



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones**

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

PCT

21. EXPEDIENTE No.

05-99364

54. TÍTULO

**COMPOSICIONES Y MÉTODO PARA TRATAR
LAS INFECCIONES MICROBIANAS Y PARASITARIAS
EN EL GANADO Y OTROS ANIMALES.**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/00

71. SOLICITANTE

SCHERING- PLOUGH LTD

DOMICILIO

**Weystrasse 20, P.O. Box CH-6000
Lucerne 6, Suiza.**

74. APODERADO

Carlos R. OLARTE.

22. BOGOTÁ, D. C.,

Septiembre 30 de 2005.

OLARTERAISBECK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 6049364 00000000

Folios: 95

Fecha (ORD) : 2005-09-30 16:39:14

Trámite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NAL3 411 PRESENTAL

Dependencia: 2420 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

03-11-05

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SCHERING-PLOUGH LTD.

Dirección: Weystasse 20, P.O. Box CH-6000
Lucerne 6, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: SUIZA

Lugar de Constitución: SUIZA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
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 79.782.747 Btá
TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre : VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/010143 Fecha 1 de Abril de 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/089355 Fecha 21 de octubre de 2004

6

Título (54) COMPOSICIONES Y METODO PARA TRATAR LAS INFECCIONES
MICROBIANAS Y PARASITARIAS EN EL GANADO Y OTROS ANIMALES.

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/00

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Abril 3, 2003

(31) Número de Solicitud

60/460,126

9

Comprobante de pago No. 74,864

Fecha 28 de Septiembre 2005

10

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 Interventor 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.

☐

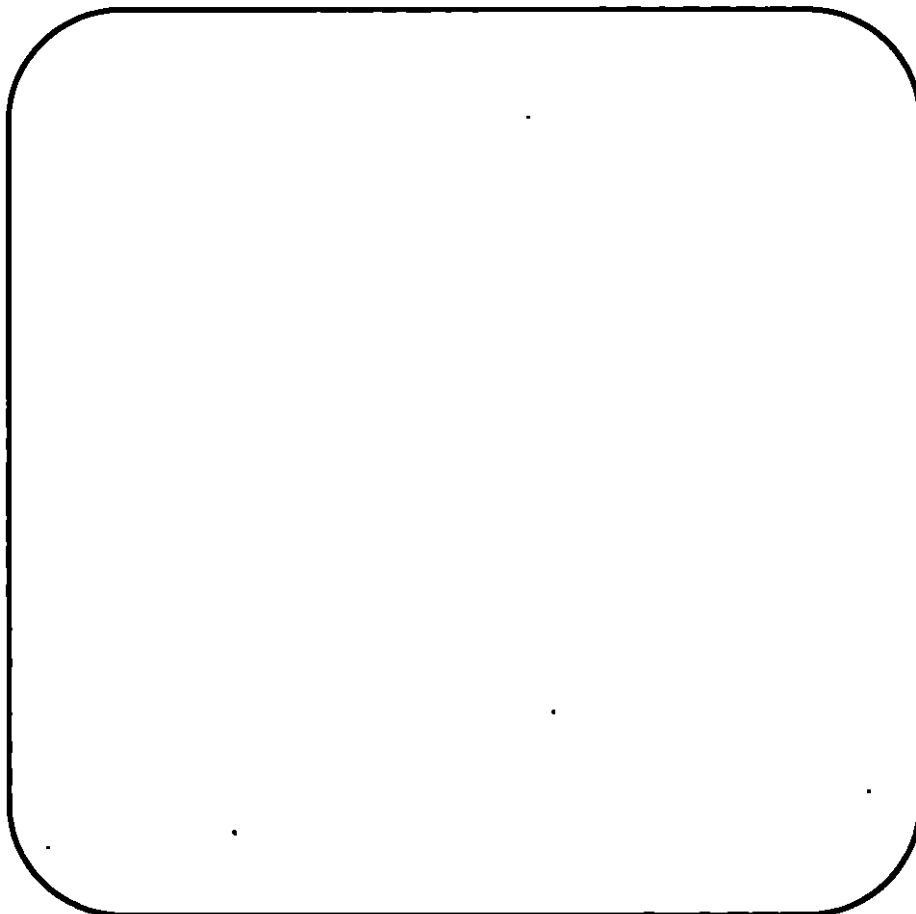
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: [Signature]
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/US2004/010143

DALE E. SHUSTER
267 Beechspring Road,
South Orange, New Jersey 07079
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Estadounidense

DAVID G. SAWUTZ
77 Claremont Avenue,
Maplewood, New Jersey 07040
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Estadounidense

KANWAL J. VARMA
18 Willow Woods Trail,
Warren, New Jersey 07059
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Estadounidense

Dependencia: ESEM DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SCHERING- PLOUGH LTD.**

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 Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguerite La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A 180348
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John MacCormac

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey, Estados Unidos,
el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H. Mazer - Representante Autorizado

CERTIFICADO NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando las funciones
de Edward H. Mazer -Representante autorizado de Schering - Plough Ltd.

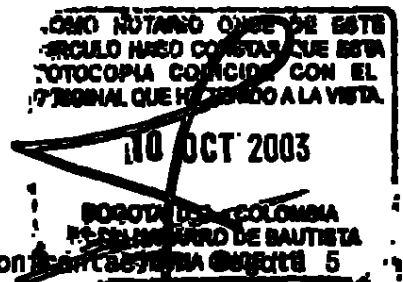
Las certificaciones anteriores se basan en la Resolución de Junta Directiva de
Schering- Plough Ltd. fechada el 7 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,

- Estado de Nueva Jersey
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.

Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confidencialidad 5
septiembre, 2003.



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

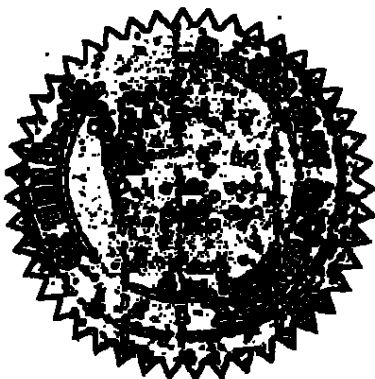
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

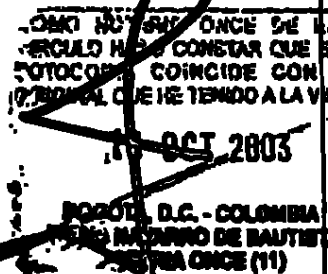
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A180348
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-8200
FAX: +57-1 838-8201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

Schering-Plough Ltd.

domiciled in

Toepferstrasse 5, CH 6004 Lucerne,

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

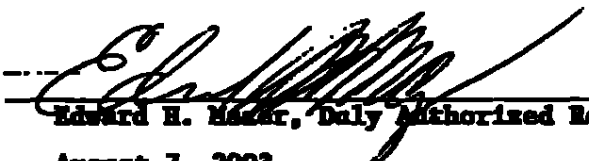
El suscrito,

domiciliado en

Switzerland

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 persegir. 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 presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Edward H. Hagar, duly Authorized Representative

Date/Fecha:

August 7, 2003

City/Country/Ciudad/Pais: **Kenilworth, New Jersey, U.S.A.**

QUE EL PASO ONCE DE ESTE
SECO NO CONEJA QUE ESTA
COPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

10-OCT 2003

BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
FRENTE MARINO DE BAUTISTA
STARIA ONCE (11)

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-8200
FAX +57-1 638-8201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date, August 7, 2003

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That Edward H. Mazer

1. Que

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

119 Stateswood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.
signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as **Duly Authorized Representative** of Schering-Plough Ltd.

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

3. That Schering-Plough Ltd.

4. Que

having its principal place of business located in
Toepferstrasse 5, CH 6004 Lucerne, Switzerland

con sede principal ubicada en

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.

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.

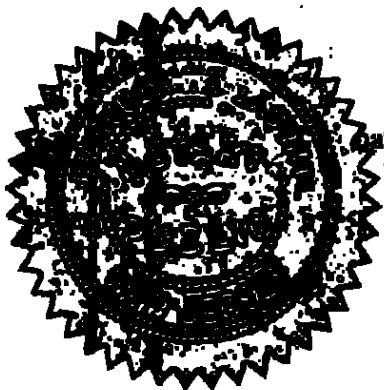
4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

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

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

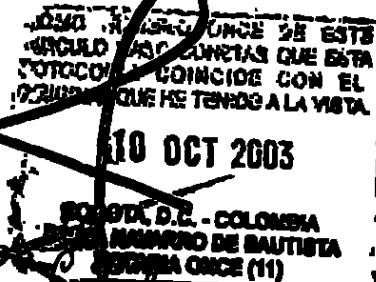
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

Resolution of the Board of Directors
of Schering-Plough Ltd. of November 7, 2002.



(Signature):

Marguerite La Corte
Marguerite La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003



APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. El presente documento público fue firmado por: Ashly M. Armstrong
3. Que actuó en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello del mencionado Notario Público Ashly M. Armstrong

Se certificó:

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 13 de september de 2005
7. Por parte de John E. McCormac, CPA, Tesorero
8. Bajo el Número A238427
9. Aparece Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firmado por John E. McCormac

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey – Condado de Unión

Por el presente certifico que anexa se encuentra una copia fiel de la cesión original a **SCHERING-PLOUGH ANIMAL HEALTH CORPORATION**, de una solicitud de patente titulada **“COMPOSICIONES Y METODO PARA TRATAR LAS INFECCIONES MICROBIANAS Y PARASITARIAS EN EL GANADO Y OTROS ANIMALES”**, ésta cesión que fue firmada por Dale E. Shuster, David G. Sawutz, y Kanwal J. Varma el 18 de marzo de 2004.

Fecha: 26 de Agosto de 2005.

(Fdo.) Ashly M. Armstrong,
Notario Público de Nueva Jersey, cuyo
cargo vence el 28 de Marzo de 2008 (Sello
Oficial del Notario).

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración pagada a favor nuestro,

(1) Dale E. Shuster, (2) David G. Sawutz, (3) Kanwal J. Varma

cada uno domiciliado, de manera respectiva, en:

(1) South Orange, New Jersey (2) Maplewood, New Jersey, (3) Warren, New Jersey, por Schering-Plough Animal Health Corporation, una compañía constituida bajo las leyes del Estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, con domicilio principal en 2000 Galloping Hill. Road, Kenilworth, New Jersey 07033, Estados Unidos de América, (de aquí adelante conocido como "CESIONARIO", por la presente cada uno de nosotros vendemos, cedemos y transferimos a dicho CESIONARIO la totalidad de nuestro derecho, título e interés en todos los países del mundo y todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada COMPOSICIONES Y METODO PARA TRATAR LAS INFECCIONES MICROBIANAS Y PARASITARIAS EN EL GANADO Y OTROS ANIMALES y oficialmente identificada por la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos con el número de solicitud No. 10/816,663 presentada el 2 de abril 2004, y/o por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual con el Número de Solicitud de Patente Internacional PCT/US2004/010143 presentada el 1 de abril de 2004, con derecho de presentar solicitudes de patente a nombre del CESIONARIO, su designado o cualquiera o todos nuestros nombres, a su elección, con respecto a las anteriores invenciones y descubrimientos en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los anteriores países que deriven de la anterior solicitud de patente bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo la Convención Inter-americana con relación a Invenciones, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y bajo cualquier otro convenio internacional bajo el cual los Estados Unidos ahora o en adelante se convierta en signatario, para cualquier o todas las Patentes que se otorgaran con respecto a cualquiera de las anteriores solicitudes de patente, para cualquier solicitud reivindicando beneficios de prioridad sobre una solicitud de patente provisional u otras solicitudes presentadas sobre dichos inventos, y para cualquier continuación, división, re-otorgamiento, renovación y extensión de la misma de cualesquiera de dichas Patentes, el mismo que debe ser poseído y usufructuado por dicho CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales, en todo su alcance por lo que implica el otorgamiento de una patente, de manera tan entera como si hubiera sido poseída y usufrutuada por nosotros si esta cesión y venta no se hubiera cristalizado.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, Patentes y continuaciones, divisiones, re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones del mismo a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo

ante la Oficina de Patentes de cualquier país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud divisional o adicional para patentes de dichos inventos y descubrimientos, o cualquier parte o partes del mismo, y solicitudes de patentes de confirmación, registro e importación con base en dicha Patente y sobre Patentes que salgan otorgadas a partir de dichas solicitudes divisionales y adicionales y renovaciones y extensiones del mismo, y realizaremos las necesarias declaraciones juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Por medio de la presente autorizamos al CESIONARIO adicionar a este instrumento el número de solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud de patentes.

Ejecutado el 18 de marzo de 2004
DALE E. SHUSTER (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 18 de marzo de 2004
DAVID G. SAWUTZ (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 18 de marzo de 2004
KANWAL J. VARMA (firma ilegible) L.S.

RECONOCIMIENTO
Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 18 de marzo de 2004 Dale E. Shuster, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Celia Castañeda)
Notario Público, Estado de New Jersey
Calificado en el Condado de la Unión
Mi comisión vence el 29 de diciembre

RECONOCIMIENTO
Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 18 de marzo de 2004 David G. Sawutz, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Celia Castañeda)
Notario Público, Estado de New Jersey
Calificado en el Condado de la Unión
Mi comisión vence el 29 de diciembre

RECONOCIMIENTO
Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 18 de marzo de 2004 Kanwal J. Varma, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Celia Castañeda)
Notario Público, Estado de New Jersey
Calificado en el Condado de la Unión
Mi comisión vence el 29 de diciembre

14

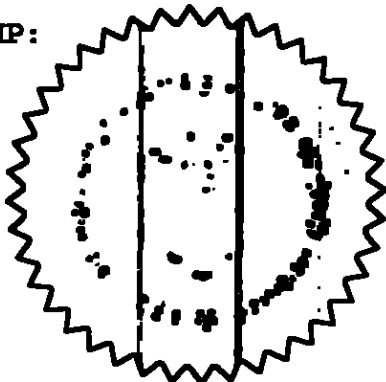
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
ASHLY M ARMSTRONG
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
ASHLY M ARMSTRONG, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF SEPTEMBER 2005
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A238427
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



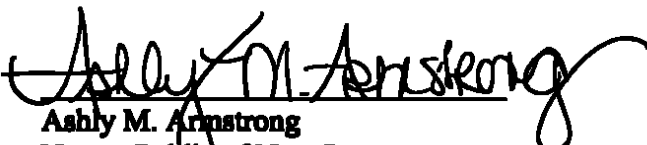
John E McCormac

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey }
 }
County of Union }

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment from the inventors to
SCHERING-PLOUGH ANIMAL HEALTH CORPORATION, of a patent application
entitled, **"COMPOSITIONS AND METHOD FOR TREATING MICROBIAL AND
PARASITIC INFECTIONS IN CATTLE AND OTHER ANIMALS"**, said Assignment
having been executed by Dale E. Shuster, David G. Sawutz, and Kanwal J. Varma on March 18,
2004.

Date: August 26, 2005


Ashly M. Armstrong
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 26, 2008

(Seal)

(Joint)

PATENT CASE: AH06021US01

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration paid to us, (1) Dale E. Shuster,
(2) David G. Sawutz, (3) Karwal J. Varma, respectively residing at (1) South Orange, New Jersey,
(2) Maplewood, New Jersey, (3) Warren, New Jersey, by Schering-Plough Animal Health Corporation, a corporation organized under the laws of the State of New Jersey, United States of America, having its principal office at 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, United States of America, (hereinafter called "ASSIGNEE"), we each do hereby sell, assign and transfer to said ASSIGNEE our entire rights, title and interest in all countries of the world in and to any and all of our inventions and discoveries described in the patent application entitled COMPOSITIONS AND METHOD FOR TREATING MICROBIAL AND PARASITIC INFECTIONS IN CATTLE AND OTHER ANIMALS

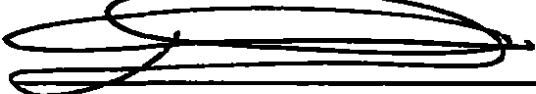
and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as Application Number 10/816,663 filed on April 2, 2004, and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number PCT/US2004/010143 filed on April 1, 2004, in and to the right to file patent applications in the name of ASSIGNEE, its designee, or in any or all of our names, at its election, on the aforesaid inventions and discoveries in all countries of the world, together with all rights of priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and under any other international arrangement to which the United States now is or hereafter becomes a signatory, in and to any and all Letters Patent that are granted from any of the aforesaid patent applications, in and to any applications claiming priority benefits to a provisional patent application or other applications filed on said inventions, and in and to any continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof of any of said Letters Patent, the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEE, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which all Letters Patent therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, and Letters Patent and continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute any additional or divisional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and applications for patents of

confirmation, registration and importation based on said Letters Patent and on Letters Patent issuing from said additional or divisional applications and reissues, renewals and extensions therefor, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

*We hereby authorize ASSIGNEE to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.

Executed this 18th day of March, 2004.

 L.S.

Dale E. Shuster

⊙ Executed this 18 day of March, 2004.

 L.S.

David G. Sawutz

Executed this 18th day of March, 2004.

 L.S.

