

Q.F.

Organizacion CSA Ltda



Libertad y Orden

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

[Handwritten signature]

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION

NOV 21



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

30 05-130971

05-128769

TITULO: COMPOSICION FARMACÉUTICA DISPERSABLE PARA EL
TRATAMIENTO DE MASTITIS Y TRASTORNOS OTICOS.

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61K47/00, 9/10, A61P27/16, 31/04

SOLICITANTE: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC

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

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Diciembre 21 de 2005

38

571 29-12-06

OLARTE RAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05128763 00000000 Folios: 170
Fecha (AMD): 2005-12-22 09:38:39
Tramite : 011 PCT-PATENT 373 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

28-02-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II. ?

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC

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

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747 Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/002474

Fecha Julio 19, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/009472

Fecha Febrero 3, 2005

6

**Título (54) COMPOSICION FARMACEUTICA DISPERSABLE PARA EL
TRATAMIENTO DE MASTITIS Y TRASTORNOS OTICOS.**

Clasificación Internacional (51) A61K 47/00, A61P 27/16, 31/04, A61K 9/10

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Julio 31, 2003

(31) Número de Solicitud

60/492,178

9

Comprobante de pago No. 96,844

Fecha Diciembre 21, 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. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2004/002474

NANCY JEAN BRITTEN

301 Henrietta Street, Kalamazoo

Michigan 49001

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

NIKI ANN WALDRON

301 Henrietta Street, Kalamazoo

Michigan 49001

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

JEFFREY LYNN WATTS

301 Henrietta Street, Kalamazoo

Michigan 49001

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

JOHN WALTER HALLBERG

301 Henrietta Street, Kalamazoo

Michigan 49001

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

JOHN WILLIAM BURNS II

812 4th Avenue #8, Antigo,

Wisconsin 54409

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05128769 00000000 Folios: 170
Fecha (AMD): 2005-12-22 09:38:39
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 96,844
FECHA : DICIEMBRE 21 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27528266	21/12/2005	3,544,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

TRADUCCION OFICIAL No. 04-383

Efectuada el día 24 de noviembre de 2004, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 del 11 de febrero de 2002 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

Traducción Oficial de las autenticaciones notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por Pharmacia & Upjohn Company LLC a Carlos R. Olarte, y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri, documento este que viene en español y se explica por sí solo.

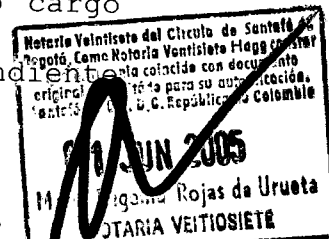
(Fdo.) Grover F. Fuller Jr, Secretario Asistente, 8 de noviembre de 2004.

En inglés y en español viene certificación notarial del 8 de noviembre de 2004 mediante el cual se confirma el nombre y cargo de Grover F. Fuller Jr, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial fue firmada por Jane E. Callahan, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 12/11/2005, según consta en su correspondiente sello notarial.

Estado de Nueva York - Condado de Nueva York



SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 2. 738
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO



5

Suscrito y jurado ante mí a los 8 días del mes de noviembre de 2004.

(Fdo.) Jane E. Callahan

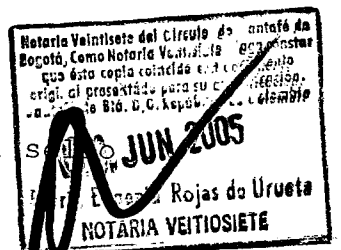
No. 405290

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Jane E. Callahan, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi
oficial, el día 15 de noviembre de 2004.

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 1773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0123 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO



6

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal
Supremo del Estado de Nueva York.

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 15 de noviembre de 2004

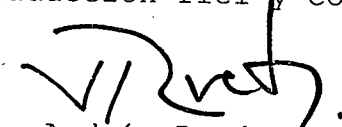
7. Por parte del Secretario Encargado del Estado de Nueva
York

8. Bajo el Número **NYC-10317312A**

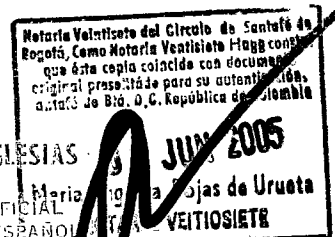
9. Aparece Sello del Distrito de Columbia

10. Firmado por James Bizarri, Secretario de Estado Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
C.C.80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C.C.80.424.773 de Bogotá
TRADUCTOR EN LENGUA OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS Y VICEVERSA - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0135 DE FEBRERO DE 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

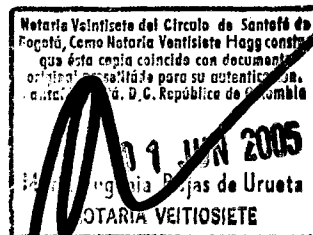
1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 15th day of November 2004
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10317312A
9. Seal/Stamp
10. Signature

James Bizzarri

James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Pharmacia & Upjohn Company LLC
domiciliado en

301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 U.S.A.

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

Poder

El suscrito,

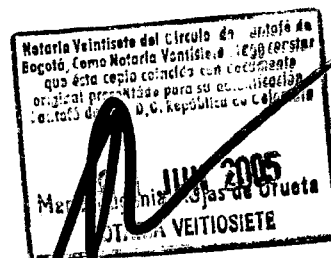
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y 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: Grover F. Fuller Jr., Assistant Secretary

Date/Fecha: November 8, 2004

City/Country/Ciudad,País: New York, NY U.S.A.



State of New York }
County of New York, } ss.:



No 405290 Form 1

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

Jane E. Callahan

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

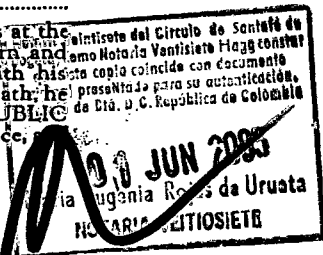
IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

NOV 15 2004

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman

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



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, Nov. 8, 2004

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Grover F. Fuller Jr., Assistant Secretary
of legal age and domiciled in
150 East 42nd Street, New York, NY 10017 U.S.A.
signed the foregoing document.

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

3. That Pharmacia & Upjohn Company LLC,
having its principal place of business located in
301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001
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):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Grover F. Fuller Jr., Assistant Secretary
mayor de edad y domiciliado
150 East 42nd Street, New York, NY 10017 U.S.A.
suscribió el documento que antecede.

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

4. Que

con sede principal ubicada en

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

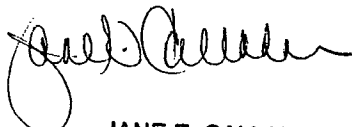
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

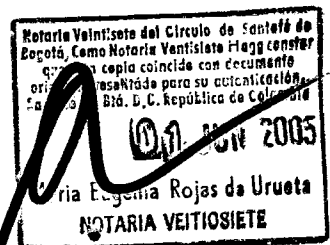
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

State of New York
County of New York

Sworn to before me
this 8th day of Nov. 2004


JANE E. CALLAHAN
Notary Public, State Of New York
No. 01CA4959877
Qualified In New York County
Commission Expires 12/11/2005



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 February 2005 (03.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/009472 A2

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 47/00**
- (74) Agent: **FULLER, Grover, F., Jr.**; Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).
- (21) International Application Number:
PCT/IB2004/002474
- (22) International Filing Date: 19 July 2004 (19.07.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/492,178 31 July 2003 (31.07.2003) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC** [US/US]; 301 Henrietta, Kalamazoo, MI 49001 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **BRITTEN, Nancy, Jean** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US). **WALDRON, Niki, Ann** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US). **WATTS, Jeffrey, Lynn** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US). **HALLBERG, John, Walter** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US). **BURNS, John, William II** [US/US]; 812 4th Avenue #8, Antigo, WI 54409 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: **DISPERSIBLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF MASTITIS AND OTIC DISORDERS**

(57) Abstract: A method is provided for treatment and/or prevention of an infective condition in a fluid-containing organ having a natural exterior orifice, such as the udder of a milk-producing animal or an ear of a subject. The invention also relates to a dispersible pharmaceutical composition suitable for infusion into the organ according to the method of the invention, and to a process for preparing such a composition.

WO 2005/009472 A2

DISPERSIBLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF
MASTITIS AND OTIC DISORDERS

FIELD OF THE INVENTION

[0001] The present invention relates to a method of treatment and/or prevention of an infective condition in a fluid-containing organ having a natural exterior orifice, such as the udder of a milk-producing animal or an ear of a subject. The invention also relates to a dispersible pharmaceutical composition suitable for infusion into the organ according to the method of the invention, and to a process for preparing such a composition.

BACKGROUND OF THE INVENTION

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

[0003] Intramammary administration of compositions comprising an antibiotic for treatment of mastitis in milk-producing animals is well known. Several compositions suitable for such administration are formulated as oil-based formulations.

[0004] U.S. Patent No. 3,636,194 to Parizeau discloses a composition for treating mastitis by intramammary infusion, comprising an antibiotic, a vegetable oil, an alcohol-soluble fraction of natural lecithin phospholipid material for promoting dispersion of the

oil in milk, the phospholipid being selected from the group consisting of phosphatidyl choline and phosphatidyl ethanolamine and mixtures thereof and present in an amount of at least 0.25% in said oil. Such compositions are said to provide rapid dispersion into milk and short milkout times.

[0005] British Patent Application No. 1,181,527 discloses a composition for treating mastitis comprising an active substance and a pharmaceutically acceptable oil base, said composition containing phospholipid material consisting substantially entirely of alcohol-soluble material for promoting dispersion of the composition in milk.

[0006] European Patent Application No. 0 222 712 discloses a composition which contains one or more antimicrobial agents dispersed in an oil consisting of a mixture of triglycerides of palmitic and stearic acid together with polyoxyethylenated cetyl alcohol and stearyl alcohol, and held in an oily medium of mineral, vegetable, synthetic or mixed extraction. Such compositions are said to speed up release of the antimicrobial agent in the udder, enhancing its biological potential, and reducing milkout time.

[0007] U.S. Patent No. 5,756,529 to Isakson & Talley discloses a method of using pyrazolyl benzenesulfonamide compounds to treat inflammation in a companion animal. Such compounds are said to be useful for treatment of pain, fever, joint disease, traumatic injury, arthritis, myositis, tendinitis, equine colic, mastitis, peritonitis, skin conditions, burns, gingivitis, hypersensitivity, conjunctivitis, eye inflammation, swelling and myocardial ischemia.

[0008] International Patent Publication No. WO 02/22107 discloses compositions comprising one or more bioactive agents in a liquid carrier, which has been modified to have an increased level of oxidation products, wherein the bioactive agents include anti-infectives, antineoplastics, immunomodulators, antipyretics, analgesics and anti-inflammatory agents (*e.g.*, cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors). Such compositions can be administered by a parenteral (*e.g.*, subcutaneous, intramammary, intravenous, intraperitoneal or intramuscular), topical, intravaginal, oral, or rectal route.

[0009] International Patent Publication No. WO 02/06865 discloses a composition comprising one or more bioactive substances in a non-aqueous carrier wherein the composition has been adjusted to have a water activity of about 0.2 to about 0.5. Parenteral, topical, oral, intravaginal, rectal and intramammary routes of administration are proposed. Among the bioactive agents listed are anti-infectives, antineoplastics,

immunomodulators, antipyretics, analgesics and anti-inflammatory agents (e.g., COX-2 inhibitors).

[0010] International Patent Publication No. WO 99/20259 discloses a combination of thiamphenicol and diclofenac for use in veterinary medicine to treat infections with associated inflammatory conditions.

[0011] International Patent Publication No. WO 01/60409 discloses a paste composition comprising a therapeutic agent, fumed silica, a viscosity modifier and a hydrophilic carrier; wherein the therapeutic agent is selected from insecticides, acaricides, parasiticides, antibiotics, growth enhancers, oil-soluble NSAIDs, avermectins, milbemycins, norduliporic acid, estrogens, progestins, phenylpyrazoles, substituted pyridyl methyl derivatives and COX-2 inhibitors. Oral, topical, dermal and subdermal routes of administration are contemplated for the paste composition. Such compositions are said to have application in veterinary practice in treatment of diseases such as pneumonia, mastitis, metritis, rhinitis and bronchitis.

[0012] U.S. Patent Application Publication No. 2002/0032228 discloses use of a heterocycle containing compound, for example a diphenyl heterocycle derivative, to treat diarrheal diseases, whooping cough, anthrax, smooth muscle contraction conditions and mastitis. Celecoxib and rofecoxib are listed as preferred diphenyl heterocycle derivatives.

[0013] A Labrafil product brochure (Notice OL 0050/5th edition) from Gattefossé Corporation contains an extract from a thesis by Valette (1957), discussing characteristics of Labrafil™ M-1944CS in the ear canal. The same thesis describes an experiment involving injecting Labrafil™ M-1944CS mixed with gentian violet into a cow teat. It was shown that Labrafil™ wetted the entire surface of the mammary parenchyma section and reached the retromammary ganglion.

[0014] Two articles by Gao *et al.* (1995) in *Pharmaceutical Research* 12(6), 857-868, "Controlled release of a contraceptive steroid from biodegradable and injectable gel formulations: *in vitro* evaluation" and "Controlled release of a contraceptive steroid from biodegradable and injectable gel formulations: *in vivo* evaluation", describe preparation of gels containing levonorgestrel, Labrafil™ M-1944CS and glyceryl palmitostearate.

[0015] Otic disorders rank second only to the common cold as the most frequent illness among children in the United States. Most otic disorders are the result of a painful inflammatory response to infections, allergic reactions, or trauma to the ear. An otic

74

infection may be of bacterial, fungal or viral origin and determination of the precise etiology is not practical since the causative organism is often difficult to isolate and culture. Otitis externa (external ear infections), otitis media (middle ear infections) and otorrhea (otitis media with ruptured ear drum causing effusion) are among the most prevalent otic disorders.

[0016] Otitis externa, involving the ear canal portion of the external ear, is a common otological problem occurring mainly during hot, humid weather, and five times more frequently in swimmers than in non-swimmers. In the incipient stage, symptoms include itching and pain in the ear canal, and tenderness when pressure is applied around the external auditory canal, the ear lobe is pulled or the jaw is moved. In the definitive stage, suppuration occurs in the ear canal and hearing may be decreased. Over 90% of cases of otitis externa are due to bacterial and fungal infections.

[0017] Pathological conditions can arise from, and can cause, changes in the surface tension of air/liquid interfaces of tissue surfaces, especially epithelial surface tissues. The external auditory canal is lined with epithelium. The cerumen exudate, normally secreted upon the epithelial tissue lining the external auditory canal, imparts a particularly high surface tension thereto. Inflammatory by-products can further increase such surface tension. Increased surface tension is an important factor in both the symptoms and treatment of otitis. In addition, and even in the absence of canal closure, the increased surface tensions resident upon the epithelial lining of the outer ear canal, tends to inhibit uniform and/or effective application of therapeutic agents.

[0018] In the past, otitis externa has been treated with topical application of therapeutic agents demonstrating antimicrobial activity as well as anti-inflammatory action. Broad spectrum topically effective antibiotic otic suspensions containing antibacterial agents, for example neomycin sulfate, colistin sulfate, polymyxin B, or combinations thereof, all broad spectrum in effect, have been utilized to destroy causative bacteria. Antimycotic topically acting agents, for example nystatin and clotrimazole, have been employed to destroy underlying fungal disease. In addition, the antiviral agent acyclovir has been utilized to treat viral otitis externa including herpes zoster.

[0019] Anti-inflammatory agents including, for example, hydrocortisone, hydrocortisone acetate and dexamethasone sodium phosphate, often included in the topically acting suspensions identified above, have been employed to control the

15

inflammatory process of otitis externa. Most often, antimicrobial and anti-inflammatory agents are utilized in combination to treat the causative, triggering disorder, *e.g.*, bacterial infection, as well as the inflammatory process itself. They are also most often administered as suspensions in drop form for topical administration to the affected ear. In order to enhance and provide a more uniform delivery of such medications to the epithelial lining of the outer ear canal, wicks, made of absorbent material such as cotton, are utilized to draw the suspension into the ear canal. However, due to the exudate present in purulent forms of otitis externa, and the cerumen present in virtually all inflammatory conditions, high surface tension resists uniform distribution of such medications throughout the external auditory canal.

[0020] The most common otic disorder, otitis media, is a leading cause of hearing loss in the United States and represents a significant disability interfering with childhood learning processes. See Estrada (1997), *Infect. Med.* 14(3), 239-244. Otitis media accounts for over 35 percent of all childhood visits to pediatricians each year and represents more than \$3.5 billion in U.S. health care costs annually.

[0021] During episodes of otitis media, the relatively high surface tensions present at the air/liquid interface located upon the epithelial lining of the tube lumen increase the opening pressure required to open this channel.

[0022] Typically otic infective disorders such as otitis media are treated with a course of antibiotic therapy. See *The Merck Manual*, 17th edition (1999), Section 7, Chapter 84. Systemic administration of antibiotics generally requires high initial doses and an appreciable lag time to achieve therapeutic levels in the ear. Systemic application of drugs via parenteral or oral routes, while eventually reaching the eustachian tube and middle ear, may have adverse systemic effects and, more importantly, are not especially effective at delivering a concentrated dose of the applicable drugs where they are truly needed, directly to the target tissues. At the same time, direct drug application has been complicated by the sealed chamber anatomy of the middle ear.

[0023] Combinations of antibacterial and anti-inflammatory agents, formulated together in a pharmaceutically acceptable vehicle, have been proposed for topical application to the ear, in various patents and publications including those individually cited below.

[0024] U.S. Patent No. 6,395,746 to Cagle *et al.*

- 16
- [0025] U.S. Patent No. 6,440,964 to Cagle *et al.*
- [0026] U.S. Patent No. 6,509,327 to Cagle *et al.*
- [0027] U.S. Patent No. 5,679,665 to Bergamini *et al.*
- [0028] U.S. Patent No. 5,965,549 to Purwar & Goldman.
- [0029] U.S. Patent Application Publication No. 2001/0049366.
- [0030] U.S. Patent Application Publication No. 2002/0142999.
- [0031] U.S. Patent Application Publication No. 2002/0044920 discloses treating immune-mediated ear disorders by administering a TNF antagonist and a pyrimidine synthesis inhibitor with a steroid, an anti-inflammatory compound (for example a non-steroidal anti-inflammatory drug also known as a NSAID or a COX-2 inhibitor), a cytotoxic compound, an anti-neoplastic metabolite, or a secondary antirheumatic agent.
- [0032] U.S. Patent Application Publication No. 2002/0076383 discloses administration of a composition as an aerosol through the external auditory canal, the composition comprising a lipid surfactant in an amount effective in lowering surface tension of an air/liquid interface upon epithelial tissue lining, a spreading agent and a propellant, wherein the spreading agent is selected from the group consisting of lipids, sterols, fatty acid, cholesterol esters, phospholipids, carbohydrates and proteins, all in powder form. The composition is said to increase external auditory canal patency while providing protection against occurrence of otitis externa.
- [0033] U.S. Patent Application Publication No. 2002/0064503 discloses administration of a composition as an aerosol through an external airway, wherein the composition comprises a lipid surfactant in an amount effective in lowering surface tension of an air/liquid interface upon epithelial tissue lining, and a spreading agent selected from a group consisting of sterols, lipids, fatty acids, cholesterol esters, phospholipids, carbohydrates and proteins, all in powder form. The composition is said to increase the patency and pressure equalization performance of the eustachian tube lumen.
- [0034] Ear drops have been contemplated as a formulation type for selective COX-2 inhibitors, for example in the patents and publications individually cited below.
- [0035] U.S. Patent No. 6,307,047 to Black *et al.*
- [0036] U.S. Patent No. 6,329,526 to Adams *et al.*
- [0037] U.S. Patent Application No. 2001/0041726.
- [0038] U.S. Patent Application No. 2001/0053764.

- 17
- [0039] U.S. Patent Application No. 2002/0010146.
- [0040] U.S. Patent Application No. 2002/0013318.
- [0041] All patents and publications cited above are incorporated herein by reference.
- [0042] Despite recent advances that have been made in understanding the causes of otic disorders, they remain largely unpreventable and are difficult to effectively treat. It would be useful, therefore, to provide efficacious methods and compositions for the prevention and treatment of otic disorders and complications related thereto.
- [0043] Very few antibacterial agents possess anti-inflammatory, anesthetic, antipyretic or analgesic properties in addition to their antibacterial activity. Therefore, treating an infective condition with an antibacterial agent alone typically does not alleviate the inflammation, pain, swelling, fever and other complications that often accompany such an infective condition. These problems are usually not totally resolved until the causal organism of the infective condition has been eliminated or reduced to a subpathogenic population by the antibacterial agent.
- [0044] Treatment of an infective condition having an inflammatory component with an anti-inflammatory agent alone can reduce inflammation, swelling, pain, fever and other complications, but does not treat the underlying infective condition.
- [0045] The most commonly used packaging containers and delivery devices for compositions intended for intramammary administration to treat or prevent mastitis in milk-producing animals as well as for compositions for otic administration to treat otic disorders are constructed of oxygen-permeable plastic materials, for example polyethylene, polypropylene, *etc.* and mixtures thereof. The use of oxygen-permeable packaging containers and delivery devices for anti-mastitis compositions and for compositions for treatment or prevention of otic disorders poses serious problems for long term chemical and/or physical stability of a composition contained therein, if the composition comprises an ingredient, for example an active medicament or an excipient, that is prone to oxidative degradation.
- [0046] Although the references cited above disclose a number of compositions for treatment of mastitis or for treatment of otic disorders, none addresses the problem of providing extended chemical and/or physical stability of a composition packaged in an oxygen-permeable container, where the composition comprises a pharmaceutically active agent and/or excipient that is prone to oxidative degradation. Despite the above

18

teachings, there still exists a need in the art for pharmaceutical compositions having one or more of the following advantages over prior art compositions used in treatment of mastitis or otic disorders: (a) extended chemical and/or physical stability even when packaged in oxygen-permeable containers and delivery devices, particularly where the composition comprises a pharmaceutically active agent or excipient that is prone to oxidative degradation, (b) efficacy against a wide variety of infectious organisms, (c) effective treatment for the inflammatory component as well as the infectious component of mastitis or of an otic disorder, (d) effective treatment of the pain, inflammation, fever, edema and infectious components of mastitis or otic disorders, (e) minimal to no irritation after administration of the composition, (f) targeted delivery of the active agent(s) to sites of infection, (g) rapid dispersibility of an anti-mastitis composition in milk and in udder fluids to quickly achieve efficacious medicament levels at sites of infection, (h) short milkout times following mastitis treatment for lactating cows, (i) zero day slaughter meat withdrawal period following mastitis treatment, (j) short milk withholding times post calving after dry cow mastitis treatment, (k) rapid dispersibility of an otic composition in the waxy moist environment of an ear to quickly achieve efficacious medicament levels at sites of infection, (l) a lowering of the surface tension of the air/liquid interface of epithelial tissue, increasing patency of the auditory canal, (m) a protective coating for inflamed mucous membranes of the ear, (n) improvement of the therapeutic index of an active agent while decreasing its general toxicity and minimizing the risk of systemic effects, (o) decreased time required to alleviate an infective condition having an inflammatory component, (p) reduction in side effects, (q) potential to administer a lower dose of an active agent while still providing efficacy, and (r) potential to administer a higher dose of an antibacterial agent without increased side effects.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0047] Novel methods of treatment and pharmaceutical compositions having some or all of the advantageous attributes described above have now been developed. In particular, there is provided a novel method of treatment and/or prevention of an infective condition in a fluid-containing organ having a natural exterior orifice, for example an udder of a milk-producing animal or an ear of a human or animal subject. The method comprises administering an antibacterial agent to the organ via the exterior orifice and administering in combination therapy with the antibacterial agent a second agent that is an

anti-inflammatory agent, an anesthetic, a sodium channel blocker, an analgesic and/or an antipyretic. The antibacterial agent is administered as a pharmaceutical composition comprising, in addition to the antibacterial agent, a vehicle that comprises (a) an amphipathic oil that is water dispersible and ethanol insoluble, (b) microcrystalline wax, and (c) a pharmaceutically acceptable non-aqueous carrier.

[0048] Such a composition has low interfacial tension when placed in contact with an aqueous medium. It is believed, without being bound by theory, that this low interfacial tension results in the composition dispersing readily in udder fluids such as milk as well as in the more waxy moist environment of an ear. In a preferred method of the invention, therefore, upon administration to the fluid-containing organ, the composition disperses in the fluid.

[0049] The method can, for example, comprise intramammary infusion of such a composition for treatment of mastitis or other diseases of the udder in a milk-producing animal, or otic infusion of such a composition for treatment and/or prevention of otic disorders, and is efficacious in a wide variety of infective disorders involving a wide variety of infectious organisms. The term "infusion" herein embraces any operation wherein a liquid composition is caused to flow into the fluid-containing organ via the exterior orifice, for example the teat canal in the case of intramammary infusion or the external auditory canal in the case of otic infusion, regardless of the timescale involved. In the present context, "infusion" and "injection" are substantially synonymous. For example, the composition can be intramammarily administered by inserting the cannula nozzle of a mastitis syringe into the external orifice of a teat canal and injecting the composition through the nozzle into the udder.

[0050] The second agent can be administered by a route that is other than the route of administration of the antibacterial agent. Alternatively, both agents can be administered by the same route, *i.e.*, via the exterior orifice of the organ, for example the teat canal in the case of an udder or the external auditory canal in the case of an ear. Where administration is by the same route, it is preferred that the second agent as well as the antibacterial agent be administered by intramammary or otic infusion in the form of a liquid composition comprising a vehicle as described above. It is especially preferred that the antibacterial agent and the second agent be administered in a single composition containing both agents.

[0051] Accordingly, there is further provided a pharmaceutical composition comprising a vehicle that comprises (a) an amphipathic oil that is water dispersible and ethanol insoluble, (b) microcrystalline wax, and (c) a pharmaceutically acceptable non-aqueous carrier. The vehicle has stably dispersed therein an antibacterial agent in an antibacterially effective amount and a second agent that is an anti-inflammatory agent, an anesthetic, a sodium channel blocker, an analgesic, antiedemic agents, and/or an antipyretic in a therapeutically effective amount.

[0052] In one embodiment the antibacterial agent, the second agent and/or an excipient in the composition is prone to oxidative degradation, and the composition exhibits extended chemical and/or physical stability when packaged in a container or delivery device having an oxygen permeable wall.

[0053] The novel composition has a low interfacial tension in aqueous fluids, thereby increasing dispersibility of the composition in milk and udder fluids, as compared to a conventional oil based formulation. This results in rapid distribution of the composition throughout the udder and thereby allows the antibacterial agent and/or the second agent to reach infected tissue quickly, providing an efficacious level of medicament at a site of infection. The interfacial tension of a composition in an aqueous fluid determines the energy needed for dispersion and spreading of the composition in the fluid, as well as the energy necessary for a suspended particle in the composition to cross the oil/milk or oil/udder fluid interfacial boundary.

[0054] The low interfacial tension of the composition also increases dispersibility of the composition in the waxy moist environment of an ear, as compared to a conventional composition. The resulting rapid distribution of the composition throughout mucous membranes and lipid containing wax of the ear canal allows the antibacterial agent and/or the second agent to reach infected tissue quickly, providing an efficacious level of the medicament at the site of infection. Such a composition can also produce a protective coating for inflamed mucous membranes of the ear.

[0055] Combination therapy according to the invention provides effective treatment for both the infectious as well as the inflammatory components of an infective condition, and can reduce the time required to resolve the infective condition and associated inflammation. Preferably the method or composition provides effective treatment and/or prevention of the pain, inflammation, fever, swelling, edema, redness, heat, increased

mucous or mucous/catarrhal secretions, anorexia, sensory dulling, loss of organ or system function, as well as the infectious components associated with mastitis or otic infections.

[0056] Inflammation associated with an infective condition can inhibit an antibacterial agent from effectively reaching the site of infection. Use of a selective COX-2 inhibitor in combination therapy with an antibacterial agent reduces the inflammation associated with an infective condition and can result in improvement in the ability of the antibacterial agent to effectively reach the site of infection.

[0057] Certain antibacterial agents, while being very effective against infective bacteria, are associated with a risk of undesirable side effects, such as transient redness, swelling and inflammation. Acceptable dosages of some antibacterial agents can be practically limited by the need to minimize risk of such side effects. The combination therapy method of the present invention minimizes these risks, thereby providing improved treatment of mastitis and otic conditions.

[0058] It is believed, without being bound by theory, that certain antibacterial agents, when administered to certain subjects, can promote release of endotoxins that in turn sets off a TNF_{α} (tumor necrosis factor alpha) mediated response, and it is further believed that such response can be blocked or mitigated by the selective COX-2 inhibitor.

[0059] Combination therapy according to the invention can enable administration of a lower dose of a therapeutic agent while still providing efficacy. Further, local administration of the antibacterial agent, and optionally the second agent, according to the invention provides targeted delivery to the site of infection and/or inflammation.

[0060] Combination therapy as provided herein can improve the therapeutic index of an active agent by decreasing its general toxicity and minimizing the risk of systemic side events. Therapeutic index is a measure of the margin between a therapeutically effective dose and a toxic dose of a drug and is typically expressed as the ratio of LD_{50} (a dose lethal to 50% of a population) to ED_{50} (a dose therapeutically effective in 50% of the population).

[0061] When administered by intramammary infusion, for example in treatment of mastitis, preferred methods and compositions can have additional advantages. For example, a preferred method enables suitably short milkout times. Milkout time for a lactating cow is the period of time from administration of a mastitis treatment to resumption of production of saleable milk. Following such administration, the

concentration of active agent(s) in milk must fall to a level acceptable to the appropriate regulatory body before the milk is deemed suitable for human consumption. A suitably short milkout time reduces monetary losses to a dairy farmer caused by a mastitis outbreak.

[0062] Alternatively or in addition, a preferred method enables a low milk withholding time post calving after dry cow mastitis treatment, with no active agent residues in the offspring.

[0063] Alternatively or in addition, a preferred method enables a zero day slaughter meat withdrawal period following mastitis treatment. This attribute is especially important since it allows a farmer to dispose of a treated cow at any time it is financially advantageous to do so, rather than being required to keep and feed a cow for a specified amount of time after its treatment.

[0064] The term "treatment" herein includes administration of a therapeutic agent to a non-lactating animal, for example a dry cow, which does not yet show clinical signs of mastitis, but which is at risk for developing clinical mastitis. The invention therefore provides a method for reducing risk of developing clinical mastitis in a future lactating animal at such risk, the method comprising intramammary administration to the animal of an antibacterial agent in combination therapy with a second agent as defined herein, in therapeutically effective amounts of each.

[0065] In a preferred embodiment, however, combination therapy according to the invention is administered to a milk-producing animal that has clinical signs of mastitis. The invention therefore provides a method for treating clinical mastitis in a milk-producing animal, the method comprising intramammary administration to the animal, of an antibacterial agent in combination therapy with a second agent as defined herein, in therapeutically effective amounts of each.

[0066] When administered by otic infusion, for example in treatment of infective disorders of the ear, preferred methods and compositions can have additional advantages. For example, a preferred method increases patency of the auditory canal and thereby reduces resistance to conduction of sound, improving the clarity and sensitivity of hearing.

[0067] Alternatively or in addition, a preferred method provides a coating on the epithelial lining of the ear that protects against deleterious effects of water and water-

borne toxins, irritants and antigenic materials, and helps prevent otic disorders.

[0068] A further benefit of methods and compositions of the invention, whether for intramammary or otic use, is that they permit targeted delivery of at least the antibacterial agent to the site of infection and/or inflammation. Where a composition of the invention is used comprising both an antibacterial agent and a second agent as defined herein, targeted delivery of both agents is provided to the site of infection and/or inflammation.

[0069] A still further benefit of preferred compositions, whether for intramammary or otic administration, is that they cause minimal to no irritation after administration.

[0070] A still further benefit of a composition of the invention is improved physical stability when compared to conventional oil and aqueous compositions, for example by virtue of improved composition resuspendability. A composition of the invention has been shown to cause flocculation of certain drugs, thereby improving resuspendability and eliminating the problem of suspension caking and possible delivery of a subpotent or non-efficacious dose.

[0071] A process is provided for preparing a pharmaceutical composition of the invention. The process comprises mixing, in any suitable order, an amphipathic oil that is water dispersible and ethanol insoluble, microcrystalline wax, a pharmaceutically acceptable non-aqueous carrier, an antibacterial agent and a second agent as defined herein to provide the composition, such a composition preferably having extended chemical and/or physical stability as described herein.

