946, GLYCOMUL O, IONET S-80, KEMMAT S 80, KOSTERAN O 1, LONZEST SMO, ML 55F, MO 33F, monooleato de Monodehidrosorbitol, MONTAN

80, MONTANE 80 VGA, NEWCOL 80, NIKKOL SO 10, NIKKOL SO-15, Nissan  
NONION OP 80R, NONION OP80R, O 250, Oleato de SORBITAN [INN-French],  
OLEATO DE SORBITANO [INN-Spanish], RADIASURF 7155, RHEODOL AO 10,  
RHEODOL SP-O 10, RIKEMAL O 250, S 270, S 271 (surfactante), S 80, S-MAX  
5 80, SORBESTER P 17, ésteres de SORBITAN, mono(Z)-9-octadecenoat,  
Monooleato de sorbitán, Monooleato de sorbitán [USAN:BAN], éster de ácido  
monooleico de SORBITAN, SORBITAN O, OLEATO DE SORBITAN, SORBITAN,  
mono-(9Z)-9-octadecenoato, SORBITAN, mono-9-octadecenoato, SORBITAN,  
mono-9-octadecenoato, (Z)-, SORBITAN, monooleato, Sorbitani oleas [INN-Latin],  
10 SORBON S 80, SORGEN 40, SORGEN 40A y SPAN 80 también se contemplan  
para la presente invención.

En algunas modalidades, las formulaciones de la invención pueden  
comprender agentes dispersantes que incluyen, pero no se limitan a, lecitina,  
ésteres de ácido grasos de sorbitán o glicerol.

15 En todavía otra modalidad, las formulaciones pueden incluir un  
agente floculante o mejorador de capacidad de suspensión que comprende  
propilenglicol. El propilenglicol está típicamente presente en una cantidad de  
aproximadamente 0.01% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v). Más típicamente, el  
propilenglicol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% a  
20 aproximadamente 1% (p/v) o aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.5%  
(p/v). Ventajosamente, el propilenglicol puede estar presente en una cantidad de  
aproximadamente 0.25% p/v.

Otros agentes floculantes o mejoradores de capacidad de  
resuspensión incluyen, pero no se limitan a aceite de ricino hidrogenado de  
25 polioxilo, aceite de ricino de polioxilo, glicerol, aceite vegetal hidrogenado de  
polioxilo, aceite vegetal de polioxilo, glicerol, polietilenglicol, alcoholes y los  
similares también se contemplan por la presente invención.

En una modalidad, el vehículo de aceite biocompatible puede  
comprender un éster de ácido caprílico, un éster de ácidos grasos cápricos,  
30 propilenglicol o una combinación de los mismos. Ventajosamente el aceite

biocompatible puede ser MIGLYOL 840.

El MIGLYOL 840 es un aceite neutro, transparente, que consiste de los ésteres de ácidos grasos caprílicos y cápricos (obtenidos de aceites de coco y de núcleo de palma) y propilenglicol. Este es un aceite particularmente de baja viscosidad con una especificación de 9 a 12 mPas a 20°C y obtenido de Sasol GmbH.

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

Otros aceites biocompatibles que son contemplados por la presente invención incluyen, pero no están limitados a, monoglicérido, diglicérido, triglicérido de ácido succínico de cadena mediana de triglicérido, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de olivo, aceite de ajonjolí, 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 ácido grasos cápricos, propilenglicol, o combinaciones de los mismos.

En otra modalidad del primer aspecto de la invención, las formulaciones pueden comprender clorobutanol. En algunas modalidades, el clorobutanol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10% p/v. Más típicamente, las formulaciones pueden incluir clorobutanol en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5%, aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1% p/v. De preferencia, las formulaciones pueden contener clorobutanol en una cantidad de aproximadamente 0.5% p/v.

En otra modalidad ventajosa del primer aspecto, la invención pertenece a una formulación que puede comprender: (a) ceftiofur HCl, (b) alcohol bencílico (c) PHOSPHOLIPON 90H, (d) monooleato de sorbitán, (e) propilenglicol y (f) aceite de semilla de algodón.

En una modalidad particularmente ventajosa del primer aspecto, la invención se relaciona con una formulación en donde (a) ceftiofur HCl puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 5.35% p/v, (b) alcohol bencílico

puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 3% p/v, (c) PHOSPHOLIPON 90H puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.05% p/v, (d) monooleato de sorbitán puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.15% p/v, (e) propilenglicol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.25% p/v y (f) aceite de semilla de algodón puede estar presente en una cantidad para completar el volumen de la formulación a 100%.

En un segundo aspecto, la invención también se relaciona con una formulación para mejorar la capacidad de resuspensión de una formulación a base de aceite que comprende adicionar alcohol bencílico a la formulación, para de esta manera mejorar la capacidad de resuspensión. Ventajosamente, la formulación a base de aceite puede ser una formulación de ceftiofur.

En una modalidad ventajosa el método puede comprender la adición del alcohol bencílico en la formulación en una cantidad de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 10% p/v, más ventajosamente aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% (p/v). En otras modalidades, el método comprende adicionar alcohol bencílico a la formulación en una cantidad de aproximadamente 1%, aproximadamente 2% o aproximadamente 3% p/v.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona una formulación que comprende una combinación de ceftiofur y ketoprofeno que es efectiva en el ganado vacuno para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad respiratoria bovina (BRD). Se ha encontrado de manera sorprendente que ciertas combinaciones de ceftiofur y ketoprofeno proporcionan eficacia superior en el tratamiento y/o prevención de BRD.

En una modalidad del tercer aspecto, la presente invención se relaciona con una formulación que puede comprender (a) ceftiofur, (b) ketoprofeno, (c) agente(s) humectante y/o dispersante, (d) un conservador, (e) un agente floculante o mejorador de capacidad de resuspensión y (f) un vehículo de aceite biocompatible.

En otra modalidad del tercer aspecto, el ceftiofur es ceftiofur HCl.

En todavía otra modalidad del tercer aspecto, el ceftiofur puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% p/v a aproximadamente 10% p/v, aproximadamente 1% p/v a aproximadamente 8% p/v, de manera ventajosa 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, aproximadamente 5% p/v a aproximadamente 25% p/v, de manera ventajosa aproximadamente 10% p/v a aproximadamente 20% p/v, y más ventajosamente, aproximadamente 15% p/v.

En ciertas modalidades del tercer aspecto, el agente humectante o dispersante en las formulaciones puede comprender los mismos agentes humectantes o dispersantes utilizados en las formulaciones que comprenden ceftiofur y alcohol bencílico descritos en lo anterior para el primer aspecto de la invención. En algunas modalidades, los agentes humectantes o dispersantes se pueden utilizar en las mismas cantidades como es descrito en lo anterior para el primer aspecto de la invención. Por ejemplo, en algunas modalidades, las formulaciones puede comprender una fosfatidilcolina hidrogenada, 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 típicamente, el agente humectante o dispersante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% (p/v) a aproximadamente 0.5% (p/v), aproximadamente 0.01% (p/v) a aproximadamente 0.1% (p/v), o aproximadamente 0.05% (p/v) a aproximadamente 0.2% (p/v). De preferencia, el agente humectante o dispersante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.05% p/v.

En otra modalidad del tercer aspecto, uno de los agentes humectantes o dispersantes puede comprender monooleato de sorbitán, que puede estar presente en una cantidad aproximadamente 0.01% p/v a

aproximadamente 1% p/v, aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.3%, y de manera más ventajosa aproximadamente 0.15% p/v.

En todavía otra modalidad del tercer aspecto, 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 aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% p/v. Más típicamente, el alcohol bencílico puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1%, aproximadamente 2% o aproximadamente 3% p/v.

En otra modalidad, el clorobutanol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10% p/v. Más típicamente, las formulaciones pueden incluir clorobutanol en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5%, aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1% p/v. De preferencia, las formulaciones pueden contener clorobutanol en una cantidad de aproximadamente 0.5% p/v.

En todavía otra modalidad del tercer aspecto, el agente floculante o mejorador de capacidad de resuspensión puede comprender propilenglicol. Ventajosamente, el propilenglicol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% p/v a aproximadamente 2% p/v, aproximadamente 0.05% p/v a aproximadamente 1% p/v y más ventajosamente aproximadamente 0.25% p/v.

En otra modalidad del tercer aspecto, el vehículo de aceite biocompatible puede comprender un éster de ácido de caprílico, un éster de ácidos grasos cápricos, propilenglicol o una combinación de los mismos. Ventajosamente, el aceite biocompatible puede ser MIGLYOL 840.

En otra modalidad del tercer aspecto de la invención, las formulaciones pueden comprender otros componentes que son descritos en lo anterior para formulaciones que comprenden ceftiofur y alcohol bencílico del primer aspecto de la invención.

En una modalidad ventajosa del tercer aspecto, la presente invención pertenece a una formulación que 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 otra modalidad del tercer aspecto, la invención se relaciona con una formulación en donde el (a) ceftiofur puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 5% p/v, (b) ketoprofeno puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 15% p/v, (c) PHOSPHOLIPON 90H puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.05% p/v, (d) alcohol bencílico puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1% p/v o clorobutanol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% p/v, (e) monooleato de sorbitán puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.15% p/v, (f) propilenglicol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.25% p/v y (g) MIGLYOL 840 puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente 100% p/v.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento y/o prevención de la enfermedad respiratoria bovina, u otros desordenes respiratorios relacionados, en un animal, incluyendo animales de ganado, que comprende administrar una cantidad efectiva de una formulación de la invención al animal. Las formulaciones descritas en la presente se pueden formular para la administración inyectable, oral o tópica (vaciado determinado).

En una modalidad del cuarto aspecto de la presente invención, la formulación se puede administrar por inyección. Como el producto terminado puede ser un producto inyectable en un vial multiusos, este necesita estar tanto estéril como capaz de mantener su esterilidad con múltiples cambios. Como una suspensión aceitosa las técnicas alternativas para producir un producto estéril son ya sea por la manufactura aséptica o la 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, USA). Una persona de habilidad ordinaria en la técnica es capaz de ajustar la especificación del inyector como sea requerido con respecto a los factores tal como la especie del animal que es

tratado; la edad y peso del animal, y los similares sin experimentación indebida.

En otra modalidad del tratamiento, el tratamiento es por la vía de la administración tópica directa tal como una pasta, vaciado determinado, listo para el uso, manchado determinado, etc. tipo de formulación. Las cantidades más altas se pueden proporcionar para la liberación muy prolongada en o sobre el cuerpo del animal. Las soluciones de acuerdo con la invención se pueden aplicar utilizando cualquier medio conocido per se, por ejemplo utilizando una pistola aplicadora o un matraz de dosificación.

En todavía otra modalidad del cuarto aspecto de la presente invención, la formulación se puede administrar en una cantidad de hasta aproximadamente 1 mg por kg de ceftiofur y una cantidad de hasta aproximadamente 3 mg por kg de ketoprofeno. La administración puede ser una vez al día durante tres a cinco días, y luego como sea requerido.

En otra modalidad la invención proporciona una composición formulada para administración inyectable, en donde la proporción de dosificación puede ser aproximadamente 1 mg de ceftiofur y 3 mg de ketoprofeno por kg del peso vivo del animal. Si el ceftiofur y ketoprofeno está presente en una cantidad de aproximadamente 1% p/v, por ejemplo, una formulación inyectable se puede administrar en una cantidad de 1 ml por 50 kg del peso vivo del animal. Está bien dentro de la habilidad rutinaria del profesional determinar un régimen de dosificación particular para un hospedero específico y parásito.

La composición que contiene ceftiofur de la invención se puede administrar continuamente, para el tratamiento o profilaxis, por métodos conocidos. En una modalidad, una dosis de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal dado como una dosis individual o en dosis divididas durante un período de 1 a 5 días será satisfactorio pero, por supuesto, puede haber casos donde se indiquen intervalos de dosificación más altos o más bajos, y tales están dentro del alcance de esta invención. Está bien dentro de la habilidad rutinaria del profesional determinar un régimen de dosificación particular para un hospedero específico y parásito.

En una modalidad del tratamiento, el tratamiento se lleva a cabo para administrar al animal, en una sola ocasión, una dosis que contiene 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 de la invención se puede administrar continuamente, para el tratamiento o profilaxis, por métodos conocidos. Generalmente, una dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg de ceftiofur y de ketoprofeno por kg de peso corporal dado como una dosis individual en dosis divididas durante un período de 1 a 5 días será satisfactorio pero, por supuesto, puede haber casos donde se indiquen intervalos de dosificación más altos y más bajos, y tales están dentro del alcance de esta invención.

En una modalidad, la dosificación de ceftiofur administrado al ganado vacuno por inyección intramuscular puede ser aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg de acuerdo con el peso del animal. En ciertas de otras modalidades, la dosificación de ceftiofur administrada al ganado vacuno por este modo de administración puede ser 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.

En otra modalidad, la dosificación de ketoprofeno administrada al ganado vacuno por inyección intramuscular es aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de acuerdo con el peso del animal. En otras

modalidades, la dosificación de ketoprofeno administrada al ganado vacuno por inyección intramuscular puede ser 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, aproximadamente 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 modalidad del tratamiento, el tratamiento se lleva a cabo para administrar al animal, en una sola ocasión, una dosis que 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 la suspensiones producidas se llevaron a cabo con las formulaciones almacenadas en ya sea cilindros de medición de vidrio transparente de 100 mL o viales de vidrio de 100 mL (ya sea transparentes o ámbar), o en muchos casos ambos. El formato de envasado propuesto puede ser viales de vidrio de tipo I transparentes, de 100 mL con tapones. La presente invención también contempla la administración de ceftiofur y ketoprofeno en compartimientos separados, que son mezclados en la administración al animal.

La invención ahora será descrita adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos no limitativos.

### **EJEMPLOS**

EJEMPLO 1

Efecto del alcohol bencílico sobre las propiedades físicas de las suspensiones aceitosas de ceftiofur HCl.

TABLA 1

5 Lotes de laboratorio preparados con 1% de alcohol bencílico y sin alcohol bencílico.

| Lote                            | A             | B             | C             | D             | E             | F             | G             | H               |
|---------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|
|                                 | % p/v         | % p/v         | % p/v         | % p/v         | % p/v         | % p/v         | % p/v         | % p/v           |
| Ceftiofur<br>HCl                | 5.35          | 5.35          | 5.35          | 5.35          | 5.35          | 5.35          | 5.35          | 5.35            |
| PHOSPHOLIPO<br>N 90H            | 0.05          | 0.05          | 0.05          | 0.05          | 0.05          | 0.05          | 0.05          | 0.05            |
| Monooleato de<br>sorbitán       | 0.15          | 0.15          | 0.15          | 0.15          | 0.15          | 0.15          | 0.15          | 0.15            |
| Propilen-<br>Glicol             | 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<br>de algodón | al<br>volumen | al<br>volumen | al<br>volumen | al<br>volumen | al<br>volumen | al<br>volumen | al<br>volumen | al volu-<br>men |

Se hizo una observación de que la separación en el reposo en una botella de laboratorio de 100mL rectangular fue más grande para la formulación sin alcohol bencílico que para el lote con alcohol bencílico. Este resultado fue sorprendente e inesperado.

