



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-49742

54. TITULO

COMPOSICION FARMACEUTICA DE LIBERACION PROLONGADA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/546., A61P31/00

71. SOLICITANTE

AKZO NOBEL N.V.

DOMICILIO

Arnhem, Holanda

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén.

22. BOGOTA, D.C.,

23/05/2005

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 93045742 000000000
Fecha (Año): 2005-05-25 11:00:26 Folios: 64
Tramite : VÍA PLI-PMIENI S/C Fase 0001 411 PMISCHIN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 25-05-05

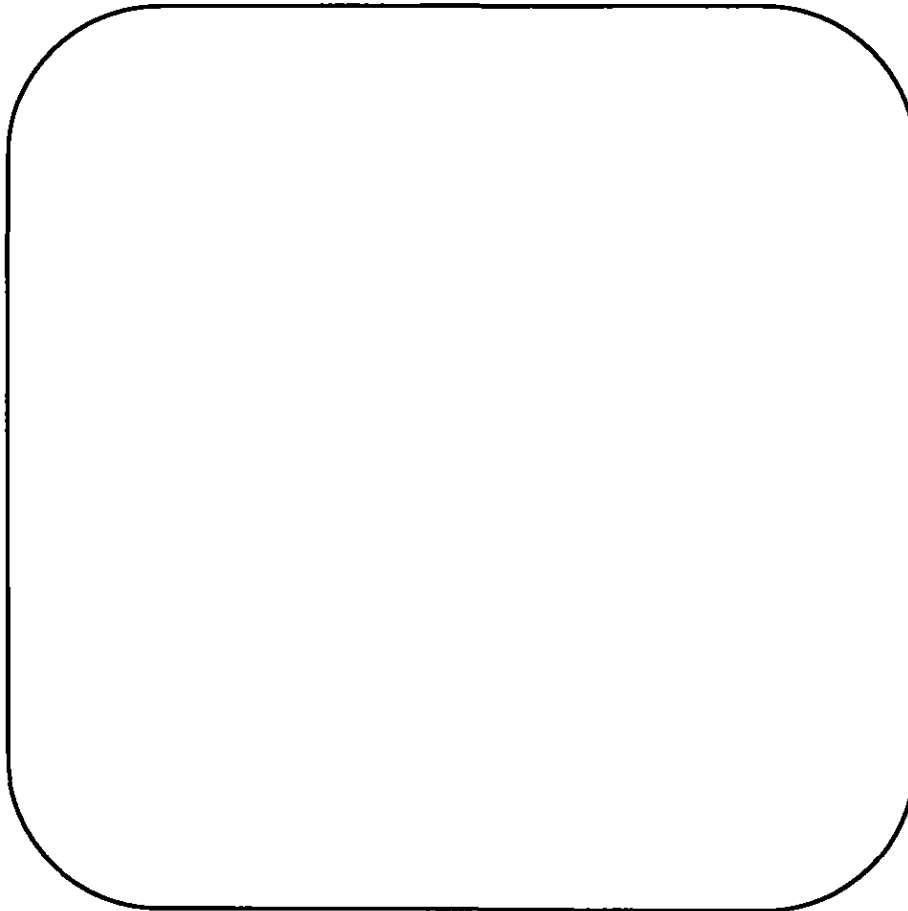
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: AKZO NOBEL N.V. sociedad constituida y existente bajo las leyes de los Países Bajos Dirección: Velperweg 76, 6824 BM Arnhem, Holanda Domicilio: Arnhem, Holanda		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: <u>clientes@camyp.com.</u> Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Peter SCHMID Blumenstrasse 53, 65620 Waldbrunn, República Federal de Alemania 3. Carsten SCHMIDT Am Linsenberg 6, 55131 Mainz, República Federal de Alemania 5. Carole BARBOT 476 Rue des Canadiens, F-76520 Boos, Francia 2. Alexander BOETTNER Hartmann-Ibach-Strasse 66, 60389 Frankfurt am Main, República Federal de Alemania 4. Mark ALLAN Chambelle Mussigni Strasse 1, 55270 Schwabenheim, República Federal de Alemania		
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2003/011644</u> Fecha: <u>20 de Octubre de 2003</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2004/037265 A1</u> Fecha: <u>6 de Mayo de 2004</u>		
6	Título (54) <u>COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN PROLONGADA</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/546</u> ; <u>A61P 31/00</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>EP</u>	(32) Fecha <u>25 de Octubre de 2002</u>
		(31) Número de Solicitud <u>02079477.2</u>	
9	Comprobante de pago No.: <u>05 – 34.759</u> Fecha: <u>11 de Mayo de 2005</u>		

10

Anexos:

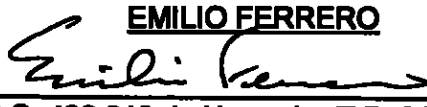
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 443.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión 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**

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

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

AKZO NOBEL N.V.

of/domiciliado (s) en Velperweg 76, 6824

BM Arnhem, THE NETHERLANDS

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 al ser tratado 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 primer 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 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, 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, desistirse, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

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 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, especially before the administrative, administrative contentions, and judicial courts, 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, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of these rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or judicial 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.

Given and signed this 6th day of August 1998

F.G.M. Hermans

in/en

Director Patents Pharma

Signature

AKZO NOBEL N.V.

E.H. Reerink

Deputy Director

Legal Affairs

CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-179 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

TRADUCCION No. 18.11.98
MARIA ELVIRA MASCARELL
Traductora e Interpretada Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 25/9 Min. Justicia

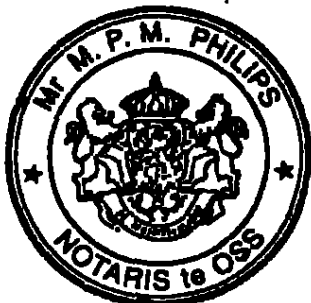
LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un certificado consular sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a certificate the legal existence of the company, (1) the Power-of-Attorney, (2) that it is in accordance with its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, we show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).

Seen for legalization of the signatures of Mr. F.G.M. Hermans and Mr. E.H. Reerink by me, Mr. Martinus Petrus Maria Philips, notary public at Oss, the Netherlands, on this 26th day of August 1998.



15499

TRADUCCION No: 18.11/98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia



CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY
FOR OOST-BRABANT (NEDERLAND)
EXCLUSIVE PLACE FOR LEGALIZATION OF
THE ABOVE MENTIONED SIGNATURE(S)

27 AUG 1998

KAMER VAN KOOPHANDEL
OOST-BRABANT
's-HERTOGENBOSCH

J. Schellekens

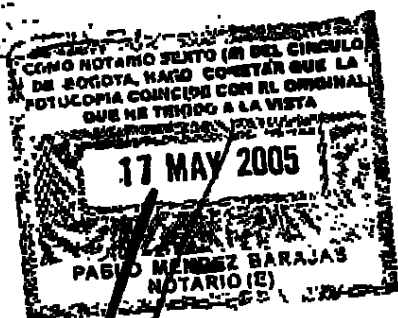
Gezien voor legalisatie van de handtekening
van dhr/mw J. Schellekens

's-Gravenhage, 9 SEP 1998



De Minister van
Buitenlandse Zaken
voor deze,

Leges f 20,= H.H. van POORTEN



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.



CONSULADO DE COLOMBIA

El suscrito Cónsul de Colombia en La Haya, Holanda,
vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que el Señor Martinus Petrus Maria PHILIPS, quien como Notario Público de Oss, Países Bajos, autenticó las firmas de los signatarios del poder precedente, ejercía en la fecha las funciones indicadas, y su firma corresponde a la registrada en este Consulado.

Que la Compañía AKZO NOBEL N.V. es una Sociedad constituida de acuerdo con las leyes de los Países Bajos, cumple su objeto conforme a las mismas y se halla registrada en la Cámara de Comercio y Fábricas de Centraal Gelderland, Arnhem, bajo el número 09007809;

Que los Señores Franciscus Gullielmus Maria HERMANS y Engbert Harmen REERINK, signatarios del presente documento, quienes en su carácter de Apoderados de la Empresa AKZO NOBEL N.V., conjuntamente tienen facultad para ello, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el Notario Público de Oss, Señor Martinus Petrus Maria PHILIPS, son los representantes legales de la citada Empresa en este País.

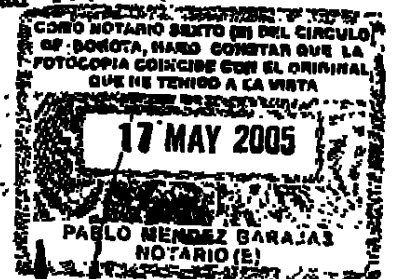
El Cónsul de Colombia en La Haya, Países Bajos, no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Esta certificación se expide en La Haya, Países Bajos, a los seis (06) días del mes de Noviembre de mil novecientos noventa y ocho (1998).

Impuesto de Timbre	US\$	6.00.
Derechos Consulares	US\$.	100.00
Costo Total Pagado	US\$.	106.00

Certificación No. 206

Jose Ignacio Villegas Cortes
JOSE IGNACIO VILLEGAS CORTES
CONSUL DE COLOMBIA
LA HAYA



TRADUCCION No. 18.11.98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

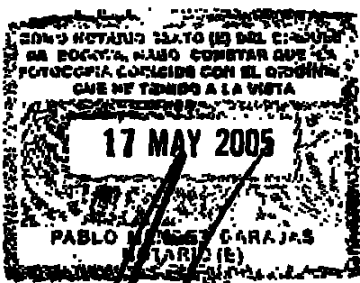
[Handwritten signature]
300803

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 NOV 19 AM 11:56

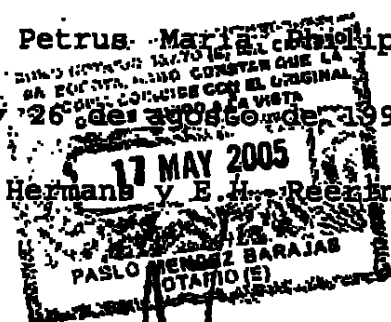
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 18.11/98 preparada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial debidamente aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia por Resolución 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

(A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español, por el cual AKZO NOBEL N.V. otorga poder a EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER). Dado y firmado el 6 de agosto de 1998. (Firma ilegible) F.G.M. Hermans, Director de Patentes Farmacéuticas. (Firma ilegible) E.H. Reerink, Subdirector de Asuntos Jurídicos. (Sello Corporativo) AKZO NOBEL N.V.

(Al dorso) Visto por mí, Sr. Martinus Petrus Maria Schellens, notario público en Oss, Países Bajos, hoy 26 de agosto de 1998, para legalización de las firmas de F.G.M. Hermans y E.H. Reerink. (Firma ilegible).



(Legalización) CAMARA DE INDUSTRIA Y COMERCIO PARA OOST-BRABANT (PAÍSES BAJOS). Visto exclusivamente para la legalización de la(s) firma(s) que antecede(n). Agosto 27 de 1998. (Firma ilegible) J. Schellenkens. (Sello en holandés).

(En español) Certificación de las firmas que anteceden y de la existencia legal de AKZO NOBEL N.V. expedida por el Consulado de Colombia en La Haya el día 6 de noviembre de 1998, bajo el No.

206. Firmado JOSE IGNACIO VILLEGAS CORTES, Cónsul de Colombia, La Haya. Pagado impuesto de timbre.

(Al dorso) Legalización de la firma que antecede expedida por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No. 300803 del 19 de NOVIEMBRE de 1998, firmado por el Jefe de Legalizaciones.

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

COLO 11214-801-001-3

Id. 6

Nov. 20/98

Maria E. Martelo
TRADUCCION No. 18.11.98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LAS ANTERIORES (S) FIRMAS (S) FUERON (S) POR

[Firma]

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

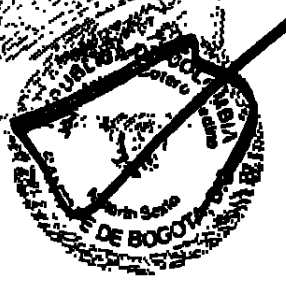
ES/SON AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 23 NOV. 1998

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

17 MAY 2005

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO(S)



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

198457

[Firma]

CON FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPENA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 NOV 24 PM 12: 06

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2004/037265 A1**
Descripción: Páginas en el idioma original 1-20
Reivindicaciones: Número (s) 1-10
Figuras: Número (s) 1 - 12
2. ☒ **Forma PCT/RO/101. PCT Request**
3. ☐ **Forma PCT/RO/106. Invitation to Correct Defects.**
4. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
5. ☐ **Forma PCT/ISA/220. Notificación de la transmisión del informe de búsqueda internacional y de la opinión escrita de la administración encargada de la búsqueda internacional, o de la declaración.**
6. ☐ **Forma PCT/ISA/237. Opinión Escrita de la administración encargada de la búsqueda internacional.**
7. ☐ **Forma PCT/IB/304. Notification concerning submission or transmittal of priority document.**
8. ☐ **Forma PCT/IB/306. Notification of the Recoding of a Change.**
Descripción de Modificación:

9. ☒ **Forma PCT/IB/308. Notice informing the applicant of the communication of the international application to the designated offices.**
10. ☐ **Forma PCT/IB/332. Information concerning elected offices notified of their election.**
11. ☐ **Forma PCT/IPEA/401. PCT Demand**
12. ☐ **Forma PCT/IPEA/402. Notification of Receipt of demand by competent international preliminary examining authority.**
13. ☐ **Forma PCT/IPEA/408. Written Opinion.**
14. ☐ **Forma PCT/IPEA/416. Notification of transmittal of the international preliminary examination report.**
15. ☐ **Forma PCT/IPEA/409. International Preliminary Examination Report.**

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 May 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/037265 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/546

(74) Agents: MESTROM, J.J.L. et al.: Intervet International
B.V., P.O. Box 31, NL-5830 AA Boxmeer (NL).

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/011644

(22) International Filing Date: 20 October 2003 (20.10.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
02079477.2 25 October 2002 (25.10.2002) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): AKZO
NOBEL N.V. [NL/NL]; Velperweg 76, NL-6824 BM Arn-
hem (NL).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SCHMID, Pe-
ter [DE/DE]; Blumenstrasse 53, 65620 Waldbrunn
(DE). BOETTNER, Alexander [DE/DE]; Hart-
mann-Ibach-Strasse 66, 60389 Frankfurt am Main
(DE). SCHMIDT, Carsten [DE/DE]; Am Linsenberg 6,
55131 Mainz (DE). ALLAN, Mark [ZA/DE]; Chambelle
Mussigni Strasse 1, 55270 Schwabenheim (DE). BAR-
BOT, Carole [FR/FR]; 476 Rue des Canadiens, F-76520
Boos (FR).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2004/037265 A1

(54) Title: PROLONGED RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract: Pharmaceutical compositions of cefquinome in a prolonged release vehicle, comprising an oil and aluminium dis-
tearate, provide a prolonged duration of effective blood - plasma concentration of cefquinome after injection to animals.

Prolonged release pharmaceutical composition

The present invention is concerned with an injectable pharmaceutical composition comprising cefquinome in a prolonged release vehicle, a process
5 for preparing said composition and its use for the treatment of infectious diseases in animals.

In the prior art many different concepts of prolonged release of injectable pharmaceutical compositions in humans and animals have been described,
10 e.g. use of low water soluble forms or complexes of active ingredients, use of liposomes, microspheres and lipospheres formulations, polymer formulations, oil based formulations, gel formulations etc. Some of them have been proposed for the use with antibiotic compounds.

15 The US Patent 4,029,782 discloses an aqueous suspension of cefazolin in a prolonged release vehicle composed of water, lecithin, a pharmaceutically acceptable surfactant and a viscosity modifier. Cefazolin is a first generation cephalosporin that is active on gram positive cocci, including staphylococcus spp. and streptococcus spp. but has only moderate activity against a limited
20 number of aerobic gram negative bacilli, including E. coli, Klebsiella pneumoniae (Jones RN et al, J Antibiot 30, 576-582, 1977).

International patent application WO00/61149 discloses a long-acting antibacterial composition which comprises 7β -[2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) thiomethyl]-3
25 cephem-4-carboxylic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof, a gelling agent (e.g. aluminumdistearate) and a carrier (e.g. mineral oil, vegetable oil) that provides prolonged release if it is administered together with a lecithin or phospholipid.

30

The UK patent application GB 2,232,082 discloses a prolonged release system that is based on oil (Miglyol® 840)/ thickening agent (aluminumstearate) in a composition together with monodicaprylate to

promote an initial quick release of amoxicillin. WO 94/21267 provides a prolonged release tylosin preparation in Neobee oil / aluminiumtristearate. European patent application EP 872,232 describes a prolonged release system for tylosin comprising aluminiumstearate, a buffer and an emulsifying agent.

EP 356,325 discloses a prolonged release system for tetracycline antibiotics that comprises a glyceride (Miglyol®) together with a cellulose polymer. French patent application FR 2685203 discloses a prolonged release system for amoxicillin in Miglyol®/ cellulose based excipients composition.

However, the described injectable prolonged release compositions, that are based on oil and a thickening agent have been not applied for ceftiofur, a modern cephalosporin of the third or fourth generation with a broad spectrum against important pathogens.

The administration of antibiotics to animals, especially to livestock, such as cattle and pigs, is a very labour intensive work and causes stress and loss of body weight to the animals. On the other hand the frequent administration of a highly active antibacterial compound as a modern cephalosporin to companion animals, such as e.g. dogs and cats requires frequent visits to the veterinarian which is inconvenient to the owner and stressful for the companion animal.

An advantageous injectable pharmaceutical composition for a cephalosporin for veterinary application would be one, that enables a single injection, to provide efficacious concentration levels of the active compound in blood plasma of the treated animals over a prolonged period preferably over a 32 hours period. Besides the duration of release for such prolonged release compositions the technical features of the pharmaceutical formulation, e.g. easiness of application (syringeability and re-suspendability), side effects (local tolerance) and residues in the animal body (especially in livestock) are important features.

Although injectable compositions for prolonged release of pharmaceuticals are already described in prior art, a prolonged release composition for a cefquinome has not yet been allied in practice in the veterinary market.

5

It would therefore be desirable to have a technically feasible injectable formulation with an acceptable level of side effects and residues available that allows the release of an effective amount of a cefquinome antibiotic over a prolonged time.

10

An injectable suspension of cefquinome is available on the veterinary market (sold under the trademark Cobactan® by Intervet International b.v., Boxmeer, The Netherlands) containing 25 mg/ml of cefquinome sulphate. An intramuscular or subcutaneous injection of this product at a dose of 1 mg/kg bodyweight cefquinome sulphate results in an efficacious plasma concentration over a period of 8-12 hours. A treatment with daily injections for 3-5 consecutive days is therefore recommended.

15

It would therefore be desirable to have a technically feasible injectable formulation with an acceptable level of side effects and residues available that allows the release of an effective amount of cefquinome over a prolonged time. This would allow the use of this modern compound under conditions where a repeated administration of a compound is not desirable.

20

Several attempts have been taken by the inventors to develop such a injectable prolonged release composition of such a modern cephalosporin compound, that were based on the information available from the prior art, but none of these proposed formulations fulfilled the needs of an appropriate prolonged release composition as described above.

25

30

These attempts include the use of a cefquinome-based formulation with:

1) oily excipients only (ethyloleate: example 6, 7, 8, 9 /Miglyol®: example 9)

- 2) thickening agents (alone or in combination with oil) other than aluminiumstearate according to the current invention
 - cellulose based excipients (example 5, 6 and 8),
 - starch glycolate sodium based excipients (example 8),
- 5 3) microencapsulation/ microspheres (example 7)
- 4) SABER® delivery system (example 10)

Details of the obtained results with the different formulations are summarised in Figures 4 to 12.

10

The duration of the efficacious plasma level for most of the formulations did not show an appropriate prolonged release profile. In case of one cellulose-based formulation of example 6 and the microspheres formulation in example 7 the technological features of the formulation were not suitable for a pharmaceutical product. In both cases the re-suspendability of the
15 formulation was impossible. One of the SABER® formulations in example 10 provided a prolonged release profile of cefquinome. The reason for not considering this formulation further was the fact, that residues of the carrier were still detectable in the animal body during investigations 6 months after
20 administration. This is not acceptable for a pharmaceutical formulation, especially if this formulation will be used in meat producing animals (livestock).

Thus, a need exists for an injectable pharmaceutical composition for
25 prolonged release for cefquinome that overcomes one or more of the limitations of the prior art. Such a composition provides a prolonged release formulation for cefquinome that has acceptable technical features and allows the use of cefquinome antibiotics under conditions where the repeated application of the compound would not be desirable.

30

The present invention provides an injectable composition for cefquinome with such advantageous properties.

The present invention provides an injectable pharmaceutical composition comprising cefquinome and a prolonged release vehicle characterised in that the prolonged release vehicle comprises a mixture of an oil and aluminium distearate.

5

A prolonged release vehicle is a composition that releases the cefquinome in a form which results in a prolonged effect, in particular prolonged duration of effective blood plasma concentration of the cefquinome, compared to the pharmaceutical acceptable oil alone.

10

The composition according to the invention comprises an aluminiumdistearate as a thickening agent or alternatively mixtures of the aluminiumdistearate with other thickening agents known in the art for parenteral pharmaceutical use.

15

An aluminiumstearate is a compound of aluminium with a mixture of solid organic acids obtained from fats and consisting chiefly of variable proportions of aluminiumstearate and aluminiumpalmitate. Typically aluminiumstearate comprises organic solid acids obtained from fats of C14 to C26 fatty acids.

20

Aluminium monostearate (USP-NF19) is a compound of aluminium with a mixture of solid organic acids obtained from fats and consisting chiefly of variable proportions of aluminiummonostearate and aluminium-monopalmitate. It contains the equivalent of not less than 14.5 percent and not more than 16.5% of Al_2O_3 , (equivalent to an aluminium content of 7.7% to 8.7 % by weight) calculated on the dried basis.

25

The type of aluminium stearate to be used in the present invention, hereafter referred to as aluminium distearate comprises the equivalent of less than 7.5 % by weight of aluminium, calculated on the dried basis. The aluminium content was measured by Atom Absorption Spectroscopy (AAS).

30

Preferred is aluminium distearate that comprises the equivalent of 3.0 to 7.0 % by weight of aluminium, even more preferred with an aluminium content of 4.0 to 6.0 % and especially preferred 4.5 to 5.0% by weight (measured by AAS).

5

Especially useful is the compound described in CAS 97404-28-9, such as e.g. "Aluminiumstearate M 132 H6" of Stockbridge Ltd.

10 A thickening agent in an injectable pharmaceutical formulation in general is useful to provide good suspending properties and increases the viscosity of the composition without negatively affecting the syringeability.

By syringeable it is meant that the suspension can be withdrawn easily from an ampoule/ vial into a syringe with a 16 to 18 gauge needle and
15 subsequently injected from such a syringe through the 16 to 18 gauge needle intramuscularly (im) or subcutaneously (sc).

In a preferred embodiment a composition according to the invention is provided, characterised in that it comprises aluminium distearate in an
20 amount of 1.0 to 4.0 % by weight, preferred 2.5 to 3.5 % by weight, most preferred 3.0 % by weight.

By "by weight" in this patent application it is meant a percentage by weight of the total composition.

25

The prolonged release vehicle further comprises a pharmaceutical acceptable oil. Oils that can be used in pharmaceutical compositions are in general natural, e.g. vegetable, semi-synthetic or synthetic mono-, di- or tri
glyceride. Vegetable oils are e.g. sesame oil, olive oil, cottonseed oil, castor
30 oil, arachis oil, coconut oil.

In a preferred embodiment the pharmaceutical composition according to the invention is characterised in that the oil is a low viscosity medium chain triglyceride or a mixture of medium chain triglycerides.

Medium chain triglycerides (MCT) have fatty acid chains of 8 - 12 carbon atoms and for the medically refined grades of MCT oil each chain has 8 - 10 carbon atoms.

5

The MCT oil may comprise either triglycerides of the C8-C10 fatty acids, or propylene glycol diesters of these fatty acids, or a mixture of both triglycerides and propylene glycol diesters. Preferably these C8-C10 fatty acids are fully saturated, such as n-caprylic and n-capric acids. These are conveniently prepared by the commercial fractionating of naturally occurring vegetable (e.g. coconut) oil to give mainly C8-10 fatty acids followed by esterification of these acids with a chosen alcohol.

Fractionated vegetable oil having the desired composition is commercially available. Proprietary examples of such oils are Miglyol® 812 as capric/caprylic triglycerides and Miglyol® 840 as propylene glycol dicaprylate/caprate.

Equivalents of these oils are for example: Aldo® MCT KFG, Aldo® TC, Calgene CC-33, Calgene CC-33-F, Calgene CC-33-L, Calgene CC-33-S, Captex® 300, Captex® 355, Crodamol GTCC, Estasan GT 8-40 3578, Estasan GT 8-60 3575, Estasan GT 8-60 3580, Estasan GT 8-65 3577, Estasan GT 8-65 3581, Estasan GT 8-70 3579, Labrafac® LIPO, Labrafac® Ilipophile WL 1349, Lexol® GT-855, Lexol® GT-865, Miglyol® 810, Miglyol® 812, Myritol® 312, Myritol® 318, Neobee® 1053, Neobee® M-5, Neobee® O, Pelemol® CCT, Standamul® 318, Standamul® 7105 and Calgene CC-22, Calgene CC-22-S, Captex® 200, Lexol® PG-865, Miglyol® 840, Myritol® PC, Neobee® 1054, Neobee® M-20, Pelemol® PDD, Standamul® 302.

Most preferred is Miglyol® grade 812.

30

Cephalosporins are semisynthetic antibiotics derived from cephalosporin C, a natural antibiotic produced by the mould *Cephalosporium acremonium*. Cephalosporins belong to the class of β -lactam antibiotics and are classified

as first- (e.g. cephalothin, cephaloridine, cefazolin), second- (cefamandole, cefuroxime, cefoxitin), third- (e.g. cefotaxime, ceftriaxone, cefoperazone) or fourth- generation (cefepime, ceftazidime, ceftiofur) products according to the order of their introduction and the position and type of side-chain that has been incorporated into the basic molecule. At present cephalosporins are widely used for the treatment of infections.

Cefotaxime was the first representative of the modern third and fourth generation semi-synthetic aminothiazolyl cephalosporins, followed by a series of polar cephalosporins. From these compounds ceftazidime was selected for development in human medicine. Cefquinome is another representative of this group.

The term "cephalosporins" when used herein includes pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

Cefquinome (INN-International Nonproprietary Name) is the first fourth-generation cephalosporin developed for use in veterinary medicine. It is a semi-synthetic aminothiazolyl cephalosporin resembling cefotaxime, but with a bicyclic pyridinium group at the C-3 position (Isert et al, Selbert et al, 29th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Houston, Texas, 1989).

The fourth generation cephalosporins possess favourable chemotherapeutic properties, i.e. a broad spectrum activity against a wide range of gram positive and gram negative organisms that are important in human and veterinary medicine and low rates of adverse effects (Lambert et al, Antimicrob Agents Chemotherap 35, 14-19, 1991, Caprille et al; J. Vet. Pharmacol. Ther. 11, 1-32, 1988)). Cefquinome is described to be stable against chromosomally and plasmid encoded lactamases.

Cefquinome has been found to be especially useful in treatment of respiratory infections in livestock (e.g. cattle and pigs (particularly

Mannheimia haemolytica infection in cattle) when administered by injection. The MIC₉₀ for *Mannheimia haemolytica*, which is known to be one of the most common pathogens in respiratory tract infections in cattle is e.g. 0.25 µg/mL. The minimum plasma concentration level of an antibiotic is the level that is considered to be efficacious in the control of a pathogen and is determined by the MIC₉₀ (Minimum Inhibitory Concentration).

The term "cefquinome" when used herein includes pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

10

Various crystalline cephalosporin salts have been proposed for the treatment of bacterial infections, e.g. cefquinome dihydrochloride or cefquinome sulphate or crystalline cephalosporin addition salts with particularly low solubility e.g. cefquinome -6 hydroxynaphtoate (cefquinome-naphtoate) and cefquinome 2,4 dihydroxybenzoate (cefquinome hydroxybenzoate). In general all pharmaceutically acceptable cephalosporin salts can be incorporated in the current pharmaceutical composition. Good results were obtained with cefquinome sulphate.

20 Therefore in a preferred embodiment the current invention provides a pharmaceutical composition characterised in that the cefquinome is cefquinome sulphate.

A typical pharmaceutical composition according to the invention comprises 2.0 to 20.0 % by weight of cefquinome. Preferably the pharmaceutical composition comprises 5.0 to 15.0 %, most preferred 7.5 to 10.0 % by weight of cefquinome.

The particle size of the active ingredient in the suspension can influence the re-suspendability and syringeability i.e. it should be small enough to prevent compaction or caking and to facilitate re-suspension. The cefquinome utilised in the composition according to the current invention can be used in a micronised or non-micronised form. A desired reduction of particle size of the

30

cephalosporin can be in general achieved by micronisation by an air jet mill, or by milling of the compound or wet milling of the suspension.

The pharmaceutical composition according to the current invention may
5 further comprise additional pharmaceutical excipients known in the art. Such pharmaceutical excipients are e.g. described in "Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (20. Edition, 2000), incorporated by reference herein.

10 Examples of such pharmaceutical excipients are carrier materials, such as starch, starch derivatives, waxes, natural or hardened oils; liquids such as glycerin or polyols; vegetable oils; polymers or copolymers such as copolymers from glycolic acid and lactic acid; surfactants; stabilizers; emulsifiers; dispersing agents; thinners; thickening agents; preservation
15 agents; buffer agents; salts and antioxidants.

The pharmaceutical composition contemplated herein can, if desired, include more than one pharmacologically active ingredient.

20 The current invention further provides a process for preparing an pharmaceutical composition according to the invention comprising the steps of mixing the oil and the aluminium distearate to create the prolonged release vehicle and suspending the cefquinome in the prolonged release vehicle.

25 More specifically the current invention provides a process according to the invention characterised in that the aluminium distearate is added to the oil under gentle stirring and heating to form the prolonged release vehicle and the mixture is allowed to cool before adding the cefquinome.

30 Even more specifically a process for preparing the prolonged release pharmaceutical composition is provided comprising in general the steps of preparing the prolonged release vehicle by mixing and homogenisation of the aluminium distearate with the oil and applying sufficient heat to permit

14

adequate dissolution, allowing the mixture to cool and suspending the cefquinome in the prolonged release vehicle which is subjected to high shear mixing to deposit the aluminium distearate.

- 5 A more detailed description of the manufacturing process is provided in example 1.

A more specific composition according to the present invention typically contains 7.5 to 10.0 % of cefquinome sulphate, 2.5 to 3.5 % of aluminium
10 distearate and up to 100 % of Miglyol® grade 812.

An even more specific composition according to the present invention typically contains 7.5 % of cefquinome sulphate, 3.0 % of aluminium distearate and up to 100 % of Miglyol® grade 812.

15

Furthermore the current invention provides the use of a cefquinome in a prolonged release vehicle comprising a mixture of an oil and aluminium distearate for the manufacture of a medicament for the treatment of infectious diseases in animals.

- 20 The composition according to the invention can be applied to an animal in general by all application forms known in the art. Generally the administration to the animal is done orally or parenterally. While the pharmaceutical composition according to the current invention is preferably administered parenterally, e.g. by intramuscular or subcutaneous injection, treatment via
25 alternative routes is also possible.

In general the composition according to the current invention can be administered to all species of animals that need treatment or prevention of bacterial infections such as pigs, cattle, horses, goats, sheep, cats, dogs,
30 poultry and fish.

Specific diseases that can be are bacterial infections of respiratory tract, urogenital tract, soft tissue- and skin infections and mastitis or metritis.

The particular amount of prolonged release formulation required for a particular treatment will vary, depending upon the species, age and weight of the host animal being treated, the particular disease to be guarded against, or treated, as well as the specific antimicrobial agent selected for the treatment, the route and the frequency of administration.

For example the dose of cefquinome sulphate for the treatment of horses, sheep, goat, poultry and fish is between 5 to 10 mg/kg bodyweight. For cattle a dosage of 5 mg/kg bodyweight is recommended and for the application to pig, dog and cat a dosage of 10 mg/kg bodyweight.