[0072] The present invention thus provides solutions to several long standing problems in the art and possesses one or more advantages over methods and compositions of prior art. Other features, advantages and benefits of the invention will be apparent from the description that follows.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0073] The invention provides a method of treatment of an infective condition in a fluid-containing organ having a natural exterior orifice, the method comprising administering an antibacterial agent to the organ via the exterior orifice and administering in combination therapy therewith a second agent as defined herein; wherein the antibacterial agent is administered as a pharmaceutical composition comprising the antibacterial agent and a vehicle that comprises (a) an amphipathic oil that is water dispersible and ethanol insoluble, (b) microcrystalline wax, and (c) a pharmaceutically

acceptable non-aqueous carrier. The invention also provides for the use of a composition of the present invention in the manufacture of a medicament to treat or prevent an infective condition in a fluid-containing organ having a natural exterior orifice. The invention further provides for a composition for use in a method of treatment or prevention of an infective condition in a fluid-containing organ having a natural exterior orifice.

[0074] It will be understood that reference herein to methods involving and compositions comprising "an antibacterial agent" embraces such methods and compositions wherein more than one antibacterial agent is used. Further, more than one anti-inflammatory, anesthetic, antipyretic, sodium channel blocker, antiedemic agents, and/or analgesic agent can optionally form the "second agent" herein.

[0075] An "infective condition" herein includes any disease, disorder or condition mediated by a pathogenic bacterium or that is otherwise responsive to treatment with an antibacterial agent such as an antibiotic drug, whether or not accompanied by pain, fever, swelling or inflammation. The invention is, however, especially drawn to such conditions having a component of pain, fever, swelling or inflammation.

[0076] A fluid-containing organ as contemplated herein includes a mammary organ, for example an udder of a milk-producing animal such as a cow, a goat or a sheep. A "milk-producing animal" can be a female of any mammalian species but is preferably an animal raised for the purpose of providing milk, *e.g.*, a cow, a goat or a sheep, and encompasses such animals whether or not they are lactating at the time of the infective condition or at the time of treatment. The natural exterior orifice of the mammary organ is the orifice of the teat canal. A fluid-containing organ also includes an ear of a human or animal subject. The natural exterior orifice of the ear is the orifice of the external auditory canal.

[0077] The term "antibacterially effective amount" as used herein refers to an amount of an antibacterial agent that is sufficient, when administered by the method of the invention, to reduce, relieve, prevent, or delay onset of one or more symptoms of an infective condition being treated, or to reduce numbers and/or activity of a causal organism.

[0078] The term "combination therapy" herein means a treatment regimen wherein the antibacterial agent and the second agent are administered individually or together in

such a way as to provide a beneficial effect from co-action of these therapeutic agents. Such beneficial effect can include, but is not limited to, pharmacokinetic or pharmacodynamic co-action of the therapeutic agents. Combination therapy can, for example, enable administration of a lower dose of one or both agents than would normally be administered during monotherapy, thus decreasing risk or incidence of adverse effects associated with higher doses. Alternatively, combination therapy can result in increased therapeutic effect at the normal dose of each agent in monotherapy. "Combination therapy" herein is not intended to encompass administration of two or more therapeutic agents as part of separate monotherapy regimens that incidentally and arbitrarily result in sequential or simultaneous treatment.

[0079] Administration of the antibacterial agent and the second agent typically is carried out over a defined time period (usually minutes, hours, days or weeks depending upon the combination selected). These therapeutic agents can be administered in a sequential manner, that is, at different times, typically separated by no more than about 24 hours, or in a substantially simultaneous manner.

[0080] When administered simultaneously, the antibacterial agent and the second agent can be administered in separate dosage forms or in coformulation, *i.e.*, in a single dosage form. When the two agents are administered sequentially or in separate dosage forms, the second agent can be administered by any suitable route and in any pharmaceutically acceptable dosage form, for example by a route and/or in a dosage form other than that used for the antibacterial agent. Alternatively, the second agent, like the antibacterial agent, can be dispersed in a vehicle that comprises (a) an amphipathic oil that is water dispersible and ethanol insoluble, (b) microcrystalline wax, and (c) a pharmaceutically acceptable non-aqueous carrier and administered via the natural exterior orifice of the fluid-containing organ. In a preferred embodiment, both agents are co-dispersed in the same vehicle and administered in a single operation.

[0081] The term "therapeutically effective amount" as used herein refers to an amount of an active agent that is sufficient, when administered by the method of the invention, to reduce, relieve, prevent or delay onset of one or more symptoms of a condition being treated, or to reduce numbers and/or activity of a causal organism. The phrase "in therapeutically effective amounts of each" means that when administered in combination therapy according to the method of the invention, the amount of the antibacterial agent

and the amount of the second agent are sufficient to provide both an antibacterial effect and an effect selected from anti-inflammatory, anesthetic, sodium channel blocker, anti-edemic, analgesic, and/or antipyretic effects. Such amounts can be the same as, greater or less than the amount of antibacterial agent or the amount of the second agent that are therapeutically effective when used in monotherapy.

[0082] The "second agent" herein is an active pharmaceutical agent having anti-inflammatory, anesthetic, anti-edemic, analgesic, sodium channel blocker, and/or antipyretic properties. Preferably such an agent exhibits at least an anti-inflammatory effect when administered according to the invention.

[0083] The pharmaceutical composition comprising the antibacterial agent and, in certain embodiments, the second agent is a liquid injectable or infusible composition, for example a composition adapted for intramammary or otic infusion, having the agent(s) dispersed in a vehicle as described herein. The term "dispersed" in the present context means dissolved (*i.e.*, molecularly dispersed) or colloidally dispersed, for example as an emulsion or suspension. Typically at least one of the therapeutic agents is suspended in solid particulate form in the vehicle.

[0084] The vehicle comprises three essential ingredients, optionally together with additional ingredients.

[0085] The first of these essential ingredients is an amphipathic oil that is water dispersible and ethanol insoluble. An "amphipathic oil" is defined as a substance having a molecular structure with a distinctly polar region and a distinctly non-polar region. Structurally these two regions of the amphipathic oil are sufficiently far apart that the unique properties of the two regions are distinctly separate. The term "ethanol insoluble" means that the amphipathic oil is essentially insoluble in ethanol at 20°C.

[0086] The second essential ingredient of the vehicle is microcrystalline wax.

[0087] The third essential ingredient of the vehicle is a pharmaceutically acceptable non-aqueous carrier. Such a carrier is typically an oil, as described more fully hereinbelow.

[0088] The selection of vehicle components is important in providing a composition that, upon administration to the fluid-containing organ, disperses in the fluid. It is believed, without being bound by theory, that such dispersion in the fluid within the organ results in targeted delivery of the antibacterial agent and, optionally, the second agent, to

the site of infection in the organ.

[0089] Where the method of the invention comprises injection or infusion of the composition into an udder via the teat canal, a process described herein as "intramammary infusion" regardless of the timescale involved, it can provide effective treatment of mastitis, other diseases of the udder, and/or a condition associated with a mammary disease.

[0090] Where the method of the invention comprises injection or infusion of the composition into an ear via the external auditory canal, a process described herein as "otic infusion" regardless of the timescale involved, it can provide effective treatment and/or prevention of an otic disorder and/or a complication associated therewith. The subject suffering such otic disorder or complication associated therewith can be a human, companion animal, horse, livestock or the like.

[0091] Examples of such otic disorders include, but are not limited to, otitis externa (external ear infections), otitis media (middle ear infections), including acute, secretory, serous and chronic forms of otitis media, otorrhea (otitis media with ruptured ear drum causing effusion), acute mastoiditis, infections related to otic surgical procedures (such as tympanostomy and the like), otosclerosis, otalgia, otic pain, otic inflammation, otic bleeding, Lermoyez's syndrome, Meniere's disease, vestibular neuronitis, benign paroxysmal positional vertigo, herpes zoster oticus, Ramsay Hunt's syndrome, viral neuronitis, ganglionitis, geniculate herpes, labyrinthitis, including purulent labyrinthitis and viral endolymphatic labyrinthitis, perilymph fistulas, presbycusis, drug-induced ototoxicity, acoustic neuromas, aerotitis media, infectious myringitis, bullous myringitis, otic neoplasm, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, other otic cancers, pre-cancerous otic conditions, nonchromaffin paragangliomas, chemodectomas, glomus jugulare tumors, glomus tympanicum tumors, perichondritis, aural eczematoid dermatitis, malignant external otitis, subperichondrial hematoma, ceruminomas, impacted cerumen, sebaceous cysts, osteomas, keloids, tinnitus, vertigo, tympanic membrane infection, tympanitis, otic furuncles, petrositis, conductive and sensorineural hearing loss, epidural abscess, lateral sinus thrombosis, subdural empyema, otitic hydrocephalus, Dandy's syndrome, bullous myringitis, diffuse external otitis, foreign bodies, keratosis obturans, otomycosis, trauma, acute barotitis media, acute eustachian tube obstruction, a complication associated with any of the above infections (such as hearing loss, brain

abscess, fever, cholesteatomas, calcification of the middle and inner ear, ruptured ear drum, meningitis, facial paralysis and the like), postsurgical otalgia and the like.

[0092] The method of the invention is particularly suitable for treatment of otitis externa, otitis media, otorrhea, and infections having an inflammatory component that are related to an otic surgical procedure.

[0093] In one embodiment the otic disorder is a neoplasia. Examples of such neoplasia include, but are not limited to, otic neoplasia, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, malignant external otitis, malignant nonchromaffin paraganglioma, malignant jugulare tumor, malignant glomus tympanicum tumor, a pre-cancerous otic condition and the like.

[0094] Combination therapy of the antibacterial agent together with the second agent provides enhanced treatment options as compared to administration of either the antibacterial agent or the second agent alone. As indicated above, the antibacterial agent is dispersed in a vehicle that comprises (a) an amphipathic oil that is water dispersible and ethanol insoluble, (b) microcrystalline wax, and (c) a pharmaceutically acceptable non-aqueous carrier, and is administered for example by intramammary or otic infusion, while the second agent is formulated into any acceptable immediate release or sustained release pharmaceutical dosage form. Suitable dosage forms for the second agent include, but are not limited to, a suspension, solution, emulsion, tablet, capsule, pill, powder, granules, elixir, tincture, syrup, lozenge, dragee, gel, ointment, spreadable paste, slurry, aerosol spray, ear drops, nasal drops, eye drops, suppository, implant and the like, and can be administered via any route including, but not limited to, oral, including peroral and intraoral, *e.g.*, sublingual, buccal, *etc.*; parenteral, *e.g.*, intramuscular, subcutaneous, intravenous, intraperitoneal, intra-articular, intradermal, intraspinal, intrasternal, intramedullary, intrasynovial, intrathecal, intracardiac, intraventricular, intracapsular, intracranial, *etc.*; intramammary, topical, transdermal, intranasal, otic, mucosal, rectal, intravaginal, pulmonary and the like.

[0095] Preferably the second agent is formulated in a pharmaceutically acceptable vehicle, and both the antibacterial agent and the second agent are administered into the same fluid-containing organ, for example by intramammary or otic infusion. A pharmaceutically acceptable carrier or vehicle is one that has no unacceptably injurious or toxic effect on the animal when administered as a component of a composition in an

amount required herein. No excipient ingredient of such a carrier or vehicle reacts in a deleterious manner with another excipient or with the therapeutic agent(s) in a composition.

[0096] Optionally, administration of the therapeutic agents described above can take place in further combination with other biologically active agents and non-drug therapies. For example, for treatment of a cancerous or pre-cancerous otic condition (such as otic neoplasia, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, malignant external otitis, malignant nonchromaffin paraganglioma, malignant jugulare tumor, malignant glomus tympanicum tumor, a pre-cancerous otic condition and the like) an antineoplastic agent can be added to a combination therapy of the invention. Such antineoplastic agents include, but are not limited to, anastrozole, calcium carbonate, capecitabine, carboplatin, cisplatin, docetaxel, eflornithine, etoposide, exemestane, fluoxymestrine, gemcitabine, goserelin, irinotecan, ketoconazole, letrozol, leucovorin, levamisole, megsetrol, paclitaxel, raloxifene, retinoic acid, selenium (selenomethionine), sulindac sulfone, tamoxifen, thiotepa, topotecan, toremifen, vinbazine, vincristin, vinorelbine and the like, and combinations thereof.

[0097] In all embodiments of the invention, at least the antibacterial agent is administered locally. An essential requirement for successful therapy of a local infective condition such as mastitis is that an antibacterial agent must reach the site of infection at a concentration near or higher than the minimal inhibitory concentration and that such concentration must be maintained for a certain minimal time. There are significant differences among antibacterial agents in their ability to reach a site of infection in, for example, an udder, and these are greater than the differences in their intrinsic antibacterial activities. One advantage of local administration according to the invention is that the antibacterial agent and, preferably, the second agent, are preferentially directed toward their site of action, resulting in more rapid onset of therapeutic action and more complete delivery to the site of infection, compared with other routes of administration such as intramuscular, subcutaneous and oral routes. Local administration can allow the total therapeutic dose for a given effect to be decreased and avoids the hepatic first pass effect. In addition, local administration decreases or eliminates secondary effects, especially those linked to one or both of the active agents, at sites other than the site of infection. Local administration of an active agent can also improve its therapeutic index by

decreasing its general toxicity and minimizing risk of undesirable systemic effects.

[0098] The invention provides, in a further embodiment, a pharmaceutical composition adapted for intramammary infusion, comprising a vehicle that comprises (a) an amphipathic oil that is water dispersible and ethanol insoluble, (b) microcrystalline wax, and (c) a pharmaceutically acceptable non-aqueous carrier; the vehicle having stably dispersed therein an antibacterial agent in an antibacterially effective amount and a second agent as defined herein in a therapeutically effective amount. Such a composition is suitable for single administration providing combination therapy in accordance with the method of the invention.

[0099] Preferably such a composition lowers the high surface tension of the air/liquid interface of epithelial tissues associated with an otic disorder, so as to increase patency of the auditory canal. A decrease in the surface tension of the air/liquid interface of the epithelium lining can minimize fluid accumulation, and in some instances enable evacuation of fluids held in the canal due to elevated surface tensions therein, and/or allow separation of the proximal and opposing epithelial walls of the auditory canal (often brought closer together due to elevated surface tension of the tissues) thereby improving conduction of sound. The term "increase patency" as used herein refers to opening, and reduction or elimination of blockage, of the auditory canal so as to form a patent conduit. Resistance to conduction of sound results from reduction of the volume, partial obstruction, or complete occlusion of the auditory canal due to swelling of the epithelial walls as a result of inflammation, the accumulation of increased amounts of cerumen secreted thereupon, and/or collection of fluids therewithin, including fluids containing waste products of the immune response or exogenous water.

[0100] In a particular embodiment of the invention an ingredient of the composition (the antibacterial agent and/or the second agent and/or an excipient ingredient) is prone to oxidative degradation. Such a composition exhibits extended chemical and/or physical stability even when packaged in an oxygen permeable container or delivery device. The term "extended chemical and/or physical stability" herein means that a composition of the present embodiment has greater chemical and/or physical stability than a reference composition comprising the same medicament at the same concentration. A "reference composition" in the present context means a composition lacking one or both of the amphipathic oil and the microcrystalline wax, but otherwise similar to the composition of

the invention.

[0101] Oxygen permeable containers or delivery devices can be made of any suitable thermoplastic material. Examples of such materials include, but are not limited to, polymers and copolymers of polystyrene, polyacrylonitrile, polyvinyl chloride, and particularly polyolefins. Polyolefins include, for example, polyethylene, polypropylene, polybutenes, polyisoprenes, polypentenenes, copolymers thereof and mixtures thereof.

[0102] Compositions for intramammary administration are commonly packaged in syringes that are provided with a cannula nozzle for insertion into the teat to allow extrusion of the composition directly into the mammary gland via the teat canal. Intramammary suspension formulations are generally prepared in thickened vehicles to prevent settling of drug particles in the cannula nozzle, which can cause nozzle plugging resulting in incomplete expulsion of the composition.

[0103] Cephalosporins are a class of antibacterial substances, many of which have a broad spectrum of activity against both gram positive and gram negative bacteria.

[0104] In an early effort by the present applicant to develop an intramammary suspension of the cephalosporin ceftiofur, 12.5 mg/ml ceftiofur hydrochloride was suspended in a thickened vehicle comprising 20 mg/ml glyceryl monostearate in peanut oil. Although clinically efficacious, the potency of this composition fell to below 90% of label after storage for less than 18 months at room temperature when packaged in polyethylene syringes. Oxidative degradation of ceftiofur hydrochloride was determined to be the primary cause of this potency decline. A room temperature shelf life wherein at least 90% of label potency is retained for a minimum of 24 months is desired for an intramammary suspension.

[0105] A number of ceftiofur hydrochloride suspension compositions were then prepared in a variety of thickened vehicles and packaged in oxygen permeable polyethylene syringes. Ceftiofur hydrochloride formulations at a concentration of 12.5 mg/ml were manufactured. All vehicles were based on cottonseed oil, with the following additional components:

- 1) 50 mg/ml microcrystalline wax.
- 2) 70 mg/ml microcrystalline wax + 1.0 mg/ml propyl gallate.
- 3) 100 mg/ml microcrystalline wax + 50 mg/ml Labrafil™ M-1944CS.
- 4) 40 mg/ml Gelucire™ 62/05 + 10 mg/ml Gelucire™ 33/01.

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

[0106] Labrafil™ M-1944CS is an amphipathic oil that is dispersible in water and is essentially insoluble in ethanol at 20°C. Gelucire™ 62/05 and Gelucire™ 33/01 are essentially inert excipients derived from natural hydrogenated food grade fats and oils. Lexemul™ AR is an acid stable cationic, self emulsifying glyceryl monostearate.

"Beeswax blend" refers to a blend containing white beeswax, carnauba wax and candelilla wax. Coagulan™ GP-1 is N-acyl glutamic acid diamide, an amino acid gelatinization

agent for oil. Drewpol™ is a modified glyceride.

[0107] Most surprisingly, it was discovered that after 24 months storage at room temperature in oxygen permeable polyethylene syringes, only those ceftiofur hydrochloride compositions comprising both Labrafil™ M-1944CS and microcrystalline wax provided formulations that maintained at least 90% of label potency. Estimated room temperature shelf lives for the ceftiofur hydrochloride formulations comprising both Labrafil™ M-1944CS and microcrystalline wax in cottonseed oil were 2.4 to 3.7 times greater than estimated room temperature shelf lives of comparable formulations which did not contain Labrafil™ M-1944CS. Additionally, while a ceftiofur hydrochloride composition comprising Labrafil™ M-1944CS and beeswax blend in cottonseed oil, stored at room temperature, had a potency of less than 90% after storage for 24 months in oxygen permeable polyethylene syringes at room temperature, a ceftiofur hydrochloride formulation of comparable viscosity comprising Labrafil™ M-1944CS and microcrystalline wax in cottonseed oil exhibited a potency of greater than 90% of label after 24 months in the same storage conditions.

[0108] Compositions comprising a cephalosporin, an amphipathic oil that is water dispersible and ethanol insoluble, microcrystalline wax and a non-aqueous carrier, in addition to providing extended chemical and/or physical stability, can also provide efficacy against a wide variety of infectious organisms, rapid dispersion of the composition in milk and in udder fluids to quickly achieve efficacious medicament levels at the site of infection, short milkout times for lactating cows, a zero day slaughter meat withdrawal period, short milk withholding times post calving after dry cow treatment, and minimal to no irritation after administration.

[0109] Antibacterial agents applicable for use according to the invention include any such agents that are effective for treatment and/or prevention of mammary disorders and/or otic disorders and/or complications associated therewith. Suitable antibacterial agents include, but are not limited to, beta-lactam antibacterials such as natural and synthetic penicillin type agents including penam penicillins (such as benzyl penicillin, phenoxymethyl penicillin, coxacillin, nafcillin, methicillin, oxacillin, amoxycillin, temocillin, ticarcillin and the like), penicillinase-stable penicillins, acylamino and carboxypenicillins (such as piperacillin, azlocillin, mezlocillin, carbenicillin, temocillin, ticarcillin and the like), and broader spectrum penicillins (such as streptomycin,

neomycin, framycetin, gentamicin, apramycin, amikacin, spectinomycin, amoxycillin, ampicillin and the like), cephalosporins, macrolides (such as tylosin, tilmicosin, aivlosin, erythromycin, azithromycin, spiramycin, josamycin, kitasamycin and the like), lincosamides (such as lincomycin, clindamycin, pirlimycin and the like), pleuromutilins (such as tiamulin, valnemulin and the like), polypeptides, glycopeptides (such as vancomycin and the like), polymixins (such as polymixin B, polymixin E and the like), sulfonamides (such as sulfamethazine, sulfadiazine, silver sulfadiazine, sulfatroxazole, sulfamethoxypyridazine, sulfanilamide, sulfamethoxazole, sulfisoxazole, sulfamethizole, mafenide and the like, alone or in combination with trimethoprim), chloramphenicol, thiamphenicol, florfenicol, tetracycline type agents (such as tetracycline, chlortetracycline, oxytetracycline, demeclocycline, doxycycline, minocycline and the like), quinolones and fluoroquinolones (such as ciprofloxacin, enoxacin, grepafloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, norfloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, trovafloxacin, cinocacin, nalidixic acid and the like), tiamulin, colistin, meropenem, sulbactam, tazobactam, methacycline, pyrimethamine, sulfacetamide, oxazolidinones, *e.g.*, eperezolid, linezolid, N-((5S)-3-(3-fluoro-4-(4-(2-fluoroethyl)-3-oxy-1-piperazinyl)phenyl)-2-oxy-5-oxazolidinyl)methyl)acetamide, (S)-N-((3-(5-(3-pyridyl)thiophen-2-yl)-2-oxy-5-oxazolidinyl)methyl)acetamide, 2,2-difluoro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-glycoloylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)ethanethioamide, (S)-N-((3-(5-(4-pyridyl)pyrid-2-yl)-2-oxy-5-oxazolidinyl)methyl)acetamide hydrochloride and the like, aminoglycosides (kanamycin, tobramycin, netilmicin and the like), aminocyclitols, amphenicol, ansamycin, carbaphenem, cephamycin, rifampicin, monobactam, oxacephem, streptogramins (such as quinupristin, dalfopristin and the like), cycloserines, mupirocin, urea hydroxamates, folic acid analogs (such as trimethoprim and the like), antibiotic-type antineoplastic agents (such as aclarubicin, actinomycin D, actinoplanone, aeroplysinin derivative, Nippon Soda anisomycins, anthracycline, azinomycin-A, busucaberin, bleomycin sulfate, bryostatin-1, calicheamycin, chromoximycin, dactinomycin, daunorubicin, ditrisarubicin B, doxorubicin, doxorubicin-fibrinogen, elsamicin-A, epirubicin, erbstatin, esorubicin, esperamicin-A1b, fostriecin, glidobactin, gregatin-A, grincamycin, herbimycin, idarubicin, illudins, kazusamycin, kesarirhodins, menogaril, mitomycin, mitoxantorone, mutamycin, mycophenolate mofetil, neoenactin, oxalysine, oxaunomycin, peplomycin, pilatin, pirarubicin, porothramycin, pyrindamycin

A, rapamycin, rhizoxin, rodorubicin, sibanomicin, siwenmycin, sorangicin-A, sparsomycin, steffimycin B, talisomycin, terpentecin, thiazine, tricrozarin A, zorubicin, systemic antibacterials (such as 2,4-diaminopyrimidine), nitrofuransulfones, marbofloxacin and the like, and combinations thereof.

[0110] It should be understood that any reference herein to a particular drug compound includes tautomers, stereoisomers, enantiomers, salts, hydrates and prodrugs of that compound and is not specific to any one solid state form of the drug unless the context so requires.

[0111] Preferred antibacterial agents are cephalosporins including, but not limited to, ceftiofur hydrochloride, ceftiofur free acid, *e.g.*, ceftiofur crystalline free acid, ceftiofur sodium, other ceftiofur salts, cephalixin, cephradine, cefquinome, cephacetrile, cephalonium, cefuroxime, cefazidime, cefoperazone, sodium cephemethcarboxylate, cephem heptahydrate, cephalosporin di- or tri-hydrate, cephadroxil monohydrate, cephalazolin sodium monohydrate, cefiximine, ceftaxime, ceftizoxime, ceftriaxone, o-formylcefamandole, salts of 3-acetoxymethyl-7-(iminocetamido)-cephalosporanic acid derivatives, monohydrate of 7-(D- α -amino- α -(p-hydroxyphenyl)acetamino)-3-methyl-3-cephem-1-carboxylic acid, hydrochloride salt of syn-7-((2-amino-1-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl)amino)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid, cephem acid addition salts, (pivaloyloxy)methyl 7-beta-(2-(2-amino-4-thiazolyl)acetamido)-3-(((1-(2-(dimethylamino)ethyl)-1H-tetrazol-5-yl)thio)methyl)-3-cephem-4-carboxylate, cephalixin, cephalixin monohydrate, 7-(D-2-naphthylglycylamino)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid tetrahydrate and the like. The most preferred cephalosporins for use according to the present invention are ceftiofur and pharmaceutically acceptable salts thereof. Especially preferred are ceftiofur free acid, most especially in crystalline form, and ceftiofur hydrochloride.

[0112] Where the antibacterial substance is ceftiofur or a salt other form thereof, a preferred concentration range in a composition of the invention is about 1 to about 1000 mg/ml, more preferably about 5 to about 750 mg/ml, and still more preferably about 10 to about 100 mg/ml. For antibacterial substances other than ceftiofur, suitable concentration ranges that are antibacterially equivalent can be determined by one of skill in the art based upon published data.

[0113] The second agent can have one or more of anti-inflammatory, anesthetic,

sodium channel blocker, anti-edemic, analgesic, and antipyretic properties. Examples of agents having anti-inflammatory, analgesic and/or antipyretic properties include, but are not limited to, aceclofenac, acemetacin, *e*-acetamidocaproic acid, acetaminophen, acetaminosalol, acetanilide, acetylsalicylic acid (aspirin), *S*-adenosylmethionine, alclofenac, alclometasone, alfentanil, algestone, allylprodine, alminoprofen, aloxiprin, alphaprodine, aluminum bis(acetylsalicylate), amcinonide, amfenac, aminochlorthenoxazin, 3-amino-4-hydroxybutyric acid, 2-amino-4-picoline, aminopropylon, aminopyrine, amixetrine, ammonium salicylate, ampiroxicam, amtolmetin guacil, anileridine, antipyrine, antrafenine, apazone, beclomethasone, bendazac, benorylate, benoxaprofen, benzitramide, benzpiperylon, benzydamine, benzylmorphine, bermoprofen, betamethasone, bezitramide, α -bisabolol, bromfenac, *p*-bromoacetanilide, 5-bromosalicylic acid acetate, bromosaligenin, bucetin, bucloxic acid, bucolome, budesonide, bufexamac, bumadizon, buprenorphine, butacetin, butibufen, butophanol, carbamazepine, carbiphen, carprofen, carsalam, celecoxib, chlorobutanol, chloroprednisone, chlorthenoxazin, choline magnesium trisalicylate, choline salicylate, cinchophen, cinmetacin, cinnoxycam, ciramadol, clidanac, clobetasol, clocortolone, clometacin, clonitazene, clonixin, clopirac, cloprednol, clove, codeine, codeine methyl bromide, codeine phosphate, codeine sulfate, cortisone, cortivazol, cropropamide, crotethamide, cyclazocine, deflazacort, dehydrotestosterone, deracoxib, desomorphine, desonide, desoximetasone, dexamethasone, dexoxadrol, dextromoramide, dextropropoxyphene, dezocine, diamorphone, diampromide, diclofenac, difenamizole, difenpiramide, diflorasone, diflucortolone, diflunisal, difluprednate, dihydrocodeine, dihydrocodeinone enol acetate, dihydrocodeine phosphate, dihydromorphine, dihydroxyaluminum acetylsalicylate, dimenoxadol, dimepheptanol, dimethylthiambutene, dioxaphetyl butyrate, diphenhydramine hydrochloride, dipipanone, diprocetyl, dipyrone, ditazol, dl-chlorpheniramine maleate, droxicam, emorfazone, enfenamic acid, enoxolone, epirizole, eptazocine, etersalate, ethenzamide, ethoheptazine, etodolac, ethoxazene, ethoheptazine, ethylmethylthiambutene, ethylmorphine, etodolac, etofenamate, etonitazene, etoricoxib, eugenol, felbinac, fenbufen, fenchlofenac, fenclozic acid, fendosal, fenoprofen, fentanyl, fentiazac, fepradinol, feprazone, floctafenine, fluazacort, flucoronide, flufenamic acid, flumethasone, flunisolide, flunixin, flunoxaprofen, fluocinolone acetonide, fluocinonide, fluocinolone acetonide, fluocortin butyl,

fluocortolone, fluoresone, fluorometholone, fluperolone, flupirtine, fluprednidene, fluprednisolone, fluprofen, fluproquazone, flurandrenolide, flurandrenolone acetonide, flurbiprofen, fluticasone, formocortal, fosfosal, furofenac, gentisic acid, glafenine, glucametacin, glycol salicylate, guaiazulene, halcinonide, halobetasol, halometasone, haloprednone, heroin, hydrocodone, hydrocortamate, hydrocortisone, hydromorphone, hydroxypethidine, ibufenac, ibuprofen, ibuproxam, imidazole salicylate, indomethacin, indoprofen, isofezolac, isoflupredone acetate, isoladol, isomethadone, isonixin, isoxepac, isoxicam, ketobemidone, ketoprofen, ketorolac, *p*-lactophenetide, lefetamine, levallorphan, levorphanol, levophenacyl-morphan, lofentanil, lonazolac, lornoxicam, loxoprofen, lysine acetylsalicylate, lysozyme chloride, mazipredone, meclofenamic acid, medrysone, mefenamic acid, meloxicam, meperidine, meprednisone, meptazinol, mesalamine, metazocine, methadone, methotrimeprazine, methylephedrine hydrochloride, methylprednisolone, methylsalicylate, metiazinic acid, metofoline, metopon, miroprofen, mofebutazone, mofezolac, mometasone, morazone, morphine, morphine hydrochloride, morphine sulfate, morpholine salicylate, myrophine, nabumetone, nalbuphine, nalorphine, 1-naphthyl salicylate, naproxen, narceine, nefopam, nicomorphine, nifenazone, niflumic acid, nimesulide, 5'-nitro-2'-propoxyacetanilide, norlevorphanol, normethadone, normorphine, norpipanone, noscapine, olsalazine, opium, oxaceprol, oxametacine, oxaprozin, oxepinac, oxycodone, oxymorphone, oxyphenbutazone, papaveretum, paramethasone, paranyline, parecoxib, parsalimide, pentazocine, perisoxal, phenacetin, phenadoxone, phenomorphan, phenazocine, phenazopyridine hydrochloride, phenocoll, phenoperidine, phenopyrazone, phenyl acetylsalicylate, phenylbutazone, phenylpropanolamine hydrochloride, phenyl salicylate, phenylramidol, piketoprofen, piminodine, pipebuzone, piperylone, piprofen, pirazolac, piritramide, piroxicam, pranoprofen, prednicarbate, prednisolone, prednisone, prednival, prednylidene, pirprofen, piroxicam, proglumetacin, proheptazine, promedol, propacetamol, properidine, propiram, propoxyphene, propyphenazone, proquazone, protizinic acid, proxazole, ramifenazone, remifentanil, rimazolium metilsulfate, rofecoxib, salacetamide, salicin, salicylamide, salicylamide *o*-acetic acid, salicylic acid, salicylsulfuric acid, salsalate, salverine, serratiopeptidase, simetride, sudoxicam, sufentanil, sulfasalazine, sulindac, superoxide dismutase, suprofen, suxibuzone, talniflumate, tenidap, tenoxicam, terofenamate, tetrandrine, thiazolinobutazone, tiaprofenic acid, tiaprofenic acid, tiaramide, tilidine,

tinoridine, tiopinac, tioxaprofen, tixocortol, tolfenamic acid, tolmetin, tramadol, triamcinolone, tropesin, valdecoxib, viminol, xenbucin, ximoprofen, zaltoprofen, zidometacin, zomepirac and the like, and combinations thereof.

[0114] In one embodiment the second agent is a steroidal anti-inflammatory agent. Suitable steroids include, but are not limited to, alclometasone, amcinonide, betamethasone, betamethasone 17-valerate, clobetasol, clobetasol propionate, clocortolone, cortisone, dehydrotestosterone, deoxycorticosterone, desonide, desoximetasone, dexamethasone, dexamethasone 21-isonicotinate, diflorasone, fluocinonide, fluocinolone, fluorometholone, flurandrenolide, fluticasone, halcinonide, halobetasol, hydrocortisone, hydrocortisone acetate, hydrocortisone cypionate, hydrocortisone hemisuccinate, hydrocortisone 21-lysinate, hydrocortisone sodium succinate, isoflupredone, isoflupredone acetate, methylprednisolone, methylprednisolone acetate, methylprednisolone sodium succinate, methylprednisolone suleptnate, mometasone, prednicarbate, prednisolone, prednisolone acetate, prednisolone hemisuccinate, prednisolone sodium phosphate, prednisolone sodium succinate, prednisolone valerate-acetate, prednisone, triamcinolone, triamcinolone acetonide and the like, and combinations thereof.

[0115] In another embodiment the second agent is an analgesic, selected for example from alfentanil, allylprodine, alphaprodine, anileridine, benzylmorphine, bezitramide, buprenorphine, butorphanol, clonitazene, codeine, cyclazocine, desomorphine, dextromoramide, dextropropoxyphene, dezocine, diampromide, diamorphine, dihydrocodeine, dihydromorphine, dimenoxadol, dimepheptanol, dimethylthiambutene, dioxaphetyl butyrate, dipipanone, eptazocine, ethoheptazine, ethylmethylthiambutene, ethylmorphine, etonitazene, fentanyl, heroin, hydrocodone, hydromorphone, hydroxypethidine, isomethadone, ketobemidone, levallorphan, levorphanol, levophenacymorphan, lofentanil, meperidine, meptazinol, metazocine, methadone, metopon, morphine, myrophine, nalbuphine, nalorphine, narceine, nicomorphine, norlevorphanol, normethadone, normorphine, norpipanone, opium, oxycodone, oxymorphone, papaveretum, pentazocine, phenadoxone, phenazocine, phenomorphan, phenoperidine, piminodine, piritramide, proheptazine, promedol, properidine, propiram, propoxyphene, sufentanil, tilidine, tramadol and the like, and combinations thereof.

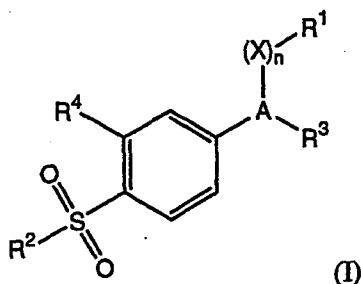
[0116] In yet another embodiment the second agent is an NSAID, selected for

example from salicylic acid derivatives (such as salicylic acid, acetylsalicylic acid, methyl salicylate, diflunisal, olsalazine, salsalate, sulfasalazine and the like), indole and indene acetic acids (such as indomethacin, etodolac, sulindac and the like), fenamates (such as etofenamic, meclofenamic, mefenamic, flufenamic, niflumic and tolfenamic acids and the like), heteroaryl acetic acids (such as acemetacin, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenchlofenac, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, ketorolac, oxipinac, tiopinac, tolmetin, zidometacin, zomepirac and the like), aryl acetic acid and propionic acid derivatives (such as alminoprofen, benoxaprofen, bucloxic acid, carprofen, fenbufen, fenoprofen, fluprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indoprofen, ketoprofen, mioprofen, naproxen, naproxen sodium, oxaprozin, pirofen, pranoprofen, suprofen, tiaprofenic acid, tioxaprofen and the like), enolic acids (such as the oxicam derivatives ampiroxicam, cinnoxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, sudoxicam and tenoxicam, and the pyrazolone derivatives aminopyrine, antipyrine, apazone, dipyrone, oxyphenbutazone, phenylbutazone and the like), para-aminophenol derivatives (such as acetaminophen and the like), alkanones (such as nabumetone and the like), nimesulide, proquazone and the like, and combinations thereof.

[0117] In a preferred embodiment the second agent is an anti-inflammatory agent of the class of selective COX-2 inhibitors. A selective COX-2 inhibitor is a compound that selectively inhibits cyclooxygenase-2 (COX-2) activity. The terms "selective COX-2 inhibitor" and "selective cyclooxygenase-2 inhibitor" interchangeably refer to a therapeutic compound that selectively inhibits the COX-2 isoform of the enzyme cyclooxygenase, with less significant inhibition of cyclooxygenase-1 (COX-1). As used herein the term "selective COX-2 inhibitor" also refers to a prodrug or salt that is converted *in vivo* to a compound that exhibits selective inhibition of COX-2 relative to COX-1. Preferred selective COX-2 inhibitors exhibit a selectivity factor of at least about 10, more preferably at least about 50 and still more preferably at least about 100, wherein "selectivity factor" is defined as $IC_{50}(COX-1)/IC_{50}(COX-2)$, IC_{50} being the concentration of a compound producing 50% inhibition of enzyme activity in an *in vitro* or *in vivo* test.

[0118] Selective COX-2 inhibitors applicable to the invention include, but are not limited to, the compounds described below and include tautomers, stereoisomers, enantiomers, salts, hydrates, prodrugs and combinations thereof. Any such selective COX-2 inhibitory drug or prodrug known in the art can be used.

[0119] A preferred selective COX-2 inhibitory drug useful herein is a compound of formula (I):



or a prodrug or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

A is a substituent selected from partially unsaturated or unsaturated heterocyclyl and partially unsaturated or unsaturated carbocyclic rings, preferably a heterocyclyl group selected from pyrazolyl, furanonyl, isoxazolyl, pyridinyl, cyclopentenonyl and pyridazinonyl groups;

X is O, S or CH₂;

n is 0 or 1;

R¹ is at least one substituent selected from heterocyclyl, cycloalkyl, cycloalkenyl and aryl, and is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, halo, alkoxy and alkylthio;

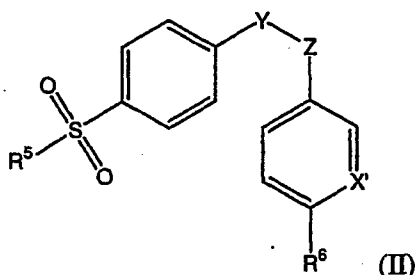
R² is methyl, amino or aminocarbonylalkyl;

R³ is one or more radicals selected from hydrido, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, oxo, cyano, carboxyl, cyanoalkyl, heterocycloxy, alkyloxy, alkylthio, alkylcarbonyl, cycloalkyl, aryl, haloalkyl, heterocyclyl, cycloalkenyl, aralkyl, heterocyclylalkyl, acyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, aralkenyl, alkoxyalkyl, arylthioalkyl, aryloxyalkyl, aralkylthioalkyl, aralkoxyalkyl, alkoxyaralkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, alkylaminocarbonyl, N-arylaminocarbonyl, N-alkyl-N-arylaminocarbonyl, alkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkyl, alkylamino, N-arylamino, N-aralkylamino, N-alkyl-N-aralkylamino, N-

alkyl-N-arylamino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, N-arylaminoalkyl, N-aralkylaminoalkyl, N-alkyl-N-aralkylaminoalkyl, N-alkyl-N-arylaminoalkyl, aryloxy, aralkoxy, arylthio, aralkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-arylaminosulfonyl, arylsulfonyl and N-alkyl-N-arylaminosulfonyl, R^3 being optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, halo, alkoxy and alkylthio; and

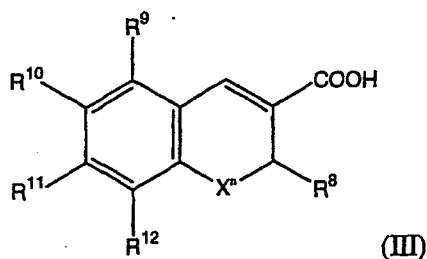
R^4 is selected from hydrido and halo.

[0120] A particularly preferred group of selective COX-2 inhibitory drugs are compounds having the formula (II):



where R^5 is a methyl or amino group, R^6 is hydrogen or a C_{1-4} alkyl or alkoxy group, X' is N or CR^7 where R^7 is hydrogen or halogen, and Y and Z are independently carbon or nitrogen atoms defining adjacent atoms of a five- to six-membered ring that is optionally substituted at one or more positions with oxo, halo, methyl or halomethyl groups, or an isomer, tautomer, pharmaceutically-acceptable salt or prodrug thereof. Preferred such five- to six-membered rings are cyclopentenone, furanone, methylpyrazole, isoxazole and pyridine rings substituted at no more than one position.

[0121] Another particularly preferred group of selective COX-2 inhibitory drugs are compounds having the formula (III):



where X" is O, S or N-lower alkyl; R⁸ is lower haloalkyl; R⁹ is hydrogen or halogen; R¹⁰ is hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy or haloalkoxy, lower aralkylcarbonyl, lower dialkylaminosulfonyl, lower alkylaminosulfonyl, lower aralkylaminosulfonyl, lower heteroaralkylaminosulfonyl, or 5- or 6- membered nitrogen-containing heterocyclosulfonyl; and R¹¹ and R¹² are independently hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, or aryl; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

[0122] A particularly useful compound of formula (III) is (S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid.

[0123] Another particularly preferred group of selective COX-2 inhibitory drugs are 5-alkyl-2-arylaminophenylacetic acids and derivatives thereof. Particularly useful compounds of this class are lumiracoxib and pharmaceutically acceptable salts thereof.

[0124] Illustratively, celecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, 2-(3,5-difluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-cyclopenten-1-one, (S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid, 2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(2H)-pyridazinone, 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (also known as abelacoxib), tert-butyl 1 benzyl-4-[(4-oxopiperidin-1-yl)sulfonyl]piperidine-4-carboxylate, 4-[5-(phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide and their salts, more particularly celecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib and its salts, rofecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide, tert-butyl 1 benzyl-4-[(4-oxopiperidin-1-yl)sulfonyl]piperidine-4-carboxylate, and 4-[5-(phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide are useful in the method and composition of the invention.

[0125] Valdecoxib used in compositions of the invention can be prepared by any known process, for example in the manner set forth in U.S. Patent No. 5,633,272 to Talley *et al.* Parecoxib and salts thereof used in compositions of the invention can be prepared by any known process, for example in the manner set forth in U.S. Patent No. 5,932,598 to Talley *et al.* Rofecoxib used in compositions of the invention can be prepared by any known process, for example in the manner set forth in U.S. Patent No. 5,474,995 to Ducharme *et al.* Etoricoxib used in compositions of the invention can be prepared by any known process, for example in the manner set forth in International

Patent Publication No. WO 98/03484. 2-(3,5-Difluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-cyclopenten-1-one used in compositions of the invention can be prepared by any known process, for example in the manner set forth in European Patent No.

0 863 134. Deracoxib used in compositions of the invention can be prepared by any known process, for example in the manner set forth in U.S. Patent No. 5,466,823 to Talley *et al.* 2-(3,4-Difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(2H)-pyridazinone used in compositions of the invention can be prepared by any known process, for example in the manner set forth in International Patent Publication No. WO 00/24719. Other selective COX-2 inhibitory drugs can be prepared by any known process, including processes set forth in patent publications disclosing such drugs; for example in the case of celecoxib in above-cited U.S. Patent No. 5,466,823 or in U.S. Patent No. 5,892,053 to Zhi *et al.* All patents and publications cited above are incorporated herein by reference.

[0126] Where the second agent is a selective COX-2 inhibitor a preferred concentration range in a composition of the invention is about 0.01 to about 1000 mg/ml, more preferably about 0.1 to about 750 mg/ml, and still more preferably about 5 to about 250 mg/ml. For second agents other than a selective COX-2 inhibitor, suitable concentration ranges can be determined by one of skill in the art based upon published data.

[0127] In another embodiment the second agent is an anesthetic agent. Anesthetic agents include, but are not limited to, ambucaine, amolanone, amylocaine, benoxinate, benzocaine, betoxycaine, biphenamine, bupivacaine, butacaine, butamben, butamben picrate, butanilcaine, butethamine, butoxycaine, carticaine, chloroprocaine, cocaethylene, cocaine, cyclomethycaine, dibucaine, dimethisoquin, dimethocaine, diperedon, diphenylhydramine, dyclonine, ecgonidine, ecgonine, ethyl chloride, etidocaine, β -eucaine, fomocaine, hexylcaine, hydroprocaine, hydroxyprocaine, hydroxytetracaine, isobucaine, isobutyl *p*-aminobenzoate, ketocaine, leucinocaine, levoadrol, lidocaine, mepivacaine, meprylcaine, metabutoxycaine, metabutethamine, myrtecaine, octacaine, orthocaine, oxethazaine, oxyprocaine, parethoxycaine, phenacaine, phenol, piperocaine, piridocaine, polidocanol, pramoxine, prilocaine, procaine, primacaine, proparacaine, propipocaine, propoxycaine, pseudococaine, pyrrocaine, replivacaine, ropivacaine, salicyl alcohol, tetracaine, tolycaine, trimecaine, xylocaine, and the like, and combinations

44

thereof.

[0128] Preferred anesthetic agents include lidocaine, bupivacaine, prilocaine, ropivacaine, and tautomers, stereoisomers, enantiomers, salts, hydrates, prodrugs and combinations thereof.

[0129] In another embodiment the second agent is a sodium channel blocker. Sodium channel blockers useful for the invention comprise those which complement the effect of the anti-inflammatory agent by any mechanism, including but not limited to, reduction of pain, reduction of edema, and the like.

[0130] Sodium channel blockers useful according to the invention can be selected from the following non-limiting list: NaV1.8 (PN3) subtype sodium channel blockers, NaV1.3 (Type III) subtype sodium channel blockers, carboxamides, fenamates, oxicams, propanamides, pyrazinoylguanidine semicarbazones, semicarbazides, and the like.

[0131] Alternatively, sodium channel blockers applicable for use according to the invention can be selected from the following non-limiting list: amiloride, 4-amino-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-5-(2,3,5-trichlorophenyl)pyrimidine, amitryptiline, anhydrotetrodotoxin, aprindine, azure A, benzamil, benzothiazole, benzoxazinate, carvedilol, deoxytetrodotoxin, disopyramide, encainide, ethoxytetrodotoxin, euprocine, fenalcomine, flunarizine, gabapentin, isoflurane, lifarizine, lorcanide, 1-methanesulfonyl-3-(4-phenoxy)phenyl-1H-pyrazole, methoxyflurane xylocaine, methoxytetrodotixin, methyl chloride, 2-methyl-1-[3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazole]propanone, mexiletine, N-acenaphth-5-yl-N'-4-methoxynaphthyl guanidine, naepaine, N-(2-chloro-6-methylphenyl)-N-4-pyridinyl urea, N-[3-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)]- α -phenylbenzeneacetamide, N-methylstrychnine, 1-[3-[4-(4-nitrophenoxy)phenyl]-1H-pyrazole]ethanone, oxcabazepine, oxesazeine, oxyburocaine, oxythazaine, pancuronium, phenamil, phenyl benzothiazole, phenytoin, pregabalin, procainamide, propafenone, propanocaine, ralitoline, riluzole, saxitoxin, tekacaine, tetrodiaminotoxin, tetrodonic acid, tetrodotoxin, topiramate, 5-(2,3,5-trichlorophenyl)-2,4-diamino-pyrimidine, 6-(2,3,5-trichlorophenyl)-1,2,4-triazin-5-ylamine, verapamil, zolamine, zonisamide, and the like, and combinations thereof.

[0132] Amphipathic oils applicable to the current invention include all amphipathic oils that are water dispersible and ethanol insoluble.

[0133] Preferred such amphipathic oils are polyglycolized glycerides prepared by an

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

[0134] Still more preferred amphipathic oils are polyglycolized glycerides prepared as above, comprising a main fatty acid component of either oleic acid or linoleic acid, and examples include, but are not limited to, the following Gattefossé oils or substantially equivalent oils from another manufacturer: Labrafil™ M-1944CS, Labrafil™ M-1966CS, Labrafil™ M-1969CS, Labrafil™ M-1980CS, Labrafil™ M-2125CS, Labrafil™ WL-2609BS and combinations thereof.

[0135] Still more preferred amphipathic oils are polyglycolized glycerides prepared as above, comprising a main fatty acid component of oleic acid, and examples include, but are not limited to, the following Gattefossé oils or substantially equivalent oils from another manufacturer: Labrafil™ M-1944CS, Labrafil™ M-1966CS, Labrafil™ M-1980CS and combinations thereof.

[0136] The most preferred amphipathic oil is pegicol 5-oleate, for example Labrafil™ M-1944CS of Gattefossé Corporation.

[0137] A preferred concentration range for the amphipathic oil in a composition of the invention is about 0.01% to about 99% weight/volume, more preferably about 1% to about 80% weight/volume, and still more preferably about 3% to about 25% weight/volume.

[0138] Microcrystalline wax is as defined for example in *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3rd ed. or in *National Formulary*, 19th ed. (NF 19) and can be obtained from a number of manufacturers including Witco Corporation.

[0139] A preferred concentration range for microcrystalline wax in a composition of the invention is about 0.001% to about 50% weight/volume, more preferably about 0.1% to about 40% weight/volume, and still more preferably about 1% to about 15% weight/volume.

[0140] Pharmaceutically acceptable non-aqueous carriers of the invention can be fully saturated, or partially or fully unsaturated. Examples of non-aqueous carriers include, but are not limited to, vegetable oils, mineral oils, synthetic oils and combinations thereof.

Examples of fully saturated non-aqueous carriers include, but are not limited to, esters of medium to long chain fatty acids (such as fatty acid triglycerides with a chain length of about C₆ to about C₂₄). Mixtures of fatty acids are split from the natural oil (for example coconut oil, palm kernel oil, babassu oil, or the like) and are refined. In some embodiments, medium chain (about C₈ to about C₁₂) triglycerides are useful. An illustrative saturated non-aqueous carrier comprises capric acid (about 20% to about 45%) and caprylic acid (about 45% to about 80%). Other fully saturated non-aqueous carriers include, but are not limited to, saturated coconut oil (which typically includes a mixture of lauric, myristic, palmitic, capric and caproic acids), including those sold under the Miglyol™ trademark from Huls and bearing trade designations 810, 812, 829 and 840). Also noted are the NeoBee™ products sold by Drew Chemicals. Isopropyl myristate is another example of a non-aqueous carrier useful in compositions of the invention. Examples of synthetic oils include triglycerides and propylene glycol diesters of saturated or unsaturated fatty acids having 6 to 24 carbon atoms such as, for example hexanoic acid, octanoic (caprylic), nonanoic (pelargonic), decanoic (capric), undecanoic, lauric, tridecanoic, tetradecanoic (myristic), pentadecanoic, hexadecanoic (palmitic), heptadecanoic, octadecanoic (stearic), nonadecanoic, heptadecanoic, eicosanoic, heneicosanoic, docosanoic and lignoceric acids, and the like. Examples of unsaturated carboxylic acids include oleic, linoleic and linolenic acids, and the like. It is understood that the non-aqueous carrier can comprise the mono-, di- and triglyceryl esters of fatty acids or mixed glycerides and/or propylene glycol diesters wherein at least one molecule of glycerol has been esterified with fatty acids of varying carbon atom length. A non-limiting example of a "non-oil" useful as a carrier in compositions of the invention is polyethylene glycol.

[0141] Preferred non-aqueous carriers are vegetable oils such as cottonseed oil, corn oil, sesame oil, soybean oil, olive oil, fractionated coconut oil, peanut oil, sunflower oil, safflower oil, almond oil, avocado oil, palm oil, palm kernel oil, babassu oil, beechnut oil, linseed oil, rape oil and the like. The most preferred non-aqueous carrier is cottonseed oil. By way of example cottonseed oil is available in a preparation of 70% unsaturated fatty acids from Sigma Chemical Co.

[0142] A preferred concentration range for the non-aqueous carrier in a composition of the invention is about 0.5% to about 99% weight/volume, more preferably about 10%

to about 95% weight/volume, and still more preferably about 40% to about 90% weight/volume.

[0143] A composition of the invention can optionally further comprise any conventional pharmaceutical excipient that does not deleteriously react with the essential ingredients of the composition. Such excipients include, but are not limited to, antioxidants, preservatives, suspending agents, stabilizers, solubilization agents, wetting agents, lubricants, emulsifiers, salts for influencing osmotic pressure, coloring agents, alcohols, isotonic agents, permeation agents, anti-irritants, buffering agents and combinations thereof.

[0144] The composition comprising the antibacterial agent and optionally the second agent can be administered for treatment or prevention of mastitis by inserting the cannula nozzle of a mastitis syringe into the external orifice of the teat canal of an udder of a milk-producing animal and infusing the composition into the udder.

[0145] The composition comprising the antibacterial agent and optionally the second agent can be administered for treatment or prevention of an otic disorder by inserting the nozzle of an ear syringe, otic drop dispenser, or other appropriate otic delivery device into the external auditory canal of the ear of a subject and infusing the composition into the ear.

[0146] It will be appreciated that preferred amounts of compositions to be administered in a specific case will vary according to the specific composition being utilized, the mode of application, the particular situs and organism being treated, and other factors. Dosages for a given purpose can be determined using conventional considerations, for example, by customary comparison of the differential activities of the subject compositions and of a known agent, *e.g.*, by means of an appropriate conventional pharmaceutical protocol.

[0147] An illustrative suspension composition of the invention containing an antibacterial agent, *e.g.*, ceftiofur hydrochloride and a second agent, *e.g.*, the selective COX-2 inhibitor deracoxib, has the following composition:

antibacterial agent	1-150 mg/ml
second agent	1-350 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	1-75%
microcrystalline wax	0.1-25%

cottonseed oil

q.s. to 100%

(all percentages are weight/volume).

EXAMPLES

[0148] The following examples illustrate aspects of the present invention but should not be construed as limitations.

Example 1

[0149] A suspension to be administered by intramammary infusion was prepared having the following composition:

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

[0150] The microcrystalline wax and approximately 27% of the total amount of the cottonseed oil were heated to 85–98°C with mixing, in a kettle. The balance of the cottonseed oil was heated to 85–98°C with mixing, in a manufacturing tank. After the microcrystalline wax was completely melted the microcrystalline wax/cottonseed oil mixture in the kettle was transferred to the manufacturing tank containing cottonseed oil and mixed thoroughly. The resulting mixture was cooled to 38–45°C and the Labrafil™ M-1944CS was added to the manufacturing tank with mixing to form a vehicle. The ceftiofur hydrochloride was then added to the vehicle and the resulting composition was mixed to form a uniform suspension. The suspension was screened and filled into 12 ml high density polyethylene mastitis syringes. The packaged product was terminally sterilized by gamma irradiation at a dose of 25–40 kGy.

[0151] The interfacial tension of the above suspension was determined using the drop volume technique with deionized water at 39°C by comparison with that of a reference suspension prepared with 70 mg/ml microcrystalline wax in cottonseed oil but without Labrafil™ M-1944CS.

[0152] The interfacial tension of the suspension containing both Labrafil™ M-1944CS and microcrystalline wax in cottonseed oil was 6.5 dyne/cm, about 3.4 times lower than that of the reference suspension (22.5 dyne/cm).

[0153] The above suspension is administered at a dose of 125 mg/quarter/day (for

49

from 2 to 8 days) by intramammary infusion to a lactating cow, in combination therapy with a parenteral injection of 100 mg/ml parecoxib sodium in a vehicle of phosphate buffered saline administered at a dose of 4 mg/kg of body weight/day. The combination therapy is effective in treatment of lactating cow mastitis.

Example 2

[0154] A suspension to be administered by intramammary infusion was prepared having the following composition:

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

[0155] The microcrystalline wax and cottonseed oil were heated to 85–98°C with mixing, in a manufacturing tank. After the microcrystalline wax was completely melted the mixture was cooled to 38–45°C and the Labrafil™ M-1944CS was added to the manufacturing tank with mixing to form the vehicle. Ceftiofur hydrochloride was added to the resulting vehicle and mixed to form a uniform suspension. The suspension was screened and filled into 12 ml high density polyethylene mastitis syringes. The packaged product was terminally sterilized by gamma irradiation at a dose of 25–40 kGy.

[0156] The interfacial tension of the above suspension was determined using the drop volume technique with deionized water at 39°C by comparison with that of a reference suspension prepared with 100 mg/ml microcrystalline wax in cottonseed oil but without Labrafil™ M-1944CS.

[0157] The interfacial tension of the suspension containing both Labrafil™ M-1944CS and microcrystalline wax in cottonseed oil was 7.1 dyne/cm, about 4.0 times lower than that of the reference suspension (28.1 dyne/cm).

[0158] The above suspension is administered by intramammary infusion at a dose of 125 mg/quarter/day (for 2 to 8 days) to a lactating cow, in combination therapy with a parenteral injection of 200 mg/ml parecoxib sodium in a vehicle of phosphate buffered saline administered at a dose of 4 mg/kg of body weight/day. The combination therapy is effective in treatment of lactating cow mastitis.

Example 3

[0159] A suspension to be administered by intramammary infusion was prepared having the following composition:

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

[0160] The microcrystalline wax and cottonseed oil were heated to 85–98°C with mixing, in a manufacturing tank. After the microcrystalline wax was completely melted the mixture was cooled to 38–45°C and Labrafil™ M-1944CS was added to the manufacturing tank with mixing to form the vehicle. The ceftiofur hydrochloride was then added to the resulting vehicle and mixed to form a uniform suspension. The suspension was screened and filled into 12 ml high density polyethylene mastitis syringes. The packaged product was terminally sterilized by gamma irradiation at a dose of 25–40 kGy.

[0161] The interfacial tension of the above suspension was determined using the drop volume technique with deionized water at 39°C by comparison with that of a reference suspension prepared with 100 mg/ml microcrystalline wax in cottonseed oil but without Labrafil™ M-1944CS.

[0162] The interfacial tension of the suspension containing both Labrafil™ M-1944CS and microcrystalline wax in cottonseed oil was <1 dyne/cm, more than 28 times lower than that of the reference suspension (28.1 dyne/cm).

[0163] The above suspension is administered at a dose of 125 mg/quarter/day (for 2 to 8 days) by intramammary infusion to a lactating cow, in combination therapy with a parenteral injection of 100 mg/ml parecoxib sodium in a vehicle of 15% polyethylene glycol in phosphate buffered saline administered at a dose of 4 mg/kg of body weight/day. The combination therapy is effective in treatment of lactating cow mastitis.

Example 4

[0164] A suspension to be administered by intramammary infusion is prepared having the following composition:

ceftiofur crystalline free acid (micronized)	25 mg/ml
deracoxib	170 mg/ml

Labrafil™ M-1966CS	100 mg/ml
microcrystalline wax NF	50 mg/ml
corn oil NF	<i>q.s.</i>

[0165] The microcrystalline wax and the corn oil are heated to 85–98°C with mixing, in a manufacturing tank. After the microcrystalline wax is completely melted, the mixture is cooled to 30–45°C and the Labrafil™ M-1966CS is added to the manufacturing tank with mixing to form a vehicle. The ceftiofur crystalline free acid and the deracoxib are added to the vehicle and mixed to form a uniform suspension. The suspension is screened and filled into 12 ml high density polyethylene mastitis syringes. The packaged product is terminally sterilized by gamma irradiation at a dose of 25–40 kGy.

[0166] The above suspension is administered to all four quarters of a dry cow at a dose of 500 mg ceftiofur crystalline free acid/quarter and 3,400 mg deracoxib/quarter by intramammary infusion. The suspension is effective in treatment of dry cow mastitis.

Example 5

[0167] A suspension to be administered by otic infusion is prepared having the following composition:

pirlimycin	25 mg/ml
rofecoxib	25 mg/ml
Labrafil™ M-1980CS	500 mg/ml
microcrystalline wax NF	0.10 mg/ml
propyl gallate	1.0 mg/ml
mineral oil	<i>q.s.</i>

[0168] The microcrystalline wax and approximately 27% of the total amount of mineral oil are heated to 85–98°C with mixing, in a kettle. The balance of the mineral oil is heated to 85–98°C with mixing, in a manufacturing tank. After the microcrystalline wax is completely melted, the microcrystalline wax/mineral oil mixture in the kettle is transferred to the manufacturing tank containing mineral oil and mixed thoroughly. The resulting mixture is cooled to 38–45°C and the Labrafil™ M-1980CS is added to the manufacturing tank with mixing. The propyl gallate is added to the manufacturing tank with mixing to form the vehicle. The pirlimycin and the rofecoxib are added to the resulting vehicle and mixed to form a uniform suspension. The suspension is screened and filled into 20 ml polypropylene containers.

[0169] The above suspension is administered at a dose of 2.5 mg pirlimycin/kg body weight and 2.5 mg rofecoxib/kg of body weight, by infusion to the ear of a dog. The suspension is effective in treatment of canine otitis externa.

Example 6

[0170] A suspension to be administered by intramammary infusion is prepared having the following composition:

ceftiofur hydrochloride (micronized)	50 mg/ml
deracoxib	300 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	50 mg/ml
microcrystalline wax NF	70 mg/ml
cottonseed oil NF	q.s.

[0171] The microcrystalline wax and approximately 27% of the total amount of the cottonseed oil are heated to 85–98°C with mixing, in a kettle. The balance of the cottonseed oil is heated to 85–98°C with mixing, in a manufacturing tank. After the microcrystalline wax is completely melted, the microcrystalline wax/cottonseed oil mixture in the kettle is transferred to the manufacturing tank containing cottonseed oil and mixed thoroughly. The resulting mixture is cooled to 38–45°C and the Labrafil™ M-1944CS is added to the manufacturing tank with mixing to form the vehicle. The ceftiofur hydrochloride and deracoxib are added to the resulting vehicle and mixed to form a uniform suspension. The suspension is screened and filled into 12 ml high density polyethylene mastitis syringes. The packaged product is terminally sterilized by gamma irradiation at a dose of 25–40 kGy.

[0172] The above suspension is administered to all four quarters of a dry cow at a dose of 500 mg ceftiofur hydrochloride/quarter and 12,000 mg deracoxib/quarter by intramammary infusion. The suspension is effective in treatment of dry cow mastitis.

Example 7

[0173] A suspension to be administered by intramammary infusion is prepared having the following composition:

ceftiofur sodium (micronized)	25 mg/ml
valdecocixib	1.5 mg/ml
Labrafil™ WL-2609BS	75 mg/ml

microcrystalline wax NF	100 mg/ml
Miglyol TM 812	q.s.

[0174] The microcrystalline wax and approximately 30% of the total amount of the MiglyolTM 812 are heated to 85–98°C with mixing, in a kettle. The balance of the MiglyolTM 812 is heated to 85–98°C with mixing, in a manufacturing tank. After the microcrystalline wax is completely melted, the microcrystalline wax/MiglyolTM 812 mixture in the kettle is transferred to the manufacturing tank containing the MiglyolTM 812 and mixed thoroughly. The resulting mixture is cooled to 38–45°C and the LabrafilTM WL-2609BS is added to the manufacturing tank with mixing to form the vehicle. The ceftiofur sodium and the valdecoxib are added to the resulting vehicle and mixed to form a uniform suspension. The suspension is screened and filled into 12 ml high density polyethylene mastitis syringes. The packaged product is terminally sterilized by gamma irradiation at a dose of 25–40 kGy.

[0175] The above suspension is administered to all four quarters of a dry cow at a dose of 500 mg ceftiofur sodium/quarter and 30 mg valdecoxib/quarter by intramammary infusion. The suspension is effective in treatment of dry cow mastitis.

Example 8

[0176] A suspension to be administered by otic infusion is prepared having the following composition:

ceftiofur hydrochloride (micronized)	100 mg/ml
deracoxib	100 mg/ml
Labrafil TM M-1944CS	700 mg/ml
microcrystalline wax NF	0.05 mg/ml
mineral oil	q.s.

[0177] The microcrystalline wax and approximately 27% of the total amount of mineral oil are heated to 85–98°C with mixing, in a kettle. The balance of the mineral oil is heated to 85–98°C with mixing, in a manufacturing tank. After the microcrystalline wax is completely melted, the microcrystalline wax/mineral oil mixture in the kettle is transferred to the manufacturing tank containing mineral oil and mixed thoroughly. The resulting mixture is cooled to 38–45°C and the LabrafilTM M-1944CS is added to the manufacturing tank with mixing to form the vehicle. The ceftiofur hydrochloride and the deracoxib are added to the resulting vehicle and mixed to form a uniform suspension.

34

The suspension is screened and filled into 50 ml polypropylene containers.

[0178] The above suspension is administered at a dose of 4 mg ceftiofur hydrochloride/kg body weight and 4 mg deracoxib/kg of body weight by infusion to the ear of a subject. The suspension is effective in treatment and/or prevention of otitis media.

Example 9

[0179] A suspension to be administered by otic infusion is prepared having the following composition:

ceftiofur hydrochloride (micronized)	100 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	700 mg/ml
microcrystalline wax NF	0.1 mg/ml
cottonseed oil NF	<i>q.s.</i>

[0180] The microcrystalline wax and cottonseed oil are heated to 85–98°C with mixing, in a manufacturing tank. After the microcrystalline wax is completely melted, the mixture is cooled to 38–45°C and the Labrafil™ M-1944CS is added to the manufacturing tank with mixing to form the vehicle. The ceftiofur hydrochloride is added to the resulting vehicle and mixed to form a uniform suspension. The suspension is screened and filled into 60 ml polypropylene containers.

[0181] The above suspension is administered at a dose of 4 mg ceftiofur hydrochloride/kg body weight by infusion into the ear of a subject, in combination therapy with oral administration of a 200 mg Celebrex® (celecoxib) capsule given twice per day. The combination therapy is effective in treatment and/or prevention of otitis externa.

[0182] A suspension to be administered by otic infusion is prepared having the following composition:

ceftiofur hydrochloride (micronized)	75 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	750 mg/ml
microcrystalline wax NF	0.05 mg/ml
mineral oil	<i>q.s.</i>

[0183] The microcrystalline wax and mineral oil are heated to 85–98°C with mixing, in a manufacturing tank. After the microcrystalline wax is completely melted, the mixture is cooled to 38–45°C and the Labrafil™ M-1944CS is added to the manufacturing tank with mixing to form the vehicle. The ceftiofur hydrochloride is added to the resulting

vehicle and mixed to form a uniform suspension. The suspension is screened and filled into a 20 ml polypropylene delivery device.

[0184] The above suspension is administered at a dose of 2 mg ceftiofur hydrochloride/kg body weight by infusion into the ear of a subject, in combination therapy with oral administration of a 10 mg Bextra® (valdecoxib) tablet given once a day. The combination therapy is effective in treatment of infectious myringitis.

Example 11

[0185] A suspension to be administered by otic infusion is prepared having the following composition:

ceftiofur hydrochloride (micronized)	100 mg/ml
parecoxib free acid	100 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	700 mg/ml
microcrystalline wax NF	0.1 mg/ml
cottonseed oil NF	<i>q.s.</i>

[0186] The microcrystalline wax and cottonseed oil are heated to 85–98°C with mixing, in a manufacturing tank. After the microcrystalline wax is completely melted, the mixture is cooled to 38–45°C and the Labrafil™ M-1944CS is added to the manufacturing tank with mixing to form the vehicle. The ceftiofur hydrochloride and parecoxib are added to the resulting vehicle and mixed to form a uniform suspension. The suspension is screened and filled into 60 ml polypropylene containers.

[0187] The above suspension is administered at a dose of 4 mg ceftiofur hydrochloride/kg body weight and 4 mg parecoxib/kg of body weight by infusion into the ear of a subject. The combination therapy is effective in treatment and/or prevention of otitis externa.

Example 12

[0188] A suspension to be administered by otic infusion is prepared having the following composition:

lidocaine	100 mg/ml
linezolid	100 mg/ml
parecoxib free acid	100 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	700 mg/ml

microcrystalline wax NF

0.1 mg/ml

cottonseed oil NF

q.s.

[0189] The microcrystalline wax and cottonseed oil are heated to 85–98°C with mixing, in a manufacturing tank. After the microcrystalline wax is completely melted, the mixture is cooled to 38–45°C and the Labrafil™ M-1944CS is added to the manufacturing tank with mixing to form the vehicle. The linezolid, lidocaine, and parecoxib are added to the resulting vehicle and mixed to form a uniform suspension. The suspension is screened and filled into 60 ml polypropylene containers.

[0190] The above suspension is administered at a dose of 4 mg linezolid/kg body weight, 4 mg lidocaine/kg body weight and 4 mg parecoxib/kg of body weight by infusion into the ear of a subject. The combination therapy is effective in treatment and/or prevention of otitis externa.

[0191] The invention having been described in detail and by reference to the preferred embodiments thereof, it will be apparent that modifications and variations are possible without departing from the scope of the appended claims.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method of treatment and/or prevention of an infective condition in a fluid-containing organ having a natural exterior orifice, the method comprising administering an antibacterial agent to the organ via the exterior orifice and administering in combination therapy with said antibacterial agent a second agent selected from the group consisting of anesthetics, sodium channel blockers, and antiedemic agents wherein said antibacterial agent is administered as a pharmaceutical composition comprising said antibacterial agent and a vehicle that comprises (a) an amphipathic oil that is water dispersible and ethanol insoluble, (b) microcrystalline wax, and (c) a pharmaceutically acceptable non-aqueous carrier.
2. The method of Claim 1 wherein the infective condition is a disease of an udder of a milk producing animal, and wherein the composition comprising the antibacterial agent is administered by intramammary infusion.
3. The method of Claim 2 wherein the disease is mastitis.
4. The method of Claim 1 wherein the infective condition is a disorder of an ear of a subject or a complication associated with such a disorder, and wherein the composition comprising the antibacterial agent is administered by otic infusion.
5. The method of Claim 4 wherein the disorder is selected from the group consisting of otitis externa, otitis media, otorrhea, acute mastoiditis, otosclerosis, otic pain, otic bleeding, otic inflammation, Lermoyez's syndrome, Meniere's disease, vestibular neuronitis, benign paroxysmal positional vertigo, herpes zoster oticus, Ramsay Hunt's syndrome, viral neuronitis, ganglionitis, geniculate herpes, labyrinthitis, purulent labyrinthitis, perilymph fistulas, presbycusis, drug-induced ototoxicity, acoustic neuromas, aerotitis media, infectious myringitis, bullous myringitis, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, pre-cancerous otic conditions, nonchromaffin paragangliomas, chemodectomas, glomus jugulare tumors, glomus tympanicum tumors, perichondritis, aural eczematoid dermatitis, malignant external otitis, subperichondrial hematoma, ceruminomas, impacted cerumen, sebaceous cysts, osteomas, keloids, otalgia, tinnitus, vertigo, tympanic membrane infection, tympanitis, otic furuncles, petrositis, conductive and sensorineural hearing loss, epidural abscess, lateral sinus thrombosis, subdural empyema, otitic hydrocephalus,

Dandy's syndrome, bullous myringitis, diffuse external otitis, foreign bodies, keratosis obturans, otic neoplasm, otomycosis, trauma, acute barotitis media, acute eustachian tube obstruction, postsurgical otalgia, cholesteatoma, infections related to an otic surgical procedure, and complications associated with any of said disorders.

6. The method of Claim 4 wherein the disorder is selected from the group consisting of otitis externa, otitis media, otorrhea and infections related to an otic surgical procedure.
7. The method of Claim 4 wherein the disorder is a neoplasia.
8. The method of Claim 7 that further comprises combination therapy with an antineoplastic agent and an anti-inflammatory agent.
9. The method of Claim 1 wherein the second agent is administered by a route other than the route of administration of the antibacterial agent.
10. The method of Claim 1 wherein the second agent is administered by the same route as the antibacterial agent.
11. The method of Claim 1 wherein the second agent is administered as a pharmaceutical composition comprising said second agent and a vehicle that comprises (a) an amphipathic oil that is water dispersible and ethanol insoluble, (b) microcrystalline wax, and (c) a pharmaceutically acceptable non-aqueous carrier.
12. The method of Claim 1 wherein the pharmaceutical composition further comprises the second agent.
13. The method of Claim 1 wherein the antibacterial agent is selected from the group consisting of natural and synthetic penicillin-type antibiotics, cephalosporins, macrolides, lincosamides, pleuromutilins, polypeptides, polymyxins, sulfonamides, chloramphenicol, thiamphenicol, florfenicol, tetracycline-type antibiotics, quinolones, fluoroquinolones, tiamulin, ciprofloxacin, colistin, domeclocycline, mafenide, methacycline, norfloxacin, ofloxacin, pyrimethamine, silver sulfadiazine, sulfacetamide, sulfisoxazole, tobramycin, vanemulin, oxazolidinones, glycopeptides, aminoglycosides and aminocyclitols, amphenicol, ansamycin, carbapenem, cephamycin, vancomycin, monobactam, oxacephem, systemic

antibacterials, antibiotic-type antineoplastic agents, nitrofurans, sulfones, marbofloxacin, and tautomers, stereoisomers, enantiomers, salts, hydrates and prodrugs thereof.

14. The method of Claim 13 wherein the cephalosporin is selected from the group consisting of ceftiofur, cephalexin, cephadrine, cefquinome, cephacetrile, cefpodoxime, cefovecin, cephalonium, cefuroxime, cefazidime, cefoperazone, sodium cephemethcarboxylate, cephem, cephadroxil, cephalolin sodium, cefiximine, ceftaxime, ceftizoxime, ceftriaxone, o-formylcefamandole, salts of 3-acetoxymethyl-7-(iminocetamido)-cephalosporanic acid derivatives, 7-(D- α -amino- α -(p-hydroxyphenyl)acetamino)-3-methyl-3-cephem-1-carboxylic acid, hydrochloride salt of syn-7-((2-amino-1-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl)amino)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid, cephem acid, (pivaloyloxy)methyl-7-beta-(2-(2-amino-4-thiazolyl)acetamido)-3-(((1-(2-(dimethylamino)ethyl)-1H-tetrazol-5-yl)thio)methyl)-3-cephem-4-carboxylate, cephalexin, 7-(D-2-naphthylglycylamino)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid, and tautomers, stereoisomers, enantiomers, salts, hydrates and prodrugs thereof, and combinations thereof.
15. The method of Claim 13 wherein the antibacterial agent comprises ceftiofur or a pharmaceutically acceptable salt or form thereof.
16. The method of Claim 15 wherein the antibacterial agent comprises ceftiofur hydrochloride.
17. The method of Claim 15 wherein the antibacterial agent comprises ceftiofur crystalline free acid.
18. The method of Claim 1 wherein the antibacterial agent comprises an oxazolidinone selected from the group consisting of eperezolid, linezolid, N-((5S)-3-(3-fluoro-4-(4-(2-fluoroethyl)-3-oxy-1-piperazinyl)phenyl)-2-oxy-5-oxazolidinyl)methyl)acetamide, (S)-N-((3-(5-(3-pyridyl)thiophen-2-yl)-2-oxy-5-oxazolidinyl)methyl)acetamide and (S)-N-((3-(5-(4-pyridyl)pyrid-2-yl)-2-oxy-5-oxazolidinyl)methyl)acetamide hydrochloride, and combinations thereof.
19. The method of Claim 1 wherein said second agent comprises an anesthetic agent.
20. The method of Claim 1 wherein said second agent comprises a sodium channel

60

blocker

21. The method of Claim 1 wherein said second agent comprises an antiedemic agent
22. A method of treatment and/or prevention of an infective condition in a fluid-containing organ having a natural exterior orifice, the method comprising administering an antibacterial agent to the organ via the exterior orifice and administering in combination therapy with said antibacterial agent a second agent that comprises an anti-inflammatory agent and an anesthetic wherein said antibacterial agent is administered as a pharmaceutical composition comprising said antibacterial agent and a vehicle that comprises (a) an amphipathic oil that is water dispersible and ethanol insoluble, (b) microcrystalline wax, and (c) a pharmaceutically acceptable non-aqueous carrier.
23. The method of Claim 22 wherein the second agent comprises a selective COX-2 inhibitor and an anesthetic.
24. The method of Claim 22 wherein the antibacterial agent is ceftiofur or a pharmaceutically acceptable salt or form thereof; the anti-inflammatory agent is selected from the group consisting of deracoxib, parecoxib, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, 2-(3,5-difluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-cyclopenten-1-one, (S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid, 2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(2H)-pyridazinone, 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide, tert-butyl 1-benzyl-4-[(4-oxopiperidin-1-yl)sulfonyl]piperidine-4-carboxylate, 4-[5-(phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide, salts and prodrugs thereof; and the anesthetic is lidocaine.
25. The method of Claim 22 wherein the antibacterial agent is linezolid, and the second agent comprises a selective COX-2 inhibitor and lidocaine.
26. The method of Claim 22 wherein the pharmaceutical agent further comprises the second agent.
27. A pharmaceutical composition comprising a vehicle that comprises (a) an amphipathic oil that is water dispersible and ethanol insoluble, (b) microcrystalline

- wax, and (c) a pharmaceutically acceptable non-aqueous carrier; said vehicle having stably dispersed therein an antibacterial agent in an antibacterially effective amount and a second agent selected from the group consisting of anesthetics, sodium channel blockers, and antiemetic agents in a therapeutically effective amount.
28. The composition of Claim 27 that is suitable for administration by intramammary infusion to an udder of a milk producing animal for treatment and/or prevention of a bacterial disease of the udder.
 29. The composition of Claim 28 wherein the bacterial disease is mastitis.
 30. The composition of Claim 27 that is suitable for otic administration for treatment and/or prevention of an infection of an ear.
 31. The composition of Claim 27 wherein the antibacterial agent is selected from the group consisting of ceftiofur, cephalexin, cephradine, cefquinome, cephacetrile, cefpodoxime, cefovecin, cephalonium, cefuroxime, cefazidime, cefoperazone, sodium cephemethcarboxylate, cephem, cephadroxil, cephalolin sodium, cefiximine, ceftaxime, ceftizoxime, ceftriaxone, o-formylcefamandole, salts of 3-acetoxymethyl-7-(iminocetamido)-cephalosporanic acid derivatives, 7-(D- α -amino- α -(p-hydroxyphenyl)acetamino)-3-methyl-3-cephem-1-carboxylic acid, hydrochloride salt of syn-7-((2-amino-1-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl)amino)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid, cephem acid, (pivaloyloxy)methyl-7-beta-(2-(2-amino-4-thiazolyl)acetamido)-3-(((1-(2-(dimethylamino)ethyl)-1H-tetrazol-5-yl)thio)methyl)-3-cephem-4-carboxylate, cephalexin, 7-(D-2-naphthyglycylamino)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid, tautomers, stereoisomers, enantiomers, salts, hydrates and prodrugs thereof, and combinations thereof.
 32. The composition of Claim 27 wherein the antibacterial agent comprises ceftiofur or a pharmaceutically acceptable salt or form thereof.
 33. The composition of Claim 27 wherein the antibacterial agent comprises ceftiofur hydrochloride.
 34. The composition of Claim 27 wherein the antibacterial agent comprises ceftiofur crystalline free acid.
 35. The composition of Claim 32 wherein the antibacterial agent is present at a

62

concentration of 1 to 1000 mg/ml.

36. The composition of Claim 32 wherein the antibacterial agent is present at a concentration of 5 to 750 mg/ml.
37. The composition of Claim 32 wherein the antibacterial agent is present at a concentration of 10 to 100 mg/ml.
38. The composition of Claim 27 wherein the antibacterial agent comprises an oxazolidinone selected from the group consisting of eperezolid, linezolid, N-((5S)-3-(3-fluoro-4-(4-(2-fluoroethyl)-3-oxy-1-piperazinyl)phenyl-2-oxy-5-oxazolidinyl)methyl)acetamide, (S)-N-((3-(5-(3-pyridyl)thiophen-2-yl)-2-oxy-5-oxazolidinyl)methyl)acetamide and (S)-N-((3-(5-(4-pyridyl)pyrid-2-yl)-2-oxy-5-oxazolidinyl)methyl)acetamide hydrochloride.
39. The composition of any of Claims 27-38 wherein the amphipathic oil is a polyglycolized glyceride prepared by an alcoholysis reaction of natural triglycerides with polyethylene glycols.
40. The composition of Claim 39 wherein the polyglycolized glyceride comprises a main fatty acid component of oleic acid or linoleic acid.
41. The composition of Claim 39 wherein the polyglycolized glyceride comprises a main fatty acid component of oleic acid.
42. The composition of Claim 39 wherein the polyglycolized glyceride is pegicol 5-oleate.
43. The composition of Claim 39 wherein the amphipathic oil constitutes 0.01% to 99% weight/volume of the composition.
44. The composition of Claim 39 wherein the amphipathic oil constitutes 1% to 80% weight/volume of the composition.
45. The composition of Claim 39 wherein the amphipathic oil constitutes 3% to 25% weight/volume of the composition.
46. The composition of any of Claims 27-38 wherein the microcrystalline wax constitutes 0.001% to 50% weight/volume of the composition.
47. The composition of any of Claims 27-38 wherein the microcrystalline wax

constitutes 0.1% to 40% weight/volume of the composition.

48. The composition of any of Claims 27-38 wherein the microcrystalline wax constitutes 1% to 15% weight/volume of the composition.
49. The composition of any of Claims 27-38 wherein the non-aqueous carrier is selected from the group consisting of vegetable oils, mineral oils, medium to long chain fatty acids and alkyl esters thereof, propylene glycol di-esters of medium to long chain fatty acids, mono-, di-, and triglyceryl esters of fatty acids, polyethylene glycols, and combinations thereof.
50. The composition of Claim 49 wherein the non-aqueous carrier is a vegetable oil selected from the group consisting of cottonseed oil, corn oil, sesame oil, soybean oil, olive oil, coconut oil, fractionated coconut oils, peanut oil, sunflower oil, safflower oil, almond oil, avocado oil, palm oil, palm kernel oil, babassu oil, beechnut oil, linseed oil, rape oil and combinations thereof.
51. The composition of Claim 49 wherein the non-aqueous carrier is cottonseed oil.
52. The composition of Claim 49 wherein the non-aqueous carrier comprises capric acid in an amount of 20% to 45% and caprylic acid in an amount of 45% to 80% by weight of the non-aqueous carrier.
53. The composition of Claim 49 wherein the non-aqueous carrier constitutes 0.5% to 99% weight/volume of the composition.
54. The composition of Claim 49 wherein the non-aqueous carrier constitutes 10% to 95% weight/volume of the composition.
55. The composition of Claim 49 wherein the non-aqueous carrier constitutes 40% to 90% weight/volume of the composition.
56. The composition of Claim 27 wherein said second agent is an anesthetic agent.
57. The composition of Claim 27 wherein said second agent is a sodium channel blocker.
58. The composition of any of Claims 25-36 that further comprises at least one excipient selected from the group consisting of antioxidants, preservatives, stabilizers, wetting agents, lubricants, emulsifiers, salts for influencing osmotic

64

pressure, coloring agents, alcohols and buffering agents.

59. A pharmaceutical composition comprising a vehicle that comprises (a) an amphipathic oil that is water dispersible and ethanol insoluble, (b) microcrystalline wax, and (c) a pharmaceutically acceptable non-aqueous carrier; said vehicle having stably dispersed therein an antibacterial agent in an antibacterially effective amount and a second agent that comprises an anti-inflammatory agent and an anesthetic in therapeutically effective amounts.
60. The composition of Claim 59 wherein the amphipathic oil is pegicol 5-oleate; the non-aqueous carrier is cottonseed oil; the antibacterial agent comprises ceftiofur or a pharmaceutically acceptable salt or form thereof; the anti-inflammatory agent is selected from the group consisting of deracoxib, parecoxib, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, 2-(3,5-difluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-cyclopenten-1-one, (S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid, 2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(2H)-pyridazinone, 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide, tert-butyl 1-benzyl-4-[(4-oxopiperidin-1-yl)sulfonyl]piperidine-4-carboxylate, 4-[5-(phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide, salts and prodrugs thereof; and the anesthetic is lidocaine.
61. An article of manufacture comprising a container or delivery device having an oxygen permeable wall, and having contained therein the composition of Claim 27.
62. The article of Claim 61 wherein said wall is constructed of an oxygen permeable material comprising polyethylene.
63. The article of Claim 61 wherein the composition exhibits extended chemical and/or physical stability.

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DISPERSABLE PARA EL TRATAMIENTO
DE MASTITIS Y TRASTORNOS ÓTICOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento y/o
prevención de una afección infecciosa en un órgano que contiene fluidos y que
tiene un orificio natural exterior, tal como las ubres de un animal que produce
leche o el oído de un sujeto. La invención también se refiere a una composición
farmacéutica dispersable adecuada para la infusión en el órgano de acuerdo
10 con el procedimiento de la invención, y a un procedimiento para preparar tal
composición.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La mastitis es una inflamación de la glándula mamaria de animales que
producen leche, por ejemplo, vacas lecheras, normalmente provocada por una
15 infección bacteriana. Las bacterias entran a través del canal del pezón del
animal y pueden provocar mastitis aguda, clínica, o sub-clínica. Se han
documentado más de 135 organismos como patógenos causantes de la
mastitis bovina. Tres de los principales grupos de patógenos son cocos gram-
positivos, bacilos gram-negativos y bacilos gram-positivos. La higiene, los
20 factores medioambientales y los trastornos metabólicos que derivan de una alta
producción de leche se combinan para crear condiciones favorables para la
aparición de la mastitis. Un aumento en el recuento de células somáticas,
asociado con la mastitis, se correlaciona positivamente con la infección y se
correlaciona negativamente con la producción de leche. Frecuentemente, una
25 vaca infectada debe retirarse del rebaño y secarse totalmente. Normalmente la
mastitis afecta a una vaca durante toda su vida a menos que la enfermedad se

trate apropiadamente. El índice medio de infección es del 10% al 30% de las vacas en un rebaño típico, con pérdidas por vaca que varían de 185\$ a 250\$ por vaca al año. La mastitis bovina es la enfermedad económicamente más costosa de la industria láctea, con pérdidas estimadas en dos mil millones de dólares anuales sólo en los Estados Unidos. La mayoría de estas pérdidas se deben a una producción reducida de leche.

La administración intramamaria de composiciones que comprenden un antibiótico para el tratamiento de mastitis en animales que producen leche es bien conocida. Varias composiciones adecuadas para tal administración se formulan como formulaciones basadas en aceite.

La Patente de Estados Unidos N° 3.636.194 de Parizeau describe una composición para tratar la mastitis por infusión intramamaria, que comprende un antibiótico, un aceite vegetal, una fracción soluble en alcohol de material fosfolípido de lectina natural para promover la dispersión del aceite en la leche, seleccionándose el fosfolípido entre el grupo constituido por fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina y mezclas de las mismas y está presente en una cantidad de al menos el 0,25% en dicho aceite. Se dice que tales composiciones proporcionan una dispersión rápida en la leche y cortos períodos de eliminación en la leche.

La Solicitud de Patente Británica N° 1.181.527 describe una composición para tratar la mastitis que comprende una sustancia activa y una base oleosa farmacéuticamente aceptable, conteniendo dicha composición el material fosfolípido compuesto sustancial y completamente de material soluble en alcohol para promover la dispersión de la composición en la leche.

La Solicitud de Patente Europea N° 0 222 712 describe una composición que contiene uno o más agentes antimicrobianos dispersados en un aceite

compuesto de una mezcla de triglicéridos de ácido palmítico y esteárico junto con alcohol estearílico y alcohol cetílico polioxietilenado, y mantenida en un medio oleoso de extracción mineral, vegetal, sintética o mixta. Se dice que tales composiciones aceleran la liberación del agente antimicrobiano en las
5 ubres, potenciando su potencial biológico, y reduciendo el tiempo de eliminación en la leche.

La Patente de Estados Unidos N° 5.756.529 de Isakson y Talley describe un procedimiento para usar compuestos de pirazolilbencenosulfonamida para tratar la inflamación en un animal de
10 compañía. Se dice que tales compuestos son útiles para el tratamiento del dolor, fiebre, enfermedad articular, lesión traumática, artritis, miositis, tendinitis, cólico equino, mastitis, peritonitis, afecciones cutáneas, quemaduras, gingivitis, hipersensibilidad, conjuntivitis, inflamación ocular, hinchazón e isquemia de miocardio.

15 La Publicación de Patente Internacional N° WO 02/22107 describe composiciones que comprenden uno o más agentes bioactivos en un vehículo líquido, que se ha modificado para que tenga un nivel aumentado de productos de oxidación, donde los agentes bioactivos incluyen agentes anti-infecciosos, antineoplásicos, inmunomoduladores, antipiréticos, analgésicos y anti-
20 inflamatorios (por ejemplo, inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2)). Tales composiciones pueden administrarse por vía parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramamaria, intravenosa, intraperitoneal o intramuscular), tópica, intravaginal, oral o rectal.

La Publicación de Patente Internacional N° WO 02/06865 describe una
25 composición que comprende una o más sustancias bioactivas en un vehículo no acuoso donde la composición se ha ajustado para que tenga una actividad

en agua de entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 0,5. Se proponen vías de administración parenteral, tópica, oral, intravaginal, rectal e intramamaria. Entre los agentes bioactivos indicados están agentes anti-infecciosos, antineoplásicos, inmunomoduladores, antipiréticos, analgésicos y anti-inflamatorios (por ejemplo, inhibidores de COX-2).

La Publicación de Patente Internacional N° WO 99/20259 describe una combinación de tianfenicol y diclofenac para uso en medicina veterinaria para tratar infecciones con afecciones inflamatorias asociadas.

La Publicación de Patente Internacional N° WO 01/60409 describe una composición de pasta que comprende un agente terapéutico, sílice de pirólisis, un modificador de la viscosidad y un vehículo hidrófilo; donde el agente terapéutico se selecciona entre insecticidas, acaricidas, parasiticidas, antibióticos, potenciadores del crecimiento, AINE solubles en aceite, avermectinas, milbemicinas, ácido nordulispórico, estrógenos, progestinas, fenilpirazoles, derivados de piridilmetilo sustituidos e inhibidores de COX-2. Para la composición de pasta se contemplan las vías de administración oral, tópica, dérmica y subdérmica. Se dice que tales composiciones tienen aplicación en la práctica veterinaria en el tratamiento de enfermedades tales como neumonía, mastitis, metritis, rinitis y bronquitis.

La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2002/0032228 describe el uso de un compuesto que contiene heterociclo, por ejemplo un derivado de difenilheterociclo, para tratar enfermedades diarreicas, tos ferina, ántrax, afecciones de contracción del músculo liso y mastitis. Se enumeran celecoxib y rofecoxib como derivados de difenilheterociclo preferidos.

Un folleto de productos Labrafil (Anuncio OL 0050/5ª edición) de Gattefossé Corporation contiene un extracto de una tesis de Valette (1957), que analiza características de Labrafil™ M-1944CS en el canal auditivo. La misma tesis describe un experimento que implica inyectar Labrafil™ M-1944CS
5 mezclado con violeta de genciana en un pezón de la vaca. Se demostró que Labrafil™ humedecía la superficie completa de la sección del parénquima mamario y alcanzaba el ganglio retromamario.

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

Los trastornos óticos están en segundo lugar por detrás del resfriado
15 común como la enfermedad más frecuente entre niños en Estados Unidos. La mayoría de los trastornos óticos son el resultado de una dolorosa respuesta inflamatoria a infecciones, reacciones alérgicas, o traumatismos en el oído. Una infección ótica puede ser de origen bacteriano, fúngico o viral y la determinación de una etiología precisa no es factible ya que el organismo
20 causante suele ser difícil de aislar y de cultivar. La otitis externa (infecciones del oído externo), otitis media (infecciones del oído medio) y otorrea (otitis media con tímpano roto que provoca efusión) están entre los trastornos óticos más predominantes.

La otitis externa, que implica la parte del canal auditivo del oído externo,
25 es un problema otológico común que se produce principalmente con un tiempo húmedo y caluroso, y es cinco veces más frecuente en nadadores que en no

nadadores. En la etapa inicial, los síntomas incluyen picor y dolor en el canal auditivo, y dolor cuando se aplica presión alrededor del canal auditivo externo, se tira del lóbulo de la oreja o se mueve la mandíbula. En la etapa definitiva, se produce supuración en el canal auditivo y la audición puede disminuir. Más del
5 90% de los casos de otitis externa son debidos a infecciones bacterianas y fúngicas.

Las afecciones patológicas pueden surgir de, y pueden causar, cambios en la tensión superficial de las superficies de contacto aire/líquido de las superficies del tejido, especialmente tejidos superficiales epiteliales. El canal
10 auditivo externo está revestido con epitelio. El exudado del cerumen, normalmente secretado sobre el tejido epitelial que reviste el canal auditivo externo, confiere una tensión superficial particularmente alta al mismo. Los subproductos inflamatorios pueden aumentar adicionalmente tal tensión superficial. El aumento de la tensión superficial es un factor importante tanto en
15 los síntomas como en el tratamiento de la otitis. Además, e incluso en ausencia del cierre del canal, el aumento de tensiones superficiales permanentes sobre el revestimiento epitelial del canal auditivo externo, tiende a inhibir la aplicación uniforme y/o eficaz de agentes terapéuticos.

En el pasado, la otitis externa se ha tratado con una aplicación tópica de
20 agentes terapéuticos que mostraban actividad antimicrobiana así como acción anti-inflamatoria. Para destruir las bacterias causantes se han utilizado suspensiones óticas antibióticas tópicamente eficaces de espectro amplio que contienen agentes antibacterianos, por ejemplo, sulfato de neomicina, sulfato de colistina, polimixina B, o combinaciones de los mismos, todos de efecto de
25 espectro amplio. Para destruir la enfermedad fúngica subyacente se han empleado agentes antimicóticos que actúan tópicamente, por ejemplo, nistatina

y clotrimazol. Además se ha utilizado el agente antiviral aciclovir para tratar la otitis externa viral incluyendo herpes zoster.

Para controlar el proceso inflamatorio de la otitis externa, se han empleado agentes anti-inflamatorios que incluyen, por ejemplo, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona y fosfato sódico de dexametasona, normalmente
5 incluidos en las suspensiones de actuación tópica identificadas anteriormente. Se utilizan de forma más habitual, agentes antimicrobianos y anti-inflamatorios en combinación para tratar el trastorno causante, desencadenante, por ejemplo infección bacteriana, así como el propio proceso inflamatorio. También se
10 administran más habitualmente como suspensiones en forma de gotas para administración tópica al oído afectado. Para potenciar y proporcionar un suministro más uniforme de tales medicaciones al revestimiento epitelial del canal auditivo externo, se utilizan mechas, fabricadas de material absorbente tal como algodón, para introducir la suspensión en el canal auditivo. Sin
15 embargo, debido al exudado presente en formas purulentas de otitis externa, y al cerumen presente prácticamente en todas las afecciones inflamatorias, la alta tensión superficial resiste a la distribución uniforme de tales medicaciones por todo el canal auditivo externo.

El trastorno ótico más común, otitis media, es la causa principal de
20 pérdida auditiva en Estados Unidos y representa una minusvalía significativa que impide los procesos de aprendizaje de los niños. Véase Estrada (1997), *Infect. Med.* 14(3), 239-244. La otitis media supone más del 35% de todas las visitas de niños a pediatras cada año y representa más de 3,5 mil millones de dólares en los costes anuales sanitarios de Estados Unidos.

25 Durante los episodios de otitis media, las tensiones superficiales relativamente altas en la superficie de contacto aire/líquido localizada en el

revestimiento epitelial del lumen del tubo aumenta la presión de apertura necesaria para abrir este canal.

Los trastornos infecciosos típicamente óticos tales como otitis media se tratan con un curso de terapia antibiótica. Véase *The Merck Manual*, 17^a edición (1999), Sección 7, Capítulo 84. La administración sistémica de antibióticos generalmente requiere altas dosis iniciales y un intervalo de tiempo apreciable para conseguir los niveles terapéuticos en el oído. La aplicación sistémica de fármacos mediante las vías parenteral u oral, aunque alcanza finalmente la trompa de Eustaquio y el oído medio, puede tener efectos sistémicos adversos y, de forma más importante, no es especialmente eficaz en la liberación de una dosis concentrada de los fármacos aplicables cuando realmente se necesitan, directamente al tejido diana. Al mismo tiempo, la aplicación directa del fármaco se ha complicado por la anatomía de cámara sellada del oído medio.

Las combinaciones de agentes antibacterianos y anti-inflamatorios, formulados juntos en un vehículo farmacéuticamente aceptable, se han propuesto para aplicación tópica al oído, en diversas patentes y publicaciones incluyendo las citadas de forma individual a continuación.

Patente de Estados Unidos N° 6.395.746 de Cagle y col.

Patente de Estados Unidos N° 6.440.964 de Cagle y col.

Patente de Estados Unidos N° 6.509.327 de Cagle y col.

Patente de Estados Unidos N° 5.679.665 de Bergamini y col.

Patente de Estados Unidos N° 5.965.549 de Purwar y Goldman.

Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2001/0049366.

Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2002/0142999.

La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2002/0044920 describe el tratamiento de trastornos de oído inmuno-mediados
5 mediante la administración de un antagonista de TNF y un inhibidor de la síntesis de pirimidina con un esteroide, un compuesto anti-inflamatorio (por ejemplo, un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo también conocido como AINE o un inhibidor de COX-2), un compuesto citotóxico, un metabolito anti-neoplásico, o un agente antirreumático secundario.

10 La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2002/0076383 describe la administración de una composición en forma de un aerosol a través del canal auditivo externo, comprendiendo la composición un tensioactivo lipídico en una cantidad eficaz para disminuir la tensión superficial de una superficie de contacto aire/líquido sobre el revestimiento de tejido
15 epitelial, un agente de propagación y un propulsor, donde el agente de propagación se selecciona entre el grupo constituido por lípidos, esteroides, ácidos grasos, ésteres de colesterol, fosfolípidos, carbohidratos y proteínas, todos en forma de polvo. Se dice que la composición aumenta la permeabilidad del canal auditivo externo al tiempo que proporciona protección frente a la
20 aparición de otitis externa.

La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2002/0064503 describe la administración de una composición en forma de un aerosol a través de la vía respiratoria externa, en la que la composición comprende un tensioactivo lipídico en una cantidad eficaz para disminuir la
25 tensión superficial de una superficie de contacto aire/líquido sobre el revestimiento de tejido epitelial, y un agente de propagación seleccionado entre

el grupo constituido por esteroides, lípidos, ácidos grasos, ésteres de colesterol, fosfolípidos, carbohidratos y proteínas, todos en forma de polvo. Se dice que la composición aumenta la permeabilidad y la función de ecualización de la presión del lumen de la trompa de Eustaquio.

- 5 Las gotas en el oído se han contemplado como un tipo de formulación para inhibidores selectivos de COX-2, por ejemplo, en las patentes y publicaciones citadas individualmente a continuación.

Patente de Estados Unidos Nº 6.307.047 de Black y col.

Patente de Estados Unidos Nº 6.329.526 de Adams y col.

- 10 Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 2001/0041726.

Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 2001/0053764.

Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 2002/0010146.

Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 2002/0013318.

- Todas las patentes y publicaciones citadas anteriormente se incorporan
15 en este documento como referencia.

- A pesar de los recientes avances que se han realizado para entender las causas de los trastornos óticos, siguen sin poderse evitar y son difíciles de tratar eficazmente. Sería útil, por lo tanto, proporcionar procedimientos y composiciones eficaces para la prevención y tratamiento de trastornos óticos y
20 complicaciones relacionadas con los mismos.

- Muy pocos agentes antibacterianos tienen propiedades anti-inflamatorias, anestésicas, antipiréticas o analgésicas además de su actividad antibacteriana. Por lo tanto, el tratamiento de una afección infecciosa con un agente antibacteriano solo, típicamente no alivia la inflamación, dolor,
25 hinchazón, fiebre y otras complicaciones que a menudo acompañan a tal afección infecciosa. Estos problemas habitualmente no se resuelven totalmente

hasta que el organismo causante de la afección infecciosa se ha eliminado o reducido hasta una población subpatogénica por el agente antibacteriano.

El tratamiento de una afección infecciosa que tiene un componente inflamatorio con un agente anti-inflamatorio solo puede reducir la inflamación, hinchazón, dolor, fiebre y otras complicaciones, pero no trata la afección infecciosa subyacente.

Los recipientes de envases y dispositivos de suministro usados más comúnmente para composiciones destinadas a administración intramamaria para tratar o prevenir la mastitis en animales que producen leche así como para composiciones para administración ótica para tratar trastornos óticos están fabricados de materiales de plástico permeables al oxígeno, por ejemplo polietileno, polipropileno, etc. y mezclas de los mismos. El uso de recipientes de envases y dispositivos de suministro permeables al oxígeno para composiciones anti-mastitis y para composiciones para el tratamiento o prevención de trastornos óticos tiene serios problemas para la estabilidad química y/o física a largo plazo de una composición contenida en los mismos, si la composición comprende un ingrediente, por ejemplo, un medicamento activo o un excipiente, que es propenso a degradación oxidativa.

Aunque las referencias citadas anteriormente describen varias composiciones para el tratamiento de la mastitis o para el tratamiento de trastornos óticos, ninguno aborda el problema de proporcionar estabilidad química y/o física prolongada de una composición envasada en un recipiente permeable al oxígeno, donde la composición comprende un agente farmacéuticamente activo y/o excipiente que es propenso a degradación oxidativa. A pesar de los contenidos anteriores, en la técnica sigue existiendo una necesidad de composiciones farmacéuticas que tengan una o más de las

siguientes ventajas sobre las composiciones de la técnica anterior usadas en el tratamiento de la mastitis o trastornos óticos: (a) estabilidad química y/o física prolongada incluso cuando se envasan en recipientes y dispositivos de suministro permeables al oxígeno, particularmente cuando la composición

5 comprende un agente farmacéuticamente activo o excipiente que es propenso a degradación oxidativa, (b) eficacia frente a una amplia diversidad de organismos infecciosos, (c) tratamiento eficaz del componente inflamatorio, así como del componente infeccioso de la mastitis o de un trastorno ótico, (d) tratamiento eficaz del dolor, inflamación, fiebre, edema y componentes

10 infecciosos de la mastitis o trastornos óticos, (e) de irritación mínima a ausencia de irritación después de la administración de la composición, (f) suministro dirigido del agente o agentes activos a los sitios de infección, (g) rápida dispersabilidad de una composición anti-mastitis en leche y en los fluidos de las ubres para conseguir rápidamente niveles eficaces de medicamento en los

15 sitios de infección, (h) tiempos de eliminación en la leche cortos después de tratamiento de la mastitis para vacas en lactancia, (i) periodo para la extracción de la carne de la matanza de cero días después del tratamiento de la mastitis, (j) tiempos de retención de la leche cortos tras parir la vaca después de tratamiento de la mastitis de vaca seca, (k) rápida dispersabilidad de una

20 composición ótica en el medio húmedo ceroso de un oído para conseguir rápidamente niveles de medicamento eficaces en sitios de infección, (l) una disminución de la tensión superficial de la superficie de contacto de aire/líquido del tejido epitelial, aumentando la permeabilidad del canal auditivo, (m) un revestimiento protector para las membranas mucosas inflamadas del oído, (n)

25 mejora del índice terapéutico de un agente activo disminuyendo su toxicidad general y minimizando el riesgo de efectos sistémicos, (o) tiempo disminuido

- necesario para aliviar una afección infecciosa que tiene un componente inflamatorio, (p) reducción de los efectos secundarios, (q) potencial para administrar un dosis más baja de un agente activo proporcionando aún eficacia, y (r) potencial para administrar una dosis más alta de un agente antibacteriano
- 5 sin aumento de efectos secundarios.

SUMARIO DE LA INVENCION

- Actualmente se han desarrollado nuevos procedimientos de tratamiento y composiciones farmacéuticas que tienen algunos o todos los atributos ventajosos descritos anteriormente. En particular, se proporciona un nuevo
- 10 procedimiento de tratamiento y/o prevención de una afección infecciosa en un órgano que contiene fluidos que tiene un orificio exterior natural, por ejemplo una ubre de un animal que produce leche o un oído de un sujeto humano o animal. El procedimiento comprende administrar un agente antibacteriano al órgano por el orificio exterior y administrar en terapia de combinación con el
- 15 agente antibacteriano un segundo agente que es un agente anti-inflamatorio, un anestésico, un bloqueador del canal de sodio, un analgésico y/o un antipirético. El agente antibacteriano se administra en forma de una composición farmacéutica que comprende, además del agente antibacteriano, un vehículo que comprende (a) un aceite anfipático que es dispersable en agua
- 20 e insoluble en etanol, (b) cera microcristalina, y (c) un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable.

- Tal composición tiene una tensión entre superficies baja cuando se pone en contacto con un medio acuoso. Se cree, sin estar unidos por la teoría, que esta tensión entre superficies baja tiene como resultado la dispersión fácil de la
- 25 composición en los fluidos de las ubres tales como leche así como en el medio húmedo más ceroso de un oído. Por lo tanto, en un procedimiento preferido de

la invención, después de la administración al órgano que contiene fluidos, la composición se dispersa en el fluido.

Por ejemplo, el procedimiento puede comprender infusión intramamaria de tal composición para el tratamiento de la mastitis o de otras enfermedades de las ubres en un animal que produce leche, o infusión ótica de tal
5 composición para el tratamiento y/o prevención de trastornos óticos, y es eficaz en una amplia diversidad de trastornos infecciosos que implican una amplia diversidad de organismos infecciosos. El término "infusión" en este documento abarca cualquier operación en la que se hace que una composición líquida
10 fluya en el órgano que contiene fluidos por el orificio exterior, por ejemplo, el canal del pezón en el caso de infusión intramamaria o el canal auditivo externo en el caso de infusión ótica, independientemente de la escala de tiempo implicada. En el presente contexto, "infusión" e "inyección" son sustancialmente sinónimas. Por ejemplo, la composición puede administrarse por vía
15 intramamaria insertando la boquilla de la cánula de una jeringa de mastitis en el orificio externo de un canal del pezón e inyectando la composición a través de la boquilla en las ubres.

El segundo agente puede administrarse mediante una vía que es distinta de la vía de administración del agente antibacteriano. Como alternativa, ambos
20 agentes pueden administrarse mediante la misma vía, es decir, por el orificio exterior del órgano, por ejemplo el canal del pezón en el caso de una ubre o el canal auditivo externo en el caso de un oído. Cuando la administración se realiza por la misma vía, se prefiere que el segundo agente, así como el agente antibacteriano, se administren por infusión intramamaria o por infusión ótica en
25 forma de una composición líquida que comprende un vehículo como se ha descrito anteriormente. Se prefiere especialmente que el agente antibacteriano

y el segundo agente se administren en una única composición que contenga ambos agentes.

Por consiguiente, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo que comprende (a) un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, (b) cera microcristalina, y (c) un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable. El vehículo tiene disperso en su interior de forma estable un agente antibacteriano en una cantidad eficaz desde el punto de vista antibacteriano y un segundo agente que es un agente anti-inflamatorio, un anestésico, un bloqueador del canal de sodio, un analgésico, agentes antiedémicos, y/o un antipirético en una cantidad terapéuticamente eficaz.

En una realización, el agente antibacteriano, el segundo agente y/o un excipiente en la composición es propenso a degradación oxidativa, y la composición muestra estabilidad química y/o física prolongada cuando se envasa en un recipiente o dispositivo de suministro que tiene una pared permeable al oxígeno.

La nueva composición tiene una tensión entre superficies baja en fluidos acuosos, aumentando por tanto la dispersabilidad de la composición en la leche y en los fluidos de las ubres, en comparación con una formulación de base oleosa convencional. Esto da como resultado una distribución rápida de la composición por toda la ubre y por lo tanto permite que el agente antibacteriano y/o el segundo agente alcancen rápidamente el tejido infectado, proporcionando un nivel eficaz del medicamento en un sitio de infección. La tensión entre superficies de una composición en un fluido acuoso determina la energía necesaria para la dispersión y propagación de la composición en el fluido, así como la energía necesaria para que una partícula suspendida en la

composición atraviese el límite entre superficies del aceite/leche o aceite/fluido de las ubres.

La tensión entre superficies baja de la composición también aumenta la dispersabilidad de la composición en el medio húmedo ceroso del oído, en
5 comparación con una composición convencional. La distribución rápida resultante de la composición por todas las membranas mucosas y la cera que contiene lípidos del canal auditivo permite que el agente antibacteriano y/o el segundo agente alcancen rápidamente el tejido infectado, proporcionando un nivel eficaz del medicamento en el sitio de infección. Tal composición también
10 puede producir un revestimiento protector para las membranas mucosas inflamadas del oído.

La terapia de combinación de acuerdo con la invención proporciona tratamiento eficaz para los componentes tanto infeccioso como inflamatorio de una afección infecciosa, y puede reducir el tiempo necesario para resolver la
15 afección infecciosa y la inflamación asociada. Preferiblemente, el procedimiento o composición proporciona tratamiento eficaz y/o prevención del dolor, inflamación, fiebre, hinchazón, edema, rojez, calor, secreciones de mucus o secreciones mucosas/catarrales aumentadas, anorexia, atenuación sensorial, pérdida de función orgánica o sistémica, así como de los componentes
20 infecciosos asociados con mastitis o infecciones óticas.

La inflamación asociada a una afección infecciosa puede inhibir que un agente antibacteriano alcance eficazmente el sitio de infección. El uso de un inhibidor selectivo de COX-2 en terapia de combinación con un agente antibacteriano reduce la inflamación asociada a una afección infecciosa y
25 puede dar como resultado una mejora de la capacidad del agente antibacteriano para alcanzar eficazmente el sitio de infección.

Ciertos agentes antibacterianos, aún siendo muy eficaces frente a bacterias infecciosas, están asociados a un riesgo de efectos secundarios no deseables, tales como rojez transitoria, hinchazón e inflamación. Las dosificaciones aceptables de algunos agentes antibacterianos pueden limitarse
5 en la práctica por la necesidad de minimizar el riesgo de tales efectos secundarios. El procedimiento de terapia de combinación de la presente invención minimiza estos riesgos, proporcionando de este modo un tratamiento mejorado de mastitis y afecciones óticas.

Se cree, sin estar unidos por la teoría, que ciertos agentes
10 antibacterianos, cuando se administran a ciertos sujetos, pueden promover la liberación de endotoxinas que a su vez provocan una respuesta mediada por TNF_α (factor de necrosis tumoral alfa), y se cree también que tal respuesta puede bloquearse o mitigarse por el inhibidor selectivo de COX-2.

La terapia de combinación de acuerdo con la invención puede posibilitar
15 la administración de una dosis más baja de un agente terapéutico proporcionando aún eficacia. Además, la administración local del agente antibacteriano, y opcionalmente el segundo agente, de acuerdo con la invención, proporciona un suministro dirigido al sitio de la infección y/o inflamación.

20 La terapia de combinación como se proporciona en este documento, puede mejorar el índice terapéutico del agente activo disminuyendo su toxicidad general y minimizando el riesgo de sucesos secundarios sistémicos. El índice terapéutico es una medida del margen entre una dosis terapéuticamente eficaz y una dosis tóxica de un fármaco y se expresa
25 típicamente como la proporción de DL_{50} (una dosis letal para el 50% de una

población) a DE_{50} (una dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población).

Cuando se administran por infusión intramamaria, por ejemplo en el tratamiento de la mastitis, los procedimientos y composiciones preferidos
5 pueden tener ventajas adicionales. Por ejemplo, un procedimiento preferido posibilita tiempos de eliminación en la leche adecuadamente cortos. El tiempo de eliminación en la leche para una vaca en lactancia es el periodo de tiempo desde la administración de un tratamiento para la mastitis hasta la reanudación de la producción de leche comercializable. Después de tal administración, la
10 concentración de agente o agentes activos en la leche debe estar en un nivel aceptable para el cuerpo regulador apropiado antes de que la leche se considere adecuada para el consumo humano. Un tiempo corto de eliminación en la leche adecuado reduce las pérdidas económicas a un lechero provocadas por el brote de la mastitis.

15 Como alternativa o además, un procedimiento preferido posibilita un bajo tiempo de retención de la leche después del parto de una vaca y después del tratamiento de la mastitis en vacas secas, sin residuos de agente activo en la descendencia.

Como alternativa o además, un procedimiento preferido posibilita un
20 período para la extracción de la carne de la matanza de cero días después del tratamiento de la mastitis. Este atributo es especialmente importante ya que permite al granjero disponer de una vaca tratada en cualquier momento que sea financieramente ventajoso, en lugar de tener que conservar y alimentar la vaca durante una cantidad especificada de tiempo después de su tratamiento.

25 El término "tratamiento" en este documento incluye administración de un agente terapéutico a un animal que no está en lactancia, por ejemplo una vaca

seca, que aún no muestra signos clínicos de mastitis, pero que está en riesgo de desarrollar mastitis clínica. Por lo tanto, la invención proporciona un procedimiento para reducir el riesgo de desarrollar mastitis clínica en un futuro animal en lactancia con tal riesgo, comprendiendo el procedimiento la
5 administración intramamaria al animal de un agente antibacteriano en terapia de combinación con un segundo agente como se define en este documento, en cantidades terapéuticamente eficaces de cada uno.

En una realización preferida, sin embargo, la terapia de combinación de acuerdo con la invención se administra a un animal que produce leche que
10 tiene signos clínicos de mastitis. Por lo tanto, la invención proporciona un procedimiento para tratar la mastitis clínica en un animal que produce leche, comprendiendo el procedimiento la administración intramamaria al animal de un agente antibacteriano en terapia de combinación con un segundo agente como se define en este documento, en cantidades terapéuticamente eficaces
15 de cada uno.

Cuando se administran por infusión ótica, por ejemplo en el tratamiento de trastornos infecciosos del oído, los procedimientos y composiciones preferidos pueden tener otras ventajas. Por ejemplo, un procedimiento preferido aumenta la permeabilidad del canal auditivo y por lo tanto reduce la
20 resistencia a la conducción del sonido, mejorando la claridad y sensibilidad de la audición.

Como alternativa o además, un procedimiento preferido proporciona un recubrimiento en el revestimiento epitelial del oído que protege frente a efectos nocivos del agua y de toxinas, irritantes y materiales antigénicos que lleva el
25 agua, y ayuda a prevenir trastornos óticos.

Un beneficio adicional de los procedimientos y composiciones de la invención, para uso intramamario u ótico, es que permiten el suministro dirigido de al menos el agente antibacteriano en el sitio de infección y/o inflamación. Cuando se usa una composición de la invención que comprende tanto un
5 agente antibacteriano como un segundo agente definido en este documento, se proporciona el suministro dirigido de ambos agentes en el sitio de infección y/o inflamación.

Un beneficio adicional más de las composiciones preferidas, para la administración intramamaria u ótica, es que provocan una irritación mínima o
10 ninguna irritación después de la administración.

Otro beneficio adicional más de una composición de la invención es la estabilidad física mejorada cuando se compara con composiciones oleosas y acuosas convencionales, por ejemplo en virtud de una capacidad de resuspensión mejorada. Se ha demostrado que una composición de la
15 invención provoca floculación de ciertos fármacos, mejorando de esta manera la capacidad de resuspensión y eliminando el problema del apelmazamiento de la suspensión y el posible suministro de una dosis subpotente o no eficaz.

Se proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de la invención. El procedimiento comprende mezclar, en
20 cualquier orden adecuado, un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, cera microcristalina, un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable, un agente antibacteriano, y un segundo agente definido en este documento, proporcionando la composición, teniendo tal composición preferiblemente una estabilidad química y/o física prolongada
25 como se ha descrito en este documento.

Por tanto, la presente invención proporciona soluciones para varios problemas permanentes en la técnica y tiene una o más ventajas sobre los procedimientos y composiciones de la técnica anterior. Otras características, ventajas y beneficios de la invención serán obvios a partir de la descripción que se muestra a continuación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de una afección infecciosa en un órgano que contiene fluidos que tiene un orificio exterior natural, comprendiendo el procedimiento administrar un agente antibacteriano al órgano por el orificio exterior y administrando en terapia de combinación con el mismo un segundo agente definido en este documento; en el que el agente antibacteriano se administra en forma de una composición farmacéutica que comprende el agente antibacteriano y un vehículo que comprende (a) un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, (b) cera microcristalina, y (c) un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable. La invención también proporciona el uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una afección infecciosa en un órgano que contiene fluidos que tiene un orificio exterior natural. La invención también proporciona una composición para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una afección infecciosa en un órgano que contiene fluidos que tiene un orificio exterior natural.

Se entenderá que la referencia en este documento a procedimientos que implican y a composiciones que comprenden "un agente antibacteriano" abarca tales procedimientos y composiciones en los que se usa más de un agente antibacteriano. Además, más de un agente anti-inflamatorio, anestésico,

antipirético, bloqueador del canal de sodio, antiedémico, y/o agente analgésico puede formar opcionalmente el “segundo agente” de este documento.

Una “afección infecciosa” en este documento incluye cualquier enfermedad, trastorno o afección mediado por una bacteria patogénica o que
5 es sensible de otra manera al tratamiento con un agente antibacteriano tal como un fármaco antibiótico, esté o no acompañado de dolor, fiebre, hinchazón o inflamación. La invención está, sin embargo, especialmente pensada para tales afecciones que tienen un componente de dolor, fiebre, hinchazón o inflamación.

10 Un órgano que contiene fluidos como se contempla en este documento incluye un órgano mamario, por ejemplo una ubre de un animal que produce leche tal como una vaca, una cabra o una oveja. Un “animal que produce leche” puede ser una hembra de cualquier especie de mamíferos pero preferiblemente es un animal criado para el propósito de proporcionar leche,
15 por ejemplo, una vaca, una cabra o una oveja, y abarca tales animales estén o no en el período de lactancia en el momento de la afección infecciosa o en el momento de tratamiento. El orificio exterior natural del órgano mamario es el orificio del canal del pezón. Un órgano que contiene fluidos también incluye un oído de un sujeto humano o animal. El orificio exterior natural del oído es el
20 orificio del canal auditivo externo.

La expresión “cantidad eficaz desde el punto de vista antibacteriano” como se usa en este documento se refiere a una cantidad de un agente antibacteriano que es suficiente, cuando se administra por el procedimiento de la invención, para reducir, aliviar, prevenir, o retardar la aparición de uno o más
25 síntomas de una afección infecciosa que se está tratando, o para reducir la cantidad y/o actividad de un organismo causante.

La expresión "terapia de combinación" en este documento significa un régimen de tratamiento en el que el agente antibacteriano y el segundo agente se administran individualmente o juntos de tal forma que se proporciona un efecto beneficioso de la co-acción de estos agentes terapéuticos. Tal efecto
5 beneficioso puede incluir, pero sin limitación, co-acción farmacocinética o farmacodinámica de los agentes terapéuticos. Por ejemplo, la terapia de combinación puede posibilitar la administración de una dosis de uno o ambos agentes más baja de la que se administraría normalmente durante la monoterapia, disminuyendo de esta manera el riesgo o incidencia de los
10 efectos adversos asociados con dosis superiores. Como alternativa, la terapia de combinación puede dar como resultado un efecto terapéutico aumentado en la dosis normal de cada uno de los agentes en la monoterapia. La "terapia de combinación" en este documento no pretende abarcar la administración de dos o más agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia
15 separados que den como resultado casual o arbitrariamente un tratamiento secuencial o simultáneo.

Típicamente, la administración del agente antibacteriano y del segundo agente se realiza durante un periodo de tiempo definido (normalmente minutos, horas, días o semanas dependiendo de la combinación seleccionada). Estos
20 agentes terapéuticos pueden administrarse de manera secuencial, es decir, en momentos diferentes, típicamente separados por no más de aproximadamente 24 horas, o de manera sustancialmente simultánea.

Cuando se administran simultáneamente, el agente antibacteriano y el segundo agente pueden administrarse en formas de dosificación separadas o
25 en coformulaciones, es decir, en una forma de dosificación única. Cuando los dos agentes se administran secuencialmente o en formas de dosificación

separadas, el segundo agente puede administrarse por cualquier vía adecuada y en cualquier forma de dosificación farmacéuticamente aceptable, por ejemplo por una vía y/o en una forma de dosificación diferente de la usada para el agente antibacteriano. Como alternativa, el segundo agente, como el agente antibacteriano, puede dispersarse en un vehículo que comprende (a) un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, (b) cera microcristalina, y (c) un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable y se administra mediante el orificio exterior natural del órgano que contiene fluidos. En una realización preferida, ambos agentes se co-dispersan en el mismo vehículo y se administran en una operación única.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en este documento se refiere a una cantidad de un agente activo que es suficiente, cuando se administra mediante el procedimiento de la invención, para reducir, aliviar, prevenir o retardar la aparición de uno o más síntomas de una afección a tratar, o para reducir la cantidad y/o la actividad de un organismo causante. La expresión "en cantidades terapéuticamente eficaces de cada uno" significa que cuando se administran en terapia de combinación de acuerdo con el procedimiento de la invención, la cantidad del agente antibacteriano y la cantidad del segundo agente son suficientes para proporcionar tanto un efecto antibacteriano como un efecto seleccionado entre efectos anti-inflamatorio, anestésico, bloqueador de los canales de sodio, anti-edémico, analgésico, y/o antipirético. Tales cantidades pueden ser iguales, superiores o menores que la cantidad de agente antibacteriano o que la cantidad del segundo agente que son terapéuticamente eficaces cuando se usan en monoterapia.

El "segundo agente" en este documento es un agente farmacéutico activo que tiene propiedades anti-inflamatorias, anestésicas, anti-edémicas,

analgésicas, bloqueadoras del canal de sodio, y/o antipiréticas. Preferiblemente tal agente muestra al menos un efecto anti-inflamatorio cuando se administra de acuerdo con la invención.

La composición farmacéutica que comprende el agente antibacteriano y,
5 en ciertas realizaciones, el segundo agente, es una composición líquida inyectable o infundible, por ejemplo una composición adaptada para infusión intramamaria u ótica, que tiene el agente o agentes dispersados en un vehículo como se ha descrito en este documento. El término "dispersado" en el presente contexto significa disuelto (es decir, dispersado molecularmente) o dispersado
10 coloidalmente, por ejemplo en forma de una emulsión o suspensión. Típicamente, al menos uno de los agentes terapéuticos se suspende en forma de particulado sólido en el vehículo.

El vehículo comprende tres ingredientes esenciales, opcionalmente junto con ingredientes adicionales.

15 El primero de los ingredientes esenciales es un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol. Un "aceite anfipático" se define como una sustancia que tiene una estructura molecular con una región claramente polar y una región claramente no polar. Estructuralmente, estas dos regiones del aceite anfipático están lo suficientemente alejadas como para que
20 las propiedades únicas de cada una de las dos regiones estén claramente separadas. La expresión "insoluble en etanol" significa que el aceite anfipático es esencialmente insoluble en etanol a 20°C.

El segundo ingrediente esencial del vehículo es cera microcristalina.

El tercer ingrediente esencial del vehículo es un excipiente no acuoso
25 farmacéuticamente aceptable. Tal excipiente es típicamente un aceite, como se describe con más detalle a continuación en este documento.

La selección de los componentes del vehículo es importante para proporcionar una composición que, después de la administración al órgano que contiene fluidos, se disperse en el fluido. Se cree, sin estar ligados por la teoría, que tal dispersión en el fluido dentro del órgano da como resultado un suministro dirigido del agente antibacteriano y, opcionalmente, del segundo agente, al sitio de infección en el órgano.

Cuando el procedimiento de la invención comprende inyección o infusión de la composición en una ubre mediante el canal del pezón, un procedimiento descrito en este documento como "infusión intramamaria", independientemente de la escala de tiempo implicada, puede proporcionar un tratamiento eficaz de la mastitis, de otras enfermedades de las ubres, y/o de una afección asociada con una enfermedad mamaria.

Cuando el procedimiento de la invención comprende inyección o infusión de la composición en el oído por el canal auditivo externo, un procedimiento descrito en este documento como "infusión ótica", independientemente de la escala de tiempo implicada, puede proporcionar un tratamiento eficaz y/o prevención de un trastorno ótico y/o de una complicación asociada con el mismo. El sujeto que padece tal trastorno ótico o complicación asociada con el mismo puede ser un ser humano, un animal de compañía, un caballo, ganado de granja o similar.

Los ejemplos de tales trastornos óticos incluyen, pero sin limitación, otitis externa (infecciones del oído externo), otitis media (infecciones del oído medio), incluyendo formas aguda, secretora, serosa y crónica de otitis media, otorrea (otitis media con ruptura de tímpano que provoca efusión), mastoiditis aguda, infecciones relacionadas con procedimientos quirúrgicos óticos (tales como timpanostomía y similares), otosclerosis, otalgia, dolor ótico, inflamación ótica,

hemorragia ótica, síndrome de Lermoyez, enfermedad de Meniere, neuritis vestibular, vértigo posicional paroxismal benigno, herpes zoster oticus, síndrome de Ramsay Hunt, neuritis viral, ganglionitis, herpes geniculado, laberintitis, incluyendo laberintitis purulenta y laberintitis endolinfática viral, 5 fístulas perilinfáticas, presbiacusia, ototoxicidad inducida por fármacos, neuromas acústicos, aerotitis media, miringitis infecciosa, miringitis bullosa, neoplasma ótico, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, otros cánceres óticos, afecciones óticas pre-cancerosas, paragangliomas no cromafínicos, quimiodectomas, tumores del glomo de la 10 yugular, tumores del glomo del tímpano, pericondritis, dermatitis eccematoide aural, otitis externa maligna, hematoma subpericondrial, ceruminomas, cerumen impactado, quistes sebáceos, osteomas, queloides, tinnitus, vértigo, infección de membrana timpánica, timpanitis, furúnculos óticos, petrositis, pérdida de audición conductiva y sensorineural, absceso epidural, trombosis 15 del seno lateral, empiema subdural, hidrocefalo otítico, síndrome de Dandy, miringitis bullosa, otitis externa difusa, cuerpos extraños, queratosis obturante, otomicosis, traumatismo, barotitis media aguda, obstrucción aguda de la trompa de eustaquio, una complicación asociada con cualquiera de las infecciones anteriores (tales como pérdida de audición, absceso cerebral, 20 fiebre, colesteatomas, calcificación del oído medio e interno, tímpano roto, meningitis, parálisis facial y similares), otalgia postquirúrgica y similares.

El procedimiento de la invención es particularmente adecuado para el tratamiento de otitis externa, otitis media, otorrea, e infecciones que tienen un componente inflamatorio que están relacionadas con un procedimiento 25 quirúrgico ótico.

En una realización, el trastorno ótico es neoplasia. Los ejemplos de tal neoplasia incluyen, pero sin limitación, neoplasia ótica, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, otitis externa maligna, paraganglioma no cromafínico maligno, tumor maligno de la yugular, tumor maligno del glomo del tímpano, una afección ótica pre-cancerosa y similares.

La terapia de combinación del agente antibacteriano junto con el segundo agente proporciona opciones de tratamiento mejoradas en comparación con la administración del agente bacteriano o el segundo agente solos. Como se ha indicado anteriormente, el agente antibacteriano se dispersa en un vehículo que comprende (a) un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, (b) cera microcristalina, y (c) un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable, y se administra por ejemplo por infusión intramamaria u ótica, mientras que el segundo agente se formula en cualquier forma de dosificación farmacéutica aceptable de liberación inmediata o de liberación sostenida. Las formas de dosificación adecuadas para el segundo agente incluyen, pero sin limitación, una suspensión, solución, emulsión, comprimido, cápsula, píldora, polvo, gránulos, elixir, tinte, jarabe, pastilla, gragea, gel, pomada, pasta fácil de untar, suspensión, pulverizador en aerosol, gotas en el oído, gotas nasales, gotas en el ojo, supositorio, implante y similares, y pueden administrarse mediante cualquier vía incluyendo, pero sin limitación, oral, incluyendo peroral e intraoral, por ejemplo, sublingual, bucal, etc.; parenteral, por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, intra-articular, intradérmica, intraespinal, intraesternal, intramedular, intrasinovial, intratecal, intracardiaca, intraventricular, intracapsular, intracraneal, etc.; intramamaria, tópica, transdérmica, intranasal, ótica, mucosal, rectal, intravaginal, pulmonar y similares.

- Preferiblemente, el segundo agente se formula en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y tanto el agente antibacteriano como el segundo agente se administran en el mismo órgano que contiene fluidos, por ejemplo por infusión intramamaria u ótica. Un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable es uno que no tiene un efecto nocivo o tóxico inaceptable en el animal cuando se administra como componente de una composición en una cantidad necesaria en este documento. Ningún ingrediente excipiente de tal portador o vehículo reacciona de manera nociva con otro excipiente o con el agente o agentes terapéuticos de la composición.
- 10 Opcionalmente, la administración de los agentes terapéuticos descritos anteriormente puede tener lugar en combinación adicional con otros agentes biológicamente activos y terapias sin fármacos. Por ejemplo, para el tratamiento de una afección ótica cancerosa o pre-cancerosa (tal como neoplasia ótica, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células
- 15 basales, otitis externa maligna, paraganglioma no cromafínico maligno, tumor de la yugular maligno, tumor maligno del glomo del tímpano, una afección ótica pre-cancerosa y similares) puede añadirse un agente antineoplásico a una terapia de combinación de la invención. Tales agentes antineoplásicos adecuados incluyen, pero sin limitación, anastrozol, carbonato cálcico,
- 20 capecitabina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, eflornitina, etopósido, exemestano, fluoximestrina, gemcitabina, goserelina, irinotecán, cetoconazol, letrozol, leucovorina, levamisol, megsetrol, paclitaxel, raloxifeno, ácido retinoico, selenio (selenometionina), sulindac sulfona, tamoxifeno, tiotepa, topotecán, toremifeno, vinblastina, vincristina, vinorelbina, y similares, y
- 25 combinaciones de los mismos.

En todas las realizaciones de la invención, al menos el agente antibacteriano se administra localmente. Un requisito esencial para una terapia exitosa de una afección infecciosa local tal como mastitis es que el agente antibacteriano debe alcanzar el sitio de infección a una concentración cerca o superior a la concentración mínima inhibidora y tal concentración debe mantenerse durante un cierto tiempo mínimo. Hay diferencias significativas entre agentes antibacterianos en su capacidad para alcanzar un sitio de infección en, por ejemplo, una ubre, y estas son mayores que las diferencias en sus actividades antibacterianas intrínsecas. Una ventaja de la administración local de acuerdo con la invención es que el agente antibacteriano y, preferiblemente, el segundo agente, se dirigen preferentemente a su sitio de acción, dando como resultado una aparición más rápida de la acción terapéutica y un suministro más completo al sitio de infección, en comparación con otras vías de administración tales como las vías intramuscular, subcutánea y oral. La administración local puede permitir que la dosis terapéutica total para un efecto dado se disminuya y evite el efecto hepático de primer paso. Además, la administración local disminuye o elimina los efectos secundarios, especialmente los ligados a uno o ambos agentes activos, en sitios diferentes del sitio de infección. La administración local de un agente activo también puede mejorar su índice terapéutico disminuyendo su toxicidad general y minimizando el riesgo de efectos sistémicos no deseados. La invención proporciona, en una realización adicional, una composición farmacéutica adaptada para la infusión intramamaria, que comprende un vehículo que comprende (a) un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, (b) cera microcristalina, y (c) un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable; teniendo el vehículo dispersado de forma estable en el mismo un

agente antibacteriano en una cantidad eficaz desde el punto de vista antibacteriano y un segundo agente como se ha definido en este documento en una cantidad terapéuticamente eficaz. Tal composición es adecuada para administración única proporcionando terapia de combinación de acuerdo con el
5 procedimiento de la invención.

Preferiblemente, tal composición disminuye la alta tensión superficial de la superficie de contacto de aire/líquido de los tejidos epiteliales asociados con un trastorno ótico, para aumentar la permeabilidad del canal auditivo. Una disminución en la tensión superficial de la superficie de contacto de aire/líquido
10 del revestimiento epitelial puede minimizar la acumulación de fluidos, y en algunos casos puede posibilitar la evacuación de fluidos que se mantienen en el canal debido a las elevadas tensiones superficiales del mismo, y/o puede permitir la separación de las paredes epiteliales proximales y opuestas del canal auditivo (normalmente acercadas entre sí debido a la elevada tensión
15 superficial de los tejidos) mejorando por tanto la conducción del sonido. La expresión "aumento de la permeabilidad" como se usa en este documento se refiere a la apertura, y a la reducción o eliminación del bloqueo, del canal auditivo para formar un conducto abierto. La resistencia a la conducción de los sonidos resulta de la reducción del volumen, obstrucción parcial, u oclusión
20 completa del canal auditivo debido a la hinchazón de las paredes epiteliales como resultado de la inflamación, la acumulación de cantidades aumentadas de cerumen secretado después, y/o la recolección de fluidos dentro del mismo, incluyendo fluidos que contienen productos de residuo de la respuesta inmune o agua exógena.

25 En una realización particular de la invención, un ingrediente de la composición (el agente antibacteriano y/o el segundo agente y/o un ingrediente

excipiente) es propenso a degradación oxidativa. Tal composición muestra una estabilidad química y/o física prolongada incluso cuando se envasa en un recipiente o dispositivo de suministro permeable al oxígeno. En este documento la expresión "estabilidad química y/o física prolongada" significa que una
5 composición de la presente realización tiene una estabilidad química y/o física superior que una composición de referencia que comprende el mismo medicamento a la misma concentración. Una "composición de referencia" en el presente contexto significa una composición que carece de uno de ellos o tanto del aceite anfipático como de la cera microcristalina, pero que por lo demás es
10 similar a la composición de la invención.

Los recipientes o dispositivos de suministro permeables al oxígeno pueden estar fabricados de cualquier material termoplástico adecuado. Los ejemplos de tales materiales incluyen, pero sin limitación, polímeros y copolímeros de poliestireno, poliacrilonitrilo, poli(cloruro de vinilo) y
15 particularmente poliolefinas. Las poliolefinas incluyen, por ejemplo, polietileno, polipropileno, polibutenos, poliisoprenos, polipentenos, copolímeros de los mismos y mezclas de los mismos.

Las composiciones para administración intramamaria se envasan comúnmente en jeringas que se proporcionan con una boquilla de cánula para
20 la inserción en el pezón para permitir la extrusión de la composición directamente en la glándula mamaria mediante el canal del pezón. Las formulaciones de suspensión intramamaria se preparan generalmente en vehículos densos para evitar que las partículas de fármaco se depositen en la boquilla de cánula, lo que puede provocar el taponamiento de la boquilla dando
25 como resultado una expulsión incompleta de la composición.

Las cefalosporinas son una clase de sustancias antibacterianas, muchas de las cuales tienen un amplio espectro de actividad frente a bacterias tanto gram positivas como gram negativas.

En un esfuerzo prematuro del presente solicitante de desarrollar una
5 suspensión intramamaria de la cefalosporina ceftiofur, se suspendieron 12,5 mg/ml de clorhidrato de ceftiofur en un vehículo espeso que comprende 20 mg/ml de monoestearato de glicerilo en aceite de cacahuete. Aunque es clínicamente eficaz, la potencia de esta composición cae por debajo del 90% de la marcada en la etiqueta después de su almacenamiento durante menos de
10 18 meses a temperatura ambiente cuando se envasa en jeringas de polietileno. Se determinó que la degradación oxidativa del clorhidrato de ceftiofur era la causa principal de esta disminución de la potencia. Una vida útil a temperatura ambiente en la que al menos el 90% de la potencia marcada en la etiqueta se mantiene durante un mínimo de 24 meses se desea para una suspensión
15 intramamaria.

Varias composiciones de suspensión de clorhidrato de ceftiofur se prepararon después en una diversidad de vehículos espesos y se envasaron en jeringas de polietileno permeables al oxígeno. Se fabricaron formulaciones de clorhidrato de ceftiofur a una concentración de 12,5 mg/ml. Todos los
20 vehículos estaban basados en aceite de semilla de algodón, con los siguientes componentes adicionales:

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

- 6) 2,5 mg/ml de Coagulan™ GP-1.
- 7) 10 mg/ml de cera microcristalina + 5 mg/ml de Hydrofol Glycerides™ T 57L.
- 8) 30 mg/ml de Drewpol™ 10-10-S.
- 5 9) 15 mg/ml de mezcla de cera de abejas.
- 10 10) 60 mg/ml de Drewpol™ 10-10-S.
- 11) 10 mg/ml de mezcla de cera de abejas + 50 mg/ml de Labrafil™ M-1944CS.
- 12) 100 mg/ml de cera microcristalina + 1,0 mg/ml de galato de propilo.
- 13) 70 mg/ml de cera microcristalina + 100 mg/ml de Labrafil™ M-1944CS.
- 14) 70 mg/ml de cera microcristalina + 100 mg/ml de Labrafil™ M-1944CS + 0,2 mg/ml de hidroxitolueno butilado.
- 15) 70 mg/ml de cera microcristalina + 50 mg/ml de Labrafil™ M-1944CS + 1,0 mg/ml de galato de propilo.
- 15 16) 70 mg/ml de cera microcristalina + 50 mg/ml de Labrafil™ M-1944CS + 0,2 mg/ml de hidroxitolueno butilado.
- 17) 50 mg/ml de cera microcristalina + 1,0 mg/ml de galato de propilo.
- 18) 100 mg/ml de cera microcristalina + 100 mg/ml de Labrafil™ M-1944CS + 1,0 mg/ml de galato de propilo.
- 20 19) 100 mg/ml de cera microcristalina + 100 mg/ml de Labrafil™ M-1944CS + 0,2 mg/ml de hidroxitolueno butilado.
- 20) 100 mg/ml de cera microcristalina + 50 mg/ml de Labrafil™ M-1944CS + 1,0 mg/ml de galato de propilo.
- 21) 100 mg/ml de cera microcristalina + 50 mg/ml de Labrafil™ M-1944CS + 0,2 mg/ml de hidroxitolueno butilado.
- 25

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

Labrafil™ M-1944CS es un aceite anfipático que es dispersable en agua y es básicamente insoluble en etanol a 20°C. Gelucire™ 62/05 y Gelucire™ 33/01 son excipientes básicamente inertes derivados de grasas y aceites de calidad alimenticia hidrogenados naturales. Lexemul™ AR es un monoestearato de glicerilo auto emulsionante catiónico estable a ácidos. “Mezcla de cera de abejas” se refiere a una mezcla que contiene cera de abejas blanca, cera de carnauba y cera de candelilla. Coagulan™ GP-1 es una diamida de ácido *N*-acil glutámico, un agente de gelatinización de aminoácidos para aceite. Drewpol™ es un glicérido modificado.

Más sorprendentemente, se descubrió que después de almacenamiento durante 24 meses a temperatura ambiente en jeringas de polietileno permeables al oxígeno, sólo las composiciones de clorhidrato de ceftiofur que comprenden tanto Labrafil™ M-1944CS como cera microcristalina proporcionaron formulaciones que mantuvieron al menos el 90% de la potencia marcada. Las vidas útiles estimadas a temperatura ambiente para las formulaciones de clorhidrato de ceftiofur que comprenden tanto Labrafil™ M-1944CS como cera microcristalina en aceite de semilla de algodón fueron de 2,4 a 3,7 veces superiores que las vidas útiles estimadas a temperatura ambiente de formulaciones comparables que no contenían Labrafil™ M-1944CS. Adicionalmente, aunque una composición de clorhidrato de ceftiofur que comprende Labrafil™ M-1944CS y mezcla de cera de abejas en aceite de semilla de algodón, almacenada a temperatura ambiente, tuvo una potencia de menos del 90% después de almacenamiento durante 24 meses en jeringas de polietileno permeables al oxígeno a temperatura ambiente, una formulación de

clorhidrato de ceftiofur de viscosidad comparable que comprende Labrafil™ M-1944CS y cera microcristalina en aceite de semilla de algodón mostró una potencia de más del 90% de la marcada después de 24 meses en las mismas condiciones de almacenamiento.

- 5 Las composiciones que comprenden una cefalosporina, un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, cera microcristalina y un vehículo no acuoso, además de proporcionar estabilidad química y/o física prolongada, también pueden proporcionar eficacia frente a una amplia diversidad de organismos infecciosos, dispersión rápida de la
- 10 composición en la leche y fluidos de las ubres para conseguir rápidamente niveles eficaces de medicamento en el sitio de infección, tiempos de eliminación en la leche cortos para vacas en lactancia, un periodo para la extracción de la carne de la matanza de cero días, tiempos de retención de la leche cortos después del parto de la vaca después de tratamiento de vaca
- 15 seca, e irritación mínima o ausente después de la administración.

- Los agentes antibacterianos aplicables para su uso de acuerdo con la invención incluyen cualquiera de tales agentes que son eficaces para el tratamiento y/o prevención de trastornos mamarios y/o trastornos óticos y/o complicaciones asociadas a los mismos. Los agentes antibacterianos
- 20 adecuados incluyen, pero sin limitación, agentes antibacterianos beta-lactama tales como agentes de tipo penicilina natural y sintética incluyendo penicilinas tipo penam (tales como bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, coxacilina, nafcilina, meticilina, oxacilina, amoxicilina, temocilina, ticarcilina y similares), penicilinas estables a penicilinasas, acilamino y carboxipenicilinas (tales como
- 25 piperacilina, azlocilina, mezlocilina, carbenicilina, temocilina, ticarcilina y similares), y penicilinas de espectro más amplio (tales como estreptomicina,

neomicina, framiketina, gentamicina, apramicina, amicacina, espectinomina, amoxicilina, ampicilina y similares), cefalosporinas, macrólidos (tales como tilosina, tilmicosina, aivlosina, eritromicina, azitromicina, espiramicina, josamicina, quitasamicina y similares), lincosamidas (tales como lincomicina, 5 clindamicina, pirlimicina y similares), pleuromutilinas (tales como tiamulina, valnemulina y similares), polipéptidos, glicopéptidos (tales como vancomicina y similares), polimixinas (tales como polimixina B, polimixina E y similares), sulfonamidas (tales como sulfametazina, sulfadiazina, sulfadiazina de plata, sulfatroxazol, sulfametoxipiridazina, sulfanilamida, sulfametoxazol, sulfisoxazol, 10 sulfametizol, mafenida y similares, solos o en combinación con trimetoprim), cloranfenicol, tiamfenicol, florfenicol, agentes de tipo tetraciclina (tales como tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, domeclociclina, doxiciclina, minociclina y similares), quinolonas y fluoroquinolonas (tales como ciprofloxacina, enoxacina, grepafloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, 15 norfloxacina, ofloxacina, esparfloxacina, trovafloxacina, cinocacina, ácido nalidíxico y similares), tiamulina, colistina, meropenem, sulbactama, tazobactama, metaciclina, pirimetamina, sulfacetamida, oxazolidinonas, por ejemplo, eperezolid, linezolid, *N*-((5*S*)-3-(3-fluoro-4-(4-(2-fluoroetil)-3-oxi-1-piperazinil)fenil-2-oxi-5-oxazolidinil)metil)acetamida, (S)-*N*-((3-(5-(3-piridil)tiofen- 20 2-il)-2-oxi-5-oxazolidinil)metil)acetamida, 2,2-difluoro-*N*-((5*S*)-3-[3-fluoro-4-(4-glicololipiperazin-1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)etanotioamida, clorhidrato de (S)-*N*-((3-(5-(4-piridil)pirid-2-il)-2-oxi-5-oxazolidinil)metil)acetamida y similares, aminoglicósidos (kanamicina, tobramicina, netilmicina y similares), aminociclitoles, anfenicol, ansamicina, 25 carbafenem, cefamicina, rifampicina, monobactama, oxacefem, estreptograminas (tales como quinupristina, dalfopristina y similares),

cicloserinas, mupirocina, hidroxamatos de urea, análogos de ácido fólico (tales como trimetoprim y similares), agentes antineoplásicos de tipo antibiótico (tales como aclarrubicina, actinomicina D, actinoplanona, derivado de aeroplisinina, anisomicinas Nippon Soda, antraciclina, azinomicina-A, busucaberina, sulfato de bleomicina, briostatina-1, caliquemicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorrubicina, ditrisarrubicina B, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicina-A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicina-A1b, fostriecina, glidobactina, gregatina-A, grincamicina, herbimicina, idarrubicina, iludinas, kazusamicina, cesarirrodinas, menogaril, mitomicina, mitoxantorona, mutamicina, micofenolato de mofetil, neoenactina, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatina, pirarrubicina, porotramicina, pirindamicina A, rapamicina, rizoxina, rodorrubicina, sibanomicina, siwenmicina, sorangicina-A, esparsomicina, estefimicina B, talisomicina, terpentecina, trazina, tricrozarina A, zorrubicina, agentes antibacterianos sistémicos (tales como 2,4-diaminopirimidina), nitrofuranosulfonas, marbofloxacin y similares, y combinaciones de los mismos.

Debe entenderse que cualquier referencia en este documento a un compuesto fármaco particular incluye tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, sales, hidratos y profármacos de ese compuesto y no es específico de ninguna forma en estado sólido del fármaco a menos que el contexto así lo requiera.

Son agentes antibacterianos preferidos cefalosporinas que incluyen, pero sin limitación, clorhidrato de ceftiofur, ácido libre de ceftiofur, por ejemplo, ácido libre cristalino de ceftiofur, ceftiofur sódico, otras sales de ceftiofur, cefalexina, cefradina, cefquinoma, cefacetrilo, cefalonio, cefuroxima, cefazidima, cefoperazona, cefemetcarboxilato sódico, cefem heptahidrato,

cefalosporina di- o tri-hidrato, cefadroxil monohidrato, cefazolina sódica monohidrato, cefiximina, ceftaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, o-formilcefamandol, sales de derivados del ácido 3-acetoximetil-7-(iminocetamido)-cefalosporánico, monohidrato de ácido 7-(*D*-alfa-amino-alfa-(*p*-hidroxifenil)acetamino)-3-metil-3-cefem-1-carboxílico, sal clorhidrato del ácido *syn*-7-((2-amino-1-tiazolil)(metoxiimino)acetil)amino)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, sales de adición de ácidos de cefem, 7-beta-(2-(2-amino-4-tiazolil)acetamido)-3-(((1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-tetraazol-5-il)tio)metil)-3-cefem-4-carboxilato de (pivaloiloxi)metilo, cefalexina, cefalexina monohidrato, ácido 7-(*D*-2-naftiglicilamino)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico tetrahidrato y similares. Las cefalosporinas más preferidas para su uso de acuerdo con la presente invención son ceftiofur y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Se prefieren especialmente ácido libre de ceftiofur, más especialmente en forma cristalina, y clorhidrato de ceftiofur.

- 15 Cuando la sustancia antibacteriana es ceftiofur o una sal de otra forma del mismo, un intervalo preferido de concentración en una composición de la invención es de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/ml, más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 750 mg/ml, y aún más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg/ml.
- 20 Para sustancias antibacterianas distintas de ceftiofur, un especialista en la técnica puede determinar, en función de los datos publicados, intervalos adecuados de concentración que sean equivalentes desde el punto de vista antibacteriano.

- El segundo agente puede tener una o más propiedades anti-
25 inflamatorias, anestésicas, bloqueadoras del canal de sodio, anti-edémicas, analgésicas, y antipiréticas. Los ejemplos de agentes que tienen propiedades

anti-inflamatorias, analgésicas y/o antipiréticas incluyen, pero sin limitación, aceclofenac, acemetacina, ácido e-acetamidocaproico, acetaminofeno, acetaminosalol, acetanilida, ácido acetilsalicílico (aspirina), S-adenosilmetionina, alclofenac, alclometasona, alfentanil, algestona, alilprodina, 5 alminoprofeno, aloxiprina, alfaprodina, *bis*(acetilsalicilato) de aluminio, amcinonida, amfenac, aminoclortenoxazina, ácido 3-amino-4-hidroxibutírico, 2-amino-4-picolina, aminopropilona, aminopirina, amixetrina, salicilato amónico, ampiroxicam, amtolmetina guacil, anileridina, antipirina, antrafenina, apazona, beclometasona, bendazac, benorilato, benoxaprofeno, bencitramida, 10 benzpiperilona, bencidamina, bencilmorfina, bermoprofeno, betametasona, bencitramida, α -bisabolol, bromfenac, *p*-bromoacetanilida, acetato de ácido 5-bromosalicílico, bromosaligenina, bucetina, ácido buclóxico, bucoloma, budesonida, bufexamac, bumadizona, buprenorfina, butacetina, butibufeno, butofanol, carbamazepina, carbifeno, carprofeno, carsalam, celecoxib, 15 clorobutanol, cloroprednisona, clortenoxazina, trisalicilato de colina magnesio, salicilato de colina, cincofeno, cinmetacina, cinoxicam, ciramadol, clidanac, clobetasol, clocortolona, clometacina, clonitazeno, clonixina, clopirac, cloprednol, clavo, codeína, metilbromuro de codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, cortisona, cortivazol, cropropamida, crotetamida, 20 ciclazocina, deflazacort, deshidrotestosterona, deracoxib, desomorfina, desonida, desoximetasona, dexametasona, dexoadrol, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diamorfona, diampromida, diclofenac, difenamizol, difenpiramida, diflorasona, difluocortolona, diflunisal, difluprednato, dihidrocodeína, enolacetato de dihidrocodeinona, fosfato de dihidrocodeína, 25 dihidromorfina, acetilsalicilato de dihidroxialuminio, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, clorhidrato de difenhidramina,

dipipanona, diprocetilo, dipirona, ditazol, maleato de *dl*-clorfeniramina, droxicam, emorfazona, ácido enfenámico, enoxolona, epirizol, eptazocina, etersalato, etenzamida, etoheptazina, etodolac, etoxazeno, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etodolac, etofenamato, etonitazeno, etoricoxib, 5 eugenol, felbinac, fenbufeno, fenclofenac, ácido fenclóxico, fendosal, fenoprofeno, fentanilo, fentiazac, fepradinol, feprazona, floctafenina, fluazacort, flucloronida, ácido flufenámico, flumetasona, flunisolida, flunixina, flunoxaprofeno, acetona de fluocinolona, fluocinonida, acetona de fluocinolona, fluocortinbutilo, fluocortolona, fluoresona, fluorometolona, 10 fluperolona, flupirtina, fluprednidenol, fluprednisolona, fluprofeno, fluproquazona, flurandrenolida, acetona de flurandrenolona, flurbiprofeno, fluticasona, formocortal, fosfosal, furofenac, ácido gentísico, glafenina, glucametacina, salicilato de glicol, guaiazuleno, halcinonida, halobetasol, halometasona, haloprednolona, heroína, hidrocodona, hidrocortamato, hidrocortisona, 15 hidromorfona, hidroxipetidina, ibufenac, ibuprofeno, ibuproxam, salicilato de imidazol, indometacina, indoprofeno, isofezolac, acetato de isoflupredona, isoladol, isometadona, isonixina, isoxepac, isoxicam, cetobemidona, cetoprofeno, cetorolac, *p*-lactofenetida, lefetamina, levalorfanol, levorfanol, levofenacil-morfano, lofentanilo, lonazolac, lornoxicam, loxoprofeno, 20 acetilsalicilato de lisina, cloruro de lisozima, mazipredona, ácido meclofenámico, medrisona, ácido mefenámico, meloxicam, meperidina, meprednisona, meptazinol, mesalamina, metazocina, metadona, metotrimoprazina, clorhidrato de metilefedrina, metilprednisolona, metilsalicilato, ácido metiazínico, metofolina, metopona, mioprofeno, 25 mofebutazona, mofezolac, mometasona, morazona, morfina, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, salicilato de morfina, mirofina, nabumetona,

nalbufina, nalorfina, salicilato de 1-naftilo, naproxeno, narceína, nefopam, nicomorfina, nifenazona, ácido niflúmico, nimesulida, 5'-nitro-2'-propoxiacetanilida, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, noscapina, olsalazina, opio, oxaceprol, oxametacina, oxaprozina, oxepinac, 5 oxicodona, oximorfona, oxifenbutazona, papaveretum, parametasona, paranilina, parecoxib, parsalmida, pentazocina, perisoxal, fenacetina, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, clorhidrato de fenazopiridina, fenocol, fenoperidina, fenopirazona, acetilsalicilato de fenilo, fenilbutazona, clorhidrato de fenilpropanolamina, salicilato de fenilo, feniramidol, picetoprofeno, 10 piminodina, pipebuzona, piperilona, piprofeno, pirazolac, piritramida, piroxicam, pranoprofeno, prednicarbato, prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, pirprofeno, piroxicam, proglumetacina, proheptazina, promedol, propacetamol, properidina, propiram, propoxifeno, propifenazona, proquazona, ácido protizínico, proxazol, ramifenazona, remifentanil, metilsulfato de rimazolio, 15 rofecoxib, salacetamida, salicina, salicilamida, salicilamida del ácido o-acético, ácido salicílico, ácido salicilsulfúrico, salsalato, salverina, serratiopeptidasa, simetrida, sudoxicam, sufentanilo, sulfasalazina, sulindac, superóxido dismutasa, suprofeno, suxibuzona, talniflumato, tenidap, tenoxicam, terofenamato, tetrandrina, tiazolinobutazona, ácido tiaprofénico, ácido 20 tiaprofénico, tiaramida, tilidina, tinoridina, tiopinac, tioxaprofeno, tixocortol, ácido tolfenámico, tolmetina, tramadol, triamcinolona, tropesina, valdecoxib, viminol, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno, zidometacina, zomepirac y similares, y combinaciones de los mismos.

En una realización, el segundo agente es un agente anti-inflamatorio 25 esteroideo. Los esteroides adecuados incluyen, pero sin limitación, alclometasona, amcinonida, betametasona, 17-valerato de betametasona,

clobetasol, propionato de clobetasol, clocortolona, cortisona, deshidrotestosterona, desoxicorticosterona, desonida, desoximetasona, dexametasona, 21-isonicotinato de dexametasona, diflorasona, fluocinonida, fluocinolona, fluorometolona, flurandrenolida, fluticasona, halcinonida, 5 halobetasol, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, hemisuccinato de hidrocortisona, 21-lisinato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, isoflupredona, acetato de isoflupredona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, suleptnato de metilprednisolona, mometasona, 10 prednicarbato, prednisolona, acetato de prednisolona, hemisuccinato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, succinato sódico de prednisolona, valerato-acetato de prednisolona, prednisona, triamcinolona, acetona de triamcinolona y similares, y combinaciones de los mismos.

En otra realización, el segundo agente es un analgésico, seleccionado 15 por ejemplo entre alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, beclitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, 20 etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfanol, levorfanol, levofenacil-morfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, nalbufina, nalorfina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, 25 opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenazocina, fenomorfanol, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptazina,

promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol y similares, y combinaciones de los mismos.

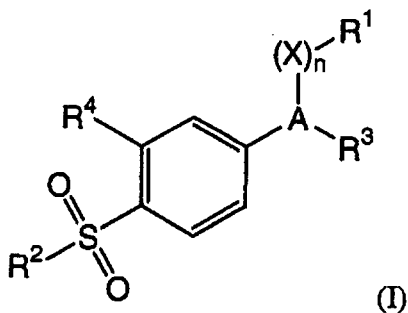
En otra realización más, el segundo agente es un AINE, seleccionado por ejemplo entre derivados de ácido salicílico (tales como ácido salicílico, 5 ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, olsalazina, salsalato, sulfasalazina y similares), ácidos indol e indenoacéticos (tales como indometacina, etodolac, sulindac y similares), fenamatos (tales como ácidos etofenámico, meclofenámico, mefenámico, flufenámico, niflúmico y tolfenámico y similares), ácidos heteroarilacéticos (tales como acemetacina, alclofenac, 10 clidanac, diclofenac, fenclofenac, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, cetorolac, oxipinac, tiopinac, tolmetina, zidometacina, zomepirac y similares), derivados de ácido arilacético y propiónico (tales como alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, mioprofeno, 15 naproxeno, naproxeno sodio, oxaprozina, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico, tioxaprofeno y similares), ácidos enólicos (tales como los derivados de oxicam ampiroxicam, cinoxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam, y los derivados de pirazolona aminopirina, antipirina, apazona, dipirona, oxifenbutazona, fenilbutazona y 20 similares), derivados de para-aminofenol (tales como acetaminofeno y similares), alcanonas (tales como nabumetona y similares), nimesulida, proquazona y similares, y combinaciones de los mismos.

En una realización preferida, el segundo agente es un agente anti-inflamatorio de la clase de inhibidores selectivos de COX-2. Un inhibidor 25 selectivo de COX-2 es un compuesto que inhibe selectivamente la actividad de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Las expresiones "inhibidor selectivo de COX-2" e

“inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2” se refieren indistintamente a un compuesto terapéutico que inhibe selectivamente la isoforma COX-2 de la enzima ciclooxigenasa, con menos inhibición significativa de la ciclooxigenasa-1 (COX-1). Como se usa en este documento, la expresión “inhibidor selectivo de COX-2” también se refiere a un profármaco o sal que se convierte *in vivo* en un compuesto que muestra inhibición selectiva de COX-2 con respecto a COX-1. Los inhibidores selectivos de COX-2 preferidos muestran un factor de selectividad de al menos aproximadamente 10, más preferiblemente al menos aproximadamente 50 y aún más preferiblemente al menos aproximadamente 100, donde “factor de selectividad” se define como $Cl_{50}(COX-1)/Cl_{50}(COX-2)$, siendo Cl_{50} la concentración de un compuesto que produce una inhibición del 50% de la actividad enzimática en un ensayo *in vitro* o *in vivo*.

Los inhibidores selectivos de COX-2 aplicables a la invención incluyen, pero sin limitación, los compuestos descritos a continuación e incluyen tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, sales, hidratos, profármacos y combinaciones de los mismos. Se pueden usar cualquiera de tales fármacos o profármacos inhibidores selectivos de COX-2 conocidos en la técnica.

Un fármaco inhibidor selectivo de COX-2 preferido útil en este documento es un compuesto de fórmula (I):



20

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A es un sustituyente seleccionado entre heterociclilo parcialmente insaturado o insaturado y anillos carbocíclicos parcialmente insaturados o insaturados, preferiblemente un grupo heterociclilo seleccionado entre los grupos pirazolilo, furanonilo, isoxazolilo, piridinilo, ciclopentenonilo y
5 piridazinonilo;

X es O, S o CH₂;

n es 0 ó 1;

R¹ es al menos un sustituyente seleccionado entre heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo, y está opcionalmente sustituido en una
10 posición sustituible con uno o más radicales seleccionados entre alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcóxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, arilamino, nitro, alcóxialquilo, alquilsulfínilo, halo, alcoxi y alquiltio;

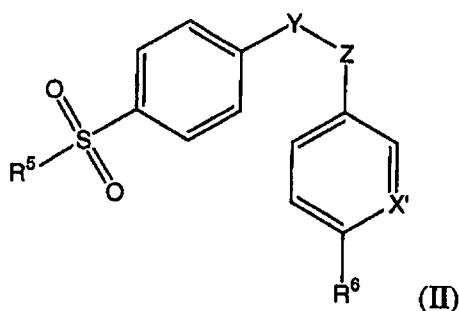
R² es metilo, amino o aminocarbonilalquilo;

15 R³ es uno o más radicales seleccionados entre hidrido, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, ciano, carboxilo, cianoalquilo, heterocicliloxi, alquiloxi, alquiltio, alquilcarbonilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalquenilo, aralquilo, heterociclilalquilo, acilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcóxicarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, aralquenilo, alcóxialquilo,
20 ariltioalquilo, ariloxialquilo, aralquiltioalquilo, aralcoxialquilo, alcóxiaralcoxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N-alquil-N-arilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilo, alquilamino, N-arilamino, N-aralquilamino, N-alquil-N-aralquilamino, N-alquil-N-arilamino,
25 aminoalquilo, alquilaminoalquilo, N-arilaminoalquilo, N-aralquilaminoalquilo, N-alquil-N-aralquilaminoalquilo, N-alquil-N-arilaminoalquilo, ariloxi, aralcoxi, ariltio,

aralquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, *N*-arilaminosulfonilo, arilsulfonilo y *N*-alquil-*N*-arilaminosulfonilo, estando R³ opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales seleccionados entre alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, arilamino, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfinilo, halo, alcoxi y alquiltio; y

R⁴ se selecciona entre hidrido y halo.

Un grupo particularmente preferido de fármacos inhibidores selectivos de COX-2 son los compuestos que tienen la fórmula (II):

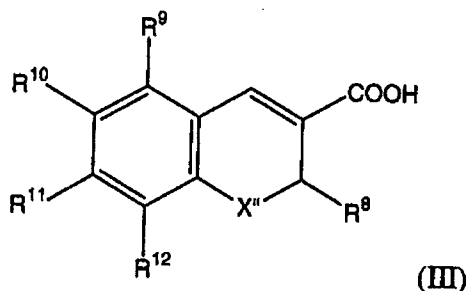


10

en la que R⁵ es un grupo metilo o amino, R⁶ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ o alcoxi, X' es N o CR⁷ donde R⁷ es hidrógeno o halógeno, e Y y Z son independientemente átomos de carbono o nitrógeno que definen átomos adyacentes de un anillo de cinco a seis miembros que está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con grupos oxo, halo, metilo o halometilo, o un isómero, tautómero, sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. Tales anillos preferidos de cinco a seis miembros son anillos de ciclopentenona, furanona, metilpirazol, isoxazol y piridina sustituidos en no más de una posición.

20

Otro grupo particularmente preferido de fármacos inhibidores selectivos de COX-2 son los compuestos que tienen la fórmula (III):



en la que X'' es O, S o *N*-alquilo inferior; R^8 es haloalquilo inferior; R^9 es hidrógeno o halógeno; R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi o haloalcoxi inferior, aralquil inferior-carbonilo, dialquil inferior-aminosulfonilo, alquil inferior-aminosulfonilo, aralquil inferior-aminosulfonilo, heteroaralquil inferior-aminosulfonilo, o heterociclosulfonilo de 5 ó 6 miembros que contiene nitrógeno; y R^{11} y R^{12} son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o arilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Un compuesto particularmente útil de fórmula (III) es el ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2*H*-1-benzopiran-3-carboxílico.

Otro grupo particularmente preferido de fármacos inhibidores selectivos de COX-2 son ácidos 5-alquil-2-arilaminofenilacéticos y derivados de los mismos. Son compuestos particularmente útiles de esta clase lumiracoxib y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

De forma ilustrativa, celecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona, ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2*H*-1-benzopiran-3-carboxílico, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2*H*)-piridazinona, 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (también conocida como abelacoxib), 1-bencil-4-[(4-oxopiperidin-1-il)sulfonil]piperidin-4-carboxilato de *terc*-butilo, 4-[5-(fenil)-3-

(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida y sus sales, más particularmente celecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib y sus sales, rofecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida, 1-bencil-4-[(4-oxopiperidin-1-

5 il]sulfonil]piperidin-4-carboxilato de *terc*-butilo, y 4-[5-(fenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida son útiles en el procedimiento y composición de la invención.

El valdecoxib usado en las composiciones de la invención puede prepararse mediante cualquier procedimiento conocido, por ejemplo de la
10 manera expuesta en la Patente de Estados Unidos N° 5.633.272 de Talley y col. El parecoxib y sales del mismo usados en las composiciones de la invención pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido, por ejemplo de la manera expuesta en la Patente de Estados Unidos N° 5.932.598 de Talley y col. El rofecoxib usado en las composiciones de la invención puede
15 prepararse mediante cualquier procedimiento conocido, por ejemplo de la manera expuesta en la Patente de Estados Unidos N° 5.474.995 de Ducharme y col. El etoricoxib usado en las composiciones de la invención puede prepararse mediante cualquier procedimiento conocido, por ejemplo de la manera expuesta en la Publicación de Patente Internacional N° WO 98/03484.
20 La 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona usada en las composiciones de la invención puede prepararse mediante cualquier procedimiento conocido, por ejemplo de la manera expuesta en la Patente Europea N° 0 863 134. El deracoxib usado en las composiciones de la invención puede prepararse mediante cualquier procedimiento conocido, por
25 ejemplo de la manera expuesta en la Patente de Estados Unidos N° 5.466.823 de Talley y col. La 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-5-[4-

(metilsulfonil)fenil]-3-(2H)-piridazinona usada en las composiciones de la invención puede prepararse mediante cualquier procedimiento conocido, por ejemplo de la manera expuesta en la Publicación de Patente Internacional N° WO 00/24719. Pueden prepararse otros fármacos inhibidores selectivos de COX-2 mediante cualquier procedimiento conocido, incluyendo los procedimientos expuestos en las publicaciones de patente que describen tales fármacos; por ejemplo en el caso de celecoxib en la Patente de Estados Unidos N° 5.466.823 citada anteriormente o en la Patente de Estados Unidos N° 5.892.053 de Zhi y col. Todas las patentes y publicaciones citadas anteriormente se incorporan en este documento como referencia.

Cuando el segundo agente es un inhibidor selectivo de COX-2, un intervalo de concentración preferido en una composición de la invención es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg/ml, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 750 mg/ml, y aún más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 250 mg/ml. Para segundos agentes diferentes de un inhibidor selectivo de COX-2, los intervalos de concentración adecuados pueden determinarse por parte de un especialista en la técnica basándose en los datos publicados.

En otra realización, el segundo agente es un agente anestésico. Los agentes anestésicos incluyen, pero sin limitación, ambucaína, amolanona, amilocaína, benoxinato, benzocaína, betoxicaína, bifenamina, bupivacaína, butacaína, butambeno, picrato de butambeno, butanilicaína, butetamina, butoxicaína, carticaína, cloroprocaína, cocaetileno, cocaína, ciclometicaína, dibucaína, dimetisoquina, dimetocaína, diperodón, difenilhidramina, diclonina, ecgonidina, ecgonina, cloruro de etilo, etidocaína, β -eucaína, fomocaína, hexilcaína, hidroprocaína, hidroxiprocaína, hidroxitetracaína, isobucaína, *p*-

aminobenzoato de isobutilo, cetocaína, leucinocaína, levoadrol, lidocaína, mepivacaína, meprilcaína, metabutoxicaína, metabutetamina, mirtecaína, octacaína, ortocaína, oxetazaína, oxiprocaína, paretoxicaína, fenacaína, fenol, piperocaína, piridocaína, polidocanol, pramoxina, prilocaína, procaína, 5 primacaína, proparacaína, propipocaína, propoxicaína, pseudococaína, pirrocaína, replivicano, ropivacaína, alcohol salicílico, tetracaína, tolicaína, trimecaína, xilocaína, y similares, y combinaciones de los mismos.

Los agentes anestésicos preferidos incluyen lidocaína, bupivacaína, prilocaína, ropivacaína, y tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, sales, 10 hidratos, profármacos y combinaciones de los mismos.

En otra realización, el segundo agente es un bloqueador de los canales de sodio. Los bloqueadores de los canales de sodio útiles para la invención comprenden los que complementan el efecto del agente anti-inflamatorio mediante cualquier mecanismo, incluyendo, pero sin limitación, reducción del 15 dolor, reducción de edema, y similares.

Los bloqueadores de los canales de sodio útiles de acuerdo con la invención pueden seleccionarse entre la siguiente lista no limitante: bloqueadores de los canales de sodio del subtipo NaV1.8 (PN3), bloqueadores de los canales de sodio del subtipo NaV1.3 (Tipo III), carboxamidas, 20 fenamatos, oxicams, propanamidas, pirazinoilguanidina semicarbazonas, semicarbazidas y similares.

Como alternativa, los bloqueadores de los canales de sodio aplicables para su uso de acuerdo con la invención pueden seleccionarse entre la siguiente lista no limitante: amilorida, 4-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(2,3,5- 25 triclorofenil)pirimidina, amitriptilina, anhidrotetrodotoxina, aprindina, azure A, benzamil, benzotiazol, benzoxazinato, carvedilol, desoxitetrodotoxina,

disopiramida, encainida, etoxitetrodotoxina, euprocina, fenalcomina, fluarizina, gabapentina, isoflurano, lifarizina, lorcainida, 1-metanosulfonil-3-(4-fenoxi)fenil-1*H*-pirazol, metoxiflurano xilocaína, metoxitetrodotixina, cloruro de metilo, 2-metil-1-[3-(4-fenoxifenil)-1*H*-pirazol]propanona, mexiletina, *N*-acenaft-5-il-*N'*-4-metoxinaftilguanidina, naepaína, *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-*N*-4-piridinilurea, *N*-[3-(2,6-dimetil-1-piperidinil)]- α -fenilbencenoacetamida, *N*-metilestricnina, 1-[3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1*H*-pirazol]etanona, oxcabazepina, oxesazeína, oxiburocaína, oxitazaína, pancuronio, fenamilo, fenilbenzotiazol, fenitoína, pregabalina, procainamida, propafenona, propanocaína, ralitolina, riluzol, saxitoxina, tecacaína, tetrodiaminotoxina, ácido tetrodónico, tetrodotoxina, topiramato, 5-(2,3,5-triclorofenil)-2,4-diamino-pirimidina, 6-(2,3,5-triclorofenil)-1,2,4-triazin-5-ilamina, verapamilo, zolamina, zonisamida, y similares, y combinaciones de los mismos.

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

Tales aceites anfipáticos preferidos son glicéridos poliglicolizados preparados por reacción de alcoholosis de triglicéridos naturales con polietilenglicoles, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, los siguientes aceites de Gattefossé o aceites sustancialmente equivalentes de otro fabricante: Labrafil™ M-1944CS, Labrafil™ M-1966CS, Labrafil™ M-1969CS, Labrafil™ M-1980CS, Labrafil™ M-2125CS, Labrafil™ WL-2609BS, Labrafil™ ISO y combinaciones de los mismos.

Los aceites anfipáticos aún más preferidos son glicéridos poliglicolizados preparados como antes, que comprenden un componente principal de ácido graso de tipo ácido oleico o ácido linoleico, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, los siguientes aceites de Gattefossé o aceites sustancialmente

equivalentes de otro fabricante: Labrafil™ M-1944CS, Labrafil™ M-1966CS, Labrafil™ M-1969CS, Labrafil™ M-1980CS, Labrafil™ M-2125CS, Labrafil™ WL-2609BS y combinaciones de los mismos.

5 Son aceites anfipáticos aún más preferidos glicéridos poliglicolizados preparados como antes, que comprenden un componente principal de ácido graso de tipo ácido oleico, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, los siguientes aceites de Gattefossé o aceites sustancialmente equivalentes de otro fabricante: Labrafil™ M-1944CS, Labrafil™ M-1966CS, Labrafil™ M-1980CS y combinaciones de los mismos.

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

Un intervalo preferido de concentración para el aceite anfipático en una composición de la invención es de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 99% en peso/volumen, más preferiblemente de 15 aproximadamente el 1% a aproximadamente el 80% en peso/volumen, y aún más preferiblemente de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 25% en peso/volumen.

La cera microcristalina es como se define por ejemplo en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3ª ed. o en *National Formulary*, 19ª ed. (NF 19) y 20 puede obtenerse de diversos fabricantes incluyendo Witco Corporation.

Un intervalo preferido de concentración para la cera microcristalina en una composición de la invención es de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 50% en peso/volumen, más preferiblemente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 40% en peso/volumen, y aún 25 más preferiblemente de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 15% en peso/volumen.

Los vehículos no acuosos farmacéuticamente aceptables de la invención pueden estar totalmente saturados, o parcial o totalmente insaturados. Los ejemplos de vehículos no acuosos incluyen, pero sin limitación, aceites vegetales, aceites minerales, aceites sintéticos y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de vehículos no acuosos totalmente saturados incluyen, pero sin limitación, ésteres de ácidos grasos de cadena media a larga (tales como triglicéridos de ácidos grasos con una longitud de cadena de aproximadamente C_6 a aproximadamente C_{24}). Las mezclas de ácidos grasos se separan del aceite natural (por ejemplo aceite de coco, aceite de semilla de palma, aceite de babassu, o similares) y se refinan. En algunas realizaciones, son útiles los triglicéridos de cadena media (de aproximadamente C_8 a aproximadamente C_{12}). Un vehículo no acuoso saturado ilustrativo comprende ácido cáprico (de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 45%) y ácido caprílico (de aproximadamente el 45% a aproximadamente el 80%).

Otros vehículos no acuosos totalmente saturados incluyen, pero sin limitación, aceite de coco saturado (que típicamente incluye una mezcla de ácidos láurico, mirístico, palmítico, cáprico y caproico), incluyendo los que se venden bajo el nombre comercial MiglyolTM de Huls y que llevan las denominaciones comerciales 810, 812, 829 y 840). También se indican los productos NeoBeeTM comercializados por Drew Chemicals. El miristato de isopropilo es otro ejemplo de un vehículo no acuoso útil en composiciones de la invención. Los ejemplos de aceites sintéticos incluyen triglicéridos y diésteres de propilenglicol de ácidos grasos saturados o insaturados que tienen de 6 a 24 átomos de carbono tales como, por ejemplo, ácido hexanoico, ácidos octanoico (caprílico), nonanoico (pelargónico), decanoico (cáprico), undecanoico, láurico, tridecanoico, tetradecanoico (mirístico), pentadecanoico, hexadecanoico

(palmítico), heptadecanoico, octadecanoico (esteárico), nonadecanoico, heptadecanoico, eicosanoico, heneicosanoico, docosanoico y lignocérico, y similares. Los ejemplos de ácidos carboxílicos insaturados incluyen ácidos oleico, linoleico y linolénico, y similares. Se entiende que el vehículo no acuoso
5 puede comprender los ésteres de mono-, di- y triglicerilo de ácidos grasos o glicéridos mixtos y/o diésteres de propilenglicol donde al menos una molécula de glicerol se ha esterificado con ácidos grasos de diversa longitud de átomos de carbono. Un ejemplo no limitante de un "no oleoso" útil como vehículo en las composiciones de la invención es polietilenglicol.

10 Son vehículos no acuosos preferidos aceites vegetales tales como aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de semilla de soja, aceite de oliva, aceite de coco fraccionado, aceite de cacahuete, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de almendra, aceite de aguacate, aceite de palma, aceite de semilla de palma, aceite de babassu, aceite de hayuco, aceite
15 de linaza, aceite de colza y similares. El vehículo no acuoso más preferido es aceite de semilla de algodón. A modo de ejemplo, el aceite de semilla de algodón está disponible en una preparación de ácidos grasos insaturados al 70% de Sigma Chemical Co.

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

25 Además, una composición de la invención también puede comprender opcionalmente cualquier excipiente farmacéutico convencional que no

reaccione de manera perjudicial con los ingredientes esenciales de la composición. Tales excipientes incluyen, pero sin limitación, antioxidantes, conservantes, agentes de suspensión, estabilizantes, agentes de solubilización, agentes humectantes, lubricantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, agentes colorantes, alcoholes, agentes isotónicos, agentes de permeación, anti-irritantes, agentes tamponantes y combinaciones de los mismos.

La composición que comprende el agente antibacteriano y opcionalmente el segundo agente puede administrarse para el tratamiento o prevención de la mastitis insertando la boquilla de la cánula de una jeringa para mastitis en el orificio externo del canal del pezón de una ubre de un animal que produce leche e infundiendo la composición en la ubre.

La composición que comprende el agente antibacteriano y opcionalmente el segundo agente puede administrarse para el tratamiento o prevención de un trastorno ótico insertando la boquilla de una jeringa para el oído, dispensador ótico de gotas, u otro dispositivo de suministro ótico apropiado en el canal auditivo externo del oído de un sujeto e infundiendo la composición en el oído.

Se apreciará que las cantidades preferidas de las composiciones a administrar en un caso específico variarán de acuerdo con la composición específica a utilizar, el modo de aplicación, el sitio particular y el organismo a tratar, y otros factores. Las dosificaciones para un propósito dado pueden determinarse usando consideraciones convencionales, por ejemplo, por comparación convencional de las actividades diferenciales de las presentes composiciones y de un agente conocido, por ejemplo, por medio de un protocolo farmacéutico convencional apropiado.

Una composición en suspensión ilustrativa de la invención que contiene un agente antibacteriano, por ejemplo, clorhidrato de ceftiofur y un segundo agente, por ejemplo, el inhibidor selectivo de COX-2 deracoxib, tiene la siguiente composición:

5	agente antibacteriano	1-150 mg/ml
	segundo agente	1-350 mg/ml
	Labrafil™ M-1944CS	1-75%
	cera microcristalina	0,1-25%
	aceite de semilla de algodón	c.s. hasta 100%
10	(todos los porcentajes son en peso/volumen).	

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran aspectos de la presente invención pero no deben interpretarse como limitaciones.

Ejemplo 1

15 Se preparó una suspensión a administrar por infusión intramamaria que tiene la siguiente composición:

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

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

contenía el aceite de semilla de algodón y se mezclaron minuciosamente. La mezcla resultante se enfrió a 38-45°C y al tanque de fabricación se le añadió el Labrafil™ M-1944CS con mezclado, formando un vehículo. Después, al vehículo se le añadió clorhidrato de ceftiofur y la composición resultante se
5 mezcló, formando una suspensión uniforme. La suspensión se tamizó y se cargó en jeringas de 12 ml para mastitis de polietileno de alta densidad. Finalmente, el producto envasado se esterilizó por irradiación gamma a una dosis de 25-40 kGy.

La tensión entre superficies de la suspensión anterior se determinó
10 usando la técnica de disminución de volumen con agua desionizada a 39°C por comparación con la de una suspensión de referencia preparada con 70 mg/ml de cera microcristalina en aceite de semilla de algodón pero sin Labrafil™ M-1944CS.

La tensión entre superficies de la suspensión que contenía Labrafil™ M-
15 1944CS y cera microcristalina en aceite de semilla de algodón fue de 6,5 dinas/cm ($6,5 \cdot 10^{-5}$ N/cm), aproximadamente 3,4 veces inferior a la de la suspensión de referencia (22,5 dinas/cm) ($22,5 \cdot 10^{-5}$ N/cm).

La suspensión anterior se administra por infusión intramamaria a una
vaca en lactancia a una dosis de 125 mg/cuarto/día (durante de 2 a 8 días), en
20 terapia de combinación con una inyección parentetal de 100 mg/ml de parecoxib sódico en un vehículo de solución salina tamponada con fosfato
administrada a una dosis de 4 mg/kg de peso corporal/día. La terapia de
combinación es eficaz en el tratamiento de mastitis de vacas en lactancia.

Ejemplo 2

25 Se preparó una suspensión a administrar por infusión intramamaria que tiene la siguiente composición:

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

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

La tensión entre superficies de la suspensión anterior se determinó
15 usando la técnica de disminución de volumen con agua desionizada a 39°C por comparación con la de una suspensión de referencia preparada con 100 mg/ml de cera microcristalina en aceite de semilla de algodón pero sin Labrafil™ M-1944CS.

La tensión entre superficies de la suspensión que contenía Labrafil™ M-
20 1944CS y cera microcristalina en aceite de semilla de algodón fue de 7,1 dinas/cm ($7,1 \cdot 10^{-5}$ N/cm), aproximadamente 4,0 veces inferior a la de la suspensión de referencia (28,1 dinas/cm) ($28,1 \cdot 10^{-5}$ N/cm).

La suspensión anterior se administra por infusión intramamaria a una vaca en lactancia a una dosis de 125 mg/cuarto/día (durante 2 a 8 días), en
25 terapia de combinación con una inyección parenteral de 200 mg/ml de parecoxib sódico en un vehículo de solución salina tamponada con fosfato

administrado a una dosis de 4 mg/kg de peso corporal/día. La terapia de combinación es eficaz en el tratamiento de mastitis de vacas en lactancia.

Ejemplo 3

- Se preparó una suspensión a administrar por infusión intramamaria que
5 tiene la siguiente composición:

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

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

- La tensión entre superficies de la suspensión anterior se determinó
20 usando la técnica de disminución de volumen con agua desionizada a 39°C por comparación con la de una suspensión de referencia preparada con 100 mg/ml de cera microcristalina en aceite de semilla de algodón pero sin Labrafil™ M-1944CS.

- La tensión entre superficies de la suspensión que contenía Labrafil™ M-
25 1944CS y cera microcristalina en aceite de semilla de algodón fue de <1

dina/cm ($1 \cdot 10^{-5}$ N/cm), más de 28 veces inferior a la de la suspensión de referencia (28,1 dina/cm) ($28,1 \cdot 10^{-5}$ N/cm).

La suspensión anterior se administra por infusión intramamaria a una vaca en lactancia a una dosis de 125 mg/cuarto/día (durante 2 a 8 días), en
5 terapia de combinación con una inyección parenteral de 100 mg/ml de parecoxib sódico en un vehículo de polietilenglicol al 15% en solución salina tamponada con fosfato administrado a una dosis de 4 mg/kg de peso corporal/día. La terapia de combinación es eficaz en el tratamiento de mastitis de vacas en lactancia.

10 Ejemplo 4

Se prepara una suspensión a administrar por infusión intramamaria que tiene la siguiente composición:

	ácido libre cristalino de ceftiofur (micronizado)	25 mg/ml
	deracoxib	170 mg/ml
15	Labrafil™ M-1966CS	100 mg/ml
	cera microcristalina NF	50 mg/ml
	aceite de maíz NF	c.s.

La cera microcristalina y el aceite de maíz se calientan a 85-98°C con
mezclado, en un taque de fabricación. Después de que se funda
20 completamente la cera microcristalina, la mezcla se enfría a 30-45°C y al
tanque de fabricación se le añade Labrafil™ M-1966CS con mezclado,
formando un vehículo. Al vehículo se le añade ácido libre cristalino de ceftiofur
y el deracoxib y se mezclan, formando una suspensión uniforme. La
suspensión se tamiza y se carga en jeringas de 12 ml para mastitis de
25 polietileno de alta densidad. Finalmente, el producto envasado se esteriliza por
irradiación gamma a una dosis de 25-40 kGy.

antibiotico
antiinflamatorio

La suspensión anterior se administra a los cuatro cuartos de una vaca seca por infusión intramamaria a una dosis de 500 mg de ácido libre cristalino de ceftiofur/cuarto y 3.400 mg de deracoxib/cuarto. La suspensión es eficaz en el tratamiento de mastitis de vacas secas.

5 Ejemplo 5

Se prepara una suspensión a administrar por infusión ótica que tiene la siguiente composición:

	pirlimicina	25 mg/ml
	rofecoxib	25 mg/ml
10	Labrafil™ M-1980CS	500 mg/ml
	cera microcristalina NF	0,10 mg/ml
	galato de propilo	1,0 mg/ml
	aceite mineral	c.s.

La cera microcristalina y aproximadamente el 27% de la cantidad total de
 15 aceite mineral se calientan a 85-98°C con mezclado, en una caldera. El resto
 del aceite mineral se calienta a 85-98°C con mezclado, en un tanque de
 fabricación. Después de que se funda completamente la cera microcristalina, la
 mezcla de cera microcristalina/aceite mineral de la caldera se transfiere al
 tanque de fabricación que contiene el aceite mineral y se mezclan
 20 minuciosamente. La mezcla resultante se enfría a 38-45°C y al tanque de
 fabricación se le añade Labrafil™ M-1980CS con mezclado. Al tanque de
 fabricación se le añade el galato de propilo con mezclado, formando el
 vehículo. Al vehículo resultante se le añade la pirlimicina y el rofecoxib y se
 mezclan, formando una suspensión uniforme. La suspensión se tamiza y se
 25 carga en recipientes de polipropileno de 20 ml.

La suspensión anterior se administra a una dosis de 2,5 mg de pirlimicina/kg de peso corporal y 2,5 mg de rofecoxib/kg de peso corporal, por infusión en el oído de un perro. La suspensión es eficaz en el tratamiento de otitis externa canina.

5 Ejemplo 6

Se prepara una suspensión a administrar por infusión intramamaria que tiene la siguiente composición:

	clorhidrato de ceftiofur (micronizado)	50 mg/ml
	deracoxib	300 mg/ml
10	Labrafil™ M-1944CS	50 mg/ml
	cera microcristalina NF	70 mg/ml
	aceite de semilla de algodón NF	c.s.

La cera microcristalina y aproximadamente el 27% de la cantidad total del aceite de semilla de algodón se calientan a 85-98°C con mezclado, en una caldera. El resto del aceite de semilla de algodón se calienta a 85-98°C con mezclado, en un tanque de fabricación. Después de que se funda completamente la cera microcristalina, la mezcla de cera microcristalina/aceite de semilla de algodón de la caldera se transfiere al tanque de fabricación que contiene el aceite de semilla de algodón y se mezclan minuciosamente. La mezcla resultante se enfría a 38-45°C y al tanque de fabricación se le añade el Labrafil™ M-1944CS con mezclado, formando el vehículo. Al vehículo resultante se le añaden clorhidrato de ceftiofur y deracoxib y se mezclan, formando una suspensión uniforme. La suspensión se tamiza y se carga en jeringas de 12 ml para mastitis de polietileno de alta densidad. Finalmente, el producto envasado se esteriliza por irradiación gamma a una dosis de 25-40 kGy.

La suspensión anterior se administra a los cuatro cuartos de una vaca seca por infusión intramamaria a una dosis de 500 mg de clorhidrato de ceftiofur/cuarto y 12.000 mg de deracoxib/cuarto. La suspensión es eficaz en el tratamiento de mastitis de vacas secas.

5 Ejemplo 7

Se prepara una suspensión a administrar por infusión intramamaria que tiene la siguiente composición:

	ceftiofur sódico (micronizado)	25 mg/ml
	valdecoxib	1,5 mg/ml
10	Labrafil™ WL-2609BS	75 mg/ml
	cera microcristalina NF	100 mg/ml
	Miglyol™812	c.s.

La cera microcristalina y aproximadamente el 30% de la cantidad total del Miglyol™ 812 se calientan a 85-98°C con mezclado, en una caldera. El
 15 resto del Miglyol™ 812 se calienta a 85-98°C con mezclado, en un tanque de fabricación. Después de que se funda completamente la cera microcristalina, la mezcla de cera microcristalina/Miglyol™ 812 de la caldera se transfiere al tanque de fabricación que contiene el Miglyol™ 812 y se mezcla minuciosamente. La mezcla resultante se enfría a 38-45°C y al tanque de
 20 fabricación se le añade el Labrafil™ WL-2609BS con mezclado, formando el vehículo. Al vehículo resultante se le añaden el ceftiofur sódico y el valdecoxib y se mezclan, formando una suspensión uniforme. La suspensión se tamiza y se carga en jeringas de 12 ml para mastitis de polietileno de alta densidad. Finalmente, el producto envasado se esteriliza por irradiación gamma a una
 25 dosis de 25-40 kGy.

La suspensión anterior se administra a los cuatro cuartos de una vaca seca por infusión intramamaria a una dosis de 500 mg de ceftiofur sódico/cuarto y 30 mg de valdecoxib/cuarto. La suspensión es eficaz en el tratamiento de mastitis de vacas secas.

5 Ejemplo 8

Se prepara una suspensión a administrar por infusión ótica que tiene la siguiente composición:

	clorhidrato de ceftiofur (micronizado)	100 mg/ml
	deracoxib	100 mg/ml
10	Labrafil™ M-1944CS	700 mg/ml
	cera microcristalina NF	0,05 mg/ml
	aceite mineral	c.s.

La cera microcristalina y aproximadamente el 27% de la cantidad total de aceite mineral se calientan a 85-98°C con mezclado, en una caldera. El resto
 15 del aceite mineral se calienta a 85-98°C con mezclado, en un tanque de fabricación. Después de que se funda completamente la cera microcristalina, la mezcla de cera microcristalina/aceite mineral de la caldera se transfiere al tanque de fabricación que contiene el aceite mineral y se mezcla minuciosamente. La mezcla resultante se enfría a 38-45°C y al tanque de
 20 fabricación se le añade el Labrafil™ M-1944CS con mezclado, formando el vehículo. Al vehículo resultante se le añaden el clorhidrato de ceftiofur y el deracoxib y se mezclan, formando una suspensión uniforme. La suspensión se tamiza y se carga en recipientes de polipropileno de 50 ml.

La suspensión anterior se administra a una dosis de 4 mg de clorhidrato
 25 de ceftiofur/kg de peso corporal y 4 mg de deracoxib/kg de peso corporal por

infusión en el oído de un sujeto. La suspensión es eficaz en el tratamiento y/o prevención de la otitis media.

Ejemplo 9

Se prepara una suspensión a administrar por infusión ótica que tiene la siguiente composición:

clorhidrato de ceftiofur (micronizado)	100 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	700 mg/ml
cera microcristalina NF	0,1 mg/ml
aceite de semilla de algodón NF	c.s.

La cera microcristalina y aceite de semilla de algodón se calientan a 85-98°C con mezclado, en un tanque de fabricación. Después de que se funda completamente la cera microcristalina, la mezcla se enfría a 38-45°C y al tanque de fabricación se le añade el Labrafil™ M-1944CS con mezclado, formando el vehículo. Al vehículo resultante se le añade el clorhidrato de ceftiofur y se mezcla, formando una suspensión uniforme. La suspensión se tamiza y se carga en recipientes de polipropileno de 60 ml.

La suspensión anterior se administra a una dosis de 4 mg de clorhidrato de ceftiofur/kg de peso corporal por infusión en el oído de un sujeto, en terapia de combinación con administración oral de una cápsula de 200 mg de Celebrex® (celecoxib) dada dos veces al día. La terapia de combinación es eficaz en el tratamiento y/o prevención de la otitis externa.

Ejemplo 10

Se prepara una suspensión a administrar por infusión ótica que tiene la siguiente composición:

clorhidrato de ceftiofur (micronizado)	75 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	750 mg/ml

cera microcristalina NF	0,05 mg/ml
aceite mineral	c.s.

La cera microcristalina y el aceite mineral se calientan a 85-98°C con mezcla, en un tanque de fabricación. Después de que se funda completamente la cera microcristalina, la mezcla se enfría a 38-45°C y al tanque de fabricación se le añade el Labrafil™ M-1944CS con mezclado, formando el vehículo. Al vehículo resultante se le añade el clorhidrato de ceftiofur y se mezcla, formando una suspensión uniforme. La suspensión se tamiza y se carga en un dispositivo de suministro de polipropileno de 20 ml.

La suspensión anterior se administra a una dosis de 2 mg de clorhidrato de ceftiofur/kg de peso corporal por infusión en el oído de un sujeto, en terapia de combinación con administración oral de un comprimido de 10 mg de Bextra® (valdecoxib) dado una vez al día. La terapia de combinación es eficaz en el tratamiento de miringitis infecciosa.

15 Ejemplo 11

Se prepara una suspensión a administrar por infusión ótica que tiene la siguiente composición:

	clorhidrato de ceftiofur (micronizado)	100 mg/ml
	ácido libre de parecoxib	100 mg/ml
20	Labrafil™ M-1944CS	700 mg/ml
	cera microcristalina NF	0,1 mg/ml
	aceite de semilla de algodón NF	c.s.

La cera microcristalina y aceite de semilla de algodón se calientan a 85-98°C con mezclado, en un tanque de fabricación. Después de que se funda completamente la cera microcristalina, la mezcla se enfría a 38-45°C y al tanque de fabricación se le añade el Labrafil™ M-1944CS con mezclado,

formando el vehículo. Al vehículo resultante se le añaden el clorhidrato de ceftiofur y el parecoxib y se mezclan, formando una suspensión uniforme. La suspensión se tamiza y se carga en recipientes de polipropileno de 60 ml.

La suspensión anterior se administra a una dosis de 4 mg de clorhidrato de ceftiofur/kg de peso corporal y 4 mg de parecoxib/kg de peso corporal por infusión en el oído de un sujeto. La terapia de combinación es eficaz en el tratamiento y/o prevención de otitis externa.

Ejemplo 12

Se prepara una suspensión a administrar por infusión ótica que tiene la siguiente composición:

	lidocaína	100 mg/ml
	linezolid	100 mg/ml
	ácido libre de parecoxib	100 mg/ml
	Labrafil™ M-1944CS	700 mg/ml
15	cera microcristalina NF	0,1 mg/ml
	aceite de semilla de algodón NF	c.s.

La cera microcristalina y aceite de semilla de algodón se calientan a 85-98°C con mezclado, en un tanque de fabricación. Después de que se funda completamente la cera microcristalina, la mezcla se enfría a 38-45°C y al tanque de fabricación se le añade el Labrafil™ M-1944CS con mezclado, formando el vehículo. Al vehículo resultante se le añaden el linezolid, la lidocaína y el parecoxib y se mezclan, formando una suspensión uniforme. La suspensión se tamiza y se carga en recipientes de polipropileno de 60 ml.

La suspensión anterior se administra a una dosis de 4 mg de linezolid/kg de peso corporal, 4 mg de lidocaína/kg de peso corporal y 4 mg de

parecoxib/kg de peso corporal por infusión en el oído de un sujeto. La terapia de combinación es eficaz en el tratamiento y/o prevención de la otitis externa.

Habiendo descrito la invención con detalle y como referencia a las realizaciones preferidas de la misma, será obvio que son posibles
5 modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

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

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de una afección infecciosa en un órgano que contiene fluidos que tiene un orificio exterior natural, comprendiendo el procedimiento administrar un agente antibacteriano al órgano mediante el orificio exterior y administrar en terapia de combinación con dicho agente antibacteriano un segundo agente seleccionado entre el
10 grupo constituido por anestésicos, bloqueadores de canales de sodio, y agentes antiedémicos, en el que dicho agente antibacteriano se administra en forma de una composición farmacéutica que comprende dicho agente antibacteriano y un vehículo que comprende (a) un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, (b) cera microcristalina, y (c) un
15 vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la afección infecciosa es una enfermedad de las ubres de un animal que produce leche, y en el que la composición que comprende el agente antibacteriano se administra por infusión
20 intramamaria.
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la enfermedad es mastitis.
- 25 4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la afección infecciosa es un trastorno de un oído de un sujeto o una complicación asociada a tal

trastorno, y en el que la composición que comprende el agente antibacteriano se administra mediante infusión ótica.

5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el trastorno se
5 selecciona entre el grupo constituido por otitis externa, otitis media, otorrea, mastoiditis aguda, otosclerosis, dolor ótico, hemorragia ótica, inflamación ótica, síndrome de Lermoyez, enfermedad de Meniere, neuronitis vestibular, vértigo posicional paroxismal benigno, herpes zoster oticus, síndrome de Ramsay Hunt, neuronitis viral, ganglionitis, herpes geniculado, laberintitis, laberintitis
10 purulenta, fistulas perilinfáticas, presbiacusia, ototoxicidad inducida por fármacos, neuromas acústicos, aerotitis media, miringitis infecciosa, miringitis bullosa, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, afecciones óticas pre-cancerosas, paragangliomas no cromafínicos, quimiodectomas, tumores del glomo de la yugular, tumores del glomo del
15 tímpano, pericondritis, dermatitis eccematoide aural, otitis externa maligna, hematoma subpericondrial, ceruminomas, cerumen impactado, quistes sebáceos, osteomas, queloides, otalgia, tinnitus, vértigo, infección de membrana timpánica, timpanitis, furúnculos óticos, petrositis, pérdida de audición conductiva y sensorineural, absceso epidural, trombosis del seno
20 lateral, empiema subdural, hidrocefalo otítico, síndrome de Dandy, miringitis bullosa, otitis externa difusa, cuerpos extraños, queratosis obturante, neoplasma ótico, otomicosis, traumatismo, barotitis media aguda, obstrucción aguda de la trompa de eustaquio, otalgia postquirúrgica, colesteatoma, infecciones relacionadas con un procedimiento quirúrgico ótico, y
25 complicaciones asociadas con cualquiera de dichos trastornos.

6. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el trastorno se selecciona entre el grupo constituido por otitis externa, otitis media, otorrea e infecciones relacionadas con un procedimiento quirúrgico ótico.
- 5 7. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el trastorno es una neoplasia.
8. El procedimiento de la reivindicación 7, que comprende adicionalmente
10 inflamatorio.
9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el segundo agente se administra por una vía distinta de la vía de administración del agente antibacteriano.
- 15 10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el segundo agente se administra por la misma vía que el agente antibacteriano.
11. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el segundo agente se
20 administra en forma de una composición farmacéutica que comprende dicho segundo agente y un vehículo que comprende (a) un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, (b) cera microcristalina, y (c) un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable.
- 25 12. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica comprende adicionalmente el segundo agente.

13. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el agente antibacteriano se selecciona entre el grupo constituido por antibióticos de tipo penicilina naturales y sintéticos, cefalosporinas, macrólidos, lincosamidas, pleuromutilinas, polipéptidos, polimixinas, sulfonamidas, cloranfenicol, tianfenicol, florfenicol, antibióticos de tipo tetraciclina, quinolonas, fluoroquinolonas, tiamulina, ciprofloxacina, colistina, domeclociclina, mafenida, metaciclina, norfloxacina, ofloxacina, pirimetamina, sulfadiazina de plata, sulfacetamida, sulfisoxazol, tobramicina, vanemulina, oxazolidinonas, glicopéptidos, aminoglicósidos y aminociclitolos, anfenicol, ansamicina, cabafenem, cefamicina, vancomicina, monobactama, oxacefem, agentes antibacterianos sistémicos, agentes antineoplásicos de tipo antibiótico, nitrofurano sulfonas, marbofloxacina, y tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, sales, hidratos y profármacos de los mismos.

15

14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que la cefalosporina se selecciona entre el grupo constituido por ceftiofur, cefalexina, cefradina, cefquinoma, cefacetrilo, cefpodoxima, cefovecina, cefalonio, cefuroxima, cefazidima, cefoperazona, cefemetcarboxilato sódico, cefem, cefadroxil, cefazolina sódica, cefiximina, ceftaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, o-formilcefamandol, sales de derivados de ácido 3-acetoximetil-7-(iminocetamido)-cefalosporánico, ácido 7-(D- α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetamino)-3-metil-3-cefem-1-carboxílico, sal clorhidrato del ácido *syn*-7-((2-amino-1-tiazolil)(metoxiimino)acetil)amino)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, ácido de cefem, (pivaloiloxi)metil-7-beta-(2-(2-amino-4-tiazolil)acetamido)-3-(((1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-tetraazol-5-il)tio)metil)-3-

cefem-4-carboxilato, cefalexina, ácido 7-(*D*-2-naftiglicilamino)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, y tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, sales, hidratos y profármacos de los mismos y combinaciones de los mismos.

5 15. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que el agente antibacteriano comprende ceftiofur o una sal o forma farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que el agente
10 antibacteriano comprende clorhidrato de ceftiofur.

17. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que el agente antibacteriano comprende ácido libre cristalino de ceftiofur.

15 18. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el agente antibacteriano comprende una oxazolidinona seleccionada entre el grupo constituido por eperezolid, linezolid, *N*-((5*S*)-3-(3-fluoro-4-(4-(2-fluoroetil)-3-oxi-1-piperazinil)fenil-2-oxi-5-oxazolidinil)metil)acetamida, (S)-*N*-((3-(5-(3-piridil)tiofen-2-il)-2-oxi-5-oxazolidinil)metil)acetamida y clorhidrato de (S)-*N*-((3-
20 (5-(4-piridil)pirid-2-il)-2-oxi-5-oxazolidinil)metil)acetamida, y combinaciones de los mismos.

19. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho segundo agente comprende un agente anestésico.

25

20. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho segundo agente

comprende un bloqueador de los canales de sodio.

21. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho segundo agente comprende un agente anti-edémico.

5

22. Un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de una afección infecciosa en un órgano que contiene fluidos que tiene un orificio exterior natural, comprendiendo el procedimiento administrar un agente antibacteriano al órgano mediante el orificio exterior y administrar en terapia de combinación
10 con dicho agente antibacteriano un segundo agente que comprende un agente anti-inflamatorio y un anestésico, en el que dicho agente antibacteriano se administra en forma de una composición farmacéutica que comprende dicho agente antibacteriano y un vehículo que comprende (a) un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, (b) cera microcristalina, y (c) un
15 vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable.

23. El procedimiento de la reivindicación 22, en el que el segundo agente comprende un inhibidor selectivo de COX-2 y un anestésico.

20 24. El procedimiento de la reivindicación 22, en el que el agente antibacteriano es ceftiofur o una sal o forma farmacéuticamente aceptable del mismo; el agente anti-inflamatorio se selecciona entre el grupo constituido por deracoxib, parecoxib, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona, ácido (S)-6,8-
25 dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3-carboxílico, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2H)-piridazinona, 4-[5-(4-

fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida, 1-bencil-4-[(4-oxopiperidin-1-il)sulfonil]piperidina-4-carboxilato de *terc*-butilo, 4-[5-(fenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida, sales y profármacos de los mismos; y el anestésico es lidocaína.

5

25. El procedimiento de la reivindicación 22, en el que el agente antibacteriano es linezolid, y el segundo agente comprende un inhibidor selectivo de COX-2 y lidocaína.

10 26. El procedimiento de la reivindicación 22, en el que el agente farmacéutico comprende adicionalmente el segundo agente.

27. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo que comprende (a) un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en
15 etanol, (b) cera microcristalina, (c) un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable; teniendo dicho vehículo disperso de forma estable en el mismo un agente antibacteriano en una cantidad eficaz desde el punto de vista antibacteriano y un segundo agente seleccionado entre el grupo constituido por anestésicos, bloqueadores de los canales de sodio, y agentes antiedémicos en
20 una cantidad terapéuticamente eficaz.

28. La composición de la reivindicación 27, que es adecuada para la administración por infusión intramamaria a una ubre de un animal que produce
leche para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad bacteriana de las
25 ubres.

29. La composición de la reivindicación 28, en la que la enfermedad bacteriana es mastitis.

30. La composición de la reivindicación 27, que es adecuada para la
5 administración ótica para el tratamiento y/o prevención de una infección en un oído.

31. La composición de la reivindicación 27, en la que el agente antibacteriano se selecciona entre el grupo constituido por ceftiofur, cefalexina,
10 cefradina, cefquinoma, cefacetilo, cefpodoxima, cefovecina, cefalonio, cefuroxima, cefazidima, cefoperazona, cefemetcarboxilato sódico, cefem, cefadroxil, cefazolina sódica, cefiximina, ceftaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, o-formilcefamandol, sales de derivados de ácido 3-acetoximetil-7-(iminocetamido)-cefalosporánico, ácido 7-(D- α -amino- α -(p-
15 hidroxifenil)acetamino)-3-metil-3-cefem-1-carboxílico, sal clorhidrato del ácido *syn*-7-((2-amino-1-tiazolil)(metoxiimino)acetil)amino)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, ácido de cefem, (pivaloiloxi)metil-7-beta-(2-(2-amino-4-tiazolil)acetamido)-3-(((1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-tetraazol-5-il)tio)metil)-3-cefem-4-carboxilato, cefalexina, ácido 7-(D-2-naftiglicilamino)-3-metil-3-cefem-
20 4-carboxílico, tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, sales, hidratos y profármacos de los mismos, y combinaciones de los mismos.

32. La composición de la reivindicación 27, en la que el agente antibacteriano comprende ceftiofur o una sal o forma farmacéuticamente
25 aceptable del mismo.

33. La composición de la reivindicación 27, en la que el agente antibacteriano comprende clorhidrato de ceftiofur.
34. La composición de la reivindicación 27, en la que el agente antibacteriano comprende ácido libre cristalino de ceftiofur.
35. La composición de la reivindicación 32, en la que el agente antibacteriano está presente en una concentración de 1 a 1000 mg/ml.
36. La composición de la reivindicación 32, en la que el agente antibacteriano está presente en una concentración de 5 a 750 mg/ml.
37. La composición de la reivindicación 32, en la que el agente antibacteriano está presente en una concentración de 10 a 100 mg/ml.
38. La composición de la reivindicación 27, en la que el agente antibacteriano comprende una oxazolidinona seleccionada entre el grupo constituido por eperezolid, linezolid, *N*-((5*S*)-3-(3-fluoro-4-(4-(2-fluoroetil)-3-oxi-1-piperazinil)fenil-2-oxi-5-oxazolidinil)metil)acetamida, (S)-*N*-((3-(5-(3-piridil)tiofen-2-il)-2-oxi-5-oxazolidinil)metil)acetamida y clorhidrato de (S)-*N*-((3-(5-(4-piridil)pirid-2-il)-2-oxi-5-oxazolidinil)metil)acetamida.
39. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 27-38, en la que el aceite anfipático es un glicérido poliglicolizado preparado mediante una reacción de alcoholosis de triglicéridos naturales con polietilenglicoles.

40. La composición de la reivindicación 39, en la que el glicérido poliglicolizado comprende un componente principal de ácido graso de tipo ácido oleico o ácido linoleico.
- 5 41. La composición de la reivindicación 39, en la que el glicérido poliglicolizado comprende un componente principal de ácido graso de tipo ácido oleico.
42. La composición de la reivindicación 39, en la que el glicérido
10 poliglicolizado es 5-oleato de pegicol.
43. La composición de la reivindicación 39, en la que el aceite anfipático constituye del 0,01% al 99% en peso/volumen de la composición.
- 15 44. La composición de la reivindicación 39, en la que el aceite anfipático constituye del 1% al 80% en peso/volumen de la composición.
45. La composición de la reivindicación 39, en la que el aceite anfipático constituye del 3% al 25% en peso/volumen de la composición.
20
46. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 27-38, en la que la cera microcristalina constituye del 0,001% al 50% en peso/volumen de la composición.
- 25 47. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 27-38, en la que la cera microcristalina constituye del 0,1% al 40% en peso/volumen de la

composición.

48. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 27-38, en la que la
cera microcristalina constituye del 1% al 15% en peso/volumen de la
5 composición.

49. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 27-38, en la que el
vehículo no acuoso se selecciona entre el grupo constituido por aceites
vegetales, aceites minerales, ácidos grasos de cadena media a larga y ésteres
10 de alquilo de los mismos, diésteres de propilenglicol de ácidos grasos de
cadena media a larga, ésteres de mono-, di- y triglicerilo de ácidos grasos,
polietilenglicoles, y combinaciones de los mismos.

50. La composición de la reivindicación 49, en la que el vehículo no acuoso
15 es un aceite vegetal seleccionado entre el grupo constituido por aceite de
semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de semilla de
soja, aceite de oliva, aceite de coco, aceites de coco fraccionados, aceite de
cacahuete, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de almendra, aceite de
aguacate, aceite de palma, aceite de semilla de palma, aceite de babassu,
20 aceite de hayuco, aceite de linaza, aceite de colza y combinaciones de los
mismos.

51. La composición de la reivindicación 49, en la que el vehículo no acuoso
es aceite de semilla de algodón.

25

52. La composición de la reivindicación 49, en la que el vehículo no acuoso

comprende ácido cáprico en una cantidad del 20% al 45% y ácido caprílico en una cantidad del 45% al 80% en peso del vehículo no acuoso.

53. La composición de la reivindicación 49, en la que el vehículo no acuoso
5 constituye del 0,5% al 99% en peso/volumen de la composición.

54. La composición de la reivindicación 49, en la que el vehículo no acuoso constituye del 10% al 95% en peso/volumen de la composición.

10 55. La composición de la reivindicación 49, en la que el vehículo no acuoso constituye del 40% al 90% en peso/volumen de la composición.

56. La composición de la reivindicación 27, en la que dicho segundo agente es un agente anestésico.

15

57. La composición de la reivindicación 27, en la que dicho segundo agente es un bloqueador de los canales de sodio.

58. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-36, que
20 comprende adicionalmente al menos un excipiente seleccionado entre el grupo constituido por antioxidantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, lubricantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, agentes colorantes, alcoholes y agentes tamponantes.

25 59. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo que comprende (a) un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en

etanol, (b) cera microcristalina, y (c) un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable; teniendo dicho vehículo disperso de forma estable en el mismo un agente antibacteriano en una cantidad eficaz desde el punto de vista antibacteriano y un segundo agente que comprende un agente anti-inflamatorio y un anestésico en cantidades terapéuticamente eficaces.

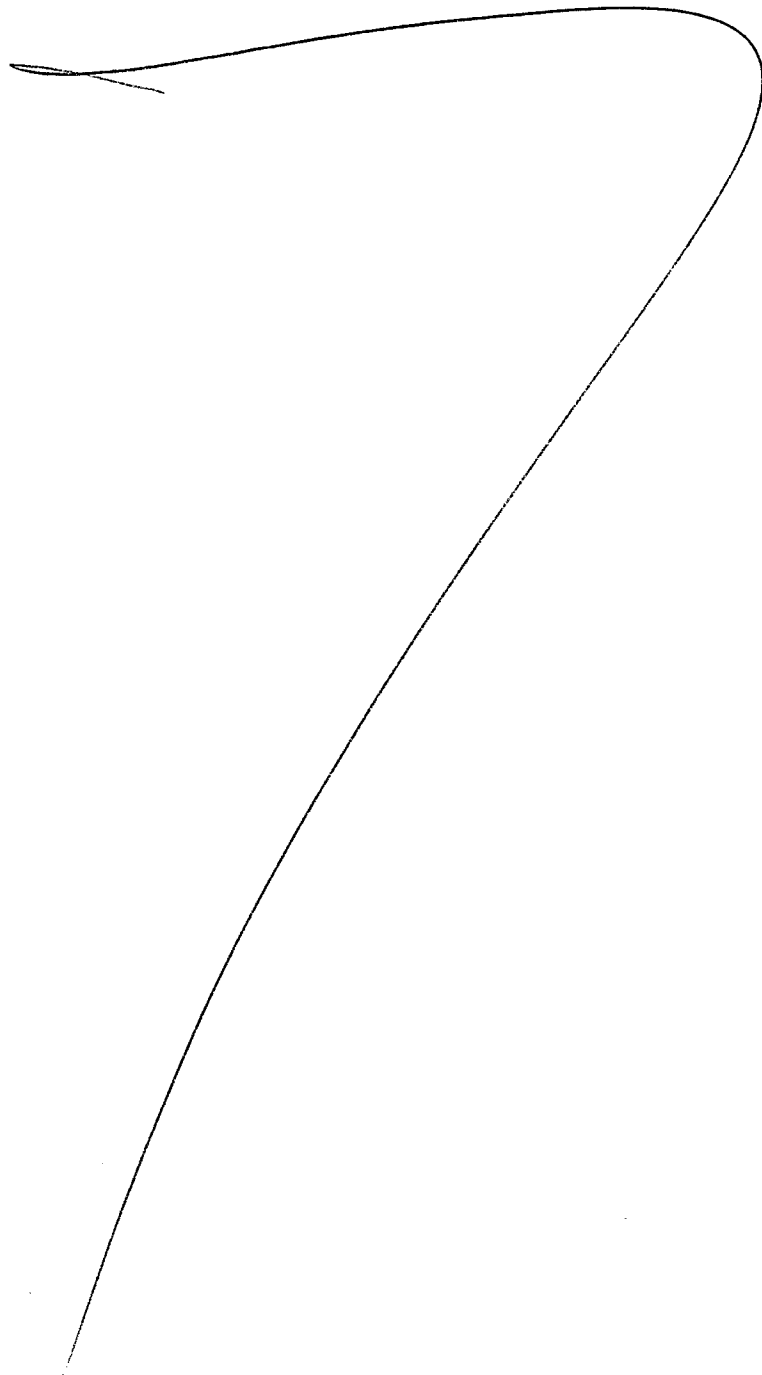
60. La composición de la reivindicación 59, en la que el aceite anfipático es 5-oleato de pegicol; el vehículo no acuoso es aceite de semilla de algodón; el agente antibacteriano comprende ceftiofur o una sal o forma farmacéuticamente aceptable del mismo; el agente anti-inflamatorio se selecciona entre el grupo constituido por deracoxib, parecoxib, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-ciclopenten-1-ona, ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopirán-3-carboxílico, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2H)-piridazinona, 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida, 1-bencil-4-[(4-oxopiperidin-1-il)sulfonyl]piperidina-4-carboxilato de *terc*-butilo, 4-[5-(fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida, sales y profármacos de los mismos; y el anestésico es lidocaína.

20

61. Un artículo de fabricación que comprende un recipiente o dispositivo de suministro que tiene una pared permeable al oxígeno, y que contiene en el mismo la composición de la reivindicación 27.

25 62. El artículo de la reivindicación 61, en el que dicha pared está construida de un material permeable al oxígeno que comprende polietileno.

63. El artículo de la reivindicación 61, en el que la composición muestra una estabilidad química y/o física prolongada.



RESUMEN

Se proporciona un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de una afección infecciosa en un órgano que contiene fluidos que tiene un orificio exterior natural, tal como las ubres de un animal que produce leche o un oído de un sujeto. La invención también se refiere a una composición farmacéutica dispersable adecuada para infusión en el órgano de acuerdo con el procedimiento de la invención, y a un procedimiento para preparar tal composición.

149

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

Para:
FULLER, Grover, F., Jr.
PFIZER INC.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
Estados Unidos de América.

Sello de recibido de fecha 7 de julio de 2005, MOPS IP GLBL SRVS.

Fecha de expedición: 04.07.2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32392A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/002474
Fecha de presentación internacional: 19.07.2004
Fecha de prioridad: 31.07.2003
Solicitante: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY et. al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.
4. **RECORDATORIO**

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39.(1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al

solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 – Munich

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

Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Nielsen-Hannerup, A

Tel: + 49 89 2399-7739

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

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32392A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/002474
Fecha de presentación internacional: 19.07.2004
Fecha de prioridad: 31.07.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: A61K 47/00
Solicitante: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY et. al.

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

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

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

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

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

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

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

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

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

Fecha de radicación de la demanda: 16.08.2004

Fecha de elaboración de este reporte: 04.07.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen

Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 – Munich

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

Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado:

Tel: + 49 89 2399-

Recuadro I. Base de este informe

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

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

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

Descripción, Páginas

1 - 46 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 63 tal como se presentaron inicialmente

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

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

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

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

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

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

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

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

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 1-26

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 1-26 en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver hoja separada

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

La lista en papel

☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador

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

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

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-63 No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si: Reivindicaciones 1-63 No: Reivindicaciones
Aplicación Industrial (AI)	Si: Reivindicaciones 27-63 No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

REPORTE DE EXÁMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
- HOJA SEPARADA

PCT/IB2004/002474

Recuadro No. III

Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

Las Reivindicaciones 1-26 se refieren a materia considerada por esta Autoridad que está cubierta por provisiones de la Regla 67.1 (iv) PCT. En consecuencia, no se formulará opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34 (4) (a) (I) del PCT).

Recuadro No. V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: OWENS W E ET AL: "DETERMINATION OF MILK AND MAMMARY TISSUE CONCENTRATIONS OF CEFTIOFUR AFTER INTRAMAMMARY AND INTRAMUSCULAR THERAPY" JOURNAL OF DAIRY SCIENCE, AMERICAN DAIRY SCIENCE ASSOCIATION. CHAMPAIGN, ILLINOIS, US. Vol. 73, No. 12, 1990, páginas 3449-3456, XP002291861 ISSN: 0022-0302
- D2: WO 98/25621 A1 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; FOSTER, TODD, P; KIEFER, DAVID, L) 18 de Junio de 1998 (1998-06-18)
- D3: WO 96/39146 A1 (BAYER CORPORATION) 12 de diciembre de 1996 (1996-12-12)
- D4: US 2001/049366 A1 (SINGH ONKAR N ET AL) 6 de diciembre de 2001 (2001-12-06)
- D5: US-A-5 736 151 (FOSTER ET AL) 7 de abril de 1998 (1998-04-07)

La presente solicitud revela una composición farmacéutica dispersible que comprende un agente antibacterial y un segundo agente, tal como un analgésico, un agente antiinflamatorio etc. para el tratamiento y/o prevención de una condición infecciosa en un órgano que contiene un fluido.

Novedad

La materia de las reivindicaciones 1-63 es considerada novedosa.

El documento D1 revela una composición dispersible que comprende ceftiofur para el tratamiento de la mastitis (una condición infecciosa en un órgano que contiene fluido).

El documento D2 revela una suspensión estable que comprende ceftiofur,

El documento D3 – D5 revela composiciones acuosas que comprenden ciprofloxacina en combinación con un esteroide.

Nivel inventivo

La materia de las reivindicaciones 1-63 está considerada para involucrar un nivel inventivo.

Ninguno de los documentos citados revela una composición no-acuosa que comprende una combinación de un agente antibacterial con un segundo, agente activo. Además ninguno de los documentos citados da indirectamente ni una sugerencia a hacer lo mismo.

Aplicación Industrial

Las presentes reivindicaciones 27-63 muestran tener aplicación industrial.

PATENT COOPERATION TREATY

158
RECEIVED

JUL 07 2005

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

04.07.2005

Applicant's or agent's file reference
PC32392A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/B2004/002474

International filing date (day/month/year)
19.07.2004

Priority date (day/month/year)
31.07.2003

Applicant
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY et al

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

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

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

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

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

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Nielsen-Hannerup, A
Tel. +49 89 2399-7739



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC32392A		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA416
International application No. PCT/IB2004/002474		International filing date (day/month/year) 19.07.2004		Priority date (day/month/year) 31.07.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K47/00				
Applicant PHARMACIA & UPJOHN COMPANY et al				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 16.08.2004		Date of completion of this report 04.07.2005		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized Officer Telephone No. +49 89 2399- 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/002474

Box No. I Basis of the report

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

Description, Pages

1-46 as originally filed

Claims, Numbers

1-63 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

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

61

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2004/002474

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

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1-26

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-26 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

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

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

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

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

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished.

☐ does not comply with the standard

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

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**International application No.
PCT/IB2004/002474

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-63
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-63
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	27-63
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):**see separate sheet**

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

International application No.

PCT/IB2004/002474

Re Item III

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

Claims 1-26 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

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

Reference is made to the following documents:

- D1: OWENS W E ET AL: "DETERMINATION OF MILK AND MAMMARY TISSUE CONCENTRATIONS OF CEFTIOFUR AFTER INTRAMAMMARY AND INTRAMUSCULAR THERAPY" JOURNAL OF DAIRY SCIENCE, AMERICAN DAIRY SCIENCE ASSOCIATION, CHAMPAIGN, ILLINOIS, US, vol. 73, no. 12, 1990, pages 3449-3456, XP002291861 ISSN: 0022-0302
- D2: WO 98/25621 A1 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; FOSTER, TODD, P; KIEFER, DAVID, L) 18 June 1998 (1998-06-18)
- D3: WO 96/39146 A1 (BAYER CORPORATION) 12 December 1996 (1996-12-12)
- D4: US 2001/049366 A1 (SINGH ONKAR N ET AL) 6 December 2001 (2001-12-06)
- D5: US-A-5 736 151 (FOSTER ET AL) 7 April 1998 (1998-04-07)

The present application discloses a pharmaceutical dispersible composition comprising an antibacterial agent and a second agent, such as anaesthetics, antiinflammatory agents etc. for the treatment and / or prevention of an infective condition in a fluid containing organ.

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

International application No.

PCT/IB2004/002474

Novelty

The subject-matter of claims 1-63 is considered to be novel.

Document D1 discloses dispersible compositions comprising ceftiofur for the treatment of mastitis (an infective condition in a fluid containing organ).

Document D2 discloses stable suspensions comprising ceftiofur.

Documents D3 - D5 disclose aqueous compositions comprising ciprofloxacin in combination with a steroid.

Inventive step

The subject-matter of claims 1-63 are considered to involve an inventive step.

None of the cited documents disclose a non-aqueous composition comprising a combination of a antibacterial agent with a second, active agent. Furthermore, none of said documents give a hint nor a suggestion to do so.

Industrial applicability

Present claims 27-63 seems to be industrial applicable.

File copy

PCT/IB2004/002474

PATENT COOPERATION TREATY

15

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
United States of America

Date of mailing (day/month/year)

08 December 2004 (08.12.2004)

Applicant's or agent's file reference

PC32392A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/IB2004/002474

International filing date (day/month/year)

19 July 2004 (19.07.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
301 Henrietta
Kalamazoo, MI 49001
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

616-833-7746

Facsimile No.

616-833-8897

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC
301 Henrietta
Kalamazoo, MI 49001
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

616-833-7746

Facsimile No.

616-833-8897

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:



the receiving Office



the International Searching Authority



the International Preliminary Examining Authority



the designated Offices concerned



the elected Offices concerned



other:

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

Authorized officer

V. BLANC

Facsimile No. (41-22) 338.70.80

Telephone No. (41-22) 338.8866

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 February 2005 (03.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/009472 A3

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 47/44**, 45/06
- (74) Agent: **FULLER, Grover, F., Jr.**; Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).
- (21) International Application Number:
PCT/IB2004/002474
- (81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 19 July 2004 (19.07.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/492,178 31 July 2003 (31.07.2003) US
- (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).
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): **PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC** [US/US]; 301 Henrietta, Kalamazoo, MI 49001 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): **BRITTEN, Nancy, Jean** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US). **WALDRON, Niki, Ann** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US). **WATTS, Jeffrey, Lynn** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US). **HALLBERG, John, Walter** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US). **BURNS, John, William II** [US/US]; 812 4th Avenue #8, Antigo, WI 54409 (US).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- (88) Date of publication of the international search report:
7 April 2005
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

WO 2005/009472 A3

(54) Title: **DISPERSIBLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF MASTITIS AND OTIC DISORDERS**

(57) Abstract: A method is provided for treatment and/or prevention of an infective condition in a fluid-containing organ having a natural exterior orifice, such as the udder of a milk-producing animal or an ear of a subject. The invention also relates to a dispersible pharmaceutical composition suitable for infusion into the organ according to the method of the invention, and to a process for preparing such a composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

/IB2004/002474

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K47/44 A61K45/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	OWENS W E ET AL: "DETERMINATION OF MILK AND MAMMARY TISSUE CONCENTRATIONS OF CEFTIOFUR AFTER INTRAMAMMARY AND INTRAMUSCULAR THERAPY" JOURNAL OF DAIRY SCIENCE, AMERICAN DAIRY SCIENCE ASSOCIATION. CHAMPAIGN, ILLINOIS, US, vol. 73, no. 12, 1990, pages 3449-3456, XP002291861 ISSN: 0022-0302 the whole document	1-63
A	WO 98/25621 A1 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; FOSTER, TODD, P; KIEFER, DAVID, L) 18 June 1998 (1998-06-18) claims 1-28; examples 1-7	1-63
	----- -/-- -----	

☒ 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

1 February 2005

Date of mailing of the international search report

14/02/2005

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

Felder, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/IB2004/002474

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/39146 A1 (BAYER CORPORATION) 12 December 1996 (1996-12-12) claims 1-10; examples 1-9 -----	1-63
A	US 2001/049366 A1 (SINGH ONKAR N ET AL) 6 December 2001 (2001-12-06) claims 1-23; examples 1,2 -----	1-63
A	US 5 736 151 A (FOSTER ET AL) 7 April 1998 (1998-04-07) claims 1-12; examples 1-4 -----	1-63

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2004/002474

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

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

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-26 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

.../IB2004/002474

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9825621	A1	18-06-1998	US 5736151 A 07-04-1998
			AT 264681 T 15-05-2004
			AU 746666 B2 02-05-2002
			AU 5452998 A 03-07-1998
			BR 9714967 A 30-10-2001
			CA 2269682 A1 18-06-1998
			CN 1238690 A 15-12-1999
			CZ 9902025 A3 15-09-1999
			DE 69728783 D1 27-05-2004
			DK 941095 T3 02-08-2004
			EP 0941095 A1 15-09-1999
			ES 2218705 T3 16-11-2004
			FI 991302 A 08-06-1999
			HU 0000564 A2 28-10-2000
			JP 2001505910 T 08-05-2001
			NO 992780 A 08-06-1999
			NZ 336183 A 22-12-2000
			PT 941095 T 31-08-2004
			SI 941095 T1 31-12-2004
			SK 72399 A3 16-05-2000
WO 9639146	A1	12-12-1996	AT 214931 T 15-04-2002
			AU 708540 B2 05-08-1999
			AU 5984096 A 24-12-1996
			CA 2199294 A1 12-12-1996
			CN 1160999 A ,C 01-10-1997
			DE 69620136 D1 02-05-2002
			DE 69620136 T2 01-08-2002
			DK 782448 T3 08-07-2002
			EP 0782448 A1 09-07-1997
			ES 2173287 T3 16-10-2002
			HK 1002552 A1 29-10-2004
			IL 120317 A 13-08-2000
			NZ 309624 A 29-04-1999
			PT 782448 T 31-07-2002
			TW 464499 B 21-11-2001
			US 5965549 A 12-10-1999
			US 5843930 A 01-12-1998
			ZA 9604653 A 12-12-1996
US 2001049366	A1	06-12-2001	NONE
US 5736151	A	07-04-1998	AT 264681 T 15-05-2004
			AU 746666 B2 02-05-2002
			AU 5452998 A 03-07-1998
			BR 9714967 A 30-10-2001
			CA 2269682 A1 18-06-1998
			CN 1238690 A 15-12-1999
			CZ 9902025 A3 15-09-1999
			DE 69728783 D1 27-05-2004
			DK 941095 T3 02-08-2004
			EP 0941095 A1 15-09-1999
			ES 2218705 T3 16-11-2004
			FI 991302 A 08-06-1999
			HU 0000564 A2 28-10-2000
			JP 2001505910 T 08-05-2001
			NO 992780 A 08-06-1999
			NZ 336183 A 22-12-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB2004/002474

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5736151	A	PT 941095 T	31-08-2004
		SI 941095 T1	31-12-2004
		SK 72399 A3	16-05-2000
		WO 9825621 A1	18-06-1998

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION <i>PCT</i> MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	☒	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	☒	()
- Descripción de la invención.	☒	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	☒	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA <i>(X)</i> 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:

172

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC

REFERENCIA	Radicación No.	5 128769
	Solicitud internacional	IB2005/002474
	Fecha inicio fase nacional	28/02/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	4297

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 QUESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior, requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 21 ABR. 2006
adpal