Kanwal J. Varma

ACKNOWLEDGEMENT

⊙ State of New Jersey)
County of Union) s.s.:

On this 18th day of March, 2004, personally appeared before me Dale Shuster to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)


Notary Public

CELIA CASTAÑEDA
Notary Public, State of New Jersey
Qualified in Union County
My Commission Expires Dec. 28,

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
County of Union) s.s.:

On this 18th day of March, 2004, personally appeared before me Daniel Sawatz to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Celia Castañeda
Notary Public

CELIA CASTAÑEDA
Notary Public, State of New Jersey
Qualified in Union County
My Commission Expires Dec. 29,

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
County of Union) s.s.:

On this 18th day of March, 2004, personally appeared before me Kanwal Karna to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Celia Castañeda
Notary Public

CELIA CASTAÑEDA
Notary Public, State of New Jersey
Qualified in Union County
My Commission Expires Dec. 29,

APOSTILLA**(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)**

1. **País: Estados Unidos de América**
2. **El presente documento público fue firmado por: Anne Marie Ferraro**
3. **Que actuó en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey**
4. **Lleva el sello del mencionado Notario Público Anne Marie Ferraro**
Se certificó:
5. **En Trenton, Nueva Jersey**
6. **El 13 de september de 2005**
7. **Por parte de John E. McCormac, CPA, Tesorero**
8. **Bajo el Número A238453**
9. **Aparece Sello del Estado de Nueva Jersey**
10. **Firmado por John E. McCormac**

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey -- Condado de Unión

Por el presente certifico que anexa se encuentra una copia fiel de la cesión original de **SCHERING-PLOUGH ANIMAL HEALTH CORPORATION a SCHERING PLOUGH LIMITED, y SCHERING-PLOUGH PTY. LIMITED**, de una solicitud de patente titulada **"COMPOSICIONES Y METODO PARA TRATAR LAS INFECCIONES MICROBIANAS Y PARASITARIAS EN EL GANADO Y OTROS ANIMALES"**, ésta cesión que fue firmada por James M. Gould el 1 de septiembre de 2005.

Fecha: 2 de Septiembre de 2005.

(Fdo.) Anne Marie Ferraro
Notario Público de Nueva Jersey, cuyo
cargo vence el 14 de Febrero de 2010 (Sello
Oficial del Notario).

CESION

Por buena y onerosa consideración pagada a favor de SCHERING-PLOUGH ANIMAL HEALTH CORPORATION, compañía constituida bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, con domicilio principal en 1095 Morris Avenue, Union, New Jersey 07083, Estados Unidos de América por SCHERING-PLOUGH LTD., con domicilio principal en Weyrstrasse 20, P.O.Box CH-6000 Lucerne 6, Switzerland, con respecto a todos los otros países en el mundo, excepto Australia, y SCHERING-PLOUGH PTY. LIMITED, una compañía constituida bajo las leyes de Australia, con domicilio principal en 11 Gibbon Road, Baulkham Hills, New South Wales 2153, Australia, con respecto a Australia (cada, una identificada como "CESIONARIO" con respecto al país o países identificados), a través de este documentos vendemos, cedemos y transferimos la totalidad de nuestro derecho, título e interés en todos los países del mundo a dicha cesionaria de todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada **"COMPOSICIONES Y METODO PARA TRATAR LAS INFECCIONES MICROBIANAS Y PARASITARIAS EN EL GANADO Y OTROS ANIMALES"** y oficialmente identificada por la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos con el número de solicitud No. 10/816.663 presentada el 4 de abril 2004, y/o por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual con el Número de Solicitud de Patente Internacional PCT/US2004/010143 presentada el 1 de abril de 2004, con derecho de presentar solicitudes de patente a nombre del CESIONARIO, su designado o cualquiera o todos nuestros nombres, a su elección, con respecto a las anteriores invenciones y descubrimientos en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los anteriores países que deriven de la anterior solicitud de patente bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo la Convención Inter-americana con relación a Invenciones, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y bajo cualquier otro convenio internacional bajo el cual los Estados Unidos ahora o en adelante se convierta en signatario, para cualquier o todas las Patentes que se otorgaran con respecto a cualquiera de las anteriores solicitudes de patente, para cualquier solicitud reivindicando beneficios de prioridad sobre una solicitud de patente provisional u otras solicitudes presentadas sobre dichos inventos, y para cualquier continuación, división, re-otorgamiento, renovación y extensión de la misma de cualesquiera de dichas Patentes, el mismo que debe ser poseído y usufructuado por dicho CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales, en todo su alcance por lo que implica el otorgamiento de una patente, de manera tan entera como si hubiera sido poseída y usufructuada por nosotros si esta cesión y venta no se hubiera cristalizado.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, Patentes y continuaciones, divisiones, re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones del mismo a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes de cualquier país en cuestión, y que nosotros, en cualquier

momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud divisional o adicional para patentes de dichos inventos y descubrimientos, o cualquier parte o partes del mismo, y solicitudes de patentes de confirmación, registro e importación con base en dicha Patente y sobre Patentes que salgan otorgadas a partir de dichas solicitudes divisionales y adicionales y renovaciones y extensiones del mismo, y realizaremos las necesarias declaraciones juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Por medio de la presente autorizamos al CESIONARIO adicionar a este instrumento el número de solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud de patentes.

Ejecutado el 1 de septiembre de 2005
JAMES M. GOULD (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 1 de septiembre de 2005

RECONOCIMIENTO
Estado de Nueva Jersey)
Condado de Middlesex) s.s.:

Compareció ante mí el 1 de septiembre de 2005 _____, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Scheryl A. Hohmann)
Notario Público, Estado de New Jersey
Mi comisión vence el 30 de octubre 2007

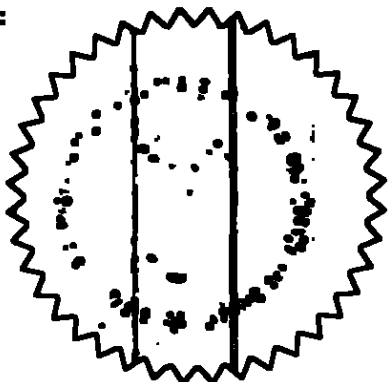
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
ANNE MARIE FERRARO
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
ANNE MARIE FERRARO, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF SEPTEMBER 2005
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A238453
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey }
 }
County of Union }

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment from SCHERING-PLOUGH ANIMAL HEALTH CORPORATION to SCHERING-PLOUGH LTD. and SCHERING-PLOUGH PTY. LIMITED, of a patent application entitled, "COMPOSITIONS AND METHOD FOR TREATING MICROBIAL AND PARASITIC INFECTIONS IN CATTLE AND OTHER ANIMALS", said Assignment having been executed by James M. Gould on September 1, 2005.

Date: September 2, 2005

Anne Marie Ferraro
Anne Marie Ferraro
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires February 14, 2010

(Seal)

PATENT CASE: AH06021

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration paid to **SCHERING-PLOUGH ANIMAL HEALTH CORPORATION**, a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America, having its principal office at 1095 Morris Avenue, Union, New Jersey 07083, United States of America by **SCHERING-PLOUGH LTD.**, having its principal office at Weysstrasse 20, P.O. Box CH-6000 Lucerne 6, Switzerland, with respect to all other countries of the world, except Australia, and **SCHERING-PLOUGH PTY. LIMITED**, a corporation organized under the laws of Australia, having its principal office at 11 Gibbon Road, Baulkham Hills, New South Wales 2153, Australia, with respect to Australia (each, an "ASSIGNEE" with respect to the identified country(ies)) our respective entire rights, title and interest, in the respective country(ies) of the world, do hereby sell, assign and transfer to said ASSIGNEES our entire rights, title and interest in all countries of the world except Australia in and to any and all of our inventions and discoveries described in the patent application entitled COMPOSITIONS AND METHOD FOR TREATING MICROBIAL AND PARASITIC INFECTIONS IN CATTLE AND OTHER ANIMALS

_____ and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as Application Number 10/816663 filed on April 4, 2004, and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number PCT/US2004/010143 filed on April 1, 2004, in and to the right to file patent applications in the name of ASSIGNEES, its designee, or in any or all of our names, at its election, on the aforesaid inventions and discoveries in all countries of the world except Australia, together with all rights of priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and under any other international arrangement to which the United States now is or hereafter becomes a signatory, in and to any and all Letters Patent that are granted from any of the aforesaid patent applications, in and to any applications claiming priority benefits to a provisional patent application or other applications filed on said inventions, and in and to any continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof of any of said Letters Patent, the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEES, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which all Letters Patent therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEES, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, and Letters Patent and continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof in ASSIGNEES, its successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent

Office of any country concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEES, execute any additional or divisional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and applications for patents of confirmation, registration and importation based on said Letters Patent and on Letters Patent issuing from said additional or divisional applications and reissues, renewals and extensions therefor, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEES, its successors, assigns or other legal representatives.

Executed this 1st day of September, 2005.

James M. Gould L.S.
James M. Gould

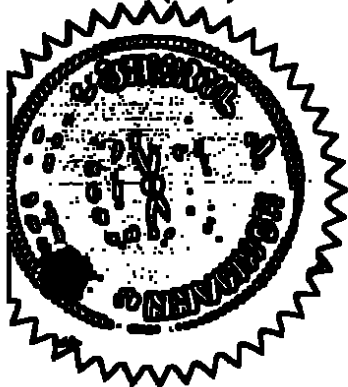
ACKNOWLEDGEMENT



State of New Jersey)
County of Middlesex) s.s.:

On this 1st day of September, 2005, personally appeared before me _____ to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)



Sheryl A. Hohmann
Notary Public

SHERYL A. HOHMANN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 10/30/2007

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 October 2004 (21.10.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/089355 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/00

(21) International Application Number:
PCT/US2004/010143

(22) International Filing Date: 1 April 2004 (01.04.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60460,126 3 April 2003 (03.04.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING-PLOUGH LTD. (CH/CH): Weystrasse 20, P. O. Box, CH-6000 Lucerne 6 (CH).

(71) Applicants (for US only): SHUSTER, Dale, E. [US/US]; 267 Beechspring Road, South Orange, NJ 07079 (US). SAWUTZ, David, G. [US/US]; 77 Claremont Avenue, Maplewood, NJ 07040 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): VARMA, Karwal, J. [US/US]; 18 Willow Woods Trail, Warren, NJ 07059 (US).

(74) Agent: LIPKA, Robert, J.; Schering-Plough Corporation, Patent Department K-6-1-1990, 2000 Gallopang Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, 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.

(54) Title: COMPOSITIONS AND METHOD FOR TREATING MICROBIAL AND PARASITIC INFECTIONS IN CATTLE AND OTHER ANIMALS

(57) Abstract: Novel formulations combining an antiparasitic compounds, such as an avermectin, with a fluorinated chloramphenicol or thiamphenicol derivative antibiotic such as florfenicol are disclosed. Methods for using such formulations in the treatment and prevention of infectious diseases of bovine and swine, including bovine respiratory disease and parasitic infections are also disclosed.

WO 2004/089355 A2

COMPOSITIONS AND METHOD FOR TREATING MICROBIAL AND PARASITIC INFECTIONS IN CATTLE AND OTHER ANIMALS

Field of the Invention

The invention relates to compositions and methods for the treatment of bacterial infections, parasitic infections and parasitic infestations in animals. More particularly, the invention relates to a composition containing both an antibiotic and parasiticide for use in the treatment of bacterial infections, parasitic infections and parasitic infestations in animals such as cattle, sheep and swine.

Background of the Invention

All references cited herein are hereby incorporated in their entirety by reference.

Feedlots are in general use with beef cattle in the United States, Canada and other areas of the world. When cattle arrive at a feedlot, they are usually administered parasiticides to eradicate the internal and external parasites, which they acquired from pastures contaminated with helminth larvae, where the calves grazed prior to their shipment to the feedlot. Elimination of external and internal parasites at this time breaks the cycle of parasitism and prevents their spread to the other animals in the feedlot as calves and other animals are less likely to acquire parasites in the feedlot because they eat feeds that are free of parasites from bunks or mangers.

Without the use of parasiticides, internal and external parasites have been one of the most economically-important constraints in raising livestock. The

damage worms cause ranges from decreased productivity of the animals to their death.

First line therapy for the treatment of parasitic worms is often carried out via the administration of an antiparasitic compound. One class of these compounds is avermectins. The avermectin family of compounds is a series of very potent antiparasitic agents known to be useful against a broad spectrum of endoparasites and ectoparasites in mammals.

In addition to the risks of parasitic infestation and widespread infection of cattle or other animals in the feedlot, the commingling of calves and other livestock from different sources causes the calves and other animals to be exposed to pathogens for which immunity has not developed. The stresses of shipping and change in diet reduces the calves' and other animals' immune defenses.

Additionally the poor weather of autumn, when calves and other livestock are usually moved from pastures to feedlots, further increases the risk of illness.

Together, these circumstances result in a high incidence of respiratory disease in the cattle or other animals when they first arrive at the feedlot and soon thereafter. It has become common to administer antimicrobial drugs to calves and other feedlot animals at the time of arrival into a feedlot, in order to reduce the incidence and severity of respiratory illness in the feedlot cattle and other stock.

Without the use of antimicrobial agents, bovine respiratory disease (BRD) has been one of the leading causes of economic loss to the cattle industry throughout the world. Excessive mortality, reduced weight gains, and the cost of treatment and prevention have placed a heavy burden on the industry.

Bovine respiratory disease (BRD) occurs in both dairy and beef cattle and is one of the leading causes of economic loss to the cattle industry throughout the world. These economic losses are due to excessive mortality, reduced weight gains as well as treatment and prevention costs. BRD is often referred to as the "bovine respiratory diseases complex" due to the multifactorial etiology.

The cost of death losses due to respiratory diseases vary around the world. Death losses in the U.S. are estimated to approach \$1 billion annually. Losses in various European countries range from \$75 to \$120 million. Cattle with clinical or sub-clinical BRD do not gain weight or produce milk as well as healthy animals.

Beef cattle with BRD gain less weight, have reduced feed efficiency and often produce a lower grade carcass at slaughter. Perino L.J., Apley M., *Bovine Respiratory Disease*, in CURRENT VETERINARY THERAPY 4 (FOOD ANIMAL PRACTICE), 4TH ED. 446-455 (Howard J.L., Smith R.A., eds., 1999). A direct correlation between pulmonary lesions observed at slaughter and reduced weight gains has been established in cattle with sub-clinical infections. Whittem T.E. *et al.*, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 209:814-818 (1996).

In addition to the production losses associated with mortality and morbidity, significant costs are associated with the treatment of BRD due to the costs of various therapeutic agents and the labor required to administer these agents, along with the extra labor to isolate and observe these animals.

The pathogenesis of BRD is thought to be due to the interaction of environmental and physiological stresses coupled with infectious agents.

Mannheimia (Pasteurella) haemolytica, *Pasteurella multocida* and *Haemophilus*

somnus are considered part of the normal flora of the bovine upper respiratory tract. When environmental and physiological stress factors reduce the natural resistance and inhibit the pulmonary defense mechanisms these organisms proliferate and colonize the lower respiratory tract. In addition, various bovine
5 viruses such as infectious bovine rhinotracheitis virus (IBRV), bovine viral diarrhea virus (BVDV), bovine respiratory syncytial virus (BRSV) and parainfluenza 3 virus (PI-3) are known to have immunosuppressive effects in the lung.

Similarly, swine respiratory disease (SRD) also has a multifactorial etiology. Bacterial infections caused by *P. multocida*, *H. parasuis*, *Bordetella bronchiseptica*,
10 *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis*, *Salmonella choleraesuis* and *Mycoplasma* sp. can result in respiratory disease in swine, resulting in significant economic losses. Stresses such as crowding, mixing and moving of pigs and transient viral infections can contribute to the intensification of the disease.

For years antimicrobial therapy has been the mainstay of BRD therapy.
15 There are many effective antimicrobial agents currently available for the treatment of BRD. NUFLOR®, an injectable formulation of the broad spectrum antibiotic Florfenicol, has emerged as one of the leading antibiotics on a global basis. It is indicated for the treatment and control of BRD associated with *M. haemolytica*, *P. multocida* and *H. somnus* as well as for the prevention of respiratory disease in
20 cattle at high risk of developing BRD associated with these bacteria. NUFLOR® is also indicated for the treatment of bovine interdigital phlegmon (footrot, acute interdigital necrobacillosis, infectious pododermatitis) associated with

Fusobacterium necrophorum and *Bacteroides melaninogenicus*. NUFLOR® may be administered subcutaneously as well as intramuscularly.

The above mentioned products are typically administered as a single active component formulation - typically by some form of injection, pour on formulation or by oral administration. When the formulation is injectable, there are certain considerations that need to be taken into account. Multiple injections at the same or different sites can lead to local inflammation and irritation. Additionally, as the subject to be treated often must be caught and handled, there is an increase in the labor involved in administering the medication. Thus, it would be beneficial to use a formulation that contained both an antibiotic in combination with an antiparasitic agent to remedy the aforementioned problems. Accordingly, there is a need for conveniently administered, stable compositions that can control and prevent the infections associated with bovine respiratory disease and other infectious diseases as well as control and prevent parasitic infections.

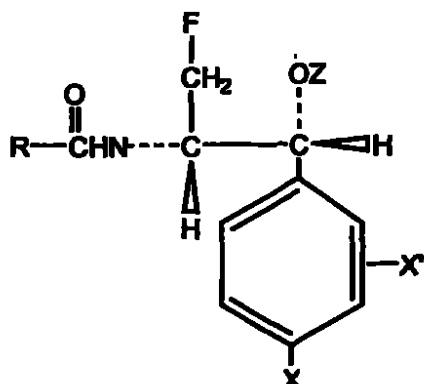
Summary of the Invention

The present invention provides improved compositions and methods for the treatment of respiratory disease, parasitic infection, parasitic infestation, bacterial infection and other infections of cattle and other animals.

Accordingly, there is disclosed a composition for the treatment of microbial and parasitic infection in an animal comprising

a) a compound selected from the group consisting of
a compound of Formula I:

FORMULA I



wherein R is a member selected from the group consisting of methyl or ethyl or a halogenated derivative thereof, dihalogenodeuteriomethyl, 1-halogeno-1-

deuterioethyl, 1,2-dihalogeno-1-deuterioethyl, azidomethyl and methylsulfonylmethyl;

each of X and X' is a member independently selected from the group consisting of NO₂, SO₂R₁, SOR₁, SR₁, SONH₂, SO₂NH₂, SONHR₁, SO₂NHR₁, COR₁, OR₁, R₁, CN, halogen, hydrogen, phenyl, and phenyl substituted by halogen, NO₂, R₁, PO₂R₁, CONHR₁, NHR₁, NR₁R₂, CONR₁R₂, OCOR₁, or OR₁, wherein each of R₁ and R₂ is a member independently selected from the group consisting of methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, isobutyl and phenyl;

and Z is hydrogen or an acyl group of a hydrocarboncarboxylic acid having up to 16 carbon atoms or an acyl group of an aminohydrocarboncarboxylic acid having up to 12 carbon atoms; and the pharmaceutically acceptable salts of said acyl groups; b) an endectocidic compound possessing antiparasitic activity; and c) a carrier.

There is also disclosed a composition for the treatment of a microbial and parasitic infection in an animal comprising: a) a macrolide antibiotic selected from the group consisting of Tilmicosin and Tulathromycin; b) an endectocidic compound possessing antiparasitic activity; and c) a carrier.

5 There is also disclosed a composition for the treatment of a microbial and parasitic infection in an animal comprising: a) a cephalosporin selected from the group consisting of Ceftiofur and Cefquinome; b) an endectocidic compound possessing antiparasitic activity; and c) a carrier.

10 There is also disclosed a composition for the treatment of a microbial and parasitic infection in an animal comprising: a) a fluoroquinolone antibiotic selected from the group consisting of Enrofloxacin, Danofloxacin and Marbofloxacin; b) an endectocidic compound possessing antiparasitic activity; and c) a carrier.

There are also disclosed methods of using the formulations of the present invention to treat bacterial and parasitic based infections.

15

Detailed Description of the Invention

20 The invention provides novel compositions for the treatment of infectious diseases such as bovine respiratory disease in livestock as well as parasitic infections and infestations. These compositions are formulations comprising an antiparasitic compound, preferably an avermectin, in combination with certain antibacterial drugs, such as, for example, Florfenicol, Tilmicosin, Tulathromycin, Ceftiofur, Cefquinome, Enrofloxacin, Marbofloxacin or Danofloxacin.

The following terms will be defined as is known to one of skill in the art.

"Acyl" means an H-C(O)-, alkyl-C(O)-, alkenyl-C(O)-, alkynyl-C(O)-, cycloalkyl-C(O)-, cycloalkenyl-C(O)-, or cycloalkynyl-C(O)- group in which the various groups are as previously described. The bond to the parent moiety is through the carbonyl. Preferred acyls contain a lower alkyl. Non-limiting examples of suitable acyl groups include formyl, acetyl, propanoyl, 2-methylpropanoyl, butanoyl and cyclohexanoyl.

"Alkyl" means an aliphatic hydrocarbon group, which may be straight or branched, comprising from 1 to about 20 carbon atoms in the chain. Preferred alkyl groups contain from 1 to about 12 carbon atoms in the chain. More preferred alkyl groups contain from 1 to about 6 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups, such as methyl, ethyl or propyl, are attached to a linear alkyl chain. "Lower alkyl" means a group having from 1 to about 6 carbon atoms in the chain, which may be straight or branched. The term "substituted alkyl" means that the alkyl group may be substituted by one or more substituents which may be the same or different.

"Aryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 6 to about 14 carbon atoms, preferably about 6 to about 10 carbon atoms. The aryl group can be optionally substituted with one or more "ring system substituents," which may be the same or different, and are as defined herein.

"Alkoxy" means an alkyl-O- group in which the alkyl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable alkoxy groups include methoxy,

32

ethoxy, isopropoxy, and n-butoxy. The bond to the parent moiety is through the ether oxygen.

"Azido" refers to an $-N_3$ group.

"Halo" and "halogeno" mean fluoro, chloro, bromo, or iodo groups. Preferred
5 are fluoro, chloro or bromo, and more preferred are fluoro and chloro.

"Halogen" means fluorine, chlorine, bromine, or iodine. Preferred are fluorine, chlorine or bromine, and more preferred are fluorine and chlorine.

Ⓢ "Haloalkyl" and "halogenoalkyl" mean an alkyl group as defined above
wherein one or more hydrogen atoms on the alkyl is replaced by a halo group
10 defined above.

"Ring system substituent" means a substituent attached to an aromatic or non-aromatic ring system which, for example, replaces an available hydrogen on the ring system. Ring system substituents may be the same or different.

Ⓢ The term "optionally substituted" means optional substitution with the
15 specified groups, radicals or moieties.

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

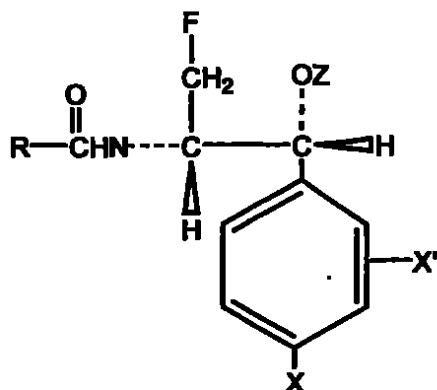
An "effective amount" is the dose required to alleviate a particular symptom of an infection, infestation or disease or to protect an animal against infections, infestations or diseases.

As used herein, the term "bovine" refers to animals of the genus *Bos*, such as cattle. The term "bovid" refers to animals in the family Bovidae, which includes hoofed, hollow-horned ruminants such as cattle, sheep, goats, buffaloes, oxen, etc. As used herein, the term "swine" refers to animals of the family Suidae, which includes pigs, boars, warthogs, etc.

Fluorine-containing analogs of antibiotics chloramphenicol and thiamphenicol have been shown to have antibiotic activity, both against organisms sensitive to and resistant to chloramphenicol and thiamphenicol. See Schafer, T.W. *et al.*, "Novel Fluorine-Containing Analogs of Chloramphenicol and Thiamphenicol: Antibacterial and Biological Properties," in CURRENT CHEMOTHERAPY AND INFECTIOUS DISEASE PROCEEDINGS OF THE 11TH ICC AND THE 19TH ICAAC AMERICAN SOCIETY OF MICROBIOLOGY 1980, 444-446. Examples of such compounds, and methods for their manufacture, are described and claimed in U.S. Patent No. 4,235,892. The medical profession has become increasingly concerned about the transference of bacterial resistance to humans when antibiotics useful in treating humans are administered to livestock. Because the chloramphenicol group of antibiotics is infrequently used now to treat humans, its derivatives are particularly appropriate for veterinary use. Of particular interest are the 3-fluoro, 3-deoxy derivatives.

The compositions of the present invention comprise an antiparasitic compound, preferably an avermectin, and at least one antibiotic of Formula I:

FORMULA I



wherein R is a member selected from the group consisting of methyl or ethyl or a halogenated derivative thereof, dihalogenodeuteriomethyl, 1-halogeno-1-deuterioethyl, 1,2-dihalogeno-1-deuterioethyl, azidomethyl and methylsulfonylmethyl;

each of X and X' is a member independently selected from the group consisting of NO₂, SO₂R₁, SOR₁, SR₁, SONH₂, SO₂NH₂, SONHR₁, SO₂NHR₁, COR₁, OR₁, R₁, CN, halogen, hydrogen, phenyl, and phenyl substituted by halogen, NO₂, R₁, OR₁, PO₂R₁, CONHR₁, NHR₁, NR₁R₂, CONR₁R₂ or OCOR₁, wherein each of R₁ and R₂ is a member independently selected from the group consisting of methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, isobutyl and phenyl;

and Z is hydrogen or an acyl group of a hydrocarboncarboxylic acid (preferably a hydrocarbondicarboxylic acid) having up to 16 carbon atoms or an

acyl group of an amino- hydrocarboncarboxylic acid having up to 12 carbon atoms; and the pharmaceutically acceptable salts of said acyl groups.

Included among the halogenated groups contemplated for the moiety R in Formula I are the mono-, di- and tri-fluoro-, the mono-, di- and tri-chloro-, the mono- and di-bromo-, and the iodo-methyl groups as well as the mono- and di-fluoro-, the mono- and di-chloro-, the mono- and di-bromo-, and the iodo-ethyl groups wherein the halogen substituents are preferably on the carbon alpha to the carbonyl function. Also included are mixed dihalogenoalkyl groups in which both halogens are preferably bonded to the carbon alpha to the carbonyl groups, e.g., groups such as fluorochloro-, fluorobromo-, and chlorobromo-methyl and -ethyl, as well as trihalogen-methyl groups such as dichlorofluoro- and difluorochloromethyl.

Also included among the compounds of Formula I are the ester derivatives, e.g. 1-hydrocarboncarboxylates of Formula I wherein Z is an acyl group of a hydrocarboncarboxylic acid having up to 16 carbon atoms that may be saturated, unsaturated, straight chain or branched chain, aliphatic, cyclic, cyclic-aliphatic, aromatic, aryl-aliphatic, or alkyl-aromatic and may be substituted by hydroxy, alkoxy containing from 1 to 5 carbon atoms, carboxyl, NO₂, NHR₁, NR₁R₂, SR₁, SOR₁, or halogen, wherein R₁ and R₂ are as defined above.

Other antibacterially active ester derivatives of Formula I are those wherein Z is an acyl group of an amino acid containing up to 12 carbon atoms that may be saturated, unsaturated, straight chain, branched chain or cyclic, that may contain aromatic groups and that may be substituted by hydroxyl groups.

Preferred ester derivatives include those derived from dibasic hydrocarboncarboxylates, e.g. the 1-succinate and 1-palmitate esters, which provide water soluble, pharmaceutically acceptable cationic salts, e.g. the sodium or potassium salts as well as salts with amine, e.g. trimethylamine. Also preferred are ester derivatives of amino acids that provide water soluble, pharmaceutically acceptable acid addition salts with mineral or organic acids, e.g. the hydrochloric, or sulfuric acid, or succinic acid addition salts.

As used herein the term "pharmaceutically acceptable salts" thus includes salts wherein the acidic hydrogen in the dibasic hydrocarboncarboxylate esters of this invention is replaced with a cation (e.g. sodium D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-dichloroacetamido-3-fluoro-1-propyl hemisuccinate) as well as salts wherein the acidic hydrogen forms an acid addition salt with an amine (e.g. D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-dichloroacetamido-3-fluoro-1-propyl hemisuccinate N-trimethylamine salt). Also included are the acid addition salts formed between mineral or organic acids and the amine in the amino acid esters of the compounds of Formula I (e.g. D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-dichloroacetamido-3-fluoro-1-propyl glycinate hydrochloride).

Among the pharmaceutically acceptable cationic salts of the dibasic hydrocarboncarboxylate esters included in Formula I are salts of alkali and alkaline earth metals (e.g., sodium, potassium, calcium, aluminum) and salts with an amine such as trialkylamines, procaine, dibenzylamine, N-benzyl-beta-phenethylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine, N-(lower)alkylpiperidines (e.g. N-ethylpiperidine), and N-methyl glucamine.

Preferably R is a halogenated derivative of methyl or ethyl, Z is a hydrogen, X is phenyl, COR₁ or SO₂R₁, R₁ is methyl, and X' is hydrogen. Most preferably R is CHCl₂ or CHF₂.

Prodrugs and solvates of the compounds of the invention are also contemplated herein. The term "prodrug", as employed herein, denotes a compound that is a drug precursor which, upon administration to a subject, undergoes chemical conversion by metabolic or chemical processes to yield a compound of formula I or a salt and/or solvate thereof. A discussion of prodrugs is provided in T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, both of which are incorporated herein by reference thereto.

"Solvate" means a physical association of a compound of this invention with one or more solvent molecules. This physical association involves varying degrees of ionic and covalent bonding, including hydrogen bonding. In certain instances the solvate will be capable of isolation, for example when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. "Solvate" encompasses both solution-phase and isolatable solvates. Non-limiting examples of suitable solvates include ethanulates, methanulates, and the like. "Hydrate" is a solvate wherein the solvent molecule is H₂O.

A preferred antibiotic compound is Florfenicol, also known as (D-(threo)-1-p-methylsulfonyl phenyl-2-dichloroacetamido-3-fluoro-1-propanol). Another preferred antibiotic compound is D-(threo)-1-p-methylsulfonyl phenyl-2-difluoroacetamido-3-

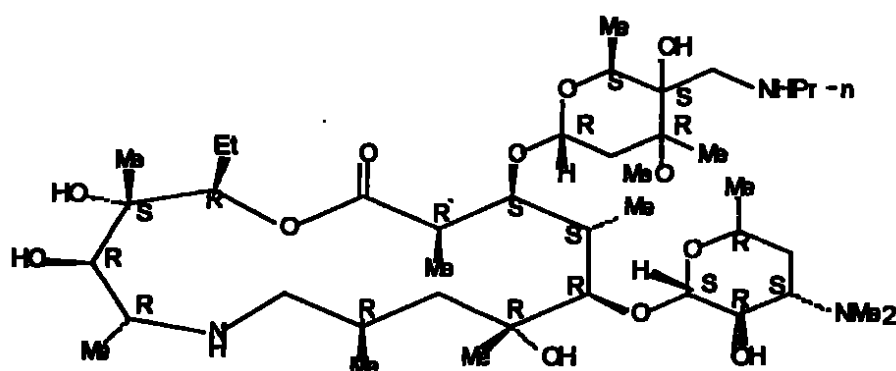
fluoro-1-propanol. Another preferred antibiotic is Thiamphenicol. Processes for the manufacture of these preferred antibiotic compounds, and intermediates useful in such processes, are described in U.S. Patent Nos. 4,311,857; 4,582,918; 4,973,750; 4,876,352; 5,227,494; 4,743,700; 5,567,844; 5,105,009; 5,382,673; 5,352,832; and 5,663,361. When the antibiotic compound is Florfenicol, the concentration of Florfenicol typically is from about 10% to about 50% w/v, with the preferred level between about 20% and about 40% w/v, even more preferred being at least about 30% w/v.

Another preferred antibiotic compound is Tilmicosin. Tilmicosin is a macrolide antibiotic that is chemically defined as 20-dihydro-20-deoxy-20-(cis-3,5-dimethylpiperidin-1-yl)-desmycosin and which is reportedly disclosed in U.S. Pat. No. 4,820,695. Also disclosed in U.S. Pat. No. 4,820,695 is an injectable, aqueous formulation comprising 50% (by volume) propylene glycol, 4% (by volume) benzyl alcohol, and 50 to 500 mg/ml of active ingredient. Tilmicosin may be present as the base or as a phosphate. Tilmicosin has been found to be useful in treatment of respiratory infections, particularly *Pasteurella haemolytica* infections in cattle when administered by injection over a 4 day treatment period. Accordingly, Tilmicosin may be used in treatment of, for example, neonatal calf pneumonia and bovine respiratory disease. When Tilmicosin is present, it is present in an amount of about 1% to about 50%, preferably 10% to about 50%, preferably 30%.

respiratory infections, particularly *Pasteurella haemolytica* infections in cattle when administered by injection over a 4 day treatment period. Accordingly, Tilmicosin may be used in treatment of, for example, neonatal calf pneumonia and bovine respiratory disease. When Tilmicosin is present, it is present in an amount of about 1% to about 50%, preferably 10% to about 50%, preferably 30%.

Another suitable antibiotic for use in the present invention is Tulathromycin.

Tulathromycin has the following chemical structure:



Tulathromycin may be identified as 1-Oxa-6-azacyclopentadecan-15-one, 13-[[2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-4-C-[(propylamino)methyl]- α -L-ribo-
hexopyranosyl]oxy]-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-
trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-, (2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R). Tulathromycin may be prepared in accordance with the procedures set forth in U.S. Publication No. 2003/0064939 A1, which is incorporated by reference in its entirety. Tulathromycin may be present in injectable dosage forms at concentration levels ranging from about 5.0% to about 70% by weight. Tulathromycin is most desirably administered in dosages ranging

Tulathromycin may be present in injectable dosage forms at concentration levels ranging from about 5.0% to about 70% by weight.

Also preferred antibiotics for use in the present invention include cephalosporins such as, for example, Cefotiofur, Cefquinome, etc. The concentration of the cephalosporin in the formulation of the present invention may vary between about 1 mg/ml to 500 mg/ml.

Also preferred antibiotics include fluoroquinolones, such as, for example, Enrofloxacin, Danofloxacin, Difloxacin, Orbifloxacin and Marbofloxacin. In the case of Enrofloxacin, it may be administered in a concentration of about 100 mg/ml.

Danofloxacin may be present in a concentration of about 180 mg/ml.

Other preferred macrolide antibiotics include compounds from the class of ketolides, or, more specifically, the azalides. Such compounds are described in, for example, U.S. Patent Nos. 6,514,945, 6,472,371, 6,270, 768, 6,437,151 and 6,271,255, assigned to Pfizer, and 6,239,112, 5,958,888, assigned to Merial, and 6,339,063 and 6,054,434, assigned to Merck & Co., all of which are incorporated by reference in their entirety.

Other antibiotics may include tetracyclines, particularly Chlortetracycline and Oxytetracycline. Other antibiotics may include β -lactams such as penicillins, e.g., Penicillin, Ampicillin, Amoxicillin, or a combination of Amoxicillin with Clavulanic acid or other beta lactamase inhibitors.

Additionally, the present invention may encompass a composition for the treatment of a microbial and parasitic infection in an animal comprising: a) oxytetracycline; b) an endectocidic compound possessing antiparasitic activity such

as Ivermectin, Doramectin, Abamectin, Selamectin, Emamectin, Eprinomectin, Moxidectin and Milbemycin; and c) at least one carrier.

Antiparasitic compounds useful within the scope of the present invention are preferably comprised of the class of avermectin compounds. As stated above, the
5 avermectin family of compounds is a series of very potent antiparasitic agents known to be useful against a broad spectrum of endoparasites and ectoparasites in mammals. The compositions of the present invention are useful against both internal parasitic infection and external parasitic infestation.

A preferred compound for use within the scope of the present invention is
10 Ivermectin. Ivermectin is a semi-synthetic derivative of avermectin and is generally produced as a mixture of at least 80% 22,23-dihydroavermectin B_{1a} and less than 20% 22,23-dihydroavermectin B_{1b}. Ivermectin is disclosed in U.S. Pat. No. 4,199,569, hereby incorporated by reference. Ivermectin has been used as an antiparasitic agent to treat various animal parasites and parasitic diseases since the
15 mid-1980's.

Abamectin is an avermectin that is disclosed in U.S. Pat. No. 4,310,519, the entirety of which is incorporated herein by reference, as avermectin B_{1a}/B_{1b}. Abamectin contains at least 80% of avermectin B_{1a} and not more than 20% of avermectin B_{1b}.

20 Another preferred avermectin is Doramectin also known as 25-cyclohexyl-avermectin B₁. The structure and preparation of Doramectin, is disclosed in U.S. Pat. No. 5,089,480, which is herein incorporated by reference.

Another preferred avermectin is Moxidectin. Moxidectin, also known as LL-F28249 alpha is known from U.S. Pat. No. 4,916,154, which is herein incorporated

by reference.

Another preferred avermectin is Selamectin. Selamectin is 25-cyclohexyl-25-de(1-methylpropyl)-5-deoxy-22,23-dihydro-5-(hydroxyimino) avermectin B₁ monosaccharide.

5 Milbemycin, or B-41, is a substance which is isolated from the fermentation broth of a Milbemycin producing strain of Streptomyces. The microorganism, the fermentation conditions and the isolation procedures are more fully described in U.S. Pat. No. 3,950,360 and U.S. Pat. No. 3,984,564.

10 Enamectin (4"-deoxy-4" epimethylaminoavermectin B.sub.1), which can be prepared as described in U.S. Pat. No. 5,288,710 or 5,399,717, is a mixture of two homologues, 4"-deoxy-4"-epi-methylaminoavermectin B1a and 4"-deoxy-4"-epi-methylaminoavermectin B1b. Preferably, a salt of Enamectin is used. Non-limiting examples of salts of Enamectin which may be used in the present invention include the salts described in U.S. Pat. No. 5,288,710, e.g., salts derived from benzoic acid, 15 substituted benzoic acid, benzenesulfonic acid, citric acid, phosphoric acid, tartaric acid, maleic acid, and the like. Most preferably, the Enamectin salt used in the present invention is Enamectin benzoate.

20 Eprinomectin is chemically known as 4"- epi- Acetylamino - 4"- deoxy - avermectin B₁. Eprinomectin was specifically developed to be used in all cattle classes and age groups. It was the first avermectin to show broad-spectrum activity against both endo- and ecto- parasites while also leaving minimal residues in meat and milk. It has the additional advantage of being highly potent when delivered topically.

The compositions of the present invention may also further comprise a flukicide. Suitable flukicides include, for example, Triclabendazole, Fenbendazole, Albendazole, Clorsulon and Oxibendazole. It will be appreciated that the above combinations may further include combinations of antibiotic, antiparasitic and anti-fluke active compounds.

The formulations of the present invention may be administered by injection. In addition to greater convenience and ease of use with a combination product formulation, it is believed that a single daily subcutaneous administration of a combination product in accordance with the present invention will promote humane animal care by reducing the number of injections needed to treat animals. By reducing the number of injections, manpower costs also may be significantly reduced. Alternatively, the formulations of the present invention may be administered as a pour on solution. In another embodiment, the formulations of the present invention may be administered, for example, orally, such as a feed additive or a paste, parenterally, such as by intravenous administration.

The remaining portion of the formulations of the present invention is a pharmaceutically acceptable carrier comprising at least one solvent. The pharmaceutically acceptable carrier comprises from about 15% to about 80% of the formulation.

Florfenicol is generally soluble in aprotic polar solvents such as a pyrrolidone solvent, or N,N-dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, DMSO, acetone or glycerol formal. Preferred pyrrolidone solvents are N-methyl-2-pyrrolidone and 2-pyrrolidone. Accordingly, such an aprotic polar solvent (or a combination of such solvents) is preferred for use in formulations of the present invention that contain

Florfenicol or similar antibiotics. Preferably such a solvent is present at about 5% to about 80% by weight of the formulation. More preferably such a solvent is present at about 10% to about 35% of the formulation.

Other pharmaceutically acceptable solvents may be present in the formulations of the present invention. Suitable solvents include water, ethanol, isopropanol, 1,2-propanediol, glycerin, benzyl alcohol, triacetin dimethylisosorbide, dimethylisosorbide, triacetin, glycol ethers, monothioglycerol, propylene glycol and polyethylene glycol (PEG). Particularly preferred solvents include PEG having an average molecular weight between about 200 and about 400, triacetin, dimethylisosorbide, ethanol, and water, and combinations thereof. These solvents may comprise from 0% to about 75% of the formulation. Preferably they comprise from about 15% to about 60%. More preferably they comprise from about 40% to about 55% of the formulation.

The addition of one or more of such additional solvents may be desirable to reduce the viscosity of the formulation in order to provide a product with workable syringeability. Examples of solvents particularly useful for adjusting the viscosity of the formulations of the present invention include water, ethanol, isopropanol, propylene glycol, dimethylisosorbide and triacetin, and combinations thereof.

Other inert ingredients can be added to the present composition, as desired. Such ingredients include preservatives, chelating agents, antioxidants and stabilizers. Exemplary preservatives include methyl *p*-hydroxybenzoate (methylparaben) and propyl *p*-hydroxybenzoate (propylparaben). Exemplary

chelating agents include edetate sodium. Exemplary antioxidants include butylated hydroxyanisole and sodium monothioglycerol.

In order to prepare the composition of the present invention, the vehicle(s) or a portion of the vehicle(s), are added to the compounding vessel, followed by the remaining excipients and the actives. The mixture is mixed until all solids are dissolved. Additional solvent to bring the composition to final volume may be added if needed. Additives, such as those listed above, may also be included in the vessel and mixed into the formulation (the order of addition is not critical).

When the antibiotic is Florfenicol, the compositions according to the present invention will generally be administered to cattle at from about 1 mg to about 100 mg of the antibacterial per kilogram of body weight. Preferably the compositions of the present invention will be administered to bovines at from about 20 mg to about 50 mg of the antibacterial per kilogram of body weight. More preferably the dose will be about 40 mg/kg of the antibacterial. The compositions according to the present invention will generally be administered to swine at a dose of from 15 mg to about 100 mg of the antibacterial per kilogram of body weight. Preferably the compositions of the present invention will be administered to swine at from about 20 mg to about 50 mg of the antibacterial per kilogram of body weight.

Preferably, when the antibiotic is tilmicosin, the dose of Tilmicosin would be about 10 milligrams/kilogram. Tulathromycin is most desirably administered in dosages ranging from about 0.2 mg per kg body weight per day (mg/kg/day) to about 200 mg/kg/day in single or divided doses (i.e., from 1 to 4 doses per day), and more preferably 1.25, 2.5 or 5 mg/kg as a single dose, although variations will

necessarily occur depending upon the species, weight and condition of the subject being treated.

Preferably, for Ceftriaxone hydrochloride, the concentration is about 50 mg/ml. It may be administered as 1 to 2.2 mg/kg of body weight by intramuscular or subcutaneous injection, at 24-hour intervals for 3 to 5 consecutive days.

For single-dose therapy, Enrofloxacin may be administered 7.5 to 12.5 milligrams Enrofloxacin per kilogram of body weight. For multiple-day therapy it may be administered 2.5 to 5.0 milligrams per kilogram of body weight administered subcutaneously once daily for 3 to 5 days. In the case of Danofloxacin, it may be administered in a concentration of about 180 mg/ml at a dose of 6 mg/kg body weight in a single or multiple dose.

For cattle, administer 10 milligrams per 50 kilograms of the endectocides. It is used in cattle for the treatment and control of gastrointestinal nematodes (adults and fourth-stage larvae) (*Haemonchus placei*, *Ostertagia ostertagi* (including inhibited larvae) *O. lyrata*, *Trichostrongylus axei*, *T. colubriformis*, *Cooperia oncophora*, *C. punctata*, *C. pectinata*, *Oesophagostomum radiatum*, *Nematodirus helvetianus* (adults only), *N. spathiger* (adults only), *Bunostomum phlebotomum*); lungworms (adults and fourth-stage larvae) (*Dictyocaulus viviparus*); grubs (first, second, and third instars) (*Hypoderma bovis*, *H. lineatum*); lice (*Linognathus vituli*, *Haematopinus eurysternus*, *Solenopotes capillatus*); mites (*Psoroptes ovis* (syn. *P. communis* var. *bovis*), *Sarcoptes scabiei* var. *bovis*). It is also used to control infections of *D. viviparus* for 28 days after treatment and *O. ostertagi* for 21 days after treatment, and *H. placei*, *T. axei*, *C. punctata*, *C. oncophora*, and *Oesophagostomum radiatum* for 14 days after treatment.

When Doramectin is present for use in cattle, administer 200 micrograms per kilogram (10 milligrams per 110 pounds) as a single subcutaneous or intramuscular injection. Doramectin is indicated for the treatment and control of gastrointestinal roundworms, lungworms, eyeworms, grubs, sucking lice, and mange mites. To
5 control infections and to protect from reinfection with *Cooperia oncophora* and *Haemonchus placei* for 14 days, *Ostertagia ostertagi* for 21 days, and *C. punctata*, *Oesophagostomum radiatum*, and *Dictyocaulus viviparus* for 28 days after treatment. For swine, administer 300 micrograms per kilogram (10 milligrams per 75 pounds as a single intramuscular injection. It is indicated for treatment and
10 control of gastrointestinal roundworms, lungworms, kidney worms, sucking lice, and mange mites.

Other doses for other antihelminthic compounds may be ascertained by one of ordinary skill in the art.

The compositions may be administered once daily or divided into multiple
15 doses. Often only one dose will be sufficient to treat the infection. In some circumstances one dose followed by a second dose 48 hours later will be required to treat the animal. The precise dose will depend on the stage and severity of the infection, the susceptibility of the infecting organism to the composition, and the individual characteristics of the animal species being treated, as will be appreciated
20 by one of ordinary skill in the art.

The compositions according to the present invention are particularly useful for cattle and other bovids, swine, and other large mammals. In addition to the treatment of bovine respiratory disease, the compositions of this invention are also

suitable for the treatment of infectious such as swine respiratory disease, footrot, acute mastitis, pinkeye (infectious keratoconjunctivitis), acute pneumonia, metritis and enteritis. The dosage regimen for treatment of such diseases would be as described above.

5 Pinkeye is an acute infectious disease of cattle, sheep and other animals that is characterized by inflammation of the tissues of the eye, accompanied by nasal discharge, lacrimation and copious ocular discharge. Affected animals may display extreme discomfort, resulting in a drop in milk production; in extreme cases permanent blindness occurs. The disease, which is caused by *Moraxella bovis* in
10 cattle, is widespread, especially among range and feedlot cattle, and is of great economic importance to the cattle industry.

Footrot (interdigital phlegmon) is an acute infection of the interdigital space that occurs throughout the world in both beef and dairy cattle. *Fusobacterium necrophorum* is the major cause of footrot, although other organisms, including
15 *Bacteroides melaninogenicus*, can be involved. The major symptoms include pain, severe lameness, fever, anorexia, and reduced milk production.

20 Currently, footrot is treated by antibiotic therapy; recommended therapy can involve treatment for up to five days. The use of the formulations of the present invention for the treatment of footrot would be an improvement over presently known treatments because it would provide the proven efficacy of Florfenicol (with fewer administrations). The compositions of the present invention are also useful for the prevention of these diseases in animals at high risk of developing those diseases. For example, the presently-claimed compositions can be

administered to cattle at high risk of developing bovine respiratory disease at the same dosages recommended for treatment of bovine respiratory disease.

The invention will be set forth with more particularity by the following non-limiting examples.

5

Example 1

A formulation within the scope of the present invention was prepared according to procedures customary in the art. The formulation contained the following concentrations of ingredients as set forth in the table below.

Ingredient	Concentration (mg/ml)
Florfenicol	300
Ivermectin	1.5
2-Pyrrolidone	300
BHT	1
Triacetin	qs

10

The formulation demonstrated an acceptable stability profile when subjected to temperature cycling and assayed by high performance liquid chromatography as set forth in the table below.

Temperature Condition	Duration	% Florfenicol Loss (relative to RT sample)	% Ivermectin Loss (relative to the frozen sample at -10°C)
50°C	2.25 months	1.48	—
70°C	9 days	—	0.74

15

Example 2

The formulation prepared in accordance with Example 1 was administered to animals. The following study was conducted using the formulation prepared in accordance with Example 1. 10 calves were administered either the formulation of Example 1 administered as a single subcutaneous injection of Florfenicol dose of 40 mg/kg and an Ivermectin dose of 0.2 mg/kg or the calves were administered a single Ivermectin dose of 0.2 mg/kg. Mean serum concentrations were determined. The formulation of Example 1 was also compared against data previously obtained with the administration of commercially available formulations of Florfenicol as a single active agent. The formulations of Example 1 achieved acceptable mean serum levels obtained postdose as those obtained with the administration of commercially available formulations containing either Florfenicol or Ivermectin as single active agents.

Although certain presently preferred embodiments of the invention have been described herein, it will be apparent to those skilled in the art to which the invention pertains that variations and modifications of the described embodiments may be made without departing from the spirit and scope of the invention. Accordingly, it is intended that the invention be limited only to the extent required by the appended claims and the applicable rules of law.

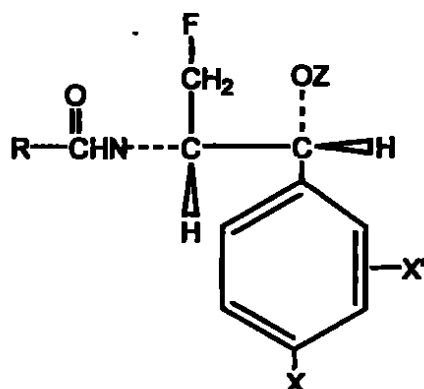
WE CLAIM:

1. A composition for the treatment of microbial and parasitic infection in an
 5 animal comprising

a) a compound selected from the group consisting of

a compound of Formula I:

FORMULA I



10 wherein R is a member selected from the group consisting of methyl or ethyl or a
 halogenated derivative thereof, dihalogenodeuteriomethyl, 1-halogeno-1-
 deuterioethyl, 1,2-dihalogeno-1-deuterioethyl, azidomethyl and
 methylsulfonylmethyl;

each of X and X' is a member independently selected from the group
 15 consisting of NO₂, SO₂R₁, SOR₁, SR₁, SONH₂, SO₂NH₂, SONHR₁, SO₂NHR₁,
 COR₁, OR₁, R₁, CN, halogen, hydrogen, phenyl, and phenyl substituted by

halogen, NO₂, R₁, PO₂R₁, CONHR₁, NHR₁, NR₁R₂, CONR₁R₂, OCOR₁, or OR₁, wherein each of R₁ and R₂ is a member independently selected from the group consisting of methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl butyl, t-butyl, isobutyl and phenyl;

and Z is hydrogen or an acyl group of a hydrocarboncarboxylic acid having up to 16 carbon atoms or an acyl group of an aminohydrocarboncarboxylic acid having up to 12 carbon atoms; and the pharmaceutically acceptable salts of said acyl groups;

b) an endectocidic compound possessing antiparasitic activity; and

c) at least one carrier.

2. The composition of Claim 1, wherein R is a halogenated derivative of methyl or ethyl.

3. The composition of Claim 2, wherein R is CHCl₂ or CHF₂.

4. The composition of Claim 3, wherein Z is hydrogen, X is SO₂R₁ or phenyl, and X' is hydrogen.

5. The composition of Claim 4, wherein R₁ is methyl.

6. The composition of Claim 1, wherein the compound of Formula I is Florfenicol and the Florfenicol is present in an amount of about 10% w/v to about 50% w/v.

7. The composition of Claim 1, wherein the endectocidic compound is an avermectin, and wherein the avermectin is a compound selected from the group

consisting of Ivermectin, Doramectin, Abamectin, Selamectin, Enamectin, Eprinomectin, Moxidectin and Milbemycin.

8. The composition of Claim 7, wherein the avermectin compound is present in an amount of about 0.03% w/v to about 20% w/v.

5 9. The composition of claim 7, wherein the avermectin compound is Ivermectin.

10. The composition of Claim 1, wherein the at least one carrier is a solvent.

11. The composition of Claim 10, wherein the solvent is present in an amount of about 15% w/v to about 80% w/v.

10 12. The composition of Claim 10, wherein the solvent is selected from the group consisting of a pyrrolidone solvent, N,N-dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, DMSO, acetone, glycerol formal and combinations thereof.

13. The composition of Claim 12, wherein the solvent is a pyrrolidone solvent selected from the group consisting of N-methyl-2-pyrrolidone, 2-pyrrolidone and combinations thereof.

15 14. The composition of Claim 10 further comprising a second solvent.

15. The composition of Claim 14, wherein the second solvent is selected from the group consisting of water, propylene glycol, polyethylene glycol, triacetin, dimethyl-isosorbide, ethanol, isopropanol, glycerin, 1,2-propanediol, glycol ethers, benzyl alcohol and combinations thereof.

16. A composition for the treatment of a microbial and parasitic infection in an animal comprising:

a) a macrolide antibiotic selected from the group consisting of Tilmicosin and Tulathromycin;

5 b) an endectocidic compound possessing antiparasitic activity; and

c) at least one carrier.

17. The composition of Claim 16, wherein the endectocidic compound is an
10 avermectin, and wherein the avermectin is a compound selected from the group consisting of Ivermectin, Doramectin, Abamectin, Selamectin, Enamectin, Eprinomectin, Moxidectin and Milbemycin.

18. The composition of Claim 17, wherein the avermectin compound is present in an amount of about 0.03% w/v to about 20% w/v.

19. The composition of Claim 16, wherein the at least one carrier is a solvent.

20. The composition of Claim 19, wherein the solvent is present in an amount of
15 about 15% w/v to about 80% w/v.

21. The composition of Claim 19, wherein the solvent is selected from the group consisting of a pyrrolidone solvent, N,N-dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, DMSO, acetone, glycerol formal water, propylene glycol, polyethylene glycol, triacetin, dimethyl-isosorbide, ethanol, isopropanol, glycerin,
20 1,2-propanediol, glycol ethers, monothioglycerol, benzyl alcohol and combinations thereof.

22. A composition for the treatment of a microbial and parasitic infection in an animal comprising:

- a) a cephalosporin selected from the group consisting of Ceftiofur or Cefquinome;
- b) an endectocidic compound possessing antiparasitic activity; and
- 5 c) at least one carrier.

23. The composition of Claim 22, wherein the endectocidic compound is an avermectin, and wherein the avermectin is a compound selected from the group consisting of Ivermectin, Doramectin, Abamectin, Selamectin, Enamectin, Eprinomectin, Moxidectin and Milbemycin.

10 24. The composition of Claim 23, wherein the avermectin compound is present in an amount of about 0.03% w/v to about 20% w/v.

25. The composition of Claim 22, wherein the at least one carrier is a solvent, and wherein the solvent is selected from the group consisting of a pyrrolidone solvent, N,N-dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, DMSO, acetone, glycerol
15 formal water, propylene glycol, polyethylene glycol, triacetin, dimethyl-isosorbide, ethanol, isopropanol, glycerin, 1,2-propanediol, glycol ethers, monothioglycerol, benzyl alcohol and combinations thereof.

26. The composition of Claim 25, wherein the solvent is present in an amount of about 15% w/v to about 80% w/v.

20 27. A composition for the treatment of a microbial and parasitic infection in an animal comprising:

a) a fluoroquinolone antibiotic selected from the group consisting of Enrofloxacin, Danofloxacin and Marbofloxacin;

b) an endectocidic compound possessing antiparasitic activity; and

c) at least one carrier.

- 5 28. The composition of Claim 27, wherein the endectocidic compound is an avermectin, and wherein the avermectin is a compound selected from the group consisting of Ivermectin, Doramectin, Abamectin, Selamectin, Enamectin, Eprinomectin, Moxidectin and Milbemycin.

- 10 29. The composition of Claim 28, wherein the avermectin compound is present in an amount of about 0.03% w/v to about 20% w/v.

30. The composition of Claim 27, wherein the at least one carrier is a solvent, and wherein the solvent is selected from the group consisting of a pyrrolidone solvent, N,N-dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, DMSO, acetone, glycerol formal water, propylene glycol, polyethylene glycol, triacetin, dimethyl-isosorbide, 15 ethanol, isopropanol, glycerin, 1,2-propanediol, glycol ethers, monothioglycerol, benzyl alcohol and combinations thereof.

31. The composition of Claim 30, wherein the solvent is present in an amount of about 15% w/v to about 80% w/v.

- 20 32. The composition of any of claims 1, 16, 22 or 27 further comprising a flukicide.

33. A method of treating bovine respiratory disease and a parasitic infection in an animal comprising the step of subcutaneously administering to an animal in need of such treatment a therapeutically effective amount of the composition of any of claims 1, 16, 22, 27 or 32.

Memoria Descriptiva
de la
Patente de Invención

Sobre

**"COMPOSICIONES Y MÉTODO PARA TRATAR LAS INFECCIONES
MICROBIANAS Y PARASITARIAS EN EL GANADO Y OTROS ANIMALES"**

Solicitada por:

**SCHERING-PLOUGH LTD., residente en
Weystrasse 20, CH-6000 LUCERNE 6,
SUIZA**

**COMPOSICIONES Y MÉTODO PARA TRATAR LAS INFECCIONES
MICROBIANAS Y PARASITARIAS EN EL GANADO Y OTROS ANIMALES**

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a composiciones y métodos para el tratamiento de las infecciones bacterianas, infecciones parasitarias e infestaciones parasitarias, en los animales. Más particularmente, la invención se refiere a una composición que contiene tanto un antibiótico como un parasitocida destinados a ser utilizados en el tratamiento de las infecciones bacterianas, infecciones parasitarias e infestaciones parasitarias, en los animales tales como el ganado, ovejas y porcinos.

Antecedentes de la Invención

Todas las referencias mencionadas en la presente son incorporadas en la presente en su totalidad, a título de referencia.

Las áreas de alimentación de engorde suelen ser utilizados para engordar el ganado cárnico en los EE.UU., Canadá y otras áreas en el mundo. Cuando el ganado llega a un área de alimentación de engorde, se les administra usualmente parasiticidas a efectos de erradicar los parásitos internos y externos que pueden haber adquirido en las áreas de pastoreo contaminadas con larvas de helmintos en las cuales áreas los terneros hayan pastado antes de su envío al área de engorde. La erradicación de los parásitos internos e externos en este momento interrumpe el ciclo vital del parásito e impide su propagación a los otros animales presentes en el área de engorde, ya que los terneros y otros animales son menos propensos a adquirir los parásitos en el área de engorde ya que el alimento que ingieren se halla libre de parásitos procedentes de los literas y comederos.

Sin el uso de los parasiticidas, los parásitos interiores e exteriores han sido una de las limitaciones económicamente más importantes en la cría de ganado en

C210837
JAC/JCC

pie. El daño causado por los gusanos se halla en el intervalo de una menor productividad de los animales a su muerte.

Frecuentemente se lleva a cabo una terapia de primera línea para el tratamiento de los gusanos parásitos mediante la administración de un compuesto antiparasitario. Una clase de estos compuestos son las avermectinas. La familia de las avermectinas de estos compuestos es una serie de agentes antiparasitarios muy potentes de los cuales es sabido que son útiles contra un amplio espectro de endoparásitos y ectoparásitos en los mamíferos.

Además del riesgo de la infestación parasitaria y de una infección ampliamente difundida en el ganado u otros animales en el área de engorde, el entremezclado de terneros y otro ganado en pie procedente de diversos orígenes hace que los terneros y otros animales queden expuestos a los agentes patógenos contra los cuales no han desarrollado una inmunidad. Las tensiones del embarque y el cambio de dieta reducen las inmuno-defensas de los terneros y de otros animales. Además, las pobres condiciones climáticas propias del otoño, que es cuando los terneros y otro ganado en pie son usualmente trasladados de las áreas de pastoreo a las áreas de engorde, aumentan más aun el riesgo de contraer enfermedades. Juntos, estas circunstancias tienen como resultado una elevada incidencia de las enfermedades respiratorias en el ganado u otros animales cuando son recién llegados al área de engorde y poco después. Se ha hecho una práctica común administrar drogas antimicrobianas a los terneros y otros animales en el área de engorde en el momento de su llegada al área de engorde a efectos de reducir la incidencia y gravedad de las enfermedades respiratorias en el ganado del área de engorde y otro ganado.

Sin el uso de agentes antimicrobianos, las enfermedades respiratorias bovinas (ERBs) han sido una de las principales causas de pérdidas económicas en la industria ganadera en todo el mundo. La excesiva mortalidad, las reducidas

ganancias de peso, y el costo del tratamiento y prevención representan una pesada carga sobre la actividad ganadera.

Las enfermedades respiratorias bovinas (ERBs) se presentan tanto en el ganado lechero como en el ganado de carne, y son una de las principales causas de pérdidas económicas en la industria ganadera a través del mundo. Estas pérdidas económicas son debidas a una excesiva mortalidad, reducido aumento de peso, como también los costos del tratamiento y prevención. Las ERBs reciben frecuentemente el nombre de "complejo de las enfermedades respiratorias bovinas", debido a su etiología multifactorial.

El costo de las pérdidas por muertes debidas a las enfermedades respiratorias varía en el mundo. Se estima que las pérdidas por muerte en los EE.UU. son del orden de mil millones de dólares por año. Las pérdidas en diversos países europeos son de 75 a 120 millones. El ganado con una ERB clínica o sub-clínica no aumenta de peso, o no produce leche tan bien como los animales saludables. El ganado de carne con ERB gana menos peso, tiene una menor eficiencia alimenticia (conversión de alimento en peso corporal) y frecuentemente produce reses de menor calidad al ser sacrificado. Perino L.J., Appley M., *Bovine Respiratory Diseases*, In CURRENT VETERINARY THERAPY 4 (FOOD ANIMAL PRACTICE), cuarta Edición 446-455 (Howard J.L., eds., Smith, R.A., 1999). Ha sido establecida una correlación directa entre las lesiones pulmonares observadas en el matadero y una menor ganancia de peso corporal, en el ganado con infecciones sub-clínicas. Whittern, T.E. et al., *J. AM. Vet. MED. Assoc.*, 209:814-818 (1996).

Además de las pérdidas de producción asociadas con la mortalidad y morbilidad, existen costos significativos asociados con el tratamiento del ERB debido a los costos de los diversos agentes terapéuticos y la mano de obra

requerida para administrar estos agentes, junto con la mano de obra extra para aislar y observar estos animales.

Se considera que la patogénesis de la ERB es debida a la interacción de las tensiones ambientales y fisiológicas acopladas con agentes infecciosos. Se considera que el *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*, *Pasteurella multocida* y el *Haemophilus somnus* forman parte de la flora normal del tracto respiratorio superior de los bovinos. Cuando los factores tales como las tensiones ambientales y fisiológicas reducen la resistencia natural e inhiben los mecanismos de defensa pulmonares, estos organismos proliferan y colonizan el tracto respiratorio inferior. Además, es sabido que hay varios virus bovinos que tienen efectos inmunosupresores en los pulmones, tales como el IBRV (infectious bovine rhinotracheitis virus, virus infeccioso bovino de la rinotraqueítis bovina), el BVDV (bovine viral diarrhea virus, virus de la diarrea bovina virósica), el BRSV (bovine respiratory syncytial virus, virus bovino respiratorio sincitial), y el PI-3 (virus de la parainfluenza-3).

Similamente, la ERS (enfermedad respiratoria porcina) también presenta una etiología multifactorial. Las infecciones bacterianas causadas por el *P. multocida*, *H. parasuis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis*, *Salmonella chloerasuis* y *Mycoplasma sp.*, pueden ocasionar enfermedades respiratorias en los cerdos, con las pérdidas económicas significativas concomitantes. Las tensiones tales como la aglomeración, entremezclado y traslado de los cerdos, y las infecciones virales transitorias pueden contribuir a la intensificación de la enfermedad.

Durante años la terapia antimicrobiana ha sido el baluarte de la terapia de las ERBs. En la actualidad se dispone de muchos agentes antimicrobianos efectivos para el tratamiento de las ERBs. El NUFLOR®, que es una formulación inyectable del Florfenicol, un antibiótico de amplio espectro, ha surgido como uno

de los antibióticos líderes en una base global. Es indicado en el tratamiento y control de la ERB asociada con *M. haemolytica*, *P. multocida* y *H. somnus*, como también para la prevención de la enfermedad respiratoria del ganado con un elevado riesgo de contraer una ERB asociada con dichas bacterias. El NUFLOR® es también indicado para el tratamiento del flemón interdigital de los bovinos ("inflamación de las pezuñas", necrobacilosis interdigital aguda, pododermatitis infecciosa), asociado con el *Fusobacterium necrophorum* y con el *Bacteroides melanogenicus*. El NUFLOR® puede ser administrado por vía subcutánea como también por vía intramuscular.

Los productos anteriormente mencionados son típicamente administrados en forma de una formulación con un único componente activo - típicamente en alguna forma inyectable, formulación de vertido o mediante administración oral. Cuando la formulación es inyectable, hay que tener en cuenta algunas consideraciones. Las inyecciones múltiples en el mismo lugar, o en lugares diferentes, pueden ser causa de inflamaciones e irritaciones locales. Adicionalmente, dado que el sujeto (animal) a ser tratado frecuentemente debe ser capturado y manipulado, existe un aumento de mano de obra que interviene en la administración de la medicación. Por lo tanto, sería beneficioso utilizar una formulación que contenga tanto un antibiótico en combinación como un agente antiparasitario a efectos de subsanar los problemas anteriormente mencionados. Por lo tanto, existe una necesidad de composiciones estables, adecuadamente administradas, que puedan controlar y prevenir las infecciones asociadas con la enfermedad respiratoria de los bovinos y con otras enfermedades infecciosas, como también para controlar y prevenir las infecciones parasitarias.

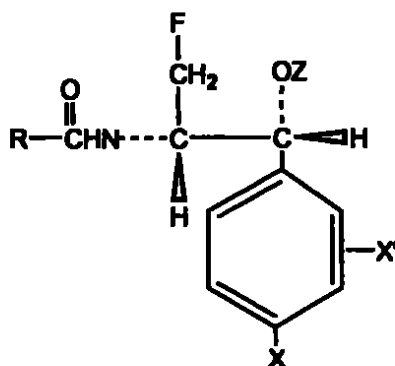
Síntesis de la Invención

La presente invención provee composiciones y métodos para el tratamiento de las enfermedades respiratorias, infecciones parasitarias, infestaciones

parasitarias, infecciones bacterianas y otras infecciones del ganado y de otros animales.

Por lo tanto, se revela una composición para el tratamiento de las infecciones microbianas y parasitarias en un animal, que comprende:

- a).- un compuesto seleccionado en el grupo consistente en un compuesto de la Fórmula I:



Fórmula I

en la cual R es un miembro seleccionado en el grupo consistente en metilo o etilo o un derivado halogenado de los mismos, dihalógenodeuteriométilo, 1-halógeno-1-deuterioetilo, 1,2-dihalógeno-1-deuterioetilo, azidometilo y metilsulfonil metilo;

cada uno de los X y X' es un miembro, seleccionado independientemente de los demás, en el grupo consistente en NO₂, SO₂R₁, SOR₁, SR₁, SONH₂, SO₂NH₂, SONHR₁, SO₂NHR₁, COR₁, OR₁, R₁, CN, halógeno, hidrógeno, fenilo, y fenilo sustituido con halógeno, NO₂, R₁, PO₂R₁, CONHR₁, NHR₁, NR₁R₂, CONR₁R₂, OCOR₁, u OR₁, siendo cada uno de los R₁ y R₂ un miembro, seleccionado independientemente de los demás, en el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, butilo, t-butilo, isobutilo y fenilo;

y Z es hidrógeno o un grupo acilo de un ácido hidrocarbonocarboxílico que tiene hasta 16 átomos de carbono o un grupo acilo de un ácido aminohidrocarbonocarboxílico que tiene hasta 12 átomos de carbono, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos grupos acilo;

- b) un compuesto endectocida que posee una actividad antiparasitaria, y:

c) un vehículo.

También se revela una composición para el tratamiento de una infección microbiana y parasitaria en un animal, que comprende: a) un antibiótico macrólido seleccionado en el grupo consistente en Tilmicosin y Tulathromycin; b) un compuesto endectocida que posee una actividad antiparasitaria; y c) un vehículo.

También se revela una composición para el tratamiento de una infección microbiana y parasitaria en un animal, que comprende: a) una cefalosporina seleccionada en el grupo consistente en Ceftiofur y Cefquinome; b) un compuesto endectocida que posee una actividad antiparasitaria; y c) un vehículo.

También se revela una composición para el tratamiento de una infección microbiana y parasitaria en un animal, que comprende: a) un antibiótico fluorquinolona seleccionado en el grupo consistente en Enrofloxacin, Danofloxacin y Marbofloxacin; b) un compuesto endectocida que posee una actividad antiparasitaria; y c) un vehículo.

También se revelan métodos para utilizar las formulaciones de la presente invención para tratar las infecciones de base bacteriana y parasitaria.

Descripción Detallada de la Invención

La invención provee novedosas composiciones para el tratamiento de las enfermedades infecciosas tales como la enfermedad respiratoria de los bovinos en el ganado en pie, como también las infecciones e infestaciones parasitarias. Estas composiciones son formulaciones que comprenden un compuesto antiparasitario, preferentemente una avermectina, en combinación con determinadas drogas antibacterianas, tales como por ejemplo el Florfenicol, Tilmicosin, Tulathromycin, Ceftiofur, Cefquinome, Enrofloxacin, Marbofloxacin o Danofloxacin.

Se definen los términos siguientes de acuerdo con lo conocido por las personas con pericia en el arte. "Acilo" significa un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)-,

alquenil-C(O)-, alquinil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquenil-C(O)-, o cicloalquinil-C(O)-, en los cuales los diversos grupos son como anteriormente descritos. El enlace con la parte progenitora es por intermedio del carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los ejemplos, no limitativos, de grupos acilo adecuados, incluyen formilo, acilo, propanollo, 2-metilpropanollo, butanollo y ciclohexanollo.

"Alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático, que puede ser lineal o ramificado, que comprende de 1 aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. "Ramificado" significa que hay uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, fijados a la cadena lineal de alquilo. "Alquilo inferior" significa un grupo que tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser lineal o ramificada. El término "alquilo sustituido" significa que el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes entre sí.

"Ariolo" se refiere a un sistema de anillo aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferentemente aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo ariolo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo", que pueden ser iguales o diferentes entre sí, y que son tal como se define en la presente.

"Alcoxi" se refiere a un grupo alquil-O- en el cual el grupo alquilo es como anteriormente descrito. Los ejemplos, no limitativos, de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi y n-butoxi. El enlace con la parte progenitora es por intermedio del oxígeno del éter.

"Azido" se refiere a un grupo $-N_3$.

"Halo" y "halógeno" se refieren a los grupos fluor, cloro, bromo, o iodo. Los preferidos son fluor, cloro o bromo, y son más preferidos fluor y cloro.

"Halógeno" se refiere a fluor, cloro, bromo o iodo. Se prefieren fluor, cloro o bromo, y son más preferidos aún, fluor y cloro.

"Haloalquilo" y "halógenoalquilo" se refiere a un grupo alquilo como anteriormente definido en el cual uno o más átomos de hidrógeno en el alquilo han sido reemplazados con un grupo halo anteriormente definido.

"Sustituyente de sistema de anillo" se refiere a un sustituyente fijado a un sistema de anillo aromático o no aromático que, por ejemplo reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema de anillo. Los sustituyentes de sistemas de anillo pueden ser iguales o diferentes entre sí.

El término "opcionalmente sustituido" significa una sustitución opcional con los grupos, radicales o partes especificados.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "composición" tiene por objeto abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, como también cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

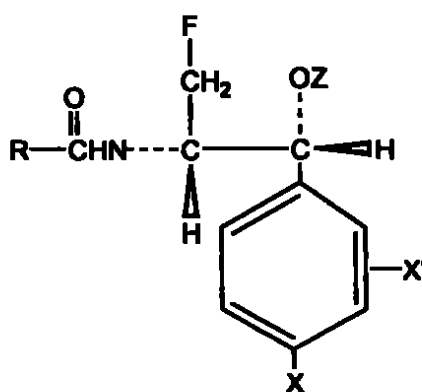
La expresión "cantidad efectiva" es la dosis requerida para aliviar un síntoma particular de una infección, infestación o enfermedad, o para proteger un animal contra las infecciones, infestaciones o enfermedades.