Las observaciones iniciales revelaron separación en 4 días en una botella de laboratorio rectangular de 100 mL. El volumen de sedimentación, F, es la relación del volumen de equilibrio del sedimento,  $V_u$ , al volumen total de la suspensión,  $V_0$ . Así,  $F = V_u / V_0$ . Como el volumen de suspensión que aparece ocupado por el sedimento se incrementa, el valor de F, que normalmente varía de casi 0 a 1, se incrementa. En el sistema donde  $F = 0.75$ , por ejemplo, 75% del

volumen total en el recipiente es aparentemente ocupado por los flóculos porosos, sueltos que forman el sedimento. Cuando F = 1, nada de sedimento es aparente aunque el sistema este flocculado. Esta es una suspensión ideal para, bajo estas condiciones en la que la sedimentación no ocurre. El volumen de sedimentación (%) es igual a:  $[(\text{Volumen de Sedimento} \times 100) / (\text{Volumen Total})]$ .

TABLA 2

Sedimentación en 4 días

|                                                       |                      |
|-------------------------------------------------------|----------------------|
| Lote A (Sin alcohol bencílico)                        | 54% de sedimentación |
| Lote B (1% de alcohol bencílico)                      | 83% de sedimentación |
| Lotes previos (que contienen 1% de alcohol bencílico) | 76-84% típico        |

La prueba se condujo con 0% contra 1% de alcohol Bencílico. El volumen de sedimentación (%) en el reposo en un cilindro de medición de 100 mL se resume en la TABLA 3.

TABLA 3

Volumen de Sedimentación (%) =  $[(\text{Volumen de Sedimento} \times 100) / (\text{Volumen Total})]$

|                          | <u>Lote A</u> | <u>Lote B</u> |
|--------------------------|---------------|---------------|
| <u>Alcohol bencílico</u> | <u>0%</u>     | <u>1%</u>     |
| 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%           | 26%           |
| 43 días  | 24%           | 45%           |
| 56 días  | 23%           | 44%           |
|          | <u>Lote A</u> | <u>Lote B</u> |
| 180 días | <u>22%</u>    | 42%           |

NR = no registrado

El volumen de sedimentación en el reposo en un vial de inyección redondo de 100 mL se resume en la TABLA 4. La TABLA 5 describe el gasto de flujo, como se mide al determinar el gasto de flujo a través de un orificio en la base de un vaso Ford No. 4 cargado con un volumen especificado de suspensión. Los resultados de la TABLA 5 demuestran que la presencia del alcohol bencílico no tiene efectos 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> |
| <u>Alcohol bencílico</u> | <u>0%</u>     | <u>1%</u>     |
| 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 gasto de flujo en un vaso Ford No. 4

|               |                       |                               |
|---------------|-----------------------|-------------------------------|
|               | <u>Gasto de flujo</u> | <u>% de alcohol bencílico</u> |
| <u>Lote A</u> | 26 segundos           | 0%                            |
| Lote B        | 27 segundos           | 1%                            |

|                            |                |    |
|----------------------------|----------------|----|
| Otros lotes de laboratorio | 27-31 segundos | 1% |
|----------------------------|----------------|----|

Una prueba de resuspensión en centrífuga se condujo como sigue: 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. Las siguientes mediciones se registraron: el volumen de sedimento y el tiempo de resuspensión del producto (sin dejar pequeñas cantidades de residuo en el fondo del tubo). Después de la sedimentación, la resuspensión se realizó en intervalos de 5 segundos, sosteniendo el tubo horizontalmente y permitiendo 3 movimientos hacia atrás y hacia delante por segundo.

TABLA 6

Prueba de resuspensión en centrífuga

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

Las pruebas de capacidad de jeringa e inyectabilidad también se condujeron. 2 mL de la muestra se retiró de un vial de inyección invertido a través de una aguja de calibre 18 en una jeringa de 3 mL. Los contenidos de la jeringa luego se descargaron. La capacidad de la jeringa e inyectabilidad fueron aceptables. La prueba se repitió con una jeringa de vidrio. Tanto la capacidad de la jeringa y la inyectabilidad se mejoró con el vidrio.

Para resumir, la sedimentación en el reposo es más rápida para la formulación sin alcohol bencílico que para la formulación que contiene 1% de alcohol Bencílico. La prueba de centrífuga y resuspensión mostró que el tiempo de resuspensión fue más rápido para una formulación que contiene 1% de alcohol Bencílico. El gasto de flujo del vaso Ford no se afecta significativamente por el alcohol Bencílico. No hubo variación en la capacidad de la jeringa e inyectabilidad de la formulación del lote A y el lote B.

4.4

Los lotes luego se manufacturaron con 0, 1.0, 2.0 y 3.0% de alcohol Bencílico. El volumen de sedimentación en el reposo en un cilindro de medición de 100 mL se resume en la TABLA 7.

TABLA 7

5      Volumen de Sedimentación (%) = [(Volumen de Sedimento x 100) / (Volumen Total)]

|                   | Lote E    | Lote F    | Lote G    | Lote H    |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Alcohol bencílico | <u>0%</u> | <u>1%</u> | <u>2%</u> | <u>3%</u> |
| 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%       |

EJEMPLO 2

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

10                      Formulaciones de ceftiofur se manufacturaron con 0, 1.0, 2.0 y 3.0% de alcohol bencílico (lotes E-H, respectivamente), y sus propiedades físicas se compararon con aquellas de la Suspensión Estéril de EXCENEL® RTU manufacturada por Pfizer (clorhidrato de ceftiofur), que no contiene alcohol bencílico. Los volúmenes de sedimentación en el reposo en un cilindro graduado de 100 mL se midieron. El volumen de sedimentación (%) = [(Volumen de Sedimento x 100) / (Volumen Total)] y los resultados se resumen en la TABLA 8.

TABLA 8

Volumen de sedimentación (%)=(Volumen de Sedimento x 100)/Volumen Total)

|  | Lote E | Lote F | Lote G | Lote H | EXCENEL® RTU |
|--|--------|--------|--------|--------|--------------|
|--|--------|--------|--------|--------|--------------|

|                      |           |           |           |           |           |
|----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Alcohol<br>bencílico | <u>0%</u> | <u>1%</u> | <u>2%</u> | <u>3%</u> | <u>0%</u> |
| 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

La viscosidad en el Brookfield LV 2 en 100 rpm se midió y los resultados se resumen en la TABLA 9.

TABLA 9

Viscosidad

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

Se condujo una prueba de resuspensión en centrífuga como sigue. 8 mL se introdujo 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 tiempo para resuspender la formulación (sin dejar pequeñas cantidades de residuo en el fondo del tubo). Después de la sedimentación, la resuspensión se realizó en intervalos de 5 segundos, sosteniendo el tubo horizontalmente y permitiendo 3 movimientos hacia atrás y hacia delante por segundo, los resultados se resumen en la TABLA 10.

TABLA 10

Prueba de resuspensión en centrífuga

|  |        |        |        |        |
|--|--------|--------|--------|--------|
|  | Lote E | Lote F | Lote G | Lote H |
|--|--------|--------|--------|--------|

|                                    |             |             |             |             |
|------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <u>Alcohol</u><br><u>bencílico</u> | <u>0%</u>   | <u>1%</u>   | <u>2%</u>   | <u>3%</u>   |
| Sedimentación                      | 92%         | 84%         | 78%         | 79%         |
| Tiempo de<br>resuspensión          | 60 segundos | 28 segundos | 78 segundos | 25 segundos |

Las pruebas de capacidad de jeringa e inyectabilidad también se condujeron. 2 mL de muestra se retiró de un vial de inyección invertido a través de una aguja de calibre 18 en una jeringa de 3 mL. Los contenidos de la jeringa luego se descargaron. La capacidad de jeringa y la inyectabilidad fueron aceptables, como se indica en la TABLA 11.

TABLA 11

Pruebas de capacidad de jeringa e inyectabilidad

|                                      |            |            |            |            |
|--------------------------------------|------------|------------|------------|------------|
|                                      | Lote E     | Lote F     | Lote G     | Lote H     |
| <u>Alcohol</u><br><u>bencílico</u>   | <u>0%</u>  | <u>1%</u>  | <u>2%</u>  | <u>3%</u>  |
| Tiempo de<br>capacidad de<br>jeringa | 9 segundos | 8 segundos | 8 segundos | 9 segundos |
| Tiempo de<br>inyectabilidad          | 3 segundos | 3 segundos | 3 segundos | 3 segundos |

Para resumir, la sedimentación es más rápida cuando no se incluye el alcohol bencílico en las formulaciones de acuerdo con la presente invención. El volumen de sedimentación también es más pequeño cuando no se incluye alcohol bencílico en las formulaciones de acuerdo con la presente invención. Las pruebas de centrifuga y resuspensión muestra que el tiempo de resuspensión fue más rápido en las formulaciones para alcohol bencílico. No hubo diferencias significantes en el valor de viscosidad con la adición de alcohol bencílico a la formulación. La capacidad de jeringa e inyectabilidad de todas las formulaciones fueron aceptables.

Las Suspensión Aceitosa de Clorhidrato de Ceftiofur es una suspensión floculada. Una suspensión floculada incluye, pero no está limitada a, la siguientes características: 1) las partículas en las suspensiones están en la forma de aglomerados sueltos, 2) el sedimento se forma de manera relativa rápidamente, 3) el sedimento se empaca sueltamente, las partículas no se unen estrechamente entre si 4) no se forma una torta dura, 5) el sedimento es fácilmente redispersado mediante una pequeña cantidad de agitación, y 6) la distribución de presión y viscosidad son consistentes por toda la profundidad del producto.

De los datos de prueba generados en la formulación anterior con y sin alcohol Bencílico, se observa que el alcohol Bencílico tienen un efecto sorprendente inesperado sobre la floculación. El alcohol Bencílico reduce la velocidad de sedimentación y mejora la velocidad de resuspensión.

### **EJEMPLO 3**

#### **Desarrollo de formulación de una suspensión aceitosa de combinación de ceftiofur HCl y ketoprofeno.**

Los siguiente resume el desarrollo de una suspensión aceitosa de combinación de ceftiofur HCl y ketoprofeno fácilmente resuspendible, estable para inyección, que contiene 5.0% p/v de ceftiofur y 15.0% p/v ketoprofeno adecuado para inyección intramuscular y subcutánea. La formulación deseada comprende 5.0% de ceftiofur HCL 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 el etanol como un excipiente en la formulación de inyección de ceftiofur HCL original.

#### **Formulación 1**

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

Los Sub-lotes tuvieron las siguientes cantidades de alcohol bencílico y etanol:

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

Método: 170mL de la suspensión de ceftiofur HCL se preparó de acuerdo con la TABLA 12. Cantidades apropiadas de alcohol bencílico, etanol y/o aceite de semilla de algodón que totalizan 7.5 mL se adicionaron 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 Ceftiofur HCl)        | 5.0            |
| Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)           | 0.05           |
| Monooleato de Sorbitán (ARLACEL-80)   | 0.15           |
| Propilenglicol                        | 0.25           |
| Aceite de semilla de algodón refinada | A 100          |
| Alcohol bencílico                     | 0, 5, 10 o 15% |
| Etanol                                | 0 o 10%        |

Resultado: Los Sub-lotes 1, 2 y 3 se dispersaron bien. El Sub-lote 4 no se dispersó bien, como se indica por los depósitos en la superficie de la pared de la botella.

Formulación 2

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.

Propósito: Inyección de Ceftiofur HCl sin ketoprofeno.

Metódo: Se calentó aceite de semilla de algodón a 95-100°C, se adicionó lecitina y se agitó hasta que está clara (40 minutos), se enfrió a 30°C. Enseguida, se adicionó monooleato de sorbitán y se agitó durante 10 minutos. Luego se adicionó ceftiofur HCl en porciones y se agitó hasta que se disolvió completamente. Se continuó la agitación hasta que se dispersó completamente (20 minutos).

Finalmente se adicionó propilenglicol, alcohol bencílico y etanol y se agitó durante aproximadamente 10 minutos. El volumen se llevó a 100 utilizando aceite de semilla de algodón refinado. Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 13.

5

TABLA 13

| Componente                            | % p/V  |
|---------------------------------------|--------|
| Ceftiofur (como Ceftiofur HCl)        | 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 | a 100% |

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

Formulación 3

10

Propósito: Inyección de ceftiofur HCl con ketoprofeno

Método: La Formulación 3 se preparó de acuerdo con el método de la Formulación 2, pero con la adición de ketoprofeno al mismo tiempo que el ceftiofur HCl. Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 14.

TABLA 14

| Componente                     | % p/V |
|--------------------------------|-------|
| Ceftiofur (como Ceftiofur HCl) | 5.0   |
| Ketoprofeno                    | 15.0  |
| Lecitina (PHOSPHOLIPON         | 0.05  |

|                                       |        |
|---------------------------------------|--------|
| 80H)                                  |        |
| Monooleato de Sorbitán                | 0.15   |
| (ARLACEL-80)                          |        |
| Propilenglicol                        | 0.25   |
| Alcohol bencílico                     | 10.0   |
| Etanol                                | 5.0    |
| Aceite de semilla de algodón refinado | a 100% |

Resultado: la Formulación 3 fue viscosa.

**Formulación 4**

Propósito: Reducir alcohol bencílico a 1.0% y reducir etanol a 0.0% para determinar si la remoción de etanol resolvería el problema de alta viscosidad y “adherencias” de la Formulación 3. Los Sub-lotes tuvieron las siguientes cantidades de ketoprofeno:

- 1 - 0.0% ketoprofeno
- 2 - 15.0% ketoprofeno

Método: La Formulación 4 se preparó de acuerdo con el método de la Formulación 3, pero con ya sea ceftiofur HCl solamente o ceftiofur HCl y ketoprofeno adicionado después del monooleato de sorbitán. Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 15.

**TABLA 15**

| Componente                     | % p/V |
|--------------------------------|-------|
| Ceftiofur (como Ceftiofur HCl) | 5.0   |
| Ketoprofeno                    | 0     |
| Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)    | 0.05  |
| Monooleato de Sorbitán         | 0.15  |
| (ARLACEL-80)                   |       |
| Propilenglicol                 | 0.25  |
| Alcohol bencílico              | 1.0   |

|                                       |        |
|---------------------------------------|--------|
| Aceite de semilla de algodón refinado | a 100% |
|---------------------------------------|--------|

Resultado: La Formulación 4 fue espesa.

Basados en estos resultados, se comenzó la investigación de vehículos aceitosos alternativos adecuado para la combinación. Los experimentos de vehículos alternativos incluyeron aceites de triglicérido de cadena media (MIGLYOL), oleato de etilo, miristato de isopropilo y coprato de tricoprilato de glicerilo (CRODAMOL GTCC), así como combinaciones 1:1 de algunos de estos vehículos.

**Formulación 5**

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

Método: La Formulación 5 se preparó de acuerdo con el método de la Formulación 3, pero el aceite de semilla del algodón se reemplazó con MIGLYOL 810. Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 16.

**TABLA 16**

| Componente                          | % p/V  |
|-------------------------------------|--------|
| Ceftiofur (como Ceftiofur HCl)      | 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                         | a 100% |

Resultado: El MIGLYOL 810 se ha adicionado para tratar de reducir la viscosidad de las formulaciones previas. La Formulación 5 fue una buena suspensión.

Formulación 6

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

Sub-lote 1 – sin ketoprofeno (TABLA 17), sub-lote 2 – con ketoprofeno (TABLA 18)

5 Método: La Formulación 6 se preparó de acuerdo con el método de la Formulación 4 con MIGLYOL 810 en lugar de aceite de semilla de algodón y ya sea 0.0% o 15% de ketoprofeno. Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 17 (sub-lote 1) y TABLA 18 (sub-lote 2).

TABLA 17

| Componente                          | % p/V |
|-------------------------------------|-------|
| Ceftiofur (como Ceftiofur HCl)      | 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                         | a 100 |

10

TABLA 18

| Componente                          | % p/V |
|-------------------------------------|-------|
| Ceftiofur (como Ceftiofur HCl)      | 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       | A 100 |

Resultado: MIGLYOL 810 se ha adicionado para tratar de reducir la viscosidad de las formulaciones previas. El Sub-lote 1 (no ketoprofeno, TABLA 17) fue una buena suspensión, mientras que el sub-lote 2 (15% de ketoprofeno, TABLA 18) fue una suspensión muy viscosa, casi solidificada.

5

**Formulación 7**

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

Método: La Formulación 7 se preparó de cuerdo con el método de la Formulación 2, con oleato de etilo y algo de aceite de semilla de algodón que se calentaron a 95-100°C en la primera etapa. Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 19.

**TABLA 19**

| Componente                            | % p/V |
|---------------------------------------|-------|
| Ceftiofur (como Ceftiofur HCl)        | 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 | a 100 |

Resultado: La Formulación 7 fue una buena suspensión.

**Formulación 8**

Propósito: Preparar el lote con 10% de alcohol bencílico, 5% etanol y aceite de semilla de algodón para la estabilidad. Método: La Formulación 8 se preparó de acuerdo con las siguientes etapas: 1) se filtró el aceite de semilla de algodón refinado, 2) se calentó el aceite 95°C – 100°C, 3) se adicionó lecitina con agitación constante hasta que se desarrolló una solución transparente, 4) se enfrió la mezcla de aceite/lecitina a 30°C, 5) se adicionó monooleato de sorbitán y se agitó continuamente durante 10 minutos, 6) se adicionó ceftiofur HCl y ketoprofeno con agitación continua durante 15 minutos hasta que se dispersaron completamente, 7) se adicionó propilenglicol, alcohol bencílico y etanol se agitó continuamente durante 10 minutos, 8) se llevó al volumen con aceite de semilla de algodón refinado, y 9) se homogenizó 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 Ceftiofur HCl)        | 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 | a 100 |

Resultado: Densidad (20°C) fue 0.9734 g/mL.

TABLA 21

|  | Contenido Activo (% LC) |             |
|--|-------------------------|-------------|
|  | 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 el lote con 10% de alcohol bencílico, 5% de etanol y MIGLYOL 810 para estabilidad.

5 Método: La Formulación 9 se preparó según los lotes de 10% de alcohol bencílico, 5% de etanol y aceite de semilla de algodón, pero el aceite de semilla de algodón se reemplazó con MIGLYOL 810 (aceite NB no se filtró 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.

10

TABLA 22

| Componente                     | % p/v |
|--------------------------------|-------|
| Ceftiofur (como Ceftiofur HCl) | 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                    | a 100 |

Resultado: Densidad (20°C) fue 0.9951 g/mL.

TABLA 23

|                | Contenido Activo (% LC) |             |
|----------------|-------------------------|-------------|
|                | 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 el lote con 10% de alcohol bencílico, 5% de etanol y Oleato de etilo/aceite de semilla de algodón refinado para estabilidad.

Método: La Formulación 10 se preparó según los lotes de 10% de alcohol bencílico, 5% etanol y aceite de semilla de algodón, pero el aceite de semilla de algodón en la etapa 2 se reemplazó con oleato de etilo y aceite de semilla de algodón refinado (el aceite NB no se filtró 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.

10

TABLA 24

| Componente                            | % p/v |
|---------------------------------------|-------|
| Ceftiofur (como Ceftiofur HCl)        | 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   |
| Oleato de etilo                       | 30.0  |
| Aceite de semilla de algodón refinado | a 100 |

Resultado: Densidad (20°C) fue 0.9569 g/mL.

TABLA 25

|                | Contenido Activo (% LC) |             |
|----------------|-------------------------|-------------|
|                | 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 el lote con 1% de alcohol bencilico, 0% de etanol y MIGLYOL

810 para estabilidad física.

Método: La Formulación 11 se preparó según los lotes de 10% de alcohol bencílico, 5% de etanol y MIGLYOL 810, pero no se adicionó etanol. Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 26.

5

TABLA 26

| Componente                     | % p/v |
|--------------------------------|-------|
| Ceftiofur (como Ceftiofur HCl) | 5.0   |
| Ketoprofeno                    | 15.0  |
| Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)    | 0.05  |
| Monooleato de sorbitán         | 0.15  |
| Propilenglicol                 | 0.25  |
| Alcohol bencílico              | 1.0   |
| MIGLYOL 810                    | a 100 |

Resultados: La resuspensión fue aceptable, el volumen de sedimentación fue de 5.6 mL/9.0 mL del número de inversiones para resuspender fue menor que 30.

Formulación 12

Propósito: Preparar el lote con 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y Oleato de etilo para estabilidad física.

10

Método: La Formulación 12 se preparó según los lotes de 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y MIGLYOL 810, pero MIGLYOL 810 se reemplazó con oleato de etilo. Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 27.

TABLA 27

| Componente                     | % p/v |
|--------------------------------|-------|
| Ceftiofur (como Ceftiofur HCl) | 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 | a 100 |
|-----------------|-------|

Formulación 13

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

Método: La Formulación 13 se preparó según los lotes de 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y MIGLYOL 810, pero MIGLYOL 810 se reemplazó con oleato de etilo/aceite de semilla de algodón refinado (1:1 v/v). Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 28.

TABLA 28

| Componente                                                      | % p/v |
|-----------------------------------------------------------------|-------|
| Ceftiofur (como Ceftiofur HCl)                                  | 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) | a 100 |

Formulación 14

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

Método: La Formulación 13 se preparó según los lotes de 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y MIGLYOL 810, pero 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 Ceftiofur HCl) | 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) | a 100 |

Formulación 15

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

Método: La Formulación 15 se preparó según 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 Ceftiofur HCl) | 5.0   |
| Ketoprofeno                    | 15.0  |
| Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)    | 0.05  |
| Monooleato de sorbitán         | 0.15  |
| Propilenglicol                 | 0.25  |
| Alcohol bencílico              | 1.0   |
| MIGLYOL 810                    | a 100 |

Resultado La resuspensión de la Formulación 15 fue aceptable, el volumen de sedimentación fue 6.9 mL/9.0 mL, y el número de inversiones para resuspender fue menor que 30. Los datos se resumen en la TABLA 31.

TABLA 31

|                      | Contenido Activo (% LC) |             |
|----------------------|-------------------------|-------------|
|                      | Ceftiofur               | Ketoprofeno |
| 4°C                  | 100.4                   | 100.4       |
| Temperatura ambiente | 98.8                    | 103.2       |
| 55°C/2 semanas       | 101.2                   | 103.8       |

60

|                |      |       |
|----------------|------|-------|
| 55°C/4 semanas | 99.3 | 100.5 |
|----------------|------|-------|

Formulación 16

Propósito: Preparar el lote con 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y MIGLYOL 810 para estabilidad química.

Método: La Formulación 16 se preparó según 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 Ceftiofur HCl) | 5.0   |
| Ketoprofeno                    | 15.0  |
| Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)    | 0.05  |
| Monooleato de sorbitán         | 0.15  |
| Propilenglicol                 | 0.25  |
| Alcohol bencílico              | 1.0   |
| MIGLYOL 810                    | a 100 |

Resultado: La resuspensión de la Formulación 16 fue aceptable, el volumen de sedimentación fue 6.9 mL/9.0 mL, y el número de inversiones para suspender fue menor que 30. Los datos se resumen en la TABLA 33.

TABLA 33

|                      | Contenido Activo (% LC) |             |
|----------------------|-------------------------|-------------|
|                      | 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

Propósito: Preparar el lote con 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y MIGLYOL 810 para estabilidad química.

Método: La Formulación 17 se preparó según 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 Ceftiofur HCl) | 5.0   |
| Ketoprofeno                    | 15.0  |
| Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)    | 0.05  |
| Monooleato de sorbitán         | 0.15  |
| Propilenglicol                 | 0.25  |
| Alcohol bencílico              | 1.0   |
| MIGLYOL 810                    | a 100 |

Resultado: La resuspensión de la Resuspensión 17 fue aceptable, el volumen de sedimentación fue 6.8 mL/9.0 mL, y el número de inversiones para suspender fue menor que 30. Los datos se resumen en la TABLA 35.

5

TABLA 35

|                      | Contenido Activo (% LC) |             |
|----------------------|-------------------------|-------------|
|                      | 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

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

10 Método: La Formulación 18 se preparó según los lotes de 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y MIGLYOL 810, con una primera etapa adicional en donde MIGLYOL 810 se filtró a través de un filtro de 0.2 µm. Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 36.

TABLA 36

| Componente                     | % p/v |
|--------------------------------|-------|
| Ceftiofur (como Ceftiofur HCl) | 5.0   |
| Ketoprofeno                    | 15.0  |
| Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)    | 0.05  |
| Monooleato de sorbitán         | 0.15  |
| Propilenglicol                 | 0.25  |
| Alcohol bencílico              | 1.0   |
| IPM                            | a 100 |

Resultado La Formulación 18 no fue bien suspendida; el volumen de sedimentación fue 3.7 mL/9.0 mL, y el número de inversiones para resuspender fue mayor que 300.

5

Formulación 19

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

Método: La Formulación 19 se preparó según los lotes de 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y MIGLYOL 810, con una primera etapa adicional en donde el MIGLYOL 810 se filtró a través de un filtro de 0.2 µm. Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 37.

10

TABLA 37

| Componente                       | % p/v |
|----------------------------------|-------|
| Ceftiofur (como Ceftiofur HCl)   | 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 | a 100 |
| Refinado (1:1 v/v)               |       |

Resultado La Formulaci3n 19 no fue bien suspendida; el volumen de sedimentaci3n fue 4.1 mL/9.0 mL, y el n3mero de inversiones para resuspender fue mayor que 300.

**Formulaci3n 20**

5 Prop3sito: Preparar el lote con 1% de alcohol bencílico, usando oleato de etilo/MIGLYOL 810 (1:1 v/v) como vehículo de aceite.

M3todo: La Formulaci3n 20 se prepar3 seg3n los lotes de 1% de alcohol bencílico, 0% de etanol y MIGLYOL 810, con una primera etapa adicional en donde el MIGLYOL 810 se filtr3 a trav3s de un filtro de 0.2 µm. Las cantidades de los  
10 componentes se resumen en la TABLA 38 y los resultados del estudio de esfuerzo se resumen en la TABLA 39.

**TABLA 38**

| Componente                            | % p/v |
|---------------------------------------|-------|
| Ceftiofur (como Ceftiofur HCl)        | 5.0   |
| Ketoprofeno                           | 15.0  |
| Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)           | 0.05  |
| Monooleato de sorbit3n                | 0.15  |
| Propilenglicol                        | 0.25  |
| Alcohol bencílico                     | 1.0   |
| Oleato de etilo/MIGLYOL 810 (1:1 V/V) | a 100 |

Resultado: La densidad de la Formulaci3n 20 fue 0.972 g/mL.

**TABLA 39**

|                | Activos (% de reclamaci3n de etiquetas) |             |
|----------------|-----------------------------------------|-------------|
|                | Ceftiofur                               | Ketoprofeno |
| 4°C            | 98.9                                    | 99.5        |
| 55°C/2 semanas | 98                                      | 98.4        |
| 55°C/4 semanas | 99.6                                    | 97.8        |

15

**Formulaci3n 21**

Prop3sito: Lote de experimentaci3n utilizando CRODAMOL GTCC como vehículo



de aceite.

Método: La Formulación 21 se preparó según el método del lote de experimentación con aceite de semilla de algodón refinado, alcohol bencílico adicionado 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 Ceftiofur HCl)   | 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                    | a 100 |

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

Método: Una separación de 7 días luego se realizó en la Formulación 21. Los resultados se resumen

TABLA 41

|       | Transparente |
|-------|--------------|
| Día 1 | 1%           |
| Día 4 | 3%           |
| Día 6 | 4%           |
| Día 7 | 5%           |

Formulación 22

Propósito: Lote de experimentación utilizando oleato de etilo como vehículo de

aceite.

Método: La Formulación 22 se preparó según el lote de aceite de semilla de algodón refinado con estas modificaciones: alcohol bencílico se adicionó antes del calentamiento, pero oleato de etilo se utilizó en lugar de aceite de semilla de algodón. Los componentes se resumen en la TABLA 42.

TABLA 42

| Componente                       | % p/v |
|----------------------------------|-------|
| Ceftiofur HCl                    | 5.35  |
| Ketoprofeno                      | 15.0  |
| PHOSPHOLIPON 90H                 | 0.05  |
| Monooleato de sorbitán (CRILL 4) | 0.15  |
| Propilenglicol                   | 0.25  |
| Alcohol bencílico                | 1.0   |
| Oleato de etilo                  | a 100 |

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

TABLA 43

|       | Sedimento | Transparente |
|-------|-----------|--------------|
| Día 1 | 95%       | 5%           |
| Día 2 | 95%       | 5%           |
| Día 5 | 92%       | 8%           |
| Día 7 | 92%       | 8%           |

Este trabajo proporciona indicaciones de que el MIGLYOL 810 puede tener potencial de reemplazo para el aceite de semilla de algodón. La investigación adicional en el MIGLYOL 840 de viscosidad inferior dio por resultado

que el MIGLYOL 840 llega a ser un aceite preferido para la formulación adicional. Aunque se prefiere MIGLYOL 840 el MIGLYOL 810 todavía se contempla como un reemplazo potencial para el aceite de semilla de algodón en formulaciones de acuerdo con la presente invención.

5

**Formulación 23**

Propósito: Lote de experimentación utilizando un MIGLYOL 840 como vehículo de aceite.

10

Método: La Formulación 23 se preparó según el lote de aceite de semilla de algodón refinado con modificaciones menores: alcohol bencílico adicionado antes del calentamiento, MIGLYOL 840 se utilizó en lugar de aceite de semilla de algodón. Los componentes se resumen en la TABLA 44.

**TABLA 44**

| Componente                       | % p/v |
|----------------------------------|-------|
| Ceftiofur HCl                    | 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                      | a 100 |

15

Resultados: La Formulación 23 fue sólida después del almacenamiento durante la noche a 2-8°C, y en la 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 90% de sedimento; la resuspensión ocurrió dentro de 5 segundos; y el número de inversiones para resuspender fue 3. Los datos de separación de 7 días se resumen en la TABLA 45 y los datos de estudio de esfuerzo se resumen en la TABLA 46.

20

60

TABLA 45

|       |              |
|-------|--------------|
|       | Transparente |
| Día 1 | 5%           |
| Día 4 | 5%           |
| Día 6 | 8%           |
| Día 7 | 8%           |

TABLA 46

|                | Contenido Activo |                                 |             |                                 |
|----------------|------------------|---------------------------------|-------------|---------------------------------|
|                | Ceftiofur        |                                 | Ketoprofeno |                                 |
|                | %                | Recuperación relativa a 4°C (%) | %           | Recuperación relativa a 4°C (%) |
| 4°C            | 4.985            |                                 | 14.53       |                                 |
| 55°C/4 semanas | 4.951            | 99.3                            | 13.11       | 90.2                            |

El trabajo adicional se llevó a cabo para investigar el efecto de diferentes niveles de alcohol bencílico en formulaciones con el vehículo de aceite MIGLYOL 840 utilizando tanto concentraciones activas representativas de ceftiofur (5.0%) como de ketoprofeno (15.0%), o una concentración activa inferior representativa de ceftiofur (3.57%) y ketoprofeno (10.0%). En contraste al efecto de que el alcohol bencílico tuvo en las formulaciones que contienen solamente ceftiofur en el vehículo de semilla de algodón refinado, el alcohol bencílico no parece afectar la floculación de las formulaciones que contienen tanto ceftiofur y ketoprofeno.

Durante la investigación del efecto del alcohol bencílico, Se llevó a cabo la prueba de esfuerzo (hasta cuatro semanas de almacenamiento a 55°C) de lotes que contienen 0, 1.0, 3.0 y 5.0% de alcohol bencílico. Se encontró que la prueba de esfuerzo que los valores de ensayo de ceftiofur después de cuatro semanas a 55°C permanecieron relativamente constantes sin considerar el

contenido de alcohol bencílico, pero que los valores de ensayo para el ketoprofeno después del almacenamiento a 55°C para este período de tiempo se redujeron con la concentración incrementada de alcohol bencílico.

Formulación 24

5 Propósito: Comparar los lotes (5% de Ceftiofur/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 bencílico (ANT0088-28).

10 Método: Según el lote con aceite de semilla de algodón refinado - alcohol bencílico adicionado antes del calentamiento.

TABLA 47

| Componente                       | % p/v |
|----------------------------------|-------|
| Ceftiofur HCl                    | 5.35  |
| Ketoprofeno                      | 15.0  |
| PHOSPHOLIPON 90H                 | 0.05  |
| Monooleato de sorbitán (CRILL 4) | 0.15  |
| Propilenglicol                   | 0.25  |
| Alcohol bencílico                | 0     |
| MIGLYOL 840                      | a 100 |
| Ceftiofur HCl                    | 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                      | a 100 |
| Ceftiofur HCl                    | 5.35  |
| Ketoprofeno                      | 15.0  |
| PHOSPHOLIPON 90H                 | 0.05  |

72

|                                  |       |
|----------------------------------|-------|
| Monooleato de sorbitán (CRILL 4) | 0.15  |
| Propilenglicol                   | 0.25  |
| Alcohol bencílico                | 3.0   |
| MIGLYOL 840                      | a 100 |
| Ceftiofur HCl                    | 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                      | a 100 |

Resultado: Todos los 4 lotes fueron sólidos después de 24 y 48 horas de almacenamiento en 2-8°C, pero llegaron a ser móviles en la agitación.

TABLA 48

|                                                        |     |     |     |     |
|--------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|
|                                                        | 25  | 26  | 27  | 28  |
| % BA                                                   | 0   | 1.0 | 3.0 | 5.0 |
| <b>Viscosidad (Brookfield, varilla 2, 100 rpm) cP:</b> |     |     |     |     |
|                                                        | 158 | 162 | 142 | 144 |
| <b>Prueba de Centrifuga 1000 rpm, 15 mins:</b>         |     |     |     |     |
| % de sedimento                                         | 88  | 90  | 89  | 92  |
| Tiempo de resuspensión (seg)                           | 27  | 29  | 28  | 28  |
| <b>Capacidad de jeringa (aguja de 18 g) seg:</b>       |     |     |     |     |
|                                                        | 8   | 7   | 7   | 6   |
| <b>Inyectabilidad, seg:</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.<br>ANT008 | Condición    | Contenido Activo |                                 |             |                                 |
|--------------------|--------------|------------------|---------------------------------|-------------|---------------------------------|
|                    |              | 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                            |

Con el fin de optimizar la estabilidad a largo plazo de la formulación, un lote de experimentación de formulación se produjo utilizando 0.50% p/v de

22

clorobutanol como conservador, antes que alcohol bencílico.

Formulación 25

Propósito: Preparar un lote (1% de alcohol bencílico) con base de MIGLYOL) utilizando 0.5% de clorobutanol como conservador en lugar de alcohol bencílico.

- 5
- Método: Según el lote con aceite de semilla de algodón refinado - alcohol bencílico se adicionó antes del calentamiento, sin alcohol bencílico. Clorobutanol se adicionó a MIGLYOL 840 calentado.

TABLA 50

| Componente                       | % p/v |
|----------------------------------|-------|
| Ceftiofur HCl                    | 5.35  |
| Ketoprofeno                      | 15.0  |
| PHOSPHOLIPON 90H                 | 0.05  |
| Monooleato de sorbitán (CRILL 4) | 0.15  |
| Propilenglicol                   | 0.25  |
| Clorobutanol                     | 0.50  |
| MIGLYOL 840                      | a 100 |

- 10
- Resultado: La viscosidad (Brookfield, varilla 2, 100 rpm) fue de 112 cP, la sedimentación después de 1000 rpm durante 15 minutos (8 mL) fue 91% de sedimento.

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 bien floculada, efectiva que fácilmente se resuspende para producir una suspensión uniforme en la agitación. Una prueba que involucra la centrifugación de las muestras en 1000 rpm durante 15 minutos se realizó en la mayoría de los lotes de formulación producidos. Una vez que se centrifugaron las muestras, el porcentaje de sedimentación producido y tiempo para la resuspensión se probaron y podría ser comparado para los diversos lotes de formulación. 25 lotes de Formulación produjeron 90% de sedimento después de la centrifugación y subsecuentemente se resuspendió en aproximadamente 29 segundos. El volumen de sedimentación medido para los lotes de muestra también llegó a ser 90% después del reposo durante 30 días.

Durante el uso, una suspensión efectiva de acuerdo con la presente invención también debe ser retirada de un recipiente y administrada por una jeringa. La capacidad de jeringa e inyectabilidad de los estudios que involucran el retiro y descarga de 2 mL utilizando una aguja de calibre 18 y jeringa de 3 mL se ha llevado a cabo sobre lotes de formulación que contienen 0 a 5.0% de alcohol bencílico. El tiempo de capacidad de jeringa utilizando una jeringa de plástico varía de seis a ocho segundos. La capacidad de jeringa de la formulación de 1.0% de alcohol bencílico fue 7 segundos que se consideró aceptable.

En general, los lotes de formulación de hasta 400 mL se han producido durante el desarrollo hasta la fecha. El proceso de manufactura utilizado fue el mismo como aquel desarrollado para la formulación inyectable solo con ceftiofur, con la adición de ambos activos a una mezcla de MIGLYOL 840, conservador, y PHOSPHOLIPON 90H y monooleato de sorbitán una vez que se ha enfriado a menor que 30°C, seguido por la adición de propilenglicol y constituyendo al volumen con el vehículo de MIGLYOL 840. Este método se detalla en el diagrama esquemático de la FIG. 1.

Durante el desarrollo de la formulación, la investigación de las características físicas de las suspensiones producidas se llevaron a cabo con las formulaciones almacenadas en cilindros de medición de vidrio transparentes de

24

100 mL o viales de vidrio de 100 mL (ya sea transparentes o ámbar), o en muchos casos ambos. El formato de envasado propuesto pueden ser viales de vidrio de tipo I transparente de 100 mL con tapones.

En cuanto al producto terminado es un producto inyectable en un vial de multiusos, este necesita ser tanto estéril como capaz de mantener su esterilidad con múltiples estimulaciones. Como una suspensión aceitosa las técnicas alternativas para producir un producto estéril incluyen ya sea la manufactura aséptica o de irradiación gamma. La esterilización terminal mediante la irradiación gamma se ha investigado previamente en la formulación solamente de ceftiofur. La investigación en la irradiación gamma de la formulación de ceftiofur HCl/ketoprofeno propuesta final está pendiente.

El alcohol bencílico al 1.0% p/v o clorobutanol al 0.50% p/v se incluyó en la formulación propuesta. En las concentraciones indicadas en la TABLA 52, estos agentes se esperan que actúen como un conservador efectivo contra las múltiples estimulaciones de una presentación de dosis de multiusos.

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

TABLA 52

Formulación Propuesta

| Ingrediente                               | % p/v de Composición | Función                       |
|-------------------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| Ceftiofur (como clorhidrato de Ceftiofur) | 5.0                  | Activo                        |
| Ketoprofeno                               | 15.0                 | Activo                        |
| PHOSPHOLIPON 90H                          | 0.05                 | Agente humectante/dispersante |
| Clorobutanol                              | 0.50                 | Conservador                   |
| Monooleato de sorbitán                    | 0.15                 | Agente humectante/dispersante |
| Propilenglicol                            | 0.25                 | Agente                        |

|             |        |                                                   |
|-------------|--------|---------------------------------------------------|
|             |        | floculante/mejorador de capacidad de resuspensión |
| MIGLYOL 840 | a 100% | Vehículo de aceite biocompatible                  |

La prueba de esta formulación demostró que fue altamente estable en tanto altas temperaturas como durante períodos prolongados cuando se almacena 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<br>(0.5% Clorobutanol) | 2-8°C                            | 103.2                   | 100.1                     |
|                                   | 55°C/4 semanas                   | 99.8                    | 99.3                      |
|                                   | Temperatura Ambiente<br>9 meses  | 101.2                   | 98.3                      |
|                                   | Temperatura Ambiente<br>12 meses | 97.2                    | 98.1                      |

\* \* \*

Habiéndose descrito en detalle las modalidades preferidas de la presente invención, se debe entender que la invención definida por los Ejemplos anteriores no va a ser limitada a los detalles particulares expuestos en la descripción anterior ya que muchas variaciones evidentes de las mismas son posibles sin apartarse del espíritu o alcance de la presente invención.

## **REIVINDICACIONES**

1. Una formulación inyectable veterinariamente o farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque comprende:

- 5 (a) ceftiofur de 1% a 10% p/v;
- (b) alcohol bencílico de 0.5% a 5% p/v;
- (c) propilenglicol de 0.01% a 5.0% p/v;
- (d) por lo menos un agente humectante el cual es monooleato de sorbitan, fosfatidilcolina hidrogenada (PHOSPHOLIPON 90H), o ambos; y
- 10 (e) un vehículo de aceite biocompatible, en donde el aceite es aceite de semilla de algodón refinado de esteres de ácidos grasos caprílicos/cápricos y propilenglicol (MIGLYOL 840).

2. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el ceftiofur es ceftiofur HCl.

3. La formulación de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque el ceftiofur está presente en una cantidad de 5.0% p/v a 5.5% p/v.

20 4. La formulación de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque el ceftiofur está presente en una cantidad de 5.35% p/v.

25 5. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la fosfatidilcolina hidrogenada (PHOSPHOLIPON 90H) está presente en una cantidad de 0.01% p/v a 1% p/v.

30 6. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el monooleato de sorbitán está presente en una cantidad de 0.01% p/v a 1% p/v.

35 7. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el propilenglicol está presente en una cantidad de 0.01% a 1% p/v.

8. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el alcohol bencílico está presente en una cantidad de 1% a 5% p/v.

9. La formulación de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el alcohol bencílico está presente en una cantidad de aproximadamente 1% p/v.

5

10. La formulación de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el alcohol bencílico está presente en una cantidad de aproximadamente 3% p/v.

10

11. Una formulación de 1, caracterizada porque comprende: (a) ceftiofur, (b) alcohol bencílico (c) fosfatidilcolina hidrogenada (PHOSPHOLIPON 90H), (d) monooleato de sorbitán, (e) propilenglicol y (f) aceite de semilla de algodón.

15

12. La formulación de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque:

(a) el 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 fosfatidilcolina hidrogenada (PHOSPHOLIPON 90H) está presente en una cantidad de 0.05% p/v,

20

(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.

13. Un método de preparación de la formulación de la reivindicación

25

1 ó 2 caracterizada porque comprende los pasos de:

(a) calentar un vehículo de aceite biocompatible, en donde el aceite es aceite de semilla de algodón refinado de esteres de ácidos grasos caprílicos/cápricos y propilenglicol (MIGLYOL 840), entre 95 y 100°C;

(b) agregar por lo menos un agente humectante, el cual es monooleato de sorbitán, fosfatidilcolina hidrogenada (PHOSPHOLIPON 90H), o ambos, y agitar hasta que esté clara;

30

(c) agregar ceftiofur de 1% a 10% p/v y agitar hasta que se disuelva completamente;

(d) agregar alcohol bencílico de 0.5% a 5% p/v y propilenglicol de 0.01% a 5% p/v, preparando de este modo la formulación.

35

14. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el aceite es aceite de semilla de algodón refinado y el agente humectante

es monooleato de sorbitán.

**15.** La formulación veterinariamente o farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque comprende: (a) ceftiofur, el ceftiofur está presente en una cantidad de 5% p/v, (b) ketoprofeno, el ketoprofeno está presente en una cantidad de 15% p/v, (c) fosfatidilcolina hidrogenada (PHOSPHOLIPON 90H), la fosfatidilcolina hidrogenada (PHOSPHOLIPON 90H) está presente en una cantidad de 0.05% p/v, (d) alcohol bencílico o clorobutanol, el alcohol bencílico está presente en una cantidad de 1% p/v o el clorobutanol está presente en una cantidad de 0.5% p/v, (e) monooleato de sorbitán, el monooleato de sorbitán está presente en una cantidad de 0.15% p/v, (f) propilenglicol, el propilenglicol está presente en una cantidad de 0.25% p/v and (g) propilenglicol (MIGLYOL 840), el propilenglicol (MIGLYOL 840) está presente en una cantidad de hasta 80% p/v.