

QF



Libertad y Orden

REPUBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

05-117491

TITULO COMPOSICIONES Y METODO PARA EL TRATAMIENTO DE
INFECCIONES EN GANADO VACUNO Y PORCINO

SOLICITANTE SCHERING - PLOUGH LTD

CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K47/19
A61K47/18

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

APODERADO CARLOS R. OLARTE

(SS)

BOGOTÁ, Noviembre 21 de 2005

OLARTE RAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 05117491 00000000 Folios: 53
Fecha (AMB): 2005-11-21 12:20.06
Tramite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Deendencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

29-12-05

1

SOLICITUD DE



Patente de Invencion



Patente de Modelo de Utilidad



Capitulo I



Capitulo 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 _____

Numero _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre CARLOS R. OLARTE

Dirección World Trade Center Torre A, Calle
100 N° 8A-37 Piso 10

Teléfono 601-7700 Fax 601-7799

E-mail office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C C ☒ NIT ☐

C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Numero 79 782 747 Bta
TP 74 295

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre VER PAGINA ADJUNTA Keith A Freehauf

Dirección VER PAGINA ADJUNTA Allan J Weingartner

Nacionalidad o Domicilio VER PAGINA ADJUNTA Robert D Simmons

Konwall Jit Varna

toero 3

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/US2004/016841 Fecha 28 de Mayo de 2004

Publicación Internacional No WO 2004/110494 Fecha 23 de diciembre de 2004

6

**Título (54) COMPOSICIONES Y METODO PARA EL TRATAMIENTO DE
INFECCIONES EN GANADO VACUNO Y PORCINO.**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 47/14, 47/18

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 29, 2003

(31) Numero de Solicitud

60/474,294

9

Comprobante de pago No 89,039

Fecha Noviembre 18, 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 inventor al solicitante o a su causante

☐

Declaraciones

☒

Copia de la solicitud Internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☐

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico

☐

Arte final 12 x 12

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud

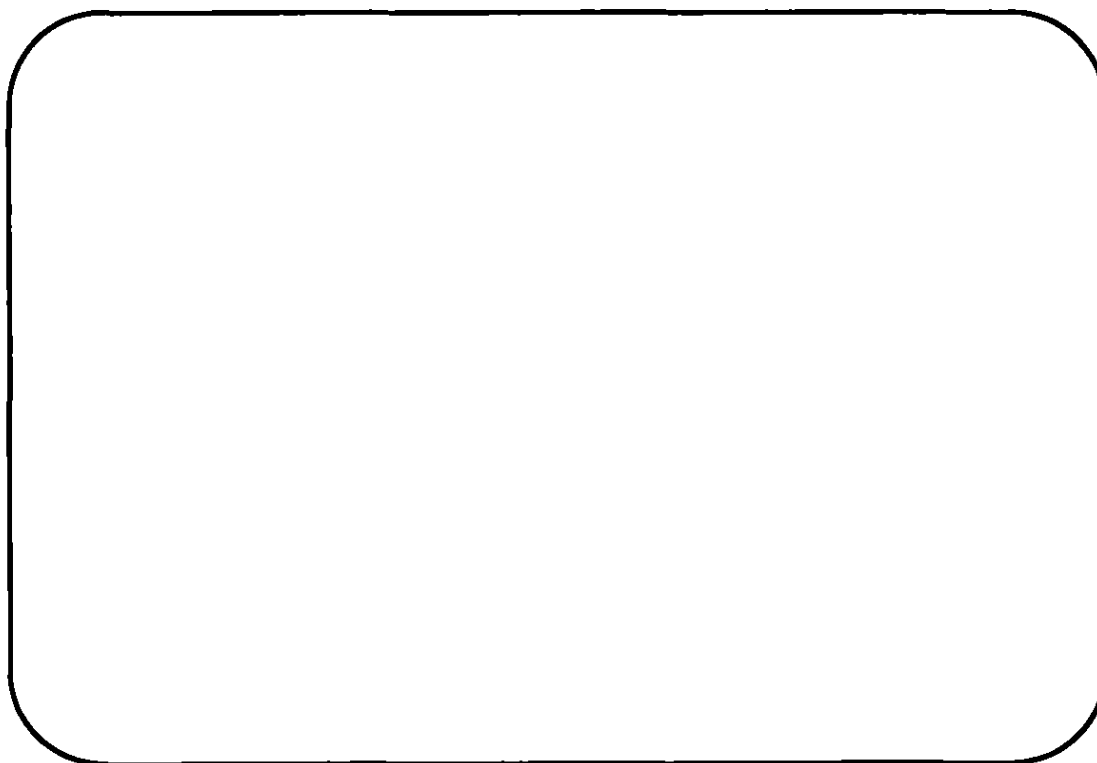
☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional

☒

Otros Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

FIRMA

C C 79 782.747 Btá T P 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/US2004/016841

KEITH A. FREEHAUF

24 Reading Road,
Stockton, New Jersey 08559
Estados Unidos de America
Nacionalidad Estadounidense

ALLAN J. WEINGARTEN

708 Forest Avenue,
Westfield, New Jersey 07090
Estados Unidos de America
Nacionalidad Canadiense

ROBERT D. SIMMONS

7 Weaver Drive, Martinsville,
New Jersey 08836,
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

KANWALL JIT VARMA

18 Willow Woods Trail,
Warren, New Jersey 07059
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05117491 00000000 Fojos 53
Fecha (Nº): 2005-11-21 12:20:06
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTA
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 09,039
FECHA NOVIEMBRE 18 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PBO	Vr PAGO
OLARTE RAISDEER	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32743735	18/11/2005	3,798,000 00

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN TOTAL	443,000 00 443,000

SON CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del
Ministerio de Justicia de Colombia

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 publico 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 publico,

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 confrontación (Resolución 2117 del 7 de septiembre, 2003)

COMO NOTARIO ENCE DE ESTE
SEGURO HAYO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

20 OCT 2003

BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
EL MINISTRO DE JUSTICIA
(Resolución 2117 del 7 de septiembre, 2003)

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

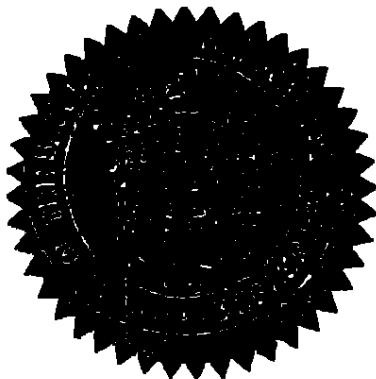
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

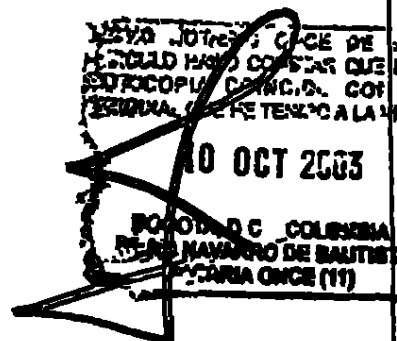
- 1 COUNTRY UNITED STATES OF AMERICA
- 2 THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY
MARGUERITE LA CORTE
- 3 ACTING IN THE CAPACITY OF
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
- 4 BEARS THE SEAL/STAMP OF
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

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, Switzerland

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

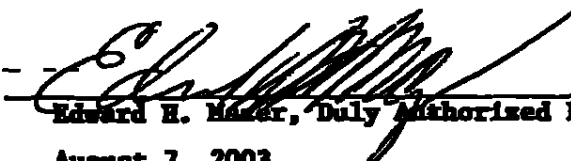
El suscrito,

domiciado 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 percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma

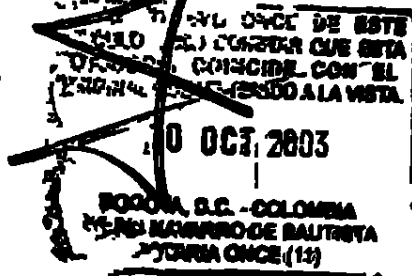

Edward H. Maser, Duly Authorized Representative

Date/Fecha

August 7, 2003

City/Country/Ciudad/Pais

Kenilworth, New Jersey, U.S.A.



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

Notarial Certification

On this date **August 7, 2003**

The undersigned Notary Public certifies.

1 That **Edward H. Mazer**

of legal age and domiciled in

119 State Road 178, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.

signed the foregoing document

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

3 That **Schering-Plough Ltd.**

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

is duly incorporated is currently in existence and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes

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

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

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

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1 Que

maior de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

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

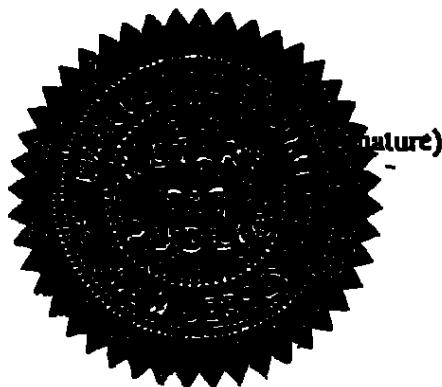
4 Que

con sede principal ubicada en

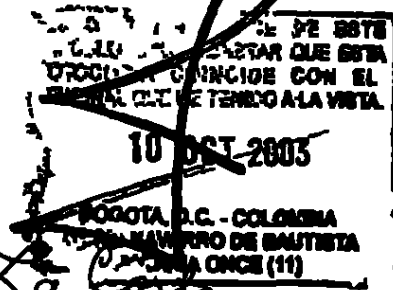
está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social

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

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



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



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 December 2004 (23 12 2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/110494 A1

(51) International Patent Classification⁷ A61K 47/14,
47/18

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

(21) International Application Number
PCT/US2004/016841

(22) International Filing Date 28 May 2004 (28.05 2004)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
60/474 294 29 May 2003 (29 05 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)

(72) Inventors and

(73) Inventors/Applicants (for US only) FREEHAUF Keith,
A [US/US] 24 Reading Road Stockton NJ 08559 (US).
WEINGARTEN, Allan, J [CA/US] 708 Forest Avenue
Westfield NJ 07090 (US). SIMMONS, Robert, D.
[US/US] 7 Weaver Drive, Martinsville NJ 08836 (US).
VARMA, Kanwal, Jit [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

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

Declaration under Rule 4.17

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4 17(ii)) for the following designations 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 UZ, VC VN YU ZA ZM
ZW ARIPO patent (BW GH GM KE, LS MW MZ, NA
SD SL, SZ, TZ, UG ZM ZW), Eurasian patent (AM AZ,
BY KG KZ, MD RU TJ TM), European patent (AT BE,
BG CH CY CZ, DE DK EE, ES, FI FR GB GR HU IE,
IT LU MC NL, PL PT RO SE, SI SK TR), OAPI patent
(BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ, GW ML, MR NE,
SN TD TG)

Published

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(54) Title COMPOSITIONS FOR TREATING INFECTION IN CATTLE AND SWINE

(57) Abstract. Novel formulations containing a fluorinated chloramphenicol or thiamphenicol derivative antibiotic such as florfenicol and methods for using such formulations in the treatment and prevention of infectious diseases of bovines and swine including bovine respiratory disease

COMPOSITIONS FOR TREATING INFECTION IN CATTLE AND SWINE

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

Background of the Invention

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

Widespread infection of cattle or other animals in a feedlot, the commingling of calves or 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 or 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), often referred to as the "bovine respiratory diseases complex" due to the multifactorial etiology has been one of the leading causes of economic loss to both the dairy and beef industries throughout the world. Excessive mortality, reduced weight gains, and the cost of treatment and prevention have placed a heavy burden on the industry.

25 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. Penno L J and 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, such as *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*, *Pasteurella multocida* and *Haemophilus somnus* that 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 above organisms proliferate and colonize the lower respiratory tract. In addition, various bovine 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*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis*, *Salmonella choleraesuis* and *Mycoplasma* sp may result in respiratory disease in swine, resulting in significant economic losses. Stresses such as crowding, mixing and moving of pigs and transient viral infections may contribute to the intensification of the disease.

Any of the pathogens listed as possibly implicated in BRD or SRD may stimulate an excessive inflammatory process in the lungs by producing various toxins that stimulate the release of various cytokines, which up-regulate the inflammatory process, resulting in death or morbidity. *M. haemolytica*, considered the most virulent of these various organisms, also produces a leukotoxin that inhibits phagocytosis by leukocytes, thus further enhancing its ability to colonize the lower respiratory tract. This process often results in a bacterial bronchopneumonia.

Damage to host tissues caused by invading pathogens occurs as neutrophils, pulmonary alveolar macrophages and natural killer cells destroy infected cells. As cell membranes are damaged, arachidonic acid is released. Arachidonic acid is the substrate for the formation of various prostaglandins and other eicosanoids. The release of these biologically active substances is critical to driving the inflammatory response that results in pulmonary lesions. Mosier D A, *Vet Clin North Am Food Animal Pract*, 13:483-493 (1997).

In general, therapy for BRD should be directed at achieving the following goals:

1. Controlling the infection – In animals where the infectious process is halted early, the need for repeat treatment is significantly reduced (see Apley M D & Fajt V R, *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 14:291-313 (1998)). The selection of the appropriate antimicrobial compound should be based on the antimicrobial sensitivity of the organism involved, the levels of the antimicrobial agent in the respiratory tract, the ease of administration, the potential for injection site tissue damage, and a dosing regime that minimizes the pain and stress associated with treatment.

2. Minimize the pulmonary damage – As the level of inflammation and subsequent pulmonary damage increases, the probability of repeat therapy increases and the rate of weight gain decreases. Lekeux P, *Bovine Practitioner*, 29:71-75 (1995), Scott P R, *J Dairy Sci*, 76(2):414-420 (1993).

3 Reduce pyrexia (fever) – Controlling the infection and reducing the inflammation will reduce the pyrexia, thus increasing the potential for recovery. The feeling of well-being that accompanies the reduction of pyrexia may also improve the intake of nutrients by suppressing inappetence associated with disease and pyrexia.

For years, antimicrobial therapy has been the mainstay of BRD therapy. There are many effective antimicrobial agents currently available for the treatment of BRD. NUFLO[®], an injectable formulation of the broad-spectrum antibiotic florfenicol, has emerged as one of the leading antibiotics on a global basis.

NUFLO[®] may be administered subcutaneously as well as intramuscularly. 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 cattle at high risk of developing BRD associated with these bacteria. NUFLO[®] is also indicated for the treatment of bovine interdigital phlegmon (footrot, acute interdigital necrobacillosis, infectious pododermatitis) associated with *Fusobacterium necrophorum* and *Bacteroides melaninogenicus*.

There is a need for conveniently administered, stable compositions that may control and prevent the infections associated with bovine respiratory disease and other infectious diseases.

Brief Description of the Figures

Figure 1 is the plasma concentration of florfenicol vs. time in six cattle after subcutaneous administration of a florfenicol solution at a dose of 40 mg per kg of body weight.

Figure 2 is the plasma concentration of florfenicol vs. time in six cattle after subcutaneous administration of a florfenicol solution at a dose of 40 mg per kg of body weight.

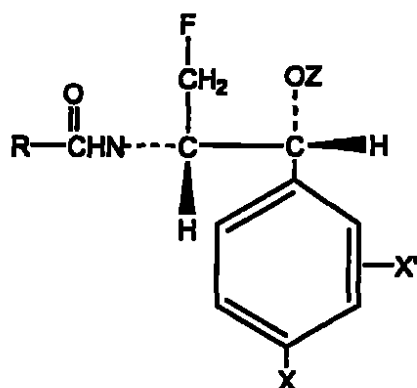
Summary of the Invention

The present invention fulfills this need for a conveniently-administered, stable antibacterial product by providing improved compositions and methods for the treatment of respiratory disease, bacterial infection and other infections of cattle and other animals

The present invention is also directed to a composition for the treatment of microbial infection in an animal comprising

a) 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 of either methyl or ethyl, dihalogenodeuteriomethyl, 1-halogeno-1-deuteroethyl, 1,2-dihalogeno-1-deuteroethyl, azidomethyl and methylsulfonylmethyl,

each of X and X' is a member independently selected from the group consisting of NO₂, SO₂R₁, SO₂R₁, SR₁, SONH₂, SO₂NH₂, SONHR₁, SO₂NHR₁, COR₁, OR₁, R₁, CN, halogen, hydrogen, phenyl, and phenyl mono-, di- or tri-substituted by halogen, NO₂, R₁, PO₂R₁, CONHR₁, NHR₁, NR₁R₂, CONR₁R₂, OCOR₁, or OR₁, wherein each of R₁ and R₂ is 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, and b) at least one carrier selected from the group consisting of
5 tracetin, dimethylacetamide, 2- pyrrolidone and combinations of the same

Also disclosed is a method of treating bovine respiratory disease in an animal comprising the step of subcutaneously administering to an animal in need of such treatment a therapeutically-effective amount of the composition defined above wherein the plasma concentration of florfenicol over time after subcutaneous
10 administration of a florfenicol solution at a dose of 40 mg/kg of body weight, is about 5000 to about 7000 ng/mL, and wherein the mean time to peak concentration is about 3 to about 6 hrs

Also disclosed is a method of treating bovine respiratory disease in an animal comprising the step of subcutaneously administering to an animal in need of
15 such treatment a therapeutically-effective amount of the composition defined above, wherein the plasma concentration of florfenicol over time after subcutaneous administration of a florfenicol solution at a dose of 40 mg/kg of body weight, is about 3400 to about 5000 ng/mL, and the mean time to peak concentration is about 1 to about 9 hrs

20

Detailed Description of the Invention

The invention provides novel compositions for the treatment of infectious diseases such as bovine respiratory disease in livestock. These compositions are formulations comprising certain antibacterial drugs, such as florfenicol,
25 thiamphenicol, chloramphenicol in combination with unique and novel carriers and carrier systems

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 subsequently described. The bond to the parent moiety is through the carbonyl group. 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 may 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, ethoxy, isopropoxy, and n-butoxy. The bond to the parent moiety is through the ether oxygen.

"Azido" refers to an -N₃ group.

"Halo" and "halogeno" mean fluoro, chloro, bromo, or iodo groups. Preferred 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 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 specified groups, radicals or moieties

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 and 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.

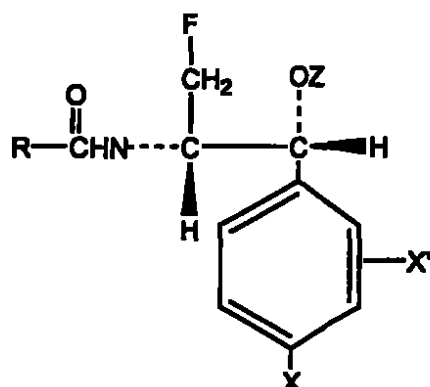
Fluorine-containing analogs of antibiotics chloramphenicol and thiamphenicol have been shown to have antibiotic activity, both against organisms sensitive to and resistant to chloramphenicol and thiamphenicol. See Schafer, T W *et al*, "Novel Fluorine-Containing Analogs of Chloramphenicol and Thiamphenicol: 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

14

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.

5 The compositions of the present invention comprise at least one antibiotic of Formula I

FORMULA I



wherein R is a member selected from the group consisting of methyl, ethyl, or a
10 halogenated derivative of methyl or ethyl, dihalogenodeuteriomethyl, 1-halogeno-1-deuteroethyl, 1,2-dihalogeno-1-deuteroethyl, 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,
15 COR₁, OR₁, R₁, CN, halogen, hydrogen, phenyl, and phenyl mono-, di- or tri-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,

20 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 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

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 ethanols, methanols, and the like. "Hydrate" is a solvate wherein the solvent molecule is H₂O.

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 which may be saturated, unsaturated, straight chain, branched chain or cyclic, which 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.

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
5 CHCl₂ or CHF₂

A preferred antibiotic compound is florfenicol (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. Processes for the manufacture of these preferred antibiotic compounds,
10 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 5,663,381. Another preferred antibiotic is thiamphenicol. The concentration of florfenicol or other antibiotic typically is from about 10% to about 50% w/v, with the preferred level between about 30% and
15 about 40% w/v, even more preferred being at least about 30% w/v or 40% w/v.

A preferred vehicle for use in the present invention is triacetin. Triacetin is also known as 1,2,3 propanetriol triacetate, glyceryl triacetate and acetic, 1,2,3,-propanetriyl ester. Triacetin is available from, for example, Eastman Chemical. When triacetin is the vehicle, it may be present in a concentration of about 25% to
20 about 90%, preferably at least about 30%. Alternatively, one could use triethylcitrate. It is believed that about 0% to about 5% of the florfenicol dissolves in triacetin. Preferably, triacetin is used in combination with 2-pyrrolidone as a co-vehicle or solvent. When 2-pyrrolidone is present in a co-vehicle or solvent, it may be present in a concentration of about 0% to about 70%, preferably about 30% w/v.

25 Another preferred carrier for use in the present invention is dimethylacetamide, also known as N,N'-dimethylacetamide, acetic acid dimethylamide and DMAC. Dimethylacetamide is available from BASF Corporation. When dimethylacetamide is a vehicle, it may be present in a concentration of about 0% to about 70%, preferably at least about 30% w/v.

46

The remaining portion of the formulations of the present invention may be a pharmaceutically-acceptable carrier comprising at least one solvent, carrier or vehicle. The pharmaceutically-acceptable carrier comprises from about 0% to about 80% of the formulation, preferably about 10% to about 30%, more preferably about 30%.

Accordingly, such vehicles (or a combination of such vehicles) is preferred for use in formulations of the present invention that contain florfenicol or similar antibiotics. Preferably such a solvent is present at about 0% to about 75% 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 alternate solvents include, for example, glyceryl formal, dimethylformamide, N-Methyl-2-pyrrolidone, propylene glycol, polyethylene glycol (PEG), diethylisobutylate, water, ethanol, isopropanol, 1,2-propanediol, glycerin, benzyl alcohol, dimethylisobutylate, glycol ethers and the like.

The addition of one or more of such additional solvents or carriers 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, dimethylisobutylate, ethyl lactate and combinations thereof.

Other optional inert ingredients may 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. Preferred stabilizers for use in the present invention include, for example, citric acid in a concentration of about 5% or less and monothioglycerol in a concentration of about 0.1% to 2% w/v. Other

suitable stabilizers include, for example, triethyl citrate, USP, NF, acetic acid, glacial acetic acid, fumaric acid, hydrochloric acid, diluted hydrochloric acid, malic acid, nitric acid phosphonic acid, diluted phosphonic acid, sulfuric acid and tartaric acid. It will be appreciated that the formulations will preferably have an acidic pH.

5 It will also be appreciated that the formulations of the present invention are self-preserving.

It will be appreciated that other active ingredients may be combined with the formulations of the present invention. Such ingredients may include, for example, anti-inflammatory agents such as corticosteroids, NSAIDs, such as flunixin, COX - inhibitors and other analgesics, antiparasitic compounds such as, for example, an avermectin compound such as ivermectin, doramectin, milbemycin, selamectin, emamectin, eprinomectin, and moxidectin, and/or optionally a flukicide. It may also be preferred to employ a second antibiotic in the formulation. Preferred antibiotics may include tetracyclines. Particularly preferred is chlorotetracycline and oxytetracycline. Other preferred additional antibiotics include β -lactams, such as penicillins, cephalosporins, e.g., penicillin, amoxicillin, or a combination of amoxicillin with clavulanic acid or other beta lactamase inhibitors, ceftiofur, cefquinome, etc. Also preferred antibiotics include fluoroquinolones, such as, for example, enrofloxacin, danofloxacin, difloxacin, orbifloxacin and marbofloxacin, and macrolide antibiotics such as tilmicosin, tulathromycin, erythromycin, azithromycin and pharmaceutically-acceptable salts thereof and the like. Alternatively, one could use insect growth regulators in combination with the formulations of the present invention.

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 or in suspension. Additional solvent(s) 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).

17

15

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 agent(s) 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 agent(s) per kilogram of body weight. More preferably the dose will be about 40 mg/kg of the antibacterial agent administered once subcutaneously. Also preferable is the administration of two doses of 20 mg/kg administered at time 0 and 48 hours post initial administration. 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 agent 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 agent per kilogram of body weight.

The compositions may be administered once daily or divided into multiple 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 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 diseases 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.

Mastitis is a complex disease that occurs in lactating females, and is of particular economic importance in dairy cows and goats. Several pathogenic agents may be involved, including *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, and streptococci. The acute form of mastitis has a sudden onset, the udder is enlarged, hot to the

touch and tender; usually the affected animal will have a fever. If not treated promptly, the udder may be permanently damaged and milk production decreased or lost.

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 among dairy cattle, in extreme cases permanent blindness occurs. The disease, which is caused by *Moraxella bovis* in 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 *Bacteroides melaninogenicus*, may be involved. The major symptoms include pain, severe lameness, fever, anorexia, and reduced milk production.

Currently, footrot is treated by antibiotic therapy; recommended therapy may 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 may be administered to cattle at high risk of developing bovine respiratory disease at the same dosages recommended for treatment of bovine respiratory disease.

The formulations of the present invention have many significant advantages. The formulations containing triacetin and dimethylacetamide display an improved pharmacokinetic profile as well as sustained blood levels of florfenicol in the subject. In addition, a significant decrease in the variability of the subject-to-subject pharmacokinetic profiles and improved site reaction at the site of injection with less irritation and post injection inflammation were experienced. Further, the

formulations display an improved chemical stability and are self-preserving. Also, particularly with dimethylacetamide, the formulations enable a lower injection volume with lower viscosity and hence improved syringeability. Preferably, the formulations of the present invention have a viscosity of less than about 125 cps.

5 The present invention will be further described by the following non-limiting examples

Example 1

Ingredient	Concentration	Percent by weight of formulation
Florfenicol	300 mg/ml	30%w/v
2-Pyrrolidone	300 mg/ml	30%w/v
Triacetin	QS v/v	QS to 1 mL

10 The ingredients may be mixed in a single or multiple steps. The florfenicol was mixed with 2-pyrrolidone and then triacetin was added to the mixture.

Example 2

Ingredient	Concentration	Percent by weight of formulation
Florfenicol	400 mg/ml	40%w/v
Dimethylacetamide	300 mg/ml	30%w/v
Triacetin	QS v/v	QS to 1 mL

The ingredients may be mixed in a single or multiple steps The florfenicol was mixed with dimethylacetamide and then triacetin was added to the mixture

Example 3

Twenty-four head of cattle were used in the study as described below and were administered the formulations of the present invention Serial blood samples were drawn at time 0 prior to dosing, then at 0.5, 1, 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48, 60 and 72 hours post injection The animals received one of the following treatment regimens

Table 1

Formulation Description	Dose ¹	number
300 mg/mL in 2- pyrol and triacetin	40 mg/kg SQ once in the side of the neck	6
400 mg/mL in DMA and triacetin	40 mg/kg SQ once in the side of the neck	6

The injection site was assessed daily for the length, width and depth of the lesion and findings were recorded on the Lesion Evaluation Form

The study was carried out in bovines of approximately 6 months of age or more that weigh about 125 kg or more Selection was based on health status appearance, tractability and body weight Animals exhibiting abnormal clinical signs prior to the start of the study were not included in the study Animals that had received medication or have participated in another study in the previous 14 days were excluded from this study

Baseline data was collected prior to initiating the study Daily observations for clinical signs began on the first day of acclimation and continued until the study was terminated All of the animals were weighed and physical examined, and health evaluation was conducted by a veterinarian on Day-7 (if acclimation is necessary) and on Day-1 if the cattle were already acclimated

¹ no more than 10 ml per injection site

Plasma Levels of florfenicol were taken as follows. Approximately 10 mL of blood was collected from each calf by jugular venipuncture into a Vacutainer® tube containing sodium EDTA and processed for plasma.

Pharmacokinetic Analysis was carried out as follows. Plasma concentrations of florfenicol was reported in the appropriate units (i.e. µg/mL or ng/mL). Plasma florfenicol concentration versus time data was graphically presented for each individual animal, and as mean concentrations for the overall sample population.

Disclosed in Figure 1 is the plasma concentration of florfenicol vs. time in six cattle after subcutaneous administration of a florfenicol solution at a dose of 40 mg per kg of body weight. Mean peak concentration (C_{max}) was 6366 ng/mL, preferably in a range of 5076-6995 ng/mL. Mean time to peak concentration (T_{max}) was 5.5 hrs, preferably in a range of 3-6 hrs.

Disclosed in Figure 2 is the plasma concentration of florfenicol vs. time in six cattle after subcutaneous administration of a florfenicol solution at a dose of 40 mg per kg of body weight. Mean peak concentration (C_{max}) was 4248 ng/mL, preferably in range of 3457-4996 ng/mL. Mean time to peak concentration (T_{max}) was 3.67 hrs, preferably in a range of 1-9 hrs.

This data displays that the formulations of the present invention have a number of substantial benefits. There is decreased tissue swelling at the site of injection. There is also a decrease in the volume of the injection that is administered. Also, there was low variation amongst subjects in the blood levels achieved.

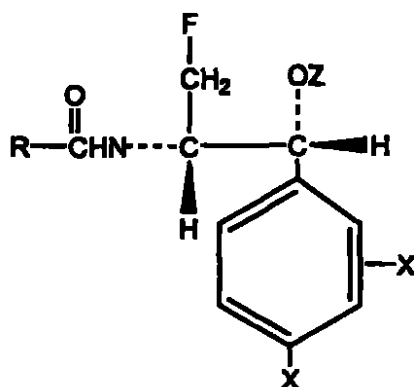
Although certain presently preferred embodiments of the invention have been described herein, it will be apparent to those skilled in the art to which the invention pertains that variations and modifications of the described embodiments may be made without departing from the spirit and scope of the invention. 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 infection in an animal
 5 comprising

a) a compound selected from the group of Formula I

FORMULA I



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

X and X' are a member independently selected from the group consisting of
 NO₂, SO₂R₁, SO₂R₁, SR₁, SONH₂, SO₂NH₂, SONHR₁, SO₂NHR₁, COR₁, OR₁, R₁,
 15 CN, halogen, hydrogen, phenyl, and phenyl mono, di or tri substituted by halogen,
 NO₂, R₁, PO₂R₁, CONHR₁, NHR₁, NR₁R₂, CONR₁R₂, OCOR₁, or OR₁, wherein R₁
 and R₂ are 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
 20 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, and

b) at least one carrier selected from the group consisting of triacetin, dimethylacetamide and/or a combination thereof

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

5 3 The composition of Claim 2, wherein R is CHCl_2 or CHF_2

4 The composition of Claim 3, wherein Z is hydrogen, X is SO_2R_1 or phenyl, and X' is hydrogen

5 The composition of Claim 4, wherein R_1 is methyl

6 The composition of Claim 1, wherein the compound is florfenicol

10 7 The composition of Claim 6, wherein the florfenicol is present in an amount of about 10% to about 50% w/v

8 The composition of Claim 7, wherein the florfenicol is present in an amount of about 30% to about 40% w/v

9 The composition of Claim 1, wherein the carrier is present in an amount of
15 about 15% to about 60% w/v

10 The composition of Claim 9, wherein the carrier is triacetin

11 The composition of Claim 10, wherein the triacetin is present in an amount of about 30% w/v

12 The composition of Claim 10 further comprising 2-pyrrolidone

20 13 The composition of Claim 12, wherein the 2-pyrrolidone is present in an amount of about 30% w/v

14 The composition of Claim 9, wherein the carrier is dimethylacetamide

15 The composition of Claim 14, wherein the dimethylacetamide is present in an amount of about 30% w/v

16 The composition of Claim 1 further comprising a second carrier

17 The composition of Claim 16, wherein the second carrier is selected from the
group consisting of glyceryl formal, dimethylformamide, N-Methyl -2-pyrrolidone,
propylene glycol, polyethylene glycol, diethylisosorbide, water, ethanol,
5 isopropanol, 1,2-propanediol, glycenn, triethyl citrate, benzyl alcohol,
dimethylisosorbide and glycol

18 The composition of Claim 1 further comprising a stabilizer

19 The composition of Claim 18, wherein the stabilizer is citric acid

20 The composition of Claim 1, wherein the composition has a viscosity of less
10 than about 125 cps

21 The composition of Claim 1, further comprising flunixin

22 The composition of Claim 1, further comprising a COX-2 inhibitor

23 The composition of Claim 1, further comprising an avermectin

24 The use of the compositions of claims 1-23 for the manufacture of a
15 medicament for treating a microbial infection in an animal

2/

Figure 1

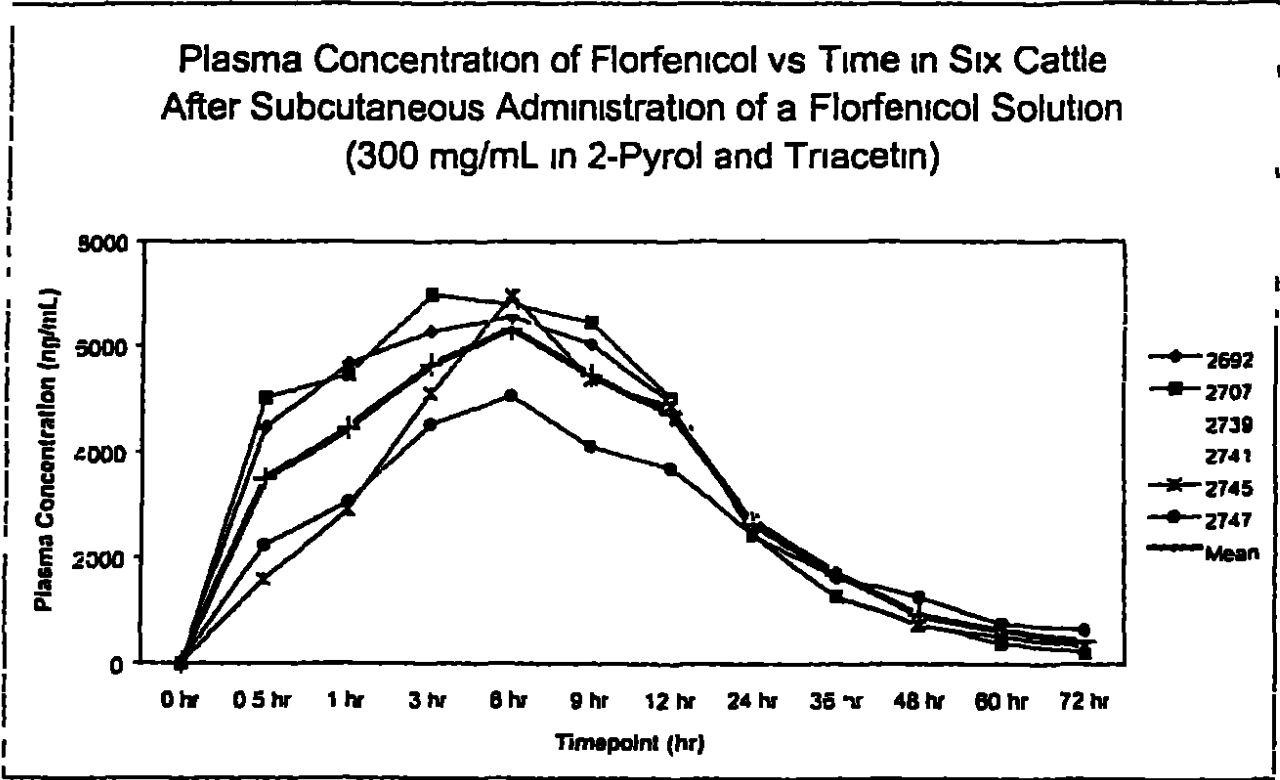


Figure 1 Plasma concentration of florfenicol vs time in six cattle after subcutaneous administration of a florfenicol solution at a dose of 40 mg per kg of body weight. Mean peak concentration (C_{max}) was 6366 ng/mL (range of 5076-6995 ng/mL). Mean time to peak concentration (T_{max}) was 5.5 hrs (range of 3-6 hrs).

22

Figure 2

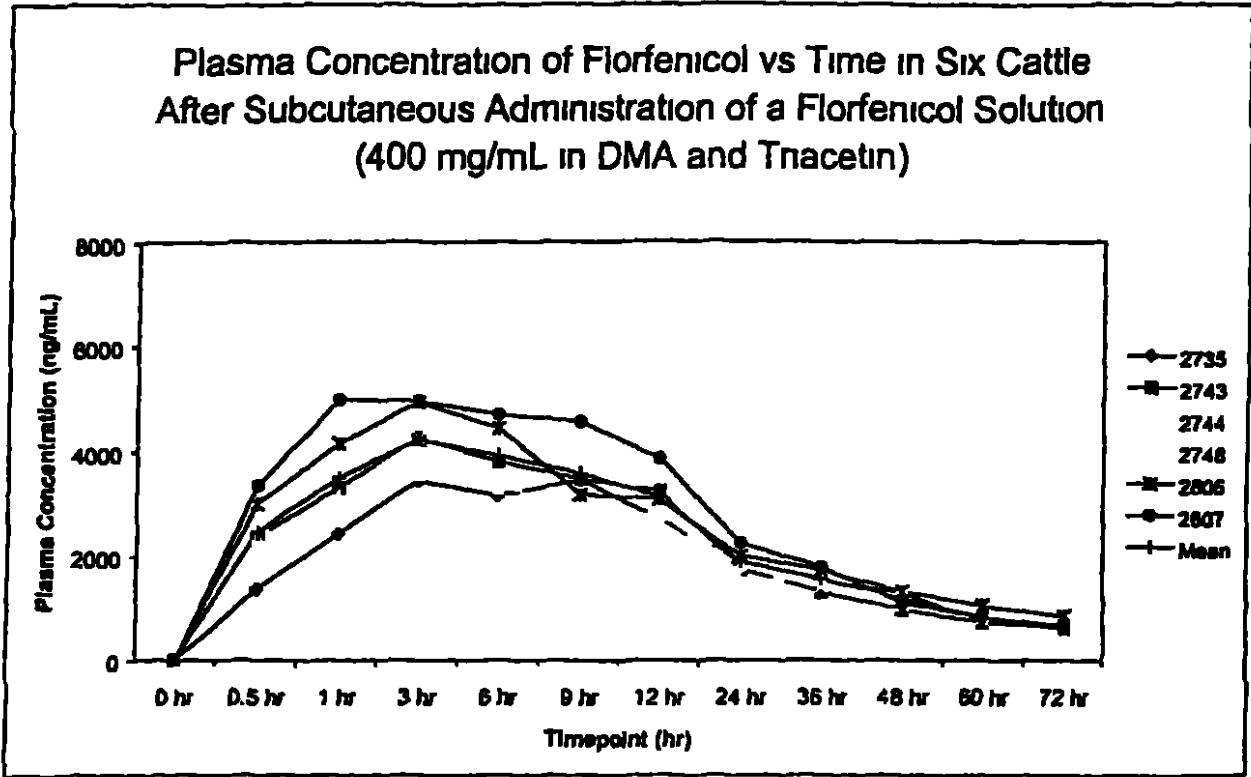


Figure 2 Plasma concentration of florfenicol vs time in six cattle after subcutaneous administration of a florfenicol solution at a dose of 40 mg per kg of body weight. Mean peak concentration (C_{max}) was 4248 ng/mL (range of 3457-4996 ng/mL). Mean time to peak concentration (T_{max}) was 3.67 hrs (range of 1-9 hrs).

COMPOSICIONES Y MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES EN GANADO VACUNO Y PORCINO

La invención se refiere a composiciones y métodos para el tratamiento de infecciones bacterianas en animales. Más particularmente, la invención se refiere a una composición que contiene un antibiótico para ser usado en el tratamiento de infecciones bacterianas en animales tales como ganado vacuno, ovino, y porcino.

Antecedentes de la invención

Todas las referencias aquí citadas se incorporan en su totalidad como referencia.

Una infección de ganado u otros animales propagada en un área de alimentación de ganado u otros animales, la mezcla de terneros u otros animales de diferentes fuentes, hace que los terneros y otros animales queden expuestos a patógenos para los cuales no han desarrollado inmunidad. El estrés causado por el transporte y cambio de dieta reduce las defensas de inmunidad en los terneros y en otros animales. Adicionalmente, el mal tiempo del otoño cuando los terneros u otros animales son usualmente transferidos desde los campos de pastura a otras áreas específicas de alimentación, aumenta adicionalmente el riesgo de sufrir enfermedades. Conjuntamente, estas circunstancias dan como resultado una elevada incidencia de enfermedades respiratorias en el ganado u otros animales cuando llegan por primera vez al área de alimentación y poco tiempo después. Se ha convertido en una práctica común administrar fármacos antimicrobianos a los terneros y a otros animales de las áreas de alimentación en el momento de la llegada a dicha área de alimentación, para reducir la incidencia y gravedad de las enfermedades respiratorias en el ganado y en otros animales del área de alimentación común.

Sin el uso de agentes antimicrobianos, la enfermedad respiratoria bovina (BRD), denominada a menudo "complejo de enfermedades respiratorias bovinas"

debido a la etiología multifactorial, ha sido una de las causas principales de pérdidas económicas tanto para la industria láctea como cárnica en todo el mundo. La excesiva mortalidad, la reducción del aumento de peso, y el costo del tratamiento y prevención han constituido una pesada carga para la industria.

El costo de pérdidas por muerte debido a las enfermedades respiratorias varía alrededor del mundo. Las pérdidas por muerte en los Estados Unidos se estiman cercanas a \$1 billón anual. Las pérdidas en varios países Europeos están comprendidas entre \$75 a \$120 millones. El ganado con BRD clínica o sub-clínica no aumenta de peso ni produce leche tan bien como lo hacen los animales sanos. El ganado vacuno con BRD tiene menos aumento de peso, tiene una eficiencia de alimentación reducida y a menudo las reses sacrificadas en el matadero, proporcionan carne de menor calidad. Perino L. J. and 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). Se estableció una correlación directa entre las lesiones pulmonares observadas en el matadero y una reducción del aumento del peso en el ganado con infecciones sub-clínicas. Whittier 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, se asocian también costos significativos con el tratamiento de la BRD debido a los costos de varios agentes terapéuticos y al trabajo requerido para administrar esos agentes, junto con el trabajo extra para aislar y observar estos animales.

Se cree que la patogénesis de la BRD se debe a la interacción de las presiones ambientales y fisiológicas, junto con los agentes infecciosos, tales como *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*, *Pasteurella multocida* and *Haemophilus somnus* que se consideran parte de la flora normal del tracto respiratorio superior bovino. Cuando los factores de estrés ambiental y fisiológico reducen la

resistencia natural, e inhiben los mecanismos de defensa pulmonar, estos organismos que acabamos de mencionar proliferan y colonizan el tracto respiratorio inferior. Además, es conocido que varios virus bovinos tales como el virus de rinotraqueitis bovina infecciosa (IBRV), el virus de la diarrea viral bovina (BVDV), el virus sincitial respiratorio bovino (BRSV), y el virus de parainfluenza 3 (PI-3) tienen efectos inmunosupresores en el pulmón.

De manera similar, la enfermedad respiratoria porcina (SRD) tiene también una etiología multifaccional. Las infecciones bacterianas causadas por *P. multocida*, *H. parasuis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis*, *Salmonella choleraesuis* y *Mycoplasma sp* pueden dar como resultado una enfermedad respiratoria en los cerdos, que da como resultado significativas pérdidas económicas. El estrés causado por el amontonamiento, mezcla y transporte de cerdos y por las infecciones virales transitorias pueden contribuir a la intensificación de la enfermedad.

Cualquiera de los patógenos enumerados por sus posibles implicaciones en la BRD o SRD puede estimular un proceso inflamatorio excesivo en los pulmones debido a la producción de varias toxinas que estimulan la liberación de varias citoquinas, que hiper-regulan el proceso inflamatorio lo cual da como resultado la muerte o morbilidad. La *M. haemolytica*, considerado el más virulento de estos varios organismos, produce también una leucotoxina que inhibe la fagocitosis de los leucocitos, lo cual incrementa adicionalmente su capacidad para colonizar el tracto respiratorio inferior. Este proceso da a menudo como resultado una bronconeumonía bacteriana.

Ocurre deterioro de los tejidos huésped causado por los patógenos invasores cuando los neutrófilos, los macrófagos alveolares pulmonares y las células asesinas naturales destruyen las células infectadas. Cuando se lesionan las membranas celulares, se libera ácido araquidónico. El ácido araquidónico es

el sustrato para la formación de varias prostaglandinas y otros eicosanoides. La liberación de estas sustancias biológicas activas es crítica para dirigir la respuesta inflamatoria que da como resultado lesiones pulmonares. Mosler D A., *Vet Clin North Am Food Animal Prac*, 13 483-493 (1997)

En general, la terapia para la BRD debería ser dirigida a obtener los siguientes objetivos

1 Control de la infección- En animales en los cuales el proceso infeccioso es precozmente detenido, se reduce significativamente la necesidad de repetir el tratamiento (ver Apley M D & Fajt V R , *Vet Clin North Am Food Anim Prac*, 14 291-313 (1998). La selección del compuesto antimicrobiano apropiado debería basarse en la sensibilidad antimicrobiana del organismo involucrado, en los niveles de agente antimicrobiano en el tracto respiratorio, en la facilidad de administración, en el potencial de inyectar en el sitio donde está el tejido lesionado, y un régimen de dosificación que minimizara el dolor y el estrés asociado con el tratamiento

2 Minimización de las lesiones pulmonares- A medida que aumenta el nivel de inflamación y las subsiguientes lesiones pulmonares, la probabilidad de repetir la terapia se incrementa y la velocidad de aumento de peso disminuye. Lekeux P , *Bovine Practitioner*, 29 71-75 (1995), Scout P R , *J Dairy Sci*, 76(2) 414-420 (1993)

3 Reducción de la piroxia (fiebre) – El control de la infección y la reducción de la inflamación reducirán la piroxia, aumentando de este modo el potencial para la recuperación. La sensación de bienestar que acompaña la reducción de piroxia puede mejorar también la ingestión de nutrientes al suprimir la inapetencia asociada con la enfermedad y la piroxia

Durante muchos años, la terapia antimicrobiana ha sido el sostén principal de la terapia para la BRD. Existen muchos agentes antimicrobianos eficaces

corrientemente obtenibles para el tratamiento de la BRD NUFLOOR®, que es una formulación inyectable del antibiótico de amplio espectro florfenicol, ha emergido como uno de los antibióticos principales en una base global. El NUFLOOR® puede administrarse subcutáneamente así como también intramuscularmente. Está indicado para el tratamiento y control de la BRD asociada con *M. haemolytica*, *P. multocida* y *H. somnus* así como también para la prevención de la enfermedad respiratoria en el ganado con alto riesgo de desarrollar BRD asociado con estas bacterias. El NUFLOOR® está también indicado para el tratamiento del flemón interdigital bovino (inflamación progresiva de las patas, necrobacilosis interdigital aguda, pododermatitis infecciosa) asociadas con *Fusobacterium necrophorum* y *Bacteroides melaninogenicus*.

Existe la necesidad de administrar convenientemente composiciones estables que puedan controlar y evitar las infecciones asociadas con la enfermedad respiratoria bovina y con otras enfermedades infecciosas.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es la concentración de florfenicol en el plasma versus tiempo en seis cabezas de ganado después de la administración subcutánea de una solución de florfenicol en una dosis de 40 mg por kg de peso corporal.

La Figura 2 es la concentración de florfenicol en el plasma versus tiempo en seis cabezas de ganado después de la administración subcutánea de una solución de florfenicol en una dosis de 40 mg por kg de peso corporal.

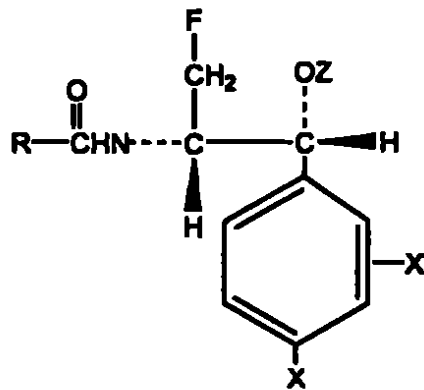
Compendio de la invención

La presente invención cumple con la necesidad de proveer un producto antibacteriano estable, convenientemente administrado, mediante la provisión de composiciones y métodos mejorados para el tratamiento de enfermedades respiratorias, enfermedades bacterianas y otras infecciones del ganado y otros animales.

La presente invención está también dirigida a una composición para el tratamiento de infecciones microbianas en un animal que comprende

a) un compuesto de Fórmula I

FORMULA I



donde R es un miembro seleccionado del grupo que consiste en metilo o etilo, o un derivado halogenado de metilo o etilo, dihalogenodeuteriometilo, 1-halógeno-1-deuterioetilo, 1,2-dihalogeno-1-deutenoetilo, azidometilo y metilsulfonilmetilo,

cada una de X y X' es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en NO₂, SO₂R₁, SO₂R₁, SR₁, SONH₂, SO₂NH₂, SONHR₁, SO₂NHR₁, COR₁, OR₁, R₁, CN, halógeno, hidrógeno, fenilo, y fenilo mono-, di- o trisustituido con halógeno, NO₂, R₁, PO₂R₁, CONHR₁, NHR₁, NR₁R₂, CONR₁R₂, OCOR₁, o OR₁, donde cada uno de R₁ y R₂ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropil butilo, t-butilo, isobutilo y fenilo,

y Z es hidrógeno o un grupo acilo de un ácido hidrocarburocarboxílico que tiene hasta 16 átomos de carbono o un grupo acilo de un ácido aminohidrocarburocarboxílico que tiene hasta 12 átomos de carbono, y las sales

farmacéuticamente aceptables de dichos grupos acilo, y b) por lo menos un portador seleccionado del grupo que consiste en triacetina, dimetilacetamida, 2-pirrolidona y combinaciones de los mismos

Asimismo se describe un método para el tratamiento de enfermedades respiratorias bovinas en un animal que comprende la etapa de administrar subcutáneamente a dicho animal que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición definida anteriormente donde la concentración de florfenicol en el plasma a lo largo del tiempo después de administración subcutánea de una solución de florfenicol en una dosis de 40 mg/kg de peso corporal, es de aproximadamente 5000 hasta aproximadamente 7000 ng/mL, y donde el tiempo medio hasta la concentración pico es de aproximadamente 3 hasta aproximadamente 6 horas

Asimismo se describe un método para el tratamiento de enfermedades respiratorias bovinas en un animal, que comprende la etapa de administrar subcutáneamente a dicho animal que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición definida anteriormente, donde la concentración de florfenicol en el plasma a lo largo del tiempo después de administración subcutánea de una solución de florfenicol en una dosis de 40 mg/kg de peso corporal, es de aproximadamente 3400 hasta aproximadamente 5000 mg/mL, y el tiempo medio hasta la concentración pico es de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 9 horas

Descripción detallada de la invención

La invención provee nuevas composiciones para el tratamiento de enfermedades infecciosas tales como la enfermedad respiratoria bovina en el ganado. Estas composiciones son formulaciones que comprende ciertas drogas anti-bacterianas tales como florfenicol, tiamfenicol, cloramfenicol en combinación con portadores y sistemas portadores nuevos y únicos en su género.

Los siguientes términos se definirán en la forma conocida por los expertos en la materia

"Acilo" significa un grupo H-C(O)- , alquilo- C(O)- , alquenilo- C(O)- , alquinilo- C(O)- , cicloalquilo- C(O)- , cicloalquenilo- C(O)- , o cicloalquinilo- C(O)- en el cual los vanos grupos son tal como se definen subsiguientemente. El enlace con la porción principal se efectúa a través del grupo carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos acilo apropiados incluyen formilo, acetilo, propanoilo, 2-metilpropanoilo, butanoilo y ciclohexanoilo.

"Alquilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático, que puede ser recto o ramificado, que comprende de 1 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquilo más preferidos contienen desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo están unidos a una cadena alquilo lineal. "Alquilo inferior" se refiere a un grupo que tienen de 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser recta 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.

"Ario" significa un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico que comprende aproximadamente 6 hasta aproximadamente 14 átomos de carbono, preferiblemente aproximadamente 6 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo ario puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes de sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes y que son tal como se definen aquí.

"Alcoxi" significa un grupo alquilo-O-, en el cual el grupo alquilo es tal como se ha descrito previamente. Ejemplos no limitativos de grupos alcoxi apropiados

incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi, y n-butoxi. El enlace con la porción principal se efectúa a través del oxígeno del éter.

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

"Halo" y "halógeno" se refiere a grupos fluor, cloro, bromo o yodo. Se prefiere flúor, cloro o bromo y se prefiere aun más flúor y cloro.

"Halógeno" significa fluor, cloro, bromo o yodo. Se prefiere flúor, cloro o bromo, y son aun más preferidos el fluor y el cloro.

"Haloalquilo" y "halógenoalquilo" significan un grupo alquilo tal como se definió anteriormente en el cual uno o más átomos de hidrógeno en el alquilo son reemplazados con un grupo halo tal como el definido anteriormente.

"Sustituyente del sistema de anillo" significa un sustituyente unido a un sistema de anillo aromático o no aromático que por ejemplo reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema de anillo. Los sustituyentes del sistema de anillo pueden ser iguales o diferentes.

El término "opcionalmente sustituido" significa una sustitución opcional con los grupos, radicales o porciones que se especifican.

El término "composición" abarca un producto que comprende los ingredientes especificados y las cantidades especificadas así como también cualquier producto que es el resultado, en forma directa o indirecta, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

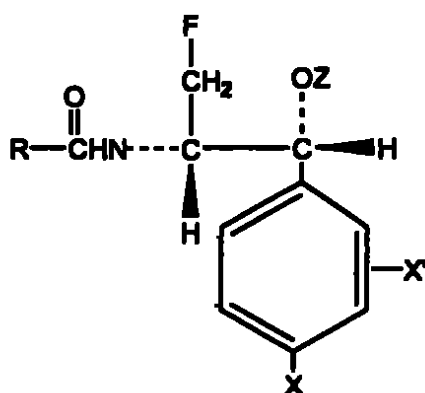
Una "cantidad eficaz" es la dosis requerida para aliviar un síntoma particular de una infección, infestación o enfermedad, o para proteger a un animal contra infecciones, infestaciones o enfermedades, y el término "bovino" se refiere a animales del género Bos, tal como ganado. El término "bóvido" se refiere a animales de la familia de los Bóvidos, que incluye rumiantes ungulados, de cuernos huecos tales como ganado bovino, ovejas, cabras, búfalos, bueyes, etc.

Tal como se emplea aquí, el término "porcino" se refiere a animales de la familia de los Suidos, que incluye cerdos, verracos, jabalíes salvajes, etc

Los análogos que contienen flúor de los antibióticos cloramfenicol y tiamfenicol han demostrado que tienen actividad antibiótica, tanto contra los organismos sensibles como contra los organismos resistentes al cloramfenicol y al tiamfenicol Ver Schafer, TW 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 Ejemplos de dichos compuestos, y los métodos para su manufactura han sido descritos y reivindicados en la Patente Norteamericana Nº 4 235 892 La profesión médica está cada vez más involucrada en lo que se refiere a la transferencia de la resistencia bacteriana en los seres humanos, cuando antibióticos que son útiles para el tratamiento de los seres humanos son administrados a los animales Debido a que el grupo de antibióticos de cloramfenicol es infrecuentemente usado actualmente para tratar seres humanos, sus derivados son particularmente apropiados para uso veterinario Son particularmente interesantes los derivados 3-fluor, 3-deoxi

Las composiciones de la presente invención comprenden por lo menos un antibiótico de Fórmula I

FORMULA I



donde R es un miembro seleccionado del grupo que consiste en metilo o etilo, o un derivado halogenado de metilo o etilo, dihalogenodeutenometilo, 1-halógeno-1-deuterioetilo, 1,2-dihalogeno-1-deuterioetilo, azidometilo y metilsulfonilmetilo,

cada una de X y X' es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en NO₂, SO₂R₁, SOR₁, SR₁, SONH₂, SO₂NH₂, SONHR₁, SO₂NHR₁, COR₁, OR₁, R₁, CN, halógeno, hidrógeno, fenilo, y fenilo mono-, di- o trisustituido con halógeno, NO₂, R₁, OR₁, PO₂R₁, CONHR₁, NHR₁, NR₁R₂, CONR₁R₂, OCOR₁, donde cada uno de R₁ y R₂ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo y fenilo,

y Z es hidrógeno o un grupo acilo de ácido hidrocarburocarboxílico (preferiblemente un ácido hidrocarburodicarboxílico) que tiene hasta 16 átomos de carbono o un grupo acilo de un ácido aminohidrocarburocarboxílico que tiene hasta 12 átomos de carbono, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos grupos acilo

Se incluyen entre los grupos halogenados contemplados para la porción R en la Fórmula I los grupos mono-, di- y trí-fluor, mono-, di-, y trí-cloro-, el mono y di-bromo-, y yodo-metilo, así como también los grupos mono-, y di-fluor-, los mono-, y di-cloro-, los mono-, y di-bromo-, y yodo-etilo donde los sustituyentes halógeno están preferiblemente en el carbono alfa en la función carbonilo. Asimismo se incluyen los grupos dihalogenoalquilo mixtos en los cuales ambos halógenos están preferiblemente ligados al carbono alfa, a los grupos carbonilo, por ejemplo, grupos tales como fluorcloro-, flúorbromo-, y clorobromo-metilo y -etilo, así como también los grupos trihalógeno-metilo, tales como diclorofluor- y difluorclorometilo

Asimismo se incluyen entre los compuestos de la Fórmula I los derivados éster, por ejemplo, 1-hidrocarburocarboxilatos de Fórmula I, donde Z es un grupo

acilo de un ácido hidrocarburocarboxílico que tiene hasta 16 átomos de carbono que pueden estar saturados, insaturados, de cadena recta o de cadena ramificada, alifáticos, cíclicos, cíclicos-alifáticos, aromáticos, anti-alifáticos, o alquil-aromáticos, y que pueden estar sustituidos con hidroxilo, alcoxi que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, carboxilo, NO_2 , NHR_1 , NR_1R_2 , SR_1 , SOR_1 , o halógeno, donde R_1 y R_2 son tal como se han definido anteriormente

También se contemplan aquí los profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. El término "pro-fármaco", tal como se emplea aquí, denota un compuesto que es un precursor de un fármaco que, al ser administrado a un sujeto sufre una conversión química por procesos metabólicos o químicos que proporciona un compuesto de fórmula I o una sal y/o un solvato del mismo. Una discusión de los profármacos se provee en 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), Edwards B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, incorporándose ambos aquí como referencia.

"Solvato" se refiere a una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física involucra varios grados de unión iónica y covalente, incluyendo unión de hidrógeno. En algunos casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de solvente al retículo cristalino del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto los solvatos en fase de solución como los aislables. Ejemplos no limitativos de solvatos apropiados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. "Hidrato" es un solvato en el cual la molécula de solvente es H_2O .

Otros derivados de éster antibacterionalmente activos 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 pueden ser de cadena saturada, insaturada, recta, de cadena ramificada o cíclica, que pueden contener grupos aromáticos y que pueden estar sustituidos con grupos hidroxilo

Los derivados éster preferidos incluyen aquellos derivados de hidrocarburocarboxilatos dibásicos, por ejemplo, ésteres de 1-succinato y 1-palmitato, los cuales proveen sales catiónicas solubles en agua, farmacéuticamente aceptables como por ejemplo las sales de sodio o potasio, así como también sales como amina, por ejemplo, trimetilamina. Asimismo se prefieren los derivados éster de aminoácidos que proveen sales de adición de ácido solubles en agua, farmacéuticamente aceptables con ácidos minerales u orgánicos, por ejemplo, sales de adición de ácido clorhídrico, sulfúrico o de ácido succínico.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye por lo tanto sales en las cuales el hidrógeno ácido en los ésteres de hidrocarburocarboxilato dibásico de esta invención son reemplazados con un catión (por ejemplo, hemisuccinato de D-(treo)-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-flúor-1-propilo de sodio) así como también sales en las cuales el hidrógeno ácido forma una sal de adición de ácido con una amina (por ejemplo sal de N-trimetilamina de hemisuccinato de D-(treo)-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-flúor-1-propilo). Asimismo se incluyen las sales de adición de ácido formadas entre ácidos minerales y orgánicos y la amina en los ésteres de aminoácido de los compuestos de la fórmula I (por ejemplo clorhidrato de glicinato de D-(treo)-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-flúor-1-propilo).

Entre las sales catiónicas de los ésteres de hidrocarburo carboxilato dibásico farmacéuticamente aceptables incluidas en la Fórmula I están las sales de los metales alcalinos y alcalino-térreos (sodio, potasio, calcio, aluminio) y sales con una amina tales como trialkilaminas, procaina, dibencilamina, N-bencil-beta-

fenetilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, N-(Inferior)alquilpendina (por ejemplo N-etilpendina), y N-metil glutamina

Preferiblemente R es un derivado halogenado de metilo o etilo, Z es un hidrógeno, X es fenilo, COR_1 o SO_2R_1 , R_1 es metilo, y X' es hidrógeno. Más preferiblemente R es CHCl_2 o CHF_2 .

Un compuesto antibiótico prefendo es florfenicol (D-(treo)-1-p-metilsulfonil fenil-2-dicloroacetamido-3-fluor-1-propanol). Otro compuesto antibiótico preferido es (D-(treo)-1-p-metilsulfonil fenil-2-dicloroacetamido-3-fluor-1-propanol). Los procedimientos para la manufactura de estos compuestos antibióticos preferidos y los intermedios útiles en dichos procedimientos, se describen en las Patentes Norteamericanas 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 y 5 663 361. Otro antibiótico prefendo es el tiamfenicol. La concentración de florfenicol u otro antibiótico es típicamente de aproximadamente 10% hasta aproximadamente 50% p/v, estando el nivel prefendo entre aproximadamente 30% y aproximadamente 40% p/v y siendo aun más prefendo por lo menos 30% p/v o 40% p/v.

Un vehículo prefendo para ser usado en la presente invención es la triacetina. La triacetina se conoce también como triacetato de 1,2,3-propanotriol, triacetato de glicerilo y acético, 1,2,3-propanotril éster. La triacetina es obtenible por ejemplo en Eastman Chemical. Cuando la triacetina es el vehículo, puede estar presente en una concentración de aproximadamente 25% hasta aproximadamente 90%, preferiblemente por lo menos aproximadamente 30%. Alternativamente, podría usarse citrato de trietilo. Se cree que aproximadamente 0% hasta aproximadamente 5% del florfenicol se disuelve en triacetina. Preferiblemente, la triacetina se usa en combinación con 2-pirrolidona con un co-vehículo o solvente. Cuando está presente la 2-pirrolidona en un co-vehículo o

solvente, puede estar presente en una concentración de aproximadamente 0% hasta aproximadamente 70%, preferiblemente aproximadamente 30% p/v

Otro portador prefendo para ser usado en la presente invención es dimetilacetamida, conocida también como N,N'-dimetilacetamida, dimetilamida de ácido acético y DMAC. La dimetilacetamida está disponible en BASF Corporation. Cuando la dimetilacetamida es un vehículo, puede estar presente en una concentración de aproximadamente 0% hasta aproximadamente 70%, preferiblemente por lo menos aproximadamente 30% p/v.

La porción restante de las formulaciones de la presente invención puede ser un portador farmacéuticamente aceptable que comprende por lo menos un solvente, un portador o un vehículo. El portador farmacéuticamente aceptable comprende desde aproximadamente 0% hasta aproximadamente 80% de la formulación, preferiblemente aproximadamente 10% hasta aproximadamente 30%, más preferiblemente aproximadamente 30%.

Por consiguiente, dichos vehículos (o una combinación de dichos vehículos), son preferibles para ser usados en las formulaciones de la presente invención que contienen florfenicol o antibióticos similares. Preferiblemente dicho solvente está presente en aproximadamente 0% hasta aproximadamente 75% en peso de la formulación. Más preferiblemente dicho solvente está presente aproximadamente en 10% hasta aproximadamente 35% de la formulación.

Otros solventes farmacéuticamente aceptables pueden estar presentes en las formulaciones de la presente invención. Solventes alternativos apropiados incluyen por ejemplo gliceril formal, dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona, propilenglicol, polietilén glicol (PEG), dietilisosorbida, agua, etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicena, alcohol bencílico, dimetilisorbida, glicol éteres y similares.

La adición de uno o más de dichos solventes o portadores adicionales puede ser deseable para reducir la viscosidad de la formulación con el fin de proveer un producto que tenga una capacidad de fluidez a través de la jeringa factible. Ejemplos de solventes particularmente útiles para ajustar la viscosidad de las formulaciones de la presente invención incluyen agua, etanol, isopropanol, propilenglicol, dimetilisorbida, lactato de etilo y combinaciones de las mismas.

Si se desea, pueden agregarse otros ingredientes inertes opcionales a la presente composición. Dichos ingredientes incluyen preservadores, agentes quelantes, antioxidantes, y estabilizadores. Entre los ejemplos de preservadores se incluye p-hidroxibenzoato de metilo (metilparabeno) y p-hidroxibenzoato de propilo (propilparabeno). Entre los ejemplos de agentes quelantes se incluye edetato de sodio. Ejemplos de antioxidantes incluyen hidroxianisol butilado y monotioglicerol de sodio. Los estabilizadores preferidos que se usan en la presente invención incluyen por ejemplo, ácido cítrico en una concentración de aproximadamente 5% o menos y monotioglicerol en una concentración de aproximadamente 1% a 2% p/v. Otros estabilizadores apropiados incluyen por ejemplo citrato de trietilo, USP, NF, ácido acético, ácido acético glacial, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico diluido, ácido málico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fosfórico diluido, ácido sulfúrico y ácido tartárico. Se apreciará que las formulaciones tendrán preferiblemente un pH ácido. También podrá apreciarse que las formulaciones de la presente invención son autopreservadoras.

Podrá apreciarse que otros ingredientes activos pueden combinarse con las formulaciones de la presente invención. Dichos ingredientes pueden incluir por ejemplo agentes antiinflamatorios tales como corticoesteroides, NSAIDS, tales como flunixin, inhibidores COX y otros analgésicos, compuestos antiparasitarios tales como por ejemplo, un compuesto de ivermectina, doramectina, milbemicina, selamectina, emamectina, eprinomectina, y moxidectina, y/u opcionalmente un

nematicida. También puede preferirse emplear un segundo antibiótico en la formulación. Los antibióticos preferidos pueden incluir tetraciclinas. Se prefiere en particular clorotetraciclina y oxtetraciclina. Otros antibióticos adicionales preferidos incluyen β -lactamas, tales como penicilinas, cefalosporinas, por ejemplo, penicilina, amoxilina, o una combinación de amoxilina con ácido clavulánico u otros inhibidores de beta lactamasa, cefotiofur, ceftiofoma, etc. Asimismo se prefieren antibióticos que incluyen fluorquinolonas tales como por ejemplo, enrofloxacin, danofloxacin, difloxacin, orbifloxacin, y marbofloxacin, y antibióticos de macrólidos, tales como tilmicosina, tulatromicina, eritromicina, azitromicina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y similares. Alternativamente, podrían usarse reguladores para el desarrollo de insectos en combinación con las formulaciones de la presente invención.

Para preparar la composición de la presente invención, el vehículo o vehículos o una porción de los vehículos se agregan al recipiente de formulación, seguido de los excipientes y de los agentes activos restantes. La mezcla se mezcla hasta que todos los sólidos están disueltos o en suspensión. Pueden agregarse si es necesario solventes adicionales para llevar la composición hasta el volumen final. También pueden incluirse en el recipiente aditivos tal como los enumerados anteriormente, y pueden mezclarse dentro de la formulación (el orden de adición no es crítico).

Las composiciones de acuerdo con la presente invención generalmente se administrarán al ganado en desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg de los agentes antibacterianos por kg de peso corporal. Preferiblemente las composiciones de la presente invención se administrarán a los bovinos a desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 50 mg de los agentes antibacterianos por kg de peso corporal. Más preferiblemente la dosis será de aproximadamente 40 mg/kg del agente antibacteriano administrado en

una sola vez subcutáneamente. Asimismo se prefiere administrar dos dosis de 20 mg/kg administradas a las 0 hasta 48 horas después de la administración inicial. Las composiciones de acuerdo con la presente invención se administrarán generalmente a cerdos en una dosis de desde 15 mg hasta aproximadamente 100 mg del agente antibacteriano por kg de peso corporal. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención se administrarán a los cerdos a desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 50 mg del agente antibacteriano por kg de peso corporal.

Las composiciones deben administrarse una vez por día y pueden dividirse en múltiples dosis. A menudo será suficiente únicamente una dosis para tratar la infección. En algunas circunstancias, una dosis seguida de una segunda dosis 48 horas después, será necesaria para tratar al animal. La dosis exacta dependerá de la etapa y gravedad de la infección, de la susceptibilidad del organismo infectante a la composición, y de las características individuales de la especie animal que se esté tratando, tal como apreciarán los expertos en la materia.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención son particularmente útiles para el ganado y para otros bóvidos, cerdos, y otros mamíferos grandes. Además del tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina, las composiciones de esta invención son también apropiadas para el tratamiento de enfermedades infecciosas tales como enfermedad de las vías respiratorias en cerdos, inflamación progresiva de las patas, mastitis aguda, conjuntivitis aguda, (querato conjuntivitis infecciosa), neumonía aguda, metritis y entritis. El régimen de dosificación del tratamiento de dichas enfermedades será tal como se ha descrito precedentemente.

La mastitis es una enfermedad compleja que ocurre en las hembras lactantes, que es de particular importancia económica en las vacas y cabras lecheras. Pueden estar involucrados varios agentes patógenos incluyendo

Staphylococcus aureus, *E coli*, y estreptococos La forma aguda de la mastitis tiene un inicio repentino, la ubre se agranda, y tiene una sensación caliente y tierna al tocarla, usualmente el animal afectado tendrá fiebre Si no se trata rápidamente, la ubre puede quedar permanentemente dañada y la producción de leche puede disminuir o perderse

La conjuntivitis aguda es una enfermedad infecciosa aguda del ganado vacuno, de las ovejas y otros animales que se caracteriza por inflamación de los tejidos del ojo, acompañada de descarga nasal, lacrimación y copiosa descarga ocular Los animales afectados pueden exhibir una incomodidad extremada, lo cual da como resultado una caída de la producción de leche entre el ganado lechero, en casos extremos ocurre ceguera permanente La enfermedad, que es causada por *Moraxella Bons* en el ganado, está muy extendida, especialmente entre el ganado que pasta y el ganado de las áreas destinadas a la alimentación, y es de gran importancia económica para la industria ganadera

La inflamación progresiva de las patas (flemón interdigital) es una infección aguda del espacio interdigital que ocurre en todo el mundo tanto en el ganado vacuno como el lechero El *Fusobacterium necrophorum* es la causa principal de inflamación progresiva de las patas, aunque pueden estar involucrados otros organismos, incluyendo *Bacteroides melaninogenicus* Los síntomas principales incluyen dolor, cojera grave, fiebre, anorexia y reducción de la producción de leche

Corrientemente, la inflamación progresiva de las patas se trata con terapia con antibióticos La terapia recomendada puede involucrar un tratamiento durante hasta 5 años El uso de las formulaciones de la presente invención para el tratamiento de la inflamación progresiva de las patas constituiría una mejora con respecto a los tratamientos actualmente conocidos debido a que proporcionaría la eficacia demostrada del florfenicol, con menos administraciones Las

composiciones de la presente invención son también útiles para la prevención de estas enfermedades en animales expuestos a alto riesgo de desarrollar estas enfermedades. Por ejemplo, las composiciones actualmente reivindicadas pueden administrarse al ganado con alto riesgo de desarrollar la enfermedad respiratoria bovina en las mismas dosis recomendadas para el tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina.

Las formulaciones de la presente invención tienen muchas ventajas significativas. Las formulaciones que contienen triacetina y dimetilacetamida exhiben un perfil farmacocinético mejorado así como también niveles de florfenicol sostenidos en la sangre del sujeto. Además, se experimentó una significativa disminución en la variabilidad de los perfiles farmacocinéticos de sujeto a sujeto y una mejor reacción en el sitio de inyección con menos irritación y menos inflamación post-inyección. Además, las formulaciones exhiben una estabilidad química mejorada y son auto-preservadoras. Asimismo, particularmente con la dimetilacetamida, las formulaciones permiten un volumen menor de inyección, con menos viscosidad y por lo tanto mejor capacidad de fluidez a través de la jeringa. Preferiblemente, las formulaciones de la presente invención tienen una viscosidad de menos de aproximadamente 125 cps.

La presente invención se describirán adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1

Ingrediente	Concentración	Porcentaje en peso de la formulación
Florfenicol	300 mg/ml	30% P/v
2-Pirrolidona	300 mg/ml	30% P/v
Triacetina	QS v/v	QS hasta 1 mL

Los ingredientes pueden mezclarse en una sola etapa o en etapas multiples El florfenicol se mezcló con 2-pirrolidona y luego se agregó triacetina a la mezcla.

Ejemplo 2

Ingrediente	Concentración	Porcentaje en peso de la formulación
Florfenicol	400 mg/ml	40% P/v
Dimetilacetamida	300 mg/ml	30% P/v
Triacetina	QS v/v	QS hasta 1 mL

Los ingredientes pueden mezclarse en una sola etapa o en etapas multiples El florfenicol se mezcló con dimetilacetamida y luego se agregó triacetina a la mezcla

Ejemplo 3

Se usaron 24 cabezas de ganado en el estudio que se describe a continuación y se les administraron las formulaciones de la presente invención Se extrajeron muestras de sangre seriadas en el tiempo 0 antes de la dosis, y luego a las 0,5, 1, 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48, 60 y 72 horas post-inyección Los animales recibieron uno de los siguientes regímenes de tratamiento

Tabla 1

Descripción de la Formulación	Dosis¹	Número
300 mg/mL en 2-pirrol y triacetina	40 mg/kg SQ una vez del lado del cuello	6
400 mg/mL en DMA y triacetina	40 mg/kg SQ una vez del lado del cuello	6

¹ no más de 10 ml por sitio de inyección

El sitio de inyección se controló diariamente para determinar la longitud, el ancho y la profundidad de la lesión y los datos se registraron en el Registro de Evaluación de las Lesiones

El estudio se llevó a cabo en bovinos de aproximadamente 6 meses de edad o más que pesaban aproximadamente 125 kg o más. La selección se basó en el estado de salud, en la apariencia, en la docilidad y en el peso corporal. Los animales que exhibían señales clínicas anormales antes de comenzar el estudio no se incluyeron en el estudio. Los animales que habían recibido medicación o que habían participado en otro estudio en los 14 días previos fueron excluidos de este estudio.

Los datos de la línea de base se recogieron antes de comenzar el estudio. Las observaciones diarias para las señales clínicas comenzaron el primer día de aclimatación y continuaron hasta que terminó el estudio. Todos los animales se pesaron y se examinó el físico y la evaluación de la salud fue llevada a cabo por un veterinario al séptimo día (si era necesaria aclimatación), y el primer día si el ganado ya estaba aclimatado.

Los niveles de florfenicol en el plasma se tomaron de la manera siguiente: se recogieron aproximadamente 10 ml de sangre de cada ternero por venipunción yugular en un tubo Vacutainer® que contenía EDTA de sodio y se procesó para el plasma.

El análisis farmacocinético se llevó a cabo de la manera siguiente: se informaron las concentraciones de florfenicol en el plasma en las unidades apropiadas (es decir $\mu\text{g/ml}$ o ng/mL). Los datos de concentración de florfenicol en el plasma versus tiempo se presentaron gráficamente para cada animal individual, y como concentraciones promedio para la población general de muestra.

En la figura 1 se describe la concentración de florfenicol en el plasma versus tiempo en 6 animales después de administración subcutánea de una

solución de florfenicol en una dosis de 40 mg por kg de peso corporal. La concentración pico promedio (C_{max}) fue de 6366 ng/mL, preferiblemente en un rango de 5076-6995 ng/mL. El tiempo promedio hasta la concentración pico (T_{max}) fue de 5,5 horas, preferiblemente en un rango de 3-6 horas.

En la figura 12 se describe la concentración de florfenicol en el plasma versus tiempo en 6 animales después de administración subcutánea de una solución de florfenicol en una dosis de 40 mg por kg de peso corporal. La concentración pico promedio (C_{max}) fue de 4248 ng/mL, preferiblemente en un rango de 3457-4996 ng/mL. El tiempo promedio hasta la concentración pico (T_{max}) fue de 3,67 horas, preferiblemente en un rango de 1-9 horas.

Estos datos demuestran que las formulaciones de la presente invención tienen un buen número de beneficios sustanciales. Hay menor hinchazón de los tejidos en el sitio de la inyección. También hay una disminución en el volumen de la inyección que se administra. Asimismo, se produjo muy poca variación entre los sujetos en lo que se refiere a los niveles de sangre obtenidos.

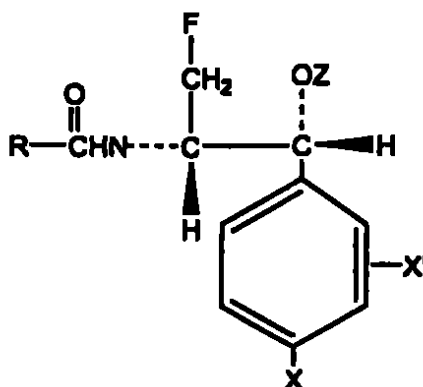
Aunque algunas realizaciones actualmente preferidas de la invención han sido descritas aquí, resultará aparente para los expertos en la materia a la cual pertenece esta invención que pueden efectuarse variaciones y modificaciones de las realizaciones descritas sin apartarse del espíritu y alcance de esta invención. Por consiguiente, la presente invención se limitará únicamente hasta el grado permitido por las reivindicaciones anexas y las reglas de la ley aplicables.

REIVINDICACIONES

1 Una composición para el tratamiento de una infección microbiana en un animal que comprende

a) un compuesto de Fórmula I

FORMULA I



donde R es un miembro seleccionado del grupo que consiste en metilo o etilo, o un derivado halogenado de metilo o etilo, dihalogenodeuteriométilo, 1-halógeno-1-deuterioetilo, 1,2-dihalógeno-1-deuterioetilo, azidometilo y metilsulfonilmetilo,

X y X' son un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en NO₂, SO₂R₁, SOR₁, SR₁, SONH₂, SO₂NH₂, SONHR₁, SO₂NHR₁, COR₁, OR₁, R₁, CN, halógeno, hidrógeno, fenilo, y fenilo mono-, di- o trisustituido con halógeno, NO₂, R₁, PO₂R₁, CONHR₁, NHR₁, NR₁R₂, CONR₁R₂, OCOR₁, o OR₁, donde cada uno de R₁ y R₂ está independientemente seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropil butilo, t-butilo, isobutilo y fenilo,

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

b) por lo menos un portador seleccionado del grupo que consiste en triacetina, dimetilacetamida, y/o combinaciones de los mismos

2 La composición de la reivindicación 1, donde R es un derivado halogenado de metilo o etilo

3 La composición de la reivindicación 2, donde R es CHCl_2 o CHF_2

4 La composición de la reivindicación 3, donde Z es hidrógeno, X es SO_2R_1 o fenilo, y Y es hidrógeno

5 La composición de la reivindicación 4, donde R_1 es metilo

6 La composición de la reivindicación 1, donde el compuesto es florfenicol

7 La composición de la reivindicación 6 donde el florfenicol está presente en una cantidad de aproximadamente 10% hasta aproximadamente 50% p/v

8 La composición de la reivindicación 7 donde el florfenicol está presente en una cantidad de aproximadamente 30% hasta aproximadamente 40% p/v

9 La composición de la reivindicación 1 donde el portador está presente en una cantidad de aproximadamente 15% hasta aproximadamente 60% p/v

10 La composición de la reivindicación 9 donde el portador es triacetina

11 La composición de la reivindicación 10 donde la triacetina está presente en una cantidad de aproximadamente 30% p/v

12 La composición de la reivindicación 10 que comprende además 2-pirrolidona

13 La composición de la reivindicación 12 donde la 2-pirrolidona está presente en una cantidad de aproximadamente 30% p/v

14 La composición de la reivindicación 9 donde el portador es dimetilacetamida

15 La composición de la reivindicación 14 donde la dimetilacetamida está presente en una cantidad de aproximadamente 30% p/v

16 La composición de la reivindicación 1 que comprende además un segundo portador

17 La composición de la reivindicación 16 donde el segundo portador está seleccionado del grupo que consiste en gliceril formal, dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona, propilenglicol, polietilenglicol, dietilisosorbida, agua, etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicena, citrato de trietilo, alcohol bencílico, dimetilisosorbida y glicol

18 La composición de la reivindicación 1 que comprende además un estabilizador

19 La composición de la reivindicación 18 donde el estabilizador es ácido cítrico

20 La composición de la reivindicación 1 donde la composición tiene una viscosidad de menos de aproximadamente 125 cps

21 La composición de la reivindicación 1 que comprende además flunixinina

22 La composición de la reivindicación 1 que comprende además un inhibidor COX-2

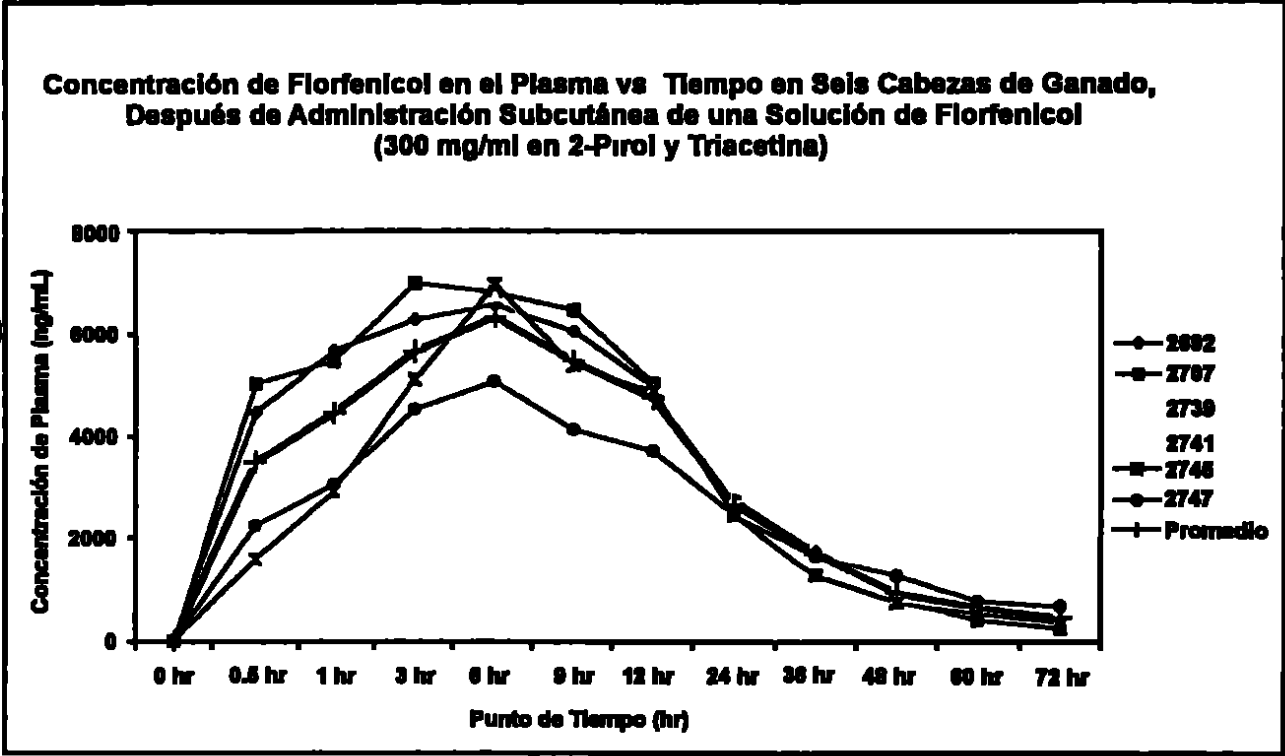
23 La composición de la reivindicación 1, que comprende además una avermectina

24 El uso de la composición de las reivindicaciones 1-23 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una infección microbiana en un animal

p SCHERING-PLOUGH LTD

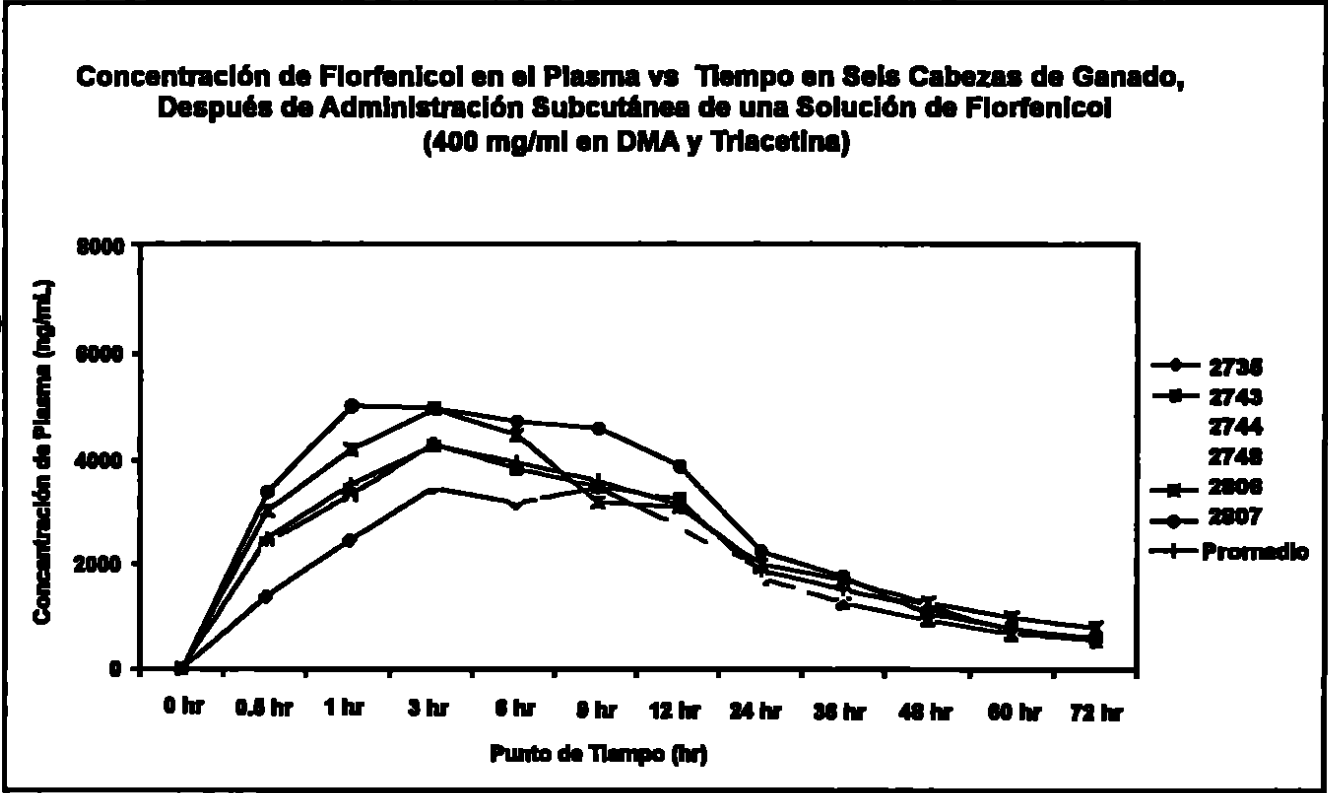
Resumen de la descripción

Nuevas formulaciones que contienen un antibiótico derivado de cloramfenicol o tiamfenicol fluorado, tal como florfenicol, y métodos para usar dichas formulaciones en el tratamiento y prevención de enfermedades infecciosas del ganado bovino y porcino, que incluyen la enfermedad respiratoria bovina



Concentración de florfenicol en el plasma vs tiempo en seis cabezas de ganado después de administración subcutánea de una solución de florfenicol en una dosis de 40 mg por kg de peso corporal. La concentración pico promedio (C_{max}) fue de 6366 ng/mL (rango de 5076-6995 ng/mL). El tiempo promedio hasta la concentración pico (T_{max}) fue de 5,5 hrs (rango de 3-6 hrs).

FIG. 1



Concentración de florfenicol en el plasma vs tiempo en seis cabezas de ganado después de administración subcutánea de una solución de florfenicol en una dosis de 40 mg por kg de peso corporal. La concentración pico promedio (Cmax) fue de 4248 ng/mL (rango de 3457-4996 ng/mL). El tiempo promedio hasta la concentración pico (Tmax) fue de 3,67 hrs (rango de 1-9 hrs).

FIG. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2004/016841

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K47/14 A61K47/18

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, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, FSTA, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2004/089355 A (SCHERING PLOUGH LTD ; SAWUTZ DAVID G (US); SHUSTER DALE E (US); VARMA) 21 October 2004 (2004-10-21) the whole document	1-24
P,X	WO 03/097054 A (SCHERING PLOUGH LTD ; HUQ ABU (US); KOHAN RAUL E (US); VARMA KANWAL J) 27 November 2003 (2003-11-27) the whole document	1-24
X	US 4 311 857 A (NAGABHUSHAN TATTANAHALLI L) 19 January 1982 (1982-01-19) cited in the application column 12, lines 55-63	1-24
X	US 2 671 748 A (CROOKS JR HARRY M) 9 March 1954 (1954-03-09) column 3, lines 2-5	1-24
	----- -/-	

☒ 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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 November 2004

Date of mailing of the international search report

15/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Skjöldebrand, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2004/016841

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/102280 A1 (ANDERSON DAVID M) 1 August 2002 (2002-08-01) paragraph '0153! table 1 -----	1-24
Y	US 5 082 863 A (APELIAN HENRY M ET AL) 21 January 1992 (1992-01-21) the whole document -----	1-24
Y	US 6 174 540 B1 (CHERN REY T ET AL) 16 January 2001 (2001-01-16) abstract claims -----	1-24
Y	US 6 136 838 A (CHERN REY T ET AL) 24 October 2000 (2000-10-24) examples -----	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT/US2004/016841

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004089355	A	21-10-2004	US 2004198704 A1 WO 2004089355 A2	07-10-2004 21-10-2004
WO 03097054	A	27-11-2003	WO 03097054 A1 US 2003220302 A1 US 2003216447 A1	27-11-2003 27-11-2003 20-11-2003
US 4311857	A	19-01-1982	US 4235892 A AR 230260 A1 AR 230427 A1 AR 230428 A1 AT 2616 T AU 532879 B2 AU 5507880 A CA 1137106 A1 DE 3062094 D1 DK 42480 A ,B, EP 0014437 A2 ES 8104203 A1 ES 8107162 A1 ES 8107163 A1 HU 180555 B IE 49740 B1 IL 59288 A JP 1250127 C JP 55115855 A JP 59023300 B KR 8401837 B1 KR 8401963 B1 KR 8401964 B1 MX 9203279 A1 MY 5185 A NL 950004 I1 NZ 192774 A ZA 8000478 A US 4361557 A	25-11-1980 01-03-1984 30-04-1984 30-04-1984 15-03-1983 20-10-1983 10-07-1980 07-12-1982 31-03-1983 06-08-1980 20-08-1980 01-07-1981 16-12-1981 16-12-1981 28-03-1983 11-12-1985 29-06-1984 14-02-1985 06-09-1980 01-06-1984 22-10-1984 26-10-1984 26-10-1984 31-07-1992 31-12-1985 01-05-1995 24-08-1984 28-01-1981 30-11-1982
US 2671748	A	09-03-1954	NONE	
US 2002102280	A1	01-08-2002	US 2004022820 A1 AU 1987802 A CA 2428993 A1 EP 1345589 A1 JP 2004514690 T WO 0243696 A1	05-02-2004 11-06-2002 06-06-2002 24-09-2003 20-05-2004 06-06-2002
US 5082863	A	21-01-1992	AT 112959 T AU 655935 B2 AU 8436691 A CA 2090422 A1 CN 1059276 A ,B CZ 280541 B6 CZ 9300257 A3 DE 69104724 D1 DE 69104724 T2 DK 546018 T3 EP 0546018 A1 ES 2065059 T3	15-11-1994 19-01-1995 30-03-1992 01-03-1992 11-03-1992 14-02-1996 13-10-1993 24-11-1994 16-02-1995 28-11-1994 16-06-1993 01-02-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT/US2004/016841

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5082863	A	FI 930844 A	25-02-1993
		HK 185896 A	11-10-1996
		HU 63558 A2	28-09-1993
		IE 913024 A1	11-03-1992
		IL 99337 A	26-05-1995
		JP 6092299 B	16-11-1994
		JP 5506245 T	16-09-1993
		KR 9605705 B1	01-05-1996
		MX 9100855 A1	01-04-1992
		NO 930616 A	22-02-1993
		NZ 239559 A	25-11-1992
		PL 171466 B1	30-05-1997
		PT 98790 A ,B	31-07-1992
		RU 2085191 C1	27-07-1997
		SK 12993 A3	07-07-1993
		WO 9204016 A1	19-03-1992
		ZA 9106780 A	01-03-1993
US 6174540	B1	16-01-2001	NONE
US 6136838	A	24-10-2000	AU 739393 B2
			AU 3095599 A
			CA 2324260 A1
			EP 1063992 A1
			JP 2002506819 T
			WO 9947139 A1

54

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radcarum 05117491 00000000 Folios: 53
Fecha (MM/AA): 2005-11-21 12:29:06
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente. ✓	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. ✓	()	()
- Descripción de la invención ✓	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes. X	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ✓	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha

[Firma]
21 de 2005

SS

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING PLOUGH LTD

REFERENCIA	Radicación No	05 117491
	Solicitud internacional	US2004/016841
	Fecha inicio fase nacional	29/12/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No	1470

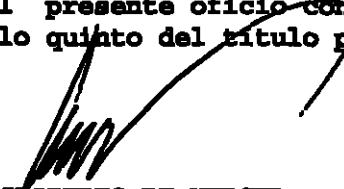
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

1 Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art 36 2 b) del tratado PCT

2 La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26-k) Decisión 486

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5 2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No 10 de 2001


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 10 FEB 2006
adpal