Tal como se la utiliza en la presente, el término "bovino/a/os/as" se refiere a los animales del género Bos, tal como el ganado vacuno. El término "bóvido/a/os/as" se refiere a los animales de la familia de los bóvidos, los cuales incluyen los rumiantes de cuernos y cuernos huecos tales como ganado (vacuno), ovejas, cabras, búfalos, bueyes, etc. Tal como se lo utiliza en la presente, el

término "porcino" se refiere a los animales de la familia de los suídos, que incluyen los cerdos, jabalíes, facoqueros, etc.

Los análogos fluorados de los antibióticos Chloramphenicol y Thiamphenicol han demostrado tener una actividad antibiótica, tanto contra los organismos sensibles como resistentes, al Chloramphenicol y al Thiamphenicol. Ver: Schafer, T.W. et al., "Novel Fluorine- Containing Analogs of Chloramphenicol and Thiamphenicol: Antibacterial and Biological Properties (*Novedosos Análogos del Chloramphenicol y Thiamphenicol, y sus Propiedades Antibacterianas y Biológicas*)", en CURRENT CHEMOTHERAPY AND INFECTIOUS DISEASE PROCEEDINGS OF THE 11th ICC AND THE 19th ICAAC AMERICAN SOCIETY OF MICROBIOLOGY 1980, 444-446. En la Patente US No. 4.235.892 se describen y reivindican ejemplos de dichos compuestos, y métodos para su manufactura. La profesión médica está cada vez más preocupada acerca de la transferencia de la resistencia bacteriana a los humanos cuando los antibióticos útiles en el tratamiento de los humanos son administrados al ganado en pie. Dado que los antibióticos del grupo del Chloramphenicol son actualmente poco utilizados en medicina humana, sus derivados son particularmente útiles en medicina veterinaria. Son de particular interés los derivados 3-fluor, 3-desoxi.

Las composiciones de la presente invención comprenden un compuesto antiparasitario, preferentemente una avermectina, y por lo menos un antibiótico de la Fórmula I:



Fórmula I

en la cual R es un miembro seleccionado en el grupo consistente en metilo o etilo o un derivado halogenado de los mismos, dihalógenodeuteriométilo, 1-halógeno-1-deuterioetilo, 1,2-dihalógeno-1-deuterioetilo, azidometilo y metilsulfonil metilo;

cada uno de los X y X' es un miembro, seleccionado independientemente de los demás, en el grupo consistente en NO₂, SO₂R₁, SOR₁, SR₁, SONH₂, SO₂NH₂, SONHR₁, SO₂NHR₁, COR₁, OR₁, R₁, CN, halógeno, hidrógeno, fenilo, y fenilo sustituido con halógeno, NO₂, R₁, PO₂R₁, CONHR₁, NHR₁, NR₁R₂, CONR₁R₂, u OCOR₁, siendo cada uno de los R₁ y R₂ un miembro, seleccionado independientemente de los demás, en el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, butilo, t-butilo, isobutilo y fenilo;

y Z es hidrógeno o un grupo acilo de un ácido hidrocarbonocarboxílico (preferentemente un ácido hidrocarbonodicarboxílico) que tiene hasta 16 átomos de carbono o un grupo acilo de un ácido aminohidrocarbonocarboxílico que tiene hasta 12 átomos de carbono, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos grupos acilo.

Se hallan incluidos entre los grupos halogenados tenidos en cuenta para la parte R en la Fórmula I: los grupos mono-, di- y tri-fluor, los grupos mono-, di- y tri-cloro-, los grupos mono- y di-bromo, y los grupos iodo-metilo como también los grupos mono- y di-fluor, los grupos mono- y di-cloro, los grupos mono- y di-bromo, y los grupos iodo-etilo, en los cuales los sustituyentes halógeno se hallan preferentemente en el carbono en posición α con respecto a la posición carbonilo. También se incluyen los grupos dihalógenoalquilo mixtos en los cuales ambos halógenos se hallan preferentemente enlazados al carbono α con respecto a los grupos carbonilo, por ejemplo, grupos tales como fluórclo-ro-, fluorbromo-, y clorobromo-metil- y -etilo, como también grupos trihalógenometilo tales como diclorofluor- y difluorclorometilo.

Entre los compuestos de la Fórmula I también se incluyen los derivados éster, por ejemplo los 1-hidrocabonocarboxilatos de la Fórmula I en la cual Z es un grupo acilo de un ácido hidrocarbonocarboxílico que tiene hasta 16 átomos de carbono que puede estar saturado, insaturado, de cadena lineal o ramificada, alifático, cíclico, cíclico-alifático, aromático, aril-alifático, o alquil-aromático y puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, carboxilo, NC_2 , NHR_1 , NR_1R_2 , SR_1 , SOR_1 , o halógeno, siendo R_1 y R_2 como anteriormente definidos,

Otros derivados de éster con una actividad antibacteriana, de la Fórmula I, son aquellos en los cuales Z es un grupo acilo de un aminoácido que contiene hasta 12 átomos de carbono que puede estar saturado, insaturado, de cadena lineal o ramificada, o cíclicos, que puede contener grupos aromáticos y que puede estar sustituido con grupos hidroxilo.

Los derivados éster preferidos incluyen aquellos derivados de hidrocarbonocarboxilatos dibásicos, por ejemplo los ésteres 1-succinato y 1-palmitato, que proveen sales catiónicas solubles en agua farmacéuticamente aceptables, por ejemplo las sales sódicas o potásicas como también las sales obtenidas con aminas, por ejemplo la trimetilamina. También se prefieren los derivados éster de aminoácidos que proveen sales por adición de ácidos, solubles en agua y farmacéuticamente aceptables, obtenidas mediante la adición de ácidos minerales u orgánicas, por ejemplo las sales obtenidas mediante la adición de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido succínico.

Por lo tanto, y tal como se la utiliza en la presente, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" abarca las sales en las cuales el hidrógeno del ácido en los ésteres de hidrocarbonocarboxilato dibásico de la presente invención ha sido reemplazado con un catión (por ejemplo, el sodio-D-(treo)-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-fluor-1-propil hemisuccinato) como también las sales en las

cuales el hidrógeno del ácido forma una sal de adición de ácido con una amina (por ejemplo, la sal N-trimetilamina de D-(treo)-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-fluor-1-propil hemisuccinato). También se incluyen las sales de adición de ácido formadas entre ácidos minerales u orgánicos y la amina en los ésteres de aminoácido de los compuestos de la Fórmula I (por ejemplo, el clorhidrato de D-(treo)-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-fluor-1-propil glicinato).

Entre las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de los ésteres de hidrocarbonocarboxilato dibásico incluidos en la Fórmula I se encuentran las sales de metales alcalinos y de metales alcalino-térreos (por ejemplo, las sales de sodio, potasio, calcio, aluminio) y las sales con una amina tal como las trialkilaminas, dibencilamina, N-bencil- β -fenetilamina, N,N'-dibencil-etilenamina, N-alkil(inferior)piperidinas (por ejemplo, la N-etilpiperidina), y la N-metilglutamina.

Es preferible que R sea un derivado halogenado de metilo o etilo, que Z sea un hidrógeno, que X sea fenilo, COR₁ ó SO₂R₁, que R₁ sea metilo, y que X' sea hidrógeno. Es más preferible que R sea CHCl₂ ó CHF₂.

Las prodrogas y los solvatos de los compuestos también están incluidos en la presente. Tal como se la utiliza en la presente, la expresión "prodroga" se refiere a un compuesto que es un precursor de la droga y que, al ser administrado a un sujeto, experimenta una conversión química por intermedio de procesos metabólicos o químicos de manera de producir un compuesto de la Fórmula I o una sal y/o solvato del mismo. Puede encontrarse una exposición acerca del tema de las prodrogas en: T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (Las Prodrogas como Novedoso Sistema para la Administración)", 14, de la A.C.S Symposium Series, y en: *Bioreversible Carriers in Drug Design* (Vehículos Bioreversibles en el Diseño de Drogas)", (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association y Pergamon Press; ambas obras se incorporan en la presente a título de referencia.

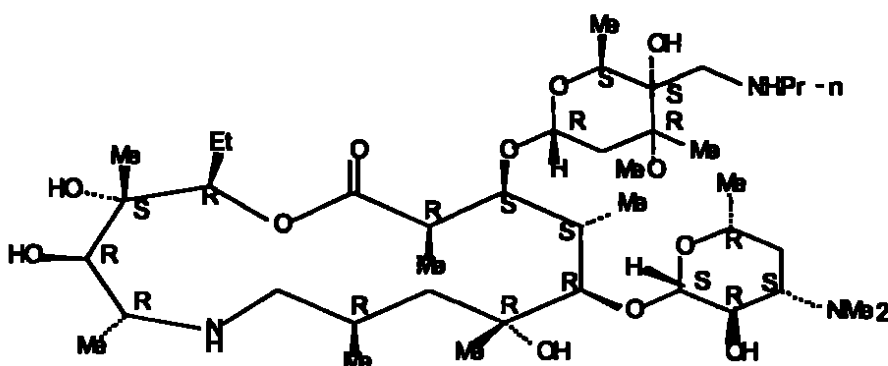
"Solvato" se refiere a una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física implica variados grados de enlace iónico y covalente, e incluye el enlace de hidrógeno. En determinados casos será posible aislar el solvato, por ejemplo cuando haya una o más moléculas del solvente incorporadas en la red cristalina del sólido cristalino. La expresión "solvato" abarca tanto los solvatos en fase de solución como los solvatos aislables. Los ejemplos, no limitantes, de solvatos adecuados incluyen los etanolatos, metanolatos, y similares. Se dice que un solvato en el cual la molécula solvente es el agua, está "hidratado".

El Florfenicol, también conocido como (D)-(treo)-1-p-metilsulfonil fenil-2-dicloroacetamido-3-fluor-1-propanol, es un compuesto antibiótico preferido. Otro compuesto antibiótico preferido es el D-((treo)-1-p-metilsulfonil fenil-2-difluoroacetamido-3-fluor-1-propanol. Otro antibiótico preferido es el Thiamphenicol. Los procesos para la manufactura de estos compuestos antibióticos preferidos, como también los compuestos intermedios útiles en dichos procesos, han sido descritos en las Patentes US Nos. 4.311.857; 4.582.918; 4.973.750; 4.876.352; 5.227.494; 4.743.700; 5,567.844; 5.105.009; 5.382.673; 5.452.832; y 5.663.361. Cuando el compuesto antibiótico es el Florfenicol, la concentración del Florfenicol se halla típicamente en el intervalo de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% peso/volumen, siendo el intervalo preferido de aproximadamente 20% a aproximadamente 40% peso/volumen, y más preferentemente aún, de por lo menos aproximadamente el 30% peso/volumen.

Otro compuesto antibiótico preferido es el Tilmicosin. El Tilmicosin es un antibiótico macrólido cuya designación química es 20-dihidro-20-deoxi-20-(cis-3,5-dimetilpiperidin-1-il)-desmicosina y del cual se afirma que ha sido revelado en la Patente US No. 4.820.695. En la Patente US No. 4.820.695 se revela también una

formulación acuosa inyectable que comprende 50% (en volumen) de propilenglicol, 4% (en volumen) de alcohol bencílico, y de 50 a 500 mg de ingrediente activo por ml. El Tilmicosin puede hallarse presente en forma de una base o de un fosfato. Se ha descubierto que el Tilmicosin es útil en el tratamiento de las infecciones respiratorias, particularmente en el caso de las infecciones ocasionadas por el *Pasteurella haemolytica* en el ganado, cuando es administrado mediante inyección durante un periodo de tratamiento de cuatro días. Por lo tanto, el Tilmicosin puede ser utilizado en el tratamiento de, por ejemplo, la pulmonía de los terneros neonatos y de las enfermedades respiratorias de los bovinos. Si hay Tilmicosin presente, se halla presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, preferentemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, más preferentemente aun, del 30%.

Otro antibiótico adecuado para ser utilizado en la presente invención, es el Tulathromycin. El Tulathromycin tiene la siguiente estructura química:



El Tulathromycin puede ser identificado como 1-oxa-6-azaciclopentadecán-15-ona, 13[[2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil-4-C-[(propilamino)metil-α-L-ribohexo piranosil]oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-11-[[3,4,6-trideoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi-,(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R). El Tulathromycin puede ser preparado de acuerdo con los procedimientos establecidos en la Publicación U.S. No.

2003/0064939 A1, que es incorporada en la presente en su totalidad, a título de referencia. El Tulathromycin puede hallarse presentes en formas de dosis inyectables con concentraciones en el intervalo de aproximadamente 5,0% a aproximadamente 70% en peso. Es más deseable que el Tulathromycin sea administrado en dosis en el intervalo de aproximadamente 0,2 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) a aproximadamente 200 mg/kg/día, en dosis simples o divididas (es decir, de 1 a 4 dosis por día), y más preferentemente de 1,25, 2,5 ó 5 mg/kg, una o dos veces por semana, si bien necesariamente habrá variaciones en función de la especie, peso y condición del sujeto sometido a tratamiento.

El Tulathromycin puede hallarse presente en formas de dosis inyectables con concentraciones en el intervalo de aproximadamente 5,0% a aproximadamente 70% en peso.

Entre los otros antibióticos preferidos para ser utilizados en la presente invención se incluyen las cefalosporinas tales como por ejemplo el Ceftiotur, Cefquinome, etc. La concentración de la cefalosporina en la formulación de la presente invención puede variar entre aproximadamente 1 mg/ml a 500 mg/ml.

También son antibióticos preferidos las fluorquinolonas, tales como por ejemplo el Enrofloxacin, Danofloxacin, Difloxacin, Orbifloxacin y el Marbofloxacin. En el caso del Enrofloxacin, el mismo puede ser administrado con una concentración de aproximadamente 100 mg/mL. El Danofloxacin puede hallarse presente en una concentración de aproximadamente 180 mg/ml.

Entre los otros antibióticos macrólidos preferidos se incluyen los compuestos de la clase de los cetólidos, o más específicamente, las azalidas. Dichos compuestos han sido descritos en por ejemplo las Patentes US Nos. 6.514.945, 6.472.371, 6.270.768, 6.437.151 y 6.271.265, cedidas a Pfizer, y 6.239.112, 5.953.888, cedidas a Merial, y 6.339.063 y 6.054.434, cedidas a Merck

& Co., todas las cuales son incorporadas en la presente en su totalidad, a título de referencia.

Otros antibióticos incluyen las tetraciclinas, particularmente el Chlorotetracycline y el Oxytetracycline. Otros antibióticos pueden incluir los β -lactamos tales como las penicilinas, por ejemplo el Penicillin, Ampicillin, Amoxicillin, o una combinación de Amoxicillin con ácido clavulánico u otros inhibidores de la β lactamasa.

Por otra parte, la presente invención puede abarcar una composición para el tratamiento de una infección microbiana y parasitaria en un animal, que comprende: a) Oxytetracycline; b) un compuesto endectocida que posee una actividad antiparasitaria tal como el Ivermectin, Doramectin, Abamectin, Selamectin, Enamectin, Eprinomectin, Moxidectin y Milbemycin; y: c) por lo menos un vehículo.

Los compuestos antiparasitarios útiles dentro de los alcances de la presente invención abarcan preferentemente los compuestos de la clase de los compuestos avermectina. Tal como anteriormente mencionado, los compuestos de la familia de las avermectinas consisten en una serie de agentes antiparasitarios muy potentes de los cuales es sabido que son útiles contra un amplio espectro de endoparásitos y ectoparásitos en los mamíferos. Las composiciones de la presente invención son útiles tanto contra las infecciones parasitarias internas como contra las infestaciones parasitarias exteriores.

El Ivermectin es un compuesto preferido para ser utilizado dentro de los alcances de la presente invención. El Ivermectin es un derivado semisintético de la avermectina y es por lo general producido en forma de una mezcla de por lo menos un 80% de 22,23-dihidroavermectina B1_a y menos del 20% de 22,23-dihidroavermectina B1_b. El Ivermectin ha sido revelado en la Patente US No. 4.199.569, incluida en la presente a título de referencia. El Ivermectin ha sido

utilizado como agente antiparasitario para tratar diversos parásitos animales y enfermedades parasitarias desde mediados de la década de 1980.

El Abamectin es una avermectina que ha sido revelado en la Patente US No. 4.310.519, la totalidad de cuya revelación es incorporada en la presente a título de referencia, en forma de avermectina B1a/B1b. El Abamectin contiene por lo menos un 80% de avermectina B1_a y no más del 20% de avermectina B1_b.

Otra avermectina preferida es el Doramectin, también conocido como 25-ciclohexilavermectina B₁. La estructura y preparación del Doramectin, han sido reveladas en el documento 5.089.480, que es incorporada en la presente a título de referencia.

Otra avermectina preferida es el Moxidectin. El Moxidectin, también conocido como LL-F28249 α , ha sido revelado en la Patente US No. 4.916.154, que es incorporada en la presente a título de referencia.

El Selamectin es otra avermectina preferida. El Selamectin es el monosacárido de 25-ciclohexil-25-de(1-metilpropil)-5-deoxi-22,23-dihidro-5-(hidroxiimino) avermectina B₁.

El Milbemycin, ó B-41, es una sustancia que es aislada del caldo de fermentación de una cepa de Streptomyces productora de Milbemycin. El microorganismo, las condiciones de la fermentación, y los procedimientos de aislación han sido descritos con mayor detalle en la Patente US No. No. 3.950.360 y en la Patente US No. 3.984.564.

El Enamectin (4"-deoxi-4"-epimetilaminoavermectina B₁), que puede ser preparado de acuerdo con lo descrito en la Patente US No. 5.288.710 ó 5.399.717, es una mezcla de dos homólogos, la 4"-deoxi-4"-epimetilaminoavermectina B1a y la 4"-deoxi-4"-epimetilaminoavermectina B1b. Es preferible utilizar una sal de Enamectin. Los ejemplos no limitativos de Enamectina que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen las sales

descritas en la Patente US No. 5.288.710, por ejemplo las sales derivadas de ácido benzoico, ácido benzoico sustituido, ácido bencensulfónico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácidos tartárico, ácido maleico, y similares. Es más preferible que la sal de Emanectin utilizada en la presente invención sea el benzoato de Emanectin.

El Eprinomectin es químicamente conocido como 4"-epi-acetilamino-4"-deoxi-avermectina B₁. El Eprinomectin ha sido desarrollado específicamente para ser utilizado en todas las clases de ganado y grupos de edades. Fue la primera avermectina en mostrar una actividad de amplio espectro contra tanto los endo- como los ecto-parásitos, además de sólo dejar residuos mínimos en la carne y en la leche. Tiene la ventaja adicional de ser sumamente potente cuando es administrado topicalmente.

Las composiciones de la presente invención pueden además comprender un trematocida. Los trematocidas adecuados incluyen por ejemplo el Triclabendazole, Fenbendazole, Albendazole, Clorsulon y Oxibendazole. Debe entenderse que las combinaciones recién mencionadas pueden además incluir combinaciones de compuestos activos como antibióticos, antiparasitarios, y anti-tremadotos.

Las formulaciones de la presente invención pueden ser administras por inyección. Además de una mayor comodidad y facilidad de uso con una formulación que es una combinación de productos, se cree que una sola administración subcutánea diaria de un producto combinado de acuerdo con la presente invención se corresponde a un trato humanitario de los animales al reducirse la cantidad de inyecciones necesarias para tratar los animales. Al reducirse la cantidad de inyecciones también se reducen de manera significativa los costos relacionados con la mano de obra. Como alternativa, las formulaciones de la presente invención pueden ser administradas como un material vertido en

forma de una solución. En otra forma de realización, las formulaciones de la presente invención pueden ser administradas por ejemplo por vía oral, tal como un aditivo en el alimento o como una pasta, por vía parenteral, tal como mediante un administración intravenosa.

La porción restante de las formulaciones de la presente invención es un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende por lo menos un solvente. El vehículo farmacéuticamente aceptable comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 80% de la formulación.

El Florfenicol es generalmente soluble en los solventes polares apróticos tales como un solvente pirrolidona, o la N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, DMSO, acetona o glicerol formal. Los solventes pirrolidina preferidos son: la N-metil-2-pirrolidona y la 2-pirrolidona. Por lo tanto, se prefiere la utilización de un solvente aprótico polar de este tipo (o una combinación de dichos solventes) en las formulaciones de la presente invención que contienen Florfenicol o antibióticos similares. Es preferible que un solvente de este tipo se halle presente en una concentración de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 80% en peso de la formación. Es más preferible que un solvente de este tipo se halla presente en una concentración de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 35% en peso de la formulación.

En las formulaciones de la presente invención pueden estar presentes otros solventes farmacéuticamente aceptables. Los solventes adecuados incluyen el agua, etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicerina, alcohol bencillico, triacetin dimetilisorbida, dimetilisorbida, triacetina, éteres glicólicos, monotioglicerol, propilénglicol y PEG (polietilénglicol). Los solventes particularmente preferidos incluyen el PEG que tiene un peso molecular promedio entre 200 y aproximadamente 400, la triacetina, dimetilisorbida, etanol, y agua, y las combinaciones de los mismos. Estos solventes pueden comprender de

aproximadamente 0% a aproximadamente 75% de la formulación. Es preferible que comprendan de aproximadamente 15% a aproximadamente 60%, y es más preferible aun que comprendan de aproximadamente 40% a aproximadamente 55% de la formulación.

La adición de uno o más de dichos solventes adicionales puede ser deseable para reducir la viscosidad de la formulación a efectos de proveer un producto con una aptitud funcional para ser aplicado mediante jeringa. Los ejemplos de solventes particularmente útiles para ajustar la viscosidad de las formulaciones de la presente invención incluyen el agua, etanol, isopropanol, propilenglicol, dimetilisorbida y triacetina, y las combinaciones de los mismos.

Hay también otros ingredientes inertes que pueden ser agregados a la composición de la presente, si se desea. Dichos ingredientes incluyen agentes de conservación, agentes quelantes, antioxidantes y estabilizantes. Los agentes de conservación mencionados a título de ejemplo incluyen el metil *p*-hidroxibenzoato (metilparabén) y el propil *p*-hidroxibenzoato (propilparabén). Los agentes quelantes incluyen por ejemplo el edetato sódico. Entre los agentes antioxidantes tenemos por ejemplo el hidroxianisol butilado y el monotioglicerol sódico.

A efectos de preparar la composición de la presente invención, el(los vehículo(s), o una porción del/de los vehículo (s) son adicionados en el recipiente en el cual se prepara el compuesto, seguido por los excipientes restantes y las sustancias activas. Esta mezcla es mezclada hasta que la totalidad de los sólidos se haya disuelto. En caso de necesidad, puede agregarse solvente adicional para llevar la composición hasta su volumen final. También pueden incluirse en el recipiente aditivos tales como los anteriormente mencionados, mezclándose los juntos con los demás en la formulación (el orden de la adición no es crítico).

Cuando el antibiótico es el Florfenil, las composiciones de acuerdo con la presente invención serán generalmente administradas al ganado a razón de

aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg del antibacteriano por kilogramo de peso corporal. Es preferible que las composiciones de la presente invención sean administradas a los bovinos a razón de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 50 mg del antibacteriano por kg de peso corporal. Es más preferible que la dosis sea de aproximadamente 40 mg/kg del antibacteriano. Las composiciones de acuerdo con la presente invención serán generalmente administradas a los porcinos en una dosis de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 100 mg de antibacteriano por kg de peso corporal. Es preferible que las composiciones de la presente invención sean administradas a los porcinos a razón de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 50 mg de antibacteriano por kg de peso corporal.

Cuando el antibiótico es el Tilmicosin, es preferible que la dosis de Tilmicosin sea de aproximadamente 10 miligramos por kg. El Thulatromycin es más preferentemente aplicado en dosis en el intervalo de aproximadamente 0,2 mg por kg de peso corporal y por día (mg/kg/día) a aproximadamente 200 mg/kg/día, en una dosis simple o en dosis divididas (es decir, de 1 a 4 dosis por día), y más preferentemente de 1,25, 2,5 ó 5 mg/kg en forma de una dosis única, si bien necesariamente habrá variaciones en función de la especie animal, peso corporal y condición del sujeto sometido a tratamiento.

Para el clorhidrato de Ceftiotur es preferible que la concentración sea de aproximadamente 50 mg/ml. Puede ser administrado a razón de 1 a 2,2 mg/kg de peso corporal mediante inyección intramuscular o subcutánea, a intervalos de 24 horas, durante 3 a 5 días consecutivos.

Para una terapia de dosis única, el Enrofloxacin puede ser administrado a razón de 7,5 a 12,5 miligramos de Enrofloxacin por kg de peso corporal. Para una terapia de varios días puede ser administrado a razón de 2,5 a 5,0 miligramos por kg de peso corporal, por vía subcutánea, una vez por día durante de 3 a 5 días.

En el caso del Danofloxacin, el mismo puede ser administrado en una concentración de aproximadamente 180 mg/ml con una dosis de 8 mg/kg de peso corporal, en forma de una sola dosis o en forma de múltiples dosis.

Para el ganado, administrar 10 miligramos por cada 50 kilogramos, de los endectocidas. Es utilizado en el ganado para el tratamiento y control de los nematodos gastrointestinales (adultos y larvas en su cuarta etapa):(*Haemonchus placei*, *Ostertagia ostertagi* (lo cual incluye las larvas inhibidas) *O. lyrata*, *Trichostrongylus axei*, *T. colubriformis*, *Cooperia oncophora*, *C. punctata*, *C. pectinata*, *Oesophagostomum radiatum*, *Nematodirus helvetianus* (adultos solamente), *N. spathiger* (adultos solamente), *Bunostomum phlebotomum*); helmintos de los pulmones (adultos y larvas en su cuarta etapa) (*Dictyocaulus viviparus*); gusanos (etapas primera, segunda y tercera de su metamorfosis) (*Hypoderma bovis*, *H. lineatum*); piojos (*Linognathus vituli*, *Haematopinus eurysternus*, *Solenopotes capillatus*); ácaros (*Psoroptes ovis* (syn. *P. communis* var. *bovis*), *Sarcoptes scabiei* var. *bovis*). También se utiliza para controlar las infecciones del *D. viviparus* durante 28 días después del tratamiento y del *O. ostertagi* durante 21 días post tratamiento, y del *H. placei*, *T. axei*, *C. punctata*, *C. oncophora*, y *Oesophagostomum radiatum* durante 14 días después del tratamiento.

Cuando el Doramectin se halla presente para ser utilizado en el ganado, administrar 200 microgramos por kilogramo (10 miligramos por cada 110 libras) en forma de una única inyección subcutánea o intramuscular. El Doramectin es indicado en el tratamiento y control de los gusanos redondos gastrointestinales, gusanos de los pulmones, gusanos de los ojos, larvas, piojos succionadores, y ácaros que ocasionan sarna. Para controlar las infecciones y para proteger contra la reinfección por el *Cooperia oncophora* y *Haemonchus placei* durante 14 días, *Ostertagia ostertagi* durante 21 días, y *C. punctata*, *Oesophagostomum radiatum*,

y *Dictyocaulus viviparus* durante 28 días después del tratamiento. Para los porcinos, administrar 300 microgramos por kilogramo (10 miligramos por cada 75 libras) en forma de una única inyección intramuscular. Es indicado para el tratamiento y control de los gusanos redondos gastrointestinales, gusanos de los pulmones, gusanos de los riñones, piojos succionadores, y ácaros de la sarna.

Las otras dosis para otros compuestos antihelmínticos pueden ser determinadas por una persona con la pericia habitual en el arte.

Las composiciones pueden ser administradas una vez por día o ser divididas en forma de múltiples dosis. Es frecuente que una sola dosis sea suficiente para tratar la infección. En algunos casos, para tratar el animal será necesaria una dosis seguida por una segunda dosis 48 horas después. La dosis precisa dependerá de la etapa y severidad de la infección, de la sensibilidad del organismo infeccioso con respecto a la composición, y de las características individuales de la especie animal sometida a tratamiento, tal como apreciará una persona con la pericia habitual en el arte.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención son particularmente útiles para el ganado y otros bóvidos, porcinos, y otros mamíferos grandes. Además del tratamiento de la enfermedad respiratoria de los bovinos, las composiciones de la presente invención son también adecuadas para el tratamiento de infecciones tales como la enfermedad respiratoria de los porcinos, "inflamación de las pezuñas", mastitis, queratoconjuntivitis infecciosa, neumonía aguda, metritis y enteritis. El régimen de dosificación para el tratamiento de dichas enfermedades sería como anteriormente descrito.

La queratoconjuntivitis infecciosa es una enfermedad infecciosa del ganado, ovejas y otros animales, que se caracteriza por la inflamación de los tejidos del ojo, acompañado por descargas nasales, lagrimeo y una copiosa descarga ocular. Los animales afectados pueden presentar un extremo malestar,

siendo la consecuencia una caída en la producción lechera; en casos extremos se origina una ceguera permanente. La enfermedad, que es causada por el *Moraxella bovis* en el ganado, tiene amplia difusión, especialmente en el ganado de pastoreo y de áreas de engorde, y tiene gran importancia en la industria ganadera.

La "inflamación de las pezuñas" (fienoma interdigital) es una infección aguda del espacio interdigital que se presenta en todo el mundo en el ganado vacuno tanto lechero como cárnico. El *Fusobacterium necrophorum* es la principal causa de la inflamación de las pezuñas, si bien existen otros organismos que pueden intervenir, tales como el *Bacteroides melaninogenicus*. Los principales síntomas incluyen el dolor, cojera severa, fiebre, anorexia, y menor producción de leche.

En la actualidad, la "inflamación de las pezuñas" es tratada mediante terapia antibiótica; la terapia recomendada puede implicar un tratamiento de hasta cinco días. El uso de las formulaciones de la presente invención para el tratamiento de la "inflamación de las pezuñas" sería una mejora con respecto a los tratamientos actualmente conocidos ya que proveería la eficacia demostrada del Florfenicol (con una menor cantidad de administraciones). Las composiciones de la presente invención son también útiles para la prevención de dichas enfermedades en los animales de elevado riesgo de contraer dichas enfermedades. Por ejemplo, las composiciones reivindicadas en la presente pueden ser administradas al ganado muy expuesto a contraer la enfermedad respiratoria de los bovinos, con las mismas dosis que las recomendadas para el tratamiento de la enfermedad respiratoria de los bovinos.

Seguidamente se expone la invención con mayor detalle, haciéndose referencia a los siguientes ejemplos, no limitativos.

Ejemplo 1

Fue preparada una formulación dentro de los alcances de la presente invención, para lo cual se siguieron los procedimientos usuales en el arte. La formulación contenía las siguientes concentraciones de ingredientes, tal como se indica en la siguiente tabla:

Ingrediente	Concentración (mg/ml)
Florfenicol	300
Ivermectin	1.5
2-pirolidona	300
BHT	1
Triacetin	qs

La formulación demostró tener un perfil aceptable de estabilidad al ser sometida a un ciclado de temperaturas y al ser sometida a ensayo a cromatografía líquida de alta performance, tal como se consignó en la siguiente Tabla:

Condición de Temperatura	Duración	% de Pérdida de Florfenicol (referida a la muestra a temperatura ambiente)	% de Pérdida de Ivermectin (referida a una muestra congelada -10°C)
50°C	2.25 meses	1.48	—
70°C	9 días	—	0.74

Ejemplo 2

La formulación, preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 fue administrada a animales. Fue llevado a cabo el siguiente estudio en base a la formulación preparada de acuerdo con el Ejemplo 1. A 10 terneros fue administrada una formulación del Ejemplo 1 administrada en forma de una única inyección subcutánea de una dosis única de Florfenicol de 40 mg/kg y una dosis de Ivermectin de 0,2 mg/kg, o los terneros recibieron la administración de una dosis única de Ivermectin de 0,2.mg/kg. Se determinaron los valores medios de las concentraciones en el suero. La formulación del Ejemplo fue también comparada

con datos anteriormente obtenidos con la administración de formulaciones disponibles en el mercado, de Florfenicol a título de único agente activo. Las formulaciones del Ejemplo 1 permitieron obtener valores medios postdosis de concentraciones en el suero que eran aceptables en comparación con los obtenidos mediante la administración de las formulaciones disponibles en el comercio que contenían sea Florfenicol sea Ivermectin a título de únicos agentes activos.

Si bien en la presente se han descrito determinadas formas de realización preferidas actualmente preferidas de la invención, será evidente para las personas con pericia en el arte del cual la presente invención forma parte, que es posible introducir variaciones y modificaciones en las formas de realización descritas, ello, sin apartarse del espíritu y alcances de la invención.

Por lo tanto, nuestra intención es que la invención se limite solamente en el grado requerido por las reivindicaciones adjuntas y por las reglas aplicables de la ley.

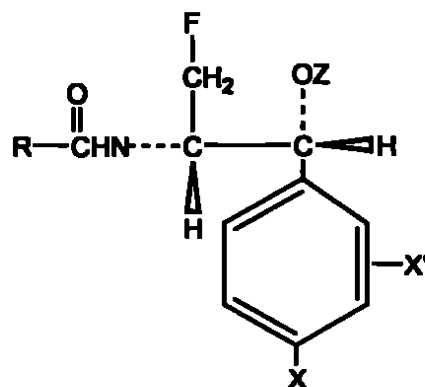
REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la manera cómo la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1.- Una composición para el tratamiento de infección microbiana y parasitaria en un animal, que comprende:

a).- un compuesto seleccionado en el grupo consistente en

un compuesto de la Fórmula I:



Fórmula I

en la cual R es un miembro seleccionado en el grupo consistente en metilo o etilo o un derivado halogenado de los mismos, dihalgenodeuteriométilo, 1-halógeno-1-deuterioetilo, 1,2-dihalógeno-1-deuterioetilo, azidometilo y metilsulfonil metilo;

cada uno de X y X' es un miembro seleccionado independientemente del grupo consistente en NO₂, SO₂R₁, SO₂R₁, SR₁, SONH₂, SO₂NH₂, SONHR₁, SO₂NHR₁, COR₁, OR₁, R₁, CN, halógeno, hidrógeno, fenilo, y fenilo sustituido con halógeno, NO₂, R₁, PO₂R₁, CONHR₁, NHR₁, NR₁R₂, CONR₁R₂, OCOR₁, u OR₁, siendo cada uno de R₁ y R₂ un miembro seleccionado independientemente del grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, butilo, t-butilo, isobutilo y fenilo;

y Z es hidrógeno o un grupo acilo de un ácido hidrocarbonocarboxílico que tiene hasta 16 átomos de carbono o un grupo acilo de un ácido

aminohidrocarbonocarboxílico que tiene hasta 12 átomos de carbono; y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos grupos acilo;

- b) un compuesto endectocida que posee una actividad antiparasitaria, y
- c) por lo menos un vehículo.

2.- La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual R es un derivado halogenado de metilo o etilo.

3.- La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la cual R es CHCl_2 ó CHF_2 .

4.- La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la cual Z es hidrógeno, X es SO_2R_1 o fenilo, y X' es hidrógeno.

5.- La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la cual R_1 es metilo.

6.- La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el compuesto de la Fórmula I es el Florfenicol y el Florfenicol se halla presente en una cantidad de aproximadamente 10% peso/volumen a aproximadamente 50% peso/volumen.

7.- La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el compuesto endectocida es avermectina, y en la cual la avermectina está seleccionada del grupo consistente en Ivermectin, Doramectin, Abamectin, Selamectin, Enamectin, Eprinomectin, Moxidectin y Milbemycin.

8.- La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la cual el compuesto avermectina se halla presente en una cantidad de aproximadamente 0,03% peso/volumen a aproximadamente 20% peso/volumen.

9.- La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la cual el compuesto avermectina es el Ivermectin.

10.- La compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual por lo menos uno de los vehículos es un solvente.

11.- La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la cual el solvente se halla presente en una cantidad de aproximadamente 15% peso/volumen a aproximadamente 80% peso/volumen.

12.- La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en el cual el solvente está seleccionado del grupo consistente en un solvente de pirrolidona, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, DMSO, acetona, glicerol formal y combinaciones de los mismos.

13.- La composición de acuerdo con la reivindicación 12, en la cual el solvente es un solvente de pirrolidona seleccionado del grupo consistente en N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, y combinaciones de las mismas.

14.- La composición de acuerdo con la reivindicación 10, que además comprende un segundo solvente.

15.- La composición de acuerdo con la reivindicación 14, en la cual el segundo solvente está seleccionado del grupo consistente en agua, propilenglicol, polietilenglicol, triacetina, dimetil-isosorbida, etanol, isopropanol, glicerina, 1,2-propanodiol, glicol éteres, alcohol bencílico, y combinaciones de los mismos.

16.- Una composición para la tratamiento de una infección microbiana y parasitaria en un animal, que comprende:

a).- un antibiótico macrólido seleccionado en el grupo consistente en Tilmicosin y Tulathromycin;

b).- un compuesto endectocida que tiene una actividad antiparasitaria; y

c).- por lo menos un vehículo.

17.- La composición de acuerdo con la reivindicación 16, en la cual el compuesto endectocida es una avermectina, y en la cual la avermectina es un compuesto seleccionado del grupo consistente en Ivermectin, Doramectin, Abamectin, Selamectin, Eprinomectin, Moxidectin y Milbemycin.

18.- La compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en la cual el compuesto avermectina se halla presente en una cantidad de aproximadamente 0,03% peso/volumen a aproximadamente 20% peso/volumen.

19.- La composición de acuerdo con la reivindicación 16, en la cual el por lo menos un vehículo es un solvente.

20.- La composición de acuerdo con la reivindicación 19, en la cual el solvente se halla presente en una cantidad de aproximadamente 15% peso/volumen a aproximadamente 80% peso/volumen.

21.- La composición de acuerdo con la reivindicación 19, en la cual el solvente está seleccionado del grupo consistente en un solvente de pirrolidona, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, DMSO, acetona, glicerol formal agua, propilenglicol, polietilenglicol, triacetina, dimetil-isosorbida, etanol, isopropanol, glicerina, 1,2-propanodiol, éteres glicólicos, monotioglicerol, alcohol bencillico, y combinaciones de los mismos.

22.- Una composición para el tratamiento de una infección bacteriana y parasitaria en un animal, que comprende:

a) a cefalosporina seleccionada del grupo consistente en Ceftiofur o Cefquinome;

b) un compuesto endectocida que posee una actividad antiparasitaria; y

c).- por lo menos un vehículo.

23.- La composición de acuerdo con la reivindicación 22, en la cual el compuesto endectocida es una avermectina, y en la cual la avermectina es un compuesto seleccionado en el grupo consistente en Ivermectin, Doramectin, Abamectin, Selamectin, Enamectin, Eprinomectin, Moxidectin y Milbemycin.

24.- La composición de acuerdo con la reivindicación 23, en la cual el compuesto avermectina se halla presente en una cantidad de aproximadamente 0,03% peso/volumen a aproximadamente 20% peso/volumen.

25.- La composición de acuerdo con la reivindicación 22, en la cual por lo menos un vehículo es un solvente, y en la cual el solvente está seleccionado del grupo consistente en un solvente pirrolidona, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, DMSO, acetona, glicerol formal agua, propilenglicol, polietilenglicol, triacetina, dimetil-isosorbida, etanol, isopropanol, glicerina, 1,2-propanodiol, éteres glicólicos, monotioglicerol, alcohol bencílico, y combinaciones de los mismos.

26.- La composición de acuerdo con la reivindicación 25, en la cual el solvente se halla presente en una cantidad de aproximadamente 15% peso/volumen a aproximadamente 80% peso/volumen.

27.- Una composición para el tratamiento de una infección microbiana y parasitaria en un animal, que comprende:

a).- un antibiótico fluorquinolona seleccionado del grupo consistente en Enrofloxacin, Danofloxacin y Marbofloxacin;

b).- un compuesto endectocida que posee una actividad antiparasitaria; y

c).- por lo menos un vehículo.

28.- La composición de acuerdo con la reivindicación 27, en la cual el compuesto endectocida es una avermectina, y en la cual la avermectina es un compuesto seleccionado en el grupo consistente en Ivermectin, Doramectin, Abamectin, Selamectin, Enamectin, Eprinomectin, Moxidectin y Milbemycin.

29.- La composición de acuerdo con la reivindicación 28, en la cual el compuesto avermectina se halla presente en una cantidad de aproximadamente 0,03% peso/volumen a aproximadamente 20% peso/volumen.

30.- La composición de acuerdo con la reivindicación 27, en la cual el por lo menos un vehículo es un solvente, y en la cual el solvente está seleccionado del grupo consistente en un solvente de pirrolidona, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, DMSO, acetona, glicerol formal agua, propilenglicol,

polietilenglicol, triacetina, dimetil-isosorbida, etanol, isopropanol, glicerina, 1,2-propanodiol, éteres glicólicos, monotioglicerol, alcohol bencílico, y combinaciones de los mismos.

31.- La composición de acuerdo con la reivindicación 30, en la cual el solvente se halla presente en una cantidad de aproximadamente 15% peso/volumen a aproximadamente 80% peso/volumen.

32.- La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 16, 22 ó 27, que además comprende un trematocida.

33.- Un método para tratar la enfermedad respiratoria de los bovinos y una infección parasitaria en un animal, que comprende el paso de la administración subcutánea a un animal que necesite un tratamiento de este tipo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 16, 22, 27 ó 32.

p. : SCHERING-PLOUGH LTD.

RESUMEN

Se revelan novedosas formulaciones que combinan un compuesto antiparasitario, tal como una avermectina, con un antibiótico derivado fluorado del chloramphenicol o del thiamphenicol, tal como el Florfenicol. También se revelan métodos para utilizar dichas formulaciones en el tratamiento y prevención de las enfermedades infecciosas de los bovinos y porcinos, que incluyen la enfermedad respiratoria de los bovinos y las infecciones parasitarias.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
 (Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
 (PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: AH06021

Solicitud Internacional No.: PCT/US2004/010143

Fecha de presentación internacional: 01.04.2004

Fecha de prioridad: 03.04.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: A61K31/165, A61K31/7048

Solicitante: SCHERING-PLOUGH LTD. et. al.

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de 6 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación:

☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

☒	Recuadro I	Base de este informe
☐	Recuadro II	Prioridad
☒	Recuadro III	Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
☐	Recuadro IV	Falta de unidad de Invención
☒	Recuadro V	Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
☐	Recuadro VI	Ciertos documentos citados
☐	Recuadro VII	Defectos en la Solicitud Internacional
☐	Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 19.10.2004

Fecha de elaboración de este reporte: 22.02.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen

Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 - Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Büttner, U

Tel: + 49 89 2399-7841

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1 - 27 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 33 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 33 (con respecto a la Aplicación Industrial)

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 33 en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver hoja separada

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☒ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

- La lista en papel
- ☐ no se presentó
 - ☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador

- ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35(2)
con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial:
anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-33
	No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si: Reivindicaciones
	No: Reivindicaciones 1-33
Aplicación Industrial (AI)	Si: Reivindicaciones 1-32
	No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/010143

Ítem III

No formulación de opinión con respecto a novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial

La reivindicación 33 se relaciona con la materia considerada por esta Autoridad cubierta por las provisiones establecidas en la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por lo tanto, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

Ítem V

Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial; citas y explicaciones soportando cada declaración.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US-A-4 199 569 (CHABALA JOHN C ET AL) 22 de abril de 1980 (1980-04-22)

D2: WO 98/41207 A(BROWN SCOTT A; UPJOHN CO (US)) septiembre 24, 1998 (1998-09-24)

D3: LIBERSA M ET AL: "Evaluación de la eficacia de un nuevo antibiótico florfenicol (Nuflor), en el tratamiento de enfermedades respiratorias de un bovino" RECUEIL DE MEDECINE VETERINAIRE DE L'ECOLE D'ALFORT, vol. 171, No. 1, 1995, páginas 39-44, XP009036598 ISSN: 0034-1843

2. Una composición que comprende un antibiótico como se define en la reivindicación 1, 16, 22, 27 y un agente antiparásitario que no está revelado en ningún documento citado. Por lo tanto la materia de las reivindicaciones 1-33 es nueva.

3. La presente solicitud no resuelve los criterios del Art. 33(1) PCT, porque la materia de las reivindicaciones 1-33 no implica un nivel inventivo en esencia Art. 33 (3) PCT.

El documento D1 divulga el uso de avermectina como antihelmíntico, insecticida, ectoparasitocida y compuestos acaricida.

El documento D2 divulga el uso de formulaciones subcutáneas de ceftiofur, ampicilina, amoxicilina, oxitetraciclina eritromicina, tilosin, tilmicosin, florfenicol, enrofloxacin, danofloxacin y premafloxacin para el tratamiento de enfermedades respiratorias en bovinos.

El documento D3 divulga el uso de florfenicol para el tratamiento de enfermedades respiratorias en bovinos.

La materia de la presente solicitud difiere en la fabricación de compuestos como los divulgados en D1 y D2 ó D3 en una sola formulación.

El problema a ser resuelto por estas diferencias pueden ser visto en cuanto a que evitan múltiples inyecciones.

En la ausencia de cualquier perjuicio para una persona versada combinar un compuesto antiparasitario según lo divulgado en D1 ó p. 18 de la presente solicitud y un antibiótico como el divulgado en D2 o D3 en orden de evitar múltiples inyecciones.

Por lo tanto la materia de las reivindicaciones 1-33 no involucra un nivel inventivo Art. 33(3) PCT.

4. Para la evaluación de la reivindicación 33 de la presente, sobre si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable aquella materia que reivindique el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero permite, sin embargo, reivindicar sobre un compuesto conocido para primero uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto en la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference AH06021	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/16	
International application No. PCT/US2004/010143	International filing date (day/month/year) 01.04.2004	Priority date (day/month/year) 03.04.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/185, A61K31/7048		
Applicant SCHERING-PLOUGH LTD. et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 19.10.2004	Date of completion of this report 22.02.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 23699 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 23699 - 4465	Authorized Officer Büttner, U Telephone No. +49 89 23699-7841 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2004/010143

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-27 as originally filed

Claims, Numbers

1-33 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2004/010143

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 33 (with respect to Industrial Applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 33 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. -

- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form ☐ has not been furnished
☐ does not comply with the standard

the computer readable form ☐ has not been furnished
☐ does not comply with the standard

- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

- ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2004/010143

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-33
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-33
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-32
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/010143

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 33 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1.) Reference is made to the following documents:

D1: US-A-4 199 569 (CHABALA JOHN C ET AL) 22 April 1980 (1980-04-22)

D2: WO 98/41207 A (BROWN SCOTT A ; UPJOHN CO (US)) 24 September 1998 (1998-09-24)

D3: LIBERSA M ET AL: "Evaluation of the efficacy of a new antibiotic florfenicol (Nuflor), in the treatment of bovine respiratory disease" RECUEIL DE MEDECINE VETERINAIRE DE L'ECOLE D'ALFORT, vol. 171, no. 1, 1995, pages 39-44, XP009036598 ISSN: 0034-1843

2.) A composition comprising an antibiotic as defined in claim 1, 16, 22, 27 and an antiparasitic agent is not disclosed in any cited document.
Therefore the subject matter of claims 1-33 is new.

3.) The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-33 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Documents D1 discloses the use of Ivermectin as anthelmintic, insecticidal, ectoparasiticide and acaricidal compound.

Document D2 discloses the use of a subcutaneous formulation of ceftiofur, ampicillin, amoxicillin, oxytetracycline, erythromycin, tylosin, tilimicosin, florfenicol, enrofloxacin, danofloxacin and premafloxacin for treating bovine respiratory

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/010143

disease.

Document D3 discloses the use of florfenicol for treating bovine respiratory disease.

The subject matter of the present application differs in the manufacture of the compounds as disclosed in D1 and D2 or D3 into one single formulation.

The problem to be solved by this difference may be regarded as to avoid multiple injections.

In the absence of any prejudice the skilled worker would combine an antiparasitic compound as disclosed in D1 or p. 18 of the present application and an antibiotic as disclosed in D2 or D3 in order to avoid multiple injections.

Therefore the subject matter of claims 1-33 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

- 4.) For the assessment of the present claim 33 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 October 2004 (21.10.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/089355 A3

(51) International Patent Classification: A61K 31/165, 31/7048

(21) International Application Number: PCT/US2004/010143

(22) International Filing Date: 1 April 2004 (01.04.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/460,126 3 April 2003 (03.04.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING-PLOUGH LTD. [CH/CH]; Weystrasse 20, P. O. Box, CH-6000 Lucerne 6 (CH).

(71) Applicants (for US only): SHUSTER, Dale, E. [US/US]; 267 Beechspring Road, South Orange, NJ 07079 (US). SAWUTZ, David, G. [US/US]; 77 Claremont Avenue, Maplewood, NJ 07040 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): VARMA, Kanwal, J. [US/US]; 18 Willow Woods Trail, Warren, NJ 07059 (US).

(74) Agent: LIPKA, Robert, J.; Schering-Plough Corporation, Patent Department K-6-1-1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

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

Published:
— with international search report

(88) Date of publication of the international search report: 20 January 2005

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.

(54) Title: COMPOSITIONS FOR TREATING MICROBIAL AND PARASITIC INFECTIONS IN CATTLE AND OTHER ANIMALS

(57) Abstract: Novel formulations combining an antiparasitic compounds, such as an avermectin, with a fluorinated chloramphenicol or thiamphenicol derivative antibiotic such as Florfenicol are disclosed. Methods for using such formulations in the treatment and prevention of infectious diseases of bovines and swine, including bovine respiratory disease and parasitic infections are also disclosed.

WO 2004/089355 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ational Application No
/US2004/010143

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/165 A61K31/7048

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 A61P

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, BIOSIS, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 199 569 A (CHABALA JOHN C ET AL) 22 April 1980 (1980-04-22) cited in the application the whole document	1-33
Y	US 6 074 657 A (BROWN SCOTT A) 13 June 2000 (2000-06-13) column 6, line 41 - line 43 column 6, lines 7-21 claims 1,2	1-33
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

20 September 2004

Date of mailing of the international search report

06/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Palatzen 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 346-2040, Tx. 31 661 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böttner, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
/US2004/010143

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LIBERSA M ET AL: "Evaluation of the efficacy of a new antibiotic florfenicol (Nuflor), in the treatment of bovine respiratory disease" RECUEIL DE MEDECINE VETERINAIRE DE L'ECOLE D'ALFORT, vol. 171, no. 1, 1995, pages 39-44, XP009036598 ISSN: 0034-1843 page 43, right-hand column, paragraph 4-8	1-33
E	WO 2004/043164 A (CABRERA FRANCISCO A ; JONES DAVID R (US); KUENZI JOHN C (US); HUBER GO) 27 May 2004 (2004-05-27) page 6; example 2	1-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/010143

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 33 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 5.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Patent Application No

/US2004/010143

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4199569	A	22-04-1980	MX 9203475 A1 01-08-1992
			AT 381022 B 11-08-1986
			AT 255781 A 15-01-1976
			AT 366690 B 26-04-1982
			AT 711378 A 15-09-1981
			AU 519569 B2 10-12-1981
			AU 3999678 A 27-03-1980
			BG 34340 A3 15-08-1983
			CA 1115698 A1 05-01-1982
			CS 207678 B2 31-08-1981
			DD 140458 A5 05-03-1980
			DE 2862390 D1 26-04-1984
			DK 434578 A ,B, 04-04-1979
			EP 0001689 A1 02-05-1979
			ES 473926 A1 16-01-1980
			FI 782880 A ,B, 04-04-1979
			GR 64919 A1 09-06-1980
			HR 940102 B1 29-02-1996
			HU 179244 B 28-09-1982
			IE 48032 B1 05-09-1984
			IL 55603 A 30-07-1982
			IT 1107561 B 25-11-1985
			JP 1668231 C 29-05-1992
			JP 3017837 B 11-03-1991
			JP 54061198 A 17-05-1979
			NL 930116 I1 18-10-1993
			NO 783307 A ,B, 04-04-1979
			NZ 188460 A 08-05-1980
			OA 6064 A 30-06-1981
			PH 15982 A 18-05-1983
			PL 210030 A1 18-06-1979
			PT 68580 A 01-10-1978
			RO 75612 A1 30-01-1981
			SI 7812319 A8 30-04-1997
			YU 231978 A1 21-01-1983
			ZA 7805561 A 28-05-1980
			ZM 8278 A1 21-07-1980
US 6074657	A	13-06-2000	AU 726414 B2 09-11-2000
			AU 6757198 A 12-10-1998
			BR 9808256 A 16-05-2000
			CA 2280718 A1 24-09-1998
			CA 2417843 A1 24-09-1998
			CN 1248167 T 22-03-2000
			EP 0969844 A1 12-01-2000
			JP 2000513011 T 03-10-2000
			NZ 337923 A 27-04-2001
			WO 9841207 A1 24-09-1998
			ZA 9802159 A 13-09-1999
WO 2004043164	A	27-05-2004	US 2004091579 A1 13-05-2004
			WO 2004043164 A2 27-05-2004

Follows: 20

```

framite      : 011 PCY-PARENT 379 FONE MCCI 411 PR-SMIOF

```

Dependencia: 2do DIVISION DE MA-486 (CACIONES)

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	() ✓
- 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 fotografías 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:**Fechta:**

Folio 97

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a) y/o Representante
SCHERING – PLOUGHT LTD

REFERENCIA:	Radicación No.	05 99364
	Solicitud Internacional	PCT/US2004/010143
	Fecha límite inicio fase Nacional	03 – 11 – 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1719
	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

26 DIC. 2005


CLARA CASTELLANOS DE JAIMES
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E)

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 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia