



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-069892-00000-0000

Fecha: 2011-06-07 11:10:39

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 118

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL



División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

11-69892

54. TÍTULO

FORMULACIONES QUE COMPRENDEN CEFTIOFUR Y CETOPROFENO

O CEFTIOFUR Y ALCOHOL BENZILICO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

MERIAL LIMITED

DOMICILIO

DULUTH, GEORGIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

Cm
19-06-2011

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-069892- -00000-0000

Fecha: 2011-06-07 11:10:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 118

ción

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **MERIAL LIMITED**Sociedad constituida y existente bajo las
leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América.Dirección: 3239 Satellite Blvd.,
Duluth,
Georgia 30096,
Estados Unidos de AméricaDomicilio: Duluth,
Georgia,
Estados Unidos de América**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Majid RAZZAK**
59 Bluebird Crescent, The Palms,
Glenfield, Auckland,
Nueva Zelanda3. **Jitendra GOSWAMI**
16 Glassonby Road, North Park,
Cumbria Downs, Howick,
Nueva Zelanda2. **Alan JOHNSON**
5 Hillcrest Road,
Papatoetoe,
Nueva Zelanda4. **Atul AWASTHI**
90a Maich Road,
Manurewa, Manukau City,
Nueva Zelanda

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2009064978Fecha: 18 de noviembre de 2009Publicación Internacional No. WO 2010/059717 A2Fecha: 27 de mayo de 2010

6

Título (54)**FORMULACIONES QUE COMPRENDEN CEFTIOFUR Y CETOPROFENO O
CEFTIOFUR Y ALCOHOL BENCÍLICO**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 047/010

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US
US

(32) Fecha

19 de noviembre de 2008
04 de diciembre de 2008

(31) Número de Solicitud

61/116,031
61/119,764

2

9

Comprobante de pago No.: 11-0040726**Fecha:** 02 de mayo de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-0046145**Fecha:** 16 de mayo de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-0051898**Fecha:** 31 de mayo de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-0051956**Fecha:** 31 de mayo de 2011

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 30 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$810.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

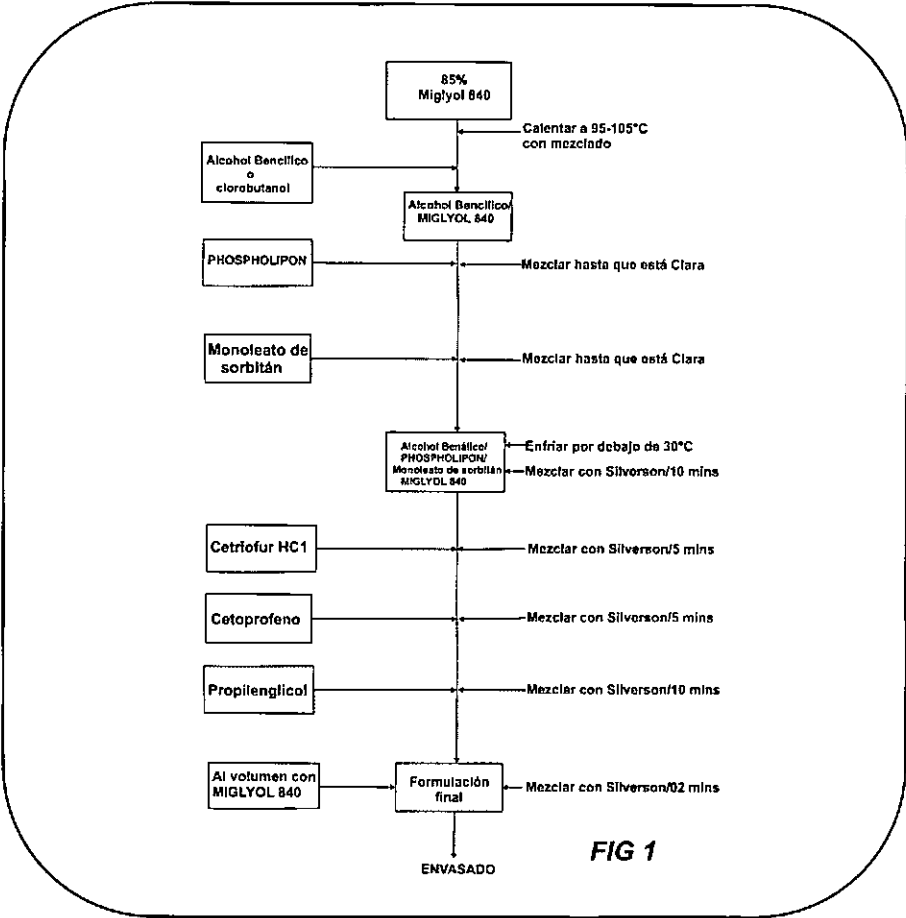


FIG 1

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/059717 A2

Descripción:

Páginas 88 en español

Reivindicaciones: Número (s) 40

Figuras: Número (s) 1

2. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

GEORGIA SUPERIOR COURT
CLERKS' COOPERATIVE AUTHORITY

Notary Division

1875 Century Boulevard, Suite 100

Atlanta, Georgia 30345

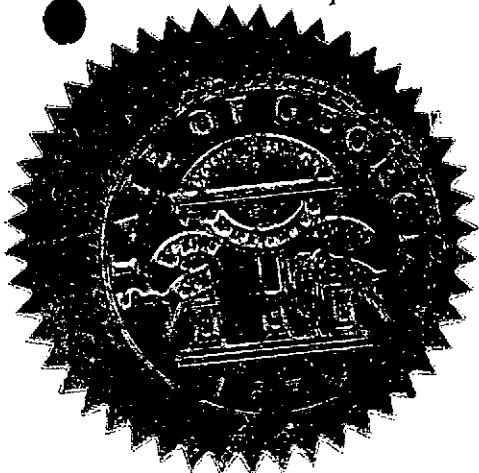
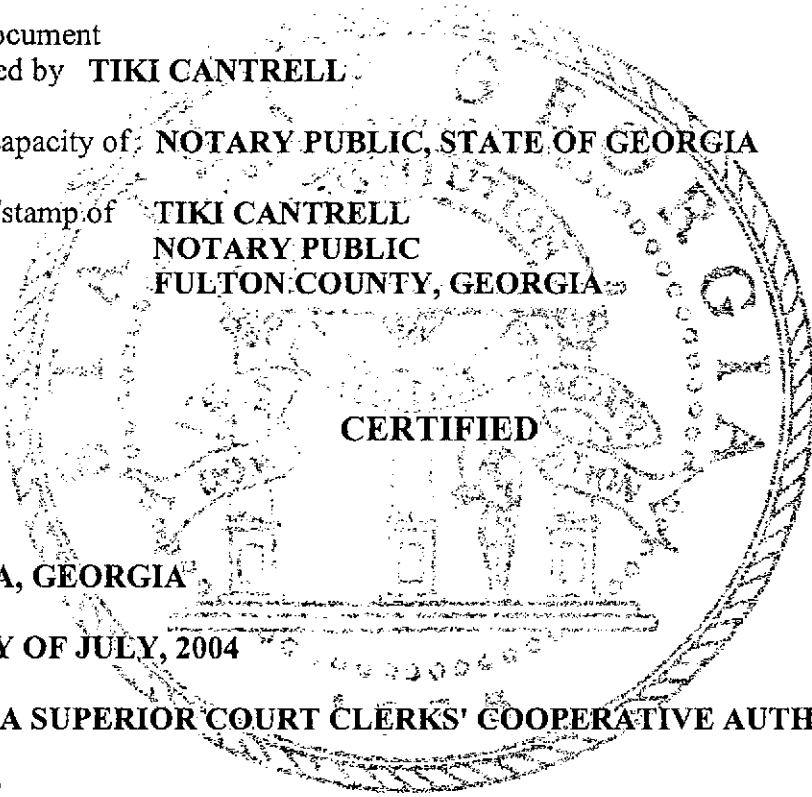
24

1486
1148
5

APOSTILLE

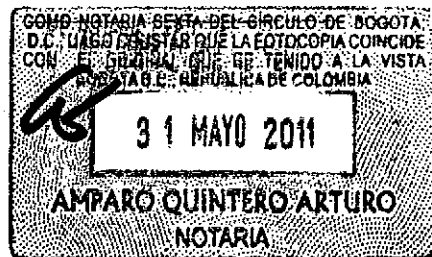
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: UNITED STATES OF AMERICA
2. This public document
has been signed by **TIKI CANTRELL**
3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC, STATE OF GEORGIA**
4. bears the seal/stamp of **TIKI CANTRELL
NOTARY PUBLIC
FULTON COUNTY, GEORGIA**
5. at **ATLANTA, GEORGIA**
6. the **8TH DAY OF JULY, 2004**
7. by **GEORGIA SUPERIOR COURT CLERKS' COOPERATIVE AUTHORITY**
8. No. **I-103889**
9. Seal/Stamp
10. Signature:



David R. Williams

DAVID R. WILLIAMS
EXECUTIVE DIRECTOR



NOTARY PUBLIC
(404) 327-6023

6

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

181

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros). abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

MERIAL LIMITED

domiciliado (s) en/of 3239 Satellite Blvd.,

Duluth, Georgia 30096, Estados Unidos de América, hereby ratify the patent

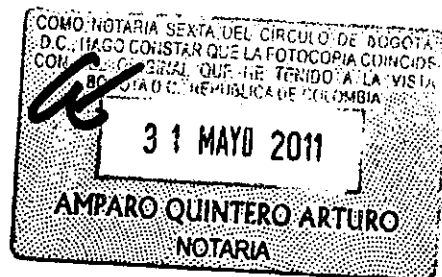
application No. 04.051.017 filed by EMILIO FERRERO on June 1^o, 2004 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time. In addition, we grant a Power of Attorney in

© CAVELIER ABOGADOS
WPP0DE01-181 (MINUTA N°12.1.1.2.6 USA)



nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this

June 16, 2014

en/in

Duluth, Georgia

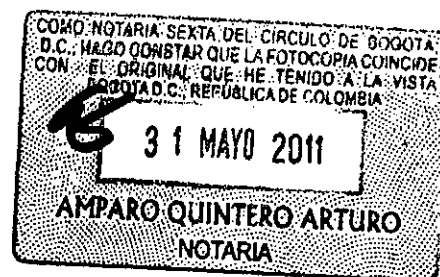
por/by

Horace D. Hall

Company Secretary

Firma/Signature

x [Signature]



CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
ante mí, Notario Público o Funcionario Autorizado
de 200 ____ de _____

compareció(eron)
personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y
quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

--- NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO --- NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFFICIAL ---

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

A los 16 días del mes de Junio
de 200 4 compareció(eron) ante mí,
Horace D. Nalle

Quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documento en
representación de la Sociedad/compañía denominada

Merial Limited

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:*

Artículos de constitución, 31 Julio, 1997

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que Merial Limited

es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de
acuerdo con las leyes de Delaware

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es

3239 Satellite Blvd
Duluth, Georgia 30096

© CAVELIER ABOGADOS
WPP0DE01-181 (MINUTA N°12.1.1.2.6 USA)

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
before me, a Notary Public or Attesting Official
200 ____ of _____

personally
appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to
execute it.

NOTARIAL CERTIFICATION (CORPORATION)

On this 16th day of June
200 4 appeared before me
Horace D. Nalle

who(m) I know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company named

Merial Limited

I certify:

1. That I have seen the following documents:*

ARTICLES OF ASSOCIATION dated
July 31, 1997

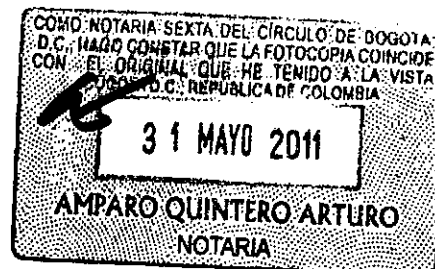
2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That Merial Limited

is a Corporation/Company legally constituted and in existence
in accordance with the laws of Delaware

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is

3239 Satellite Blvd.
Duluth, Georgia 30096



2.3. Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.)

Horace Nalle
está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad Duluth

Estado Georgia

Hoy 16 Junio de 2004

2.3. That the purpose or purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.

2.4. That Mr.(Messrs.) Horace D. Nalle

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney

City Duluth

State Georgia

This 16th day of June 2004

--- NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO --- NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFFICIAL ---

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen

* Documents must be identified with date and origin

John Cartrell
Notary Public, Fulton County, Georgia
My Commission Expires May 3 2008

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature

COMO NOTARIA CERTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
31 MAYO 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

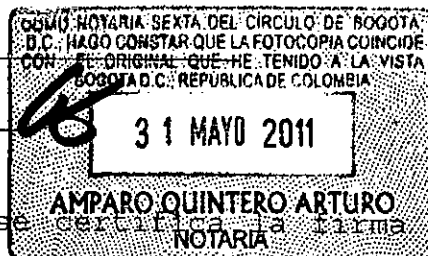
10

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 26.07/04a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual **MERIAL LIMITED** domiciliada en el 3239 Satellite Blvd., Duluth, Georgia 30096, Estados Unidos de América, por el presente ratifica la solicitud de patente No. 04.051.017 presentada por el Doctor Emilio FERRERO el 1 de Junio de 2004, y otorga derechos de representación y poder a los Doctores Emilio Ferrero, tpa. 31929; Gonzalo Perdomo, tpa. 831; Luz Clemencia de Páez, tpa. 23555 y Germán Cavelier, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 16 de junio de 2004 en Duluth, Georgia por Horace D. Nalle, Secretario de la Compañía.

Firma _____ Firma Ilegible _____



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) en donde se certifica la firma del Señor Horace D. Nalle en el anterior documento en representación de Merial Limited y adicionalmente se certifica que la anterior compañía está legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Delaware, que su domicilio es el 3239 Satellite Blvd., Duluth, Georgia 30096, y que el Señor Horace D. Nalle está autorizado para otorgar el presente Poder.

Dado y firmado en la ciudad de Duluth, Estado de Georgia el 16 de Junio de 2004.

Notario Público o Funcionario Autorizado _____ Firma Ilegible _____

Sello:

Notario Público Condado de Fulton, Georgia
Mí Comisión vence Mayo 3 de 2008

AUTORIDAD COOPERATIVA DEL SECRETARIO
DEL TRIBUNAL SUPERIOR DE GEORGIA
División Notarial
1875 Century Boulevard, Suite 100
Atlanta, Georgia 30345

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

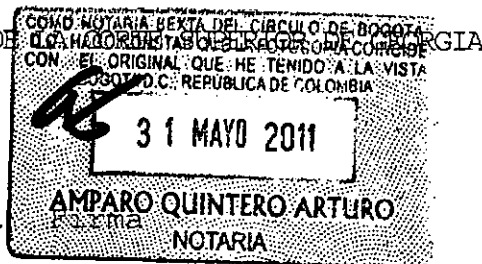
1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
Este documento público
2. ha sido firmado por TIKI CANTRELL
3. actuando en capacidad de NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE GEORGIA
4. lleva el sello/estampilla de TIKI CANTRELL

NOTARIO PÚBLICO

CONDADO DE FULTON, GEORGIA

CERTIFICADO

5. En ATLANTA, GEORGIA
6. El 8 DE JULIO DE 2004
7. por la AUTORIDAD COOPERATIVA DEL SECRETARIO DE
8. No. I-103889
9. Sello/estampilla:
- 10.



ESTADO DE GEORGIA

Firma Ilegible
DAVID R. WILLIAMS
DIRECTOR EJECUTIVO

NOTARIO PÚBLICO
(404) 327-6023

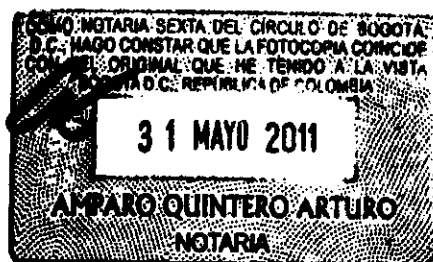
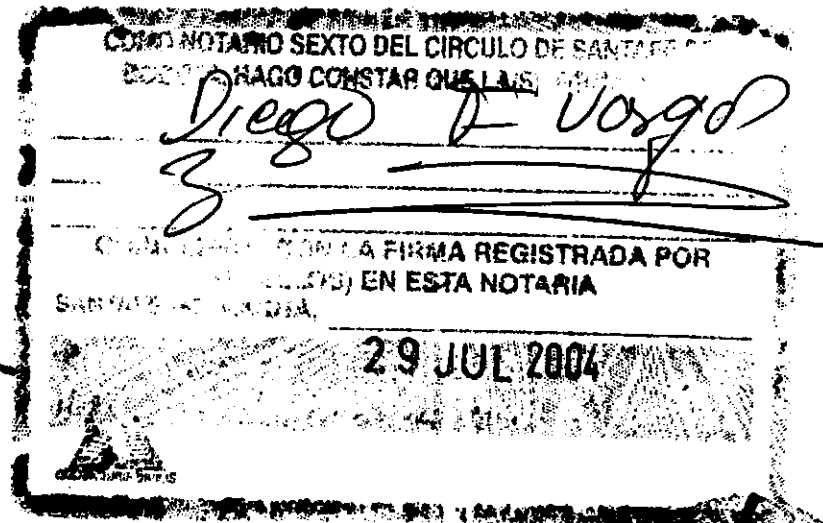
1776

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ//ID-005829/WPCL002G/COLO 14036-841-001-6

Cns C-2004-00009516

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1998
MINISTERIO DE JUSTICIA



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

12

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **MERIAL LIMITED**

Poder conferido el : 16./06/2004

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

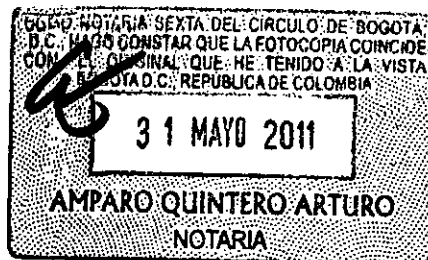
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



14706

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C.
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO 22 OCT 2009
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Compareció(eron) *Emilio Fenero*
Luz Clemencia Bobber
de madre
Quien(s) exhibió(aron) la(s) C.C.
C.C. 438019 / 438019
107 35 456246 / 107 35 456246
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Fenero
Luz Clemencia Bobber



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
27 May 2010 (27.05.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/059717 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 47/10 (2006.01) A61K 47/44 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01) A61K 31/545 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2009/064978

(22) International Filing Date:

18 November 2009 (18.11.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/116,031 19 November 2008 (19.11.2008) US
61/119,764 4 December 2008 (04.12.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **MERIAL LIMITED** [US/US]; 3239 Satellite Blvd., Duluth, GA 30096 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **RAZZAK, Majid** [NZ/NL]; 59 Bluebird Crescent, The Palms, Glenfield,

Auckland (NZ). **JOHNSON, Alan** [NZ/NZ]; 5 Hillcrest Road, Papatoetoe (NZ). **GOSWAMI, Jitendra** [IN/NZ]; 16 Glassonby Road, North Park, Cumbria Downs, Howick (NZ). **AWASTHI, Atul** [NZ/NZ]; 90a Maich Road, Manurewa, Manukau City (NZ).

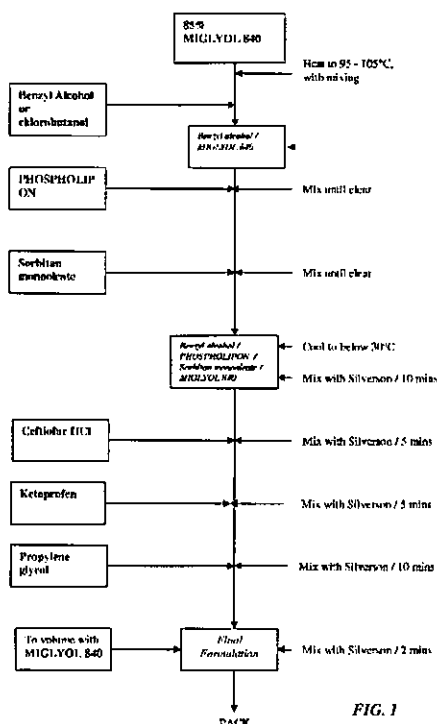
(74) Agent: **JARECKI-BLACK, Judy**; 3239 Satellite Blvd., Duluth, GA 30096 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,

[Continued on next page]

(54) Title: FORMULATIONS COMPRISING CEFTIOFUR AND KETOPROFEN OR CEFTIOFUR AND BENZYL ALCOHOL



(57) Abstract: The present invention relates to veterinary or pharmaceutical formulations which may comprise cefotiofur, ketoprofen, benzyl alcohol, or effective combinations thereof. The formulations of the present invention may include a wetting or dispersing agent, a preservative, a flocculating agent or resuspendability enhancer, and/or a biocompatible oil vehicle. This invention also provides for, inter alia, formulations for the treating, controlling and preventing of respiratory disorders, particularly bovine respiratory disease (BRD), in warm-blooded animals, such as livestock. This invention further provides for methods of increasing the resuspendability of an oily formulation which may comprise the addition.

WO 2010/059717 A2

TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). **Published:** — *without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))*

FORMULACIONES QUE COMPRENDEN CEFTIOFUR Y CETOPROFENO O
CEFTIOFUR Y ALCOHOL BENCÍLICO

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud
5 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.

10 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, cetoprofeno o combinaciones de los mismos.

15 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
20 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
25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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.

5 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 significativa de la industria de la carne. El ganado vacuno se observa que es muy susceptible a desórdenes
10 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
15 virus y bacterias invadan.

Hay muchos organismos que contribuyen a la incidencia de la Enfermedad Respiratoria Bovina (RBD). Las entidades virales incluyen la Rino-traqueitis Bovina Infecciosa (IBR), Diarrea Viral Bovina (BVD), Virus Sincitial
20 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
25 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 inmunocomprometidos 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.

10 Aun 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 esterooidal de tal clase, Cetoprofeno, se puede utilizar como un adjunto al antibiótico de cefalosporina ceftiofur en el

15 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 Cetoprofeno. La

20 disponibilidad de un producto inyectable que contiene ambos

25

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 cetoprofeno 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 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
5 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
10 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.

15 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
20 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
25 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 cetoprofeno es efectiva en el ganado vacuno para el
5 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) cetoprofeno.

10 En otra modalidad del tercer aspecto, la presente invención se relaciona con una formulación que puede comprender (a) ceftiofur, (b) cetoprofeno, (c) agente(s) humectante y/o dispersante, (d) un conservador, (e) un agente floculante o mejorador de capacidad de resuspensión y (f) un
15 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
20 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 cetoprofeno puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.01%
25 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
5 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
10 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.

15 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
20 puede comprender propilenglicol.

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

En varias modalidades, el alcohol bencílico, clorobutanol, propilenglicol, 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) cetoprofeno, (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) cetoprofeno 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 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) 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 respiratoria bovina, u otros desórdenes respiratorios relacionados, que puede comprender la administración al animal de ganado de
5 cualquiera de las formulaciones divulgadas en lo anterior.

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

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

Se hace notar que en esta descripción y
15 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
20 incluye" y los similares, y que los términos tales 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
25 encuentran en la técnica previa o que afectan una

característica básica o novedosa de la invención.

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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

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

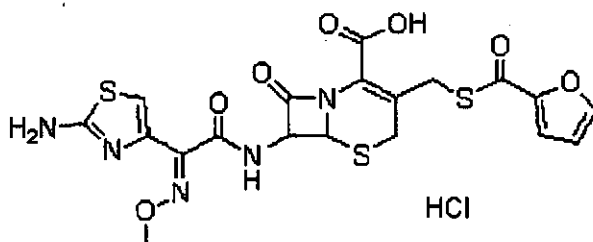
10 La FIG. 1 representa un diagrama esquemático de un proceso de manufactura.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona formulaciones que comprenden ceftiofur, ceftiofur en combinación con
15 cetoprofeno y formulaciones que comprenden ceftiofur en combinación con alcohol bencílico. Las formulaciones que comprenden ceftiofur o ceftiofur y cetoprofeno en combinación con alcohol bencílico tienen propiedades de floculación mejoradas y son sustancialmente más fáciles de resuspender.
20 Las formulaciones que comprenden ceftiofur y cetoprofeno 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,
25 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 Cefotiofur 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 cefotiofur HCl.



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

Peso Molecular: 560.03

Número de Registro de CAS: 103980-44-5

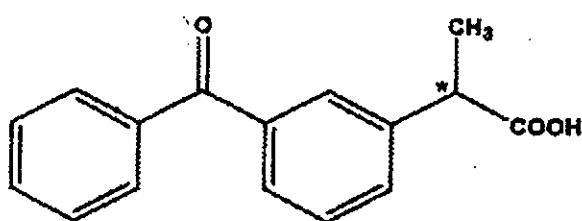
En una modalidad, la dosificación de ceftiofur administrada al ganado vacuno mediante inyección intramuscular puede ser aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg de acuerdo con el peso del animal. En ciertas otras modalidades, la dosificación de ceftiofur administrada al ganado vacuno por este 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,
5 aproximadamente 1.9 mg/kg, aproximadamente 2.0 mg/kg,
aproximadamente 2.1 mg o aproximadamente 2.2 mg/kg una vez al
día por tres días.

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

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

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



5

* denota centro quiral

Fórmula Molecular: C₁₆H₁₄O₃

Peso Molecular: 254.3

Número de Registro de CAS: 22071-15-4

10 Esta solicitud contempla todas las formas de sal
ácida o base farmacéutica o veterinariamente aceptables del
ceftiofur y cetoprofeno. El término "ácido" contempla todos
los ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente o
veterinariamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen
15 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,
20 ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos y ácidos
grasos. Los ácidos preferidos son los ácidos carboxílicos
alifáticos de C₁-C₂₀ saturados o insaturados de cadena lineal
o ramificada, que son opcionalmente sustituidos por halógeno
por grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos aromáticos de C₆-
25 C₁₂. 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.

5 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

10 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

15 ácido glucónico, ácido glicohéptónico 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

20 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,

25 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 cetoprofeno 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 cetoprofeno 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,

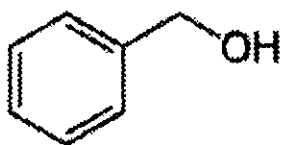
aproximadamente 3.7 mg/kg, aproximadamente 3.8 mg/kg, aproximadamente 3.9 mg/kg, aproximadamente 4.0 mg/kg, aproximadamente 4.1 mg/kg, aproximadamente 4.2 mg/kg o aproximadamente 4.3 mg/kg una vez al día por tres días.

5 El cetoprofeno 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-
10 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
15 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
20 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
25 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.



10

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 alquilenos. 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.

25

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 hidroxí 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 5 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 10 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) 15 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 20 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.

25 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.

5 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.

10 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
15 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
20 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
25 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
5 80, S-MAX 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-
10 octadecenoato, (Z)-, SORBITAN, monooleato, Sorbitani oleas
[INN-Latin], 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
15 incluyen, pero no se limitan a, lecitina, ésteres de ácido
grasos de sorbitán o glicerol.

En todavía otra modalidad, las formulaciones pueden
incluir un agente floculante o mejorador de capacidad de
suspensión que comprende propilenglicol. El propilenglicol
20 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).
25 Ventajosamente, el propilenglicol puede estar presente en una

cantidad de aproximadamente 0.25% p/v.

Otros agentes flocculantes o mejoradores de capacidad de resuspensión incluyen, pero no se limitan a aceite de ricino hidrogenado de 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, 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
 5 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
 10 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
 15 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)
 20 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
 25 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 e ceftiofur y cetoprofeno 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 cetoprofeno proporcionan eficacia superior en el tratamiento
5 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) cetoprofeno, (c) agente(s) humectante y/o dispersante, (d) un conservador, (e) un agente
10 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
15 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 cetoprofeno
20 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.

25 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
5 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
10 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
15 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.

20 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,
25 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
5 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
10 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) cetoprofeno, (c) PHOSPHOLIPON
15 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%
20 p/v, (b) cetoprofeno 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
25 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
5 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
10 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).

15 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
20 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
25 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 cetoprofeno. 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 cetoprofeno por kg del peso vivo del animal. Si el ceftiofur y cetoprofeno 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
5 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
10 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
15 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
20 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.

25 La composición que contiene el ceftiofur y

cetoprofeno 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 cetoprofeno 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 cetoprofeno administrada al ganado vacuno por inyección intramuscular es

5 aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de acuerdo con el peso del animal. En otras modalidades, la dosificación de cetoprofeno administrada al ganado vacuno por inyección intramuscular puede ser aproximadamente 1.0 mg/kg,

aproximadamente 1.1 mg/kg, aproximadamente 1.2 mg/kg,

10 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,

15 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,

20 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

25 aproximadamente 4.3 mg/kg una vez al día durante tres días.

SS

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 cetoprofeno.

5 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
10 (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 cetoprofeno en compartimientos separados, que son mezclados
15 en la administración al animal.

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

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

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

TABLA 1

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 HCl	5.35	5.35	5.35	5.35	5.35	5.35	5.35	5.35
PHOSPHOLIPON 90H	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Monooleato de sorbitán	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
Propilen- 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 de algodón	al volumen	al volumen	al volumen	al volumen	al volumen	al volumen	al volumen	al volu- 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

57

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
5 sedimento. Cuando $F = 1$, nada de sedimento es aparente aunque el sistema este floculado. Esta es una suspensión ideal para, bajo estas condiciones en la que la sedimentación no ocurre. El volumen de sedimentación (%) es igual a: $[(\text{Volumen de Sedimento} \times 100) / (\text{Volumen Total})]$.

10

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.

15

TABLA 3

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

	<u>Lote A</u>	<u>Lote B</u>
<u>Alcohol bencílico</u>	0%	1%
Inicial	100%	100%
1 día	NR	NR
2 días	95%	97%
3 días	NR	NR
4 días	69%	73%
6 días	NR	NR
7 días	55%	72%
17 días	30%	54%
22 días	28%	51%
31 días	26%	48%
37 días	25%	26%
43 días	24%	45%
56 días	23%	44%
	<u>Lote A</u>	<u>Lote B</u>
180 días	22%	42%

NR = no registrado

El volumen de sedimentación en el reposo en un vial de inyección redondo de 100 mL se resume en la TABLA 4. La

5 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

5 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
10 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
5 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

10 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
15 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
20 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
5 variación en la capacidad de la jeringa e inyectabilidad de la formulación del lote A y el lote B.

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
10 TABLA 7.

TABLA 7

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

15 Comparación de los lotes de ceftiofur que contienen alcohol

bencílico con EXCENEL® RTU

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 bencílico	0%	1%	2%	3%	0%
1 día	92%	93%	99%	99%	90%
2 días	78%	83%	83%	85%	75%
3 días	58%	82%	82%	82%	NR
4 días	46%	79%	79%	78%	49%
5 días	42%	75%	75%	75%	39%
6 días	NR	NR	NR	NR	NR
7 días	NR	NR	NR	NR	36%

NR = no registrado

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> <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
5 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).
10 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

15

	Lote E	Lote F	Lote G	Lote H
<u>Alcohol</u> <u>bencílico</u>	<u>0%</u>	<u>1%</u>	<u>2%</u>	<u>3%</u>
Sedimentación	92%	84%	78%	79%
Tiempo de 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> <u>bencílico</u>	<u>0%</u>	<u>1%</u>	<u>2%</u>	<u>3%</u>
Tiempo de capacidad de jeringa	9 segundos	8 segundos	8 segundos	9 segundos
Tiempo de 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 centrífuga 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 cetoprofeno.

Los siguiente resume el desarrollo de una suspensión aceitosa de combinación de ceftiofur HCl y

cetoprofeno fácilmente resuspendible, estable para inyección, que contiene 5.0% p/v de ceftiofur y 15.0% p/v cetoprofeno adecuado para inyección intramuscular y subcutánea. La formulación deseada comprende 5.0% de ceftiofur HCL y los
5 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.

10

Formulación 1

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

Los Sub-lotes tuvieron las siguientes cantidades de alcohol
15 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

20 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.

25

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

5 Incorporación de cetoprofeno 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 cetoprofeno.

Metódo: Se calentó aceite de semilla de algodón a 95-100°C,
10 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
5 utilizando aceite de semilla de algodón refinado. Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 13.

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
10 refinado como vehículo tendieron a dar por resultado una suspensión muy viscosa.

Formulación 3

Propósito: Inyección de ceftiofur HCl con cetoprofeno

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

5

TABLA 14

Componente	% p/V
Ceftiofur (como Ceftiofur HCl)	5.0
Cetoprofeno	15.0
Lecitina (PHOSPHOLIPON 80H)	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: 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 cetoprofeno:

1 - 0.0% cetoprofeno

2 - 15.0% cetoprofeno

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 cetoprofeno 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
Cetoprofeno	0
Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)	0.05
Monooleato de Sorbitán (ARLACEL-80)	0.15
Propilenglicol	0.25
Alcohol bencílico	1.0
Aceite de semilla de algodón refinado	a 100%

Resultado: La Formulación 4 fue espesa.

10 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

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
10 reemplazó con MIGLYOL 810. Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 16.

TABLA 16

Componente	% p/V
Ceftiofur (como	5.0
Ceftiofur HCl)	
Cetoprofeno	15
Lecitina (PHOSPHOLIPON	0.05
90H)	
Monooleato de Sorbitán	0.15
(ARLACEL-80)	
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 cetoprofeno (TABLA 17), sub-lote 2 - con cetoprofeno (TABLA 18)

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 cetoprofeno. 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
Cetoprofeno	0
Lecitina (PHOSPHOLIPON 90H)	0.05
Monooleato de Sorbitán (ARLACEL-80)	0.15
Propilenglicol	0.25
Alcohol bencílico	1.0
MIGLYOL 810	a 100

TABLA 18

Componente	% p/V
Ceftiofur (como Ceftiofur HCl)	5.0
Cetoprofeno	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 cetoprofeno, TABLA 17) fue una buena suspensión, mientras que el sub-lote 2 (15% de cetoprofeno, TABLA 18) fue una suspensión muy viscosa, casi solidificada.

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
Cetoprofeno	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

5 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
10 adicionó lecitina con agitación constante hasta que se
desarrollo 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 cetoprofeno 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
Cetoprofeno	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	Cetoprofeno
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%
 5 de etanol y MIGLYOL 810 para estabilidad.

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
 10 calentamiento). Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 22 y las mediciones de densidad se resumen en la TABLA 23.

TABLA 22

Componente	% p/v
Ceftiofur (como Ceftiofur HCl)	5.0
Cetoprofeno	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	Cetoprofeno
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%
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
10 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.

TABLA 24

Componente	% p/v
Ceftiofur (como Ceftiofur HCl)	5.0
Cetoprofeno	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	Cetoprofeno
4°C	95.0	96.4
55°C/2 semanas	94.6	74.3
55°C/4 semanas	94.1	60.8

Formulación 11

5 Propósito: Preparar el lote con 1% de alcohol bencílico, 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

10 en la TABLA 26.

TABLA 26

Componente	% p/v
Ceftiofur (como Ceftiofur HCl)	5.0
Cetoprofeno	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.

5

Formulación 12

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

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.

10

TABLA 27

Componente	% p/v
Ceftiofur (como Ceftiofur HCl)	5.0
Cetoprofeno	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.

5 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.

10

TABLA 28

Componente	% p/v
Ceftiofur (como Ceftiofur HCl)	5.0
Cetoprofeno	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).

5 Las cantidades de los componentes se resumen en la TABLA 29.

TABLA 29

Componente	% p/v
Ceftiofur (como Ceftiofur HCl)	5.0
Cetoprofeno	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

10 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
Cetoprofeno	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.

5

TABLA 31

	Contenido Activo (% LC)	
	Ceftiofur	Cetoprofeno
4°C	100.4	100.4
Temperatura ambiente	98.8	103.2
55°C/2 semanas	101.2	103.8
55°C/4 semanas	99.3	100.5

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.

10

TABLA 32

Componente	% p/v
Ceftiofur (como Ceftiofur HCl)	5.0

Cetoprofeno	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.

5

TABLA 33

	Contenido Activo (% LC)	
	Ceftiofur	Cetoprofeno
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

10

TABLA 34

Componente	% p/v
Ceftiofur (como Ceftiofur HCl)	5.0
Cetoprofeno	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
5 datos se resumen en la TABLA 35.

TABLA 35

	Contenido Activo (% LC)	
	Ceftiofur	Cetoprofeno
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,
10 usando IPM como vehículo de aceite.

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.

5

TABLA 36

Componente	% p/v
Ceftiofur (como Ceftiofur HCl)	5.0
Cetoprofeno	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.

Formulación 19

10

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.

15

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.

TABLA 37

Componente	% p/v
Ceftiofur (como Ceftiofur HCl)	5.0
Cetoprofeno	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 Formulación 19 no fue bien suspendida; el volumen de sedimentación fue 4.1 mL/9.0 mL, y el número de inversiones para resuspender fue mayor que 300.

5 **Formulación 20**

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

Método: La Formulación 20 se preparó según los lotes de 1% de
10 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 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
Cetoprofeno	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

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

TABLA 39

	Activos (% de reclamación de etiquetas)	
	Ceftiofur	Cetoprofeno
4°C	98.9	99.5
55°C/2 semanas	98	98.4
55°C/4 semanas	99.6	97.8

Formulación 21

5 Propósito: Lote de experimentación 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
10 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
Cetoprofeno	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:
5 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
Cetoprofeno	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
10 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
15 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.

Formulación 23

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

15 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.

91

Componente	% p/v
Ceftiofur HCl	5.35
Cetoprofeno	15.0
PHOSPHOLIPON 90H	0.05
Monooleato de sorbitán (CRILL 4)	0.15
Propilenglicol	0.25
Alcohol bencílico	1.0
MIGLYOL 840	a 100

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 5 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.

10

TABLA 45

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

TABLA 46

	Contenido Activo			
	Ceftiofur		Cetoprofeno	
	%	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 cetoprofeno (15.0%), o una concentración activa inferior representativa de ceftiofur (3.57%) y cetoprofeno (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 cetoprofeno.

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 cetoprofeno después del almacenamiento a 55°C para este
5 período de tiempo se redujeron con la concentración incrementada de alcohol bencílico.

Formulación 24

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

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

TABLA 47

Componente	% p/v
Ceftiofur HCl	5.35
Cetoprofeno	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

94

Cetoprofeno	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
Cetoprofeno	15.0
PHOSPHOLIPON 90H	0.05
Monooleato de sorbitán (CRILL 4)	0.15
Propilenglicol	0.25
Alcohol bencílico	3.0
MIGLYOL 840	a 100
Ceftiofur HCl	5.35
Cetoprofeno	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
--	----	----	----	----

95

% BA	0	1.0	3.0	5.0
<i>Viscosidad (Brookfield, varilla 2, 100 rpm) cP:</i>				
	158	162	142	144
<i>Prueba de Centrífuga 1000 rpm, 15 mins:</i>				
% de sedimento	88	90	89	92
Tiempo de resuspensión (seg)	27	29	28	28
<i>Capacidad de jeringa (aguja de 18 g) seg:</i>				
	8	7	7	6
<i>Injectabilidad, seg:</i>				
	9	5	6	5
<i>Volumen de Sedimentación (%)</i>				
Día 0	100	100	100	100
Día 1	99	99	99	99
Día 2	99	98	98	98
Día 3	99	98	98	97
Día 4	99	98	98	96
Día 5	99	97	97	96
Día 6	99	97	97	95
Día 7	99	96	96	94
Día 8	99	95	95	93
Día 9	99	95	95	93
Día 30	95	90	90	86
6 meses	88	83	79	72

TABLA 49

Lote No. ANT008	Condición	Contenido Activo			
		Ceftiofur		Cetoprofeno	
		%	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 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

97

conservador en lugar de alcohol bencílico.

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

TABLA 50

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

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.

10 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

99

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
5 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
10 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
15 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
20 transparentes 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 pueden ser viales de vidrio de tipo I transparente de 100 mL con tapones.

En cuanto al producto terminado es un producto
25 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/cetoprofeno 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
Cetoprofeno	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 flocculante/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.

5

TABLA 53

Lote No.	Condición de Almacenamiento	Ensayo de Cefotiofur (%)	Ensayo de Cetoprofeno (%)
ANT0088-30 (0.5% Clorobutanol)	2-8°C	103.2	100.1
	55°C/4 semanas	99.8	99.3
	Temperatura Ambiente 9 meses	101.2	98.3

REIVINDICACIONES

1. Una formulación veterinariamente o farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque comprende una suspensión inyectable de una cantidad efectiva de
5 ceftiofur y por lo menos un agente floculante o mejorador de capacidad de resuspensión, y en donde el por lo menos un agente floculante o mejorador de capacidad de resuspensión comprende por lo menos alcohol bencílico.
2. La formulación de conformidad con la
10 reivindicación 1, caracterizada porque además comprende un agente humectante o dispersante y un vehículo de aceite biocompatible.
3. La formulación de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el ceftiofur es
15 ceftiofur HCl.
4. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el ceftiofur está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/v.
- 20 5. La formulación de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el ceftiofur está presente en una cantidad de aproximadamente 5.0% p/v a aproximadamente 5.5% p/v.
6. La formulación de conformidad con cualquiera de
25 las reivindicaciones 2 a 5, caracterizada porque el agente

humectante o dispersante comprende por lo menos un agente seleccionado del grupo que consiste de una fosfatidilcolina hidrogenada, una lisofosfatidilcolina hidrogenada, un monodiglicérido, propilenglicol, un triglicérido y combinaciones
5 de los mismos.

7. La formulación de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque el agente humectante o dispersante comprende PHOSPHOLIPON 90H.

8. La formulación de conformidad con la
10 reivindicación 7, caracterizada porque el PHOSPHOLIPON 90H está presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% p/v a aproximadamente 1% p/v.

9. La formulación de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque el agente humectante o
15 dispersante comprende monooleato de sorbitán.

10. La formulación de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque el monooleato de sorbitán está presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% p/v a aproximadamente 1% p/v.

20 11. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque el agente floculante o mejorador de capacidad de resuspensión además comprende propilenglicol.

12. La formulación de conformidad con la
25 reivindicación 11, caracterizada porque el propilenglicol

está presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5% p/v.

13. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque el alcohol bencílico está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% p/v.

14. La formulación de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el alcohol bencílico está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% p/v.

15. La formulación de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el alcohol bencílico está presente en una cantidad de aproximadamente 3% p/v.

16. La formulación de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el vehículo de aceite biocompatible comprende un aceite de semilla de algodón.

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

18. La formulación de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada porque (a) el ceftiofur está presente en una cantidad de aproximadamente 5.35% p/v, (b) el alcohol bencílico está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 3% p/v, (c) el

PHOSPHOLIPON 90H está presente en una cantidad de aproximadamente 0.05% p/v, (d) el monooleato de sorbitán está presente en una cantidad de aproximadamente 0.15% p/v, (e) el propilenglicol está presente en una cantidad de aproximadamente 0.25% p/v y (f) el aceite de semilla de algodón está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 94% p/v.

19. Un método para mejorar la capacidad de resuspensión de una formulación a base de aceite veterinariamente o farmacéuticamente adecuada, caracterizada porque comprende adicionar una cantidad efectiva de alcohol bencílico a la formulación a base de aceite.

20. El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque la formulación a base de aceite veterinariamente o farmacéuticamente adecuada comprende ceftiofur.

21. Una formulación veterinariamente o farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque comprende una cantidad efectiva de ceftiofur y cetoprofeno en combinación con alcohol bencílico o clorobutanol, o combinaciones de los mismos.

22. La formulación de conformidad con la reivindicación 21, caracterizada porque además comprende por lo menos un agente humectante o dispersante, por lo menos un conservador, por lo menos un agente floculante o mejorador de

capacidad de resuspensión y por lo menos un vehículo de aceite biocompatible.

23. La formulación de conformidad con la reivindicación 21 o 22, caracterizada porque el ceftiofur es
5 ceftiofur HCl.

24. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, caracterizada porque el ceftiofur está presente en una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% p/v y en donde el cetoprofeno está
10 presente en una cantidad de aproximadamente 6% a aproximadamente 30% p/v.

25. La formulación de conformidad con la reivindicación 22, caracterizada porque al menos un agente humectante o dispersante es una fosfatidilcolina hidrogenada, una lisofosfatidilcolina hidrogenada, un mono-diblicérido,
15 propilenglicol, un triglicérido, un monooleato de sorbitán o combinaciones de los mismos.

26. La formulación de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada porque el agente humectante o dispersante comprende PHOSPHOLIPON 90H, o monooleato de
20 sorbitán, o combinaciones de los mismos.

27. La formulación de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque el PHOSPHOLIPON 90H está presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% p/v a
25 aproximadamente 1% p/v.

28. La formulación de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque el monooleato de sorbitán está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 1% p/v.

5 29. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 28, caracterizada porque el alcohol bencílico está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% p/v.

10 30. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 29, caracterizada porque el clorobutanol está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1.0% p/v.

15 31. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 31, caracterizada porque el agente floculante o mejorador de capacidad de suspensión comprende propilenglicol.

20 32. La formulación de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada porque el propilenglicol está presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.5% p/v.

33. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 32, caracterizada porque el vehículo de aceite biocompatible comprende un éster de ácido caprílico, un éster de ácidos grasos cápricos, propilenglicol
25 o una combinación de los mismos.

34. La formulación de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada porque el aceite biocompatible es MIGLYOL 840.

35. Una formulación veterinariamente o
5 farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque comprende una cantidad efectiva de: (a) ceftiofur, (b) cetoprofeno, (c) PHOSPHOLIPON 90H, (d) alcohol bencílico o chlorobutanol, (e) monooleato de sorbitán, (f) propilenglicol, y (g) MIGLYOL 840.

10 36. La formulación de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque (a) el ceftiofur está presente en una cantidad de aproximadamente 5% p/v, (b) el cetoprofeno está presente en una cantidad de aproximadamente 15% p/v, (c) el PHOSPHOLIPON 90H está presente en una
15 cantidad de aproximadamente 0.05% p/v, (d) el alcohol bencílico está presente en una cantidad de aproximadamente 1% p/v o el clorobutanol está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% p/v, (e) el monooleato de sorbitán está presente en una cantidad de aproximadamente 0.15% p/v, (f) el
20 propilenglicol está presente en una cantidad de aproximadamente 0.25% p/v and (g) el MIGLYOL 840 está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 80% p/v.

37. Un método para prevenir o tratar un desorden o enfermedad respiratoria en un animal, caracterizado porque
25 comprende administrar al animal una cantidad efectiva de la

formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36.

38. El método de conformidad con la reivindicación 37, caracterizada porque la ruta de administración es inyección.

5 39 El método de conformidad con la reivindicación 38, caracterizada porque la formulación se administra en una cantidad de hasta aproximadamente 1 mg por kg de ceftiofur y una cantidad de aproximadamente 3 mg por kg de cetoprofeno.

 40. El método de conformidad con la reivindicación
10 38 ó 39, caracterizada porque la administración se realiza una vez al día por tres a cinco días.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona a formulaciones veterinarias o farmacéuticas que pueden comprender ceftiofur, cetoprofeno, alcohol bencílico o combinaciones efectivas de los mismos. Las formulaciones de la presente invención pueden incluir un agente humectante o dispersante, un conservador, un agente floculante o mejorador de capacidad de resuspensión y/o un vehículo de aceite biocompatible. Esta invención también proporciona, inter alia, formulaciones para el tratamiento, control y prevención de desórdenes respiratorios, particularmente enfermedad respiratoria bovina (BRD) en animales de sangre caliente, tal como ganado. Esta invención además proporciona métodos para incrementar la capacidad de resuspensión de una formulación aceitosa que puede comprender la adición.

112

1/1

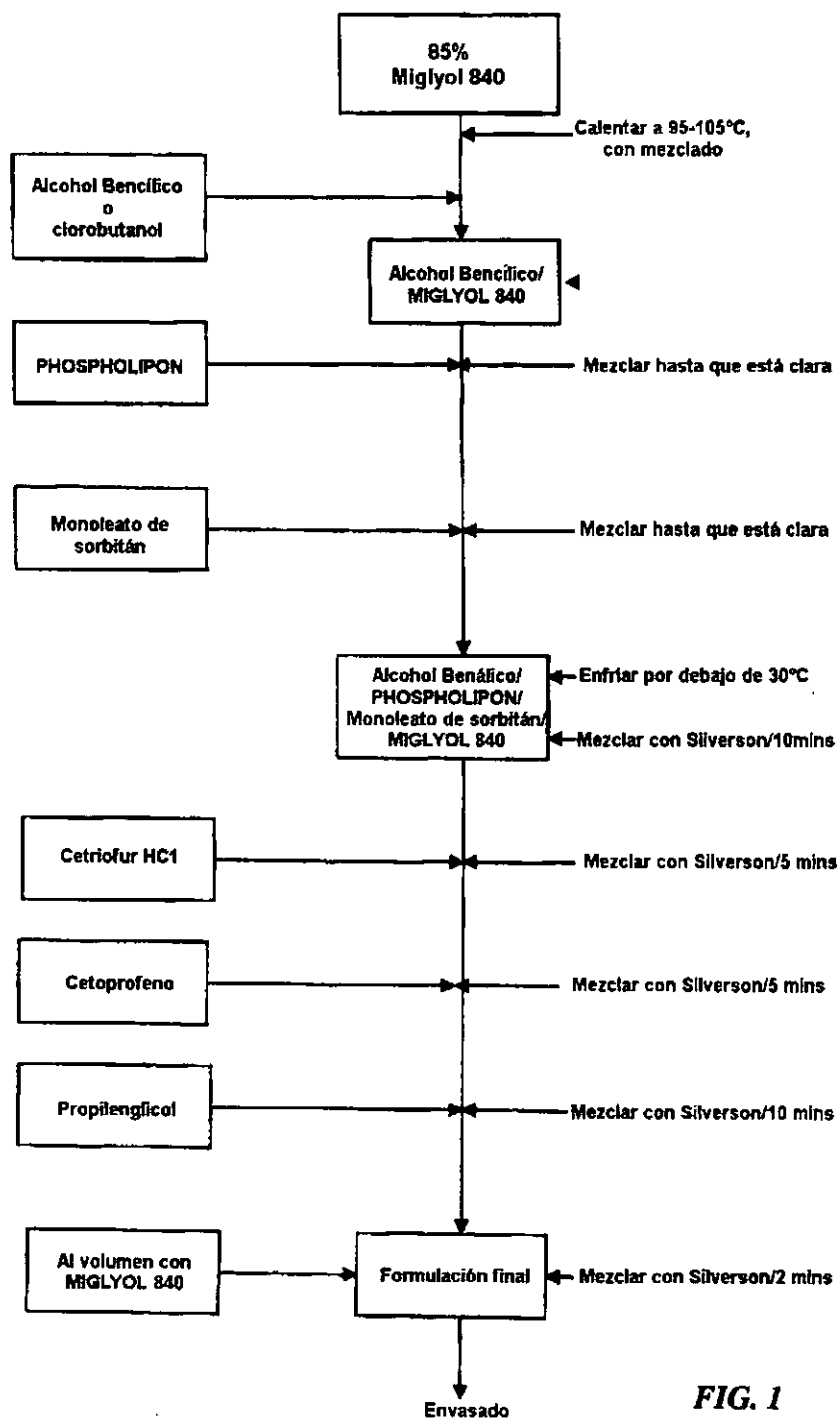


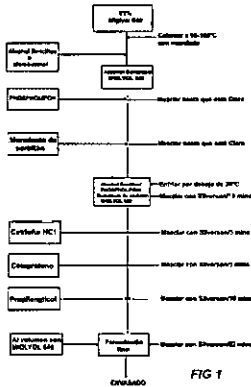
FIG. 1

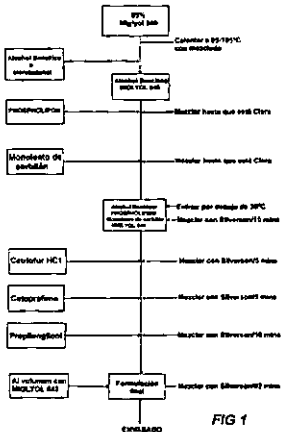
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 61/116,031 19/11/2008 US 61/119,764 04/12/2008 US		(51) Int Cl: A61K 047/010 (71) Solicitante(s) MERIAL LIMITED (72) Inventor(es) MAJID RAZZAK Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 19/06/2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 18/11/2009 No. de solicitud PCT/US2009/064978		(87) Publicación internacional Fecha: 27/05/2010 N° publicación: WO 2010/059717 A2	
(54) Título: FORMULACIONES QUE COMPRENDEN CEFTIOFUR Y CETOPROFENO O CEFTIOFUR Y ALCOHOL BENCÍLICO			

Reivindicación(es):

- 1. Una formulación veterinariamente o farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque comprende una suspensión inyectable de una cantidad efectiva de ceftiofur y por lo menos un agente floculante o mejorador de capacidad de resuspensión, y en donde el por lo menos un agente floculante o mejorador de capacidad de resuspensión comprende por lo menos alcohol bencílico.
- 2. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque además comprende un agente humectante o dispersante y un vehículo de aceite biocompatible.
- 3. La formulación de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el ceftiofur es ceftiofur HCl.
- 4. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el ceftiofur está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/v.
- 5. La formulación de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el ceftiofur está presente en una cantidad de aproximadamente 5.0% p/v a aproximadamente 5.5% p/v.
- 6. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, caracterizada porque el agente humectante o dispersante comprende por lo menos un agente seleccionado del grupo que consiste de una fosfatidilcolina hidrogenada, una lisofosfatidilcolina hidrogenada, un monodiglicérido, propilenglicol, un triglicérido y combinaciones de los mismos.
- 7. La formulación de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque el agente humectante o dispersante comprende PHOSPHOLIPON 90H.
- 8. La formulación de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque el PHOSPHOLIPON 90H está presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% p/v a aproximadamente 1% p/v.

- 9. La formulación de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque el agente humectante o dispersante comprende monooleato de sorbitán.
- 10. La formulación de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque el monooleato de sorbitán está presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% p/v a aproximadamente 1% p/v.
- 11. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque el agente floculante o mejorador de capacidad de resuspensión además comprende propilenglicol.
- 12. La formulación de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque el propilenglicol está presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5% p/v.
- 13. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque el alcohol bencílico está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% p/v.
- 14. La formulación de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el alcohol bencílico está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% p/v.





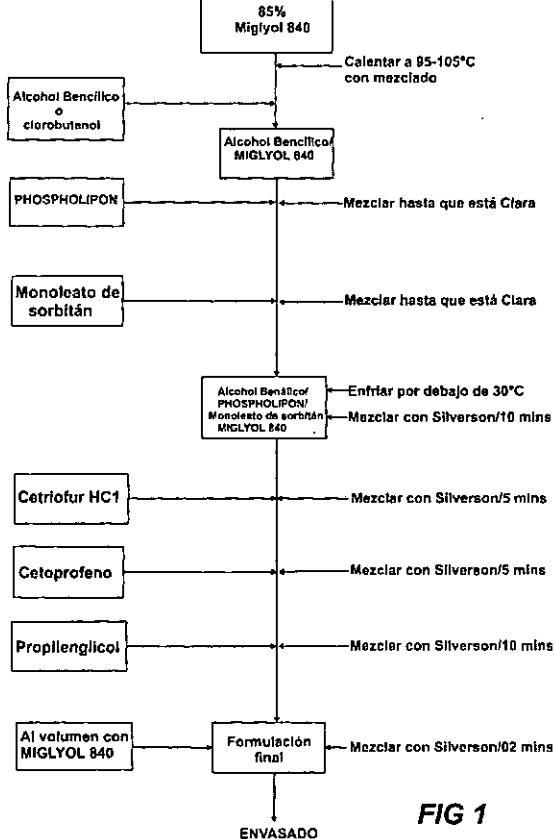


FIG 1

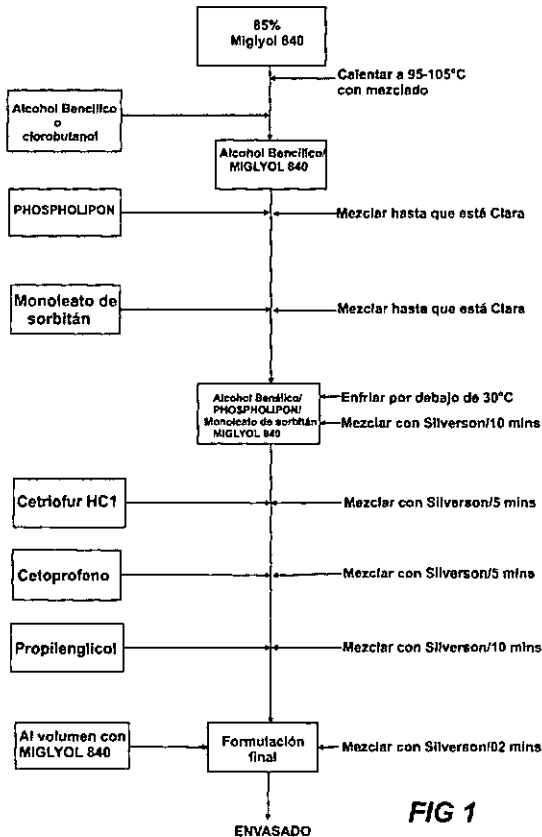


FIG 1

115

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0040726

Bogotá D.C., Mayo 02 de 2011 - 18:17:41

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431628971	02/05/2011	52.541.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1621 TASA ANUAL C.RECARGO A#DS 4 a 8 PARA MANTENIMINETO DE P	401.000.00	401.000.00
				\$401.000.00

=====

SON: **CUATROCIENTOS UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-069892-00000-0000

Fecha: 2011-06-07 11:10:39
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 118

COLO: 14306-841-017-2

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 2 de 2011 - 18:17:54

116

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0046145

Bogotá D.C., Mayo 16 de 2011 - 07:34:06

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411757905	13/05/2011	30.552.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20.000.00	20.000.00
				\$20.000.00

SON: **VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-069892- -00000-0000

Fecha: 2011-06-07 11:10:39

Tra. 11 PATENTE Y II

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR

Eve: 378 FASENACIONAL I

Folios: 118

COLO: 14806 - 847 017 - 2

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 16 de 2011 - 07:34:19

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

117



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0051898

Bogotá D.C., Mayo 31 de 2011 - 06:46:37

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768475	30/05/2011	32.833.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
			\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-069892- -00000-0000

Fecha: 2011-06-07 11:10:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 118

COLO: 14306-841-017-Z

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 31 de 2011 - 06:46:42

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

118



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0051956

Bogotá D.C., Mayo 31 de 2011 - 06:46:37

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768475	30/05/2011	32.833.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1614 TASA ANUAL AÑOS 17 a 20 PARA MANTENIMIENTO DE PATENTE D	935.000.00	935.000.00
				\$935.000.00

SON: **NOVECIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-069892-00000-0000

Fecha: 2011-06-07 11:10:39
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 118

COLO: 14306-841-017-2

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 31 de 2011 - 06:46:44



No. 11-069892- -00000-0000

Fecha: 2011-06-07 11:10:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 118

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO I

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
MERIAL LIMITED

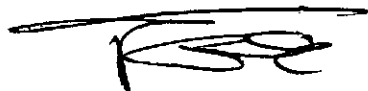
REFERENCIA	Radicación No.	11 069892
	Solicitud internacional	PCT/US2009/064978
	Fecha inicio fase nacional	19/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11 2430

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

11 AGO. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11