Examples

Example 1: Preparation of a 7.5 % cefquinome sulphate composition (100kg)

- 9.4 kg cefquinome sulphate (containing 79,8 % of cefquinome)
5 3.0 kg aluminium distearate M 123 H6
up to 100 l Miglyol® 812

1. Heat Miglyol® 812 until 130 °C
2. Disperse aluminiumstearate in the Miglyol® 812 under continuous stirring
10 and maintain this until the aluminium distearate is dissolved completely.
3. Let the mixture cool down to 80°C under homogenisation
4. Add the cefquinome sulphate under homogenisation
5. Let the mixture cool down to 25°C under homogenisation

- 15 The pharmaceutical compositions provided by this invention have been evaluated in several tests designed to show the utility and efficacy.

The following in vivo pharmacokinetic experiments in cattle, pigs and dogs show the prolonged release profile of the tested formulations in the target species.

20

Example 2

- One such test consisted of treating cattle (bw 270-350 kg) with cefquinome sulphate in the prolonged release formulation containing varying amounts of cefquinome sulphate after sc application of 5 mg/kg bw. The tested
25 prolonged release formulation contained a) 7.5% (w/v) cefquinome sulphate, 3% aluminium distearate ad 100 Miglyol® 812, b) 10 % (w/v) cefquinome sulphate, 3% aluminium distearate ad 100 Miglyol® 812, c and d) 15 % (w/v) cefquinome sulphate, 3% aluminium distearate ad 100 Miglyol® 812. The formulations were administered at a single dose subcutaneous into the neck.
30 Blood samples were collected by jugular venipuncture at times 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 28, 30, 32, 48, 52, 56 and 72h after drug administration.

Concentrations of cefquinome in each plasma sample were determined by a microbiological technique (bioassay to quantify cefquinome in biological fluids) with *Streptococcus* (Str.) *pyogenes* A 77 as test organism. The Str. *pyogenes* A77 suspension and sheep erythrocytes were added to Mueller-Hinton agar and after mixing allowed to cool to form a layer of about 2 mm thickness. Aliquots of standard samples (sample concentrations that were intended to bracket the range of concentrations expected in experimental plasma samples) and experimental samples were pipetted into agar wells of 13mm diameter. Prediffusion time was one hour before incubating at 35°C for 18 hours. Areas of bacterial growth showed hemolysis, the diameters of zones without hemolysis were taken as the measure of the amount of antibiotic present. The lowest standard sample concentration at which a zone of inhibition was detectable was taken as limit of quantitation. The limit of quantitation (LOQ) of this assay is 10 ng /mL plasma. This method was used in all following experiments for determination of cefquinome.

Figure 1 shows bovine plasma cefquinome concentrations ($\mu\text{g/mL}$) after single sc administration of cefquinome sulfate composition at a concentration of 7.5%, 10% and 15%. The results obtained show that plasma concentrations above MIC 80 can be maintained over a period of more than 32 hours and therefore a suitable prolonged release profile was reached. There were no technological problems (syringeability, re-suspendability, residues in animal) detectable.

25

Example 3

The pharmacokinetic profile of the prolonged release cefquinome sulphate formulation according to the invention in dogs (10-20 kg bw) after sc application of 5 mg/kg bw and 10 mg/kg bw was assessed in this study. The tested prolonged release formulation contained 7.5% (w/v) cefquinome sulphate, 3% aluminium distearate ad 100 Miglyol® 812. The formulation was administered at a single dose subcutaneous into the neck. Blood samples were collected by jugular venipuncture at times 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24,

30

26, 28, 30, 32, 48, 56 and 72h after drug administration. The concentration of cefquinome in plasma sample was determined by bioassay.

Figure 2 show plasma cefquinome concentrations (individual animals in $\mu\text{g/mL}$) after single sc administration of the formulations to dogs. The results obtained show that in dogs effective plasma concentrations can be maintained over a period of more than 32 hours and therefore a suitable prolonged release profile was reached.

10 Example 4

The pharmacokinetic profile of the prolonged release cefquinome sulphate formulation according to the invention in pigs (30-50 kg bw) after sc application of 10 mg/kg bw was assessed in this study. The tested prolonged release formulation contained 7.5% (w/v) cefquinome sulphate, 3% aluminium distearate and 100 Miglyol® 812. The formulation was administered at a single dose subcutaneously into the neck. Blood samples were collected by jugular venipuncture at times 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24, 26, 28, 30, 32, 48, 56 and 72h after drug administration. The concentration of cefquinome in plasma sample was determined by bioassay.

20

Figure 3 shows plasma cefquinome concentrations (individual animals in $\mu\text{g/mL}$) after single sc administration of the formulation to pigs. The results obtained show that in pigs effective plasma concentrations can be maintained over a period of more than 24 hours and therefore a suitable prolonged release profile was reached.

25

Example 5

The pharmacokinetic profiles of two different cefquinome sulphate formulations with cellulose based slow release excipients were compared in this study, each formulation in three different dosages (1, 3 and 5 mg/kg
5 bodyweight) in a group of 3 cattle per dose (bodyweight 200 – 400 kg).

Formulations tested: Lot No. 96906/ 96907 cefquinome sulphate, span, ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) 1 (96906) and 2 (96907), Miglyol® 812.

10 The formulations were administered at a single dose subcutaneous (sc) into the neck. Each animal received each of the preparations once with a 7 days washout period between the administrations (cross over design).

Blood samples were collected by jugular venipuncture at times 0, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 32, 48, 56, and 72 h after drug administration.

15

Figures 4 and 5 show bovine plasma cefquinome concentrations (individual animals) after sc administration of Lot No. 96906 and Lot 96907. The results obtained show that the two tested formulations can not maintain therapeutic blood levels for more than 24 hours and therefore do not provide a suitable in
20 vivo pharmacokinetic prolonged release profile.

In a further experiment a pharmaceutically preparation on more different cellulose slow release excipients as described in FR 2665203 was evaluated and the results obtained show that the tested formulations can not maintain
25 therapeutic blood levels for more than 24 hours.

Example 6

The pharmacokinetic profile of five different cefquinome sulphate formulations was assessed in this study by a parallel comparison with
30 cefquinome sulphate in ethyloleate oily suspension. Each formulation was administered in a dose of 5 mg/kg bw in a group of 3 animals per group (bw 150 – 210 kg). Lot 970802, 970804 and 97903 contained cefquinome sulphate and cellulose based excipients. Lot 970803 contained cefquinome

naphthoate and cellulose based excipients. Lot 970805 contained cefquinome sulphate and aluminium- monostearate (AMS) based excipients. The formulations were administered at a single dose subcutaneous (sc) into the neck. Blood samples were collected by jugular venipuncture at times 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24, 32, 48, 56 and 72 h after drug administration. Concentrations of cefquinome in each plasma sample were determined by bioassay.

Figure 6 shows bovine plasma cefquinome concentrations (mean values in $\mu\text{g/mL}$) after sc administration of the formulations at a dose rate of 5 mg/kg bw. The results obtained show that the tested formulations 970803, 970903, 970804, 970805 can not maintain therapeutic blood levels for more than 32 hours. The formulation 970802 (cellulose based) provided a suitable prolonged release profile, but due to technological problems (re-suspendability was impossible) an industrial development was not considered.

Example 7

The pharmacokinetic profile of prolonged release cefquinome formulation in cattle (bodyweight 145-400 kg) after microencapsulation of the active ingredient (microspheres) in a matrix of partially hydrogenated vegetable fat in a dosage of 5 mg/kg bw was assessed in this study by a parallel comparison with the reference preparation. The tested prolonged release formulations contained: a-d) Cefquinome sulphate suspended in ethyloleate (reference preparation), e) Cefquinome sulphate microspheres suspended in an aqueous carrier solution.

The formulations were administered at a single dose subcutaneous (sc) into the neck. Each animal received each of the preparations once with a 7 days washout period between the administrations. Blood samples were collected by jugular venipuncture at times 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 24, 32, 48, 56 and 72 h after drug administration. The concentration of cefquinome in plasma samples was determined by bioassay.

Figure 7 shows bovine plasma cefquinome concentrations (mean values in mg/L) after sc administration of the formulations. The microsphere formulation (No. e) provides a prolonged release profile of the active ingredient. The microspheres in the used form were however very poorly re-suspendable and sedimentation took place very soon, even in the syringe. Therefore the development of an industrial application of this type of formulation was not followed up.

Example 8

The pharmacokinetic profile of different prolonged release cefquinome formulations at a dosage of 5 mg/kg bw was assessed in this study by a parallel comparison with the reference preparation in cattle (bw 200-400 kg). The tested formulation contained:

- 0) Cobactan 2.5%- Cefquinome sulphate suspended in ethyl oleate (reference preparation)
- a) Z2/78 Cefquinome sulphate (237.1 mg) suspended in ethyloleate + hydroxymethylcellulose (50 mg)
- b) Z2/79 Cefquinome sulphate (237.1 mg) suspended in ethyloleate + starch glycolate sodium (300 mg)
- c) Z2/80 Cefquinome naphthoate (271.2 mg) suspended in ethyloleate + hydroxymethylcellulose high viscosity (50 mg)
- d) Z2/81 Cefquinome naphthoate (271.2 mg) suspended in ethyloleate + starch glycolate sodium (300 mg)

The formulations were administered at a single dose subcutaneous (sc) into the neck. Each animal received the preparations once with a 7 days washout period between the administrations.

Blood samples were collected by jugular venipuncture at times 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 24, 32, 48, 56, 72 and 80 h after drug administration. The concentration of cefquinome in plasma samples was determined by bioassay.

Figure 8 shows bovine plasma cefquinome concentrations (mean values in µg/mL) after sc administration of the formulations. The results obtained show

that the tested formulations can not maintain therapeutic blood levels for more than 24 hours.

Example 9

- 5 The pharmacokinetic profile of a cefquinome sulphate formulation in a dosage of 5 mg/kg bw was assessed in this study by a parallel comparison with cefquinome ethyloleate oily suspension in a group of 3 cattle (bw 340-380 kg). The tested formulation contained cefquinome sulphate -p hydroxybenzoate and Miglyol® 812.
- 10 The formulations were administered at a single dose intramuscular (im) into the M. triceps brachii.
- Blood samples were collected by jugular venipuncture at times 0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 28, 30, 32, 48, 56 and 72h after drug administration. The concentration of cefquinome in plasma samples was determined by
- 15 bioassay.

Figure 9 shows bovine plasma cefquinome concentrations (individual animals in µg/mL) after single im administration of the formulation. The results obtained show that the tested prolonged release formulation maintained therapeutic blood levels only for 12 hours.

20

Example 10

- The pharmacokinetic profile of prolonged release cefquinome formulations, that use various SABER® oil Delivery systems, in cattle (bodyweight 230-345 kg) and pigs (41 to 55 kg) in a dosage of 3 mg or 5 mg/kg bw im and sc to
- 25 cattle and im 6 and 10 mg/kg bw im to pigs was assessed. The SABER Delivery system uses a high viscosity base compound (sucrose acetate isobutyrate, SAIB) to provide controlled release. Upon addition of a small amount of solvent (Ethanol (EtOH), Ethyl lactate (EtLac), the high viscosity component, SAIB converts to an easily injectable liquid. Once inside the
- 30 body, the solvent dissipates and a semi-solid, biodegradable implant is formed. The tested prolonged release formulation are Lot 96557, Lot 96558 , Lot 96559.

The formulations were administered at a single dose subcutaneous (sc) into the neck or intramuscular (im) in *M.triceps brachii*. Each animal received each of the preparations once with a 7 days washout period between the administrations.

- 5 Blood samples were collected by jugular venipuncture (cattle) and by puncture of the anterior Vena cava (pigs) at times 0, 1, 4, 6, 8, 24, 32, 48, 56 and 72 h after drug administration. The concentration of cefquinome in plasma samples was determined by bioassay. On validation of the method a limit of quantification (LOQ) of 0.04 µg cefquinome /mL plasma was
10 established.

- Figure 10 shows bovine plasma cefquinome concentrations (µg/mL) after im administration of the formulations to cattle. Figure 11 shows bovine plasma cefquinome concentrations (µg/mL) after sc administration of the formulations to cattle. Figure 12 shows porcine plasma cefquinome
15 concentrations (µg/mL) after im administration of the formulations to pigs.

- The formulations a and b provided prolonged release pharmacokinetic profiles on a low level after sc, im administration to cattle and im administration to pigs, but the industrial development was not considered because of residues of the carrier in the animal body at the injection site, that
20 were still detectable 6 months after the administration. The formulation c did not result in prolonged release profiles with activity >32 h in all applications to pigs and cattle.

Claims

- 1 An injectable pharmaceutical composition comprising cefquinome and
5 a prolonged release vehicle characterised in that the prolonged
release vehicle comprises a mixture of an oil and aluminium
distearate.
- 2 A composition according to claim 1 characterised in that it comprises
10 the aluminium distearate in an amount of 1.0 to 4.0% by weight.
- 3 A composition according to claim 2 characterised in that it comprises
the aluminium distearate in an amount of 2.5 to 3.5 % by weight.
- 4 A composition according to claims 1 to 3 characterised in that the oil
15 is a medium chain triglyceride or a mixture of medium chain
triglycerides.
- 5 A composition according to claim 5 characterised in that the oil is
Miglyol®, preferably Miglyol® grade 812.
20
- 6 A composition according to claims 1 to 6 characterised in that it
comprises 2.0 to 20.0 % by weight of cefquinome.
- 7 A composition according to claim 7 characterised in that it comprises
25 7.5 to 10.0 % by weight of cefquinome.
- 8 A composition according to claims 1 to 8 characterised in that the
cefquinome is cefquinome sulphate.
- 30 9 A process for preparing an pharmaceutical composition as defined in
any of the preceding claims comprising the steps of mixing the oil and
the aluminium distearate to create the prolonged release vehicle and
suspending the cephalosporin in the prolonged release vehicle.

- 10 Use of cefquinome in a prolonged release vehicle comprising a mixture of an oil and aluminium distearate for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of infectious diseases in animals.

Figure 1: Cefquinome plasma concentrations in cattle after SC administration of Cefquinome Sulphate formulations at a dose rate of 5.0 mg/kg bw (log-linear curve, mean values (n=3))

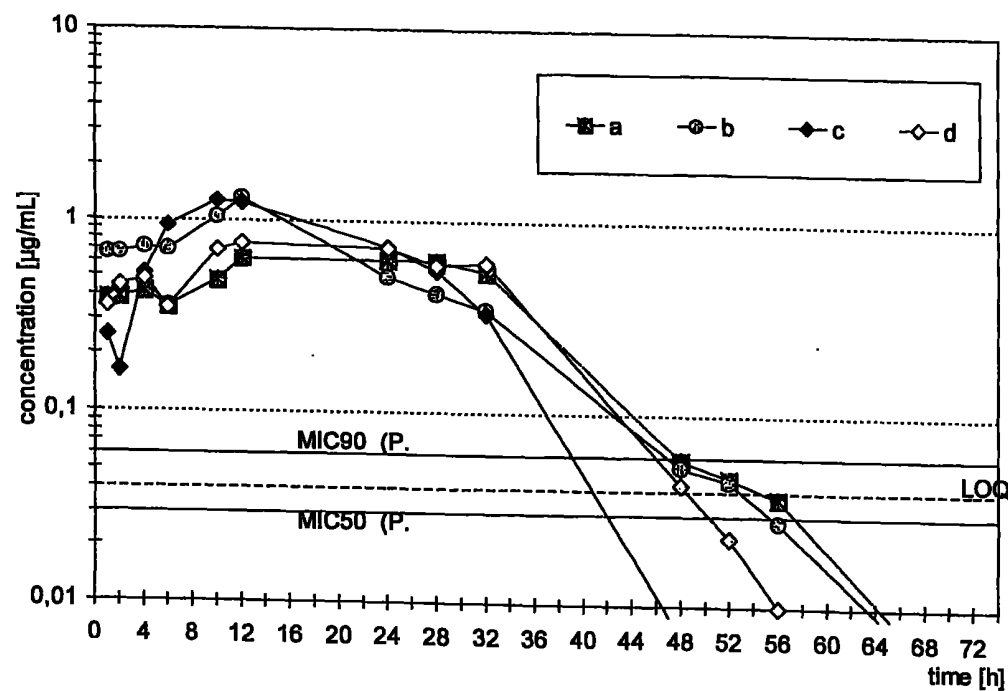
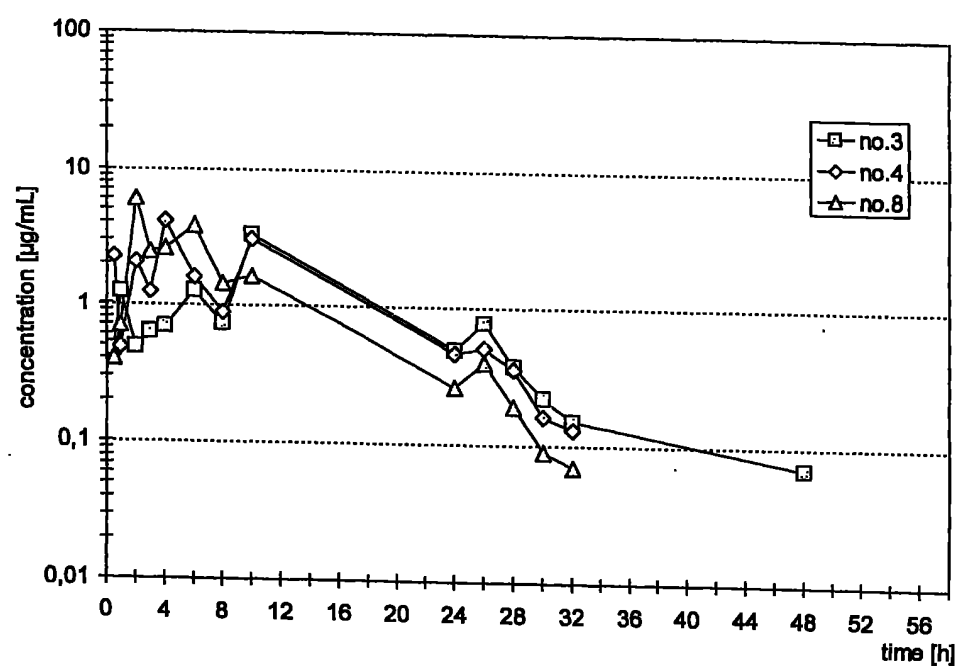


Figure 2 : Cefquinome plasma concentrations [$\mu\text{g/mL}$] in dog after SC administration of Cefquinome Sulphate 7.5% V 078 SL5 16-18 at a dose rate of 10 mg/kg bw (log-linear curves for individual animals)



21

WO 2004/037265

2/12

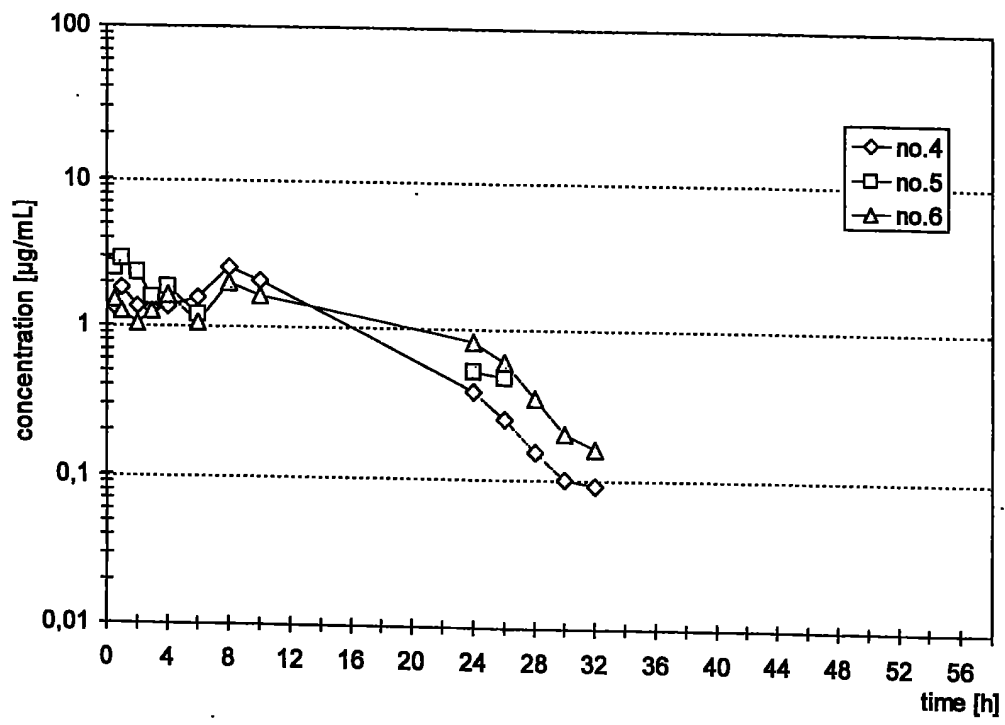
PCT/EP2003/011644

21

22

Drawing 3 / 12

Figure 3: Cefquinome plasma concentrations [$\mu\text{g/mL}$] in pig after IM administration of Cefquinome Sulphate 7.5% V 078 SL5 16-18 at a dose rate of 10 mg/kg bw (log-linear curves for individual animals)



23.

WO 2014/037265

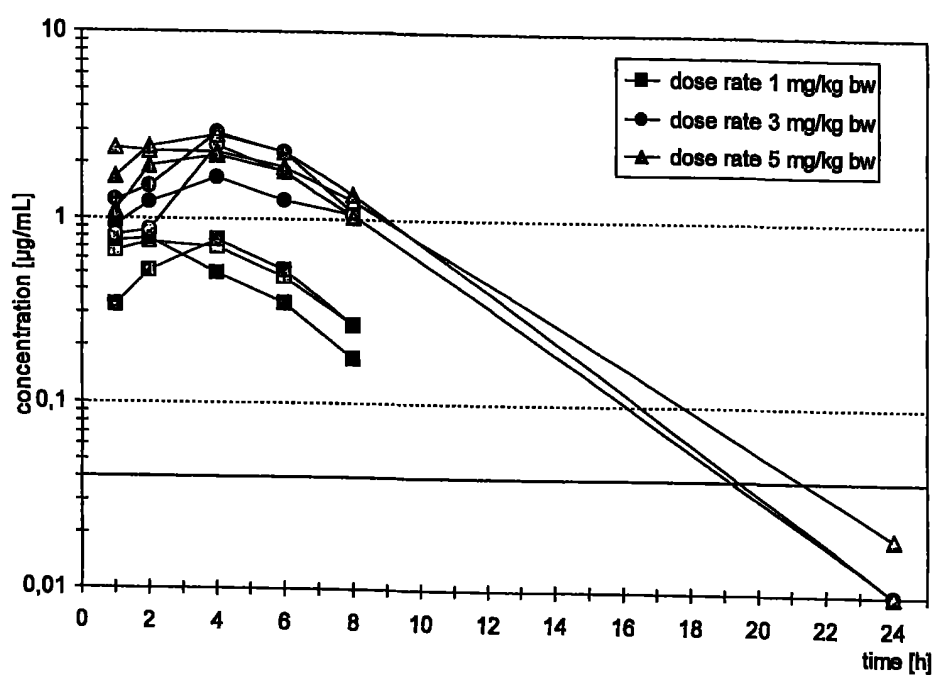
4/12

PCT/EP2003/01644

28

Drawing 4 / 12

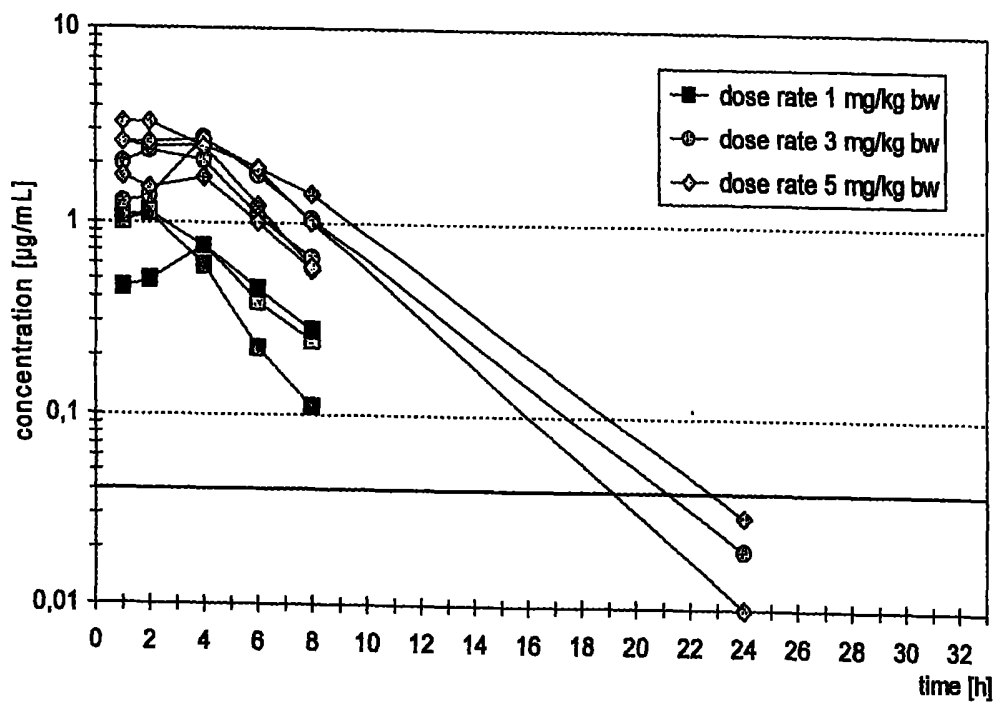
Figure 4: Cefquinome plasma concentrations [$\mu\text{g/mL}$] in cattle after SC administration of Lot No.: 960906 (log-linear curves for individual animals)



LOQ

Drawing 5 / 12

Figure 5: Cefquinome plasma concentrations [$\mu\text{g/mL}$] in cattle after SC administration of Lot No.: 960907 (log-linear curves for individual animals)



WO 2004/037265

5/12

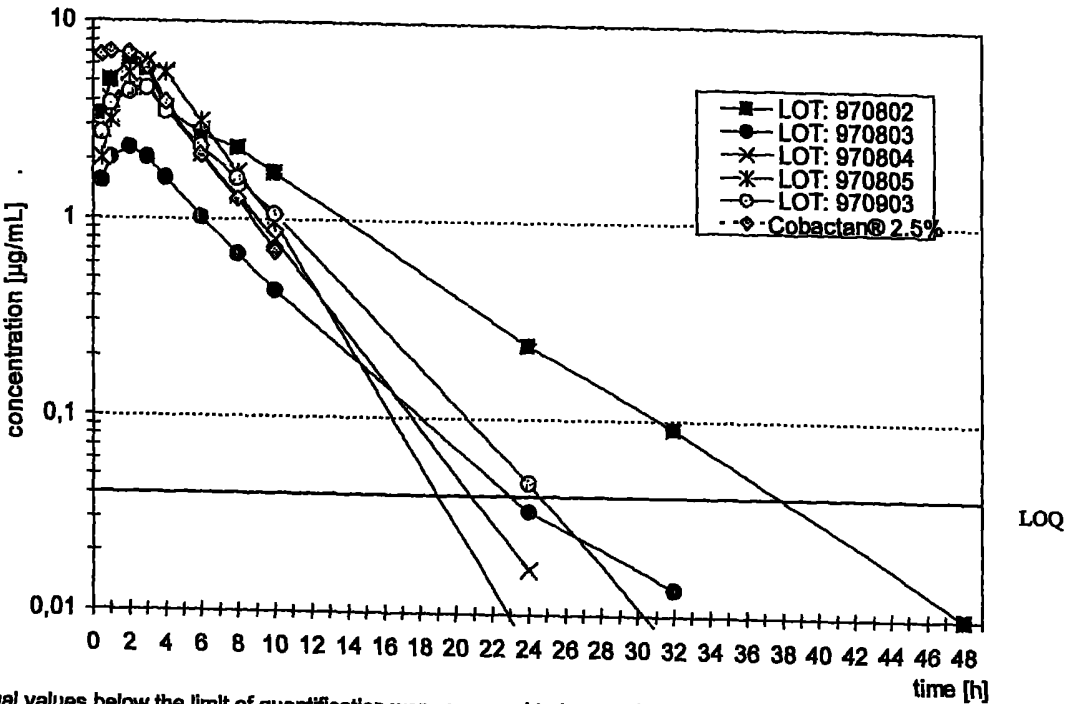
LOQ

PCT/EP2003/011644

24

Drawing 6 / 12

Figure 6: Cefquinome plasma concentrations [$\mu\text{g/mL}$] in cattle after SC administration of Cobactan® 2.5 % and Lot 970802, 970803, 970804, 970805, 970903 at a dose rate of 5 mg/kg bw (log-linear curves, mean values*)



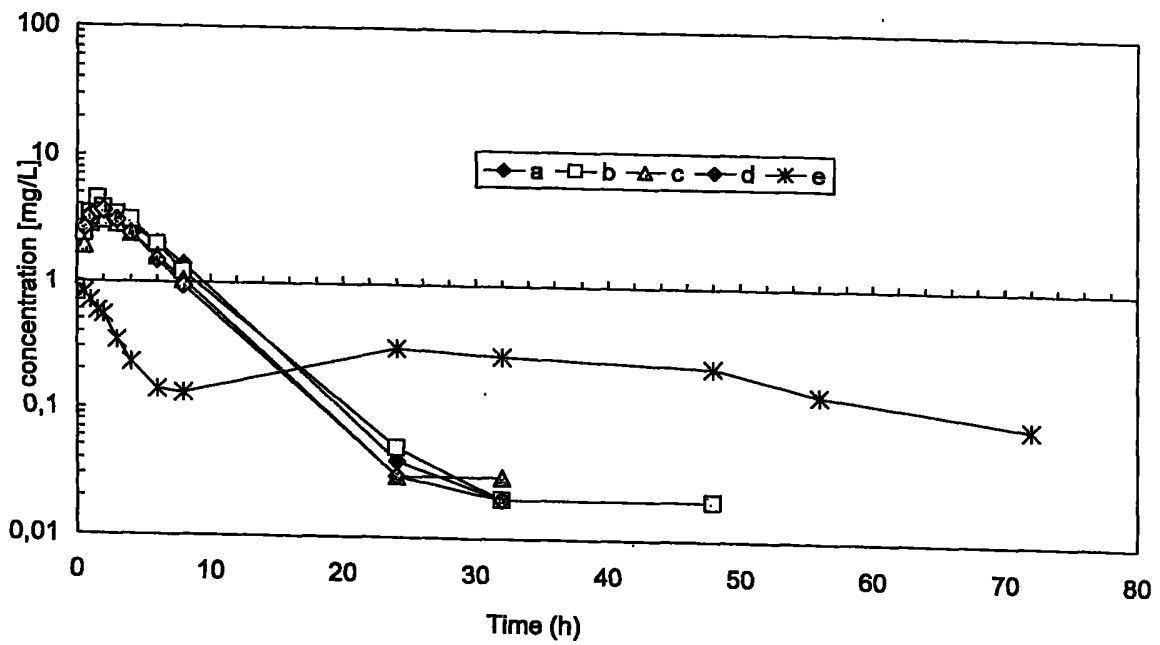
*Individual values below the limit of quantification were assumed to be equal to 0.0 $\mu\text{g/L}$ for the purpose of calculating the means

27

26

Drawing 7 / 12

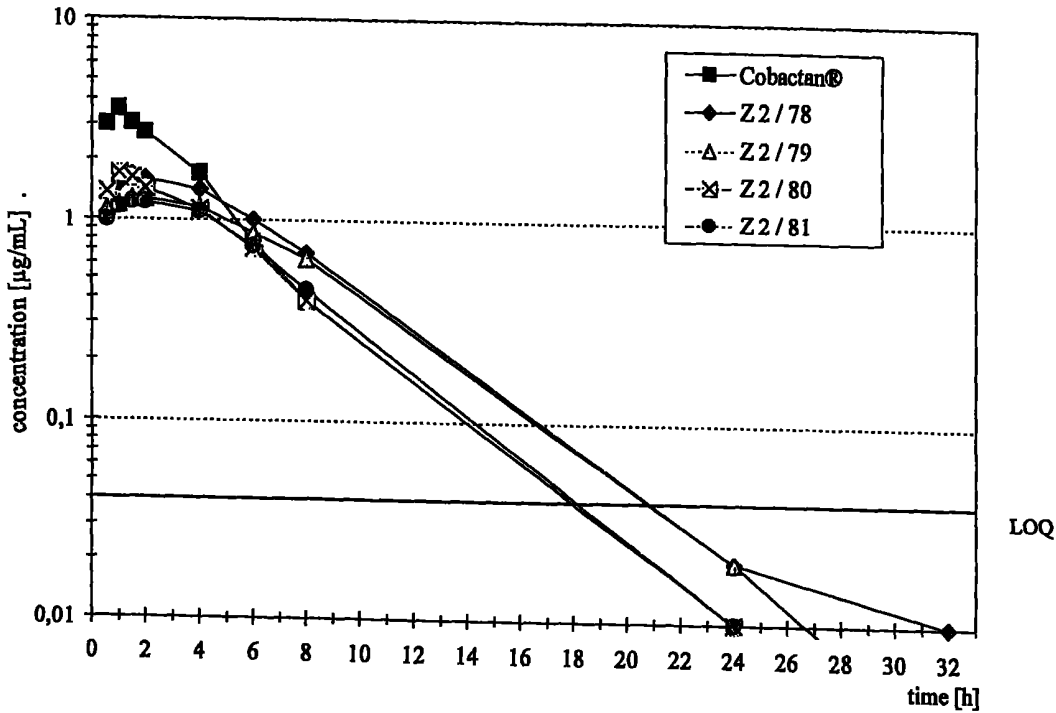
Figure 7: Cefquinome plasma concentrations [$\mu\text{g/mL}$] in cattle after SC administration of preparations a-e at a dose rate of 5 mg/kg bw (preparation a-d: n=10, preparation e, n=3) (log-linear curves, mean values)



27

Drawing 8 / 12

Figure 8: Cefquinome plasma concentrations [$\mu\text{g/mL}$] in cattle after SC administration of Cefquinome LA in a dose rate of 5 mg/kg bw (log-linear curves , mean values*)

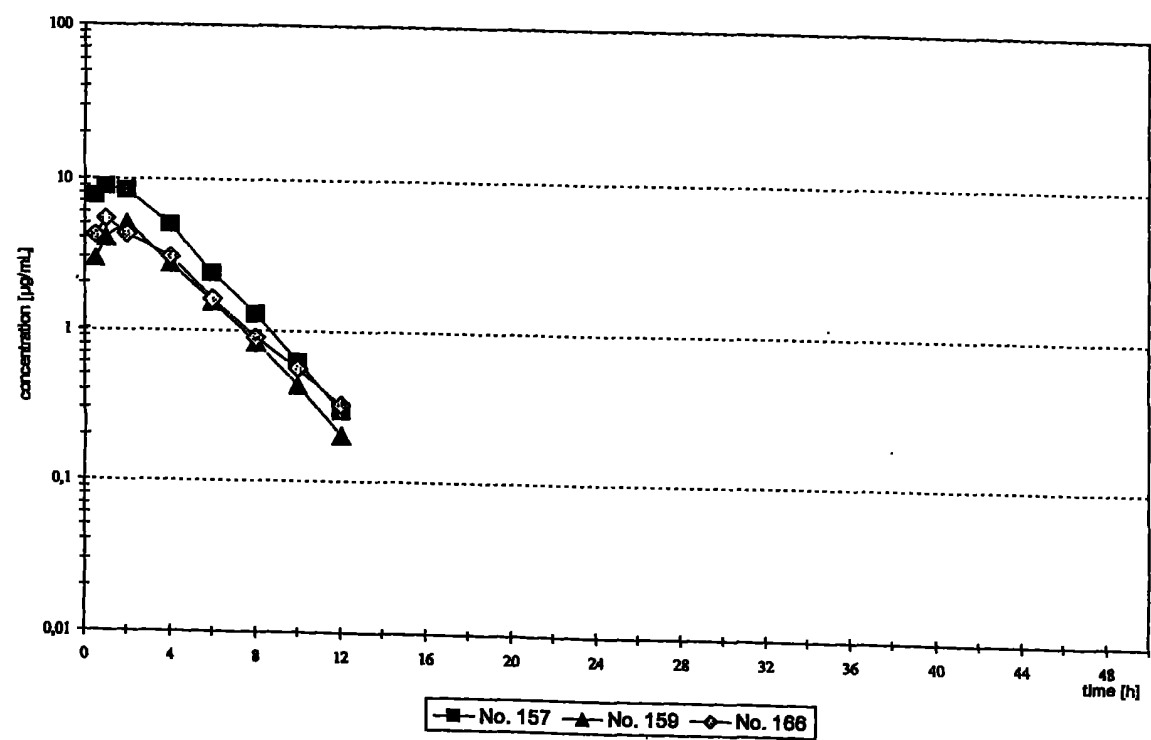


*Individual values below the limit of quantification were assumed to be equal to 0.0 $\mu\text{g/L}$ for the purpose of calculating the means

28

Drawing 9 / 12

Figure 9: Cefquinome concentrations in bovine plasma after a single intramuscular injection of cefquinome -p-hydroxybenzoate in mlglyol 812 at a dosage of 5mg Cefquinome /kg bw (Individual animals)



Drawing 10 / 12

Figure 10: Cefquinome plasma concentrations [$\mu\text{g/mL}$] after IM administration of formulation 01, 02 and 03 to cattle at a dose rate of 3 mg/kg bw / 5 mg/kg bw (log-linear curve, mean values (n=3))

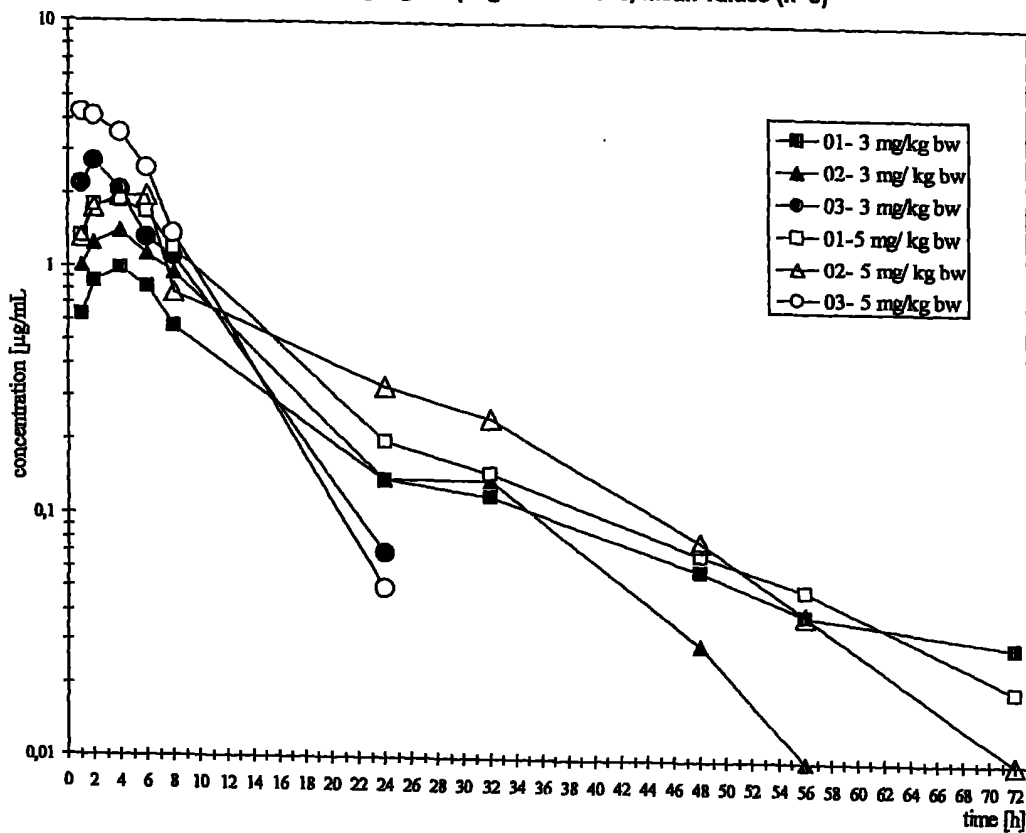


Figure 11: Cefquinome plasma concentrations [$\mu\text{g/mL}$] after SC administration of formulation 01, 02 and 03 to cattle at a dose rate of 3 mg/kg bw / 5 mg/kg bw (log-linear curve, mean values (n=3))

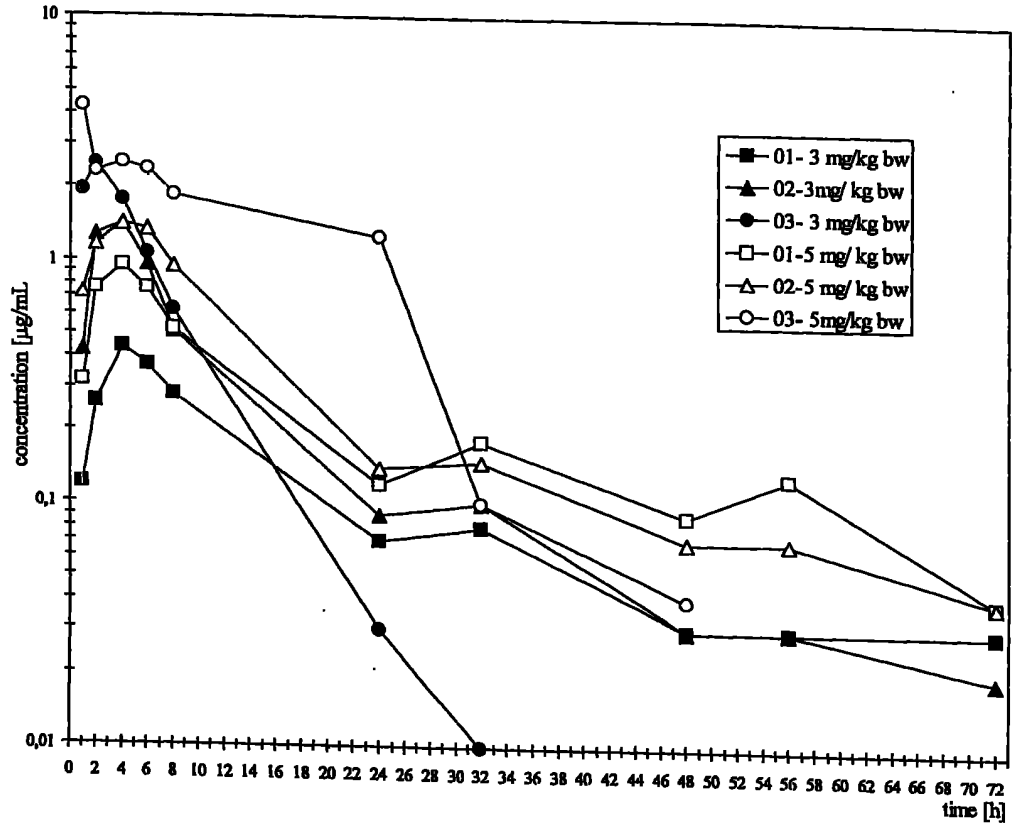
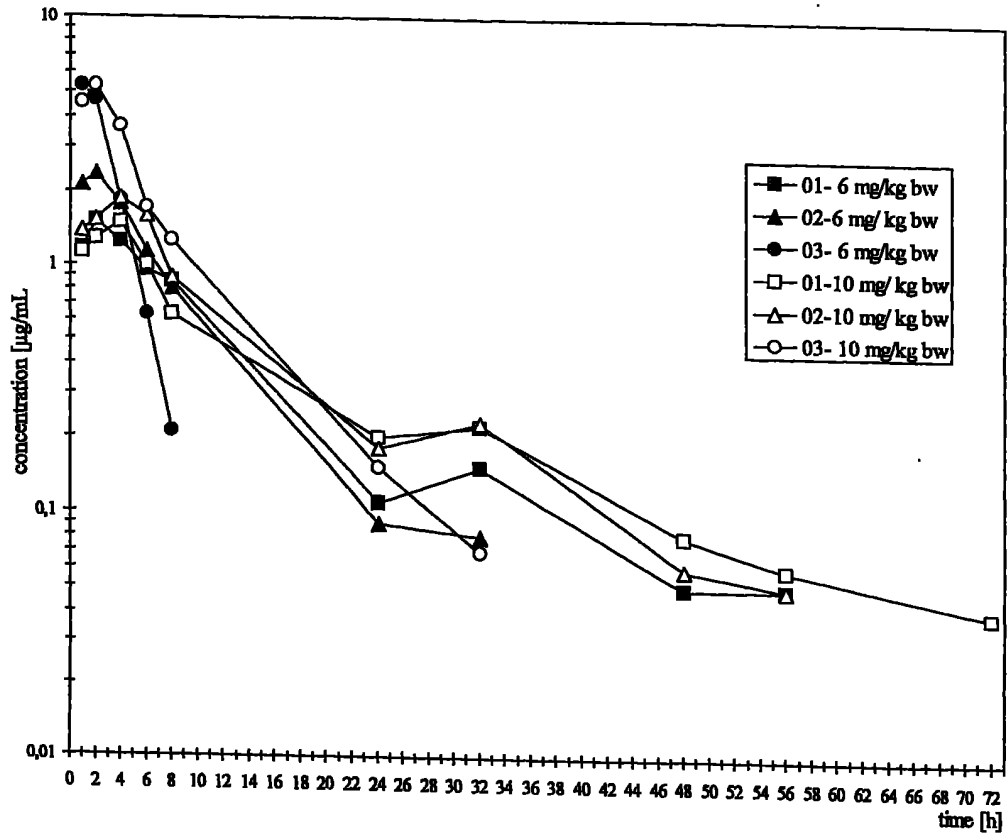


Figure 12: Cefquinome plasma concentrations [$\mu\text{g/mL}$] after IM administration of formulation 01, 02 and 03 to pigs at a dose rate of 6 mg/kg bw / 10 mg/kg bw (log-linear curve, mean values (n=3))



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

32

International Application No

PCT/EP 03/11644

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/546

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 2 087 236 A (LEO PHARM PROD LTD) 26 May 1982 (1982-05-26) example 8.	1-10
A	WO 00/61149 A (DUFFY SEAN ; AWAI KAZUHIRO (JP); YAMAMOTO TORU (JP); TAKEDA CHEMICAL I) 19 October 2000 (2000-10-19) page 2, lines 18-25	1-10
P, A	WO 03/063877 A (BANTING ALAN ; BANTING SYLVIE (FR); DUVAL MICHEL (FR); AKZO NOBEL NV () 7 August 2003 (2003-08-07) page 6, lines 19-34	1-10
A	WO 87/03876 A (BEECHAM GROUP PLC) 2 July 1987 (1987-07-02) example 9	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 February 2004

Date of mailing of the international search report

13/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cattell, James

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/11644

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2087236	A	26-05-1982	AU 553440 B2	17-07-1986
			AU 7739281 A	27-05-1982
			DE 3145488 A1	24-06-1982
			FR 2494115 A1	21-05-1982
			IE 51846 B1	15-04-1987
			NL 8105212 A	16-06-1982
			NZ 198878 A	11-07-1986
			ZA 8107679 A	27-10-1982
WO 0061149	A	19-10-2000	AU 3671100 A	14-11-2000
			WO 0061149 A1	19-10-2000
WO 03063877	A	07-08-2003	WO 03063877 A1	07-08-2003
WO 8703876	A	02-07-1987	EP 0250529 A1	07-01-1988
			WO 8703876 A1	02-07-1987

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 2002.018 WO

Box No. I TITLE OF INVENTION

"Prolonged release pharmaceutical composition"

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Akzo Nobel N.V.
Velperweg 76
6824 BM Arnhem
The Netherlands

Telephone No.
0485 585284

Facsimile No.
0485 585287

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
NL

State (that is, country) of residence:
NL

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

SCHMID, Peter
Blumenstrasse 53
65620 Waldbrunn
Germany

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
DE

State (that is, country) of residence:
DE

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☐ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

J.J.L. Mestrom J.A.R. Keus M. van Gent
all residing at
Intervet International B.V.
P.O. Box 31
5830 AA Boxmeer
The Netherlands

Telephone No.
0485 585281

Facsimile No.
0485 585287

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) BOETTNER, Alexander Hartmann-Ibach-Strasse 66 60389 Frankfurt am Main Germany	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) SCHMIDT, Carsten Am Linsenberg 6 55131 Mainz Germany	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) ALLAN, Mark Chambelle Mussigni Strasse 1 55270 Schwabenheim Germany	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: ZA	State (that is, country) of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) BARBOT, Carole 476 Rue des Canadiens 76520 Boos France	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: FR	State (that is, country) of residence: FR
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☐ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☐ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|--|---|--|
| ☐ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☐ NZ New Zealand |
| ☐ AG Antigua and Barbuda | ☐ HR Croatia | ☐ OM Oman |
| ☐ AL Albania | ☐ HU Hungary | ☐ PH Philippines |
| ☐ AM Armenia | ☐ ID Indonesia | ☐ PL Poland |
| ☐ AT Austria | ☐ IL Israel | ☐ PT Portugal |
| ☐ AU Australia | ☐ IN India | ☐ RO Romania |
| ☐ AZ Azerbaijan | ☐ IS Iceland | ☐ RU Russian Federation |
| ☐ BA Bosnia and Herzegovina | ☐ JP Japan | |
| ☐ BB Barbados | ☐ KE Kenya | ☐ SC Seychelles |
| ☐ BG Bulgaria | ☐ KG Kyrgyzstan | ☐ SD Sudan |
| ☐ BR Brazil | ☐ KP Democratic People's Republic of Korea | ☐ SE Sweden |
| ☐ BY Belarus | ☐ KR Republic of Korea | ☐ SG Singapore |
| ☐ BZ Belize | ☐ KZ Kazakhstan | ☐ SK Slovakia |
| ☐ CA Canada | ☐ LC Saint Lucia | ☐ SL Sierra Leone |
| ☐ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☐ LK Sri Lanka | ☐ TJ Tajikistan |
| ☐ CN China | ☐ LR Liberia | ☐ TM Turkmenistan |
| ☐ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☐ TN Tunisia |
| ☐ CR Costa Rica | ☐ LT Lithuania | ☐ TR Turkey |
| ☐ CU Cuba | ☐ LU Luxembourg | ☐ TT Trinidad and Tobago |
| ☐ CZ Czech Republic | ☐ LV Latvia | |
| ☐ DE Germany | ☐ MA Morocco | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☐ DK Denmark | ☐ MD Republic of Moldova | ☐ UA Ukraine |
| ☐ DM Dominica | | ☐ UG Uganda |
| ☐ DZ Algeria | ☐ MG Madagascar | ☐ US United States of America |
| ☐ EC Ecuador | ☐ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | |
| ☐ EE Estonia | ☐ MN Mongolia | ☐ UZ Uzbekistan |
| ☐ ES Spain | ☐ MW Malawi | ☐ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☐ FI Finland | ☐ MX Mexico | ☐ VN Viet Nam |
| ☐ GB United Kingdom | ☐ MZ Mozambique | ☐ YU Yugoslavia |
| ☐ GD Grenada | ☐ NO Norway | ☐ ZA South Africa |
| ☐ GE Georgia | | ☐ ZM Zambia |
| ☐ GH Ghana | | ☐ ZW Zimbabwe |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| ☐ | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM				
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:				
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 25-10-2002	02079477.2	EP		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☒ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(2)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA / EPO

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)
25 October 2002	02079477.2	EP

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):	Number of declarations
☐ Box No. VIII (i) Declaration as to the identity of the inventor :	
☐ Box No. VIII (ii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent :	
☐ Box No. VIII (iii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application :	
☐ Box No. VIII (iv) Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) :	
☐ Box No. VIII (v) Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty :	

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING																																																							
This international application contains: (a) In paper form, the following number of sheets : <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px;">request (including declaration sheets)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">5</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">description (excluding sequence listings and/or tables related thereto)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">20</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">claims</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">2</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">abstract</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">1</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">drawings</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">12</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Sub-total number of sheets</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">40</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">sequence listings</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">tables related thereto</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;"><i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)</i></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Total number of sheets</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">40</td> </tr> </table> (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (disks, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listings: ☐ tables related thereto: <i>(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)</i>	request (including declaration sheets)	5	description (excluding sequence listings and/or tables related thereto)	20	claims	2	abstract	1	drawings	12	Sub-total number of sheets	40	sequence listings		tables related thereto		<i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)</i>		Total number of sheets	40	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px;">1. ☒ fee calculation sheet</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">1</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">2. ☐ original separate power of attorney</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">3. ☐ original general power of attorney</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">4. ☒ copy of general power of attorney, reference number, if any:</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">1</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">5. ☐ statement explaining lack of signature</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">7. ☐ translation of international application into (language):</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"> (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application):</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"> (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"> (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"> (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"> (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"> (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">11. ☒ other (specify): Search report of priority EP application.....</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">3</td> </tr> </table>	1. ☒ fee calculation sheet	1	2. ☐ original separate power of attorney		3. ☐ original general power of attorney		4. ☒ copy of general power of attorney, reference number, if any:	1	5. ☐ statement explaining lack of signature		6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):		7. ☐ translation of international application into (language):		8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material		9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers)		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application):		(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column		10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)		(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column		11. ☒ other (specify): Search report of priority EP application.....	3
request (including declaration sheets)	5																																																						
description (excluding sequence listings and/or tables related thereto)	20																																																						
claims	2																																																						
abstract	1																																																						
drawings	12																																																						
Sub-total number of sheets	40																																																						
sequence listings																																																							
tables related thereto																																																							
<i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)</i>																																																							
Total number of sheets	40																																																						
1. ☒ fee calculation sheet	1																																																						
2. ☐ original separate power of attorney																																																							
3. ☐ original general power of attorney																																																							
4. ☒ copy of general power of attorney, reference number, if any:	1																																																						
5. ☐ statement explaining lack of signature																																																							
6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):																																																							
7. ☐ translation of international application into (language):																																																							
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material																																																							
9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers)																																																							
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application):																																																							
(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter																																																							
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column																																																							
10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)																																																							
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)																																																							
(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)																																																							
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column																																																							
11. ☒ other (specify): Search report of priority EP application.....	3																																																						
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: GB																																																						
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i> M. van Gent																																																							
For receiving Office use only																																																							
1. Date of actual receipt of the purported international application: 3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application: 4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:																																																						
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid																																																						
For International Bureau use only																																																							
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:																																																							

This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application.

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Request

For receiving Office use only

International Application No.

Applicant's or agent's
file reference

2002.018 WO

Date stamp of the receiving Office

Applicant

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE € 100,= **T**
2. SEARCH FEE € 945,= **S**

International search to be carried out by _____
(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the international search.)

3. INTERNATIONAL FEE

Basic Fee

Where items (b) and/or (c) of Box No. IX apply, enter Sub-total number of sheets } 40
Where items (b) and (c) of Box No. IX do not apply, enter Total number of sheets }

b1 first 30 sheets € 444,= **b1**

b2 10 x 10 = € 100,= **b2**
number of sheets in excess of 30 fee per sheet

b3 additional component (only if sequence listings and/or tables related thereto are filed in computer readable form under Section 801(a)(i), or both in that form and on paper, under Section 801(a)(ii)):

400 x _____ = **b3**
fee per sheet

Add amounts entered at b1, b2 and b3 and enter total at B € 544,= **B**

Designation Fees

The international application contains 97 designations.

5 x 96,= € 480,= **D**
number of designation fees payable (maximum 5) amount of designation fee

Add amounts entered at B and D and enter total at I € 1.024,= **I**

(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at I is 25% of the sum of the amounts entered at B and D.)

4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT (if applicable) € 30,= **P**

5. TOTAL FEES PAYABLE € 2.099,= **TOTAL**

Add amounts entered at T, S, I and P, and enter total in the TOTAL box

☐ The designation fees are not paid at this time.

MODE OF PAYMENT

- ☒ authorization to charge deposit account (see below) ☐ postal money order ☐ cash ☐ coupons
☐ cheque ☐ bank draft ☐ revenue stamps ☐ other (specify):

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT

(This mode of payment may not be available at all receiving Offices)

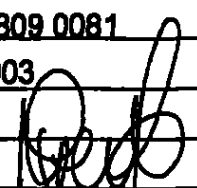
- ☒ Authorization to charge the total fees indicated above.
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the receiving Office so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.
☐ Authorization to charge the fee for priority document.

Receiving Office: RO/ EPO Rijswijk

Deposit Account No.: 2809 0081

Date: 17 October 2003

Name: M. van Gent

Signature: 

From the INTERNATIONAL BUREAU

39

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

MESTROM, J.J.L.
Intervet International B.V.
P.O. Box 31
NL-5830 AA Boxmeer
PAYS-BAS

Date of mailing (day/month/year)

06 May 2004 (06.05.2004)

Applicant's or agent's file reference

2002.018 WO

IMPORTANT NOTICE

International application No.

PCT/EP2003/011644

International filing date (day/month/year)

20 October 2003 (20.10.2003)

Priority date (day/month/year)

25 October 2002 (25.10.2002)

Applicant

AKZO NOBEL N.V. et al

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DZ, EP, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PG, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 06 May 2004 (06.05.2004) under No. WO 2004/037265

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Authorized officer

Agnes Wittmann-Regis

Facsimile No. +41 22 338 89 70

COMPOSICION FARMACEUTICA DE LIBERACION PROLONGADA

La presente invención esta relacionada con una composición farmacéutica inyectable que comprende Cefquinona en un vehículo de liberación prolongada, un proceso de preparar dicha composición, y su uso para el tratamiento de enfermedades infecciosas en animales.

En el arte precedente muchos conceptos diferentes sobre compuestos farmacéuticos inyectables de liberación prolongada en humanos y animales han sido descritos, por ejemplo, el uso de formas poco solubles en agua o ingredientes activos complejos, uso de liposomas, formulaciones de microesferas y lipoesferas, formulaciones de polímeros, formulaciones basadas en aceite, formulaciones de gel etc. Algunas de ellas han sido propuestas para ser usadas con compuestos antibióticos.

La patente US No 4,029,782 descubre una suspensión acuosa de cefazolina en un vehículo de liberación prolongada compuesto de agua, lecitina, un surfactante farmacéuticamente aceptable y un modificador de viscosidad. La Cefazolina es una cefalosporina de primera generación que es activa sobre cocci de gram positivo, incluyendo estafilococo spp y estreptococo spp. Pero tiene solo actividad moderada contra un limitado número de bacilos gram negativos aeróbicos, incluyendo el E coli, Klesbsiella pneumonia (Jones RN et al, Antibiot 30, 576-582, 1977)

La aplicación de patente internacional WO00/61149 descubre una composición anti bacterial de acción prolongada que comprende 7β -[2-(2-aminotiazol-4-yl)-(Z)-2-hidroxiiminoacetamido]-3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-yl)tiometil]-3-cephem-4-ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable a partir de esos, un agente

gelante (por ejemplo aluminodestearato) y un transportador (por ejemplo aceite mineral, aceite vegetal) que provee liberación prolongada si se administra junto con una lecitina o un fosfolípido.

La aplicación de patente UK GB 2,232, 082 descubre un sistema de liberación prolongada que esta basado en aceite (Myglyol® 840/ agente espesante (aluminoestearato) en un composición junto con monodiacaprilato para promover una rápida liberación inicial de amoxilina, WO 94/21267 provee un preparación de tilosina de liberación prolongada en aceite Neobbe/ aluminoestearato. La aplicación de patente Europea EP 872,232 describe un sistema de liberación prolongada para tiosina que comprende aluminoestereato, un agente amortiguador y un emulsificante.

EP 356,325 descubre un sistema de liberación prolongada para antibióticos de tetraciclina que comprende una glicerida (Myglyol®) junto con un polímero de celulosa. La aplicación de patente Francesa FR 2685203 descubre un sistema de liberación prolongada para amoxilina en Myglyol®/ compuestos excipientes basados en celulosa.

Sin embargo, las composiciones inyectables descritas de liberación prolongada, que están basadas en aceite y un agente espesante no han sido usadas para cefquinona, una moderno cefalosporina de la tercera y cuarta generación con un amplio espectro contra importantes patógenos.

La administración de antibióticos a animales, especialmente al ganado, como vacunos y cerdos, es un trabajo intenso en labor y causa estrés y perdida de peso a los animales. De otra parte la administración frecuente de compuestos antibacteriales altamente activos como una moderna cefalosporina a un animal de compañía, tales como perros y gatos requiere frecuentes visitas al veterinario lo

cual es inconveniente para el propietario y muy estresante para el animal de compañía.

Una composición farmacéutica inyectable ventajosa para una cefalosporina para aplicación veterinaria sería una, que permita una sola inyección, para proveer niveles de concentración eficaces del compuesto activo en el plasma sanguíneo del animal tratado por un período prolongado de tiempo preferiblemente mas de 32 horas. Además de la duración de la liberación de tales compuestos de liberación prolongada los rasgos técnicos de la formulación farmacéutica , por ejemplo facilidad de aplicación (inyectable y re-suspensibilidad), efectos secundarios (tolerancia local) y residuos en el cuerpo del animal (especialmente en ganado) son rasgos importantes.

Aunque las composiciones inyectables de farmacéuticos de liberación prolongada son ya descritas en arte precedente, una composición de liberación prolongada para un cefquinona no ha sido todavía aplicada en la practica en el mercado veterinario.

Seria en consecuencia deseable tener disponible una formulación inyectable técnicamente posible con un nivel aceptable de efectos secundarios y residuos que permita la liberación una cantidad efectiva del antibiótico cefquinona por un período prolongado de tiempo.

Una suspensión inyectable de cefquinona esta disponible en el mercado veterinario (vendida bajo la marca registrada Cobactan® por Intervent Internacional b.v, Boxtmeer, The Netherlands) que contiene 25 mg/ml de sulfato de cefquinona. Una inyección intramuscular o subcutánea de este producto en una dosis de 1 mg/kg de peso sulfato de cefquinona resulta en una concentración eficaz en el plasma por un período de 8 – 12 horas. Un tratamiento con

inyecciones diarias por 3. a 5 días consecutivos es en consecuencia recomendada.

En consecuencia sería deseable tener disponible una formulación inyectable técnicamente posible con un nivel aceptable de efectos secundarios y residuos que permita la liberación una cantidad efectiva del antibiótico cefquinona por un período prolongado de tiempo. Esto permitiría el uso de este compuesto moderno bajo condiciones donde una administración repetida del compuesto no es deseable.

Muchos intentos llevados a cabo por los investigadores para desarrollar tal composición inyectable de liberación prolongada del moderno compuesto de cefalosporina, estuvieron basados en la información disponible sobre el arte anterior, pero ninguno de estas formulaciones propuestas llenaron completamente la necesidad de una composición de liberación prolongada como se describió antes.

Estos intentos incluyen el uso de formulaciones basadas en cefquinona con

- 1) solo excipientes aceitosos (etil oleato; ejemplo 6,7,8, 9 / Myglyol® : ejemplo 9)
- 2) agentes espesantes (solos o en combinación con aceite) distintos de estereato de aluminio de acuerdo con el actual invento
 - excipientes basados en celulosa (ejemplo 5,6 y 8)
 - excipientes basados en almidón de glicolato de sodio (ejemplo 8),
- 3) microencapsulación/microesferas (ejemplo 7)
- 4) Sistema de entrega SABER® (ejemplo 10)

Detalles de los resultados obtenidos con las diferentes formulaciones son resumidos en las figuras 4 a 12.

La duración de niveles eficaces de plasma para la mayoría de las formulaciones no mostraron un perfil de liberación prolongada apropiado. En el caso de una formulación basada en celulosa del ejemplo 6 y la formulación de microesferas en el ejemplo 7 los rasgos tecnológicos de la formulación no fueron adecuados para el producto farmacéutico. En ambos casos la re-suspendibilidad de la formulación fue imposible. Una de las formulaciones SABER® en el ejemplo 10 proveyó un perfil de liberación prolongada de cefquinona. La razón para no considerar esta formulación mas allá fue el hecho, que residuos del transportador eran todavía detectables en el cuerpo del animal durante las investigaciones 6 meses después de la administración. Esto no es aceptable para una formulación farmacéutica, especialmente si esta formulación será usada en animales para la producción de carne (ganado).

Así, existe una necesidad de una composición farmacéutica inyectable para la liberación prolongada de cefquinona que supere una o mas de las limitaciones del arte anterior. Tal composición provee una formulación de liberación prolongada para la cefquinona que tiene rasgos técnicos aceptables y permite el empleo de antibióticos de cefquinona bajo condiciones donde la aplicación repetida del compuesto no sería deseable.

La presente invención provee un compuesto inyectable para cefquinona con tales propiedades ventajosas.

La presente invención provee un compuesto farmacéutico inyectable que contiene cefquinona y un vehículo de liberación prolongada caracterizado en que el vehículo de liberación prolongada comprende una mezcla de un aceite y distearato de aluminio.

Un vehículo de liberación prolongada es un compuesto que libera la cefquinona en una forma que resulta en un efecto prolongado , en particular la duración prolongada de concentraciones efectivas de cefquinona en el plasma sanguíneo, comparada con los aceites farmacéuticos aceptables solos.

El compuesto de acuerdo con el invento comprende un distearato de aluminio como un agente espesante o mezclas alternativas del distearato de aluminio con otros agentes espesantes conocidos en el arte para uso farmacéutico parenteral.

Un distearato es un compuesto de aluminio con una mezcla de ácidos orgánicos sólidos obtenidos de grasas y que consisten principalmente de proporciones variables de estearato de aluminio y palmitato de aluminio. Típicamente el estearato de aluminio comprende ácidos orgánicos sólidos obtenidos de grasas de C14 a C26 ácidos grasos.

El monoestearato de aluminio (USP-NF19) es un compuesto de aluminio con una mezcla de ácidos orgánicos sólidos obtenidos de grasas y que consisten principalmente de proporciones variables de estearato de aluminio palmitato de aluminio. El contiene el equivalente de no menos de 14.5 por ciento y no más de 16.5 % de Al_2O_3 , (equivalente a un contenido de aluminio de 7.7 % a 8.7 % en peso) calculado en la base seca.

El tipo de estearato de aluminio para ser usado en la presente invención, referido aquí posteriormente como distearato de aluminio comprende el equivalente de no menos de 7.5% en peso de aluminio, calculado en la base seca. El contenido de aluminio fue medido por Espectrometría de Absorción Atómica (AAS).

Preferido es un distearato de aluminio que comprende el equivalente de 3.0 a 7.0 % en peso de aluminio, aún más preferido con un contenido de aluminio de 4.0 a 6.0 % y especialmente preferido 4.5 a 5.0 % en peso (medido por ASS).

Especialmente útil es el compuesto descrito en CAS 97404-28-9 tal como por ejemplo " Estearato de aluminio M 132 H6 " de Stockbridge Ltd.

Un agente espesante en una formulación farmacéutica inyectable en general es útil para proveer buenas propiedades de suspensión e incrementar la viscosidad del compuesto sin afectar negativamente su extracción con una jeringa (syringeability).

Por facilidad de extracción con jeringa (syringeability) se significa que la suspensión puede ser extraída fácilmente de una ampollita/ dentro de un jeringa con una aguja 16 a 18 y subsecuentemente inyectada desde tal jeringa a través de la aguja 16 a 18 intramuscularmente (im) o subcutáneamente (sc).

En una incorporación preferida una composición de acuerdo a la invención es proveída, caracterizada en que esta compuesta de distearato de aluminio en una cantidad de 1.0 a 4.0 % en peso, preferido 2.5 a 3.5 % en peso, mas preferido 3.9 % en peso.

Por " en peso " en esta aplicación de patente se significa el porcentaje en peso de la composición total.

El vehículo de liberación prolongada comprende además una aceite farmacéutica mente aceptable. Los aceites que pueden ser usados en las composiciones farmacéuticas son en general naturales, por ejemplo vegetal, semi sintético, o sintético mono-, di-, o tri glicérido. Los aceites vegetales son por ejemplo aceite a

ajonjolí, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, aceite de ricino, aceite de almendras, aceite de coco.

En una incorporación preferida la composición farmacéutica de acuerdo a la invención es caracterizada en que el aceite es un triglicérido de baja viscosidad y cadena media o una mezcla de triglicéridos de cadena media.

Los triglicéridos de cadena media (MCT) tiene cadenas de ácidos grasos de 6 a 12 átomos de carbono y para los grados refinados médicamente de aceites MCT cada cadena tiene 8 a 10 átomos de carbono.

El aceite MCT puede incluir o triglicéridos de los C8 – C10 ácidos grasos, o glicol diésteres de propileno de estos ácidos grasos o una mezcla de ambos triglicéridos y diésteres de glicol de propileno. Preferiblemente estos C8-C10 ácidos grasos son totalmente saturados, tal como los ácidos n-caprílico y n-capríco. Estos son convenientemente preparados por el fraccionamiento comercial de aceites vegetales naturales (por ejemplo aceite de coco) para dar principalmente C8-C10 ácidos grasos seguidos por esterificación de estos ácidos con un alcohol seleccionado.

El aceite vegetal fraccionado que tenga la composición deseada es disponible comercialmente. Ejemplos apropiados de tales aceites son Myglyol® 812 como triglicéridos capríco/caprílico y Myglyol® 840 como dicaprilato/caprato de glicol de propileno.

Equivalentes de estos aceites son por ejemplo: Aldo® MCT KFG, Aldo® TC, Calgeno CC-33, Calgeno CC-33-F, Calgeno CC-33-I, Calgeno-33-S, Captex® 300, Captex® 355, Crodamol GTCC, Estasan GT 8-40 3578, Estasan GT 8-60 3575,

Estasan GT 8-60 3580, Estasan GT 8-65 3577, Estasan GT 8-65 3581, Estasan GT 8-70 3579, Labrafac® LIPO, Labrafac® lipofila WL 1349, Lexol® GT-855, Lexol® GT-865, Myglyol® 810, Myglyol® 812, Myritol® 312, Myriol® 318, Neobee® 1053, Neobee® M-5, Neobee® O, Pelemol® CCT, Standamul® 318, Standamul® 7105 y Calgeno CC-22, Calgeno CC-22-S, Captex® 200, Lexol® PG-865, Myglyol® 840, Myriol® PC, Neobee® 1054, Neobee® M-20, Pelemo® PDD, Standamul® 302.

El mas preferido es Myglyol® grado 812.

Las Cefalosporinas son antibióticos semisintéticos derivados de cefalosporina C, un antibiótico natural producido por el moho de cefasloporina acrimonia.

Cefalosporina pertenece a la clase antibiótico β -lactamo y son clasificados como primer- (por ejemplo cefalotina, cefaloridina, cefazolina), segundo- (cefamandol, cefuroxima, cefoxitina), tercer- (cefataxima, ceftriaxona, cefoperazona) o cuarta generación (cefepima, cefpirona, cefquinoma) productos de acuerdo al orden de su introducción y la posición y tipo de cadena lateral que ha sido incorporada en la molécula básica. En el presente las cefalosporinas son ampliamente utilizadas para el tratamiento de infecciones.

Cefotaxima fue el primer representante de los modernos tercera y cuarta generación semi-sintéticas cefalosporinas de aminotiazolil, seguidas de una serie de cefalosporina polares. De estos compuestos cefpiroma fue seleccionada para el desarrollo de medicina humana. Cefquinona es otros representante de este grupo.

El término " cefalosporinas " cuando se usa aquí incluye sales farmacéuticamente aceptables y esteres de ellas.

Cefquinona (INN- nombre internacional no apropiado) es el primer cuarta generación cefalosporina desarrollada para uso en medicina veterinaria. Es una semisintética cefalosporina de aminotiazolil que se parece a cefotaxima, pero con un grupo de piridinium bicíclico en la posición C-3 (Isert et al, Seibert et al, 29th Interscience Conference on Antimicrobial Agents y Chemotherapy Houston, Texas, 1989).

La cuarta generación de cefalosporinas poseen propiedades quimoterapéuticas favorables, por ejemplo un amplio especto de actividad contra un amplio rango de organismos gramo positiva y gramo negativos que son importantes en la medicina humana y veterinaria y bajas tasas de efectos adversos (limbert et al. Antimicrob Agents Chemotherpa 35, 14 – 19, 1991, Caprille et al; J. Vet. Pharmacol. Ther. 11, 1-32, 1988)). Cefquinona es descrita como estable contra lactamasas codificadas cromosomalmente y plasmidas.

La cefquinona se ha encontrado ser especialmente util en el tratamiento de infecciones respiratorias en el ganado (por ejemplo vacuna y cerdos (particularmente la infección Mannheimia haemolytica en ganado vacuno) cuando se administra por inyección.

La MIC₉₀ para Mannheimia haemolytica la cual es conocida como uno de los patógenos mas conocidos en infecciones del tracto respiratorio del ganado es por ejemplo 0.25 µg/mL. El nivel mínimo de concentración del antibiótico en el plasma es el nivel que es considerado ser eficaz en el control de un patógeno y es determinado por el MIC₉₀ (Concentración mínima inhibitoria).

El término "cefquinona" cuando se usa aquí incluye sales y esteres farmacéuticamente aceptables a partir de ellos.

Varias sales cristalinas de cefalosporina han sido propuestas para el tratamiento de infecciones bacteriales, por ejemplo diclorhidrato de cefquinona o sulfato de cefquinona o sales de adición de cefalosporina cristalina con baja solubilidad particularmente por ejemplo. cefquinona -6 hidroxinaftoato (cefquinona-naftoato) y cefquinona 2,4 dihidrobenzoato (hidroxibenzoato de cefquinona). En general todas las sales farmacéuticamente aceptables de cefalosporina pueden ser incorporadas en la presente composición farmacéutica. Buenos resultados fueron obtenidos con sulfato de cefquinona.

En consecuencia en una incorporación preferida la presente invención provee una composición farmacéutica caracterizada en que la cefquinona es sulfato de cefquinona.

Una composición farmacéutica típica de acuerdo a la invención comprende 2 a 10.0 % de cefquinona. Preferiblemente la composición farmacéutica comprende 5.0 a 15.0 %, mas preferiblemente 7.5 a 10.0 % en peso de cefquinona.

El tamaño de la partícula del ingrediente activo en la suspensión puede influenciar la re-suspensionabilidad e inyectabilidad. Por ejemplo. Debe ser lo suficientemente pequeño para prevenir compactación y formación de costras y para facilitar la re-suspensión. La cefquinona utilizada en la composición de acuerdo a la presente invención puede ser usada en una forma micronizada o no-micronizada. Una reducción deseable del tamaño de partícula de la cefalosporina puede en general ser alcanzado por micronización por un molino de chorro de aire, o por molienda del compuesto o por molienda húmeda de la suspensión.

La composición farmacéutica de acuerdo a la presente invención puede comprender además excipientes farmacéuticos adicionales conocidos en el arte. Tales excipientes farmacéuticos son por ejemplo, descritos en "Gennaro,

57

prevención de infecciones bacteriales tales como cerdos, vacunos, caballos, chivos, ovejas, gatos, perros, aves y pescados.

Enfermedades específicas que pueden ser infecciones bacteriales del tracto respiratorio, del tracto uro-genital, infecciones del tejido blando y la piel y mastitis y metritis.

La cantidad particular de formulación de liberación prolongada requerida para un tratamiento particular varia dependiendo de las especies, edad y peso del animal receptor que esta siendo tratado, la enfermedad particular contra la que se quiere proteger o tratar, tanto como el agente antimicrobial específico seleccionado para el tratamiento, a ruta y la frecuencia de administración.

Por ejemplo la dosis de sulfato de cefquinona para el tratamiento de caballos, ovejas, chivos, aves y pescado esta entre 5 a 10 mg/kg de peso. Para ganado vacuno una dosificación de 5 mg/kg de peso es recomendada y para la aplicación a cerdos, perros y gatos una dosificación de 10 mg/kg de peso.

cefquinona en el vehículo de liberación prolongada el cual es sometido a un mezclado de cortante alto para depositar el distearato de aluminio.

Una descripción mas detallada del proceso de manufactura es proveído en el ejemplo 1.

Una composición mas específica de acuerdo a la presente invención típicamente contiene 7.5 a 10.0 % de sulfato de cefquinona, 2.5 a 3.5 % de distearato de aluminio y hasta 100 % de Miglyol® grado 812.

Una composición aún mas específica de acuerdo a la presente invención típicamente contiene 7.5 % de sulfato de cefquinona, 3.0 % de distearato de aluminio y hasta 100 % de Miglyol® grado 812.

Más aún, la presente invención provee el uso de cefquinona en un vehículo de liberación prolongada que comprende una mezcla de un aceite y un distearato de aluminio para la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades infecciosas en animales.

La composición de acuerdo a la presente invención puede ser aplicada a un animal en general por todas las formas de aplicación conocidas en el arte. Generalmente la administración al animal se hace oralmente o parenteralmente. Mientras la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es preferiblemente administrada parenteralmente, por ejemplo por inyección intramuscular y subcutánea, tratamiento por vía de rutas alternativas es también posible.

En general la composición de acuerdo con la presente invención puede ser administrada a todas las especies de animales que necesitan tratamiento o

Remington: The science and practice of Pharmacy " (20.Edición, 2000), incorporada aquí por referencia.

Ejemplos de tales excipientes farmacéuticos son materiales de transporte, tales como almidón, derivados de almidón, ceras, aceites naturales o endurecidos; líquidas tales como glicerina o poliols; aceites vegetales; polímeros y copolímeros tales como copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico; surfactantes; estabilizadores; emulsificadores; agentes dispersantes; adelgazantes; agentes espesantes; agentes preservantes; agentes amortiguadores; sales y antioxidantes.

La composición farmacéutica contemplada aquí puede, si se desea, incluir más de una agente activo farmacológico.

La presente invención provee adicionalmente un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo a la invención que comprende los pasos de mezclado del aceite y el distearato de aluminio para crear el vehículo de liberación prolongada y suspensión de la cefquinona en el vehículo de liberación prolongada.

Mas específicamente la presente invención provee un proceso de acuerdo a la invención caracterizado en que el distearato de aluminio es adicionado al aceite bajo una suave agitación y calentamiento para formar el vehículo de liberación prolongada y a la mezcla se le permite enfriarse antes de adicionarle la cefquinona.

Aún mas específicamente un proceso para preparar la composición farmacéutica de liberación prolongada es proveído y comprende en general los pasos de preparar el vehículo de liberación prolongada por mezcla y homogenización del distearato de aluminio con el aceite y aplicación de suficiente calor para permitir la disolución adecuada, permitiendo el enfriamiento de la mezcla y suspendiendo la

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de un compuesto de sulfato de cefquinona al 7.5 % (100 kg)

9.4 kg sulfato de cefquinona (conteniendo 79.8 % de cefquinona)

3.0 kg distearato de aluminio M 123 H6

Hasta 100 l Miglyol® 812

1. Calentar Miglyol® 812 hasta 130 °C
2. Dispersar estearato de aluminio en el Miglyol® 812 bajo agitación continua y mantener esto hasta el distearato de aluminio es disuelto completamente.
3. Dejar enfriar la mezcla hasta 60 °C bajo homogenización
4. Adicionar el sulfato de cefquinona bajo homogenización
5. Dejar la mezcla enfriar hasta 25 °C bajo homogenización

Las composiciones farmacéuticas proveídas por esta invención han sido evaluadas en muchos ensayos diseñados para mostrar la utilidad y eficiencia

Los siguientes experimentos farmacocinéticos in vivo en vacunos, cerdos y perros muestran el perfil de liberación prolongada de las formulaciones ensayadas en las especies objetivo.

Ejemplo 2

Uno de tales ensayos consistió de tratar vacunos (bw 270-350 kg) con sulfato de cefquinona en la formulación de liberación prolongada conteniendo varias cantidades de sulfato de cefquinona después de aplicación SC de 5 mg/kg de peso del cuerpo. La formulación de liberación prolongada ensayada contenía a) 7.5 % (w/v) de sulfato de cefquinona, 3 % de distearato de aluminio y 100 Miglyol® 812, b) 10 % (w/v) de sulfato de cefquinona, 3 % de distearato de aluminio y 100 Miglyol 812 c y d) 15 % (

w/v) de sulfato de cefquinona, 3 % de distearato de aluminio y 100 Miglyol 812. Las formulaciones fueron administradas en una dosis única subcutánea en el cuello.

Muestras de sangre fueron tomadas por venipuntura yugular a las 0,1,2,4,6,8,10,12,24,28,30,32,48,52, 56 y 72 horas después de la administración de la droga.

Las concentraciones de cefquinona en cada muestra de plasma fueron determinadas por una técnica microbiológica (bioensayo para cuantificar cefquinona en fluidos biológicos) con estreptococos (Str) piogenos A 77 como organismo de prueba. La suspensión de Str piogenos A77 y los eritrocitos de oveja fueron adicionados a un agar de Meller-Hinton y después de mezclados fueron permitidos enfriar para formar una capa de cerca de 2 mm de espesor. Alícuotas de muestras estándar (muestras con concentraciones que fueron pretendidas para restringir el rango de concentraciones esperadas en la muestras de plasma experimental) y muestras experimentales fueron tomadas con pipeta dentro de los tubos de agar de 13 mm de diámetro. El tiempo de predifusión fue de una hora antes de incubar a 35 °C por 18 horas. Las áreas de crecimiento bacterial mostraron hemólisis, los diámetros de las zonas sin hemólisis fueron tomados como una medida de la cantidad de antibiótico presente. La muestra de concentración estándar mas baja a la cual una zona de inhibición fue detectada fue tomada como límite de cuantificación.

La Figura 1 muestra las concentraciones de cefquinona en un plasma bovino ($\mu\text{g/mL}$) después de una única administración sc de compuesto de sulfato de cefquinona a una concentración de 7.5 %, 10 % y 15 %. Los resultados obtenidos muestran que las concentraciones de plasma sobre MIC 90 pueden ser mantenidas por un período mayor a 32 horas y en consecuencia un perfil de liberación prolongada adecuado fue alcanzado. No hubo problemas tecnológicos (inyectabilidad, re-suspensionabilidad, residuos en el animal) detectables.

7

Ejemplo 3

El perfil farmacéutico de la formulación de sulfato de cefquinona de liberación prolongada de acuerdo a la invención en perros (10-20 kg de peso de cuerpo) después de aplicación sc de 5 mg/kg de peso de cuerpo y 10 mg/kg de peso de cuerpo fue establecido en este estudio. La formulación de liberación prolongada contenía 7.5 % (w/v) de sulfato de cefquinona, 3 % de distearato de aluminio y 100 Miglyol® 812. La formulación fue administrada en una dosis única subcutánea en el cuello. Muestras de sangre fueron tomadas por venipuntura yugular a intervalos de 0,0.5, 1,2,3,4,6,8,10,24,26,28,30,32,48,56 y 72 horas después de la administración de la droga. La concentración de cefquinona en el plasma fue determinada por bioensayo.

La Figura 2 muestra las concentraciones de cefquinona en el plasma (animales individuales en $\mu\text{g/mL}$) después de una administración única sc de la formulación para perros. Los resultados obtenidos muestran que en los perros concentraciones efectivas de plasma pueden ser mantenidas por un período superior a las 32 horas y en consecuencia un perfil de liberación prolongada adecuado fue alcanzado.

Ejemplo 4

El perfil farmacocinético de la formulación de sulfato de cefquinona de liberación prolongada de acuerdo a la invención en cerdos (30-50 kg bw) después de aplicación sc de 10 mg/kg de peso de cuerpo fue establecida en este estudio. La formulación de liberación prolongada ensayada contenía 7.5 % (w/v) de sulfato de cefquinona, 3 % de distearato de aluminio y 100 Miglyol® 812. La formulación fue administrada en una dosis única subcutánea en el cuello. Muestras de sangre fueron tomadas por venipuntura yugular a intervalos de 0,0.5, 1,2,3,4,6,8,10,24,26,28,30,32,48,56 y 72 horas después de la administración de la droga. La concentración de cefquinona en el plasma fue determinada por bioensayo.

La Figura 3 muestra las concentraciones de cefquinona en el plasma (animales individuales en $\mu\text{g/mL}$) después de una administración única sc de la formulación para cerdos. Los resultados obtenidos muestran que en los cerdos concentraciones efectivas de plasma pueden ser mantenidas por un período superior a las 24 horas y en consecuencia un perfil de liberación prolongada adecuado fue alcanzado.

Ejemplo 5

Los perfiles farmacocinéticos de dos diferentes formulaciones de sulfato de cefquinona con excipientes de liberación lenta basados en celulosa fueron comparados en este estudio, cada formulación en tres dosificaciones diferentes (1, 3 y 5 mg/ kg de peso de cuerpo) en un grupo de 3 vacunos por dosis (peso de cuerpo 200 – 400 kg). Formulaciones ensayadas; Lot No 96906/96907 sulfato de cefquinona, span, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) 1 (96906) y 2 (96907), Miglyol® 812.

Las formulaciones fueron administradas en una única dosis subcutánea (sc) en el cuello. Cada animal recibió cada preparación una vez con un período de 7 días de lavado entre administraciones (diseño cruzado).

Muestras de sangre fueron tomadas por venipuntura yugular a intervalos de 0, 1,2,4,6,8,24,32,48,56 y 72 horas después de la administración de la droga

Las Figuras 4 y 5 muestran las concentraciones de cefquinona en el plasma bovino (animales individuales en $\mu\text{g/mL}$) después del administración sc del lote No 96906 y 96907. Los resultados obtenidos muestran que las dos formulaciones ensayadas no pueden mantener los niveles terapéuticos en la sangre por más de 24 horas y en consecuencia no provee un perfil farmacocinética de liberación prolongada adecuado en vivo.

En un experimento adicional una preparación farmacéutica sobre mas excipientes de liberación lenta de diferentes celulosa como se describe en FR 2685203 fue evaluado y los resultados obtenidos muestran que las formulaciones ensayadas no pueden mantener los niveles terapéuticos en la sangre por mas de 24 horas.

Ejemplo 6

El perfil farmacocinético de cinco diferentes formulaciones de sulfato de cefquinona fue evaluado en este estudio por una comparación paralela con sulfato de cefquinona en suspensión aceitosa de oleato de etil. Cada formulación fue administrada en una dosis de 5 mg/kg por peso de cuerpo en un grupo de 3 animales por grupo (peso de cuerpo 150 - 210 kg) Lote No 970802, 970804 y 97903 contenía sulfato de cefquinona y excipientes basados en celulosa. Lote 970803 contenía naftoato de cefquinona y excipientes basados en celulosa. Lote 970805 contenía sulfato de cefquinona y excipientes basados en mono-estearato de aluminio (AMS). Las formulaciones fueron administradas en una dosis única subcutánea (sc) en el cuello. Las muestras de sangre fueron tomadas por venipuntura yugular a intervalos de 0.5, 1,2,3,4,6,8,10,24,32,48,56 y 72 horas después de la administración de la droga. Las concentraciones de cefquinona en cada muestra de plasma fueron determinadas por bioensayo.

La Figura 6 muestra las concentraciones de cefquinona en el plasma de los bovinos (valores promedio en $\mu\text{g/mL}$) después de la administración de la formulación a una tasa de dosificación de 5 mg/kg de peso de cuerpo. Los resultados obtenidos muestran que las formulaciones ensayadas 970803,970903, 970804, 970805 no pueden mantener niveles terapéuticos en la sangre por mas de 32 horas. La formulación 970802 (basada en celulosa) proveyó un perfil de liberación prolongada adecuado, pero debido a problemas tecnológicos (re-suspensionabilidad fue imposible) un desarrollo industrial no fue considerado.

Ejemplo 7

El perfil farmacocinético de la formulación de liberación prolongada en ganado (peso de cuerpo 145 – 200 kg) después de microcapsulación del ingrediente activo (microesferas) en una matriz de grasas vegetales hidrogenadas en una dosificación de 5 mg/kg de peso de cuerpo, fue evaluado en este estudio por una comparación paralela con una preparación de referencia. Las formulaciones de liberación prolongada ensayadas contenían: a-d) sulfato de cefquinona suspendido en oleato de etil (preparación de referencia), e) microesferas de sulfato de cefquinona suspendidas en una solución transportadora acuosa.

Las formulaciones fueron administradas en una dosis única subcutánea (sc) en el cuello. Cada animal recibió cada preparación una vez con un período de 7 días de lavado entre administraciones.

Muestra de sangre fueron tomadas por venipuntura yugular a intervalos de 0,0.5, 1,1.5,2,3,4,6,8,10,24,32,48,56 y 72 horas después de la administración de la droga. La concentración de cefquinona en el plasma fue determinada por bioensayo.

La Figura 7 muestra las concentraciones de cefquinona en el plasma de los bovinos (valores promedio en mg/mL) después de administración sc de las formulaciones. La formulación de microesferas (No e) provee un perfil de liberación prolongada del ingrediente activo. Las microesferas en la forma usada fueron sin embargo muy pobremente re-suspendidas y sedimentación tuvo lugar muy pronto, aún en la jeringa. En consecuencia el desarrollo de una aplicación industrial de este tipo de formulación no fue continuada.

Ejemplo 8

El perfil farmacocinética de diferentes formulaciones de cefquinona de liberación prolongada en una dosificación de 5 mg/kg de peso de cuerpo fue evaluada en este estudio por una comparación paralela con una preparación de referencia en ganado vacuno (peso de cuerpo 200 – 400 kg). La formulación ensayada contenía:

1. Cobactan 2.5% - sulfato de cefquinona suspendido en oleato de etil (preparación de referencia)
- a) Z2/78 Sulfato de cefquinona (237.1 mg) suspendido en oleato de etil + hidroximetilcelulosa (50 mg)
- b) Z2/79 Sulfato de cefquinona (237.1 mg) suspendido en oleato de etil + almidón de glicolato de sodio (300 mg)
- c) Z2/80 Naftoato de cefquinona (271.2 mg) suspendido en oleato de etil + hidroximetilcelulosa de alta viscosidad (50 mg)
- d) Z2/81 Naftoato de cefquinona (271.2 mg) suspendido en oleato de etil + almidón de glicolato de sodio (300 mg)

Las formulaciones fueron administradas en una dosis única subcutánea (sc) en el cuello. Cada animal recibió la preparación una vez y un período de 7 días entre administraciones.

Muestras de sangre fueron tomadas por venipuntura yugular a intervalos de 0,0.5, 1,1.5,2,4,6,8,10,24,32,48,56 y 72 horas después de la administración de la droga. La concentración de cefquinona en las muestras de plasma fue determinada por bioensayo.

La Figura 8 muestra las concentraciones de cefquinona en el plasma de los bovinos (valores promedio en µg/mL) después de la administración sc de la formulación. Los resultados obtenidos muestran que las formulaciones ensayadas no pueden mantener los niveles terapéuticos en la sangre por mas de 24 horas.

Ejemplo 9

El perfil farmacocinético de una formulación de sulfato de cefquinona de liberación prolongada en una dosificación de 5 mg/kg de peso de cuerpo fue evaluada en este estudio por una comparación paralela con una suspensión aceitosa de oleato de etil de cefquinona en un grupo de 3 vacunos (peso de cuerpo 340 – 380 kg). La formulación ensayada contenía sulfato de cefquinona –p hidroxibenzoato y Miglyol® 812.

Las formulaciones fueron administradas en una dosis única intramuscular (im) en el M. bíceps braquial

Muestras de sangre fueron tomadas por venipuntura yugular a intervalos de 0,0.5, 1,2,4,6,8,10,24,26,28,30,32,48,56 y 72 horas después de la administración de la droga. La concentración de cefquinona en las muestras de plasma fue determinada por bioensayo

La Figura 9 muestra las concentraciones de cefquinona en el plasma de los bovinos (valores promedio en $\mu\text{g/mL}$) después de la administración única im de la formulación. Los resultados obtenidos muestran que las formulaciones ensayadas de liberación prolongada mantienen niveles terapéuticos en la sangre solo por 12 horas.

Ejemplo 10

El perfil farmacocinético de formulaciones de cefquinona de liberación prolongada que usan varios sistemas de entrega de aceites SABER® , en vacunos (peso de cuerpo 230 –345 kg) y cerdos (41 a 55 kg) en una dosificación de 3 mg o 5 mg/kg de peso de cuerpo im y sc para ganado vacuno y 6 y 10 mg/kg im para cerdos fue evaluada. El sistema de entrega SABER usa un compuesto base de alta viscosidad (sucrosa acetato isobutirato, SAIB) para proveer liberación controlada. Una vez adicionada una pequeña cantidad de solvente (Etanol (EtOH), Etil lactato (EtLac), el componente de alta viscosidad, SAIB se convierte en un liquido

fácilmente inyectable. Una vez dentro del cuerpo, el solvente se disipa y un semisólido, implante biodegradable es formado. Las formulaciones de liberación prolongada ensayada son Lote 96557, Lote 96558, lote 96559.

Las formulaciones fueron administradas por una dosis única subcutánea (sc) en el cuello o intramuscular (im) en el M. bíceps braquial. Cada animal recibió cada preparación una vez con 7 días de período lavado entre administraciones.

Muestras de sangre fueron tomadas por venipuntura yugular (ganado vacuno) y por punción de la vena cava anterior (cerdos) a intervalos de 0, 1,4,6,8,24,32,48,56 y 72 horas después de la administración de la droga. La concentración de cefquinona en las muestras de plasma fue determinado por bioensayo. En la validación del método un límite de cuantificación (LOQ) de 0.04 µg de cefquinona/mL de plasma fue establecido.

La Figura 10 muestra las concentraciones de cefquinona en el plasma de los bovinos (µg/mL) después de la administración im de la formulación a los vacunos. La Figura 11 muestra las concentraciones de cefquinona en el plasma de los bovinos (µg/mL) después de la administración sc de la formulación a los vacunos. La Figura 12 muestra las concentraciones de cefquinona en el plasma de los cerdos (µg/mL) después de la administración im de la formulación a los cerdos.

Las formulaciones a y b proveyeron perfiles farmacocinéticos de liberación prolongada en un nivel bajo después de administración sa, im para ganado vacuno y administración im para cerdos, pero los desarrollos industriales no fueron considerados debido a residuos del transportador en el cuerpo del animal en el sitio de la inyección, que fueron detectados 6 meses después de la administración. La formulación c no resultó en perfiles de liberación prolongada con actividad > a 32 horas en todas las aplicaciones a cerdos y vacunos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica inyectable que comprende cefquinona y un vehículo de liberación prolongada caracterizado en que el vehículo de liberación prolongada comprende una mezcla de un aceite y distearato de aluminio.
2. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1 caracterizada en que ella comprende el distearato de aluminio en una cantidad de 1.0 a 4.0 % en peso.
3. Una composición de acuerdo a la reivindicación 2 caracterizada en que ella comprende el distearato de aluminio en una cantidad de 2.5 a 3.5 % en peso.
4. Una composición de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 3 caracterizada en que el aceite es un triglicérido de cadena media o una mezcla de triglicéridos de cadena media.
5. Una composición de acuerdo a la reivindicación 5 caracterizada en que el aceite es Miglycol® , preferiblemente Miglycol® grado 812.
6. Una composición de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 6 caracterizada en que comprende 2.0 a 20.0 % en peso de cefquinona.
7. Una composición de acuerdo a la reivindicación 7 caracterizada en que el comprende 7.5 % a 10.0 % en peso de cefquinona.
8. Una composición de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 8 caracterizada en que la cefquinona es sulfato de cefquinona.

9. Un proceso de preparar una composición farmacéutica como se definió en cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende los pasos de mezclar el aceite y el distearato de aluminio para crear un vehículo de liberación prolongada y suspensión de la cefalosporina en el vehículo de liberación prolongada.
10. El Uso de cefquinona en un vehículo de liberación prolongada que comprende un mezcla de un aceite y distearato de aluminio para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades infecciosas en animales.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05043742 00000000 Folios: 64
Fecha (AMB): 2005-05-23 17:26:26
Trámite : 011 PCT-PATENT 376 FASE INCI 411 PRESENTM
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 34,759
FECHA : MAYO 11 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	40117919	11/05/2005	48,388,000.

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	443,000.

SUN: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

006 11214-841-028-8

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente		()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud		()	()
Descripción de la invención		()	()
Dibujos de ser estos pertinentes		()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA	()	INCOMPLETA	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-	Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
-	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
-	Representación grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
-	Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐	()	()

Firma Responsabile

Fecha

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 0049742 10000000
 Fecha (IMP): 2005-05-23 17:26:26 Folios. 64
 Transite : 011 PLI-710001 J/S P/ST 0001 011 17262626
 Dependencias: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

67

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
AKZO NOBEL N.V.

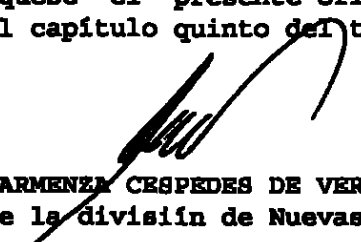
REFERENCIA	Radicación No.	5 49742
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/011644
	Fecha inicio fase nacional	25/05/2005
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	..J - 06574

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. (Art. 26-k) Decisión 486.

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.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 05 AGO. 2005
adpa1


5 A60370/05