



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 05-57688

54. **TÍTULO** Composiciones Farmaceuticas dispersibles

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** Pharmacia y UP John Company

DOMICILIO 301 Henrietta, Street, Kalamazoo MI 49001 Estados Unidos de America

74. **APODERADO** Carlos R Olarte

22. **BOGOTÁ, D. C.,** Junio 15 de 2005

OLARTE RAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05057600 00000000 Folios: 104
Fecha (RMB): 2005-06-15 09:25:01
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

19-07-05

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

S LICITANTE
(71)

Nombre: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

Dirección: 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI
49001, Estados Unidos

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Estados Unidos de
América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747 Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (1) NANCY J. BRITTEN (2) NIKI A. WALDRON (3) JOHN W. BURNS

Dirección: (1,2 y 3) 301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan 49001,
Estados Unidos de America.

Nacionalidad o Domicilio: (1,2 y 3) Estadounidense

PCT (86)

3

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/039508

Fecha Diciembre 11, 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/060345

Fecha Julio 22, 2004

4

Título (54) COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DISPERSABLES.

Clasificación Internacional (51) A61K 9/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Diciembre 19, 2002

Octubre 17, 2003

(31) Número de Solicitud

60/434.985

10/687.986

5

Comprobante de pago No. 42,166

Fecha Junio 10, 2005

**ANEXOS**

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



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 Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar Internacional 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 12 x 12.



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.



De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

**FIGURA CARACTERÍSTICA:**


Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 05057600 00000000 Folios: 104
Fecha (AND): 2005-06-10 09:25:01
Tramite : 011 PCT/PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 42,166
FECHA : JUNIO 10 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ARTE RATSBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	33693621	10/06/2005	1.329,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

APOSTILLA EN PODER DE PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País : Estados Unidos de América
Este documento Público
2. ha sido firmado por Norman Goodman
3. ejerce funciones Secretario de Condado
4. Lleva el sello de condado de Nueva York

CERTIFICADO

5. En Nueva York, Nueva York
6. El 10 de octubre de 2003
7. Por el Secretario de Estado especial suplente, Estado de Nueva York
8. No. NYC- 10088274B
9. Sello del Secretario de Estado de Nueva York
10. Firma de James Bizzarri - Secretario de Estado especial suplente.

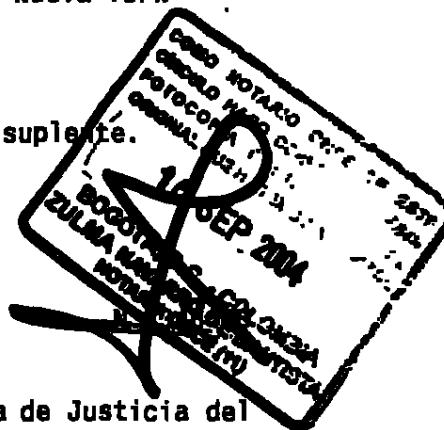
CERTIFICADO DE FUNCIONES DE NOTARIO

Estado de Nueva York,
Condado de Nueva York

Yo, Norman Goodman, Secretario de Condado y de la Corte Suprema de Justicia del Estado de Nueva York, corte de registro con sello legal, certifico por el presente que JANE E. CALLAHAN, cuyo nombre y sello aparecen en el documento, certificado, declaración adjunto, en el momento del reconocimiento ejercía funciones de Notario Público en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada, juramentada para actuar como tal, que por ley una comisión o certificado de su carácter oficial, y la firma autógrafa de tal Notario Público se han registrado en mi oficina, que tal Notario estaba autorizado por las leyes de tal Estado a tomar y certificar declaraciones, reconocimientos, y otros instrumentos escritos que deban registrarse; certifico además que estoy familiarizado con la caligrafía del notario público o la comparé con la registrada y considero que la firma puesta en el documento anexo es auténtica. En testimonio de lo anterior, firmo y sello con el sello oficial el día 7 de octubre de 2003. Derechos pagados US \$3.

Firma: Norman Goodman-

Secretario de Condado y Corte Suprema de Nueva York- NY.



Marlén Neira
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 4 de Septiembre de 2003 la suscrita notaria certifica que: J. Trevor Lumb, mayor y domiciliado en Estados Unidos firmo el documento anterior, y ejercía funciones de Secretario asistente de PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, domiciliada en Kalamazoo, MI, Estados Unidos.

Que basó las certificaciones 3, 4 y 5 en estos documentos.

Hay sello notarial y firma del notario Jane E. Callahan

Sello Notario Público Estado de Nueva York- No. 01CA4959877- calificada en el condado de Nueva York- su comisión vence el 11- 12- 2005.

PODER

Bilingüe inglés- español otorgado por PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, con sede en EL 301 Henrietta St. Kalamazoo, MI, 49001 Estados Unidos, en relación a las patentes, modelos de utilidad y diseños industriales. Firmado por J. Trevor Dumb, Secretario Asistente -

Fecha: 8 septiembre 2003 en Nueva York- NY. Estados Unidos

--

Es traducción del inglés con copia para la traductora. Bogota, octubre 21-2003

Marlen Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

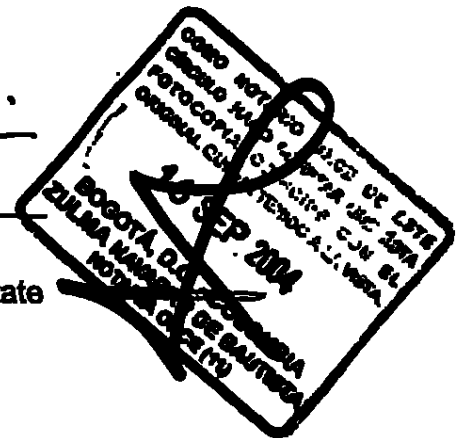
1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 10th day of October 2003
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10088274B
9. Seal/Stamp
10. Signature

James Blizzari

James Blizzari
Special Deputy Secretary of State



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, September 4, 2003,
The undersigned Notary Public certifies:

1. That J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in USA,
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant Secretary
of Pharmacia & Upjohn Co.

3. That Pharmacia & Upjohn Co.
having its principal place of business located in
Kalamazoo, MI, USA
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certification contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

COUNTY

NEW YORK

NOTARY PUBLIC (Signature):

Jane E. Callahan

JANE E. CALLAHAN
Notary Public, State Of New York
No. 01CA4858677
Qualified In New York County
Commission Expires 12/11/2008

Certificación Notarial

En esta fecha,
el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
mayor de edad y domiciliado
suscrió el documento que antecede.

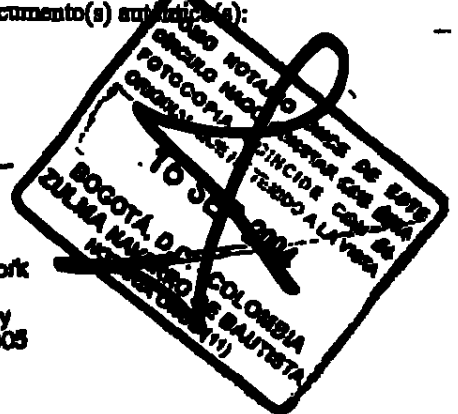
2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en .

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



COUNTY

COULD NOT BE
RECORDED
16 SEP 2004
JULIA N. D.C. CLERK
NOTARY PUBLIC

State of New York
County of New York, }

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC, or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 07 2003

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
FAX +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

301 HENRIETTA STREET
KALAMAZOO, MI 49001

UNITED STATES OF AMERICA

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Domiciliado en

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presenten, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Signature Of Authorized Officer

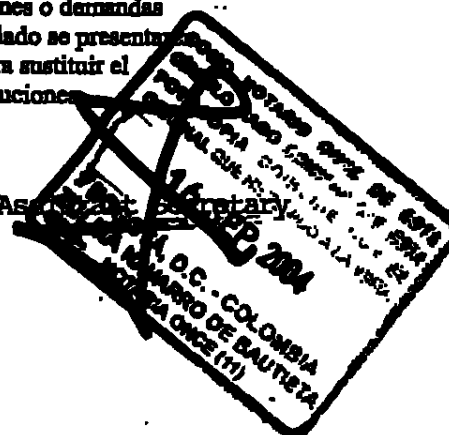
Date/Fecha:

8 September 2003

Day/Month/Year

City/Country/Ciudad,País:

New York, NY USA



CESION

Por contraprestación onerosa recibida por nosotros de PHARMACIA & UPJOHN COMPANY una sociedad organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América domiciliada en 301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan 49007, Estados Unidos de América por el presente vendemos y cedemos a la mencionada PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, todo nuestro derecho, título e interés en nuestro invento para una nueva y útil mejora en COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DISPERSABLES, en cuanto respecta a la República de Colombia, tan ampliamente como se describe plenamente en la especificación, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia que expida dicha patente a nombre de la citada PHARMACIA & UPJOHN COMPANY de conformidad con esta cesión.

En fe de lo cual firmamos este documento de nuestro puño y letra

Lugar fecha y firma - Nancy J. BRITTEN

Lugar fecha y firma - Niki A. WALDRON

Antigo, WI, USA 15 de abril de 2005 (Fdo) John W. BURNS

Lugar fecha y firma - John W. BURNS

Por el presente certifico que este es el documento original.

Sami Swadek (21/abr/05)

Suscrito y jurado ante mí, el 21 de abril de 2005.

(Fdo.) ALBERT L. THEMES, Notario Público de Washington
Distrito Capital, cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009,
según consta en su correspondiente sello notarial.

(Sello Oficial)

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Distrito de Columbia
Estados Unidos de América
2. El presente documento público fue firmado por: ALBERT
L. THEMES
3. Que actuó en su calidad de Notario Público del
Distrito de Columbia
4. Lleva el sello Albert L. Themes Notario Público del
Distrito de Columbia
Se certificó
5. En Washington D.C.
6. El 22 de abril de 2005
7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.
8. Bajo el Número 140710
9. Aparece el sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por Sherryl H. Newman.



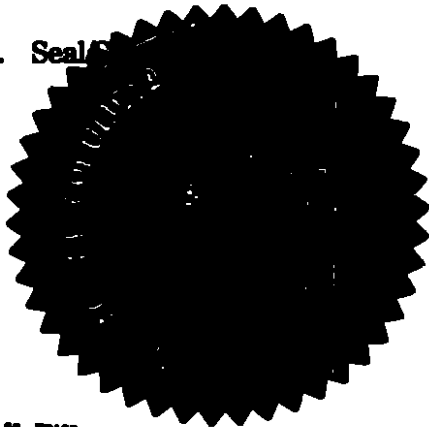
Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America
2. This public document has been signed by ALBERT L. THEMES
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
4. bears the seal/stamp of ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
6. the 22nd day of APRIL 2005
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. 140710
9. Seal



66-P0128

10. Signature

Sherry H. Newman
Sherry H. Newman

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PHARMACIA & UPJOHN COMPANY a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America whose full post office address is 301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan 49001, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in DISPERSIBLE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PHARMACIA & UPJOHN COMPANY in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Place, date and signature - Nancy J. BRITTEN

Place, date and signature - Niki A. WALDRON

Antigo, WI, USA 15 April 2005 John W. Burns
Place, date and signature - John W. BURNS

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT
SAMI SWADOK 4.21.05

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
21 day of APR 2005, a Notary Public
in and for the District of Columbia.

Albert L. Themes
Notary Public

My commission expires 6/14/09

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

CESION

Por contraprestación onerosa recibida por nosotros de PHARMACIA & UPJOHN COMPANY una sociedad organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América domiciliada en 301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan 49007, Estados Unidos de América por el presente vendemos y cedemos a la mencionada PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, todo nuestro derecho, título e interés en nuestro invento para una nueva y útil mejora en COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DISPERSABLES, en cuanto respecta a la República de Colombia, tan ampliamente como se describe plenamente en la especificación, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia que expida dicha patente a nombre de la citada PHARMACIA & UPJOHN COMPANY de conformidad con esta cesión.

En fe de lo cual firmamos este documento de nuestro puño y letra

Kalamazoo, MI, 14 de abril de 2005 (Fdo) Nancy J. BRITTEN

Lugar fecha y firma - Nancy J. BRITTEN

Kalamazoo, MI 13 de abril de 2005 (Fdo) Niki A. WALDRON

Lugar fecha y firma - Niki A. WALDRON

Lugar fecha y firma - John W. BURNS

Por el presente certifico que este es el documento original.

Sami Swadek (21/abr/05)

Suscrito y jurado ante mí, el 21 de abril de 2005.

(Fdo.) ALBERT L. THEMES, Notario Público de Washington
Distrito Capital, cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009,
según consta en su correspondiente sello notarial.

(Sello Oficial)

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

2. País: Distrito de Columbia
Estados Unidos de América
2. El presente documento público fue firmado por: ALBERT
L. THEMES
3. Que actuó en su calidad de Notario Público del
Distrito de Columbia
4. Lleva el sello Albert L. Themes Notario Público del
Distrito de Columbia
Se certificó
5. En Washington D.C.
6. El 22 de abril de 2005
7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.
8. Bajo el Número 140712
9. Aparece el sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por Sherryl H. Newman.



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America
2. This public document has been signed by ALBERT L. THEMES
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
4. bears the seal/stamp of ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
6. the 22nd day of APRIL 2005
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. 140712
9. Seal



88-POLAR

10. Signature

Sherry H. Newman
Sherry H. Newman

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PHARMACIA & UPJOHN COMPANY a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America whose full post office address is 301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan 49001, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in DISPERSIBLE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PHARMACIA & UPJOHN COMPANY in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Kalamazoo, MI 14 April 2005 Nancy J. Britten
Place, date and signature - Nancy J. BRITTEN

Kalamazoo, MI 13 April 2005 Niki A. Waldron
Place, date and signature - Niki A. WALDRON

Place, date and signature - John W. BURNS

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAMI SWANEK

4.21.05

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
21 day of April, 2005, a Notary Public
in and for the State of Maryland

Albert L. Themes
Notary Public

My commission expires 6/14, 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 July 2004 (22.07.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/060345 A2

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 9/00

(21) International Application Number: PCT/US2003/039508

(22) International Filing Date: 11 December 2003 (11.12.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/434,985 19 December 2002 (19.12.2002) US
10/687,986 17 October 2003 (17.10.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BRITTEN, Nancy, J. [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US). WALDRON, Nikl, A. [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US). BURNS, John, W. [US/US]; Pfizer Global Research
- and Development, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

(74) Agents: LUMB, Trevor, J. et al.; Pharmacia Corporation, P.O. Box 1027, St. Louis, MI 63006 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, 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 (BW, 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).

Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

WO 2004/060345 A2

(54) Title: DISPERSIBLE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: A pharmaceutical composition is provided comprising a vehicle that comprises (a) an amphipathic oil that is water dispersible and ethanol insoluble, (b) microcrystalline wax, and (c) a pharmaceutically acceptable non-aqueous carrier; and having an antibacterial substance in an antibacterially effective amount stably dispersed in the vehicle. The composition is suitable for administration by intramammary infusion to a milk producing animal for treatment and/or prevention of mastitis or other diseases of the udder, as well as for otic administration for treatment and/or prevention of an ear infection.

DISPERSIBLE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

FIELD OF THE INVENTION

[0001] The present invention relates to a stable pharmaceutical composition comprising an antibacterial agent, in particular to a composition that is readily dispersible in bodily fluids. The invention also relates to a process for preparing such a composition and to a method of treatment and/or prevention of diseases caused by bacterial infection in a fluid-containing organ such as an udder of a milk-producing animal or an ear, comprising administration of the composition to the fluid-containing organ.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Mastitis is an inflammation of the mammary gland of milk producing animals, for example dairy cows, most often caused by bacterial infection. Bacteria enter through the teat canal of the animal and can cause acute, clinical, or sub-clinical mastitis. Over 135 organisms have been documented as causative pathogens for bovine mastitis. Three of the major groups of pathogens are gram-positive cocci, gram-negative bacilli, and gram-positive bacilli. Hygiene, environmental factors, and metabolic disturbances deriving from high milk yield combine to create conditions favorable to the onset of mastitis. An increased somatic cell count, associated with mastitis, is positively correlated with infection and negatively correlated with milk production. Frequently, an infected cow must be removed from the herd and dried up. Mastitis often affects a cow during its entire life unless the disease is properly treated, and in extreme cases an animal may become so severely infected that she dies. Infection rates average from 10% to 30% of the cows in a typical herd, with losses per cow ranging from \$185 to \$250 per cow per year. Bovine mastitis is the most economically costly disease to the dairy industry, with losses estimated at two billion dollars annually in the United States alone. The majority of these losses are due to reduced milk production.

[0003] Intramammary administration of compositions comprising an antibiotic for prevention and treatment of mastitis in milk producing animals is well known. Several compositions suitable for such administration are formulated in aqueous based vehicles.

[0004] For example, British Patent Application No. 2,273,655 discloses compositions for intramammary use comprising an insoluble antibiotic in an aqueous suspension for treatment of mastitis.

[0005] International Patent Publication No. WO 95/31180 discloses a composition comprising the antibiotic cloxacillin benzathine in an aqueous base, and additionally a teat seal composition, in injectors for intramammary application.

[0006] European Patent Application No. 0 797 988 discloses a veterinary composition in the form of an aqueous gel containing an antibacterial agent, useful for intramammary administration for prevention and treatment of mastitis.

[0007] The chemical stability of many antibiotics is, however, severely limited in aqueous based compositions. Hence, a number of oil based formulations for treatment and/or prevention of mastitis have also been developed.

[0008] British Patent Application No. 1,456,349 discloses a composition of an anti-mastitis medicament dispersed in a gelled vehicle comprising a mineral oil or non-drying, semi-drying, or drying vegetable oil or a mixture thereof, other than a mixture of drying and semi-drying vegetable oils, and from 0.5% to 5% by weight of a fatty acid ester derived from a saturated or unsaturated monocarboxylic acid having from 12 to 20 carbon atoms, and glycerin, propylene glycol, a mono- or dihydric alcohol having from 1 to 12 carbon atoms, or a polyethylene glycol having a molecular weight of 200 to 6000. Such a composition is said to provide short milkout times.

[0009] European Patent Application No. 0 058 015 discloses an intramammary formulation comprising isoxazolyl penicillin and rifampicin in an acceptable carrier. This formulation is said to substantially eliminate intracellular staphylococci.

[0010] U.S. Patent No. 5,342,612 to Daley *et al.* describes a composition comprising a potentiating or safening amount of an aqueous surfactant in combination with a tumor necrosis factor, wherein the surfactant is sterol, n-dodecylglucosid, decanoyl n-methylglucamid, dodecyl B-D-maltosid or octanoyl n-methylglucamid. Such a composition is said to provide an efficacious treatment for mastitis with minimal milk discard.

[0011] U.S. Patent No. 4,073,920 to Downick discloses an intramammary composition comprising a suspension of a semi-solid synthetic penicillin in an oily vehicle that comprises triglycerides or propylene glycol diesters of fatty acids containing 8-10 carbon atoms. Such a composition is said to provide short milkout times and good stability and shelf life.

[0012] U.S. Patent No. 5,064,815 to Szentmiklosi *et al.* relates to a primycin-

containing colloidal basic gel comprising 5-30% of primycin and 95-70% of N-methyl-2-pyrrolidone.

[0013] International Patent Publication No. WO 88/01504 discloses an intramammary infusion comprising a first dosage unit comprising a pharmaceutically acceptable vehicle and a substance active against mammary infection, and a second, optional, dosage unit of active substance, the particles of which are microencapsulated within a membrane capable of degrading.

[0014] International Patent Publication No. WO 87/03876 discloses a veterinary composition for treatment of mammary disorders and keratoconjunctivitis comprising benzathine cephalothin and a veterinarily acceptable carrier.

[0015] British Patent Application No. 2,273,443 discloses a composition for treating mastitis, comprising an antibacterial and a seal comprising a polyethylene gel.

[0016] British Patent Application No. 2,273,441 discloses a composition for treating mastitis, comprising an antibacterial and a seal comprising a gel base containing a heavy metal salt.

[0017] British Patent Application No. 1,089,523 discloses a composition comprising an antibiotic in a hydrophobic viscous or gel base, and comprising in addition at least 10% by weight of a solid, finely divided physiologically innocuous non-gelling water soluble compound of average particle size below 150 microns.

[0018] U.S. Patent No. 4,011,312 to Reuter & Tsuk discloses a prolonged release dosage form for treatment of mastitis consisting of an antimicrobial agent dispersed in a matrix of low molecular weight polyesters of glycolic and lactic acids, and shaped as a cylindrical bougie for insertion into the teat canal.

[0019] British Patent No. 1,589,917 discloses a composition comprising a crystalline sodium salt of clavulanic acid methyl ether and a pharmaceutically acceptable carrier. High tissue levels of medicament are said to be produced after administration.

[0020] European Patent Application No. 0 271 306 discloses a method of treating mammary disorders comprising administering an antibacterial in the form of particles, at least 65% of which have a size in the range 0-5 microns, suspended in a hydrophobic oily vehicle which comprises an oil and a gelling agent. Prolonged release of medicament is said to be achieved.

[0021] U.S. Patent No. 4,172,138 to Rhodes discloses an infusion of a limited

solubility penicillin salt in a slow release base, optionally with neomycin.

[0022] U.S. Patent No. 3,636,194 to Parizeau discloses a composition for treating mastitis by intramammary infusion, comprising an antibiotic, a vegetable oil, an alcohol-soluble fraction of natural lecithin phospholipid material for promoting dispersion of the oil in milk, the phospholipid being selected from the group consisting of phosphatidyl choline and phosphatidyl ethanolamine and mixtures thereof and present in amount of at least 0.25% in said oil. Such compositions are said to provide rapid dispersion into milk and short milkout times.

[0023] British Patent Application 1,181,527 discloses a composition for treating mastitis comprising an active substance and a pharmaceutically acceptable oil base, said composition containing phospholipid material consisting substantially entirely of alcohol-soluble material for promoting dispersion of the composition in milk.

[0024] European Patent Application No. 0 222 712 discloses a composition which contains one or more antimicrobial agents dispersed in an oil consisting of a mixture of triglycerides of palmitic and stearic acid together with polyoxyethylenated cetyl alcohol and stearyl alcohol, and held in an oily medium of mineral, vegetable, synthetic or mixed extraction. Such compositions are said to speed up release of the antimicrobial agent in the udder, enhancing its biological potential, and reducing milkout time.

[0025] A Labrafil product brochure (Notice OL 0050/5th edition) from Gattefossé Corporation contains an extract from a thesis by Valette (1957), discussing characteristics of Labrafil™ M-1944CS in the ear canal. The same thesis describes an experiment involving injecting Labrafil™ M-1944CS mixed with gentian violet into a cow teat. It was shown that Labrafil™ wetted the entire surface of the mammary parenchyma section and reached the retromammary ganglion.

[0026] Non-aqueous aerosol mastitis formulations are disclosed in the patents cited individually below.

[0027] U.S. Patent No. 3,135,658.

[0028] U.S. Patent No. 3,144,386.

[0029] U.S. Patent No. 3,347,743.

[0030] Canadian Patent No. 670,254.

[0031] British Patent No. 980,282.

[0032] In addition, amphipathic oils that are dispersible in water have been utilized in

preparation of a number of pharmaceutical compositions not specifically developed for intramammary treatment and/or prevention of mastitis.

[0033] European Patent Application No. 0 982 035 discloses an alcohol free transparent solution which comprises a cyclosporin in a hydrophilic carrier medium comprising propylene glycol, a transesterification product of a natural vegetable oil triglyceride and a polyalkylene polyol, a polyoxyethylene hydrogenated castor oil product and triacetin.

[0034] International Patent Publication No. WO 00/48571 discloses a spontaneously dispersible composition for oral administration comprising N-benzoyl-stauroporine, a surfactant selected from the group consisting of a polyoxyethylene castor oil, a polyoxyethylene alkyl ether and a polysorbate and a transesterified ethoxylated vegetable oil as a co-surfactant.

[0035] U.S. Patent No. 5,314,685 to Tyle *et al.* discloses a method of making an anhydrous formulation by preparing an anhydrous hydrophilic phase comprising at least one hydrophilic vehicle which is solubilizing at least one lipophilic pharmaceutically active agent, preparing an oily phase comprising at least one oily component which is partially miscible with the at least one hydrophobic vehicle and combining the oily phase with the anhydrous hydrophilic phase to form the anhydrous formulation.

[0036] European Patent No. 0 356 325 discloses a pharmaceutical composition for oral, topical, or parenteral administration containing a sparingly water-soluble active agent in an amount as high as 25% and at least one glyceride gelled with at least one cellulose polymer.

[0037] International Patent Publication No. WO 96/06598 describes pharmaceutical compositions for aerosol delivery comprising a medicament, a non-chlorofluorocarbon propellant, and a polyglycolized glyceride or derivative thereof.

[0038] U.S. Patent No. 5,614,491 relates to a liquid preparation for oral and parenteral administration comprising a cyclosporin, a polyoxyethylene glycol fatty acid monoester, and a monohydric and/or polyhydric alcohol(s).

[0039] International Patent Publication No. WO 99/61025 discloses microemulsion preconcentrates with a piperidine substance P antagonist.

[0040] U.S. Patent No. 6,054,136 describes compositions capable of forming a microemulsion, comprising an active principle, a lipophilic phase consisting of a mixture

of fatty acid esters and glycerides, a surfactant, a cosurfactant, and a hydrophilic phase.

[0041] International Patent Publication No. WO 99/56727 discloses self-emulsifying microemulsion or emulsion concentrate compositions containing a poorly water soluble active agent, an effective amount of a low HLB oil component, and a surfactant system consisting essentially of at least one surfactant having an HLB of about 10 to 20, wherein the composition contains minor amounts or is substantially free of a hydrophilic solvent system.

[0042] European Patent Application No. 1 004 294 discloses a substantially anhydrous pharmaceutical composition comprising a nitric oxide donating compound, a mucoadhesive compound, and an emulsifier capable of forming a microemulsion on addition of water.

[0043] European Patent Application No. 0 265 044 describes (Nva)²-cyclosporin compositions for treatment of autoimmune diseases.

[0044] U.S. Patent No. 4,388,307 to Cavanak discloses a pharmaceutical composition comprising an active monocyclic peptide and at least one of the following: a nonionic ester of a triglyceride and a polyalkylene polyol, a saturated fatty acid triglyceride, and a mono- or diglyceride having improved physical and absorption properties.

[0045] Two articles by Gao *et al.* (1995) in *Pharmaceutical Research* 12(6), 857-868, "Controlled release of a contraceptive steroid from biodegradable and injectable gel formulations: *in vitro* evaluation" and "Controlled release of a contraceptive steroid from biodegradable and injectable gel formulations: *in vivo* evaluation", describe preparation of gels containing levonorgestrel, Labrafil™ M-1944CS, and glyceryl palmitostearate.

[0046] Formulations comprising an antibacterial agent and an anti-inflammatory agent, said to be suitable for otic administration to treat otic conditions, are disclosed in the patents and publications cited individually below.

[0047] U.S. Patent Publication No. 2002/142999.

[0048] U.S. Patent No. 6,395,746 to Cagle *et al.*

[0049] U.S. Patent No. 6,440,964 to Cagle *et al.*

[0050] U.S. Patent No. 6,509,327 to Cagle *et al.*

[0051] International Patent Application No. WO 01/89495.

[0052] International Patent Application No. WO 01/89496.

[0053] European Patent No. 0 592 348.

[0054] All of the above patents and articles are incorporated herein by reference.

[0055] The most commonly used packaging containers and delivery devices for compositions intended for intramammary administration to treat and/or prevent mastitis in milk producing animals as well as for compositions for otic administration to treat ear infections are constructed of oxygen permeable plastic materials, for example polyethylene, polypropylene, etc. and mixtures thereof. The use of oxygen permeable packaging containers and delivery devices for anti-mastitis formulations and for compositions for treatment and prevention of ear infections, poses serious problems for long term chemical and/or physical stability of compositions comprising an ingredient, for example an active medicament or an excipient, that is prone to oxidative degradation.

[0056] Although the references cited above disclose a number of compositions for treatment of mastitis and other disease conditions, none addresses the problem of providing extended chemical and/or physical stability of compositions packaged in oxygen permeable containers, where the composition comprises a pharmaceutically active substance that is prone to oxidative degradation. Despite the above teachings, there still exists a need in the art for pharmaceutical compositions having one or more of the following advantages over prior art compositions used in treatment and prevention of mastitis by intramammary infusion: (a) extended chemical and/or physical stability even when packaged in oxygen permeable containers and delivery devices, particularly where the composition comprises a pharmaceutically active substance that is prone to oxidative degradation, (b) efficacy against a wide variety of infectious organisms, (c) rapid dispersibility in milk and in udder fluids to achieve efficacious medicament levels at sites of infection, (d) short milkout times for lactating cows, (e) zero day slaughter meat withdrawal period, (f) short milk withholding times post calving after dry cow treatment, and (g) minimal to no irritation after administration.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0057] Novel pharmaceutical compositions having some or all of the advantageous attributes described above have now been developed. Accordingly, there is provided a pharmaceutical composition comprising a vehicle that comprises (a) an amphipathic oil that is water dispersible and ethanol insoluble, (b) microcrystalline wax, and (c) a pharmaceutically acceptable non-aqueous carrier, said vehicle having stably dispersed therein an antibacterial substance in an antibacterially effective amount.

[0058] In one embodiment the antibacterial substance is prone to oxidative degradation, and the composition exhibits extended chemical and/or physical stability when packaged in an oxygen permeable container or delivery device. Such a composition can, for example, be administered by intramammary infusion for treatment and/or prevention of mastitis or other diseases of the udder in a milk-producing animal, and is efficacious against a wide variety of infectious organisms.

[0059] The novel anti-mastitis composition has a low interfacial tension in aqueous fluids, thereby increasing dispersibility of the composition in milk and udder fluids, as compared to a conventional oil based formulation. This results in rapid distribution of the composition throughout the udder and thereby allows the antibacterial substance to reach infected tissue quickly, providing an efficacious level of the antibacterial substance at a site of infection. The interfacial tension of a composition in an aqueous fluid determines the energy needed for dispersion and spreading of the composition in the fluid, as well as the energy necessary for a suspended particle in the composition to cross the oil/milk or oil/udder fluid interfacial boundary.

[0060] Preferably the composition is one that produces suitably short milkout times. Milkout time for a lactating cow is the period of time from administration of a mastitis treatment to resumption of production of saleable milk. Following administration of a composition, the concentration of active substance in milk must be reduced to a level acceptable to health organizations before the milk is deemed suitable for human consumption. A suitably short milkout time reduces monetary losses to a dairy farmer caused by a mastitis outbreak.

[0061] Preferably the composition is one that provides a low milk withholding time post calving after dry cow treatment, with no antibiotic residues in the offspring.

[0062] Preferably the composition is one that provides a zero day slaughter meat withdrawal period. This attribute is especially important since it allows a farmer to dispose of a treated cow at any time it is financially advantageous, rather than being required to keep and feed a cow for a specified amount of time after its mastitis treatment.

[0063] A composition of the invention can alternatively or in addition be useful for treatment and/or prevention of an infection of the ear, for which purpose it can be administered by infusion into the ear canal of a human, companion animal, horse,

livestock, or the like. Such a composition is efficacious against a wide variety of infectious organisms.

[0064] Thus a pharmaceutical composition as described above is provided for treatment and/or prevention of an ear infection, the composition having a low interfacial tension in an aqueous fluid, thereby increasing the dispersibility of the composition in the waxy moist environment of an ear, as compared to a conventional composition. The resulting rapid distribution of the composition throughout mucous membranes and lipid containing wax of the ear canal allows the antibacterial substance to reach infected tissue quickly, providing an efficacious level of the antibacterial substance at the site of infection. Such a pharmaceutical composition also produces a protective coating for inflamed mucous membranes of the ear.

[0065] Preferably such a composition helps to dissolve wax deposits in the ear, thus permitting better penetration of the antibacterial substance.

[0066] Preferably a composition of the invention has improved physical stability when compared to conventional oil and aqueous compositions, for example by virtue of improved composition resuspendability. A composition of the invention has been shown to cause flocculation of certain drugs, thereby improving resuspendability and eliminating the problem of suspension caking and possible delivery of a subpotent or non-efficacious dose.

[0067] Preferably a composition of the invention produces minimal to no irritation after administration.

[0068] A process is provided for preparing a pharmaceutical composition of the invention. The process comprises mixing, in any suitable order, an amphipathic oil that is water dispersible and ethanol insoluble, microcrystalline wax, a pharmaceutically acceptable non-aqueous carrier, and an antibacterial substance to provide a composition having extended chemical and/or physical stability as described herein.

[0069] Also provided is a therapeutic method of treatment or prevention of a bacterial infection in a subject, the method comprising administration of a composition as described herein to a fluid-containing organ of the subject via a natural exterior orifice of the organ, wherein upon such administration the composition disperses in the fluid. For example, the organ can be an udder of a milk-producing animal, in which case administration is by infusion or injection via a teat canal. Alternatively, the organ can be

an ear, in which case administration is by infusion or injection via the external auditory meatus of the ear.

[0070] Accordingly, in one embodiment a method is provided for treatment and/or prevention of an infectious disease of an udder, for example mastitis, in a milk producing animal, the method comprising intramammary infusion of a composition as provided herein.

[0071] More particularly, a method is provided for effecting targeted delivery of an antibacterial substance to a site of mastitis infection in a milk producing animal, the method comprising intramammary administration of a composition as provided herein, for example by infusion or injection, to the udder of the animal.

[0072] In another embodiment a method is provided for treatment and/or prevention of an infectious disease of an ear in a subject, the method comprising infusion or injection of a composition as provided herein into the ear.

[0073] More particularly, a method is provided for effecting targeted delivery of an antibacterial substance to a site of an ear infection in a subject, the method comprising infusion or injection of a composition as provided herein into the ear of the subject.

[0074] The present invention provides solutions to several long-standing problems in the art and possesses one or more advantages over compositions of prior art. Other features, advantages and benefits of the invention will be apparent from the description that follows.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0075] The invention provides a pharmaceutical composition comprising a vehicle that comprises an amphipathic oil that is water dispersible and ethanol insoluble, microcrystalline wax, and a pharmaceutically acceptable non-aqueous carrier, said vehicle having stably dispersed therein an antibacterial substance in an antibacterially effective amount. The term "ethanol insoluble" means that the amphipathic oil is essentially insoluble in ethanol at 20°C.

[0076] In a particular embodiment of the invention the antibacterial substance is prone to oxidative degradation. According to this embodiment, the composition exhibits extended chemical and/or physical stability even when packaged in an oxygen permeable container or delivery device. The term "extended chemical and/or physical stability" herein means that a composition of the invention has greater chemical and/or physical

stability than a reference composition comprising the same antibacterial substance at the same concentration. A "reference composition" in the present context means a composition lacking one or both of the amphipathic oil and the microcrystalline wax, but otherwise similar to the composition of the invention.

[0077] Oxygen permeable containers or delivery devices can be made of any suitable thermoplastic material including, but not limited to, polymers and copolymers of polystyrene, polyacrylonitrile, polyvinyl chloride, and particularly polyolefins. Polyolefins include, for example, polyethylene, polypropylene, polybutenes, polyisoprenes, polypentenes, copolymers thereof, and the like, and mixtures thereof.

[0078] Compositions for intramammary administration are commonly packaged in syringes that are provided with a cannula nozzle for insertion into the teat to allow extrusion directly into the mammary gland via the streak canal. Intramammary suspension formulations are generally prepared in thickened vehicles to prevent settling of drug particles into the cannula nozzle, which can cause nozzle plugging resulting in incomplete expulsion of the composition.

[0079] Cephalosporins are a class of antibacterial substance, many of which have a broad spectrum of activity against both gram positive and gram negative bacteria.

[0080] In an early effort to develop an intramammary suspension of the cephalosporin ceftiofur, 12.5 mg/ml ceftiofur hydrochloride was suspended in a thickened vehicle comprising 20 mg/ml glyceryl monostearate in peanut oil. Although clinically efficacious, the potency of this composition fell to below 90% of label after storage for less than 18 months at room temperature when packaged in polyethylene syringes. Oxidative degradation of ceftiofur hydrochloride was determined to be the primary cause of this potency decline. A room temperature shelf life wherein at least 90% of label potency is retained for a minimum of 24 months is desired for an intramammary suspension.

[0081] A number of ceftiofur hydrochloride suspension compositions were then prepared in a variety of thickened vehicles and packaged in oxygen permeable polyethylene syringes. Ceftiofur hydrochloride formulations at a concentration of 12.5 mg/ml were manufactured. All vehicles were based on cottonseed oil, with the following additional components:

- (1) 50 mg/ml microcrystalline wax.

- (2) 70 mg/ml microcrystalline wax + 1.0 mg/ml propyl gallate.
- (3) 100 mg/ml microcrystalline wax + 50 mg/ml Labrafil™ M-1944CS.
- (4) 40 mg/ml Gelucire™ 62/05 + 10 mg/ml Gelucire™ 33/01.
- (5) 70 mg/ml Lexemul™ AR.
- (6) 2.5 mg/ml Coagulan™ GP-1.
- (7) 10 mg/ml microcrystalline wax + 5 mg/ml Hydrofol Glycerides™ T 57L.
- (8) 30 mg/ml Drewpol™ 10-10-S.
- (9) 15 mg/ml beeswax blend.
- (10) 60 mg/ml Drewpol™ 10-10-S.
- (11) 10 mg/ml beeswax blend + 50 mg/ml Labrafil™ M-1944CS.
- (12) 100 mg/ml microcrystalline wax + 1.0 mg/ml propyl gallate.
- (13) 70 mg/ml microcrystalline wax + 100 mg/ml Labrafil™ M-1944CS.
- (14) 70 mg/ml microcrystalline wax + 100 mg/ml Labrafil™ M-1944CS + 0.2 mg/ml butylated hydroxytoluene.
- (15) 70 mg/ml microcrystalline wax + 50 mg/ml Labrafil™ M-1944CS + 1.0 mg/ml propyl gallate.
- (16) 70 mg/ml microcrystalline wax + 50 mg/ml Labrafil™ M-1944CS + 0.2 mg/ml butylated hydroxytoluene.
- (17) 50 mg/ml microcrystalline wax + 1.0 mg/ml propyl gallate.
- (18) 100 mg/ml microcrystalline wax + 100 mg/ml Labrafil™ M-1944CS + 1.0 mg/ml propyl gallate.
- (19) 100 mg/ml microcrystalline wax + 100 mg/ml Labrafil™ M-1944CS + 0.2 mg/ml butylated hydroxytoluene.
- (20) 100 mg/ml microcrystalline wax + 50 mg/ml Labrafil™ M-1944CS + 1.0 mg/ml propyl gallate.
- (21) 100 mg/ml microcrystalline wax + 50 mg/ml Labrafil™ M-1944CS + 0.2 mg/ml butylated hydroxytoluene.
- (22) 50 mg/ml microcrystalline wax + 100 mg/ml Labrafil™ M-1944CS + 0.2 mg/ml butylated hydroxytoluene.

[0082] Labrafil™ M-1944CS is an amphipathic oil that is dispersible in water and is essentially insoluble in ethanol at 20°C. Gelucire™ 62/05 and Gelucire™ 33/01 are essentially inert excipients derived from natural hydrogenated food grade fats and oils.

Lexemul™ AR is an acid stable cationic, self emulsifying glyceryl monostearate.

"Beeswax blend" refers to a blend containing white beeswax, carnauba wax and candehilla wax. Coagulan™ GP-1 is N-acyl glutamic acid diamide, an amino acid gelatinization agent for oil. Drewpol™ is a modified glyceride.

[0083] Most surprisingly, it was discovered that after 24 months storage at room temperature in oxygen permeable polyethylene syringes, only those ceftiofur hydrochloride compositions comprising both Labrafil™ M-1944CS and microcrystalline wax provided formulations that maintained at least 90% of label potency. Estimated room temperature shelf lives for the ceftiofur hydrochloride formulations comprising both Labrafil™ M-1944CS and microcrystalline wax in cottonseed oil were 2.4 to 3.7 times greater than estimated room temperature shelf lives of comparable formulations which did not contain Labrafil™ M-1944CS. Additionally, while a ceftiofur hydrochloride composition comprising Labrafil™ M-1944CS and beeswax blend in cottonseed oil, stored at room temperature, had a potency of less than 90% after storage for 24 months in oxygen permeable polyethylene syringes at room temperature, a ceftiofur hydrochloride formulation of comparable viscosity comprising Labrafil™ M-1944CS and microcrystalline wax in cottonseed oil exhibited a potency of greater than 90% of label after 24 months in the same storage conditions.

[0084] Compositions comprising a cephalosporin, an amphipathic oil that is water dispersible and ethanol insoluble, microcrystalline wax, and a non-aqueous carrier, in addition to providing extended chemical and/or physical stability, also provide efficacy against a wide variety of infectious organisms, rapid dispersion of the composition in milk and in udder fluids to achieve efficacious medicament levels at the site of infection, short milkout times for lactating cows, a zero day slaughter meat withdrawal period, short milk withholding times post calving after dry cow treatment, and minimal to no irritation after administration.

[0085] Antibacterial substances applicable to the current invention include any such substances that are effective for treatment and/or prevention of mammary disorders and/or infections of the ear. Suitable antibacterial substances include, but are not limited to, beta-lactam antibacterials such as penicillins, synthetic penicillins, cephalosporins, macrolides (such as tylosin, tilmicosin, sivlosin, erythromycin, azithromycin, spiramycin, josamycin, kitasamycin, and the like), lincosamides (such as lincomycin, clindamycin,

primycin, and the like), pleuromutilins (such as tiamulin, valnemulin, and the like), penam penicillins (such as benzyl penicillin, phenoxymethyl penicillin, coxacillin, nafcillin, methicillin, oxacillin, amoxycillin, temocillin, ticarcillin, and the like), polypeptides, penicillinase-stable penicillins, acylamino and carboxypenicillins (such as piperacillin, azlocillin, mezlocillin, carbenicillin, temocillin, ticarcillin, and the like), broader spectrum penicillins (such as streptomycin, neomycin, framycetin, gentamicin, apramycin, amikacin, spectinomycin, amoxycillin, ampicillin, and the like), polymyxins (such as polymyxin B, polymyxin E, and the like), sulfonamides (such as sulfamethazine, sulfadiazine, sulfamethoxypyridazine, sulfatrazole, and the like, alone or in combination with trimethoprim), chloramphenicol, thiamphenicol, florfenicol, tetracyclines and derivatives thereof (such as tetracycline, chlortetracycline, oxytetracycline, doxycycline, minocycline, and the like), quinolones, fluoroquinolones, tiamulin, ciprofloxacin, colistin, demeclocycline, mafenide, methacycline, norfloxacin, ofloxacin, pyrimethamine, silver sulfadiazine, sulfacetamide, sulfisoxazole, tobramycin, vancomycin, oxazolidinones (such as (S)-N-((3-(3-fluoro-4-(4-(hydroxyacetyl)-1-piperazinyl)phenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)acetamide (eperezolid), (S)-N-((3-(3-fluoro-4-(4-(morpholinyl)phenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)acetamide (linezolid), N-((5S)-3-(3-fluoro-4-(4-(2-fluoroethyl)-3-oxy-1-piperazinyl)phenyl)-2-oxy-5-oxazolidinyl)methyl)acetamide, (S)-N-((3-(5-(3-pyridyl)thiophen-2-yl)-2-oxy-5-oxazolidinyl)methyl)acetamide, (S)-N-((3-(5-(4-pyridyl)pyrid-2-yl)-2-oxy-5-oxazolidinyl)methyl)acetamide hydrochloride, and the like), aminoglycosides and aminocyclitols, amphenicol, ansamycin, carbapenem, cephamycin, vancomycin, monobactam, oxacephem, systemic antibacterials (such as 2,4-diaminopyrimidine), nitrofurans sulfones, marbofloxacin, and the like, and combinations thereof.

[0086] It should be understood that any reference herein to a particular drug compound includes tautomers, stereoisomers, enantiomers, salts, hydrates, and prodrugs of that compound and is not specific to any one solid state form of the drug.

[0087] Preferred antibacterial agents of the current invention are cephalosporins including, but not limited to, ceftiofur hydrochloride, ceftiofur crystalline free acid, ceftiofur sodium, other ceftiofur salts, cephalixin, cephradine, cefquinome, cephacetrile, cephalonium, cefuroxime, cefazidime, cefoperazone, crystalline sodium cephamefthcarboxylate, crystalline cephem heptahydrate, crystalline cephalosporin di- or

tri-hydrate, cephadroxil monohydrate, cephalozin sodium monohydrate, cefiximine, cefixime, ceftizoxime, ceftriaxone, crystalline o-formylcefamandole, salts of 3-acetoxymethyl-7-(iminocetamido)-cephalosporamic acid derivatives, crystalline monohydrate of 7-(D-alpha-amino-alpha-(p-hydroxyphenyl)acetamino)-3-methyl-3-cephem-1-carboxylic acid, crystalline hydrochloride salt of syn-7-((2-amino-1-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl)amino)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid, crystalline cephem acid addition salts, crystalline (pivaloyloxy)methyl 7-beta-(2-(2-amino-4-thiazolyl)acetamido)-3-(((1-(2-(dimethylamino)ethyl)-1H-tetrazol-5-yl)thio)methyl)-3-cephem-4-carboxylate, crystalline cephalixin, crystalline cephalixin monohydrate, crystalline 7-(D-2-naphthylglycylamino)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid tetrahydrate, and the like. Examples of cephalosporin antibiotic compounds are disclosed in the patents and publications listed below, each of which is individually incorporated herein by reference.

- [0088] U.S. Patent No. 3,531,481 to Pfeiffer.
- [0089] U.S. Patent No. 4,006,138 to Yang.
- [0090] U.S. Patent No. 4,104,470 to Cise & Osborne.
- [0091] U.S. Patent No. 4,298,732 to Stables.
- [0092] U.S. Patent No. 4,318,852 to Heitman *et al.*
- [0093] U.S. Patent No. 4,400,503 to Yang.
- [0094] U.S. Patent No. 4,442,101 to Ichihashi *et al.*
- [0095] U.S. Patent No. 4,464,367 to Labecuw & Montpellier.
- [0096] U.S. Patent No. 4,474,780 to Daugherty.
- [0097] U.S. Patent No. 4,504,657 to Bouzard *et al.*
- [0098] U.S. Patent No. 4,555,404 to Nishihata *et al.*
- [0099] U.S. Patent No. 4,616,080 to Chou & Lakin.
- [0100] U.S. Patent No. 4,624,948 to Durckheimer.
- [0101] U.S. Patent No. 4,692,519 to Naito *et al.*
- [0102] U.S. Patent No. 4,812,561 to Hamashima *et al.*
- [0103] U.S. Patent No. 4,820,833 to Crisp *et al.*
- [0104] U.S. Patent No. 4,877,782 to Cazors & Koahy.
- [0105] U.S. Patent No. 4,898,938 to Marsili.
- [0106] U.S. Patent No. 4,902,683 to Amin & Campbell.

- [0107] U.S. Patent No. 4,912,211 to Bonfanti.
- [0108] U.S. Patent No. 4,912,212 to Ochiai *et al.*
- [0109] U.S. Patent No. 4,933,443 to Hamashima *et al.*
- [0110] U.S. Patent No. 4,937,330 to Sacks *et al.*
- [0111] U.S. Patent No. 4,973,684 to Ochiai *et al.*
- [0112] U.S. Patent No. 5,017,380 to Hamashima *et al.*
- [0113] U.S. Patent No. 5,079,007 to Putman.
- [0114] U.S. Patent No. 5,103,012 to Heymes & Lutz.
- [0115] U.S. Patent No. 5,143,137 to Cazers *et al.*
- [0116] U.S. Patent No. 5,721,359 to Dunn *et al.*
- [0117] U.S. Patent No. 5,736,151 to Foster & Kiefer.
- [0118] European Patent No. 0 278 656.
- [0119] Canadian Patent Application No. 2,018,794.
- [0120] Chemical Abstracts 84:184895j (1976).
- [0121] Chemical Abstracts 97:38761q (1982).
- [0122] Chemical Abstracts 110:212490z (1989).
- [0123] The most preferred cephalosporins for use according to the present invention are ceftiofur and pharmaceutically acceptable salts thereof.
- [0124] Where the antibiotic is ceftiofur or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a preferred concentration range in a composition of the invention is about 1 to about 1000 mg/ml, more preferably about 5 to about 750 mg/ml, and still more preferably about 10 to about 100 mg/ml. For antibacterials other than ceftiofur, suitable concentration ranges that are antibacterially equivalent can be determined by one of skill in the art based upon published data.
- [0125] The term "amphipathic oil" is defined as a substance with a distinctly polar region and a distinctly non-polar region. Structurally these two regions of the amphipathic oil are sufficiently far apart that the unique properties of the two regions are distinctly separate.
- [0126] Amphipathic oils applicable to the current invention include all amphipathic oils that are water dispersible and ethanol insoluble.
- [0127] Preferred such amphipathic oils are polyglycolized glycerides prepared by an alcoholysis reaction of natural triglycerides with polyethylene glycols, and examples

include, but are not limited to, the following Gattefossé oils or substantially equivalent oils from another manufacturer: Labrafil™ M-1944CS, Labrafil™ M-1966CS, Labrafil™ M-1969CS, Labrafil™ M-1980CS, Labrafil™ M-2125CS, Labrafil™ WL-2609BS, Labrafil™ ISO, and combinations thereof.

[0128] Still more preferred amphipathic oils are polyglycolized glycerides prepared as above, comprising a main fatty acid component of either oleic acid or linoleic acid, and examples include, but are not limited to, the following Gattefossé oils or substantially equivalent oils from another manufacturer: Labrafil™ M-1944CS, Labrafil™ M-1966CS, Labrafil™ M-1969CS, Labrafil™ M-1980CS, Labrafil™ M-2125CS, Labrafil™ WL-2609BS, and combinations thereof.

[0129] Still more preferred amphipathic oils are polyglycolized glycerides prepared as above, comprising a main fatty acid component of oleic acid, and examples include, but are not limited to, the following Gattefossé oils or substantially equivalent oils from another manufacturer: Labrafil™ M-1944CS, Labrafil™ M-1966CS, Labrafil™ M-1980CS, and combinations thereof.

[0130] The most preferred amphipathic oil is pegicol 5-oleate, for example Labrafil™ M-1944CS of Gattefossé Corporation.

[0131] A preferred concentration range for the amphipathic oil in a composition of the invention is about 0.01% to about 99% weight/volume, more preferably about 1% to about 80% weight/volume, and still more preferably about 3% to about 25% weight/volume.

[0132] Microcrystalline wax is as defined for example in Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed. or in National Formulary, 19th ed. (NF 19) and can be obtained from a number of manufacturers including Witco Corporation.

[0133] A preferred concentration range for microcrystalline wax in a composition of the invention is about 0.01% to about 50% weight/volume, more preferably about 1% to about 40% weight/volume, and still more preferably about 3% to about 15% weight/volume.

[0134] Pharmaceutically acceptable non-aqueous carriers of the invention can be fully saturated, or partially or fully unsaturated. Examples of non-aqueous carriers include, but are not limited to, vegetable oils (such as cottonseed oil, corn oil, sesame oil, soybean oil, olive oil, fractionated coconut oils, peanut oil, sunflower oil, safflower oil,

almond oil, avocado oil, palm oil, palm kernel oil, babassu oil, beechnut oil, linseed oil, rape oil, and the like), mineral oils, synthetic oils, and combinations thereof. Examples of fully saturated non-aqueous carriers include, but are not limited to, esters of medium to large chain fatty acids (such as fatty acid triglycerides with a chain length of about C_6 to about C_{24}). Mixtures of fatty acids are split from the natural oil (for example coconut oil palm kernel oil, babassu oil, or the like) and are refined. In some embodiments, about C_6 to about C_{12} fatty acid medium chain triglycerides are useful. An illustrative saturated non-aqueous carrier comprises capric acid (about 20% to about 45% by weight of the carrier) and caprylic acid (about 45% to about 80% by weight of the carrier). Other fully saturated non-aqueous carriers include, but are not limited to, saturated coconut oil (which typically includes a mixture of lauric, myristic, palmitic, capric and capric acids), including those sold under the Miglyol™ trademark from Huls and bearing trade designations 810, 812, 829, and 840). Also noted are the NeoBee™ products sold by Drew Chemicals. Isopropyl myristate is another example of a non-aqueous carrier useful in compositions of the invention. Examples of synthetic oils include triglycerides, and propylene glycol diesters of saturated or unsaturated fatty acids having from 6 to 24 carbon atoms such as, for example hexanoic acid, octanoic (caprylic), nonanoic (pelargonic), decanoic (capric), undecanoic, lauric, tridecanoic, tetradecanoic (myristic), pentadecanoic, hexadecanoic (palmitic), heptadecanoic, octadecanoic (stearic), nonadecanoic, heptadecanoic, eicosanoic, heneicosanoic, docosanoic, and lignoceric acids, and the like. Examples of unsaturated carboxylic acids include oleic, linoleic, and linolenic acids, and the like. It is understood that the non-aqueous carrier can comprise the mono-, di-, and triglyceryl esters of fatty acids or mixed glycerides and/or propylene glycol diesters wherein at least one molecule of glycerol has been esterified with fatty acids of varying carbon atom length. A non-limiting example of a "non-oil" of the present invention is polyethylene glycol.

[0135] Preferred non-aqueous carriers are selected from the group consisting of cottonseed oil, corn oil, peanut oil, sesame oil, soybean oil, olive oil, sunflower oil, safflower oil, almond oil, avocado oil, palm oil, palm kernel oil, babassu oil, beechnut oil, linseed oil, rape oil, and fractionated coconut oil.

[0136] The most preferred non-aqueous carrier is cottonseed oil. By way of example cottonseed oil is available in a preparation of 70% unsaturated fatty acids from Sigma

Chemical Co.

[0137] A preferred concentration range for the non-aqueous carrier in a composition of the invention is about 0.5% to about 99% weight/volume, more preferably about 10% to about 95% weight/volume, and still more preferably about 40% to about 90% weight/volume.

[0138] A composition of the invention can be admixed with any conventional pharmaceutical additive which does not deleteriously react with the composition, including, but not limited to, antioxidants, preservatives, stabilizers, wetting agents, lubricants, emulsifiers, salts for influencing osmotic pressure, coloring agents, alcohols, buffering agents, other conventional pharmaceutical additives, and combinations thereof. Examples include, but are not limited to, tocopherols, ascorbyl palmitate, butyl hydroxyanisole, butyl hydroxytoluene, benzoic acid, benzoic acid derivatives, ethylenediamine, sodium bisulfite, sulfur dioxide, maleic acid, propyl gallate, magnesium stearate, talc, silicic acid, carbohydrates (such as lactose, amylose, and starch), and combinations thereof.

[0139] Methods of administration of a composition of the invention are described herein as involving "infusion" or an "infusing" step. The terms "infusion" and "infusing" herein refer to a process of delivering a liquid composition directly into a fluid-containing organ, and encompass injection, for example using a syringe, that is completed within a very short space of time as well as more prolonged delivery.

[0140] A composition of the invention can be administered for treatment or prevention of mastitis by inserting the cannula nozzle of a mastitis syringe into the external orifice of the streak canal of an udder of a milk producing animal and infusing the composition into the udder.

[0141] A composition of the invention can be administered for treatment or prevention of an ear infection by inserting the nozzle of an ear syringe, otic drop dispenser, or other appropriate otic delivery device into the external auditory canal of the ear of a subject and infusing the composition into the ear.

[0142] It will be appreciated that the preferred amounts of compositions to be administered in a specific case will vary according to the specific composition being utilized, the mode of application, the particular situs and organism being treated, and other factors. Dosages for a given purpose can be determined using conventional

considerations, for example, by customary comparison of the differential activities of the subject compositions and of a known agent, e.g., by means of an appropriate conventional pharmaceutical protocol.

[0143] An illustrative suspension of the invention containing as the antibacterial substance ceftiofur hydrochloride has the following composition:

antibacterial substance	1-1000 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	0.01-99%
microcrystalline wax	0.01-50%
cottonseed oil	0.5-99%

(all percentages are weight/volume).

EXAMPLES

[0144] The following examples illustrate aspects of the present invention but should not be construed as limitations.

Example 1

[0145] A suspension to be administered by intramammary infusion for treatment and/or prevention of lactating cow mastitis was prepared having the following composition:

ceftiofur hydrochloride (micronized)	12.5 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	50 mg/ml
microcrystalline wax NF	70 mg/ml
cottonseed oil NF	q.s.

[0146] The microcrystalline wax and approximately 27% of the total amount of the cottonseed oil were heated to 85-98°C with mixing, in a kettle. The balance of the cottonseed oil was heated to 85-98°C with mixing, in a manufacturing tank. After the microcrystalline wax was completely melted the microcrystalline wax/cottonseed oil mixture in the kettle was transferred to the manufacturing tank containing cottonseed oil and mixed thoroughly. The resulting mixture was cooled to 38-45°C and the Labrafil™ M-1944CS was added to the manufacturing tank with mixing to form a vehicle. The ceftiofur hydrochloride was then added to the vehicle and the resulting composition was mixed to form a uniform suspension. The suspension was screened and filled into 12 ml high density polyethylene mastitis syringes. The packaged product was terminally

sterilized by gamma irradiation at a dose of 25–40 kGy.

[0147] The interfacial tension of the above suspension was determined using the drop volume technique by comparison with that of a reference suspension prepared with 70 mg/ml microcrystalline wax in cottonseed oil but without Labrafil™ M-1944CS. The interfacial tension of the suspension containing both Labrafil™ M-1944Cs and microcrystalline wax in cottonseed oil was 3.4 times lower than that of the reference suspension.

Example 2

[0148] A suspension to be administered by intramammary infusion for treatment and/or prevention of lactating cow mastitis was prepared having the following composition:

ceftiofur hydrochloride (micronized)	12.5 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	50 mg/ml
microcrystalline wax NF	100 mg/ml
cottonseed oil NF	q.s.

[0149] The microcrystalline wax and cottonseed oil were heated to 85–98°C with mixing, in a manufacturing tank. After the microcrystalline wax was completely melted the mixture was cooled to 38–45°C and the Labrafil™ M-1944CS was added to the manufacturing tank with mixing. Cefotiofur hydrochloride was then added to the resulting vehicle and mixed to form a uniform suspension. The suspension was screened and filled into 12 ml high density polyethylene mastitis syringes. The packaged product was terminally sterilized by gamma irradiation at a dose of 25–40 kGy.

[0150] The interfacial tension of the above suspension was determined using the drop volume technique by comparison with that of a reference suspension prepared with 100 mg/ml microcrystalline wax in cottonseed oil but without Labrafil™ M-1944CS. The interfacial tension of the suspension containing both Labrafil™ M-1944Cs and microcrystalline wax in cottonseed oil was 4.0 times lower than that of the reference suspension.

Example 3

[0151] A suspension to be administered by intramammary infusion for treatment and/or prevention of lactating cow mastitis was prepared having the following

composition:

ceftiofur hydrochloride (micronized)	12.5 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	200 mg/ml
microcrystalline wax NF	100 mg/ml
cottonseed oil NF	<i>q.s.</i>

[0152] The microcrystalline wax and cottonseed oil were heated to 85–98°C with mixing, in a manufacturing tank. After the microcrystalline wax was completely melted the mixture was cooled to 38–45°C and Labrafil™ M-1944CS was added to the manufacturing tank with mixing. The ceftiofur hydrochloride was then added to the resulting vehicle and mixed to form a uniform suspension. The suspension was screened and filled into 12 ml high density polyethylene mastitis syringes. The packaged product was terminally sterilized by gamma irradiation at a dose of 25–40 kGy.

[0153] The interfacial tension of the above suspension was determined using the drop volume technique by comparison with that of a reference suspension prepared with 100 mg/ml microcrystalline wax in cottonseed oil but without Labrafil™ M-1944CS. The interfacial tension of the suspension containing both Labrafil™ M-1944CS and microcrystalline wax in cottonseed oil was more than 28 times lower than that of the reference suspension.

Example 4

[0154] A suspension to be administered by intramammary infusion for treatment and/or prevention of lactating and dry cow mastitis is prepared having the following composition:

ceftiofur crystalline free acid (micronized)	25.0 mg/ml
Labrafil™ M-1966CS	100 mg/ml
microcrystalline wax NF	50 mg/ml
corn oil NF	<i>q.s.</i>

[0155] The microcrystalline wax and the corn oil are heated to 85–98°C with mixing, in a manufacturing tank. After the microcrystalline wax is completely melted, the mixture is cooled to 30–45°C and the Labrafil™ M-1966CS is added to the manufacturing tank with mixing. The ceftiofur crystalline free acid is added to the vehicle and mixed to form a uniform suspension. The suspension is screened and filled into 12 ml high density polyethylene mastitis syringes. The packaged product is

terminally sterilized by gamma irradiation at a dose of 25–40 kGy.

Example 5

[0156] A suspension to be administered by otic infusion for treatment and/or prevention of canine otitis externa is prepared having the following composition:

ceftiofur hydrochloride (micronized)	25 mg/ml
Labrafil™ M-1980CS	500 mg/ml
microcrystalline wax NF	1.0 mg/ml
propyl gallate	1.0 mg/ml
mineral oil	<i>q.s.</i>

[0157] The microcrystalline wax and approximately 27% of the total amount of the mineral oil are heated to 85–98°C with mixing, in a kettle. The balance of the mineral oil is heated to 85–98°C with mixing, in a manufacturing tank. After the microcrystalline wax is completely melted, the microcrystalline wax/mineral oil mixture in the kettle is transferred to the manufacturing tank containing mineral oil and mixed thoroughly. The resulting mixture is cooled to 38–45°C and the Labrafil™ M-1980CS is added to the manufacturing tank with mixing. The ceftiofur hydrochloride is then added to the resulting vehicle and mixed to form a uniform suspension. The suspension is screened and filled into 20 ml polypropylene containers.

Example 6

[0158] A suspension to be administered by intramammary infusion for treatment and/or prevention of dry cow mastitis was prepared having the following composition:

ceftiofur hydrochloride (micronized)	50 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	50 mg/ml
microcrystalline wax NF	70 mg/ml
cottonseed oil NF	<i>q.s.</i>

[0159] The microcrystalline wax and approximately 27% of the total amount of the cottonseed oil were heated to 85–98°C with mixing, in a kettle. The balance of the cottonseed oil was heated to 85–98°C with mixing, in a manufacturing tank. After the microcrystalline wax was completely melted the microcrystalline wax/cottonseed oil mixture in the kettle was transferred to the manufacturing tank containing cottonseed oil and mixed thoroughly. The resulting mixture was cooled to 38–45°C and the Labrafil™

M-1944CS was added to the manufacturing tank with mixing. The ceftriaxone hydrochloride was then added to the resulting vehicle and mixed to form a uniform suspension. The suspension was screened and filled into 12 ml high density polyethylene mastitis syringes. The packaged product was terminally sterilized by gamma irradiation at a dose of 25–40 kGy.

Example 7

[0160] A suspension to be administered by intramammary infusion for treatment and/or prevention of lactating cow mastitis is prepared having the following composition:

ceftriaxone sodium (micronized)	20 mg/ml
Labrafil™ WL-2609BS	75 mg/ml
microcrystalline wax NF	100 mg/ml
Miglyol™ 812	q.s.

[0161] The microcrystalline wax and approximately 30% of the total amount of the Miglyol™ 812 are heated to 85–98°C with mixing, in a kettle. The balance of the Miglyol™ 812 is heated to 85–98°C with mixing, in a manufacturing tank. After the microcrystalline wax is completely melted the microcrystalline wax/Miglyol™ 812 mixture in the kettle is transferred to the manufacturing tank containing the Miglyol™ 812 and mixed thoroughly. The resulting mixture is cooled to 38–45°C and the Labrafil™ WL-2609BS is added to the manufacturing tank with mixing. The ceftriaxone sodium is added to the resulting vehicle and mixed to form a uniform suspension. The suspension is screened and filled into 12 ml high density polyethylene mastitis syringes. The packaged product is terminally sterilized by gamma irradiation at a dose of 25–40 kGy.

[0162] The invention having been described in detail and by reference to the preferred embodiments thereof, it will be apparent that modifications and variations are possible without departing from the scope of the appended claims.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A pharmaceutical composition comprising a vehicle that comprises (a) an amphipathic oil that is water dispersible and ethanol insoluble, (b) microcrystalline wax, and (c) a pharmaceutically acceptable non-aqueous carrier; said vehicle having stably dispersed therein an antibacterial substance in an antibacterially effective amount.
2. The composition of Claim 1 wherein the antibacterial substance is an oxazolidinone selected from the group consisting of eperezolid, linezolid, N-((5S)-3-(3-fluoro-4-(4-(2-fluoroethyl)-3-oxo-1-piperazinyl)phenyl-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)acetamide, (S)-N-(3-(5-(3-pyridyl)thiophen-2-yl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)acetamide and (S)-N-(3-(5-(4-pyridyl)pyrid-2-yl)-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl)acetamide hydrochloride.
3. The composition of Claim 1 wherein the antibacterial substance is a cephalosporin selected from the group consisting of ceftiofur and salts thereof, cephalixin, cephadrine, cefquinome, cephacetrile, cephalonium, cefuroxime, cefazidime, cefoperazone, sodium cephemethicarboxylate, cephem heptahydrate, cephalosporin di- and tri-hydrate, cephadroxil monohydrate, cephalolin sodium monohydrate, cefixime, cefixime, ceftiofur, ceftriaxone, o-formylcefamandole, salts of 3-acetoxymethyl-7-(iminocetamido)-cephalosporanic acid derivatives, monohydrate of 7-(D- α -amino- α -(p-hydroxyphenyl)acetamino)-3-methyl-3-cephem-1-carboxylic acid, hydrochloride salt of syn-7-((2-amino-1-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl)-amino)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid, crystalline cephem acid addition salts, (pivaloyloxy)methyl-7-beta-(2-(2-amino-4-thiazolyl)acetamido)-3-(((1-(2-(dimethylamino)ethyl)-1H-tetrazol-5-yl)thio)methyl)-3-cephem-4-carboxylate, cephalixin, cephalixin monohydrate, 7-(D-2-naphthylglycylamino)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid tetrahydrate, tautomers, stereoisomers, enantiomers, salts, hydrates and prodrugs thereof, and combinations thereof.
4. The composition of Claim 1 wherein the antibacterial substance is selected from the group consisting of ceftiofur and pharmaceutically acceptable salts thereof, and combinations thereof.
5. The composition of any of the preceding claims wherein the amphipathic oil is a

polyglycolized glyceride prepared by an alcoholysis reaction of natural triglycerides with polyethylene glycols.

6. The composition of Claim 6 wherein the polyglycolized glyceride comprises a main fatty acid component of oleic acid or linoleic acid.
7. The composition of any of the preceding claims wherein the non-aqueous carrier is selected from the group consisting of vegetable oils, mineral oils, medium to long chain fatty acids and alkyl esters thereof, propylene glycol di-esters of medium to long chain fatty acids, mono-, di-, and triglyceryl esters of fatty acids, polyethylene glycols, and combinations thereof.
8. The composition of any of the preceding claims wherein the amphipathic oil constitutes about 0.01% to about 99%, preferably about 1% to about 80%, and more preferably about 3% to about 25% weight/volume of the composition.
9. The composition of any of the preceding claims wherein the microcrystalline wax constitutes about 0.01% to about 50% , preferably about 1% to about 40%, and more preferably about 3% to about 15% weight/volume of the composition.
10. The composition of any of the preceding claims wherein the non-aqueous carrier constitutes about 0.5% to about 99%, preferably about 10% to about 95%, and more preferably about 40% to about 90% weight/volume of the composition.
11. An article of manufacture comprising a container or delivery device having an oxygen permeable wall, and having contained therein a composition of any of the preceding claims.
12. The article of Claim 12 wherein the composition exhibits extended chemical and/or physical stability by comparison with an otherwise similar reference composition lacking one or both of the amphipathic oil and the microcrystalline wax.
13. A method of treatment or prevention of a bacterial infection in a subject, the method comprising administration of a composition of any of Claims 1 to 11 to a fluid-containing organ of the subject via a natural exterior orifice of the organ, wherein upon said administration the composition disperses in said fluid.
14. The method of Claim 14 wherein said bacterial infection is present in an udder of a

milk-producing animal and wherein said administration is by intramammary infusion.

15. The method of Claim 15 wherein said bacterial infection is manifested as mastitis.
16. The method of Claim 14 wherein said bacterial infection is present in an ear and wherein said administration is by otic infusion or injection.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DISPERSABLES

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica estable que comprende un agente antibacteriano, en particular a una composición que es fácilmente dispersable en fluidos corporales. La invención también se refiere a un procedimiento para preparar tal composición y a un procedimiento de tratamiento y/o prevención de enfermedades producidas por infección bacteriana en un órgano que contiene fluido tal como una ubre de un animal productor de leche o un oído, que comprende la administración de la composición al órgano que contiene fluido.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La mastitis es una inflamación de la glándula mamaria de animales productores de leche, por ejemplo las vacas lecheras, la mayoría de las veces producida por infección bacteriana. Las bacterias entran a través del conducto del pezón del animal y pueden producir mastitis aguda, clínica o subclínica. Se han documentado por encima de 135 organismos como patógenos causantes de la mastitis bovina. Tres de los grupos principales de patógenos son cocos gram positivos, bacilos gram negativos y bacilos gram positivos. La higiene, los factores ambientales y las alteraciones metabólicas que derivan de la alta producción de leche se combinan para crear condiciones favorables a la aparición de mastitis. Un incremento del recuento de células somáticas, asociado a mastitis, se correlaciona positivamente con infección y se correlaciona negativamente con la producción de leche. Frecuentemente, una vaca infectada se debe retirar del rebaño y secarse. La mastitis a menudo afecta a una vaca durante su vida entera salvo que la enfermedad se trate

apropiadamente, y en casos extremos un animal puede llegar a estar tan gravemente afectado que muere. La media de las tasas de infección está entre 10% y 30% de las vacas en un rebaño típico, con pérdidas por vaca variando entre 185 \$ a 250 \$ por vaca al año. Económicamente la mastitis bovina es la
5 enfermedad de mayor coste de la industria lechera, con pérdidas estimadas en dos mil millones de dólares anualmente sólo en los Estados Unidos. La mayoría de estas pérdidas se debe a una reducción en la producción de leche.

Se conoce bien la administración intramamaria de composiciones que comprenden un antibiótico para el tratamiento y la prevención de mastitis en los
10 animales productores de leche. Varias composiciones adecuadas para dicha administración se formulan en portadores a base de agua.

Por ejemplo, la solicitud de patente británica N° 2.273.655 describe composiciones para uso intramamario que comprenden un antibiótico insoluble en una suspensión acuosa para tratamiento de mastitis.

15 La publicación de patente internacional N° WO 95/31180 describe una composición que comprende el antibiótico cloxacilina benzatina en una base acuosa, y adicionalmente una composición de cierre del pezón, en inyectores para aplicación intramamaria.

La solicitud de patente europea N° 0 797 888 describe una composición
20 veterinaria en forma de un gel acuoso que contiene un agente antibacteriano, útil para administración intramamaria para la prevención y tratamiento de mastitis.

Sin embargo, la estabilidad química de muchos antibióticos está severamente limitada en las composiciones a base de agua. Por lo tanto,
25 también se han desarrollado numerosas formulaciones a base de aceite para el

tratamiento y/o prevención de mastitis.

La solicitud de patente británica N° 1.456.349 describe una composición de un medicamento antimastitis dispersado en un vehículo gelificado que comprende un aceite mineral o aceite vegetal no secante, semisecante o
5 secante o una mezcla de los mismos, diferente de una mezcla de aceites vegetales secantes y semisecantes, y entre 0,5% y 5% en peso de un éster de ácido graso derivado de un ácido monocarboxílico saturado o insaturado que tiene entre 12 y 20 átomos de carbono, y glicerina, propilenglicol, un alcohol mono- o dihidrico que tiene entre 1 y 12 átomos de carbono, o un
10 polietilenglicol que tiene un peso molecular entre 200 y 6000. Dicha composición se dice que proporciona una corta duración de la ausencia de leche vendible.

La solicitud de patente europea N° 0 058 015 describe una formulación intramamaria que comprende isoxazolil penicilina y rifampicina en un vehículo
15 aceptable. Esta formulación se dice que elimina sustancialmente los estafilococos intracelulares.

La patente de Estados Unidos N° 5.342 612 de Daley y col., describe una composición que comprende una cantidad potenciadora o aseguradora de un tensioactivo acuoso en combinación con un factor de necrosis tumoral, en la
20 que el tensioactivo es esteroil, n-docecilglucósido, n-metilglucamida de decanollo, B-D-maltósido de dodecilo o n-metilglucamida de octanollo. Dicha composición se dice que proporciona un tratamiento eficaz para la mastitis con un desecho de leche mínimo.

La patente de Estados Unidos N° 4.073 920 de Dowrick describe una
25 composición intramamaria que comprende una suspensión de una penicilina

sintética semisólida en un portador oleoso que comprende triglicéridos o propilenglicol diésteres de ácidos grasos que contienen 8 – 10 átomos de carbono. Dicha composición se dice que proporciona una corta duración de la ausencia de leche vendible y buena estabilidad y vida útil.

- 5 La patente de Estados Unidos N° 5.064.815 de Szentmiklosi y col. se refiere a un gel básico coloidal que contiene primicina que comprende entre 5 y 30% de primicina y 95 - 70% de N-metil-2-pirrolidona.

La publicación de patente internacional N° WO 88/01504 describe una infusión intramamaria que comprende una primera dosificación unitaria que
10 comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una sustancia activa contra la infección mamaria, y una segunda dosificación unitaria, opcional, de sustancia activa, cuyas partículas están microencapsuladas en el interior de una membrana capaz de degradarse.

La publicación de patente internacional N° WO 87/03876 describe una
15 composición veterinaria para el tratamiento de trastornos mamarios y queratoconjuntivitis que comprende benzatina cefalotina y un vehículo veterinariamente aceptable.

La solicitud de patente británica N° 2.273.443 describe una composición para tratar mastitis, que comprende un antibacteriano y un cierre hermético que
20 comprende un gel de polietileno.

La solicitud de patente británica N° 2.273.441 describe una composición para tratar mastitis, que comprende un antibacteriano y un cierre hermético que comprende una base de gel que contiene una sal de metal pesado.

La solicitud de patente británica N° 1.089.523 describe una composición
25 que comprende un antibiótico en una base viscosa hidrófoba o de gel, y que

comprende además al menos 10% en peso de un compuesto sólido, finamente dividido, fisiológicamente inocuo, soluble en agua, no gelificante de tamaño medio de partícula por debajo de 150 micrones.

La patente de Estados Unidos N° 4.011.312 de Reuter y Tsuk describe
5 una forma de dosificación de liberación prolongada para el tratamiento de mastitis que consta de un agente antimicrobiano dispersado en una matriz de poliésteres de bajo peso molecular de ácidos glicólico y láctico, y configurado en forma de una sonda cilíndrica para inserción en el conducto del pezón.

La patente de británica N° 1.589.917 describe una composición que
10 comprende una sal de sodio cristalina de éster metílico del ácido clavulánico y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los altos niveles en tejido de medicamento se dice que se producen después de la administración.

La solicitud de patente europea N° 0 271 306 describe un procedimiento de tratamiento de trastornos mamarios que comprende la administración de un
15 antibacteriano en forma de partículas, al menos 65% de las cuales tienen un tamaño en el intervalo entre 0 y 5 micrones, suspendido en un portador oleoso hidrófobo que comprende un aceite y un agente gelificante. Se dice que se logra la liberación prolongada del medicamento.

La patente de Estados Unidos N° 4.172.138 de Rhodes describe una
20 infusión de una sal de penicilina de solubilidad limitada en una base de liberación lenta, opcionalmente con neomicina.

La patente de Estados Unidos N° 3.636.194 de Parizeau describe una composición para tratar mastitis mediante infusión intramamaria, que comprende un antibiótico, un aceite vegetal, una fracción soluble en alcohol de
25 material fosfolipídico de lecitina natural para promover la dispersión del aceite

en leche, seleccionándose el fosfolípido entre el grupo constituido por fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina y las mezclas de los mismos y presentes en una cantidad de al menos 0,25% en dicho aceite. Dichas composiciones se dice que proporcionan una dispersión rápida en la leche y una corta duración
5 de la ausencia de leche vendible.

La solicitud de patente de británica N° 1.181.527 describe una composición para tratar la mastitis que comprende una sustancia activa y una base oleosa farmacéuticamente aceptable, conteniendo dicha composición material fosfolípido que consta sustancialmente y enteramente de material
10 soluble en alcohol para promover la dispersión de la composición en la leche.

La solicitud de patente europea N° 0 222 712 describe una composición que contiene uno o más agentes antimicrobianos dispersados en un aceite constituida por una mezcla de triglicéridos de ácido palmítico y esteárico junto con alcohol cetílico polioxietilenado y alcohol estearílico, y mantenida en un
15 medio oleoso de extracción mineral, vegetal, sintética o mixta. Dichas composiciones se dice que aceleran la liberación del agente antimicrobiano en la ubre, mejorando su potencial biológico y reduciendo la duración de la ausencia de leche vendible.

Un folleto del producto Labrafil (Notice OL 0050/5ª edición) de
20 Gattefossé Corporation contiene un extracto de una tesis de Valette (1957), describiendo las características de Labrafil™ M-1944CS en el conducto del oído. La misma tesis describe un experimento que implica la inyección de Labrafil™ M-1944CS mezclado con violeta de genciana en un pezón de vaca. Se mostró que el Labrafil™ humedecía la superficie entera de la sección
25 parenquimatosa mamaria y alcanzaba el ganglio retromamario.

Las formulaciones no acuosas en aerosol para mastitis se describen en las patentes citadas individualmente más adelante.

Patente de Estados Unidos N° 3.135.658.

Patente de Estados Unidos N° 3.144.386.

5 Patente de Estados Unidos N° 3.347.743.

Patente canadiense N° 670.254.

Patente británica N° 980.282.

Además, los aceites anfipáticos que son dispersables en agua se han utilizado en la preparación de numerosas composiciones farmacéuticas no
10 desarrolladas específicamente para tratamiento intramamario y/o prevención de mastitis.

La solicitud de patente europea N° 0 982 035 describe una solución transparente sin alcohol que comprende una ciclosporina en un medio de vehículo hidrófilo que comprende propilenglicol, un producto de
15 transesterificación de un triglicérido de aceite vegetal natural y un polialquilenpoliol, un producto de aceite de ricino hidrogenado polioxietileno y triacetina.

La publicación de la patente internacional N° WO 00/48571 describe una composición dispersable espontáneamente para administración oral que
20 comprende N-benzoil-estaurosporina, un tensioactivo seleccionado entre el grupo constituido por un aceite de ricino polioxietileno, un polioxietileno alquil éter y un polisorbato y un aceite vegetal etoxilado transesterificado en forma de un co - tensioactivo.

La patente de Estados Unidos N° 5.314.685 de Tyle y col., describe un
25 procedimiento para elaborar una formulación anhidra mediante la preparación

51
57

de una fase hidrófila anhidra que comprende al menos un portador hidrófilo que solubiliza al menos un agente lipófilo farmacéuticamente activo, la preparación de una fase oleosa que comprende al menos un componente oleoso que es parcialmente miscible con el al menos un portador hidrófobo y la combinación
5 de la fase oleosa con la fase hidrófila anhidra para formar la formulación anhidra.

La patente europea N° 0 356 325 describe una composición farmacéutica para administración oral, tópica o parenteral que contiene un agente activo escasamente soluble en agua en una cantidad tan alta como
10 25% y al menos un glicérido gelificado con al menos un polímero de celulosa.

La publicación de patente internacional N° WO 96/06598 describe composiciones farmacéuticas para administración en aerosol que comprende un medicamento, un propulsor no clorofluorocarbonado y un glicérido poliglicolizado o derivado de los mismos.

15 La patente de Estados Unidos N° 5.614.491 se refiere a una preparación líquida para administración oral y parenteral que comprende una ciclosporina, un monoéster de ácido graso polioxietilenado y un (os) alcohol (es) monohídrico (s) o polihídrico (s).

La publicación de la patente internacional N° WO 99/61025 describe
20 preconcentrados de microemulsiones con una antagonista de sustancia P de piperidina.

La patente de Estados Unidos N° 6.054.136 describe composiciones capaces de formar una microemulsión, que comprenden un principio activo, una fase lipófila que consiste en una mezcla de ésteres de ácidos grasos y
25 glicéridos, un tensioactivo, un cotensioactivo, y una fase hidrófila.

58
58

La publicación de la patente internacional N° WO 99/56727 describe composiciones preconcentradas de emulsión o microemulsión autoemulsionantes que contienen un agente activo escasamente soluble en agua, una cantidad eficaz de un componente oleoso de HLB bajo y un sistema
5 tensioactivo que consiste esencialmente en al menos un tensioactivo que tiene un HLB de aproximadamente 10 a 20, en la que la composición contiene cantidades menores o está sustancialmente exenta de un sistema disolvente hidrófilo.

La solicitud de patente europea N° 1 004 294 describe una composición
10 farmacéutica sustancialmente anhidra que comprende un compuesto donante de óxido nítrico, un compuesto mucoadhesivo y un emulsionante capaz de formar una microemulsión tras la adición de agua.

La solicitud de patente europea N° 0 265 044 describe composiciones de (Nva)²-ciclosporina para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

15 La patente de Estados Unidos N° 4.388.307 de Cavanak describe una composición farmacéutica que comprende un péptido monocíclico activo y al menos uno de los siguientes: un éster no iónico de un triglicérido y un polialquilenpoliol, un triglicérido de ácido graso saturado, y un mono- o diglicérido que tiene propiedades físicas y de absorción mejoradas.

20 Dos artículos de Gao y col. (1995) en *Pharmaceutical Research* 12 (6) 857 - 868, "Controlled release of a contraceptive steroid from biodegradable and injectable gel formulations; *in vitro* evaluation" and Controlled release of a contraceptive steroid from biodegradable and injectable gel formulations; *in vivo* evaluation", describen la preparación de geles que contienen levonorgestrel,
25 Labrafil™ M-1944CS, y palmistoestearato de glicerilo.

Las formulaciones que comprenden un agente antibacteriano y un agente antiinflamatorio que se dice que son adecuadas para administración ótica con el fin de tratar afecciones óticas, se describen en las patentes y publicaciones citadas más adelante, de forma individual.

5 La publicación de patente Estados Unidos N° 2002/142999.

La patente de Estados Unidos N° 6.395.746 de Cagle y col.

La patente de Estados Unidos N° 6.440.964 de Cagle y col.

La patente de Estados Unidos N° 6.509.327 de Cagle y col.

La solicitud de patente internacional N° WO 01/89495.

10 La solicitud de patente internacional N° WO 01/89496.

La patente europea N° 0 592 348.

Todas las anteriores patentes y artículos se incorporan en esta memoria descriptiva como referencia.

Los recipientes de envasado más comúnmente usados y dispositivos de
15 distribución para las composiciones propuestas para la administración intramamaria con el fin de tratar y/o prevenir la mastitis en animales productores de leche así como para composiciones para administración ótica para tratar infecciones del oído se construyen de materiales plásticos permeables al oxígeno, por ejemplo, polietileno, polipropileno, etc., y las
20 mezclas de los mismos. El uso de recipientes de envasado y dispositivos de distribución permeables al oxígeno para las formulaciones antimastitis y para las composiciones para el tratamiento y prevención de infecciones del oído, plantea serios problemas para la estabilidad física y/o química a largo plazo de las composiciones que comprenden un ingrediente, por ejemplo, un
25 medicamento activo o un excipiente, que es propenso a degradación por

oxidación.

Aunque las referencias citadas anteriormente describen numerosas composiciones para el tratamiento de mastitis y otros estados de enfermedad, ninguna contempla el problema de proporcionar una estabilidad química y/o física prolongada de las composiciones envasadas en recipientes permeables al oxígeno, cuando la composición comprende una sustancia farmacéuticamente activa que es propensa a degradación por oxidación. A pesar de las enseñanzas anteriores, todavía existe una necesidad en la técnica de composiciones farmacéuticas que tengan una o más de las siguientes ventajas sobre las composiciones de la técnica anterior usadas en el tratamiento y prevención de mastitis mediante infusión intramamaria: (a) estabilidad química y/o física prolongada incluso cuando se envasan en recipientes y dispositivos de distribución permeables al oxígeno, particularmente cuando la composición comprende una sustancia farmacéuticamente activa que es propensa a degradación por oxidación, (b) eficacia contra una amplia diversidad de organismos infecciosos, (c) rápida dispersabilidad en la leche y en los fluidos de la ubre para lograr niveles de medicamento eficaces en los lugares de infección, (d) una corta duración de la ausencia de leche vendible en vacas lactantes, (e) un período de retención de la carne en el matadero de cero días, (f) tiempos cortos de retención de leche post-parto después del tratamiento de vacas secas y (g) mínima o ninguna irritación después de la administración.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se han desarrollado composiciones farmacéuticas novedosas que tienen alguno o todos los atributos ventajosos descritos anteriormente. De acuerdo

con lo anterior, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador que incluye (a) un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, (b) cera microcristalina, y (c) un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable, teniendo dicho vehículo establemente
5 dispersado en él una sustancia bacteriana en una cantidad de manera antibacteriana eficaz.

En una realización la sustancia antibacteriana es propensa a degradación por oxidación, y la composición muestra una estabilidad química y/o física prolongada cuando se envasa en un recipiente o dispositivo de
10 distribución permeable al oxígeno. Dicha composición puede, por ejemplo, administrarse mediante infusión intramamaria para tratamiento y/o prevención de mastitis u otras enfermedades de la ubre en una animal productor de leche, y es eficaz contra una amplia diversidad de organismos infecciosos.

La composición novedosa antimastitis tiene una baja tensión interfacial
15 en fluidos acuosos, incrementando por lo tanto la dispersabilidad de la composición en leche y fluidos de la ubre, comparada con la formulación convencional a base de aceite. Esto da como resultado una rápida distribución de la composición a través de la ubre y, por lo tanto, permite que la sustancia antibacteriana alcance el tejido infectado rápidamente, proporcionando un nivel
20 eficaz de la sustancia antibacteriana en el lugar de la infección. La tensión interfacial de una composición en un fluido acuoso determina la energía necesaria para la dispersión y distribución de la composición en el fluido, así como la energía necesaria para que una partícula suspendida en la composición cruce el límite interfacial aceite/leche o aceite/fluido de ubre.

25 Preferiblemente la composición es una que produce una corta duración

de la ausencia de leche vendible. El tiempo de la ausencia de leche vendible para una vaca lactante es el período de tiempo desde la administración de un tratamiento para mastitis hasta la reanudación de la producción de leche vendible. Después de la administración de una composición, la concentración
5 de sustancia activa en la leche se debe reducir hasta un nivel aceptable para las organizaciones de la salud antes de que la leche se considere aceptable para consumo humano. Una corta duración adecuada de la ausencia de leche vendible reduce las pérdidas monetarias de un criador de vacas lecheras producidas por un brote de mastitis.

10 Preferiblemente la composición es una que proporciona un corto período de retención de leche después del parto después del tratamiento de las vacas secas, sin ningún residuo de antibiótico en la descendencia.

Preferiblemente la composición es una que proporciona un período de retención de la carne en el matadero de cero días. Esta propiedad es
15 especialmente importante ya que permite que un granjero disponga de una vaca tratada en cualquier momento que sea financieramente ventajoso, en lugar de que se requiera mantener y alimentar una vaca durante una cantidad específica de tiempo después de su tratamiento contra mastitis.

Una composición de la invención puede alternativamente o además ser
20 útil para el tratamiento y/o prevención de una infección del oído, para cuyo propósito se puede administrar mediante infusión en el conducto del oído de un ser humano, animal de compañía, caballo, ganado, o similares. Tal composición es eficaz contra una amplia diversidad de organismos infecciosos.

De este modo una composición farmacéutica como se ha descrito
25 anteriormente se proporciona para tratamiento y/o prevención de una infección

de oído, teniendo la composición una baja tensión interfacial en un fluido acuoso, por lo tanto incrementando la dispersabilidad de la composición en el ambiente céreo húmedo de un oído, comparada con una composición convencional. La distribución rápida resultante de la composición a través de
5 las membranas mucosas y cera que contiene lípidos del conducto del oído permite que la sustancia antibacteriana alcance el tejido infectado rápidamente, proporcionando un nivel eficaz de la sustancia antibacteriana en el lugar de la infección. Dicha composición farmacéutica también produce un recubrimiento protector para las membranas mucosas inflamadas del oído.

10 Preferiblemente tal composición ayuda a disolver los depósitos de cera en el oído, permitiendo de esta manera una mejor penetración de la sustancia antibacteriana.

Preferiblemente una composición de la invención presenta una estabilidad física mejorada cuando se compara con las composiciones oleosas
15 y acuosas convencionales, por ejemplo, en virtud de la mejor resuspendabilidad de la composición. Una composición de la invención se ha mostrado que produce floculación de ciertos fármacos, por lo tanto, mejora la resuspendabilidad y eliminando el problema del apelmazamiento de la suspensión y posible distribución de una dosis menos potente o no eficaz.

20 Preferiblemente una composición de la invención produce una irritación mínima o ninguna irritación después de la administración.

Se proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de la invención. El procedimiento comprende la mezcla en cualquier orden adecuado, de un aceite anfipático que es dispersable en agua
25 e insoluble en etanol, cera microcristalina, un vehículo no acuoso

farmacéuticamente aceptable y una sustancia antibacteriana para proporcionar una composición que tiene una estabilidad química y/o física prolongada como se ha descrito en esta memoria descriptiva.

También se proporciona un procedimiento terapéutico de tratamiento o
5 prevención de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo el
procedimiento la administración de una composición como se ha descrito en
esta memoria descriptiva a un órgano del sujeto que contiene un fluido
mediante un orificio exterior natural del órgano, en el que tras dicha
administración la composición se dispersa en el fluido. Por ejemplo, el órgano
10 puede ser una ubre de un animal productor de leche, en cuyo caso la
administración es mediante infusión o inyección mediante un conducto del
pezón. Como alternativa, el órgano puede ser un oído, en cuyo caso la
administración es mediante infusión o inyección a través del meato auditivo
externo del oído.

15 De acuerdo con lo anterior, en una realización se proporciona un
procedimiento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad infecciosa
de una ubre, por ejemplo mastitis, en un animal productor de leche,
comprendiendo el procedimiento la infusión intramamaria de una composición
como se proporciona en esta memoria descriptiva.

20 Más particularmente, se proporciona un procedimiento para efectuar una
distribución dirigida de una sustancia antibacteriana a un lugar de infección de
mastitis en un animal productor de leche, comprendiendo el procedimiento la
administración intramamaria de una composición como se proporciona en esta
memoria descriptiva, por ejemplo, mediante infusión o inyección, a la ubre del
25 animal.

En otra realización se proporciona un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad infecciosa de un oído en un sujeto, comprendiendo el procedimiento infusión o inyección de una composición como se proporciona en esta memoria descriptiva en el oído.

5 Más particularmente, se proporciona un procedimiento para efectuar una distribución dirigida de una sustancia antibacteriana a un lugar de una infección de oído en un sujeto, comprendiendo el procedimiento infusión o inyección de una composición como se proporciona en esta memoria descriptiva en el oído del sujeto.

10 La presente invención proporciona soluciones a varios problemas existentes hace mucho tiempo en la técnica y posee una o más ventajas sobre las composiciones de la técnica anterior. Otras características, ventajas y beneficios de la invención serán evidentes a partir de la descripción que sigue.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador que comprende un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, cera microcristalina, y un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable; teniendo dicho portador establemente dispersado en él una sustancia antibacteriana en una cantidad de manera
20 antibacteriana eficaz. El término "insoluble en etanol" significa que el aceite anfipático es esencialmente insoluble en etanol a 20°C.

En una realización particular de la invención la sustancia antibacteriana es propensa a la degradación por oxidación. Según esta realización, la composición muestra estabilidad química y/o física prolongada incluso cuando
25 se envasa en un recipiente o un dispositivo de distribución permeables al

oxígeno. El término "estabilidad química y/o física prolongada" en esta memoria descriptiva se refiere a que una composición de la invención tiene mayor estabilidad química y/o física que una composición de referencia que comprende la misma sustancia antibacteriana a la misma concentración. Una
5 "composición de referencia" en el presente contexto significa una composición carente de uno o de ambos tanto el aceite anfipático como la cera microcristalina, pero similar por lo demás a la composición de la invención.

Los recipientes o dispositivos de administración permeables al oxígeno se pueden preparar de cualquier material termoplástico adecuado que incluye,
10 pero no se limita a, polímeros y copolímeros de poliestireno, poliacrilonitrilo, poli(cloruro de vinilo) y particularmente poliolefinas. Por ejemplo, las poliolefinas incluyen polietileno, polipropileno, polibutenos, poliisoprenos, polipentenos, copolímeros de los mismos y similares, y las mezclas de los mismos.

15 Las composiciones para administración intramamaria se envasan comúnmente en jeringas que se proporcionan con una boquilla de cánula para inserción en el pezón con el fin de permitir directamente la extrusión en la glándula mamaria mediante el conducto de estrías. Las formulaciones de las suspensiones intramamarias generalmente se preparan en vehículos espesos
20 para evitar la sedimentación de las partículas del fármaco en la boquilla de la cánula, que puede producir la obturación de la boquilla dando como resultado la expulsión incompleta de la composición.

Las cefalosporinas son una clase de sustancia antibacteriana, muchas de las cuales tienen un amplio espectro de actividad contra bacterias tanto gram
25 positivas como gram negativas.

En un esfuerzo anterior para desarrollar una suspensión intramamaria de la cefalosporina ceftiofur, 12,5 mg/ml de clorhidrato de ceftiofur se suspendió en un portador espeso que comprendía 20 mg/ml de monoestearato de glicerilo en aceite de cacahuete. Aunque clínicamente eficaz, la eficacia de esta
5 composición era inferior al 90% de la etiqueta después de almacenamiento durante menos de 18 meses a temperatura ambiente cuando se envasaba en jeringas de polietileno. La degradación por oxidación de clorhidrato de ceftiofur se determinó que era la causa principal de esta disminución de la eficacia. Para una suspensión intramamaria se desea una vida útil a temperatura ambiente en
10 la que al menos el 90% de la eficacia de la etiqueta se retenga durante un mínimo de 24 meses.

Después se prepararon numerosas composiciones de suspensión de clorhidrato de ceftiofur en una diversidad de portadores espesos y se envasaron en jeringas de polietileno permeables al oxígeno. Se fabricaron las
15 formulaciones de clorhidrato de ceftiofur a una concentración de 12,5 mg/ml. Todos los portadores estaban basados en aceite de semillas de algodón con los siguientes componentes adicionales:

- (1) 50 mg/ml de cera microcristalina.
- (2) 70 mg/ml de cera microcristalina + 1,0 mg/ml de galato de propilo.
- 20 (3) 100 mg/ml de cera microcristalina + 50 mg/ml de Labrafil™ M-1944CS.
- (4) 40 mg/ml de Gelucire™ 62/05 + 10 mg/ml de Gelucire™ 33/01.
- (5) 70 mg/ml de Lexemul™ AR.
- (6) 2,5 mg/ml de Coagulan™ GP-1.
- 25 (7) 10 mg/ml de cera microcristalina + 5 mg/ml de Glicéridos de Hydrofol

™ T 57L.

- (8) 30 mg/ml de Drewpol™ 10-10-S.**
- (9) 15 mg/ml de mezcla de cera de abejas.**
- (10) 60 mg/ml de Drewpol™ 10-10-S.**
- 5 (11) 10 mg/ml de mezcla de cera de abejas + 50 mg/ml de Labrafil™ M-1944CS.**
- (12) 100 mg/ml de cera microcristalina + 1,0 mg/ml de galato de propilo.**
- 10 (13) 70 mg/ml de cera microcristalina + 100 mg/ml de Labrafil™ M-1944CS.**
- (14) 70 mg/ml de cera microcristalina + 100 mg/ml de Labrafil™ M-1944CS + 0,2 mg/ml de hidroxitolueno butilado.**
- (15) 70 mg/ml de cera microcristalina + 50 mg/ml de Labrafil™ M-1944CS + 1,0 mg/ml de galato de propilo.**
- 15 (16) 70 mg/ml de cera microcristalina + 50 mg/ml de Labrafil™ M-1944CS + 0,2 mg/ml de hidroxitolueno butilado.**
- (17) 50 mg/ml de cera microcristalina + 1,0 mg/ml de galato de propilo.**
- (18) 100 mg/ml de cera microcristalina + 100 mg/ml de Labrafil™ M-1944CS + 1,0 mg/ml de galato de propilo.**
- 20 (19) 100 mg/ml de cera microcristalina + 100 mg/ml de Labrafil™ M-1944CS + 0,2 mg/ml de hidroxitolueno butilado.**
- (20) 100 mg/ml de cera microcristalina + 50 mg/ml de Labrafil™ M-1944CS + 1,0 mg/ml de galato de propilo.**
- 25 (21) 100 mg/ml de cera microcristalina + 50 mg/ml de Labrafil™ M-1944CS + 0,2 mg/ml de hidroxitolueno butilado.**

(22) 50 mg/ml de cera microcristalina + 100 mg/ml de Labrafil™ M-1944CS + 0,2 mg/ml de hidroxitolueno butilado.

Labrafil™ M-1944CS es un aceite anfipático que es dispersable en agua y es esencialmente insoluble en etanol a 20°C. Gelucire™ 62/05 y Gelucire™ 33/01 son excipientes esencialmente inertes derivados de grasas y aceites naturales hidrogenados de calidad alimentaria.

Lexemul™ AR es un monoestearato de glicerilo catiónico, autoemulsionante estable a los ácidos. "Mezcla de cera de abejas" se refiere a una mezcla que contiene cera de abejas blanca, cera de carnauba y cera candelilla. Coagulan™ GP-1 es una diamida del ácido N-acilglutámico, un agente de gelatinización de aminoácidos para aceite. Drewpol™ es un glicérido modificado.

Más sorprendentemente, se descubrió que después de 24 meses de almacenamiento a temperatura ambiente en jeringas de polietileno permeables al oxígeno, solamente aquellas composiciones de clorhidrato de cefiofur que comprendían tanto Labrafil™ M-1944CS como cera microcristalina proporcionaron formulaciones que mantenían al menos el 90% de la eficacia de la etiqueta. Las vidas útiles estimadas a temperatura ambiente de las formulaciones de clorhidrato de cefiofur que comprendían tanto Labrafil™ M-1944CS como cera microcristalina en aceite de semilla de algodón eran de 2,4 a 3,7 veces mayor que las vidas útiles estimados a temperatura ambiente de las formulaciones comparables que no contenían Labrafil™ M-1944CS. Además, mientras que una composición de clorhidrato de cefiofur que comprendía Labrafil™ M-1944CS y mezcla de cera de abejas en aceite de semilla de algodón, almacenada a temperatura ambiente, tenía una eficacia

menor de 90% después de almacenamiento durante 24 meses en jeringas de polietileno permeables al oxígeno a temperatura ambiente, una formulación de clohidrato de ceftiofur de viscosidad comparable que comprendía Labrafil™ M-1944CS y cera microcristalina en aceite de semilla de algodón mostraba una
5 eficacia mayor que el 90% de la etiqueta después de 24 meses en las mismas condiciones de almacenamiento.

Las composiciones que comprenden una cefalosporina, un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, cera microcristalina y un vehículo no acuoso, además de proporcionar una
10 estabilidad química y/o física prolongada, también proporcionan eficacia contra una amplia diversidad de organismos infecciosos, rápida dispersión de la composición en leche y en los fluidos de la ubre para lograr unos niveles de medicamento eficaces en el lugar de la infección, una corta duración de la ausencia de leche vendible en vacas lactantes, un período de retención de la
15 carne en el matadero de cero días, períodos cortos de retención de leche después del parto después del tratamiento de vacas secas y mínima o ninguna irritación después de la administración.

Las sustancias antibacterianas aplicables a la actual invención incluyen cualquiera de tales sustancias que son eficaces para el tratamiento y/o
20 prevención de trastornos mamarios y/o infecciones del oído. Las sustancias antibacterianas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, antibacterianos betalactámicos tales como penicilinas, penicilinas sintéticas, cefalosporinas, macrólidos (tales como tilosina, tilmicosina, aivlosina, eritromicina, azitromicina, espiramicina, josamicina, quitasamicina, y similares), lincosamidas (tales como
25 lincomicina, clindamicina, primicina, y similares), pleuromutilinas (tales como

tiamulina, valnemulina, y similares), penam penicilinas (tales como bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, coxacilina, nafcilina, meticilina, oxacilina, amoxicilina, temocilina, ticarcilina, y similares), polipéptidos, penicilinas estables a la penicilinas, acilamino y caroxipenicilinas (tales como,

5 piperacilina, azlocilina, mezlocilina, carbenilina, temocilina, ticarcilina, y similares), penicilinas de amplio espectro (tales como estreptomicina, neomicina, frameticina, gentamicina, apramicina, amicacina, espectinomicina, amoxicilina, ampicilina, y similares), polimixinas (tales como polimixina B, polimixina E, y similares), sulfonamidas (tales como sulfametazina,

10 sulfadiazina, sulfametoxipiridazina, sulfatroxazol, y similares, solas o en combinación con trimetoprim), cloranfenicol, tianfenicol, florfenicol, tetraciclinas y derivados de las mismas (tales como tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, minociclina, y similares), quinolonas, fluoroquinolonas, tiamulina, ciprofloxacina, colistina, domeclociclina, mafenida,

15 metaciclina, norfloxacina, ofloxacina, pirimetamina, sulfadiazina de plata, sulfacetamida, sulfisoxazol, tobramicina, vanemulina, oxazolidinonas (tales como (S)-N-((3-(3-fluoro-4-(4-(hidroxiacetil)-1-piperazinil)fenil)-2-oxo-5-oxazolidinil)metil)acetamida (eperezolida), (S)-N-((3-(3-fluoro-4-(4-(morfolinil)fenil)-2-oxo-5-oxazolidinil)metil)acetamida (lizenolida), N-((5S)-3-(3-

20 fluoro-4-(4-(2-fluoroetil)-3-oxi-1-piperazinil)fenil)-2-oxi-5-oxazolidinil)metil)acetamida, (S)-N-((3-(5-(3-piridil)tiofen-2-il)-2-oxi-5-oxazolidinil)metil)acetamida, clorhidrato de (S)-N-((3-(5-(4-piridil)pirid-2-il)-2-oxi-5-oxazolidinil)metil)acetamida, y similares), aminoglicósidos y aminociditales, anfenicol, ansamicina, carbafenem, cefamicina, vancomicina,

25 monobactam, oxacefem, antibacterianos sistémicos (tales como 2,4-

71
72

diaminopirimidina), nitrofuransulfonas, marbofloxacin, y similares, y combinaciones de los mismos.

Se entenderá que cualquier referencia en esta memoria descriptiva a un compuesto de fármaco particular incluye tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, sales, hidratos y profármacos de ese compuesto y no es específico de una forma de estado sólido cualquiera del fármaco.

Los agentes antibacterianos preferidos de la actual invención son cefalosporinas que incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato de ceftiofur, ácido libre cristalino de ceftiofur, ceftiofur de sodio, otras sales de ceftiofur, cefalexina, cefradina, cefquinoma, cefacetilo, cefalonio, cefuroxima, cefazidima, cefoperazona, cefemetcarboxilato de sodio cristalino, cefem heptahidrato cristalino, cefalosporina di- o tri-hidrato cristalina, cefadroxilo monohidrato, cefazolina de sodio monohidrato, cefiximina, ceftaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, o-formilcefamandol cristalino, sales de derivados del ácido 3-acetoximetil-7-(iminocetamido)-cefalosporánico, monohidrato cristalino del ácido 7-(D-alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamino)-3-metil-3-cefem-1-carboxílico, sal clorhidrato cristalina del ácido sin-7-((2-amino-1-tiazolil)(metoximino)acetil)amino)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, sales de adición de ácido de cefem cristalinas, 7-beta-(2-(2-amino-4-tiazolil)acetamido)-3-(((1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-3-cefem-4-carboxilato de (pivaloiloxi)metilo cristalino, cefalexina cristalina, cefalexina monohidrato cristalina, ácido 7-(D-2-naftiglicilamino)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico tetrahidrato cristalino, y similares. Los ejemplos de compuestos antibióticos de cefalosporina se describen en las patentes y publicaciones enumeradas más adelante, cada una de las cuales se incorpora individualmente en esta memoria

descriptiva como referencia.

- La patente de Estados Unidos N° 3.531.481 de Pfeiffer.
- La patente de Estados Unidos N° 4.006.138 de Yang.
- La patente de Estados Unidos N° 4.104.470 de Cise y Osborne.
- 5 La patente de Estados Unidos N° 4.298.732 de Stables.
- La patente de Estados Unidos N° 4.318.852 de Heitman y col.
- La patente de Estados Unidos N° 4.400.503 de Yang.
- La patente de Estados Unidos N° 4.442.101 de Ichihashi y col.
- La patente de Estados Unidos N° 4.464.367 de Labeeuw y Montpelier.
- 10 La patente de Estados Unidos N° 4.474.780 de Daugherty.
- La patente de Estados Unidos N° 4.504.657 de Bouzard y col.
- La patente de Estados Unidos N° 4.555.404 de Nishihata y col.
- La patente de Estados Unidos N° 4.616.080 de Chou y Lakin.
- La patente de Estados Unidos N° 4.624.948 de Durckheimer.
- 15 La patente de Estados Unidos N° 4.692.519 de Naito y col.
- La patente de Estados Unidos N° 4.812.561 de Hamashima y col.
- La patente de Estados Unidos N° 4.820.833 de Crisp y col.
- La patente de Estados Unidos N° 4.877.782 de Cazers y Koshy.
- La patente de Estados Unidos N° 4.898.938 de Marsili.
- 20 La patente de Estados Unidos N° 4.902.683 de Amin y Campbell.
- La patente de Estados Unidos N° 4.912.211 de Bonfanti.
- La patente de Estados Unidos N° 4.912.212 de Ochiai y col.
- La patente de Estados Unidos N° 4.933.443 de Hamashima y col.
- La patente de Estados Unidos N° 4.973.330 de Sacks y col.
- 25 La patente de Estados Unidos N° 4.937.684 de Ochiai y col.

La patente de Estados Unidos N° 5.017.380 de Hamashima y col.

La patente de Estados Unidos N° 5.079.007 de Putman.

La patente de Estados Unidos N° 5.103.012 de Heymes y Lutz.

La patente de Estados Unidos N° 5.143.137 de Cazars y col.

5 La patente de Estados Unidos N° 5.721.359 de Dunn y col.

La patente de Estados Unidos N° 5.736.151 de Foster y Kiefer.

La patente europea N° 0 278 656.

La solicitud de patente canadiense N° 2.018.794.

Chemical Abstracts 84: 184895j (1976).

10 Chemical Abstracts 97: 38761q (1982).

Chemical Abstracts 110: 212490z (1989).

Las cefalosporinas más preferidas para uso según la presente invención son ceftiofur y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cuando el antibiótico es ceftiofur o una sal farmacéuticamente aceptable
15 del mismo, un intervalo de concentración preferido en una composición de la invención está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1000 mg/ml, más preferiblemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 750 mg/ml, y todavía más preferiblemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100 mg/ml. Para los antibacterianos distintos de ceftiofur, los intervalos de
20 concentración adecuados que son de manera antibacteriana equivalentes se pueden determinar por un experto en la técnica basándose en los datos publicados.

El término "aceite anfipático" se define como una sustancia con una región inequívocamente polar y una región inequívocamente no polar.
25 Estructuralmente estas dos regiones del aceite anfipático están suficientemente

lejos entre sí de manera que las propiedades únicas de las dos regiones están inequívocamente separadas.

Los aceites anfipáticos aplicables a la actual invención incluyen todos los aceites anfipáticos que son dispersables en agua e insolubles en etanol.

- 5 Tales aceites anfipáticos preferidos son glicéridos poliglicolizados preparados mediante una reacción de alcoholisis de triglicéridos naturales con polietilenglicoles y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes aceites de Gattefossé o los aceites sustancialmente equivalentes de otro fabricante: Labrafil™ M-1944CS, Labrafil™ M-1966CS, Labrafil™ M-1969CS,
10 Labrafil™ M-1980CS, Labrafil™ M-2125CS, Labrafil™ WL-2609BS, Labrafil™ ISO, y las combinaciones de los mismos.

- Todavía aceites anfipáticos más preferidos son los glicéridos poliglicolizados preparados como se ha descrito anteriormente, que comprenden un componente principal de ácido graso de bien ácido oleico o
15 ácido linoleico, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes aceites de Gattefossé o los aceites sustancialmente equivalentes de otro fabricante: Labrafil™ M-1944CS, Labrafil™ M-1966CS, Labrafil™ M-1969CS, Labrafil™ M-1980CS, Labrafil™ M-2125CS, Labrafil™ WL-2609BS, y las combinaciones de los mismos.

- 20 Todavía aceites anfipáticos más preferidos son los glicéridos poliglicolizados preparados como se ha descrito anteriormente, que comprenden un componente principal de ácido graso de ácido oleico, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes aceites de Gattefossé o los aceites sustancialmente equivalentes de otro fabricante: Labrafil™ M-
25 1944CS, Labrafil™ M-1966CS, Labrafil™ M-1980CS, y las combinaciones de

los mismos.

El aceite anfipático más preferido es 5-oleato de pegicol, por ejemplo Labrafil™ M-1944CS de Gattefossé Corporation.

Un intervalo de concentración preferido para el aceite anfipático en una
5 composición de la invención está entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 99% peso/volumen, más preferiblemente entre aproximadamente 1% y aproximadamente 80% peso/volumen, y todavía más preferiblemente entre aproximadamente 3% y aproximadamente 25% peso/volumen.

10 La cera microcristalina es como se ha definido por ejemplo en Handbook of Pharmaceutical Excipients, tercera edición o en National Formulary, edición 19 (NF 19) y se puede obtener a partir de numerosos fabricantes incluyendo Witco Corporation.

Un intervalo de concentración preferido para la cera microcristalina en
15 una composición de la invención está entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 50% peso/volumen, más preferiblemente entre aproximadamente 1% y aproximadamente 40% peso/volumen, y todavía más preferiblemente entre aproximadamente 3% y aproximadamente 15% peso/volumen.

20 Los vehículos no acuosos farmacéuticamente aceptables de la invención pueden ser totalmente saturados, o parcialmente o totalmente insaturados. Los ejemplos de los vehículos no acuosos incluyen, pero no se limitan a, aceites vegetales (tales como aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de oliva, aceites de coco fraccionados, aceite de
25 cacahuete, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de almendra, aceite de

aguacate, aceite de palma, aceite de semilla de palma, aceite de babasú, aceite de hayuco, aceite de linaza, aceite de colza, y similares), aceites minerales, aceites sintéticos, y las combinaciones de los mismos. Los ejemplos de vehículos no acuosos totalmente saturados incluyen, pero no se limitan a, 5 ésteres de ácidos grasos de cadena media a larga (tales como triglicéridos de ácidos grasos con una longitud de cadena entre aproximadamente C_8 y aproximadamente C_{24}). Las mezclas de ácidos grasos se separan del aceite natural (por ejemplo, aceite de coco, aceite de semilla de palma, aceite de babasú, o similares) y son refinadas. En algunas realizaciones, son útiles 10 triglicéridos de ácidos grasos de cadena media entre aproximadamente C_8 y aproximadamente C_{12} . Un vehículo no acuoso saturado ilustrativo comprende ácido cáprico (entre aproximadamente 20% y aproximadamente 45% en peso del vehículo) y ácido caprílico (entre aproximadamente 45% y aproximadamente 80% en peso del vehículo). Otros vehículos no acuosos 15 totalmente saturados incluyen, pero no se limitan a, aceite de coco saturado (que típicamente incluye una mezcla de ácidos láurico, mirístico, palmítico y cáprico), incluyendo los que se venden bajo la marca comercial Miglyol™ de Huls y que tienen las designaciones comerciales 810, 812, 829 y 840). También hay que destacar los productos NeoBee™ vendidos por Drew 20 Chemicals. El miristato de isopropilo es otro ejemplo de un vehículo no acuoso útil en composiciones de la invención. Los ejemplos de aceites sintéticos incluyen triglicéridos, y diésteres de propilenglicol de ácidos grasos saturados o insaturados que tienen entre 6 y 24 átomos de carbonos, tales como, por ejemplo, ácido hexanoico, ácido octanoico (caprílico), nonanoico (pelargónico), 25 decanoico (cáprico), undecanoico, láurico, tridecanoico, tetradecanoico

(mirístico), pentadecanoico, hexadecanoico (palmítico), heptadecanoico, octadecanoico (esteárico), nonadecanoico, heptadecanoico, eicosanoico, heneicosanoico, docosanoico y lignocérico, y similares. Los ejemplos de ácidos carboxílicos insaturados incluyen ácidos oleico, linoleico, y linolénico, y similares. Se entiende que el vehículo no acuoso puede comprender los ésteres mono-, di- y tri-glicéridos de ácidos grasos o mezcla de glicéridos y/o propilenglicol diésteres en los que al menos una molécula de glicerol se ha esterificado con ácidos grasos de longitud de átomos de carbono variable. Un ejemplo no limitante de un "no aceite" de la presente invención es polietilenglicol.

Los vehículos no acuosos preferidos se seleccionan entre el grupo constituido por aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de almendra, aceite de aguacate, aceite de palma, aceite de semilla de palma, aceite de babasú, aceite de hayuco, aceite de linaza, aceite de colza y aceite de coco fraccionado.

El vehículo no acuoso más preferido es aceite de semilla de algodón. A modo de ejemplo el aceite de semilla de algodón está disponible en una preparación de 70% de ácidos grasos insaturados de Sigma Chemical Co.

Un intervalo de concentración preferido para el vehículo no acuoso en una composición de la invención está entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 99% peso/volumen, más preferiblemente entre aproximadamente 10% y aproximadamente 95% peso/volumen, y todavía más preferiblemente entre aproximadamente 40% y aproximadamente 90% peso/volumen.

Una composición de la invención se puede mezclar con cualquier aditivo farmacéutico convencional que no reaccione perjudicialmente con la composición, que incluye, pero no se limita a, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, lubricantes, emulsionantes, sales para
5 influenciar la presión osmótica, agentes colorantes, alcoholes, agentes tamponadores, otros aditivos farmacéuticos convencionales, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, tocoferoles, palmitato de ascorbilo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno ácido benzoico, derivados del ácido benzoico, etilendiamina, bisulfito sódico, dióxido de azufre,
10 ácido maleico, galato de propilo, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, carbohidratos (tales como lactosa, amilosa, y almidón), y combinaciones de los mismos.

Los procedimientos de administración de una composición de la invención se describen en esta memoria descriptiva de manera que incluyen
15 "infusión" o una etapa de "infundiendo". Los términos "infusión" e "infundiendo" en esta memoria descriptiva se refieren a un procedimiento de distribución de una composición líquida directamente en un órgano que contiene fluidos y abarca una inyección, por ejemplo usando una jeringa, que se completa en un muy corto espacio de tiempo así como distribución más prolongada.

20 Una composición de la invención se puede administrar para el tratamiento o prevención de mastitis mediante la inserción de la boquilla de la cánula de una jeringa de mastitis en el orificio externo del conducto de estría de una ubre de un animal productor de leche e infundiendo la composición en la ubre.

25 Una composición de la invención se puede administrar para el

tratamiento o prevención de una infección de oído mediante la inserción de la boquilla de una jeringa auricular, dispensador de gotas óticas, u otro dispositivo de distribución ótica apropiado en el conducto auditivo externo del oído de un sujeto e infundiendo la composición en el interior del oído.

- 5 Se apreciará que las cantidades preferidas de las composiciones a administrar en un caso específico variará según la composición específica que se utiliza, el modo de aplicación, el sitio particular y organismo que se está tratando y otros factores. Las dosificaciones para un propósito dado se pueden determinar usando consideraciones convencionales, por ejemplo mediante la
- 10 comparación usual de las actividades diferenciales de las composiciones sujetos y de un agente conocido, por ejemplo, mediante un protocolo farmacéutico convencional apropiado.

Una suspensión ilustrativa de la invención que contiene como sustancia antibacteriana clorhidrato de ceftiofur tiene la siguiente composición:

15	sustancia antibacteriana	1 – 1000 mg/ml
	Labrafil™ M-1944CS	0,01 – 99%
	cera microcristalina	0,01 – 50%
	aceite de semilla de algodón	0,5 – 99%
	(todos los porcentajes son peso/volumen)	

20

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran los aspectos de la presente invención pero no se deben interpretar como limitaciones.

Ejemplo 1

- 25 Una suspensión a administrar mediante infusión intramamaria para

tratamiento y/o prevención de mastitis de vacas lactantes se preparó teniendo la siguiente composición:

	clorhidrato de ceftiofur (micronizado)	12,5 mg/ml
	Labrafil™ M-1944CS	50 mg/ml
5	cera microcristalina NF	70 mg/ml
	aceite de semilla de algodón NF	c. s.

La cera microcristalina y aproximadamente 27% de la cantidad total del aceite de semilla de algodón se calentaron hasta 85 - 98°C mezclando en un recipiente. El resto del aceite de semilla de algodón se calentó hasta 85 - 98°C
10 mezclando en un tanque de fabricación. Después de que la cera microcristalina se fundiera completamente la mezcla de cera microcristalina/aceite de semilla de algodón en el recipiente se transfirió al tanque de fabricación que contenía aceite de semilla de algodón y se mezcló completamente. La mezcla resultante se enfrió hasta 38 - 45°C y el Labrafil™ M-1944CS se añadió al tanque de
15 fabricación con mezcla para formar un vehículo. Después el clorhidrato de ceftiofur se añadió al vehículo y la composición resultante se mezcló formando una suspensión uniforme. La suspensión se tamizó y se llenó en jeringas para mastitis de polietileno de alta densidad de 12 ml. Finalmente el producto envasado se esterilizó mediante irradiación gamma a una dosis de 25 - 40 kGy.

20 La tensión interfacial de la suspensión anterior se determinó usando la técnica de volumen de gotas comparando con la de una suspensión de referencia preparada con 70 mg/ml de cera microcristalina en aceite de semilla de algodón pero sin Labrafil™ M-1944-CS. La tensión interfacial de la suspensión que contenía tanto Labrafil™ M-1944-CS como cera microcristalina
25 en aceite de semilla de algodón era 3,4 veces menor que la de la suspensión

de referencia.

Ejemplo 2

Una suspensión a administrar mediante infusión intramamaria para tratamiento y/o prevención de mastitis de vacas lactantes se preparó teniendo

5 la siguiente composición:

clorhidrato de ceftiofur (micronizado)	12,5 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	50 mg/ml
cera microcristalina NF	100 mg/ml
aceite de semilla de algodón NF	c. s.

10 La cera microcristalina y el aceite de semilla de algodón se calentaron hasta 85 - 98°C mezclando en un tanque de fabricación. Después de que la cera microcristalina se fundiera completamente la mezcla se enfrió hasta 38 - 45°C y el Labrafil™ M-1944CS se añadió al tanque de fabricación mezclando. Después el clorhidrato de ceftiofur se añadió al vehículo resultante y se mezcló
15 formando una suspensión uniforme. La suspensión se tamizó y se llenó en jeringas para mastitis de polietileno de alta densidad de 12 ml. Finalmente el producto envasado se esterilizó mediante irradiación gamma a una dosis de 25 - 40 kGy.

La tensión interfacial de la suspensión anterior se determinó usando la
20 técnica de volumen de gotas comparando con la de una suspensión de referencia preparada con 100 mg/ml de cera microcristalina en aceite de semilla de algodón pero sin Labrafil™ M-1944-CS. La tensión interfacial de la suspensión que contenía tanto Labrafil™ M-1944-CS como cera microcristalina en aceite de semilla de algodón era 4,0 veces menor que la de la suspensión
25 de referencia.

Ejemplo 3

Una suspensión a administrar mediante infusión intramamaria para tratamiento y/o prevención de mastitis de vacas lactantes se preparó teniendo la siguiente composición:

5	clorhidrato de ceftiofur (micronizado)	12,5 mg/ml
	Labrafil™ M-1944CS	200 mg/ml
	cera microcristalina NF	100 mg/ml
	aceite de semilla de algodón NF	c. s.

La cera microcristalina y el aceite de semilla de algodón se calentaron hasta 85 - 98°C mezclando en un tanque de fabricación. Después de que la cera microcristalina se fundiera completamente la mezcla se enfrió hasta 38 - 45°C y el Labrafil™ M-1944CS se añadió al tanque de fabricación mezclando. Después el clorhidrato de ceftiofur se añadió al vehículo resultante y se mezcló formando una suspensión uniforme. La suspensión se tamizó y se llenó en jeringas para mastitis de polietileno de alta densidad de 12 ml. Finalmente el producto envasado se esterilizó mediante irradiación gamma a una dosis de 25 - 40 kGy.

La tensión interfacial de la suspensión anterior se determinó usando la técnica de volumen de gotas comparando con la de una suspensión de referencia preparada con 100 mg/ml de cera microcristalina en aceite de semilla de algodón pero sin Labrafil™ M-1944-CS. La tensión interfacial de la suspensión que contenía tanto Labrafil™ M-1944-CS como cera microcristalina en aceite de semilla de algodón era 28 veces menor que la de la suspensión de referencia.

25 **Ejemplo 4**

Una suspensión a administrar mediante infusión intramamaria para tratamiento y/o prevención de mastitis de vacas lactantes y secas se prepara teniendo la siguiente composición:

	ácido libre cristalino de ceftiofur (micronizado)	25,0 mg/ml
5	Labrafil™ M-1966CS	100 mg/ml
	cera microcristalina NF	50 mg/ml
	aceite de maíz NF	c. s.

La cera microcristalina y el aceite de maíz se calientan hasta 85 – 98°C mezclando en un tanque de fabricación. Después de que la cera microcristalina se fundiera completamente, la mezcla se enfría hasta 30 – 45°C y el Labrafil™ M-1966CS se añade al tanque de fabricación mezclando. El ácido libre cristalino de ceftiofur se añade al vehículo y se mezcla formando una suspensión uniforme. La suspensión se tamiza y se llena en jeringas para mastitis de polietileno de alta densidad de 12 ml. Finalmente el producto envasado se esteriliza mediante irradiación gamma a una dosis de 25 - 40 kGy.

Ejemplo 5

Una suspensión a administrar mediante infusión ótica para tratamiento y/o prevención de otitis canina externa se prepara teniendo la siguiente composición:

20	clorhidrato de ceftiofur (micronizado)	25 mg/ml
	Labrafil™ M-1980CS	500 mg/ml
	cera microcristalina NF	1,0 mg/ml
	galato de propilo	1,0 mg/ml
	aceite mineral	c. s.
25	La cera microcristalina y aproximadamente el 27% de la cantidad total	

del aceite mineral se calientan hasta 85 - 98°C mezclando en un recipiente. El resto del aceite mineral se calienta hasta 85 - 98°C mezclando en un tanque de fabricación. Después de que la cera microcristalina se fundiera completamente la mezcla de cera microcristalina/aceite mineral en el recipiente se transfiere al tanque de fabricación que contiene el aceite mineral y se mezcla completamente. La mezcla resultante se enfría hasta 38 - 45°C y el Labrafil™ M-1980CS se añade al tanque de fabricación mezclando. Después el clorhidrato de ceftiofur se añade al vehículo resultante y se mezcla formando una suspensión uniforme. La suspensión se tamiza y se llena en recipientes de polipropileno de 20 ml.

Ejemplo 6

Una suspensión a administrar mediante infusión intramamaria para tratamiento y/o prevención de mastitis de vacas secas se preparó teniendo la siguiente composición:

15	clorhidrato de ceftiofur (micronizado)	50 mg/ml
	Labrafil™ M-1944CS	50 mg/ml
	cera microcristalina NF	70 mg/ml
	aceite de semilla de algodón NF	c. s.

La cera microcristalina y aproximadamente el 27% de la cantidad total del aceite de semilla de algodón se calentaron hasta 85 - 98°C mezclando en un recipiente. El resto del aceite de semilla de algodón se calentó hasta 85 - 98°C mezclando en un tanque de fabricación. Después de que la cera microcristalina se fundiera completamente, la mezcla de cera microcristalina/aceite de semilla de algodón en el recipiente se transfirió al tanque de fabricación que contenía el aceite de semilla de algodón y se mezcló

completamente. La mezcla resultante se enfrió hasta 38 - 45°C y el Labrafil™ M-1944CS se añadió al tanque de fabricación mezclando. Después el clorhidrato de ceftiofur se añadió al vehículo resultante y se mezcló formando una suspensión uniforme. La suspensión se tamizó y se llenó en jeringas para mastitis de polietileno de alta densidad de 12 ml. Finalmente el producto envasado se esterilizó mediante irradiación gamma a una dosis de 25 - 40 kGy.

Ejemplo 7

Una suspensión a administrar mediante infusión intramamaria para tratamiento y/o prevención de mastitis de vacas lactantes se prepara teniendo la siguiente composición:

ceftiofur de sodio (micronizado)	20 mg/ml
Labrafil™ WL-2609BS	75 mg/ml
cera microcristalina NF	100 mg/ml
Miglyol™ 812	c. s.

La cera microcristalina y aproximadamente el 30% de la cantidad total del Miglyol™ 812 se calientan hasta 85 - 98°C mezclando en un recipiente. El resto del Miglyol™ 812 se calienta hasta 85 - 98°C mezclando en un tanque de fabricación. Después de que la cera microcristalina se fundiera completamente, la mezcla de cera microcristalina/Miglyol™ 812 en el recipiente se transfiere al tanque de fabricación que contiene el Miglyol™ 812 y se mezcla completamente. La mezcla resultante se enfría hasta 38 - 45°C y el Labrafil™ WL-2609BS se añade al tanque de fabricación con mezcla. El ceftiofur de sodio se añade al portador resultante y se mezcla formando una suspensión uniforme. La suspensión se tamiza y se llena en jeringas para mastitis de polietileno de alta densidad de 12 ml. Finalmente el producto envasado se

esteriliza mediante irradiación gamma a una dosis de 25 - 40 kGy.

La invención que se ha descrito en detalle y mediante la referencia a las realizaciones preferidas de la misma, será evidente que son posibles modificaciones y variaciones sin salirse del alcance de las reivindicaciones
5 anexas.

10

15

20

25

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones

REVINDICACIONES

5

1. Una composición farmacéutica que comprende un portador que comprende (a) un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, (b) cera microcristalina, y (c) un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable, teniendo dicho vehículo dispersado establemente en él una sustancia antibacteriana en una cantidad eficaz de manera antibacteriana.

10

2. La composición de la reivindicación 1 en la que la sustancia antibacteriana es una oxazolidinona seleccionada entre el grupo constituido por eperezolida, linezolida, N-((5S)-3-(3-fluoro-4-(4-(2-fluoroetil)-3-oxi-1-piperazinil)fenil-2-oxi-5-oxazolidinil)metil)acetamida, (S)-N-((3-(5-(3-piridil)tiofen-2-il)-2-oxi-5-oxazolidinil)metil)acetamida y clorhidrato de (S)-N-((3-(5-(4-piridil)pirid-2-il)-2-oxi-5-oxazolidinil)metil)acetamida.

15

20

3. La composición de la reivindicación 1 en la que la sustancia antibacteriana es una cefalosporina seleccionada entre el grupo constituido por ceftiofur y las sales del mismo, cefalexina, cefradina, cefquinoma, cefacetrilo, cefalonio, cefuroxima, cefazidima, cefoperazona, cefemetcarboxilato de sodio, cefem

25

- 5 heptahidrato, cefalosporina di- y tri-hidrato, cefadroxilo monohidrato, cefazolina de sodio monohidrato, cefiximina, ceftaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, o-formilcefamandol, sales de derivados del ácido 3-acetoximetil-7-(iminocetamido)-
5 cefalosporánico, monohidrato del ácido 7-(D- α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetamino)-3-metil-3-cefem-1-carboxílico, sal clorhidrato del ácido sin-7-((2-amino-1-tiazolil)(metoxiimino)acetil)amino)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, sales de adición de ácido de cefem cristalinas, 7-beta-(2-(2-amino-4-tiazolil)acetamido)-3-(((1-(2-dimetilamino)etil)-1H-tetraazol-5-il)tio)metil)-3-cefem-4-carboxilato de (pivaloiloxi)metilo, cefalexina, cefalexina monohidrato, ácido 7-(D-2-naftiglicilamino)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico tetrahidrato, tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, sales, hidratos y profármacos de
10 los mismos, y las combinaciones de los mismos.
- 15
4. La composición de la reivindicación 1 en la que la sustancia antibacteriana se selecciona entre el grupo constituido por cefitiofur y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y las combinaciones del mismo.
20
5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que el aceite anfipático es un glicérido poliglicolizado preparado mediante una reacción de alcoholisis de triglicéridos naturales con polietilenglicoles.
25

6. La composición de la reivindicación 6 en la que el glicérido poliglicolizado comprende un componente principal de ácidos grasos de ácido oleico o ácido linoleico.
- 5
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que el vehículo no acuoso se selecciona entre el grupo constituido por aceites vegetales, aceites minerales, ácidos grasos de cadena media a larga y ésteres alquílicos de los mismos, diésteres de propilenglicol de ácidos grasos de cadena media a larga, mono-, di- y trigliceril ésteres de ácidos grasos, polietilenglicoles y las combinaciones de los mismos.
- 10
8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que el aceite anfipático constituye entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 99%, preferiblemente entre aproximadamente 1% y aproximadamente 80%, y más preferiblemente entre aproximadamente 3% y aproximadamente 25% peso/volumen de la composición.
- 15
9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que la cera microcristalina constituye entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 50%, preferiblemente entre aproximadamente 1% y aproximadamente 40%, y más preferiblemente entre aproximadamente 3% y
- 20
- 25

aproximadamente 15% peso/volumen de la composición.

- 5 10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que el vehículo no acuoso constituye entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 99%, preferiblemente entre aproximadamente 10% y aproximadamente 95%, y más preferiblemente entre aproximadamente 40% y aproximadamente 90% peso/volumen de la composición.
- 10 11. Un artículo de fabricación que comprende un recipiente o dispositivo de distribución que tiene una pared permeable al oxígeno, y que contiene en su interior una composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
- 15 12. El artículo de la reivindicación 12 en el que la composición muestra estabilidad química y/o física prolongada comparada con una composición de referencia por lo demás similar que carece de uno o a ambos de tanto el aceite anfipático como la cera microcristalina.
- 20 13. Un procedimiento de tratamiento o prevención de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo el procedimiento la administración de una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 a un órgano que contiene fluidos del sujeto
- 25 mediante un orificio exterior natural del órgano, en el que tras

dicha administración la composición se dispersa en dicho fluido.

5 14. El procedimiento de la reivindicación 14 en el que dicha infección bacteriana está presente en una ubre de un animal productor de leche y en el que dicha administración es mediante infusión intramamaria.

10 15. El procedimiento de la reivindicación 15 en el que dicha infección bacteriana se manifiesta en forma de mastitis.

15 16. El procedimiento de la reivindicación 14 en el que dicha infección bacteriana está presente en un oído y en el que dicha administración es mediante infusión o inyección ótica.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)

De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para: CHAPPEL, Julie M.
PHARMACIA CORPORATION
Departamento Corporativo de Patentes
P.O.Box 1027
St. Louis, Missouri 63006
Estados Unidos de América.

Sello de recibido del Departamento de Patentes de Pharmacia St. Louis MO fecha 15 de noviembre de 2004

Sello de recibido St. Louis FF fecha 15 de noviembre de 2004

Fecha de envío: 04/11/2004

Referencia del solicitante o representante: 00661/2/PCT

No. de Solicitud Internacional: PCT/US03/39508

Fecha de presentación internacional: 11/12/2003

Fecha de prioridad: 19/12/2002

Solicitante: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY et al.

1. Por la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional transmite adjunto a la presente el reporte de examen preliminar internacional y sus anexos, si existen, establecidos en la solicitud internacional.

2. Una copia del reporte y sus anexos, si los hay, serán transmitidos a la Oficina Internacional para dar comunicación a todas las Oficinas designadas.

3. Donde se requiera por cualquiera de las Oficinas designadas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del reporte (pero no de sus anexos) y transmitirá tal traducción a aquellas Oficinas.

4. RECORDATORIO

El solicitante deberá entrar en la fase nacional ante cada Oficina designada realizando ciertos actos (presentando traducciones y cancelando tarifas nacionales) dentro de 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o después en algunas Oficinas) (Artículo 39 (1)) (ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formulario PCT/IB/301).

Donde se deba presentar una traducción de la solicitud internacional ante una Oficina designada, la traducción deberá contener una traducción de cualquier anexo del reporte de examen preliminar internacional. Es responsabilidad del solicitante preparar y presentar tal traducción directamente a cada Oficina designada.

Para más información con respecto a los plazos y requisitos de las Oficinas designadas, ver el Volumen II de la Guía del Solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), el cual estipula que los criterios de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) sirven meramente para propósitos del examen preliminar internacional y que "cualquier estado miembro puede aplicar criterios adicionales o diferentes para los propósitos de decidir si, en ese estado, los inventos reivindicados son patentables o no" (ver también Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden estar relacionados, por ejemplo, con excepciones a partir de la patentabilidad, requerimientos para permitir la divulgación, claridad y soporte para las reivindicaciones.

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands
Tel: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario Autorizado: JANZING M A K
Tel: +49 89 2399 2828

Sello de la Oficina de Patentes Europea.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Reporte realizado de acuerdo con la nota del Presidente de la EPO publicada el
OJ11/2001)

Referencia del solicitante o representante: 00661/2/PCT

No. de Solicitud Internacional: PCT/US03/39508

Fecha de presentación internacional: 11/12/2003

Fecha de prioridad: 19/12/2002

Clasificación Internacional de Patentes: A61K47/44

Solicitante: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY et.al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de 2 hojas, incluyendo esta cubre hoja.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones, y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contengan rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos constan de _____ hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones con relación a los siguientes ítems:

I. ☒ Base para el reporte

II. ☐ Prioridad

III. ☒ Ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

IV. ☐ Falta de unidad inventiva

V. ☒ Declaración razonada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración.

VI. ☐ Ciertos documentos citados

VII. ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional

VIII. ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 17/03/2004

Fecha de elaboración de este reporte: 29/10/2004

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands

Tel: (+31-70) 340-2040

Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario Autorizado: STEVNSBORG N
Tel: +49 89 2399 2828

Sello de la Oficina de Patentes Europea.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional: PCT/US03/39508

I. Base del reporte

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud tal como se presentó originalmente.

III. Ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

La pregunta de si el invento reivindicado parece ser novedoso, tener nivel inventivo, o ser industrialmente aplicable, no ha sido el objeto del examen preliminar internacional respecto a las reivindicaciones que no han sido buscadas (Artículo 17(2)(a) o (3) y Regla 66.1(e) PCT); ver también reporte de búsqueda internacional.

V. Declaración Razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial

En la medida que el examen preliminar internacional ha sido elaborado (ver ítem III anterior), se ha señalado lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que el invento tal como se definió en al menos algunas de las reivindicaciones, las cuales han sido el objeto de un reporte de búsqueda internacional, no parece cumplir los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, es decir no parece ser novedoso y/o tener nivel inventivo (ver reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y, y las referencias de las reivindicaciones correspondientes).

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

NOV 15 2004

ST. LOUIS FF

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

Rose

PCT

To:

CHAPPEL, Julie M.
PHARMACIA CORPORATION
Corporate Patent Department
P.O. BOX 1027
St. Louis, MO 63006
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

NOV 15 2004

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORTPHARMACIA
GLOBAL PATENT DEPT.
ST. LOUIS, MO

(PCT Rule 71.1)

Timothy Gumberton - KZ

Date of mailing
(day/month/year)

04/11/2004

Applicant's or agent's file reference
00661/2/PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US03/39508

International filing date (day/month/year)

11/12/2003

Priority date (day/month/year)

19/12/2002

Applicant

PHARMACIA & UPJOHN COMPANY et al

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/



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

Authorized officer

JANZING M A K

Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 00661/2/PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US03/39508	International filing date (day/month/year) 11/12/2003	Priority date (day/month/year) 19/12/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K47/44		
Applicant PHARMACIA & UPJOHN COMPANY et al		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the report
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13/07/2004	Date of completion of this report 29/10/2004
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer STEVNSBORG N Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. **PCT/US03/39508****I. Basis of the report**

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 July 2004 (22.07.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/060345 A3

- (51) International Patent Classification: A61K 47/44, 31/545 (74) Agents: LUMB, Trevor, J. et al.; Pharmacia Corporation, P.O. Box 1027, St. Louis, MI 63006 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US2003/039508 (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, 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.
- (22) International Filing Date: 11 December 2003 (11.12.2003) (84) Designated States (regional): ARIPO patent (BW, 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).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60434,985 19 December 2002 (19.12.2002) US
10/687,986 17 October 2003 (17.10.2003) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): BRITTEN, Nancy, J. [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US). WALDRON, Nikl, A. [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US). BURNS, John, W. [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- (86) Date of publication of the international search report: 7 October 2004
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2004/060345 A3

(54) Title: DISPERSIBLE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: A pharmaceutical composition is provided comprising a vehicle that comprises (a) an amphipathic oil that is water dispersible and ethanol insoluble, (b) microcrystalline wax, and (c) a pharmaceutically acceptable non-aqueous carrier; and having an antibacterial substance in an antibacterially effective amount stably dispersed in the vehicle. The composition is suitable for administration by intramammary infusion to a milk producing animal for treatment and/or prevention of mastitis or other diseases of the udder, as well as for otic administration for treatment and/or prevention of an ear infection.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 03/39508A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K47/44 A61K31/545

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, MPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	OWENS W E ET AL: "DETERMINATION OF MILK AND MAMMARY TISSUE CONCENTRATIONS OF CEFTIOFUR AFTER INTRAMAMMARY AND INTRAMUSCULAR THERAPY" JOURNAL OF DAIRY SCIENCE, vol. 73, no. 12, 1990, pages 3449-3456, XP002291861 ISSN: 0022-0302 abstract page 3450, left-hand column, paragraph 3	1-16
A	WO 98/25621 A (FOSTER TODD P ; UPJOHN CO (US); KIEFER DAVID L (US)) 18 June 1998 (1998-06-18) page 6, line 19 - line 32 examples 1,2	1-16
-/-		

☒ 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 claims 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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 August 2004

Date of mailing of the international search report

26/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5518 Patentplan 2
NL - 3820 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3540, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 03/39508

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/39146 A (BAYER AG) 12 December 1996 (1996-12-12) page 1, line 6 - line 9; examples	1-16
A	US 2001/049366 A1 (SINGH ONKAR N ET AL) 6 December 2001 (2001-12-06) examples	1-16
A	GB 1 370 699 A (DYNAMIT NOBEL AG) 16 October 1974 (1974-10-16) page 2, line 27 - line 33 example 4	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 03/39508

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9825621	A	18-06-1998	
		US 5736151 A	07-04-1998
		AT 264681 T	15-05-2004
		AU 746666 B2	02-05-2002
		AU 5452998 A	03-07-1998
		BR 9714967 A	30-10-2001
		CA 2269682 A1	18-06-1998
		CN 1238690 A	15-12-1999
		CZ 9902025 A3	15-09-1999
		DE 69728783 D1	27-05-2004
		EP 0941095 A1	15-09-1999
		FI 991302 A	08-06-1999
		HU 0000564 A2	28-10-2000
		JP 2001505910 T	08-05-2001
		NO 992780 A	08-06-1999
		NZ 336183 A	22-12-2000
		SK 72399 A3	16-05-2000
		WO 9825621 A1	18-06-1998
WO 9639146	A	12-12-1996	
		AT 214931 T	15-04-2002
		AU 708540 B2	05-08-1999
		AU 5984096 A	24-12-1996
		CA 2199294 A1	12-12-1996
		CN 1160999 A ,C	01-10-1997
		DE 69620136 D1	02-05-2002
		DE 69620136 T2	01-08-2002
		DK 782448 T3	08-07-2002
		EP 0782448 A1	09-07-1997
		ES 2173287 T3	16-10-2002
		IL 120317 A	13-08-2000
		NZ 309624 A	29-04-1999
		PT 782448 T	31-07-2002
		TW 464499 B	21-11-2001
		WO 9639146 A1	12-12-1996
		US 5965549 A	12-10-1999
		US 5843930 A	01-12-1998
		ZA 9604653 A	12-12-1996
US 2001049366	A1	06-12-2001	NONE
GB 1370699	A	16-10-1974	
		DE 2063896 A1	20-07-1972
		FR 2121039 A5	18-08-1972
		NL 7113689 A	30-06-1972

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 gráfica o fotográfica 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 Responsable:

Fecha:

106

Folio 196

2020
Bogotá DC

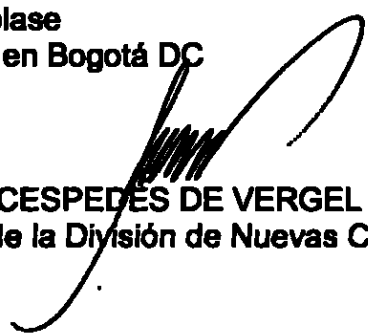
Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a) y/o Representante
PHARMA & UPJOHN COMPANY

REFERENCIA:	Radicación No.	05 57688
	Solicitud Internacional	PCT/US2003/039508
	Fecha límite inicio fase Nacional	19 - 07 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	669
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

12 AGO. 2005


ALIX CESPEDÉS DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor Indique el número de
radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 305220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 305220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia