



No. 14-187211- -00000-0000

Fecha: 2014-08-26 16:31:17

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 208

210



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT- FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

22. TITULO **COMPOSICIONES DE LIBERACIÓN CONTROLADA Y
MÉTODOS PARA SU USO**

CLASIFICACION
INTERNACIONAL

SOLICITANTES **BAYER NEW ZEALAND LIMITED**

DOMICILIO **HAMILTON. NUEVA ZELANDA**

APODERADO **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Bogotá, D.C.,



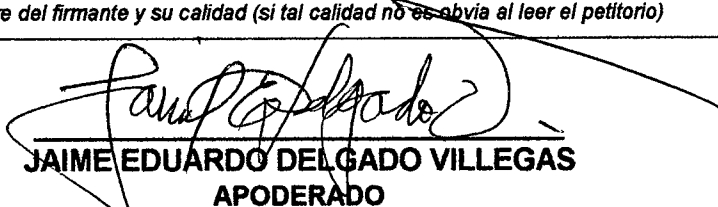
No. 14-187211- -00000-0000

Fecha: 2014-08-26 16:31:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 208 210

ón

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/NZ2013/000022	Fecha 27/02/2013
Publicación Internacional No.		WO2013/129944 A1	Fecha 06/09/2013
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICIONES DE LIBERACIÓN CONTROLADA Y MÉTODOS PARA SU USO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
1 BAYER NEW ZEALAND LIMITED			11
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		c/-Level 12, KPMG Centre 85 Alexandra Street	No. TELÉFONO
CIUDAD		HAMILTON 3204	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		NUEVA ZELANDA	NUEVA ZELANDA
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD
1. AL ALAWI,		Fadil	NZ
2. BORK,		Olaf	NZ
3. TUCKER,		Ian, George	NZ
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. NUEVA ZELANDA		HAMILTON 3204	c/- Level 12, KPMG Centre 85 Alexandra Street
2. NUEVA ZELANDA		HAMILTON 3204	c/- Level 12, KPMG Centre 85 Alexandra Street
3. NUEVA ZELANDA		HAMILTON 3204	c/- Level 12, KPMG Centre 85 Alexandra Street
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
DELGADO VILLEGAS		JAIME EDUARDO	C.C. 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J.
DIRECCIÓN		Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202	No. TELÉFONO 2444096
CIUDAD		BOGOTA D.C.,	CORREO ELECTRÓNICO mde@mde.
PAÍS		COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1. NUEVA ZELANDA		NZ	598443
2.			(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
			2012/02/27

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)		
 JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS APODERADO			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 81		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 34		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 16		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☒ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

3

MDE

Mario Delgado Echeverri e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

The Undersigned Patricia Castle, New Zealand citizen, adult and living in Auckland, New Zealand, in my position of legal Representative of the company Bayer New Zealand Limited with headquarters in New Zealand, which was initially incorporated at 3 Argus Place, Glenfield, Auckland 0627, New Zealand, grant ample and sufficient power of attorney to: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS and/or CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, attorneys, adults, residing in Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation, carry out in Colombia and in any other Countries all types of errands and especial procedures for the registration and renewal of all kinds of Product and Service trademarks, deposits of name and commercial logotype, industrial models and drawings, invention patents, utility models, Integrated circuits, name of domain, Copyrights, plant varieties, agricultural, veterinary and sanitary registries, capacity certificates, renewal, modification, transfer, assignment and expansions and to be responsible as general attorneys, for the supervision of all matters related to industrial and Intellectual property, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to approve exploitations, to agree on transactions on trademark agreements with third parties of legal entities, to abandon action, and to carry out all the necessary actions before any administrative authority of the aforementioned purposes' in the event that such procedures shall be transferred unto a judicial field, the legal representatives are authorized to act as plaintiff or defendant before the competent authorities, having an ample power to settle, to submit to arbitration, to waive, to present appeals and all other necessary special faculties.

For that purpose, I kindly request to grant ample powers to our attorneys, who shall be able to exercise the functions independently or collectively.

The present power of attorney revokes and cancels any other previous powers of attorney given by the Company in the territory of the Colombian Republic.

Sincerely,



1000204812497 Auckland.
ID Card No. issued in

Patricia Castle
Managing Director
Bayer New Zealand Limited

Atentamente se dirige a Usted _____

ciudadano _____ mayor y vecino de _____ para manifestarle que en mi condición de

Representante legal de la firma _____

domiciliada en _____, y constituida inicialmente

en _____ confiero poder general, amplio y

suficiente a los Dres. JAIME EDUARDO DELGADO

VILLEGAS, y/o CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS,

Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia),

para que en nuestro nombre y representación adelanten en

Colombia y en otros países toda clase de diligencias y

procedimientos especiales para el Registro y Renovación en

su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio,

Depósitos de Nombre y Enseña Comercial, Diseños

Industriales y Patentes de Invención, Patentes modelo de

Utilidad, Esquemas de Circuitos integrados, Nombres de

dominio, Derechos de Autor, Variedades vegetales, registros

agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad,

renovación, modificación, traspaso y ampliación de los

mismos y atiendan como Apoderados generales todo asunto

referente a la Propiedad Industrial e intelectual, quedando

facultados para presentar y retirar Oposiciones, interponer

recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar

costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones,

llegar a acuerdos marcarios con terceras personas o entidades

jurídicas, desistir, y hacer cuanto fuere necesario ante

cualquier autoridad administrativa para los fines arriba

indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a

conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como

demandantes o demandados ante los Jueces que sean

competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a

árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás

facultades especiales que fueren necesarias.

Con éste objeto, ruego le confieran personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente.

El presente poder revoca y cancela cuantos poderes se hubieren otorgado por la Compañía con anterioridad a esta fecha en el territorio de la República de Colombia.

Atentamente,

C.C.

El suscrito Patricia Castle, Ciudadano de Nueva Zelanda, y residente en Auckland, Nueva Zelanda en mi cargo de Representante Legal de la Compañía BAYER NEW ZEALAND LIMITED, con domicilio en Nueva Zelanda, constituida inicialmente en 3 Argus Place, Glenfield, Auckland 0627, Nueva Zelanda, confiero poder general, amplio y suficiente a los Dres. **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**, y/o **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten en Colombia y en otros países toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el Registro y Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Enseña Comercial, Diseños Industriales y Patentes de Invención, Patentes modelo de Utilidad, Esquemas de Circuitos integrados, Nombres de dominio, Derechos de Autor, Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad, renovación, modificación, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan como Apoderados generales todo asunto referente a la Propiedad Industrial e intelectual, quedando facultados para presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcarios con terceras personas o entidades jurídicas, desistir, sustituir y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias.

Con éste objeto, ruego le confieran personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente e incluso sustituir el presente poder.

El presente poder revoca y cancela cualquier otro poder otorgado por la Compañía en el territorio de la República de Colombia.

Atentamente,

(Firmado)

Número de identificación 1000204812491 expedido en Auckland

Patricia Castle

Director General

Bayer New Zealand Limited

COMPOSICIONES DE LIBERACIÓN CONTROLADA Y MÉTODOS PARA SU USO

CAMPO TÉCNICO

- 5 La presente invención guarda relación con composiciones de liberación controlada y métodos para su uso y, preferentemente, pero no de modo específico, para disminuir la viscosidad de las composiciones de liberación controlada para el tratamiento de mastitis en animales lactantes.

10

ANTECEDENTES EN LA TÉCNICA

- Para tratar animales lactantes con mastitis u otra infección microbiana, lo que se utiliza más frecuentemente son
- 15 composiciones antibióticas. Existe una cantidad de composiciones antibióticas disponibles en el mercado utilizadas para el tratamiento de la mastitis intramamaria durante el período de lactancia.
- 20 Sin embargo, uno de los problemas más grandes del uso de tratamientos con antibióticos es la escasa liberación

controlada del agente activo durante el período de tratamiento. Esto puede conducir a problemas para mantener la concentración del agente activo por encima de la concentración inhibitoria mínima, donde se mata el 90 % de los microbios (denominado el MIC90). Por ejemplo, si se libera el antibiótico demasiado rápido, este puede encontrarse presente en el primer ordeño luego de la administración. Por tanto, la concentración del antibiótico puede ser muy baja para el resto del período antes de recibir la administración siguiente, comúnmente 12 horas después. Esto puede llevar a que no se trate eficazmente la infección, a períodos de tratamiento más prolongados y/o, en última instancia, resistencia a los antibióticos.

15 Para enfrentar estos problemas, frecuentemente se crean composiciones tales como NitroClox™ (de larga duración) LA y Orbenin™ LA que tienen una viscosidad mayor, técnica conocida para retrasar el perfil de liberación de un agente activo de una composición. Ciertamente, este es el enfoque para el

20 tratamiento de mastitis y lactancia conocido como formulaciones de larga duración, donde el agente activo se libera lentamente de una pasta que generalmente es espesa

durante un período prolongado de tiempo. Por ejemplo, si se administra el antibiótico cada 48 horas durante el período de lactancia, se libera el antibiótico lentamente con concentraciones por encima de MIC90 durante aproximadamente 5 36 horas luego del tratamiento. Por tanto, las concentraciones del antibiótico pueden ser demasiado bajas para el resto del período antes de recibir la administración siguiente, comúnmente 12 horas después. Nuevamente, esto puede conducir a que el tratamiento no sea eficaz contra la 10 infección.

Razones adicionales por las que los químicos desarrollan composiciones de alta viscosidad son debido a que pueden mejorar la estabilidad física de la composición. 15

Sin embargo, en el tratamiento de muchas afecciones, tales como la mastitis, durante el período de lactancia, una viscosidad mayor puede causar otros problemas. Por ejemplo, la alta viscosidad puede conducir a que existan niveles bajos 20 prolongados de antibióticos en la leche y tal leche debe retirarse del mercado. Un período prolongado de retiro del mercado (PRM) conduce a pérdidas de ingresos.

Además, una composición de mayor viscosidad requiere más fuerza para la infusión o inyección de una formulación. Esto puede conducir a problemas asociados con un aumento en la
5 dificultad con la infusión (a la que se hace referencia en la presente como capacidad de inyección) mediante una jeringa en la ubre.

Para el tratamiento de la mastitis, una viscosidad mayor de
10 la composición puede conducir a una distribución escasa en la ubre.

La necesidad de espesantes u otros excipientes para aumentar la viscosidad de las composiciones también puede hacer que el
15 proceso de elaboración lleve más tiempo y sea más costoso. Además, por lo general se entiende en la industria que cuanto mayor sea la viscosidad de la composición, más difícil puede ser su manejo durante el proceso de elaboración.

20 Un problema adicional que puede encontrarse con muchas suspensiones utilizadas para las composiciones para el tratamiento de la mastitis es la sedimentación de la

suspensión durante el almacenamiento. Por supuesto, una composición de mayor viscosidad puede ayudar a estabilizar físicamente la suspensión pero una mayor viscosidad normalmente no puede prevenir la sedimentación, solo la enlentece. Como consecuencia, incluso las suspensiones viscosas sedimentarán eventualmente y el sedimento puede empastarse, lo que frecuentemente demuestra que es difícil la redispersión antes de la administración. Una composición de mayor viscosidad puede dificultar la redispersión de los sedimentos.

Por lo tanto, existe una necesidad en la industria desde hace tiempo de desarrollar composiciones mejoradas para el tratamiento de las afecciones, tales como la mastitis, durante el período de lactancia de un animal. En el caso del tratamiento contra la mastitis, los rasgos deseados de tal composición pueden incluir:

- un perfil de liberación controlada del agente activo;

- un período de retención corto (PRM) - por ejemplo, para el tratamiento de afecciones, tales como la mastitis, durante el período de lactancia del animal;
- 5
- buena redispersión luego del almacenamiento o antes de la administración;
 - facilidad de capacidad de inyección o en cuanto a otro modo de administración;
- 10
- buena distribución de la composición en la región a ser tratada;
 - base de la composición adaptable al uso con diferentes agentes activos para el tratamiento o la prevención de cualquier enfermedad o afección, que sin embargo tenga una liberación controlada y/o sostenida del agente activo;
- 15
- base de la composición adaptable a las diferentes pautas terapéuticas (es decir, diferentes perfiles de liberación controlada); y/ o
- 20

- facilidad de elaboración y uso de excipiente farmacéuticamente aceptables.

Uno de los objetivos de la presente invención es responder a
5 los problemas antecedentes o al menos brindarle al público una opción útil.

Todas las referencias, que incluyen toda patente o solicitud de patente citada en la presente memoria descriptiva, se
10 incorporan a la presente mediante esta referencia. No existe aceptación alguna respecto a que cualquiera de las referencias constituya técnica previa. La discusión de las referencias establece lo que sus autores afirman y los solicitantes se reservan el derecho a debatir la exactitud y
15 pertinencia de los documentos citados. Se entenderá claramente que, aunque en la presente se haga referencia a cierta cantidad de publicaciones de la técnica previa, esta referencia no constituye aceptación de que cualquiera de estos documentos forma parte del conocimiento general común,
20 en Nueva Zelanda o en cualquier otro país.

A lo largo de esta memoria descriptiva, se entenderá que la palabra «comprender» o variaciones de esta como «comprende» o «que comprende» implican la inclusión de un elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, números enteros o 5 etapas mencionados, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, números enteros o etapas.

Aspectos adicionales y ventajas de la presente invención 10 resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción, la que tiene fines únicamente ilustrativos.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

15 De acuerdo con un aspecto de la presente invención se proporciona una composición. Tal composición incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo o agentes activos y

20 una base que incluye

una cantidad de sílice coloidal

al menos un aceite y

al menos un tensioactivo,

5

donde la viscosidad de la composición se encuentra por debajo de 1000 mPas a una velocidad de cizallamiento de 100 1/s y a una temperatura de 20°C.

10 Los inventores encontraron, sorprendentemente, que la composición fue particularmente eficaz en el caso del tratamiento de la mastitis, ya que puede ayudar a proporcionar:

15 - un perfil de liberación controlable del agente activo, por ejemplo que puede utilizarse para mantener las concentraciones del agente activo por encima de MIC90 durante el período de tratamiento;

20 - una viscosidad baja que ayude con la capacidad de inyección, redispersión y/o la buena distribución en la ubre y/o

- un PRM más corto en comparación con otras composiciones disponibles contra la mastitis.

5 Tal como se tratará más adelante, los inventores han reconocido la particular importancia de la presente invención para el tratamiento por antibióticos de la mastitis. Sin embargo, el experto en la técnica esperaría razonablemente que el mismo concepto inventivo de la composición descrita
10 aplicara a un perfil de liberación controlable de casi cualquier agente activo o compuesto necesario para el tratamiento de otras afecciones.

Sin querer limitarse a un modo de acción, se cree que esta
15 liberación controlable puede deberse al tensioactivo que interactúa con la sílice coloidal, que tiene como resultado un cambio en el perfil de liberación del agente activo de la composición.

20 Más importante, el control del perfil de liberación del agente activo puede lograrse al alterar la viscosidad de la

composición y, en particular, sin un aumento significativo en la viscosidad de la composición.

A modo de ejemplo en la Figura 2, estudios *in vitro* demuestran que los inventores fueron capaces de disminuir la recuperación del fármaco (que iguala a un perfil de liberación disminuido *in vivo*) en medio de disolución de aproximadamente 50 % a 5 % p/p durante un período de tiempo de 180 minutos. Este efecto beneficioso pudo obtenerse mientras que la viscosidad de la composición solo aumenta marginalmente de 90 mPas a 118 mPas (a una velocidad de cizallamiento de 100 1/s a una temperatura de 20 °C). Tal como se muestra en la Figura 2, esta tasa de recuperación del 5 % p/p fue similar a la obtenida por un producto de la competencia, Orbenin™ LA. Sin embargo, Orbenin™ LA tiene una viscosidad de 1080 mPas, aproximadamente 10 veces aquella observada en este ejemplo en la presente invención.

Obviamente, si surge la necesidad de una composición de mayor viscosidad, esta puede lograrse utilizando espesantes conocidos en la técnica.

Por ejemplo, cuando se trata una mastitis durante el período de lactancia, puede lograrse una composición de baja viscosidad que ayude a proporcionar varias características ventajosas, tales como la facilidad de redispersión, capacidad de inyección, elaboración y/o PRM menor. Tales características pueden proporcionarse al tiempo que se altera el perfil de liberación del agente activo de la composición para adecuarse a los requisitos deseados. En el tratamiento de la mastitis, por ejemplo, esta liberación controlada puede utilizarse para asegurar que el agente activo se mantiene por encima de MIC90 durante la totalidad del período de tratamiento.

Los inventores han llevado a cabo ensayos preliminares, tal como se ejemplifica en la presente, que ilustran las ventajas significativas.

Las modalidades preferidas de la composición

20 Agente activo

Preferentemente, el agente activo es un antibiótico, una combinación de antibióticos o un antibiótico combinado con un agente activo no antibiótico. Los inventores reconocen que un antibiótico preferido es la cloxacilina debido a su eficacia en el tratamiento de la mastitis.

Preferentemente, la cloxacilina se da como cloxacilina sódica. Por supuesto, pueden utilizarse también otras formas de cloxacilina, tal como la cloxacilina benzatínica.

10

Otros agentes activos preferidos incluyen antibióticos betalactámicos, penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosidas, quinolonas, fosfomicina, sulfonamidas, tetraciclinas y macrolida.

15

Las combinaciones preferidas de los agentes activos incluyen la amoxicilina y el ácido clavulánico; agente activo de penicilina y aminoglicosida; cloxacilina y tilosina; y un antibiótico y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo.

20

Sin embargo, casi cualquier antibiótico, agente activo no antibiótico o derivados funcionales de estos puede utilizarse en la presente invención.

Por ejemplo, los inventores han ejemplificado que la
5 invención también funciona de manera similar cuando el agente activo es una base de tilosina, antibiótico de cefapirina sódica o cefapirina benzatínica.

También resulta sorprendente encontrar que la tasa de
10 liberación puede afectarse según el tipo de agente activo utilizado. Cuando el tipo/cantidad de sílice y tensioactivo se mantiene constante, la alteración del agente activo de cefapirina y cloxacilina (ambas a una concentración de aproximadamente 4,5 % p/p) tuvo como resultado una tasa de
15 liberación muy diferente. La cefapirina se liberó mucho más lentamente que la cloxacilina. Esto ilustra que al ajustar el tipo y posiblemente la concentración del agente activo (y si fuese adecuado, la sílice y el tensioactivo), puede lograrse básicamente cualquier agente activo.

20

Preferentemente, el agente activo se microniza. El término micronizado debe interpretarse como una partícula con un

diámetro medio de partícula d50 de entre 1 - 20 μm . La micronización ayuda a reducir la velocidad de sedimentación. Además, las partículas más grandes pueden formar puentes frente a la boquilla de una jeringa que puede afectar la
5 capacidad de inyección.

A lo largo de esta memoria descriptiva, el término capacidad de inyección debe interpretarse como la facilidad de administración del medicamento al animal mediante una
10 jeringa. Esto normalmente se ve afectado por la viscosidad, así como el tamaño de partícula de los excipientes de la formulación o profármacos, que puede, en ocasiones, bloquear parcial o totalmente la punta de la jeringa durante la administración del medicamento.

15

Sílice coloidal

A lo largo de la memoria descriptiva el término sílice coloidal debe interpretarse como partículas de sílice
20 pirogénica amorfa con el mayor diámetro posible de una única partícula de sílice de entre aproximadamente 1 nm y 1000 nm (1 μm).

Se proporciona una exposición adicional sobre los rasgos y usos conocidos de la sílice coloidal más adelante en la presente memoria descriptiva. Esto ayuda a ilustrar que el
5 presente uso de la sílice coloidal es muy diferente a los usos conocidos previos como agente espesante y/o antiapelmazante.

Preferentemente, la sílice coloidal es dióxido de sílice
10 pirogénica coloidal.

Actualmente existen muchos tipos diferentes de sílice pirogénica coloidal. Un experto en la técnica notará que todos los tipos disponibles, en el presente y en el futuro,
15 de sílice pirogénica coloidal proporcionarían las mismas ventajas, tal como se trató anteriormente. Tal como se ejemplificó en la presente memoria descriptiva, se encontró que el dióxido de sílice pirogénica coloidal es particularmente eficaz.

20

Preferentemente, la sílice pirogénica coloidal tiene propiedades hidrofóbicas.

Los inventores identificaron que la sílice coloidal hidrofóbica puede ser significativamente más eficaz que la sílice coloidal hidrofílica en cuanto a la alteración del perfil de liberación del agente activo, mientras que mantiene la viscosidad relativamente baja y/o básicamente sin cambios.

Este es un resultado sorprendente ya que las formulaciones que utilizan sílice coloidal hidrofóbica tienen una viscosidad más baja que aquellas que utilizan su contraparte hidrofílica. La sílice coloidal hidrofílica es conocida por utilizarse como agente espesante, lo que imparte un perfil de liberación más lento como resultado de la composición espesada.

15

En su lugar, cuando los inventores utilizaron la sílice hidrofílica, la inclusión de un tensioactivo tendió a aumentar la viscosidad de la composición más que cuando se comparó con el uso de la sílice hidrofóbica. Esto constituyó un resultado particularmente sorprendente, ya que el uso de sílice hidrofóbica en lugar de sílice hidrofílica en la

20

presente invención tendió a proporcionar un mayor control de la liberación del agente activo.

Un dióxido de sílice coloidal hidrofóbica preferida que se
5 encuentra disponible en el mercado es Aerosil® R972 (proporcionada por Aerosil).

Preferentemente, la concentración de sílice coloidal es de entre 0,1-5 % p/p. Se encontró que esta cantidad es
10 particularmente eficaz cuando se utiliza en un tratamiento de mastitis durante el período de lactancia, según las pautas posológicas preferidas que se tratan en la presente.

Más preferentemente, la concentración de sílice coloidal es
15 de entre 1-3 % p/p. Una cantidad particularmente preferida de sílice coloidal se encontró en un 1,75 % p/p. Por ejemplo, se encontró que esto permite una liberación adecuada del agente activo durante el período de tratamiento (normalmente 24 horas) para mantener la cloxacilina por encima de MIC90, y
20 sin embargo, simultáneamente, proporcionó un PRM que beneficiosamente fue más breve que con los productos de referencia de la competencia. Este es solo un ejemplo de cómo

el mecanismo de liberación controlada de la presente invención puede utilizarse efectivamente.

5 Tal como se trató anteriormente, la cantidad de sílice coloidal utilizada puede regirse parcialmente por el tipo de agente activo utilizado y la tasa de liberación deseada. Por ejemplo, la cefapirina demostró una liberación considerablemente más lenta desde la base de la composición que la cloxacilina.

10

Por esta razón, uno puede decidir disminuir la cantidad de sílice coloidal para lograr una tasa de liberación similar a la proporcionada cuando se utiliza la cloxacilina, si así se desea.

15

Los protocolos *In-vivo* son bien conocidos en la industria y proporcionan una prueba directa para determinar la concentración en la leche del agente activo resultante a partir de una composición dada. A partir de tales estudios,
20 un experto en la técnica podría ajustar fácilmente la cantidad de sílice coloidal (o, lo que es más, el agente activo o la cantidad/tipo de tensioactivo) para lograr la

tasa de liberación deseada de básicamente cualquier composición.

En total, los inventores encontraron que cuanto más sea la
5 concentración de sílice coloidal en la basa de la
composición, más lenta será la tasa de liberación del agente
activo. Más importante, esta tasa de liberación lenta puede
lograrse sin afectar en exceso la viscosidad de las
composiciones. En las composiciones de la competencia, tales
10 como NitroClox™ LA o Orbenin™ LA, solo puede lograrse una
tasa de liberación similar mediante una viscosidad mucho
mayor, lo que tiene numerosas desventajas, tal como se trató.

Tensioactivo

15

A lo largo de la presente memoria descriptiva, el término
tensioactivo hace referencia a todo compuesto que disminuya
la tensión superficial de un líquido, todo compuesto que
disminuya la tensión interfacial entre dos líquidos o
20 cualquier otro compuesto que disminuya la tensión interfacial
entre un líquido y un sólido. Los tensioactivos también

pueden actuar como emulsionantes, detergentes, agentes humectantes y demás.

Preferentemente, el tensioactivo es un tensioactivo no
5 iónico.

Sin embargo, los inventores consideran que los tensioactivos anfotéricos, aniónicos o catiónicos deberían funcionar también.

10

Preferentemente, el tensioactivo no iónico tiene un intervalo de equilibrio hidrofílico/hidrofóbico (HLB) de entre 0,5 y 30.

15 Más preferentemente, el tensioactivo no iónico tiene un intervalo de HLB de entre 4 y 16.

Más preferentemente, el tensioactivo se elige del grupo que se selecciona de ésteres, ésteres de ácidos grasos de
20 sorbitán polixietilenado, derivados de polixiteileno del aceite de ricino, estearatos de polioxietileno y monooleato de óxido de polietileno y combinaciones de estos.

Sorprendentemente, algunos tensioactivos parecieron funcionar mejor que otros en cuanto al control de una tasa de liberación elegida de agente activo.

5

Por ejemplo, 0,1 % p/p de PEG12-oleato tuvo un efecto mayor en cuanto a la ralentización de la tasa de liberación de la cloxacilina que 0,1 % p/p Span 80, mientras que otras variables se mantuvieron constantes.

10

Preferentemente, el tensioactivo se encuentra a una concentración de entre 0,01 y 10 % p/p.

15

Los inventores encontraron que cuanto más tensioactivo haya en la base de la composición, más lenta será la tasa de liberación del agente activo.

20

Por esta razón, la cantidad/tipo de tensioactivo y/o la relación de tensioactivo respecto a sílice coloidal pueden proporcionar un medio para el control de la tasa de liberación del agente activo.

Preferentemente, la relación de sílice coloidal respecto a tensioactivo es de entre 1:100 y 500:1.

Más preferentemente, la relación de sílice coloidal respecto
5 a tensioactivo es de entre 1:5 y 6:1.

Opcionalmente, la base puede incluir más de un tipo de tensioactivo. Sería razonable esperar que el perfil de liberación resultante de la composición (y otras
10 características tales como el PRM) pueda ser controlada de mejor manera mediante el uso de una combinación de tensioactivos en una sola composición y/o en diferentes composiciones administradas durante el curso del tratamiento.

15 Aceite

En muchas composiciones, los aceites son necesarios como vehículos. Por ejemplo, las composiciones antibióticas que incluyen agentes activos como la cloxacilina o cefapirina se
20 basan normalmente en un vehículo oleoso. Por ejemplo, esto ayuda a que la composición se administre como una infusión a

través del canal del pezón o una inyección y/o se logre suficiente estabilidad química durante su vida útil.

Preferentemente, el aceite tiene una baja viscosidad.

5

El uso de un aceite de baja viscosidad ayuda a asegurar que la composición resultante mantenga una baja viscosidad. Esto puede ayudar a asegurar que la composición tenga una buena distribución dentro de la ubre, sea fácil de redispersar
10 luego del almacenamiento y sea fácil de administrar mediante una jeringa.

Preferentemente, la viscosidad del aceite es de entre 1 y 100 mPas a 20 °C.

15

Más preferentemente, la viscosidad del aceite es menor que 40 mPas a 20 °C.

Más preferentemente, el aceite se selecciona del grupo que
20 consta de triglicéridos de cadena media (por ejemplo, Migliol 812 o Migliol 840), oleato de etilo, parafina líquida ligera, aceite de sésamo y aceite de maní. Sin embargo, debe

entenderse que pueden utilizarse otros aceites de baja viscosidad similares para la presente invención.

Preferentemente, el aceite tiene una baja densidad de entre
5 0,80 y 0,99 g/cm³.

Tal como se ejemplifica en la Figura 6, los inventores encontraron que los diferentes aceites utilizados alteraron la tasa de recuperación del agente activo. El efecto no fue
10 pronunciado cuando se comparó con alteraciones en el tipo/cantidad de tensioactivo, sílice coloidal o agente activo utilizado. Por lo tanto, es posible que tales cambios puedan deberse simplemente a la viscosidad del aceite y la de la composición resultante. Por lo tanto, en una modalidad
15 preferida, se utiliza un aceite de viscosidad más baja para mantener una viscosidad más baja en la composición.

Sin embargo, los inventores consideran también que el aceite puede interactuar con uno o más componentes en la base de la
20 composición para afectar la tasa de recuperación del agente activo en forma separada para ajustar la liberación controlada respecto a la viscosidad.

Viscosidad de la composición final

Obviamente, la viscosidad de la composición puede ajustarse a
5 los requisitos específicos que se necesiten. Para algunas
composiciones, puede utilizarse una viscosidad relativamente
alta. En otras, puede mantenerse una viscosidad baja mediante
la no adición de excipientes tales como espesantes o aceites
de alta viscosidad. Tales modificadores de viscosidad pueden
10 contribuir también, si fuese necesario, al perfil de
liberación del agente activo.

Los intervalos y valores de viscosidad preferidos que se
tratan más adelante son aquellos que los inventores han
15 encontrado particularmente beneficiosos para el tratamiento
intramamario de la mastitis durante el período de lactancia.

A menos que se especifique lo contrario, las viscosidades de
la composición a las que se hace referencia en la presente
20 memoria descriptiva se encuentran basadas en mediciones con
un método de cilindro concéntrico a una velocidad de
cizallamiento de 100 1/s y a una temperatura de 20 °C. La

viscosidad de las composiciones de acuerdo con la presente invención se encuentra por debajo de los 1000 mPas cuando se mide en estas condiciones.

- 5 Más preferentemente, la composición final tiene una viscosidad por debajo de los 300 mPas.

Más preferentemente, la composición tiene una viscosidad por debajo de los 150 mPas.

10

NitroClox™ LA y Orbenin™ LA tienen una viscosidad por encima de los 1000 mPas a una velocidad de cizallamiento de 100 1/s y a una temperatura de 20 °C. De manera similar, los tratamientos de la mastitis durante el período de vaca seca u

15 otras composiciones que incluyen sílice coloidal normalmente tienen una viscosidad que se encuentra bastante por encima de este límite superior.

Los inventores identificaron que una composición para el

20 tratamiento de la mastitis durante el período de lactancia tiene preferentemente una viscosidad por debajo de los 1000 mPas (y más preferentemente por debajo de los 300 mPas) y

puede proporcionar mejores características de en cuanto a buena capacidad de inyección, redispersión, otra distribución en la ubre y/o un PRM más breve cuando se compara con las composiciones de la competencia, tales como NitroClox™ LA y Orbenin™ LA. Estas características beneficiosas pueden conservarse mientras se asegura que el perfil de liberación de agente activo se encuentra controlado de forma adecuada para permitir que el agente activo se mantenga básicamente por encima de MIC90 durante el período completo de tratamiento.

Método preferido de tratamiento

Preferentemente, la composición descrita en la presente se utiliza para tratar la mastitis como una infusión intramamaria durante el período de lactancia.

En el caso de la mastitis que surge durante el período de lactancia, la composición puede utilizarse en bovinos, ovinos y otros animales utilizados normalmente en la producción comercial de leche.

Esto ayuda a diferenciar el uso preferido de la presente invención del tratamiento de la mastitis durante el período seco (es decir, la mastitis fuera del período de lactancia).

5 Sin embargo, es claro que la presente invención puede utilizarse para tratar casi cualquier afección o enfermedad según el agente activo seleccionado. El concepto inventivo subyacente de la composición no debería verse limitado a las composiciones para el tratamiento intramamario de la
10 mastitis.

De acuerdo a un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de una infección microbiana en un animal que lo necesita con una composición
15 tal como se describe básicamente en la presente donde el método incluye una etapa de administración de la composición mediante infusión intramamaria.

El método de administración de la composición puede ser
20 normalmente mediante infusión a través del canal del pezón.

Preferentemente, el método incluye una pauta posológica de entre 1 - 12 dosis de la composición de 1 - 10 g con una pauta terapéutica de administración cada 12, 24 o 48 horas.

5 Más preferentemente, el método incluye una pauta posológica de 3 o 6 dosis de la composición de 5 g con una pauta terapéutica de 24 horas durante un período de tratamiento de 48 horas (3 dosis) a 120 horas (6 dosis).

10 Esta pauta posológica puede ser suficiente para tratar exitosamente a un animal con mastitis clínica o preclínica durante el período de lactancia.

15 Luego del PRM calculado, puede retormarse de nuevo la producción normal de leche. Nuevamente, los inventores encontraron que el PRM de la presente invención puede ser sustancialmente menor que el de otras formulaciones disponibles actualmente, tales como NitroClox™ LA cuando se compararon los mismos períodos de tratamiento.

20

La Figura 14 ejemplifica una composición de la presente invención que tiene un PRM de 72 horas en comparación con

NitroClox™ LA con un PRM de 108 horas (pauta terapéutica de tres dosis en intervalos de 24h). Con base en las presunciones del párrafo anterior, esto correspondería a un aumento en las ganancias de \$24 por vaca debido a un PRM 36
5 horas más breve. Cuando esto se multiplica para un tambo o ciertamente para todo un país, puede verse fácilmente la importancia de la presente invención.

Este aumento de ganancia de \$24 por vaca asume lo que
10 generalmente se entiende en la industria lechera de Nueva Zelanda, tal como se detalla más adelante. Cada ordeño normalmente proporciona aproximadamente 10 L de leche (lo equivale a 1kg de materia seca láctea), y un estanciero vende
15 Fonterra. Adicionalmente, cada vaca será ordeñada normalmente cada 12 horas.

Un uso particularmente ventajoso de la presente invención puede ser la combinación de tratamientos de diferentes
20 composiciones que tienen diferente perfiles de liberación durante el período de tratamiento.

Para ilustrar esto, un tratamiento contra la mastitis puede comprender el uso inicial de una composición de liberación relativamente lenta de agente activo durante la primera parte del período de tratamiento, sin embargo el tratamiento o
5 tratamientos posteriores puede utilizar una composición de liberación más rápida de agente activo.

Esto puede ayudar en el sentido de que pueden necesitarse menos tratamientos hacia el principio del período de
10 tratamiento. Esto puede ayudar a asegurar que el agente activo se mantenga por encima de MIC90. Hacia el final del período de tratamiento, puede utilizarse una composición de liberación más rápida para aumentar los niveles de agente activo. Sin embargo, dado que el agente activo se libera más
15 rápido, aún así puede mantenerse un PRM más breve.

Método de elaboración preferido

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención
20 se proporciona un método de elaboración de la composición que es básicamente el que se describió anteriormente e incluye las etapas de:

- a) mezclar el aceite y el tensioactivo en un recipiente para formar una mezcla oleosa homogénea,
- 5 b) dispersar el agente activo en una mezcla oleosa y
- c) posteriormente agregar la sílice coloidal a la mezcla oleosa.
- 10 Opcionalmente, al menos un conservante se encuentra mezclado con el aceite y el tensioactivo en la etapa a). Por ejemplo, pueden utilizarse metil parabeno y propil parabeno como conservantes.
- 15 Preferentemente, la mezcla oleosa formada en la etapa a) se esteriliza con calor. Por ejemplo, los inventores utilizan una incubación de tres horas a 140 °C y luego posteriormente se permite que la mezcla se entibie.
- 20 Preferentemente, las etapas b) y c) utilizan un equipo de dispersión de alto cizallamiento.

Preferentemente, la sílice coloidal de la etapa c) también se esteriliza por calor antes de agregarse a la mezcla oleosa.

Preferentemente, la mezcla oleosa formada luego de la etapa c) se mezcla homogéneamente.

5

Los inventores identificaron que la viscosidad baja preferida de la composición también ayuda en el proceso de elaboración.

A diferencia de otras composiciones, no existe una etapa de calentamiento extra en un espesante (por ejemplo,

10 hidroxiestearina).

Además, la baja viscosidad puede ayudar cuando necesitan rellenarse las jeringas luego de la elaboración de la composición y antes de la administración.

15

El uso preferido de agentes activos micronizados puede ayudar también a prevenir la rápida decantación de la composición.

Adicionalmente, los inventores consideran que es posible que la liberación de un agente activo micronizado es más sencilla

20 de controlar que la de sus equivalentes no micronizados, potencialmente porque es probable que la distribución de tamaño de partícula sea más consistente. Además, es posible

que toda interacción con otros componentes desde dentro de la composición probablemente mejore con el área de superficie mayor de las partículas micronizadas más pequeñas.

5 Antecedentes adicionales de la sílice coloidal

La sílice pirogénica coloidal, tal como el dióxido de sílice coloidal, normalmente se utiliza como modificador de viscosidad y más particularmente, como agente espesante en formulaciones líquidas. Algunos ejemplos de cómo se ha utilizado la sílice coloidal siguen a continuación. De acuerdo con lo que se entiende comúnmente en la técnica, la sílice coloidal es conocida por ayudar en la alteración de la liberación de agentes activos de una composición, pero solo en el sentido de que actúa como espesante. Tal como se trató anteriormente, por lo general cuanto más espesa se vuelve una composición, más lento es el perfil de liberación del agente activo y viceversa. Este es un concepto completamente diferente al de la presente invención.

20

NZ523128 describe un producto veterinario de solución oral que incluye un agente activo disuelto en un solvente que se

absorbe luego en un medio de adsorción tal como la sílice pirogénica Aerosil R972. Luego se dispersa el solvente en otro líquido que contenga otro agente activo disuelto o suspendido en este.

5

WO 03070155 describe una formulación para administración oral que incluye un agente activo suspendido en una matriz oleosa, con un tensioactivo y dióxido de sílice coloidal. Se convierte la composición en una solución viscosa con la adición de aceite vegetal hidrogenado, lo que incluye cera de abeja amarilla como agente de suspensión, lecitina. El dióxido de sílice se utiliza como auxiliar de dispersión y pseudoefedrina HCl, para su uso en un comprimido de gelatina.

10

15 WO0160409 describe una formulación en pasta que incluye un agente activo, sílice pirogénica, un modificador de la viscosidad, un absorbente, un colorante y un portador. El modificador de viscosidad incluye PEG 200-600, monoetilamina, glicerol y propilenglicol.

20

WO9824436 describe una formulación en gel incluye dióxido de sílice coloidal y triacetina.

JP 3153623 (según la traducción al inglés del Resumen) describe una composición farmacéutica semisólida para la administración oral. La composición incluye un fármaco, un
5 líquido fisiológicamente permitido, un aceite comestible, un dióxido de sílice coloidal, estearato de aluminio o un polietilenglicol de alto peso molecular.

US 4980175 describe una composición líquida para la
10 administración oral, lo que incluye un ingrediente antiácido (hidróxido de aluminio, etc.) y dióxido de sílice coloidal suspendido en triglicéridos de cadena media. Se incluye un emulsionante (monooleato de hexaglicerol) para reducir el sabor del aceite.

15

US 4781920 describe una pasta antelmíntica que incluye un aceite mineral, tensioactivo de polisorbato 20, sílice pirogénica y resinato de tetramisol.

20 Estos documentos no describen que la combinación de los componentes (y, en particular, el tensioactivo y la sílice coloidal) interactúen proporcionando un mecanismo de

liberación controlada del agente activo. Adicionalmente, aquellas que incluyen tanto el tensioactivo como la sílice coloidal se describen como pastas o composiciones líquidas viscosas que no entrarían dentro del alcance de la presente
5 invención (una composición con una viscosidad por debajo de los 1000 mPas). La sílice coloidal que se utiliza en dichas composiciones se utiliza normalmente como modificadora de viscosidad (espesante) para impartir directamente una liberación controlada.

10

En otros casos, se utiliza sílice pirogénica coloidal para formulaciones en comprimido o polvo como agente de flujo libre. AEROSIL trata en su sitio web otras aplicaciones típicas de la sílice coloidal, como estabilizantes y
15 antiapelmazantes (www.aerosil.com).

20

La sílice pirogénica coloidal existe en partículas (que se denominan partículas primarias, secundarias y terciarias, dependiendo de su nivel de agregación y/o aglomeración).

Cuando se somete a tensión mecánica, la estructura terciaria de la sílice se fragmenta en agregados primarios y

secundarios, el sistema se vuelve más fluido y disminuye la viscosidad. Cuando vuelve al estado de reposo, la estructura terciaria de las partículas de sílice aglomeradas se vuelve a acumular y la viscosidad vuelve a su valor original.

5

Tal como se indica en la información técnica 1279, Aerosil, Degussa, los grados de AEROSIL® ("R") hidrofóbico se trataron durante la fabricación para obtener una superficie hidrofóbica. Durante este proceso, se hizo que reaccionaran los grupos silanol. De manera interesante, los tipos de AEROSIL® hidrofóbico a menudo presentan una menor eficacia como espesantes en comparación con los tipos hidrofílicos.

Por lo tanto, para las formas de dosificación líquida, se recomienda la sílice pirogénica hidrofílica para el control de la viscosidad y, por consiguiente, se recomienda una liberación más lenta del agente activo y sílice pirogénica hidrofóbica para la estabilización a los efectos de prevenir la formación de sedimentos duros (es decir, apelmazamiento), particularmente durante el almacenamiento (www.aerosil.com).

El principio general según se utiliza en la química de formulación es: al aumentar la concentración de agente espesante en una formulación será mayor la viscosidad y más lenta la liberación de agente activo de la formulación
5 resultante.

Por lo tanto, resulta sorprendente descubrir que la alteración de los componentes de la presente composición influye sustancialmente en el perfil de liberación del agente
10 activo sin afectar demasiado la viscosidad. Esto se ejemplifica claramente en los ejemplos que se proporcionan en la presente memoria descriptiva.

Tal como se ejemplifica en la figura 10, la liberación de
15 cloxacilina de una composición preferida se puede prolongar y controlar con precisión con concentraciones en leche superiores a $MIC_{90}=0,5\text{mg/L}$ (para Cloxacilina en Nueva Zelanda, número extraído de Salomon et ál, 1998 J Dairy Sci 81:570-578) durante más de 48 horas después del tratamiento
20 (ejemplo 17). Esto no puede lograrse con los productos actuales en el mercado con un pauta terapéutica de 48 horas, como NitroClox™ LA (figura 13) y Orbenin™ LA (figura 15)

incluso a pesar de que la viscosidad es muy superior en comparación.

La sílice coloidal se utilizó en la formulación de Orbenin™
5 LA, fabricado por Pfizer, aunque solamente para usos
convencionales, como un agente espesante y/o anti-
apelmazante. Se agrega un espesante adicional,
hidroxiestearina, con la sílice coloidal para aumentar la
viscosidad de la formulación, que se utiliza para lograr una
10 liberación lenta del agente activo. A diferencia de la
presente invención, no se incluye un tensioactivo en la
formulación de Orbenin™ LA.

Como resultado del espesante utilizado en la composición de
15 Orbenin™ LA, esta tiene una viscosidad mucho mayor que la que
se logra con la presente invención (tal como se indica en los
ejemplos). Tal como se indicó anteriormente, esto puede
llevar a problemas con la capacidad de inyección. Por lo
tanto, los inventores consideran que la presente invención,
20 que puede lograr una viscosidad baja a la vez que es capaz de
controlar de forma eficaz la liberación de agente activo,
tiene ventajas considerables con respecto a Orbenin™ LA.

El documento WO 87/03876 también describe una formulación de tratamiento/prevención para la mastitis durante el período seco. El documento WO 87/03876 trata el uso de la sílice coloidal junto con la adición de espesantes adicionales para proporcionar una formulación viscosa. Nuevamente, el resultado de esta formulación altamente viscosa es proporcionar una liberación controlada del agente activo durante un período de tratamiento más prolongado (durante el período seco en oposición al período de lactancia). Esto difiere del uso de sílice coloidal en la presente invención.

El documento WO 03/063877 también describe el uso de sílice coloidal para el tratamiento de la mastitis durante el período seco. Nuevamente, el objetivo es proporcionar una formulación de alta viscosidad utilizando sílice coloidal como un espesante para la liberación lenta del antibiótico.

El documento US 4,401,674 describe una formulación intramamaria que contiene penicilina y un tamiz molecular. La sílice coloidal es diferente de los tamices moleculares. Los tamices moleculares generalmente tienen un diámetro de pocos

micrones (μm), lo que los hace considerablemente más grandes que las partículas de sílice coloidal. A diferencia del sílice coloidal, los tamices moleculares no tienen propiedades espesantes y, como tales, no se utilizan
5 normalmente como agentes espesantes.

La columna 1, línea 54 a 58 del documento US 4,401,674 expone que si la formulación se utiliza para vacas lactantes, se puede agregar un agente emulsionante (o, alternativamente, un
10 aceite de coco) a la composición para *"acelerar la mezcla de la composición con las secreciones acuosas en la ubre"*. Esto es considerablemente diferente al concepto de la presente invención, donde el tensioactivo parece interactuar químicamente con la estructura de sílice para impartir un
15 cambio en la velocidad de liberación. Por ejemplo, la velocidad de liberación del agente activo disminuye al aumentar la concentración de tensioactivo. Dependiendo del tipo/la cantidad de tensioactivo, sílice y/o agente activo, la velocidad de liberación del agente activo de la
20 composición puede verse alterada de manera relevante, sin afectar considerablemente la viscosidad.

Asimismo, el documento US 4,401,674 no describe o divulga que un agente emulsionante altere la velocidad de liberación del agente activo. Se proporciona meramente para acelerar la mezcla de la composición.

5

Breve descripción de los dibujos

Aspectos adicionales de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción, la que se proporciona simplemente a modo de ejemplo y hace referencia a los dibujos adjuntos en los que:

10

Figura 1. Comparación de viscosidades dinámicas entre las composiciones para tratamiento de la mastitis (tratamiento durante el período de lactancia).

15

Figura 2. Influencia del tensioactivo en la velocidad de recuperación del agente activo (*in vitro*).

Figura 3. Influencia del tensioactivo en la velocidad de recuperación del agente activo (*in vitro*).

20

Figura 4. Influencia de la concentración de sílice coloidal en la velocidad de recuperación del agente activo (*in vitro*).

Figura 5. Influencia del tipo de sílice coloidal en la
5 velocidad de recuperación del agente activo (hidrofóbico vs. hidrofílico) (*in vitro*).

Figura 6. Influencia del aceite en la velocidad de recuperación del agente activo (*in vitro*).

10

Figura 7. Ejemplificación de la biodisponibilidad de cloxacilina en tejidos 2 horas después del tratamiento (*in vivo*).

15 Figura 8. Influencia del tipo de agente activo en la concentración de agente activo en la leche (*in vivo*).

Figura 9. Influencia del tipo de agente activo en la concentración de agente activo en la leche (*in vivo*).

20

Figura 10. Influencia en las características de la composición en el PRM (*in vivo*).

Figura 11. Influencia en la cantidad de tratamientos del ejemplo de composición 1 en el PRM (*in vivo*).

- 5 Figura 12. Determinación del PRM de la composición del ejemplo 1 según las directrices de ACVM (*in vivo*).

Figura 13. Comparación del tratamiento entre la composición del ejemplo 1 y NitroClox™ LA (*in vivo*).

10

Figura 14. Comparación del PRM entre la composición del ejemplo 1 y NitroClox™ LA (*in vivo*).

- 15 Figura 15. Comparación del tratamiento entre la composición del ejemplo 1 y Orbenin™ LA (*in vivo*).

Figura 16. Comparación del PRM entre la composición del ejemplo 1 y Orbenin™ LA (*in vivo*).

20 **Mejores formas para poner en práctica la invención**

Parte 1: Ejemplos de composición

5

10

15

20

Ejemplo 1		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	231	4,62%
Metilparabeno	3,75	0,075%
Propilparabeno	1,25	0,025%
Aerosil R972 Pharma	87,5	1,75%
Span 80	25	0,50%
Migliol 812	4651,5	93,03%
Total	5000	100,00%

Ejemplo 2		
	mg	% p/p
Cefapirina sódica	220,9	4,42%
Metilparabeno	3,75	0,075%
Propilparabeno	1,25	0,025%
Aerosil R972 Pharma	87,5	1,75%
Span 80	25	0,50%
Migliol 812	4651,5	93,03%
Total	5000	100,00%

5

Ejemplo 3		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	231	4,62%
Aerosil R972		
Pharma	100	2,00%
Span 80	25	0,50%
Migliol 812	4644	92,88%
Total	5000	100,00%

10

15

20

Ejemplo 4		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	231	4,62%
Aerosil R972		
Pharma	150	3,00%
Span 80	100	2,00%
Migliol 812	4519	90,38%
Total	5000	100,00%

Ejemplo 5		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18%
Aerosil R972		
Pharma	87,5	1,75%
Span 80	100	2,00%
Migliol 812	4354	87,07%
Total	5000	100,00%

Ejemplo 6		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18%
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25%
PEG12 Oleato	5	0,10%
Migliol 812	4423,5	88,47%
Total	5000	100,00%

5

Ejemplo 7		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18%
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25%
PEG12 Oleato	2,5	0,05%
Migliol 812	4426	88,52%
Total	5000	100,00%

10

15

20

Ejemplo 8		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18%
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25%
Span 80	2,5	0,05%
Migliol 812	4426	88,52%
Total	5000	100,00%

5

10

Ejemplo 9		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18%
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25%
Span 80	5	0,10%
Migliol 812	4423,5	88,47%
Total	5000	100,00%

15

20

Ejemplo 10		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18%
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25%
Span 80	25	0,50%
Migliol 812	4403,5	88,07%
Total	5000	100,00%

5

10

Ejemplo 11		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18%
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25%
Span 80	50	1,00%
Migliol 812	4378,5	87,57%
Total	5000	100,00%

15

20

Ejemplo 12		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18%
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25%
Span 80	100	2,00%
Migliol 812	4328,5	86,57%
Total	5000	100,00%

5

10

Ejemplo 13		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18%
Aerosil R972		
Pharma	150	3,00%
Span 80	100	2,00%
Migliol 812	4291	85,82%
Total	5000	100,00%

15

20

Ejemplo 14		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18%
Aerosil 200 Pharma	150	3,00%
Span 80	100	2,00%
Migliol 812	4291	85,82%
Total	5000	100,00%

5

10

15

20

Ejemplo 15		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18%
Aerosil R972 Pharma	150	3,00%
Span 80	100	2,00%
Aceite de maní	4291	85,82%
Total	5000	100,00%

5

10

15

20

Ejemplo 16		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	200	2,00%
Base de tilosina	250	2,50%
Aerosil R972 Pharma	400	4,00%
Span 80	200	2,00%
Metilparabeno	0,4	0,004%
Propilparabeno	0,2	0,002%
Migliol 812	8949,4	89,49%
Total	10000	100,00%

5

10

15

Ejemplo 17		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	437	8,74%
Aerosil R972 Pharma	150	3,00%
Span 80	100	2,00%
Metilparabeno	0,4	0,008%
Propilparabeno	0,2	0,004%
Migliol 812	4312,4	86,25%
Total	5000	100,00%

Cabe destacar que la cloxacilina sódica que se utiliza en los ejemplos 1-17 (y también en el ejemplo 18 a continuación) se encuentra en forma micronizada.

20 Parte 2: Ejemplificación de la velocidad de liberación controlada del agente activo

La figura 1 ilustra la viscosidad comparativamente baja de la composición preferida de la presente invención en comparación con los productos de referencia que se encuentran actualmente en el mercado. Los inventores consideran las velocidades de
5 recuperación en el medio de disolución (que se muestra en las figuras 2-6) como un indicador de las velocidades de liberación *in vivo*.

La Figura 2 ilustra claramente una de las principales
10 ventajas de la presente invención. En comparación con Orbenin™ LA, las dos composiciones de prueba en la figura 2 tienen una viscosidad muy baja (90-150 mPas vs. 1080 mPas). Orbenin™ LA logra mantener una liberación de cloxacilina relativamente baja (aproximadamente 5 %) utilizando un
15 espesante (hidroxiestearina). Esta viscosidad de Orbenin™ LA en comparación con las composiciones actuales se puede visualizar en la figura 1.

Las dos composiciones de prueba representadas en la figura 2
20 no incluyen un espesante para impartir un perfil de recuperación lenta. Por el contrario, se puede utilizar una selección cuidadosa del tensioactivo (Span 80 vs. PEG12

oleato) para alterar de forma considerable el perfil de recuperación de la cloxacilina sin un aumento considerable de la viscosidad. La composición de prueba que contiene PEG12 oleato tiene un perfil de recuperación sustancialmente
5 idéntico (o más lento) que Orbenin™ LA, pero, de manera beneficiosa, la viscosidad se mantiene relativamente baja (180 mPas).

La figura 3 ilustra que la velocidad de recuperación del
10 agente activo se puede ver afectada no solamente por la elección del tipo de tensioactivo, sino también por la concentración de este. Esto se ejemplifica mediante el aumento de la concentración de Span 80 (HLB=4,3) de 0,05 % a 1 % (ejemplos 8 a 11). Solamente se observó un pequeño
15 aumento en la viscosidad, sin embargo se proporciona una disminución desproporcionada en la recuperación activa.

De manera similar, se muestra la alteración de la concentración de PEG12 Oleato (HLB=13,7) (ejemplos 6 y 7),
20 con cambios correspondientes en el perfil de recuperación. Por lo tanto, esto ilustra que se pueden utilizar tipos y

concentraciones diferentes de tensioactivos para controlar el perfil de liberación de las composiciones *in vivo*.

La figura 4 ilustra que la concentración de sílice coloidal
5 también afectó las velocidades de recuperación del agente activo. Se descubrió que la velocidad de recuperación disminuye a medida que se aumenta la concentración de sílice coloidal (en este caso Aerosil R972) de 1,75 % a 3 %.

10 Nuevamente, si bien el perfil de recuperación disminuyó drásticamente a medida que aumentó la concentración de sílice de 1,75 % a 3 %, la viscosidad solamente aumentó ligeramente de 90 mPas a 127 mPas.

15 La figura 5 ilustra que el tipo de sílice coloidal también afectó las velocidades de recuperación del agente activo. En este caso, se muestra que la sílice coloidal hidrofóbica (Aerosil R972) disminuye de forma considerable la velocidad de recuperación en comparación con la sílice coloidal
20 hidrofílica (Aerosil 200). Esto ocurre pese a que la sílice hidrofóbica imparte una viscosidad inferior en la composición en comparación con la misma composición utilizando sílice

hidrofílica. Esto es contrario al conocimiento habitual de la técnica.

La figura 6 ilustra que el tipo de aceite utilizado también
5 puede afectar la velocidad de recuperación del agente activo.

La figura 7 ilustra la distribución de cloxacilina en diferentes tejidos dos horas después del tratamiento. En este caso, el tejido se define como ubre restante directamente
10 después del ordeño, que incluye líquido extracelular, vasos sanguíneos y posiblemente algo de leche remanente que no se haya ordeñado.

Las figuras 8 y 9 ilustran cómo diferentes agentes activos
15 también pueden tener un efecto sobre el perfil de liberación del agente activo en sí mismo, con todo lo demás sustancialmente igual. En la figura 8, cuando se sustituye la cloxacilina en la composición del ejemplo 1 con cefapirina (como se muestra en el ejemplo de composición 2), se
20 disminuye considerablemente el perfil de liberación. En la figura 9, también se observan diferencias entre la cloxacilina y la tilosina. Este fue un resultado realmente

sorprendente y sugiere que la liberación del agente activo puede verse influenciada por una interacción con una red estructural posible formada con algunos o todos los excipientes en la base de la composición.

5

Las figuras 10-14 ilustran cómo se puede ver afectado el PRM de la composición debido a las características de la composición.

10 La figura 10 ilustra cómo un aumento en la cantidad de sílice coloidal de 1,75 % a 3,00 % p/p puede alterar el PRM de forma considerable.

La figura 11 ilustra que la cantidad de dosis de tratamiento no afecta el PRM. El PRM es aproximadamente igual independientemente de si el animal se trata con un régimen de 6 x 24 horas o 3 x 24 horas.

15

La figura 12 ilustra el PRM calculado de la composición del ejemplo 1 de acuerdo con las directrices de ACVM (compuestos agrícolas y medicinas veterinarias).

20

La figura 13 ilustra la efectividad de la composición del ejemplo 1 en comparación con NitroClox™ LA. Resulta de particular interés que luego de cada tratamiento, la cantidad de agente activo es superior cuando se administra con la
5 composición del ejemplo 1 que NitroClox™ LA, lo que sugiere una biodisponibilidad superior del ejemplo 1, 24h después del tratamiento. De manera similar a NitroClox™ LA, la composición del ejemplo 1 no disminuye por debajo del MIC90 (línea continua) 24h después del tratamiento, pero se elimina
10 más rápidamente de la leche luego del tratamiento final a las 0 hrs.

La figura 14 refleja los resultados que se muestran en la figura 13. La composición del ejemplo 1 se calcula con un PRM
15 de solamente 72 horas en comparación con las 108 horas para NitroClox™ LA.

La figura 15 compara la composición del ejemplo 1 con Orbenin™ LA, pero con una pauta terapéutica diferente (6 X 24
20 horas vs. 3 X 48 horas, respectivamente). Se puede observar que, si bien la pauta terapéutica que utiliza la composición del ejemplo 1 proporciona un nivel mucho más prolongado y

continuo de agente activo en la leche que la pauta terapéutica que utiliza Orbenin™ LA, el agente activo se libera de la leche mucho más rápidamente luego del tratamiento final. Como se puede observar, el tratamiento final con Orbenin™ LA tiene lugar a las 96 horas, mientras que el tratamiento final con la composición del ejemplo 1 tiene lugar a las 120 horas, lo que proporciona un período de tratamiento más prolongado. La figura 16 ilustra que el PRM calculado es 12 horas y 24 horas más breve en la pauta terapéutica de 6 x 24 horas con la composición del ejemplo 1 en comparación con las pautas terapéuticas de 3 x 48 horas y 5 x 24 horas con Orbenin, respectivamente.

Parte 3: Métodos de elaboración

15

a) Mezclar Migliol 812, metilparabeno, propilparabeno y Span 80 en un pocillo para formar una mezcla oleosa homogénea.

20

b) Esterilizar la mezcla a 140 °C durante 3 horas y luego enfriar hasta temperatura ambiente.

c) En un recipiente separado, cargar la cantidad necesaria de Aerosil R972 Pharma.

5 d) Esterilizar la mezcla a 140 °C durante 3 horas y luego enfriar hasta temperatura ambiente.

e) Dispersar y homogeneizar la cloxacilina sódica en la mezcla oleosa esterilizada.

10 f) Dispersar el Aerosil R972 Pharma esterilizado en la suspensión oleosa esterilizada.

g) Homogeneizar la mezcla.

15 Parte 3: Estudio animal

Como parte de un estudio que comenzó en noviembre de 2011, se investigó la formulación del ejemplo 18, como se detalla a continuación, para observar su eficacia en el tratamiento de

20 mastitis bovina.

5

10

15

Ejemplo 18		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	229,2	4,584*
Metilparabeno	3,75	0,075
Propilparabeno	1,25	0,025
Monooleato de sorbitán (Span 80)	25	0,5
Sílice hidrofóbica (Aerosil R972 Pharma)	87,5	1,75
Aceite de coco fraccionado (Migliol 812N)	4653,3	93,066
Total	5000	100

*5 % de excedente agregado

20

Los animales utilizados en el estudio fueron vacas lecheras con diagnóstico de mastitis clínica. En el día 0, se tomaron

muestras de leche para el análisis bacteriológico y se trató a los animales con infusiones intramamarias del ejemplo 18 tres veces, cada tratamiento con 24 horas de diferencia. La dosis para cada tratamiento fue 200 mg de cloxacilina como la
5 sal sódica.

En los días 28 y 35, se tomaron muestras de leche adicionales obtenidas para el análisis bacteriológico para determinar la velocidad de cura. Una cura bacteriológica exitosa requería
10 que el animal tuviera una cura clínica para la mastitis y que se encontrara ausente el patógeno identificado en la muestra del día 0 en las muestras del día 28 y el día 35.

Los resultados provisionales disponibles al 1ro. de noviembre
15 de 2012 proporcionaron un porcentaje de cura bacteriológica del 69,6 %, con un tratamiento que utiliza el ejemplo 18 para ~100 vacas seleccionadas con mastitis clínica y con bacterias gram positivas identificadas al momento de la selección.

20 Un estudio comparable es el informado por el Dr. Wraight, *New Zealand Veterinary Journal* 51(1), 26-32, 2003 "A comparative efficacy trial between cefuroxime and cloxacillin as

intramammary treatments for clinical mastitis in lactating cows on commercial dairy farms". En este estudio, se administraron 200 mg de cloxacilina en una formulación de acción prolongada como un tratamiento intramamario cada 48
5 horas durante tres tratamientos, lo cual dio como resultado un porcentaje de cura bacteriológica de 64,3 %.

Los resultados provisionales del estudio en el ejemplo 18 demostraron una alta eficacia de las composiciones de la
10 invención, incluso en comparación con tratamientos de acción prolongada más intensos que utilizan el mismo agente activo. Esto indica que la obtención de un período de retención más breve y ventajoso mediante el uso de composiciones de la invención no reduce ni compromete la eficacia del
15 tratamiento.

Parte 4: Estabilidad de formulación

Se realizó un estudio de estabilidad en tres lotes del
20 ejemplo 18. Estos lotes se envasaron en jeringas de polietileno de 5 mL y se almacenaron a temperaturas de almacenamiento y condiciones de humedad designadas de 25

°C/60 %RH, 30 °C/65 %RH y 40 °C/75 %RH. Las características químicas y físicas de los lotes se registraron a intervalos regulares, tal como recomiendan las ACVM. Con base en los datos de estabilidad, a una temperatura de almacenamiento de
5 25 °C, se espera una vida útil de al menos 18 meses.

Se han descrito aspectos de la presente invención únicamente a modo de ejemplo y debe tenerse en cuenta que es posible realizar modificaciones y adiciones a ella sin alejarse del
10 alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:

1. Una composición,
donde la composición incluye una cantidad
5 terapéuticamente eficaz de al menos un agente activo y
una base incluyendo,
una cantidad de sílice coloidal,
al menos un aceite y
al menos un tensioactivo,
10 donde la viscosidad de la composición se encuentra por
debajo de 1000 mPas a una velocidad de cizallamiento de
100 1/s y a una temperatura de 20 °C.
2. La composición tal como se reivindica en la
15 reivindicación 1, donde el agente activo es un
antibiótico.
3. La composición tal como se reivindica en la
20 reivindicación 2, donde el antibiótico se selecciona del
grupo que consiste en antibiótico beta-lactama,
penicilina, cefalosporina, aminoglucósido, quinolonas,
sulfonamidas, tetraciclinas y macrolido.

4. La composición tal como se reivindica en la reivindicación 2, donde el antibiótico se selecciona del grupo que consiste en cloxacilina o un derivado funcional de esta, tilosina o un derivado funcional de esta, cefapirina o un derivado funcional de esta y combinaciones de estos.
5. La composición tal como se reivindica en la reivindicación 1, donde la composición incluye al menos dos agentes activos, donde los agentes activos son antibióticos o al menos un antibiótico y al menos un agente activo no antibiótico.
6. La composición de la reivindicación 5, donde la combinación de agente activo es:
- amoxicilina y ácido clavulánico,
 - agente activo de penicilina y aminoglucósido,
 - cloxacilina y tilosina,
 - un antibiótico y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo.

7. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el agente activo se microniza.
- 5
8. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la sílice coloidal es dióxido de silicio pirogénica coloidal.
- 10 9. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la sílice coloidal es un tipo hidrofóbica.
- 15 10. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la concentración de sílice coloidal se encuentra entre 0,1-5 % p/p.
- 20 11. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la concentración de sílice coloidal se encuentra entre 1-3% p/p.

12. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el tensioactivo tiene un HLB entre 0,5 y 30.

5

13. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el tensioactivo tiene un HLB entre 4 y 16.

- 10 14. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde el tensioactivo es un tensioactivo aniónico, catiónico, anfotérico o no iónico.

- 15 15. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde el tensioactivo es un tensioactivo no iónico y se selecciona del grupo que consiste en ésteres de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietilenado, derivados de aceite de ricino polioxietilenado, estearatos de
- 20

polioxietileno, monooleato de óxido de polietileno y combinaciones de estos.

- 5 16. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde la concentración de tensioactivo se encuentra entre 0,001 y 10 % p/p.
- 10 17. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde la relación de sílice coloidal respecto a tensioactivo en la base se encuentra entre 1:100 y 500:1.
- 15 18. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde la relación de sílice coloidal respecto a tensioactivo en la base se encuentra entre 1:5 y 6:1.
- 20 19. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, donde la base incluye más de un tensioactivo.

20. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, donde la viscosidad del aceite se encuentra entre 1 y 100 mPas a 20 °C.

5

21. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, donde la viscosidad del aceite es menor a 40 mPas a 20 °C.

10 22. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, donde el aceite se selecciona del grupo que consiste en triglicéridos de cadena media, parafina líquida ligera, oleato de etilo y aceite de sésamo.

15

23. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, donde la densidad del aceite se encuentra entre 0,80 y 0,99 g/cm³.

24. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, donde la composición tiene una viscosidad por debajo de 300 mPas a una velocidad de cizallamiento de 100 1/s y una temperatura de 20 °C.

5

25. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, donde la composición tiene una viscosidad por debajo de 150 mPas a una velocidad de cizallamiento de 100 1/s y una temperatura de 20 °C.

10

26. Un método para fabricar una composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, que incluye las etapas de:

15

- a) mezclar el aceite y el tensioactivo en un recipiente para formar una mezcla oleosa homogénea,
- b) dispersar el agente activo en una mezcla oleosa y
- c) posteriormente agregar la sílice coloidal a la mezcla oleosa.

27. Un método para tratar un animal no humano que lo necesita con una composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, donde el método incluye la etapa de administrar la composición al animal mediante infusión intramamaria.
- 5
28. El método tal como se reivindica en la reivindicación 27 que incluye una pauta posológica de entre 1-6 dosis de 5 g de composición de formulación durante un período de 0 a 120 horas administradas 3 x 24 horas o 6 x 24 horas.
- 10
29. El método tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 27 o 28 para el tratamiento o la prevención de la mastitis durante el período de lactancia de un animal no humano.
- 15
30. Un uso en la elaboración de una composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para el tratamiento o la prevención de una mastitis preclínica o clínica en un animal que lo necesita.
- 20

31. Una composición básicamente como se describe en la presente con referencia a los ejemplo de composiciones 1-17 en la parte 1 de la sección de mejores formas de la memoria descriptiva.
5
32. Un método para elaborar una composición básicamente como se describe en la presente con referencia a la parte 3 de la sección de mejores formas de la memoria descriptiva.
10
33. Un método para tratar un animal con una composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, básicamente como se describe en la presente en la memoria descriptiva.
15
34. Un uso en la fabricación de una composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o
20

afección básicamente como se describe en la presente en la memoria descriptiva.

RESUMEN

La presente invención se refiere a una composición, donde la composición incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de
5 al menos un agente activo y una base que incluye una cantidad de sílice coloidal, al menos un aceite y al menos un tensioactivo, donde la viscosidad de la composición se encuentra por debajo de 1000 mPas a una velocidad de cizallamiento de 100 1/s y a una temperatura de 20 °C.

FIGURA 1

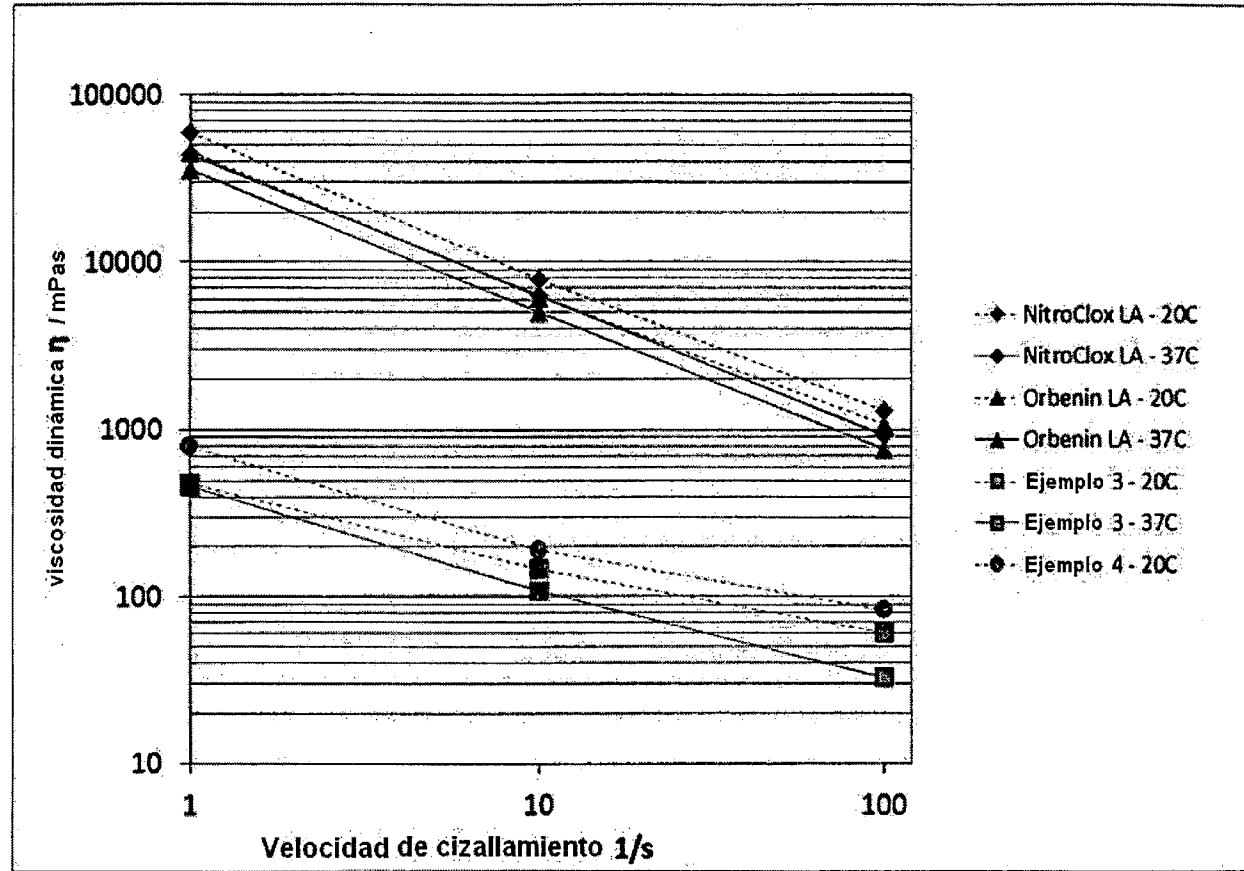


FIGURA 2

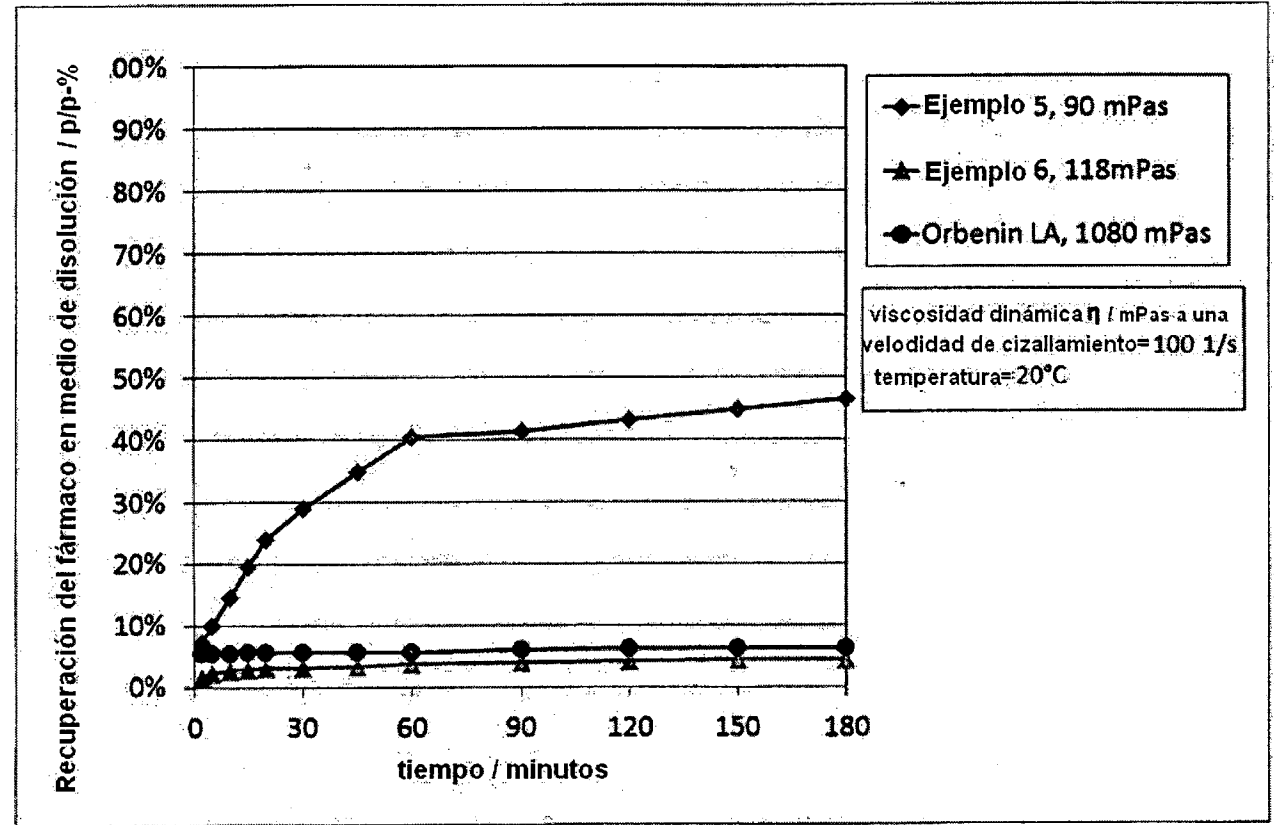


FIGURA 3

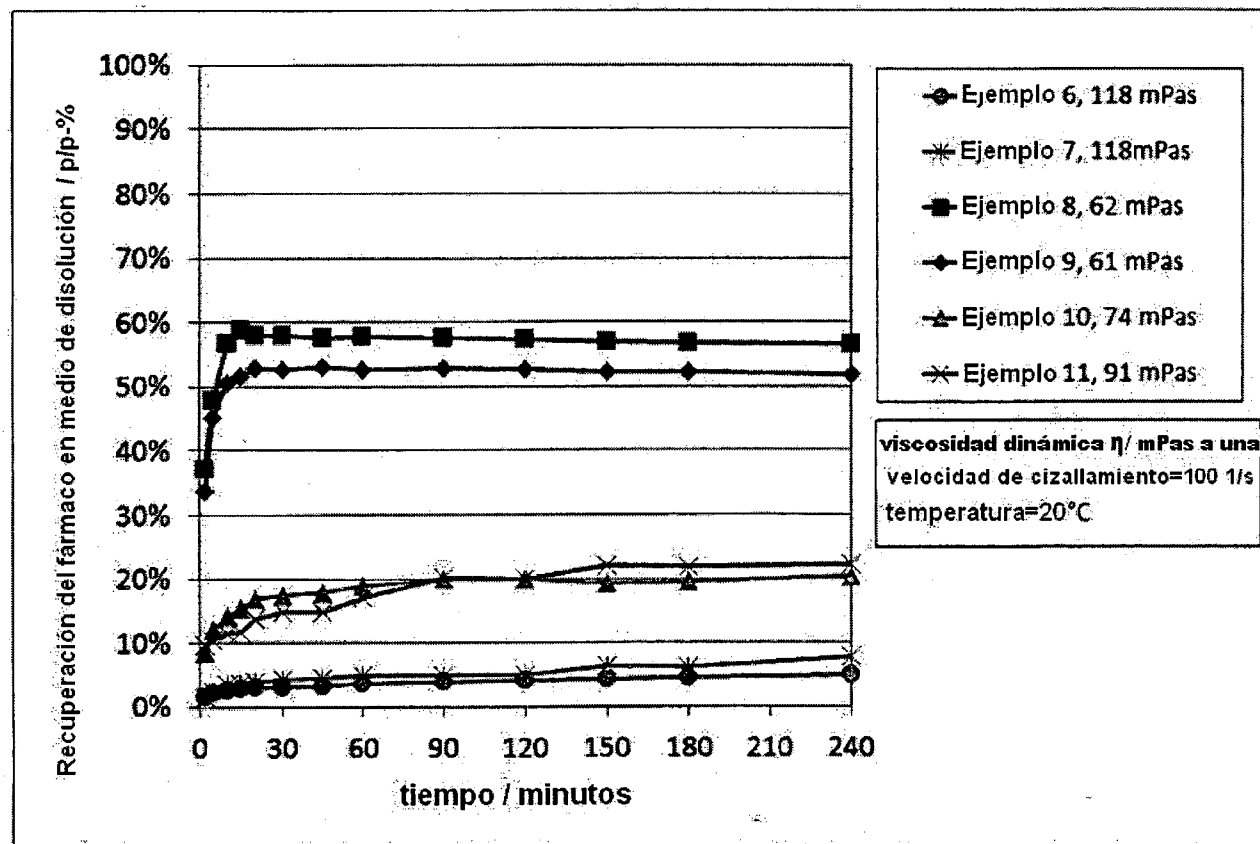
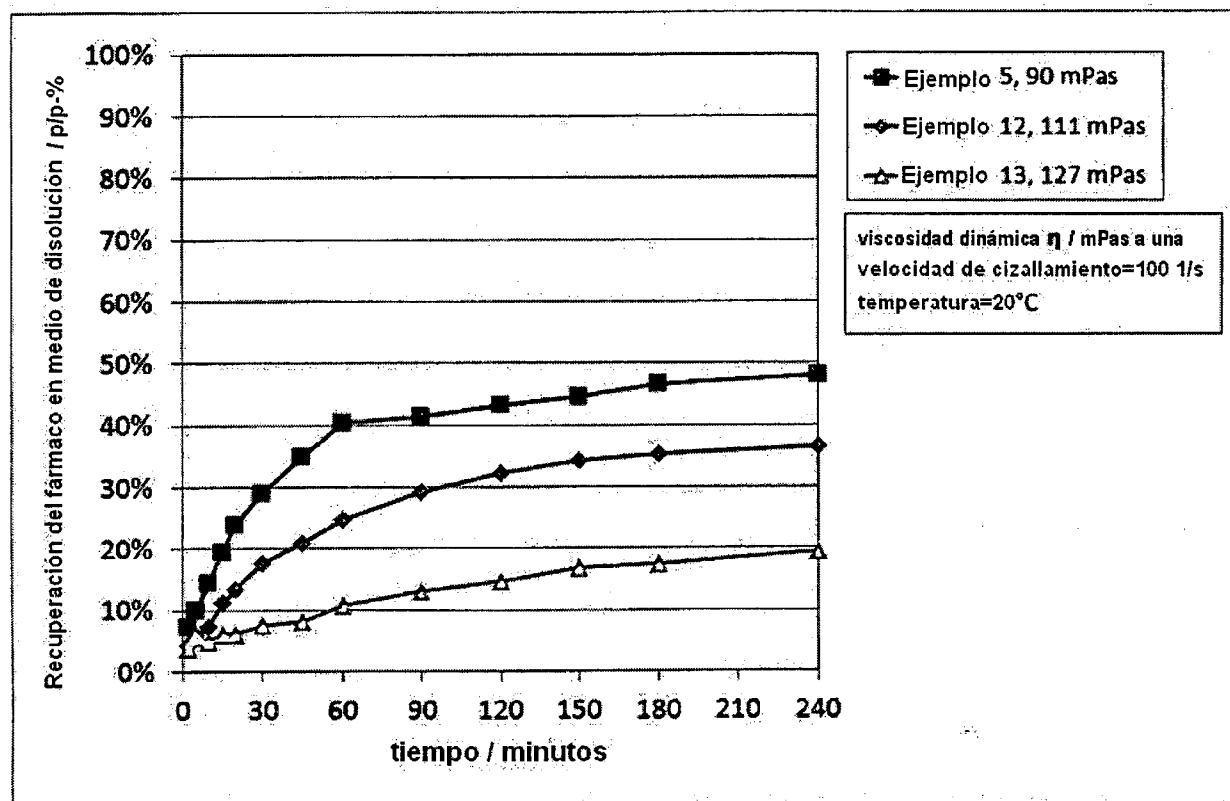


FIGURA 4



4/16

91

91

FIGURA 5

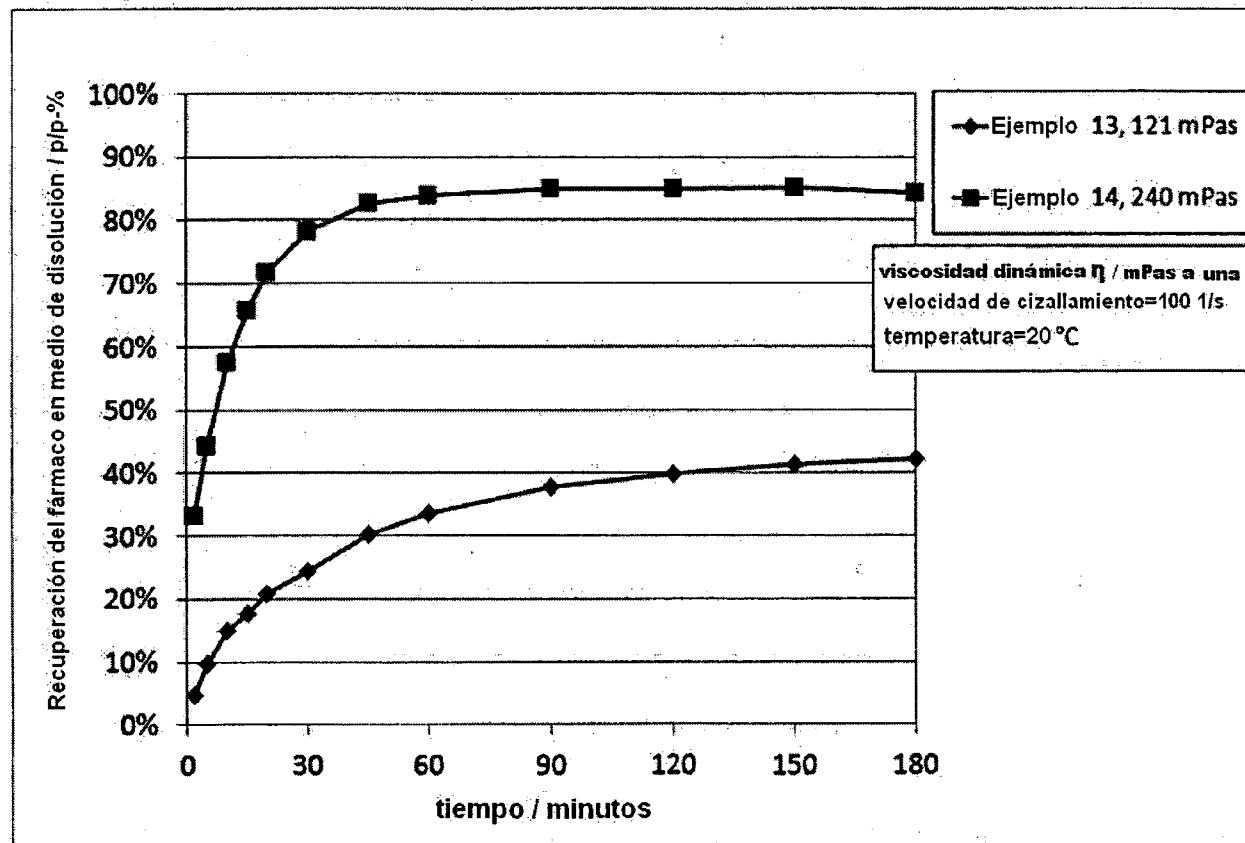
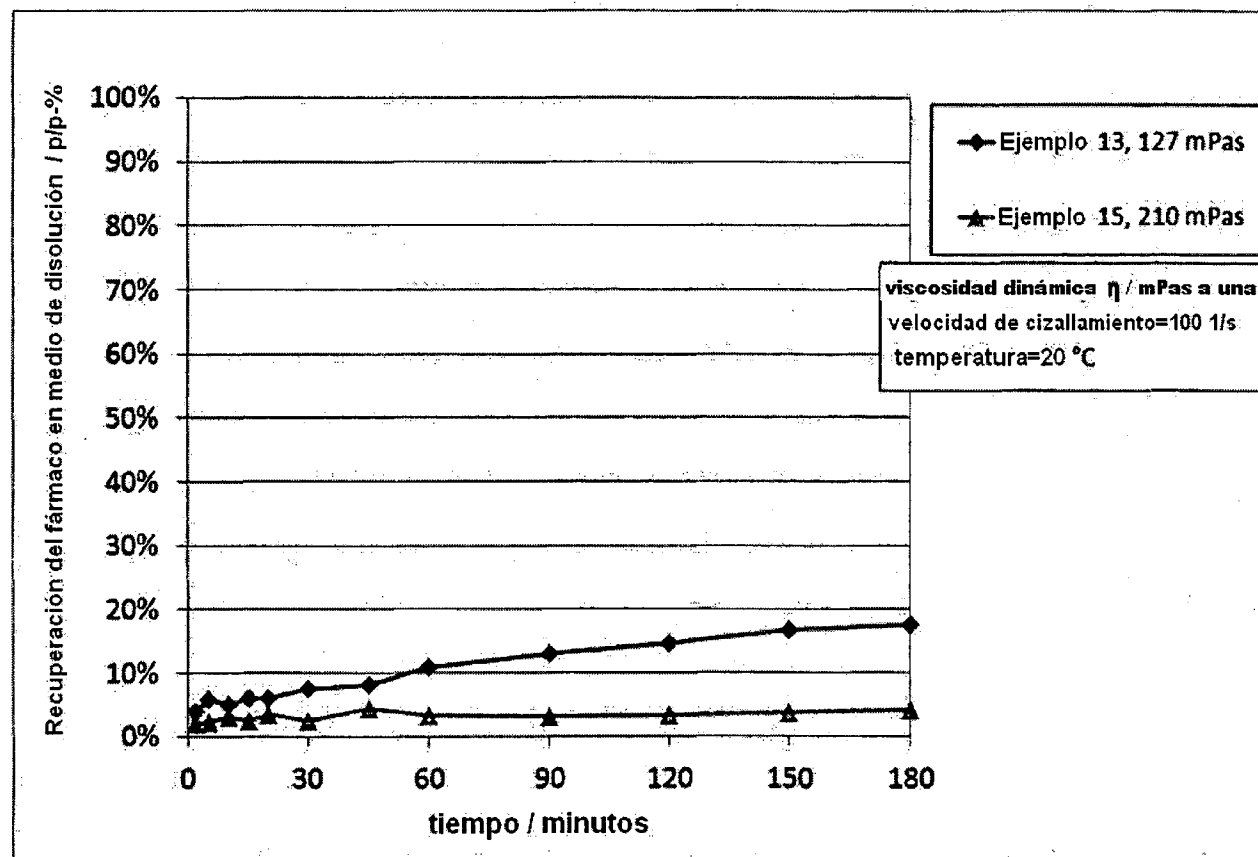


FIGURA 6

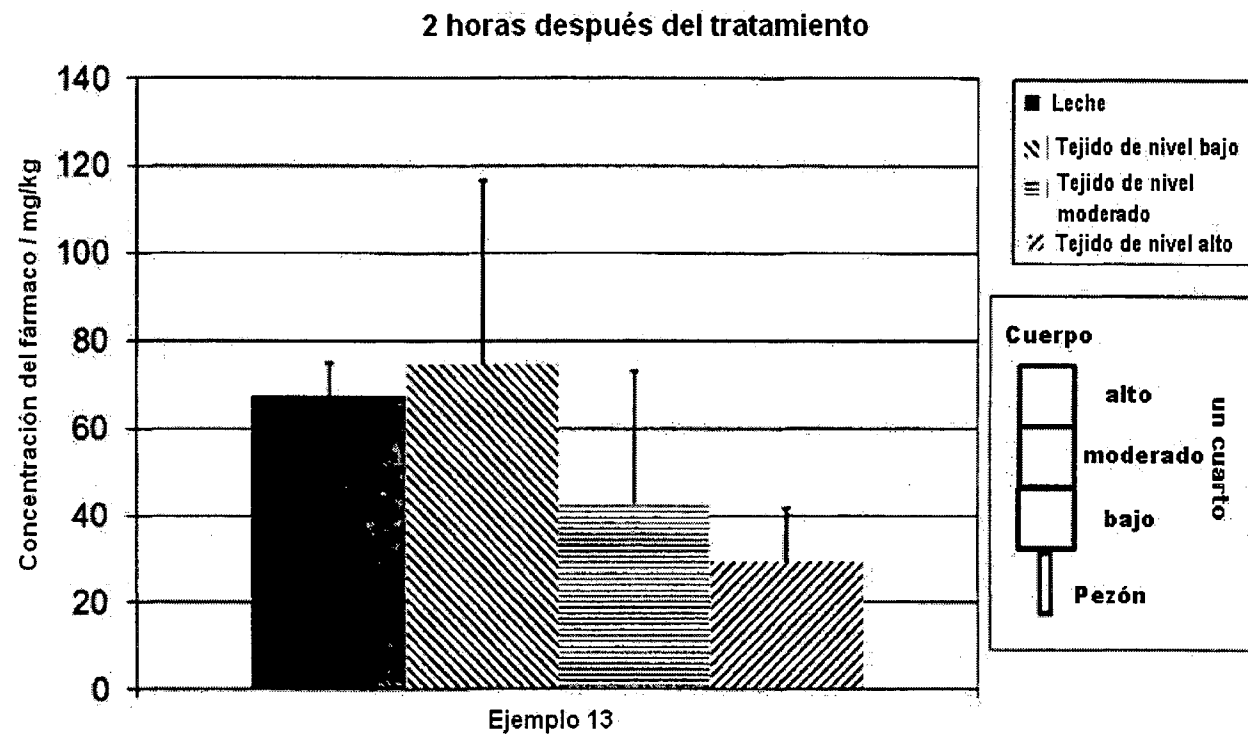


93

93

88

FIGURA 7



7/16

FIGURA 8

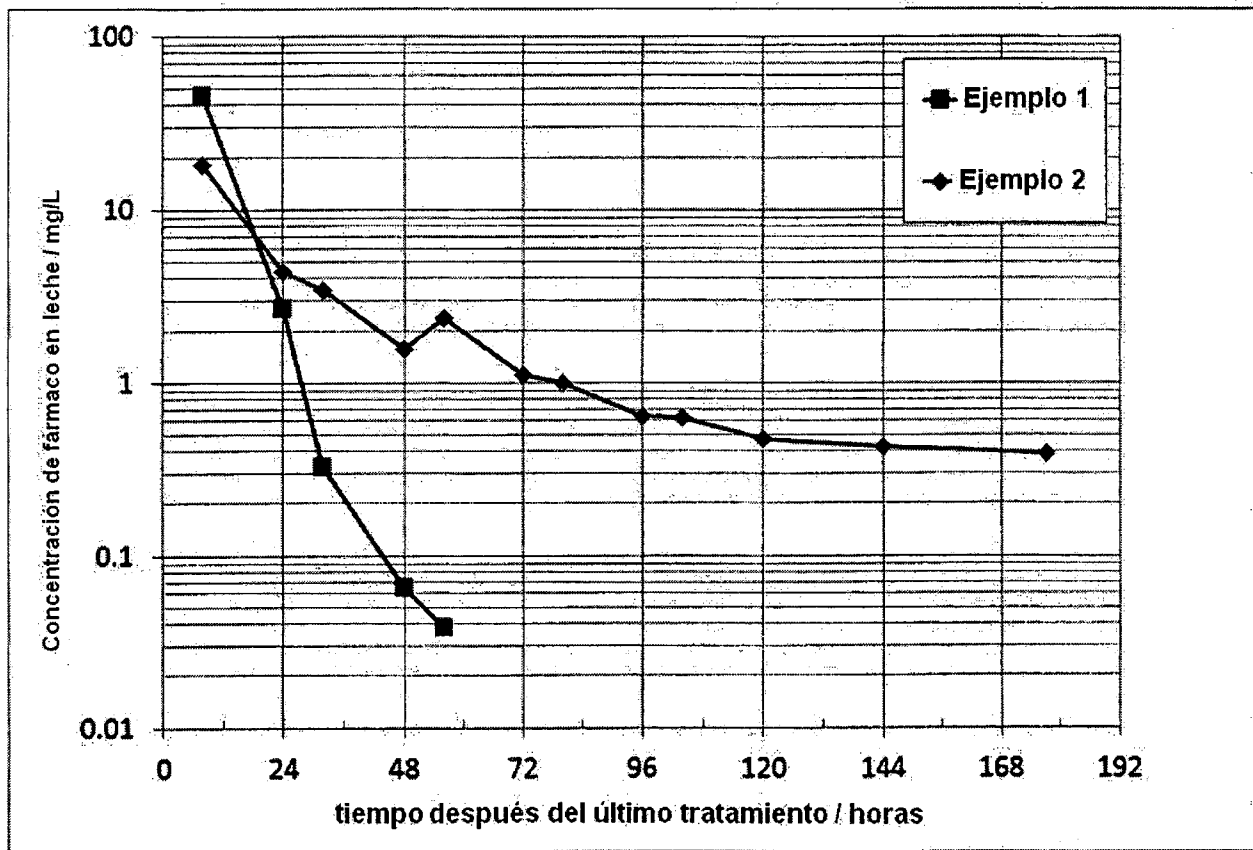
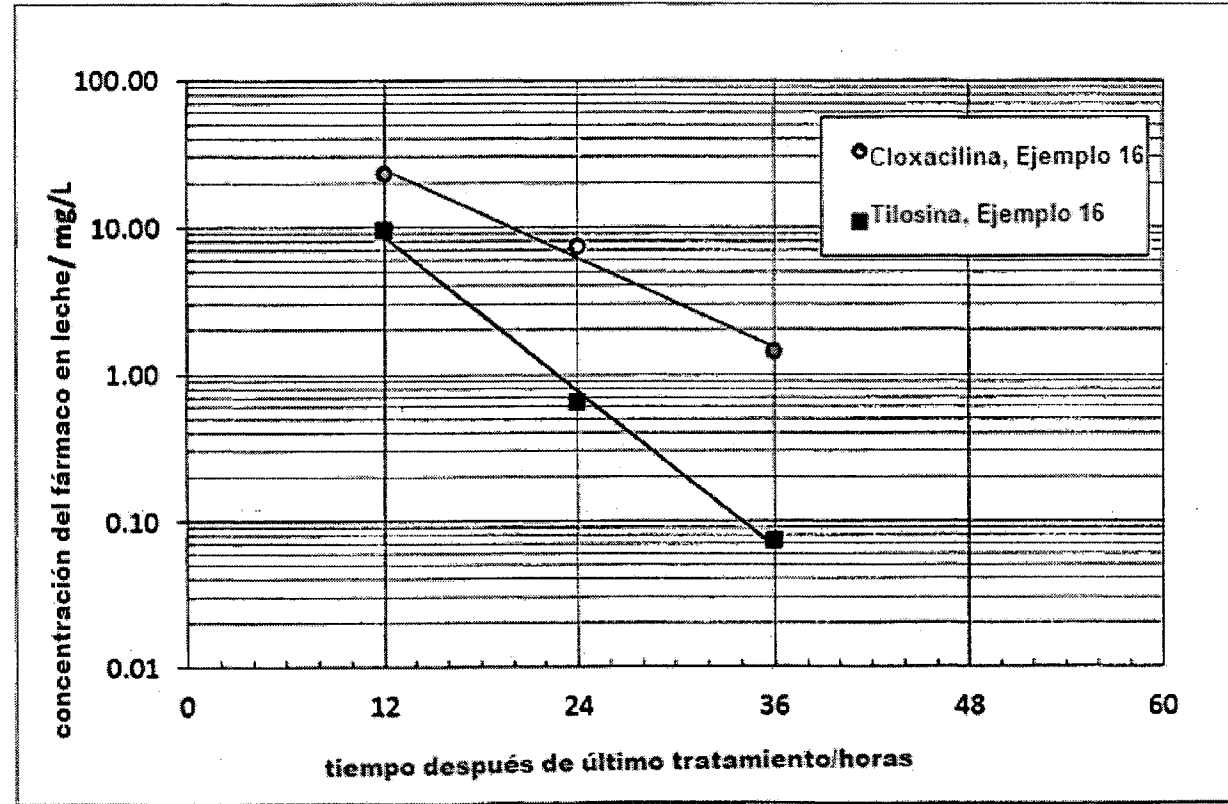


FIGURA 9

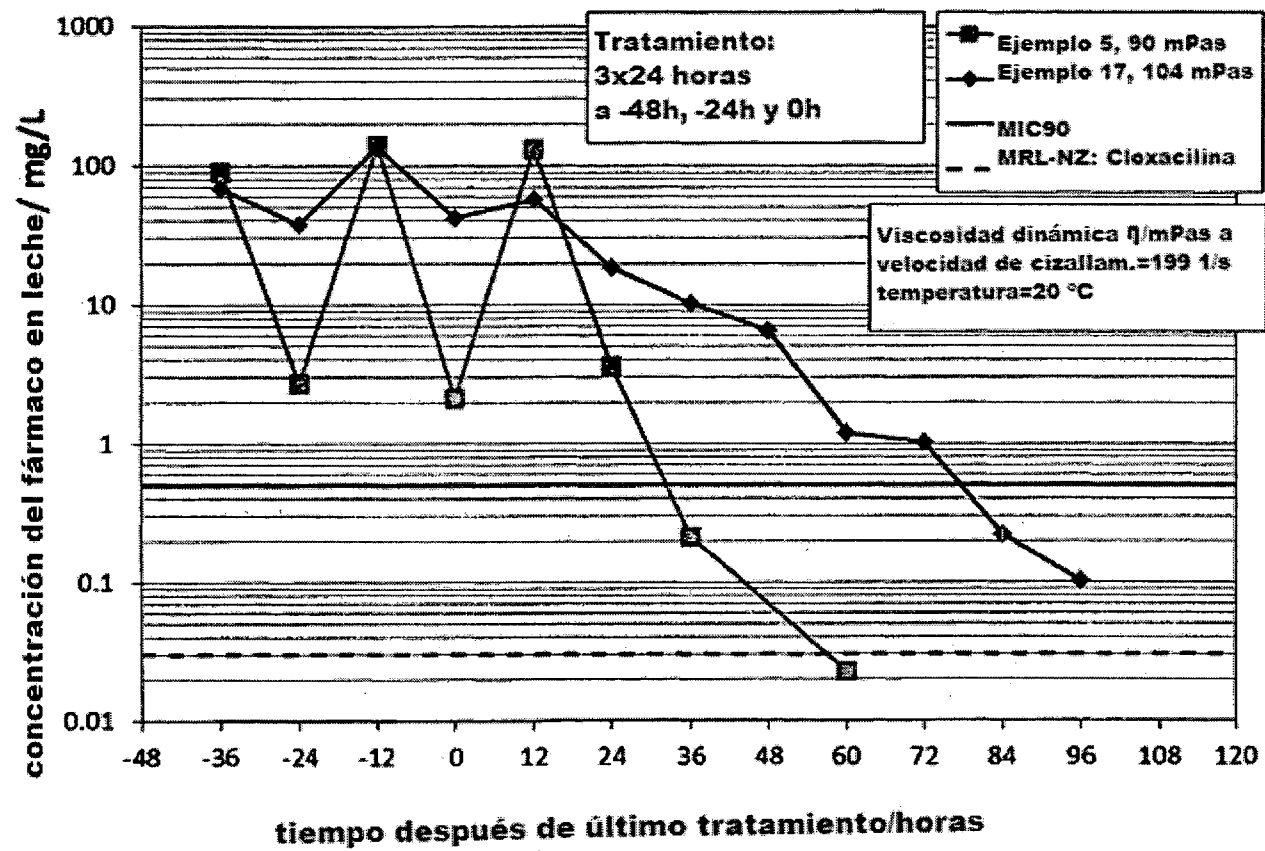


90

9/16

95

FIGURA 10



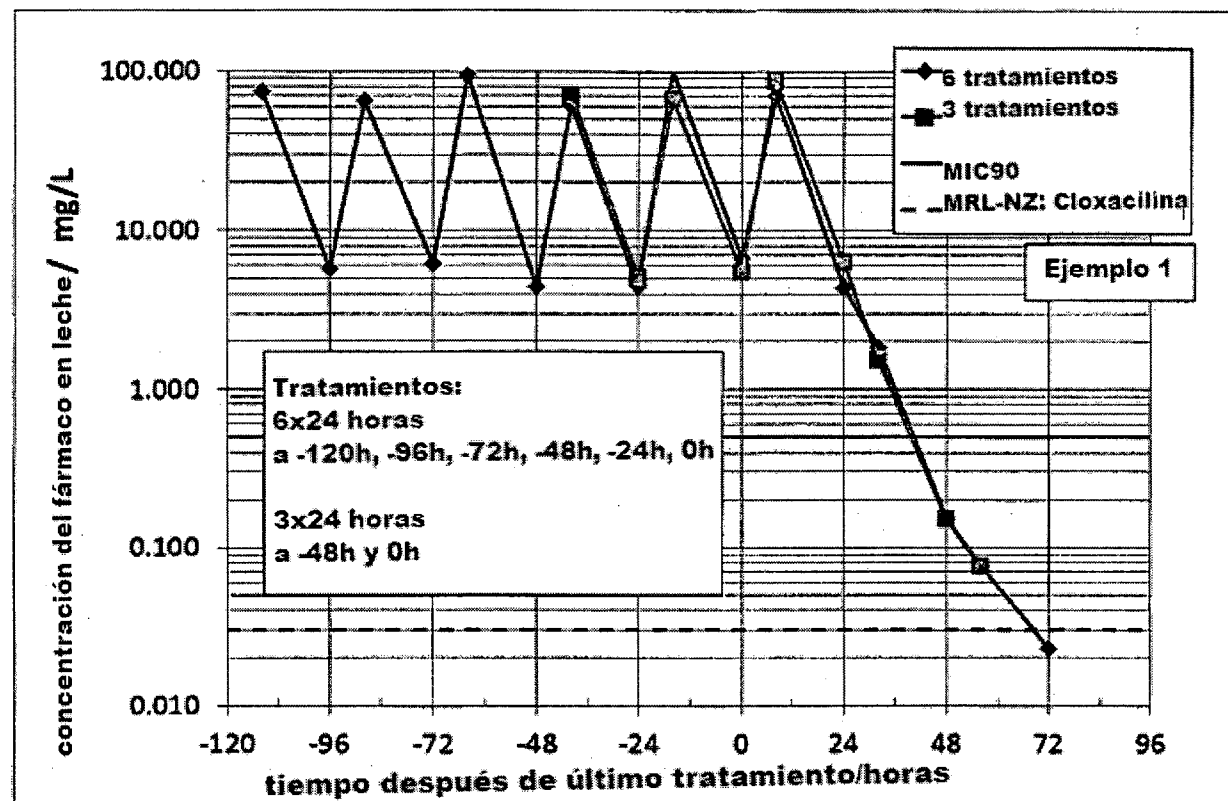
46⁺

97

97

92

FIGURA 11



11/16

FIGURA 12

Ejemplo 1: PRM determinado según las directrices ACVM

	MRL	3 tratamientos/ 24h	6 tratamientos/24 h
	Clox.	PRM	PRM
	mg/L	h	h
NZ (EU)	0.03	72	72

ACVM -
 ESTÁNDAR DE REGISTRO Y DIRECTRICES PARA
 LA DETERMINACIÓN DE UN PERÍODO DE RETIRO
 RESIDUAL POR MEDICAMENTOS VETERINARIOS
 ISBN 0-478-07709-2; 39 ACVM 03/03

FIGURA 13

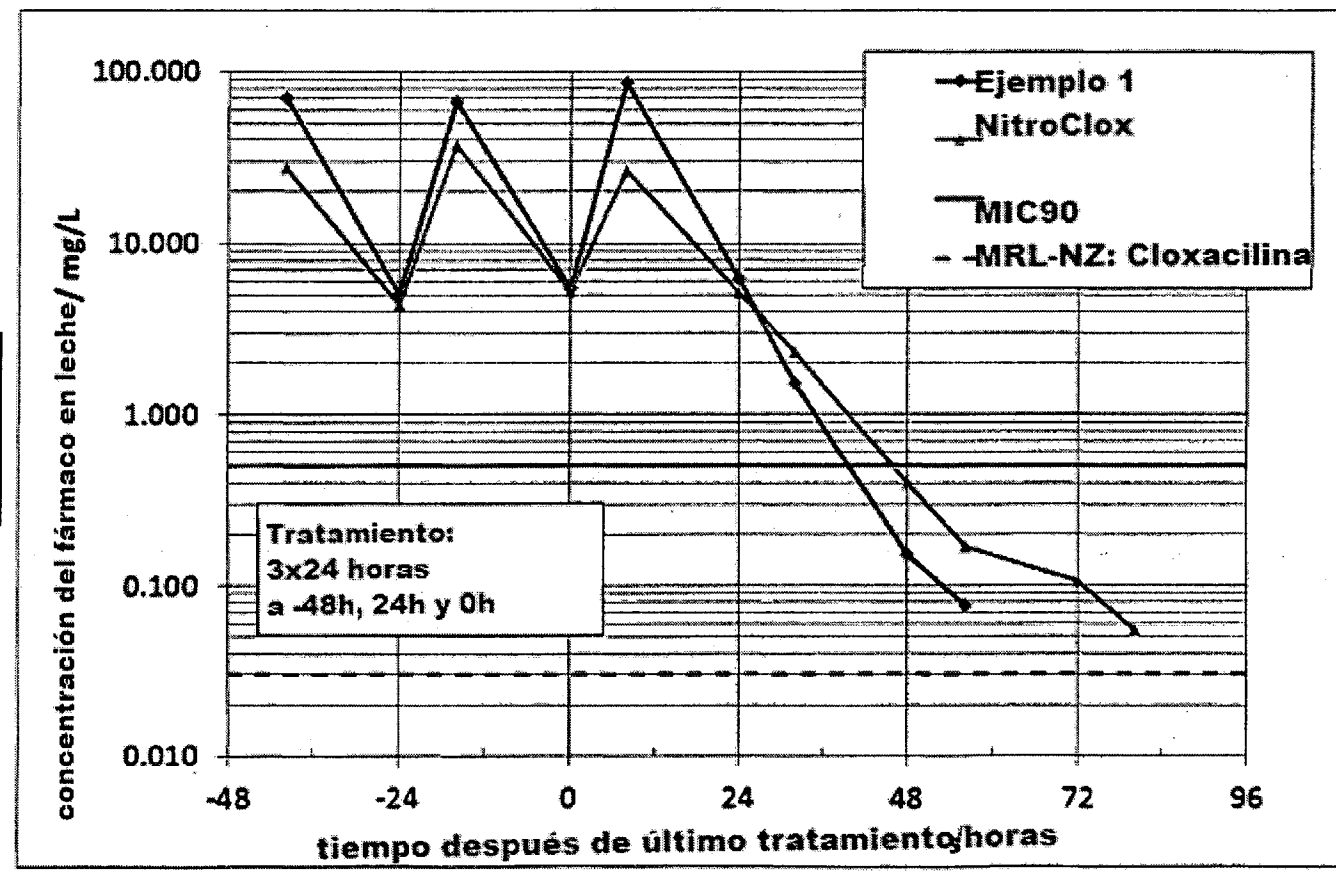


FIGURA 14

	<u>Tratamiento</u>	<u>Periodo de tratamiento</u>	<u>PRM</u>
<u>NitroClox</u>	<u>3x24h</u>	<u>48h</u>	<u>108h</u>
<u>Ejemplo 1</u>	<u>3x24h</u>	<u>48h</u>	<u>72h</u>

FIGURA 15

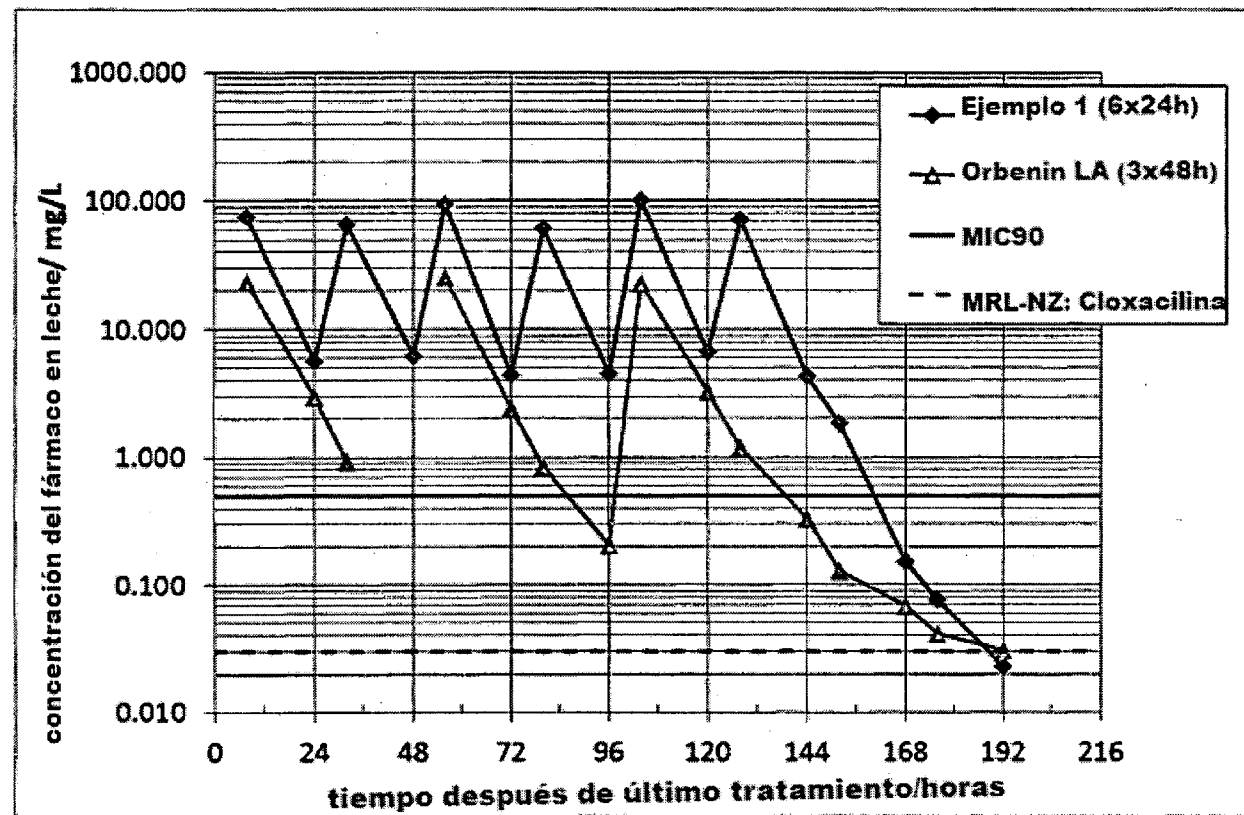


FIGURA 16

	<u>Tratamiento</u>	<u>Período de tratamiento</u>	<u>PRM</u>
<u>Orbenin LA</u>	<u>3x48h</u>	<u>96h</u>	<u>84h</u>
<u>Orbenin LA</u>	<u>5x24h</u>	<u>96h</u>	<u>96h</u>
<u>Ejemplo 1</u>	<u>6x24h</u>	<u>120h</u>	<u>72h</u>

SOLICITUD CON REIVINDICACIONES
MODIFICADAS BAJO ART.34

1

COMPOSICIONES DE LIBERACIÓN CONTROLADA Y MÉTODOS PARA SU USO

CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención guarda relación con composiciones de liberación controlada y métodos para su uso y, preferentemente, pero no de modo específico, para disminuir la viscosidad de las composiciones de liberación controlada para el tratamiento de mastitis en animales lactantes.

10

ANTECEDENTES EN LA TÉCNICA

Para tratar animales lactantes con mastitis u otra infección microbiana, lo que se utiliza más frecuentemente son
15 composiciones antibióticas. Existe una cantidad de composiciones antibióticas disponibles en el mercado utilizadas para el tratamiento de la mastitis intramamaria durante el período de lactancia.

20 Sin embargo, uno de los problemas más grandes del uso de tratamientos con antibióticos es la escasa liberación

controlada del agente activo durante el período de tratamiento. Esto puede conducir a problemas para mantener la concentración del agente activo por encima de la concentración inhibitoria mínima, donde se mata el 90 % de los microbios (denominado el MIC90). Por ejemplo, si se libera el antibiótico demasiado rápido, este puede encontrarse presente en el primer ordeño luego de la administración. Por tanto, la concentración del antibiótico puede ser muy baja para el resto del período antes de recibir la administración siguiente, comúnmente 12 horas después. Esto puede llevar a que no se trate eficazmente la infección, a periodos de tratamiento más prolongados y/o, en última instancia, resistencia a los antibióticos.

15 Para enfrentar estos problemas, frecuentemente se crean composiciones tales como NitroClox™ (de larga duración) LA y Orbenin™ LA que tienen una viscosidad mayor, técnica conocida para retrasar el perfil de liberación de un agente activo de una composición. Ciertamente, este es el enfoque para el

20 tratamiento de mastitis y lactancia conocido como formulaciones de larga duración, donde el agente activo se libera lentamente de una pasta que generalmente es espesa

durante un período prolongado de tiempo. Por ejemplo, si se administra el antibiótico cada 48 horas durante el período de lactancia, se libera el antibiótico lentamente con concentraciones por encima de MIC90 durante aproximadamente 5 36 horas luego del tratamiento. Por tanto, las concentraciones del antibiótico pueden ser demasiado bajas para el resto del período antes de recibir la administración siguiente, comúnmente 12 horas después. Nuevamente, esto puede conducir a que el tratamiento no sea eficaz contra la 10 infección.

Razones adicionales por las que los químicos desarrollan composiciones de alta viscosidad son debido a que pueden mejorar la estabilidad física de la composición.

15

Sin embargo, en el tratamiento de muchas afecciones, tales como la mastitis, durante el período de lactancia, una viscosidad mayor puede causar otros problemas. Por ejemplo, la alta viscosidad puede conducir a que existan niveles bajos 20 prolongados de antibióticos en la leche y tal leche debe retirarse del mercado. Un período prolongado de retiro del mercado (PRM) conduce a pérdidas de ingresos.

Además, una composición de mayor viscosidad requiere más fuerza para la infusión o inyección de una formulación. Esto puede conducir a problemas asociados con un aumento en la
5 dificultad con la infusión (a la que se hace referencia en la presente como capacidad de inyección) mediante una jeringa en la ubre.

Para el tratamiento de la mastitis, una viscosidad mayor de
10 la composición puede conducir a una distribución escasa en la ubre.

La necesidad de espesantes u otros excipientes para aumentar la viscosidad de las composiciones también puede hacer que el
15 proceso de elaboración lleve más tiempo y sea más costoso. Además, por lo general se entiende en la industria que cuanto mayor sea la viscosidad de la composición, más difícil puede ser su manejo durante el proceso de elaboración.

20 Un problema adicional que puede encontrarse con muchas suspensiones utilizadas para las composiciones para el tratamiento de la mastitis es la sedimentación de la

suspensión durante el almacenamiento. Por supuesto, una composición de mayor viscosidad puede ayudar a estabilizar físicamente la suspensión pero una mayor viscosidad normalmente no puede prevenir la sedimentación, solo la enlentece. Como consecuencia, incluso las suspensiones viscosas sedimentarán eventualmente y el sedimento puede empastarse, lo que frecuentemente demuestra que es difícil la redispersión antes de la administración. Una composición de mayor viscosidad puede dificultar la redispersión de los sedimentos.

Por lo tanto, existe una necesidad en la industria desde hace tiempo de desarrollar composiciones mejoradas para el tratamiento de las afecciones, tales como la mastitis, durante el período de lactancia de un animal. En el caso del tratamiento contra la mastitis, los rasgos deseados de tal composición pueden incluir:

- un perfil de liberación controlada del agente activo;

6

- un período de retención corto (PRM) - por ejemplo, para el tratamiento de afecciones, tales como la mastitis, durante el período de lactancia del animal;
- 5 - buena redispersión luego del almacenamiento o antes de la administración;
- facilidad de capacidad de inyección o en cuanto a otro modo de administración;
- 10 - buena distribución de la composición en la región a ser tratada;
- base de la composición adaptable al uso con diferentes agentes activos para el tratamiento o la prevención de cualquier enfermedad o afección, que sin embargo tenga una liberación controlada y/o sostenida del agente activo;
- 15 - base de la composición adaptable a las diferentes pautas terapéuticas (es decir, diferentes perfiles de liberación controlada); y/ o
- 20

- facilidad de elaboración y uso de excipiente farmacéuticamente aceptables.

Uno de los objetivos de la presente invención es responder a
5 los problemas antecedentes o al menos brindarle al público una opción útil.

Todas las referencias, que incluyen toda patente o solicitud de patente citada en la presente memoria descriptiva, se
10 incorporan a la presente mediante esta referencia. No existe aceptación alguna respecto a que cualquiera de las referencias constituya técnica previa. La discusión de las referencias establece lo que sus autores afirman y los solicitantes se reservan el derecho a debatir la exactitud y
15 pertinencia de los documentos citados. Se entenderá claramente que, aunque en la presente se haga referencia a cierta cantidad de publicaciones de la técnica previa, esta referencia no constituye aceptación de que cualquiera de estos documentos forma parte del conocimiento general común,
20 en Nueva Zelanda o en cualquier otro país.

A lo largo de esta memoria descriptiva, se entenderá que la palabra «comprender» o variaciones de esta como «comprende» o «que comprende» implican la inclusión de un elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, números enteros o etapas mencionados, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, números enteros o etapas.

Aspectos adicionales y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción, la que tiene fines únicamente ilustrativos.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

15 De acuerdo con un aspecto de la presente invención se proporciona una composición. Tal composición incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo o agentes activos y

20. una base que incluye

una cantidad de sílice coloidal

al menos un aceite y

al menos un tensioactivo,

5

donde la viscosidad de la composición se encuentra por debajo de 1000 mPas a una velocidad de cizallamiento de 100 1/s y a una temperatura de 20°C.

10 Los inventores encontraron, sorprendentemente, que la composición fue particularmente eficaz en el caso del tratamiento de la mastitis, ya que puede ayudar a proporcionar:

15 - un perfil de liberación controlable del agente activo, por ejemplo que puede utilizarse para mantener las concentraciones del agente activo por encima de MIC90 durante el período de tratamiento;

20 - una viscosidad baja que ayude con la capacidad de inyección, redispersión y/o la buena distribución en la ubre y/o

- un PRM más corto en comparación con otras composiciones disponibles contra la mastitis.

5 Tal como se tratará más adelante, los inventores han reconocido la particular importancia de la presente invención para el tratamiento por antibióticos de la mastitis. Sin embargo, el experto en la técnica esperaría razonablemente que el mismo concepto inventivo de la composición descrita
10 aplicara a un perfil de liberación controlable de casi cualquier agente activo o compuesto necesario para el tratamiento de otras afecciones.

Sin querer limitarse a un modo de acción, se cree que esta
15 liberación controlable puede deberse al tensioactivo que interactúa con la sílice coloidal, que tiene como resultado un cambio en el perfil de liberación del agente activo de la composición.

20 Más importante, el control del perfil de liberación del agente activo puede lograrse al alterar la viscosidad de la

composición y, en particular, sin un aumento significativo en la viscosidad de la composición.

A modo de ejemplo en la Figura 2, estudios *in vitro* demuestran que los inventores fueron capaces de disminuir la recuperación del fármaco (que iguala a un perfil de liberación disminuido *in vivo*) en medio de disolución de aproximadamente 50 % a 5 % p/p durante un período de tiempo de 180 minutos. Este efecto beneficioso puede obtenerse mientras que la viscosidad de la composición solo aumenta marginalmente de 90 mPas a 118 mPas (a una velocidad de cizallamiento de 100 1/s a una temperatura de 20 °C). Tal como se muestra en la Figura 2, esta tasa de recuperación del 5 % p/p fue similar a la obtenida por un producto de la competencia, Orbenin™ LA. Sin embargo, Orbenin™ LA tiene una viscosidad de 1080 mPas, aproximadamente 10 veces aquella observada en este ejemplo en la presente invención.

Obviamente, si surge la necesidad de una composición de mayor viscosidad, esta puede lograrse utilizando espesantes conocidos en la técnica.

Por ejemplo, cuando se trata una mastitis durante el período de lactancia, puede lograrse una composición de baja viscosidad que ayude a proporcionar varias características ventajosas, tales como la facilidad de redispersión, capacidad de inyección, elaboración y/o PRM menor. Tales características pueden proporcionarse al tiempo que se altera el perfil de liberación del agente activo de la composición para adecuarse a los requisitos deseados. En el tratamiento de la mastitis, por ejemplo, esta liberación controlada puede utilizarse para asegurar que el agente activo se mantiene por encima de MIC90 durante la totalidad del período de tratamiento.

Los inventores han llevado a cabo ensayos preliminares, tal como se ejemplifica en la presente, que ilustran las ventajas significativas.

Las modalidades preferidas de la composición

20 Agente activo

Preferentemente, el agente activo es un antibiótico, una combinación de antibióticos o un antibiótico combinado con un agente activo no antibiótico. Los inventores reconocen que un antibiótico preferido es la cloxacilina debido a su eficacia
5 en el tratamiento de la mastitis.

Preferentemente, la cloxacilina se da como cloxacilina sódica. Por supuesto, pueden utilizarse también otras formas de cloxacilina, tal como la cloxacilina benzatínica.

10

Otros agentes activos preferidos incluyen antibióticos betalactámicos, penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosidas, quinolonas, fosfomicina, sulfonamidas, tetraciclinas y macrolida.

15

Las combinaciones preferidas de los agentes activos incluyen la amoxicilina y el ácido clavulánico; agente activo de penicilina y aminoglicosida; cloxacilina y tilosina; y un antibiótico y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo.

20

Sin embargo, casi cualquier antibiótico, agente activo no antibiótico o derivados funcionales de estos puede utilizarse en la presente invención.

Por ejemplo, los inventores han ejemplificado que la
5 invención también funciona de manera similar cuando el agente activo es una base de tilosina, antibiótico de cefapirina sódica o cefapirina benzatínica.

También resulta sorprendente encontrar que la tasa de
10 liberación puede afectarse según el tipo de agente activo utilizado. Cuando el tipo/cantidad de sílice y tensioactivo se mantiene constante, la alteración del agente activo de cefapirina y cloxacilina (ambas a una concentración de aproximadamente 4,5 % p/p) tuvo como resultado una tasa de
15 liberación muy diferente. La cefapirina se liberó mucho más lentamente que la cloxacilina. Esto ilustra que al ajustar el tipo y posiblemente la concentración del agente activo (y si fuese adecuado, la sílice y el tensioactivo), puede lograrse básicamente cualquier agente activo.

20

Preferentemente, el agente activo se microniza. El término micronizado debe interpretarse como una partícula con un

diámetro medio de partícula d50 de entre 1 - 20 μm . La micronización ayuda a reducir la velocidad de sedimentación. Además, las partículas más grandes pueden formar puentes frente a la boquilla de una jeringa que puede afectar la
5 capacidad de inyección.

A lo largo de esta memoria descriptiva, el término capacidad de inyección debe interpretarse como la facilidad de administración del medicamento al animal mediante una
10 jeringa. Esto normalmente se ve afectado por la viscosidad, así como el tamaño de partícula de los excipientes de la formulación o profármacos, que puede, en ocasiones, bloquear parcial o totalmente la punta de la jeringa durante la administración del medicamento.

15

Sílice coloidal

A lo largo de la memoria descriptiva el término sílice coloidal debe interpretarse como partículas de sílice
20 pirogénica amorfa con el mayor diámetro posible de una única partícula de sílice de entre aproximadamente 1 nm y 1000 nm (1 μm).

Se proporciona una exposición adicional sobre los rasgos y usos conocidos de la sílice coloidal más adelante en la presente memoria descriptiva. Esto ayuda a ilustrar que el
5 presente uso de la sílice coloidal es muy diferente a los usos conocidos previos como agente espesante y/o antiapelmazante.

Preferentemente, la sílice coloidal es dióxido de sílice
10 pirogénica coloidal.

Actualmente existen muchos tipos diferentes de sílice pirogénica coloidal. Un experto en la técnica notará que todos los tipos disponibles, en el presente y en el futuro,
15 de sílice pirogénica coloidal proporcionarían las mismas ventajas, tal como se trató anteriormente. Tal como se ejemplificó en la presente memoria descriptiva, se encontró que el dióxido de sílice pirogénica coloidal es particularmente eficaz.

20

Preferentemente, la sílice pirogénica coloidal tiene propiedades hidrofóbicas.

Los inventores identificaron que la sílice coloidal hidrofóbica puede ser significativamente más eficaz que la sílice coloidal hidrofílica en cuanto a la alteración del perfil de liberación del agente activo, mientras que mantiene la viscosidad relativamente baja y/o básicamente sin cambios.

Este es un resultado sorprendente ya que las formulaciones que utilizan sílice coloidal hidrofóbica tienen una viscosidad más baja que aquellas que utilizan su contraparte hidrofílica. La sílice coloidal hidrofílica es conocida por utilizarse como agente espesante, lo que imparte un perfil de liberación más lento como resultado de la composición espesada.

15

En su lugar, cuando los inventores utilizaron la sílice hidrofílica, la inclusión de un tensioactivo tendió a aumentar la viscosidad de la composición más que cuando se comparó con el uso de la sílice hidrofóbica. Esto constituyó un resultado particularmente sorprendente, ya que el uso de sílice hidrofóbica en lugar de sílice hidrofílica en la

20

presente invención tendió a proporcionar un mayor control de la liberación del agente activo.

Un dióxido de sílice coloidal hidrofóbica preferida que se
5 encuentra disponible en el mercado es Aerosil® R972 (proporcionada por Aerosil).

Preferentemente, la concentración de sílice coloidal es de entre 0,1-5 % p/p. Se encontró que esta cantidad es
10 particularmente eficaz cuando se utiliza en un tratamiento de mastitis durante el período de lactancia, según las pautas posológicas preferidas que se tratan en la presente.

Más preferentemente, la concentración de sílice coloidal es
15 de entre 1-3 % p/p. Una cantidad particularmente preferida de sílice coloidal se encontró en un 1,75 % p/p. Por ejemplo, se encontró que esto permite una liberación adecuada del agente activo durante el período de tratamiento (normalmente 24 horas) para mantener la cloxacilina por encima de MIC90, y
20 sin embargo, simultáneamente, proporcionó un PRM que beneficiosamente fue más breve que con los productos de referencia de la competencia. Este es solo un ejemplo de cómo

el mecanismo de liberación controlada de la presente invención puede utilizarse efectivamente.

Tal como se trató anteriormente, la cantidad de sílice
5 coloidal utilizada puede regirse parcialmente por el tipo de agente activo utilizado y la tasa de liberación deseada. Por ejemplo, la cefapirina demostró una liberación considerablemente más lenta desde la base de la composición que la cloxacilina.

10

Por esta razón, uno puede decidir disminuir la cantidad de sílice coloidal para lograr una tasa de libera similar a la proporcionada cuando se utiliza la cloxacilina, si así se desea.

15

Los protocolos *In-vivo* son bien conocidos en la industria y proporcionan una prueba directa para determinar la concentración en la leche del agente activo resultante a partir de una composición dada. A partir de tales estudios,
20 un experto en la técnica podría ajustar fácilmente la cantidad de sílice coloidal (o, lo que es más, el agente activo o la cantidad/tipo de tensioactivo) para lograr la

tasa de liberación deseada de básicamente cualquier composición.

En total, los inventores encontraron que cuanto más sea la
5 concentración de sílice coloidal en la basa de la
composición, más lenta será la tasa de liberación del agente
activo. Más importante, esta tasa de liberación lenta puede
lograrse sin afectar en exceso la viscosidad de las
composiciones. En las composiciones de la competencia, tales
10 como NitroClox™ LA o Orbenin™ LA, solo puede lograrse una
tasa de liberación similar mediante una viscosidad mucho
mayor, lo que tiene numerosas desventajas, tal como se trató.

Tensioactivo

15

A lo largo de la presente memoria descriptiva, el término
tensioactivo hace referencia a todo compuesto que disminuya
la tensión superficial de un líquido, todo compuesto que
disminuya la tensión interfacial entre dos líquidos o
20 cualquier otro compuesto que disminuya la tensión interfacial
entre un líquido y un sólido. Los tensioactivos también

pueden actuar como emulsionantes, detergentes, agentes humectantes y demás.

Preferentemente, el tensioactivo es un tensioactivo no
5 iónico.

Sin embargo, los inventores consideran que los tensioactivos anfotéricos, aniónicos o catiónicos deberían funcionar también.

10

Preferentemente, el tensioactivo no iónico tiene un intervalo de equilibrio hidrofílico/hidrofóbico (HLB) de entre 0,5 y 30.

15 Más preferentemente, el tensioactivo no iónico tiene un intervalo de HLB de entre 4 y 16.

Más preferentemente, el tensioactivo se elige del grupo que se selecciona de ésteres, ésteres de ácidos grasos de
20 sorbitán polixietilenado, derivados de polixiteileno del aceite de ricino, estearatos de polioxietileno y monooleato de óxido de polietileno y combinaciones de estos.

Sorprendentemente, algunos tensioactivos parecieron funcionar mejor que otros en cuanto al control de una tasa de liberación elegida de agente activo.

5

Por ejemplo, 0,1 % p/p de PEG12-oleato tuvo un efecto mayor en cuanto a la ralentización de la tasa de liberación de la cloxacilina que 0,1 % p/p Span 80, mientras que otras variables se mantuvieron constantes.

10

Preferentemente, el tensioactivo se encuentra a una concentración de entre 0,01 y 10 % p/p.

Los inventores encontraron que cuanto más tensioactivo haya en la base de la composición, más lenta será la tasa de liberación del agente activo.

15

Por esta razón, la cantidad/tipo de tensioactivo y/o la relación de tensioactivo respecto a sílice coloidal pueden proporcionar un medio para el control de la tasa de liberación del agente activo.

20

Preferentemente, la relación de sílice coloidal respecto a tensioactivo es de entre 1:100 y 500:1.

Más preferentemente, la relación de sílice coloidal respecto
5 a tensioactivo es de entre 1:5 y 6:1.

Opcionalmente, la base puede incluir más de un tipo de tensioactivo. Sería razonable esperar que el perfil de liberación resultante de la composición (y otras
10 características tales como el PRM) pueda ser controlada de mejor manera mediante el uso de una combinación de tensioactivos en una sola composición y/o en diferentes composiciones administradas durante el curso del tratamiento.

15 Aceite

En muchas composiciones, los aceites son necesarios como vehículos. Por ejemplo, las composiciones antibióticas que incluyen agentes activos como la cloxacilina o cefapirina se
20 basan normalmente en un vehículo oleoso. Por ejemplo, esto ayuda a que la composición se administre como una infusión a

través del canal del pezón o una inyección y/o se logre suficiente estabilidad química durante su vida útil.

Preferentemente, el aceite tiene una baja viscosidad.

5

El uso de un aceite de baja viscosidad ayuda a asegurar que la composición resultante mantenga una baja viscosidad. Esto puede ayudar a asegurar que la composición tenga una buena distribución dentro de la ubre, sea fácil de redispersar
10 luego del almacenamiento y sea fácil de administrar mediante una jeringa.

Preferentemente, la viscosidad del aceite es de entre 1 y 100 mPas a 20 °C.

15

Más preferentemente, la viscosidad del aceite es menor que 40 mPas a 20 °C.

Más preferentemente, el aceite se selecciona del grupo que
20 consta de triglicéridos de cadena media (por ejemplo, Migliol 812 o Migliol 840), oleato de etilo, parafina líquida ligera, aceite de sésamo y aceite de maní. Sin embargo, debe

entenderse que pueden utilizarse otros aceites de baja viscosidad similares para la presente invención.

Preferentemente, el aceite tiene una baja densidad de entre
5 0,80 y 0,99 g/cm³.

Tal como se ejemplifica en la Figura 6, los inventores encontraron que los diferentes aceites utilizados alteraron la tasa de recuperación del agente activo. El efecto no fue
10 pronunciado cuando se comparó con alteraciones en el tipo/cantidad de tensioactivo, sílice coloidal o agente activo utilizado. Por lo tanto, es posible que tales cambios puedan deberse simplemente a la viscosidad del aceite y la de la composición resultante. Por lo tanto, en una modalidad
15 preferida, se utiliza un aceite de viscosidad más baja para mantener una viscosidad más baja en la composición.

Sin embargo, los inventores consideran también que el aceite puede interactuar con uno o más componentes en la base de la
20 composición para afectar la tasa de recuperación del agente activo en forma separada para ajustar la liberación controlada respecto a la viscosidad.

Viscosidad de la composición final

Obviamente, la viscosidad de la composición puede ajustarse a
5 los requisitos específicos que se necesiten. Para algunas
composiciones, puede utilizarse una viscosidad relativamente
alta. En otras, puede mantenerse una viscosidad baja mediante
la no adición de excipientes tales como espesantes o aceites
de alta viscosidad. Tales modificadores de viscosidad pueden
10 contribuir también, si fuese necesario, al perfil de
liberación del agente activo.

Los intervalos y valores de viscosidad preferidos que se
tratan más adelante son aquellos que los inventores han
15 encontrado particularmente beneficiosos para el tratamiento
intramamario de la mastitis durante el período de lactancia.

A menos que se especifique lo contrario, las viscosidades de
la composición a las que se hace referencia en la presente
20 memoria descriptiva se encuentran basadas en mediciones con
un método de cilindro concéntrico a una velocidad de
cizallamiento de 100 1/s y a una temperatura de 20 °C. La

viscosidad de las composiciones de acuerdo con la presente invención se encuentra por debajo de los 1000 mPas cuando se mide en estas condiciones.

- 5 Más preferentemente, la composición final tiene una viscosidad por debajo de los 300 mPas.

Más preferentemente, la composición tiene una viscosidad por debajo de los 150 mPas.

10

NitroClox™ LA y Orbenin™ LA tienen una viscosidad por encima de los 1000 mPas a una velocidad de cizallamiento de 100 1/s y a una temperatura de 20 °C. De manera similar, los tratamientos de la mastitis durante el período de vaca seca u

15 otras composiciones que incluyen sílice coloidal normalmente tienen una viscosidad que se encuentra bastante por encima de este límite superior.

Los inventores identificaron que una composición para el

20 tratamiento de la mastitis durante el período de lactancia tiene preferentemente una viscosidad por debajo de los 1000 mPas (y más preferentemente por debajo de los 300 mPas) y

puede proporcionar mejores características de en cuanto a buena capacidad de inyección, redispersión, otra distribución en la ubre y/o un PRM más breve cuando se compara con las composiciones de la competencia, tales como NitroClox™ LA y Orbenin™ LA. Estas características beneficiosas pueden conservarse mientras se asegura que el perfil de liberación de agente activo se encuentra controlado de forma adecuada para permitir que el agente activo se mantenga básicamente por encima de MIC90 durante el período completo de tratamiento.

Método preferido de tratamiento

Preferentemente, la composición descrita en la presente se utiliza para tratar la mastitis como una infusión intramamaria durante el período de lactancia.

En el caso de la mastitis que surge durante el período de lactancia, la composición puede utilizarse en bovinos, ovinos y otros animales utilizados normalmente en la producción comercial de leche.

Esto ayuda a diferenciar el uso preferido de la presente invención del tratamiento de la mastitis durante el período seco (es decir, la mastitis fuera del período de lactancia).

5 Sin embargo, es claro que la presente invención puede utilizarse para tratar casi cualquier afección o enfermedad según el agente activo seleccionado. El concepto inventivo subyacente de la composición no debería verse limitado a las composiciones para el tratamiento intramamario de la
10 mastitis.

De acuerdo a un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de una infección microbiana en un animal que lo necesita con una composición
15 tal como se describe básicamente en la presente donde el método incluye una etapa de administración de la composición mediante infusión intramamaria.

El método de administración de la composición puede ser
20 normalmente mediante infusión a través del canal del pezón.

Preferentemente, el método incluye una pauta posológica de entre 1 - 12 dosis de la composición de 1 - 10 g con una pauta terapéutica de administración cada 12, 24 o 48 horas.

5 Más preferentemente, el método incluye una pauta posológica de 3 o 6 dosis de la composición de 5 g con una pauta terapéutica de 24 horas durante un período de tratamiento de 48 horas (3 dosis) a 120 horas (6 dosis).

10 Esta pauta posológica puede ser suficiente para tratar exitosamente a un animal con mastitis clínica o preclínica durante el período de lactancia.

Luego del PRM calculado, puede retormarse de nuevo la
15 producción normal de leche. Nuevamente, los inventores encontraron que el PRM de la presente invención puede ser sustancialmente menor que el de otras formulaciones disponibles actualmente, tales como NitroClox™ LA cuando se compararon los mismos períodos de tratamiento.

20

La Figura 14 ejemplifica una composición de la presente invención que tiene un PRM de 72 horas en comparación con

NitroClox™ LA con un PRM de 108 horas (pauta terapéutica de tres dosis en intervalos de 24h). Con base en las presunciones del párrafo anterior, esto correspondería a un aumento en las ganancias de \$24 por vaca debido a un PRM 36
5 horas más breve. Cuando esto se multiplica para un tambo o ciertamente para todo un país, puede verse fácilmente la importancia de la presente invención.

Este aumento de ganancia de \$24 por vaca asume lo que
10 generalmente se entiende en la industria lechera de Nueva Zelanda, tal como se detalla más adelante. Cada ordeño normalmente proporciona aproximadamente 10 L de leche (lo equivale a 1kg de materia seca láctea), y un estanciero vende
15 Fonterra. Adicionalmente, cada vaca será ordeñada normalmente cada 12 horas.

Un uso particularmente ventajoso de la presente invención puede ser la combinación de tratamientos de diferentes
20 composiciones que tienen diferente perfiles de liberación durante el período de tratamiento.

Para ilustrar esto, un tratamiento contra la mastitis puede comprender el uso inicial de una composición de liberación relativamente lenta de agente activo durante la primera parte del período de tratamiento, sin embargo el tratamiento o
5 tratamientos posteriores puede utilizar una composición de liberación más rápida de agente activo.

Esto puede ayudar en el sentido de que pueden necesitarse menos tratamientos hacia el principio del período de
10 tratamiento. Esto puede ayudar a asegurar que el agente activo se mantenga por encima de MIC90. Hacia el final del período de tratamiento, puede utilizarse una composición de liberación más rápida para aumentar los niveles de agente activo. Sin embargo, dado que el agente activo se libera más
15 rápido, aún así puede mantenerse un PRM más breve.

Método de elaboración preferido

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención
20 se proporciona un método de elaboración de la composición que es básicamente el que se describió anteriormente e incluye las etapas de:

- a) mezclar el aceite y el tensioactivo en un recipiente para formar una mezcla oleosa homogénea,
- 5 b) dispersar el agente activo en una mezcla oleosa y
- c) posteriormente agregar la sílice coloidal a la mezcla oleosa.
- 10 Opcionalmente, al menos un conservante se encuentra mezclado con el aceite y el tensioactivo en la etapa a). Por ejemplo, pueden utilizarse metil parabeno y propil parabeno como conservantes.
- 15 Preferentemente, la mezcla oleosa formada en la etapa a) se esteriliza con calor. Por ejemplo, los inventores utilizan una incubación de tres horas a 140 °C y luego posteriormente se permite que la mezcla se entibie.
- 20 Preferentemente, las etapas b) y c) utilizan un equipo de dispersión de alto cizallamiento.

Preferentemente, la sílice coloidal de la etapa c) también se esteriliza por calor antes de agregarse a la mezcla oleosa.

Preferentemente, la mezcla oleosa formada luego de la etapa c) se mezcla homogéneamente.

5

Los inventores identificaron que la viscosidad baja preferida de la composición también ayuda en el proceso de elaboración.

A diferencia de otras composiciones, no existe una etapa de calentamiento extra en un espesante (por ejemplo,

10 hidroxiestearina).

Además, la baja viscosidad puede ayudar cuando necesitan rellenarse las jeringas luego de la elaboración de la composición y antes de la administración.

15

El uso preferido de agentes activos micronizados puede ayudar también a prevenir la rápida decantación de la composición.

Adicionalmente, los inventores consideran que es posible que la liberación de un agente activo micronizado es más sencilla

20 de controlar que la de sus equivalentes no micronizados, potencialmente porque es probable que la distribución de tamaño de partícula sea más consistente. Además, es posible

que toda interacción con otros componentes desde dentro de la composición probablemente mejore con el área de superficie mayor de las partículas micronizadas más pequeñas.

5 Antecedentes adicionales de la sílice coloidal

La sílice pirogénica coloidal, tal como el dióxido de sílice coloidal, normalmente se utiliza como modificador de viscosidad y más particularmente, como agente espesante en formulaciones líquidas. Algunos ejemplos de cómo se ha utilizado la sílice coloidal siguen a continuación. De acuerdo con lo que se entiende comúnmente en la técnica, la sílice coloidal es conocida por ayudar en la alteración de la liberación de agentes activos de una composición, pero solo en el sentido de que actúa como espesante. Tal como se trató anteriormente, por lo general cuanto más espesa se vuelve una composición, más lento es el perfil de liberación del agente activo y viceversa. Este es un concepto completamente diferente al de la presente invención.

20

NZ523128 describe un producto veterinario de solución oral que incluye un agente activo disuelto en un solvente que se

absorbe luego en un medio de adsorción tal como la sílice pirogénica Aerosil R972. Luego se dispersa el solvente en otro líquido que contenga otro agente activo disuelto o suspendido en este.

5

WO 03070155 describe una formulación para administración oral que incluye un agente activo suspendido en una matriz oleosa, con un tensioactivo y dióxido de sílice coloidal. Se convierte la composición en una solución viscosa con la adición de aceite vegetal hidrogenado, lo que incluye cera de abeja amarilla como agente de suspensión, lecitina. El dióxido de sílice se utiliza como auxiliar de dispersión y pseudoefedrina HCl, para su uso en un comprimido de gelatina.

10

15 WO0160409 describe una formulación en pasta que incluye un agente activo, sílice pirogénica, un modificador de la viscosidad, un absorbente, un colorante y un portador. El modificador de viscosidad incluye PEG 200-600, monoetilamina, glicerol y propilenglicol.

20

WO9824436 describe una formulación en gel incluye dióxido de sílice coloidal y triacetina.

JP 3153623 (según la traducción al inglés del Resumen) describe una composición farmacéutica semisólida para la administración oral. La composición incluye un fármaco, un
5 líquido fisiológicamente permitido, un aceite comestible, un dióxido de sílice coloidal, estearato de aluminio o un polietilenglicol de alto peso molecular.

US 4980175 describe una composición líquida para la
10 administración oral, lo que incluye un ingrediente antiácido (hidróxido de aluminio, etc.) y dióxido de sílice coloidal suspendido en triglicéridos de cadena media. Se incluye un emulsionante (monooleato de hexaglicerol) para reducir el sabor del aceite.

15

US 4781920 describe una pasta antelmíntica que incluye un aceite mineral, tensioactivo de polisorbato 20, sílice pirogénica y resinato de tetramisol.

20 Estos documentos no describen que la combinación de los componentes (y, en particular, el tensioactivo y la sílice coloidal) interactúen proporcionando un mecanismo de

liberación controlada del agente activo. Adicionalmente, aquellas que incluyen tanto el tensioactivo como la sílice coloidal se describen como pastas o composiciones líquidas viscosas que no entrarían dentro del alcance de la presente
5 invención (una composición con una viscosidad por debajo de los 1000 mPas). La sílice coloidal que se utiliza en dichas composiciones se utiliza normalmente como modificadora de viscosidad (espesante) para impartir directamente una liberación controlada.

10

En otros casos, se utiliza sílice pirogénica coloidal para formulaciones en comprimido o polvo como agente de flujo libre. AEROSIL trata en su sitio web otras aplicaciones típicas de la sílice coloidal, como estabilizantes y
15 antiapelmazantes (www.aerosil.com).

20

La sílice pirogénica coloidal existe en partículas (que se denominan partículas primarias, secundarias y terciarias, dependiendo de su nivel de agregación y/o aglomeración).

Cuando se somete a tensión mecánica, la estructura terciaria de la sílice se fragmenta en agregados primarios y

secundarios, el sistema se vuelve más fluido y disminuye la viscosidad. Cuando vuelve al estado de reposo, la estructura terciaria de las partículas de sílice aglomeradas se vuelve a acumular y la viscosidad vuelve a su valor original.

5

Tal como se indica en la información técnica 1279, Aerosil, Degussa, los grados de AEROSIL® ("R") hidrofóbico se trataron durante la fabricación para obtener una superficie hidrofóbica. Durante este proceso, se hizo que reaccionaran los grupos silanol. De manera interesante, los tipos de AEROSIL® hidrofóbico a menudo presentan una menor eficacia como espesantes en comparación con los tipos hidrofílicos.

15

Por lo tanto, para las formas de dosificación líquida, se recomienda la sílice pirogénica hidrofílica para el control de la viscosidad y, por consiguiente, se recomienda una liberación más lenta del agente activo y sílice pirogénica hidrofóbica para la estabilización a los efectos de prevenir la formación de sedimentos duros (es decir, apelmazamiento), particularmente durante el almacenamiento (www.aerosil.com).

20

El principio general según se utiliza en la química de formulación es: al aumentar la concentración de agente espesante en una formulación será mayor la viscosidad y más lenta la liberación de agente activo de la formulación
5 resultante.

Por lo tanto, resulta sorprendente descubrir que la alteración de los componentes de la presente composición influye sustancialmente en el perfil de liberación del agente
10 activo sin afectar demasiado la viscosidad. Esto se ejemplifica claramente en los ejemplos que se proporcionan en la presente memoria descriptiva.

Tal como se ejemplifica en la figura 10, la liberación de
15 cloxacilina de una composición preferida se puede prolongar y controlar con precisión con concentraciones en leche superiores a $MIC_{90}=0,5\text{mg/L}$ (para Cloxacilina en Nueva Zelanda, número extraído de Salomon et ál, 1998 J Dairy Sci 81:570-578) durante más de 48 horas después del tratamiento
20 (ejemplo 17). Esto no puede lograrse con los productos actuales en el mercado con un pauta terapéutica de 48 horas, como NitroClox™ LA (figura 13) y Orbenin™ LA (figura 15)

incluso a pesar de que la viscosidad es muy superior en comparación.

La sílice coloidal se utilizó en la formulación de Orbenin™
5 LA, fabricado por Pfizer, aunque solamente para usos
convencionales, como un agente espesante y/o anti-
apelmazante. Se agrega un espesante adicional,
hidroxiestearina, con la sílice coloidal para aumentar la
viscosidad de la formulación, que se utiliza para lograr una
10 liberación lenta del agente activo. A diferencia de la
presente invención, no se incluye un tensioactivo en la
formulación de Orbenin™ LA.

Como resultado del espesante utilizado en la composición de
15 Orbenin™ LA, esta tiene una viscosidad mucho mayor que la que
se logra con la presente invención (tal como se indica en los
ejemplos). Tal como se indicó anteriormente, esto puede
llevar a problemas con la capacidad de inyección. Por lo
tanto, los inventores consideran que la presente invención,
20 que puede lograr una viscosidad baja a la vez que es capaz de
controlar de forma eficaz la liberación de agente activo,
tiene ventajas considerables con respecto a Orbenin™ LA.

El documento WO 87/03876 también describe una formulación de tratamiento/prevención para la mastitis durante el período seco. El documento WO 87/03876 trata el uso de la sílice coloidal junto con la adición de espesantes adicionales para proporcionar una formulación viscosa. Nuevamente, el resultado de esta formulación altamente viscosa es proporcionar una liberación controlada del agente activo durante un período de tratamiento más prolongado (durante el período seco en oposición al período de lactancia). Esto difiere del uso de sílice coloidal en la presente invención.

El documento WO 03/063877 también describe el uso de sílice coloidal para el tratamiento de la mastitis durante el período seco. Nuevamente, el objetivo es proporcionar una formulación de alta viscosidad utilizando sílice coloidal como un espesante para la liberación lenta del antibiótico.

El documento US 4,401,674 describe una formulación intramamaria que contiene penicilina y un tamiz molecular. La sílice coloidal es diferente de los tamices moleculares. Los tamices moleculares generalmente tienen un diámetro de pocos

micrones (μm), lo que los hace considerablemente más grandes que las partículas de sílice coloidal. A diferencia del sílice coloidal, los tamices moleculares no tienen propiedades espesantes y, como tales, no se utilizan
5 normalmente como agentes espesantes.

La columna 1, línea 54 a 58 del documento US 4,401,674 expone que si la formulación se utiliza para vacas lactantes, se puede agregar un agente emulsionante (o, alternativamente, un
10 aceite de coco) a la composición para *"acelerar la mezcla de la composición con las secreciones acuosas en la ubre"*. Esto es considerablemente diferente al concepto de la presente invención, donde el tensioactivo parece interactuar químicamente con la estructura de sílice para impartir un
15 cambio en la velocidad de liberación. Por ejemplo, la velocidad de liberación del agente activo disminuye al aumentar la concentración de tensioactivo. Dependiendo del tipo/la cantidad de tensioactivo, sílice y/o agente activo, la velocidad de liberación del agente activo de la
20 composición puede verse alterada de manera relevante, sin afectar considerablemente la viscosidad.

Asimismo, el documento US 4,401,674 no describe o divulga que un agente emulsionante altere la velocidad de liberación del agente activo. Se proporciona meramente para acelerar la mezcla de la composición.

5

Breve descripción de los dibujos

Aspectos adicionales de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción, la que se proporciona simplemente a modo de ejemplo y hace referencia a los dibujos adjuntos en los que:

10

Figura 1. Comparación de viscosidades dinámicas entre las composiciones para tratamiento de la mastitis (tratamiento durante el período de lactancia).

15

Figura 2. Influencia del tensioactivo en la velocidad de recuperación del agente activo (*in vitro*).

20

Figura 3. Influencia del tensioactivo en la velocidad de recuperación del agente activo (*in vitro*).

Figura 4. Influencia de la concentración de sílice coloidal en la velocidad de recuperación del agente activo (*in vitro*).

Figura 5. Influencia del tipo de sílice coloidal en la
5 velocidad de recuperación del agente activo (hidrofóbico vs. hidrofílico) (*in vitro*).

Figura 6. Influencia del aceite en la velocidad de recuperación del agente activo (*in vitro*).

10

Figura 7. Ejemplificación de la biodisponibilidad de cloxacilina en tejidos 2 horas después del tratamiento (*in vivo*).

15 Figura 8. Influencia del tipo de agente activo en la concentración de agente activo en la leche (*in vivo*).

Figura 9. Influencia del tipo de agente activo en la concentración de agente activo en la leche (*in vivo*).

20

Figura 10. Influencia en las características de la composición en el PRM (*in vivo*).

Figura 11. Influencia en la cantidad de tratamientos del ejemplo de composición 1 en el PRM (*in vivo*).

- 5 Figura 12. Determinación del PRM de la composición del ejemplo 1 según las directrices de ACVM (*in vivo*).

Figura 13. Comparación del tratamiento entre la composición del ejemplo 1 y NitroClox™ LA (*in vivo*).

10

Figura 14. Comparación del PRM entre la composición del ejemplo 1 y NitroClox™ LA (*in vivo*).

- 15 Figura 15. Comparación del tratamiento entre la composición del ejemplo 1 y Orbenin™ LA (*in vivo*).

Figura 16. Comparación del PRM entre la composición del ejemplo 1 y Orbenin™ LA (*in vivo*).

- 20 **Mejores formas para poner en práctica la invención**

Parte 1: Ejemplos de composición

5

10

15

20

Ejemplo 1		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	231	4,62%
Metilparabeno	3,75	0,075%
Propilparabeno	1,25	0,025%
Aerosil R972 Pharma	87,5	1,75%
Span 80	25	0,50%
Migliol 812	4651,5	93,03%
Total	5000	100,00%

Ejemplo 2		
	mg	% p/p
Cefapirina sódica	220,9	4,42%
Metilparabeno	3,75	0,075%
Propilparabeno	1,25	0,025%
Aerosil R972 Pharma	87,5	1,75%
Span 80	25	0,50%
Migliol 812	4651,5	93,03%
Total	5000	100,00%

5

Ejemplo 3		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	231	4,62%
Aerosil R972 Pharma	100	2,00%
Span 80	25	0,50%
Migliol 812	4644	92,88%
Total	5000	100,00%

10

15

20

Ejemplo 4		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	231	4,62%
Aerosil R972 Pharma	150	3,00%
Span 80	100	2,00%
Migliol 812	4519	90,38%
Total	5000	100,00%

50

Ejemplo 5		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18%
Aerosil R972		
Pharma	87,5	1,75%
Span 80	100	2,00%
Migliol 812	4354	87,07%
Total	5000	100,00%

5

10

15

20

Ejemplo 6		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18%
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25%
PEG12 Oleato	5	0,10%
Migliol 812	4423,5	88,47%
Total	5000	100,00%

5

10

Ejemplo 7		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18%
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25%
PEG12 Oleato	2,5	0,05%
Migliol 812	4426	88,52%
Total	5000	100,00%

15

20

Ejemplo 8		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18%
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25%
Span 80	2,5	0,05%
Migliol 812	4426	88,52%
Total	5000	100,00%

53

5

Ejemplo 9		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18%
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25%
Span 80	5	0,10%
Migliol 812	4423,5	88,47%
Total	5000	100,00%

10

15

20

Ejemplo 10		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18%
Aerosil R972 Pharma	112,5	2,25%
Span 80	25	0,50%
Migliol 812	4403,5	88,07%
Total	5000	100,00%

5

10

Ejemplo 11		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18%
Aerosil R972		
Pharma	112,5	2,25%
Span 80	50	1,00%
Migliol 812	4378,5	87,57%
Total	5000	100,00%

15

20

Ejemplo 12		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18%
Aerosil R972		
Pharma	112,5	2,25%
Span 80	100	2,00%
Migliol 812	4328,5	86,57%
Total	5000	100,00%

5

Ejemplo 13		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18%
Aerosil R972		
Pharma	150	3,00%
Span 80	100	2,00%
Migliol 812	4291	85,82%
Total	5000	100,00%

10

15

20

Ejemplo 14		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18%
Aerosil 200 Pharma	150	3,00%
Span 80	100	2,00%
Migliol 812	4291	85,82%
Total	5000	100,00%

5

10

15

20

Ejemplo 15		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	459	9,18%
Aerosil R972 Pharma	150	3,00%
Span 80	100	2,00%
Aceite de maní	4291	85,82%
Total	5000	100,00%

5

10

15

20

Ejemplo 16		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	200	2,00%
Base de tilosina	250	2,50%
Aerosil R972 Pharma	400	4,00%
Span 80	200	2,00%
Metilparabeno	0,4	0,004%
Propilparabeno	0,2	0,002%
Migliol 812	8949,4	89,49%
Total	10000	100,00%

5

10

15

Ejemplo 17		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	437	8,74%
Aerosil R972 Pharma	150	3,00%
Span 80	100	2,00%
Metilparabeno	0,4	0,008%
Propilparabeno	0,2	0,004%
Migliol 812	4312,4	86,25%
Total	5000	100,00%

Cabe destacar que la cloxacilina sódica que se utiliza en los ejemplos 1-17 (y también en el ejemplo 18 a continuación) se encuentra en forma micronizada.

20 Parte 2: Ejemplificación de la velocidad de liberación controlada del agente activo

La figura 1 ilustra la viscosidad comparativamente baja de la composición preferida de la presente invención en comparación con los productos de referencia que se encuentran actualmente en el mercado. Los inventores consideran las velocidades de recuperación en el medio de disolución (que se muestra en las figuras 2-6) como un indicador de las velocidades de liberación *in vivo*.

La Figura 2 ilustra claramente una de las principales ventajas de la presente invención. En comparación con Orbenin™ LA, las dos composiciones de prueba en la figura 2 tienen una viscosidad muy baja (90-150 mPas vs. 1080 mPas). Orbenin™ LA logra mantener una liberación de cloxacilina relativamente baja (aproximadamente 5 %) utilizando un espesante (hidroxiestearina). Esta viscosidad de Orbenin™ LA en comparación con las composiciones actuales se puede visualizar en la figura 1.

Las dos composiciones de prueba representadas en la figura 2 no incluyen un espesante para impartir un perfil de recuperación lenta. Por el contrario, se puede utilizar una selección cuidadosa del tensioactivo (Span 80 vs. PEG12

oleato) para alterar de forma considerable el perfil de recuperación de la cloxacilina sin un aumento considerable de la viscosidad. La composición de prueba que contiene PEG12 oleato tiene un perfil de recuperación sustancialmente
5 idéntico (o más lento) que Orbenin™ LA, pero, de manera beneficiosa, la viscosidad se mantiene relativamente baja (180 mPas).

La figura 3 ilustra que la velocidad de recuperación del
10 agente activo se puede ver afectada no solamente por la elección del tipo de tensioactivo, sino también por la concentración de este. Esto se ejemplifica mediante el aumento de la concentración de Span 80 (HLB=4,3) de 0,05 % a 1 % (ejemplos 8 a 11). Solamente se observó un pequeño
15 aumento en la viscosidad, sin embargo se proporciona una disminución desproporcionada en la recuperación activa.

De manera similar, se muestra la alteración de la concentración de PEG12 Oleato (HLB=13,7) (ejemplos 6 y 7),
20 con cambios correspondientes en el perfil de recuperación. Por lo tanto, esto ilustra que se pueden utilizar tipos y

concentraciones diferentes de tensioactivos para controlar el perfil de liberación de las composiciones *in vivo*.

La figura 4 ilustra que la concentración de sílice coloidal
5 también afectó las velocidades de recuperación del agente activo. Se descubrió que la velocidad de recuperación disminuye a medida que se aumenta la concentración de sílice coloidal (en este caso Aerosil R972) de 1,75 % a 3 %.

10 Nuevamente, si bien el perfil de recuperación disminuyó drásticamente a medida que aumentó la concentración de sílice de 1,75 % a 3 %, la viscosidad solamente aumentó ligeramente de 90 mPas a 127 mPas.

15 La figura 5 ilustra que el tipo de sílice coloidal también afectó las velocidades de recuperación del agente activo. En este caso, se muestra que la sílice coloidal hidrofóbica (Aerosil R972) disminuye de forma considerable la velocidad de recuperación en comparación con la sílice coloidal
20 hidrofílica (Aerosil 200). Esto ocurre pese a que la sílice hidrofóbica imparte una viscosidad inferior en la composición en comparación con la misma composición utilizando sílice

hidrofílica. Esto es contrario al conocimiento habitual de la técnica.

La figura 6 ilustra que el tipo de aceite utilizado también
5 puede afectar la velocidad de recuperación del agente activo.

La figura 7 ilustra la distribución de cloxacilina en diferentes tejidos dos horas después del tratamiento. En este caso, el tejido se define como ubre restante directamente
10 después del ordeño, que incluye líquido extracelular, vasos sanguíneos y posiblemente algo de leche remanente que no se haya ordeñado.

Las figuras 8 y 9 ilustran cómo diferentes agentes activos
15 también pueden tener un efecto sobre el perfil de liberación del agente activo en sí mismo, con todo lo demás sustancialmente igual. En la figura 8, cuando se sustituye la cloxacilina en la composición del ejemplo 1 con cefapirina (como se muestra en el ejemplo de composición 2), se
20 disminuye considerablemente el perfil de liberación. En la figura 9, también se observan diferencias entre la cloxacilina y la tilosina. Este fue un resultado realmente

sorprendente y sugiere que la liberación del agente activo puede verse influenciada por una interacción con una red estructural posible formada con algunos o todos los excipientes en la base de la composición.

5

Las figuras 10-14 ilustran cómo se puede ver afectado el PRM de la composición debido a las características de la composición.

10 La figura 10 ilustra cómo un aumento en la cantidad de sílice coloidal de 1,75 % a 3,00 % p/p puede alterar el PRM de forma considerable.

La figura 11 ilustra que la cantidad de dosis de tratamiento
15 no afecta el PRM. El PRM es aproximadamente igual independientemente de si el animal se trata con un régimen de 6 x 24 horas o 3 x 24 horas.

La figura 12 ilustra el PRM calculado de la composición del
20 ejemplo 1 de acuerdo con las directrices de ACVM (compuestos agrícolas y medicinas veterinarias).

La figura 13 ilustra la efectividad de la composición del ejemplo 1 en comparación con NitroClox™ LA. Resulta de particular interés que luego de cada tratamiento, la cantidad de agente activo es superior cuando se administra con la
5 composición del ejemplo 1 que NitroClox™ LA, lo que sugiere una biodisponibilidad superior del ejemplo 1, 24h después del tratamiento. De manera similar a NitroClox™ LA, la composición del ejemplo 1 no disminuye por debajo del MIC90 (línea continua) 24h después del tratamiento, pero se elimina
10 más rápidamente de la leche luego del tratamiento final a las 0 hrs.

La figura 14 refleja los resultados que se muestran en la figura 13. La composición del ejemplo 1 se calcula con un PRM
15 de solamente 72 horas en comparación con las 108 horas para NitroClox™ LA.

La figura 15 compara la composición del ejemplo 1 con Orbenin™ LA, pero con una pauta terapéutica diferente (6 X 24
20 horas vs. 3 X 48 horas, respectivamente). Se puede observar que, si bien la pauta terapéutica que utiliza la composición del ejemplo 1 proporciona un nivel mucho más prolongado y

continuo de agente activo en la leche que la pauta terapéutica que utiliza Orbenin™ LA, el agente activo se libera de la leche mucho más rápidamente luego del tratamiento final. Como se puede observar, el tratamiento final con Orbenin™ LA tiene lugar a las 96 horas, mientras que el tratamiento final con la composición del ejemplo 1 tiene lugar a las 120 horas, lo que proporciona un período de tratamiento más prolongado. La figura 16 ilustra que el PRM calculado es 12 horas y 24 horas más breve en la pauta terapéutica de 6 x 24 horas con la composición del ejemplo 1 en comparación con las pautas terapéuticas de 3 x 48 horas y 5 x 24 horas con Orbenin, respectivamente.

Parte 3: Métodos de elaboración

15

a) Mezclar Migliol 812, metilparabeno, propilparabeno y Span 80 en un pocillo para formar una mezcla oleosa homogénea.

20

b) Esterilizar la mezcla a 140 °C durante 3 horas y luego enfriar hasta temperatura ambiente.

c) En un recipiente separado, cargar la cantidad necesaria de Aerosil R972 Pharma.

5 d) Esterilizar la mezcla a 140 °C durante 3 horas y luego enfriar hasta temperatura ambiente.

e) Dispersar y homogeneizar la cloxacilina sódica en la mezcla oleosa esterilizada.

10 f) Dispersar el Aerosil R972 Pharma esterilizado en la suspensión oleosa esterilizada.

g) Homogeneizar la mezcla.

15 Parte 3: Estudio animal

Como parte de un estudio que comenzó en noviembre de 2011, se investigó la formulación del ejemplo 18, como se detalla a continuación, para observar su eficacia en el tratamiento de
20 mastitis bovina.

5

10

15

Ejemplo 18		
	mg	% p/p
Cloxacilina sódica	229,2	4,584*
Metilparabeno	3,75	0,075
Propilparabeno	1,25	0,025
Monooleato de sorbitán (Span 80)	25	0,5
Sílice hidrofóbica (Aerosil R972 Pharma)	87,5	1,75
Aceite de coco fraccionado (Migliol 812N)	4653,3	93,066
Total	5000	100

*5 % de excedente agregado

20

Los animales utilizados en el estudio fueron vacas lecheras con diagnóstico de mastitis clínica. En el día 0, se tomaron

muestras de leche para el análisis bacteriológico y se trató a los animales con infusiones intramamarias del ejemplo 18 tres veces, cada tratamiento con 24 horas de diferencia. La dosis para cada tratamiento fue 200 mg de cloxacilina como la
5 sal sódica.

En los días 28 y 35, se tomaron muestras de leche adicionales obtenidas para el análisis bacteriológico para determinar la velocidad de cura. Una cura bacteriológica exitosa requería
10 que el animal tuviera una cura clínica para la mastitis y que se encontrara ausente el patógeno identificado en la muestra del día 0 en las muestras del día 28 y el día 35.

Los resultados provisionales disponibles al 1ro. de noviembre
15 de 2012 proporcionaron un porcentaje de cura bacteriológica del 69,6 %, con un tratamiento que utiliza el ejemplo 18 para ~100 vacas seleccionadas con mastitis clínica y con bacterias gram positivas identificadas al momento de la selección.

20 Un estudio comparable es el informado por el Dr. Wraight, *New Zealand Veterinary Journal* 51(1), 26-32, 2003 "A comparative efficacy trial between cefuroxime and cloxacillin as

intramammary treatments for clinical mastitis in lactating cows on commercial dairy farms". En este estudio, se administraron 200 mg de cloxacilina en una formulación de acción prolongada como un tratamiento intramamario cada 48
5 horas durante tres tratamientos, lo cual dio como resultado un porcentaje de cura bacteriológica de 64,3 %.

Los resultados provisionales del estudio en el ejemplo 18 demostraron una alta eficacia de las composiciones de la
10 invención, incluso en comparación con tratamientos de acción prolongada más intensos que utilizan el mismo agente activo. Esto indica que la obtención de un período de retención más breve y ventajoso mediante el uso de composiciones de la invención no reduce ni compromete la eficacia del
15 tratamiento.

Parte 4: Estabilidad de formulación

Se realizó un estudio de estabilidad en tres lotes del
20 ejemplo 18. Estos lotes se envasaron en jeringas de polietileno de 5 mL y se almacenaron a temperaturas de almacenamiento y condiciones de humedad designadas de 25

°C/60 %RH, 30 °C/65 %RH y 40 °C/75 %RH. Las características químicas y físicas de los lotes se registraron a intervalos regulares, tal como recomiendan las ACVM. Con base en los datos de estabilidad, a una temperatura de almacenamiento de
5 25 °C, se espera una vida útil de al menos 18 meses.

Se han descrito aspectos de la presente invención únicamente a modo de ejemplo y debe tenerse en cuenta que es posible realizar modificaciones y adiciones a ella sin alejarse del
10 alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS BAJO ART. 34**SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:**

- 5 1. Una composición,
donde la composición incluye una cantidad
terapéuticamente eficaz de al menos un agente activo y
una base configurada para proporcionar una liberación
controlada de al menos un ingrediente activo, donde la
10 base incluye
una cantidad de sílice coloidal,
al menos un aceite y
al menos un tensioactivo,
donde la viscosidad de la composición se encuentra por
15 debajo de 1000 mPas a una velocidad de cizallamiento de
100 1/s y a una temperatura de 20 °C.
2. La composición tal como se reivindica en la
reivindicación 1, donde el agente activo es un
20 antibiótico.
3. La composición tal como se reivindica en la
reivindicación 2, donde el antibiótico se selecciona del
grupo que consiste en antibiótico beta-lactama,

penicilina, cefalosporina, aminoglucósido, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas y macrolido.

4. La composición tal como se reivindica en la
5 reivindicación 2, donde el antibiótico se selecciona del grupo que consiste en cloxacilina o un derivado funcional de esta, tilosina o un derivado funcional de esta, cefapirina o un derivado funcional de esta y combinaciones de estos.

10

5. La composición tal como se reivindica en la reivindicación 1, donde la composición incluye al menos dos agentes activos, donde los agentes activos son antibióticos o al menos un antibiótico y al menos un
15 agente activo no antibiótico.

6. La composición de la reivindicación 5, donde la combinación de agente activo es:

- amoxicilina y ácido clavulánico,
- 20 - agente activo de penicilina y aminoglucósido,

- cloxacilina y tilosina,
- un antibiótico y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo.

5 7. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el agente activo se microniza.

10 8. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la sílice coloidal es dióxido de silicio pirogénica coloidal.

15 9. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la sílice coloidal es un tipo hidrofóbica.

10. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la concentración de sílice coloidal se encuentra entre 0,1-5 % p/p.

11. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la concentración de sílice coloidal se encuentra entre 1-3% p/p.
- 5 12. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el tensioactivo tiene un HLB entre 0,5 y 30.
- 10 13. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el tensioactivo tiene un HLB entre 4 y 16.
- 15 14. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde el tensioactivo es un tensioactivo aniónico, catiónico, anfotérico o no iónico.
- 20 15. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde el tensioactivo es un tensioactivo no iónico y se selecciona del grupo que

consiste en ésteres de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietilenado, derivados de aceite de ricino polioxietilenado, estearatos de polioxietileno, monooleato de óxido de polietileno y combinaciones de estos.

5

16. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde la concentración de tensioactivo se encuentra entre 0,001 y 10 % p/p.

10

17. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde la relación de sílice coloidal respecto a tensioactivo en la base se encuentra entre 1:100 y 500:1.

15

18. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde la relación de sílice coloidal respecto a tensioactivo en la base se encuentra entre 1:5 y 6:1.

20

19. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, donde la base incluye más de un tensioactivo.
- 5 20. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, donde la viscosidad del aceite se encuentra entre 1 y 100 mPas a 20 °C.
- 10 21. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, donde la viscosidad del aceite es menor a 40 mPas a 20 °C.
- 15 22. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, donde el aceite se selecciona del grupo que consiste en triglicéridos de cadena media, parafina líquida ligera, oleato de etilo y aceite de sésamo.

23. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, donde la densidad del aceite se encuentra entre 0,80 y 0,99 g/cm³.
- 5 24. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, donde la composición tiene una viscosidad por debajo de 300 mPas a una velocidad de cizallamiento de 100 1/s y una temperatura de 20 °C.
- 10 25. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, donde la composición tiene una viscosidad por debajo de 150 mPas a una velocidad de cizallamiento de 100 1/s y una temperatura de 20 °C.
- 15 26. Un método para fabricar una composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, que incluye las etapas de:
- a) mezclar el aceite y el tensioactivo en un recipiente para formar una mezcla oleosa homogénea,
- 20 b) dispersar el agente activo en una mezcla oleosa y

c) posteriormente agregar la sílice coloidal a la mezcla oleosa.

5 27. Un método para tratar un animal no humano que lo necesita con una composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, donde el método incluye la etapa de administrar la composición al animal mediante infusión intramamaria.

10 28. El método tal como se reivindica en la reivindicación 27 que incluye una pauta posológica de entre 1-6 dosis de 5 g de composición de formulación durante un período de 0 a 120 horas administradas 3 x 24 horas o 6 x 24 horas.

15 29. El método tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 27 o 28 para el tratamiento o la prevención de la mastitis durante el período de lactancia de un animal no humano.

30. Un uso en la elaboración de una composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para el tratamiento o la prevención de una mastitis preclínica o clínica en un animal que lo necesita.

5

31. Una composición básicamente como se describe en la presente con referencia a los ejemplo de composiciones 1-17 en la parte 1 de la sección de mejores formas de la memoria descriptiva.

10

32. Un método para elaborar una composición básicamente como se describe en la presente con referencia a la parte 3 de la sección de mejores formas de la memoria descriptiva.

15

33. Un método para tratar un animal con una composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, básicamente como se describe en la presente en la memoria descriptiva.

20

34. Un uso en la fabricación de una composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o
- 5 afección básicamente como se describe en la presente en la memoria descriptiva.

RESUMEN

La presente invención se refiere a una composición, donde la composición incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente activo y una base que incluye una cantidad de sílice coloidal, al menos un aceite y al menos un tensioactivo, donde la viscosidad de la composición se encuentra por debajo de 1000 mPas a una velocidad de cizallamiento de 100 1/s y a una temperatura de 20 °C.

FIGURA 1

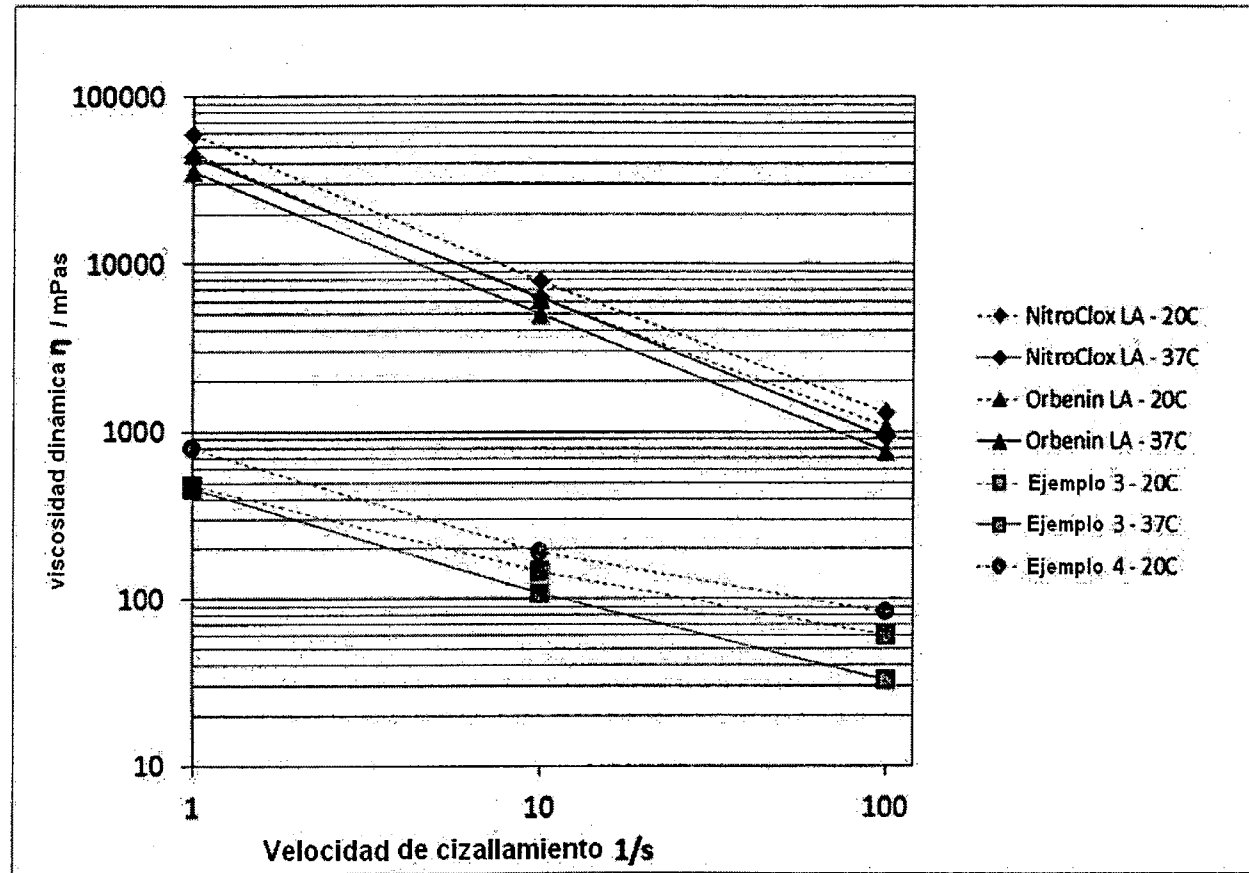


FIGURA 2

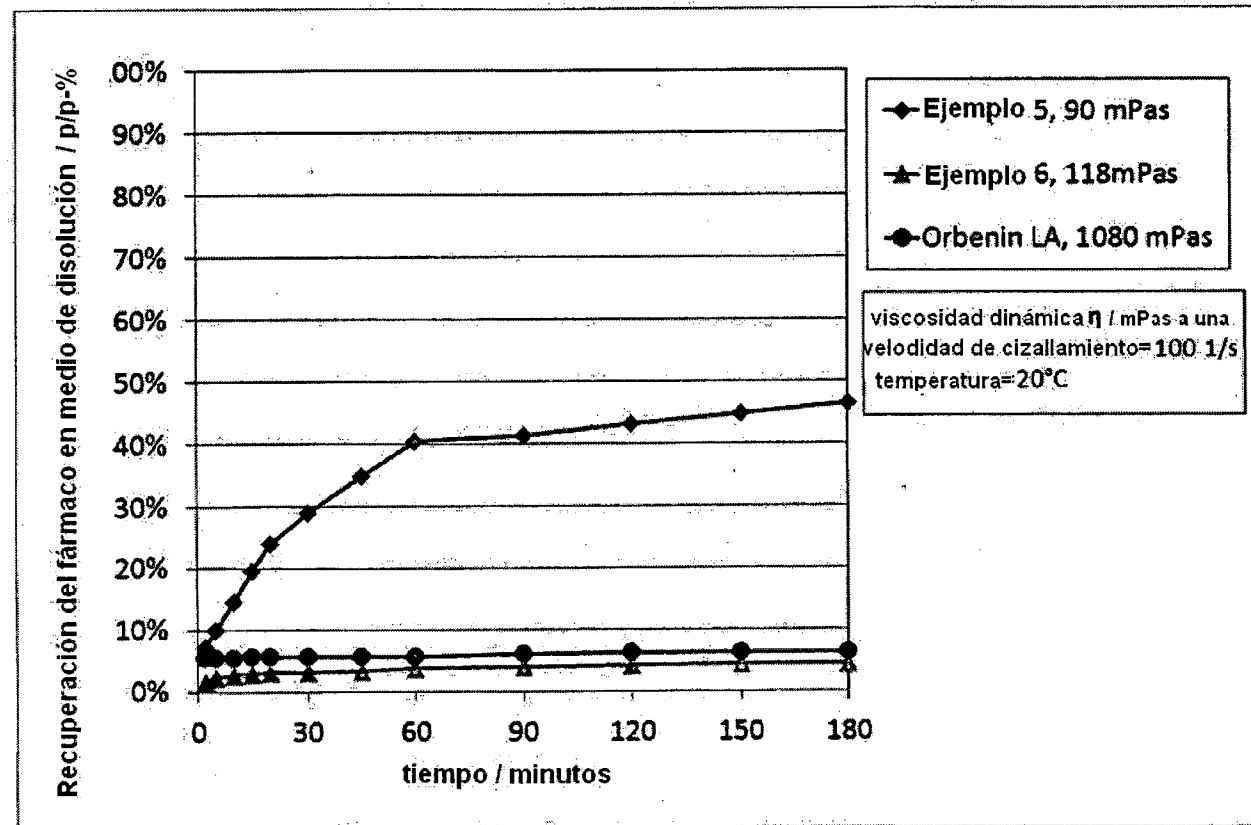


FIGURA 3

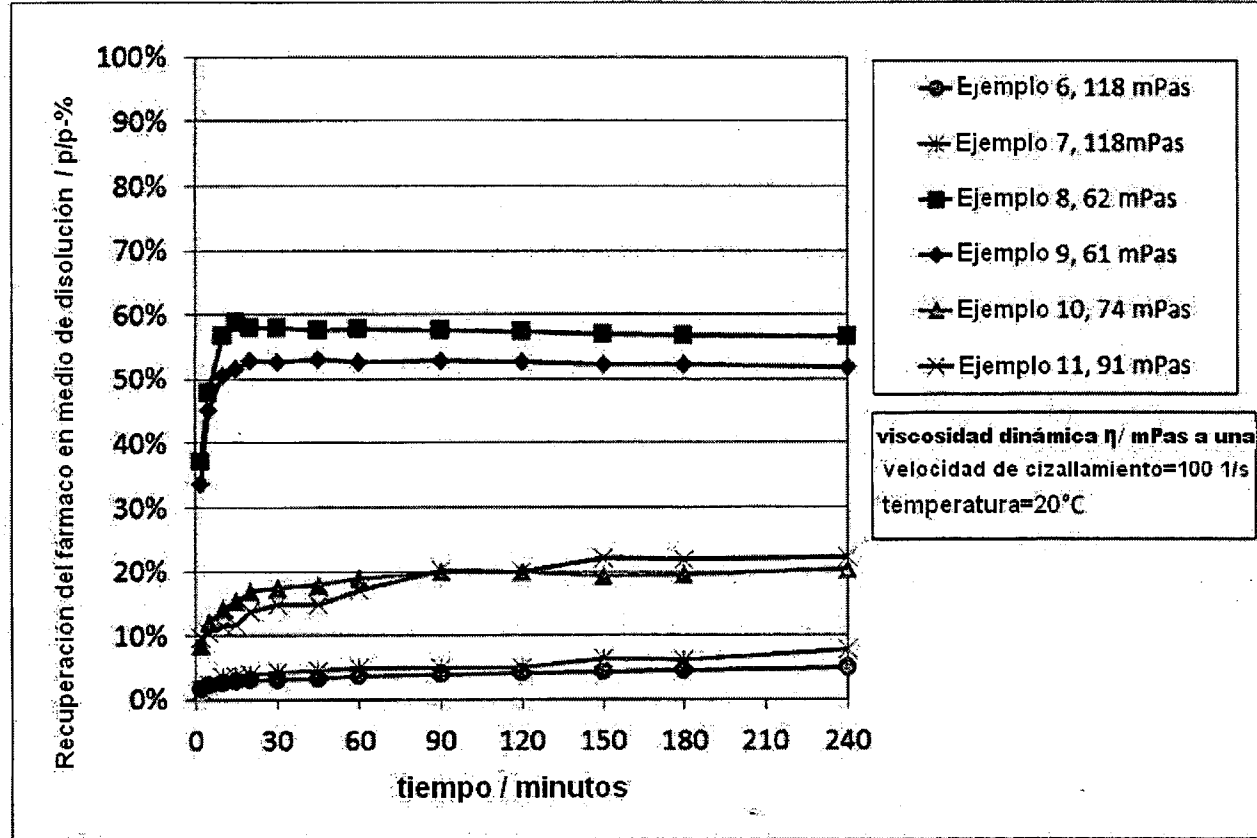


FIGURA 4

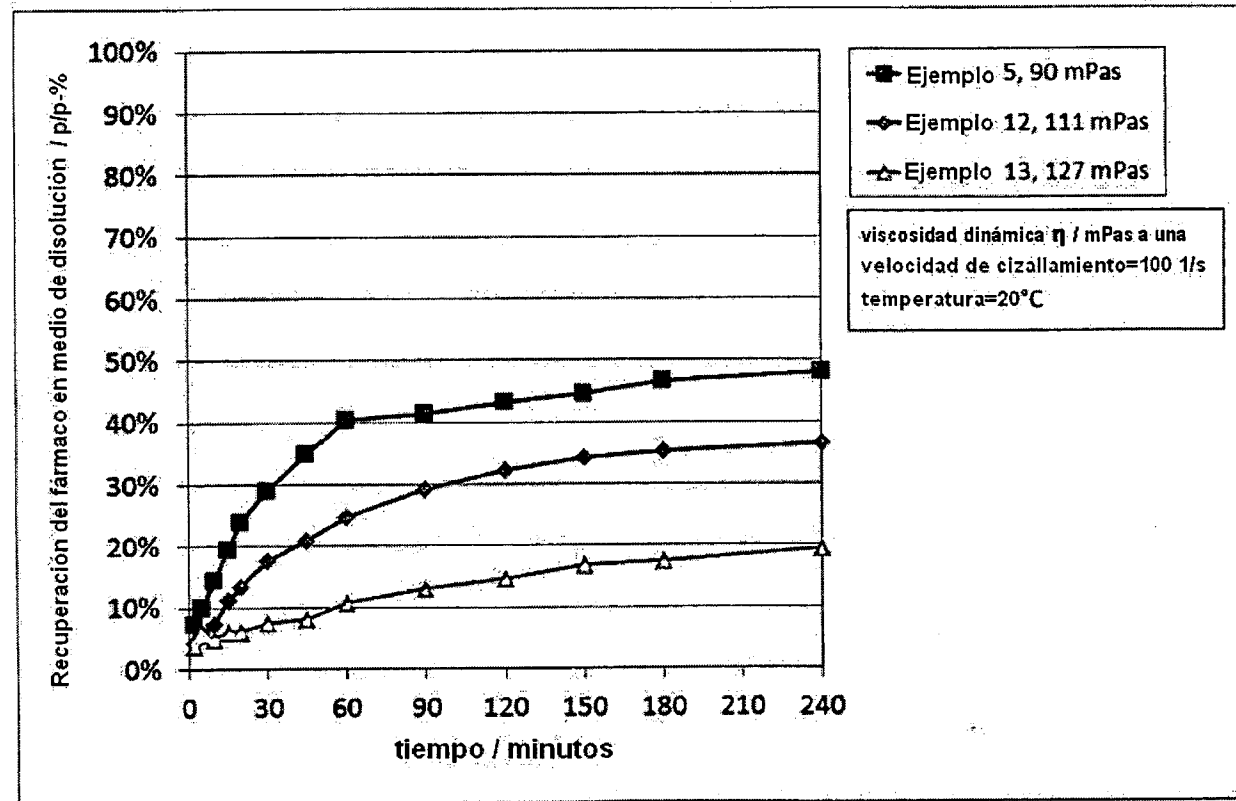


FIGURA 5

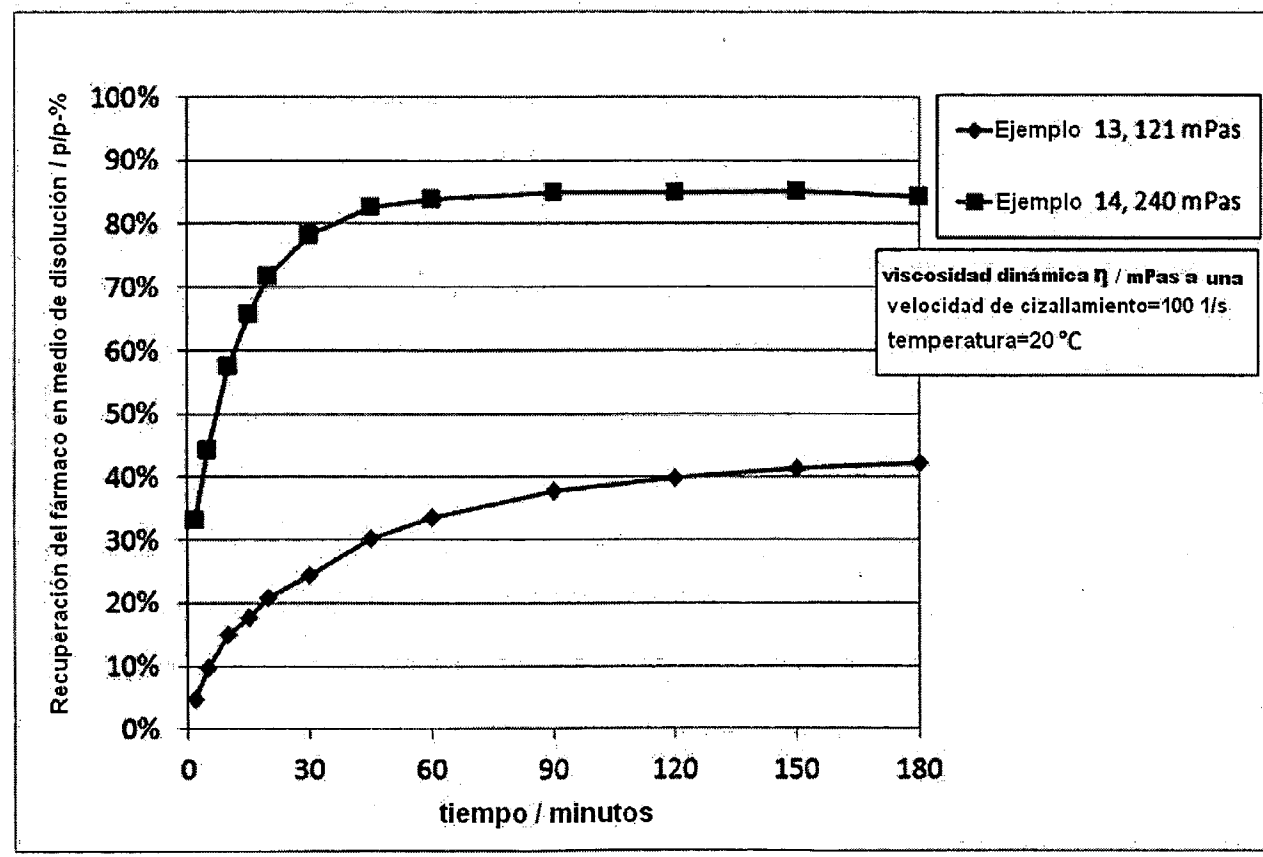


FIGURA 6

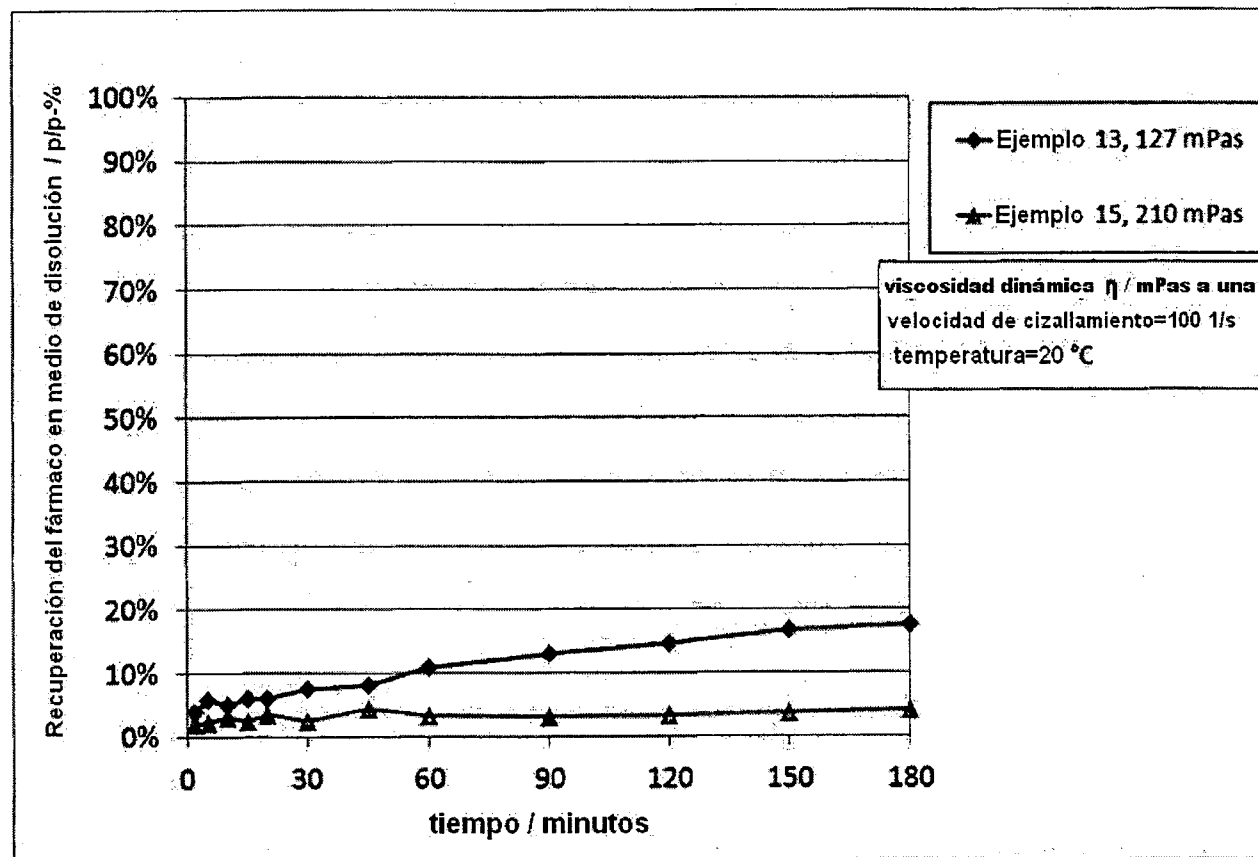
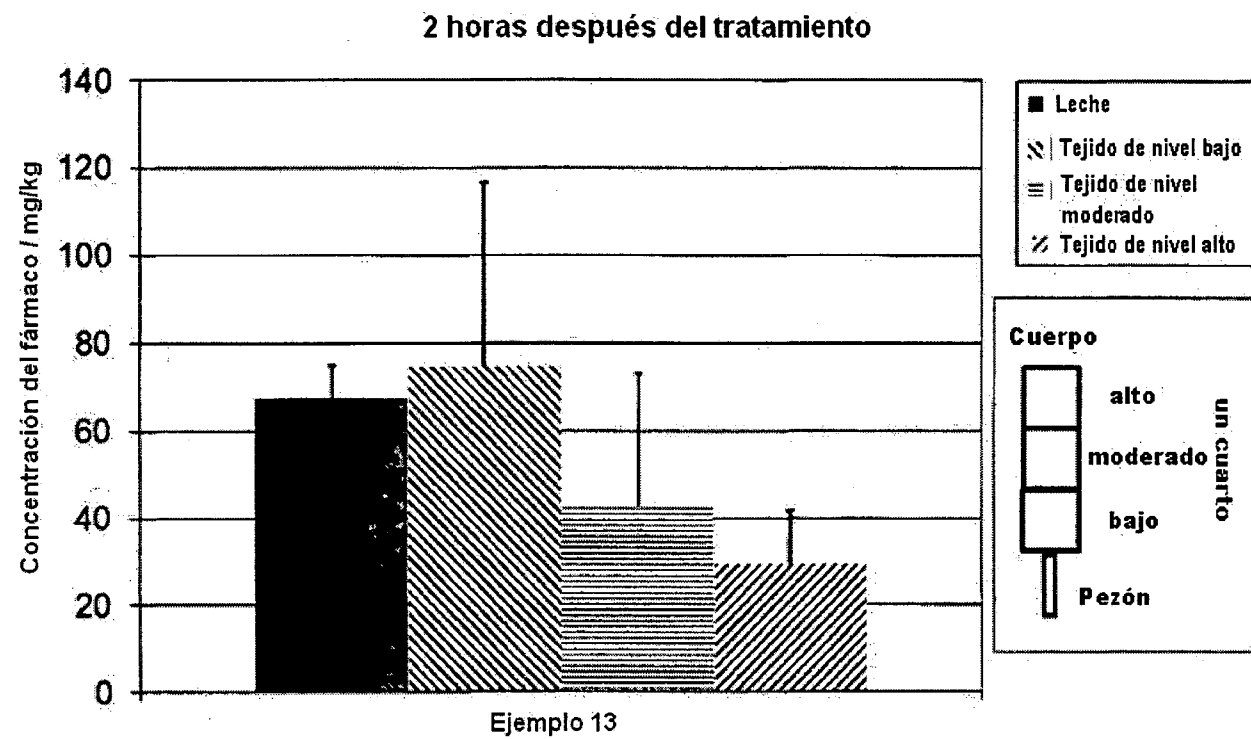


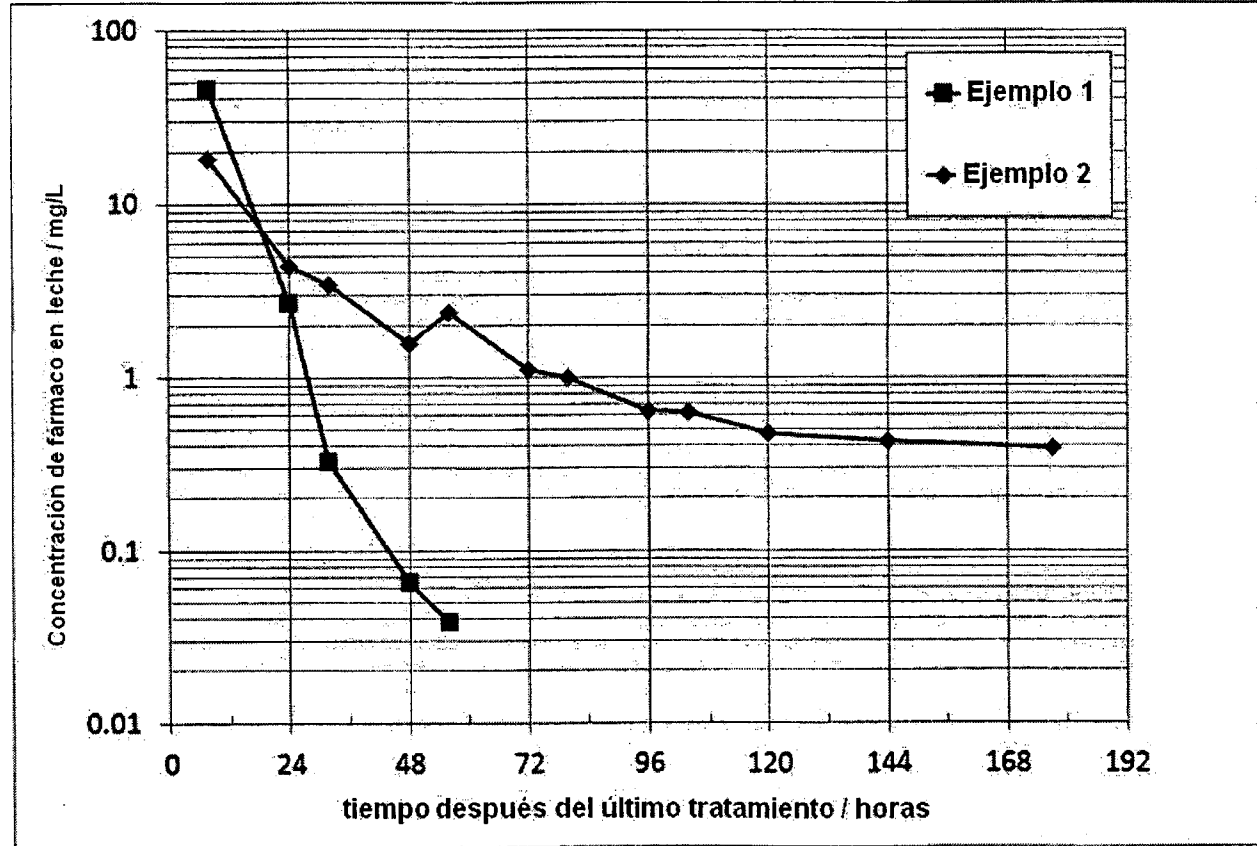
FIGURA 7



7/16

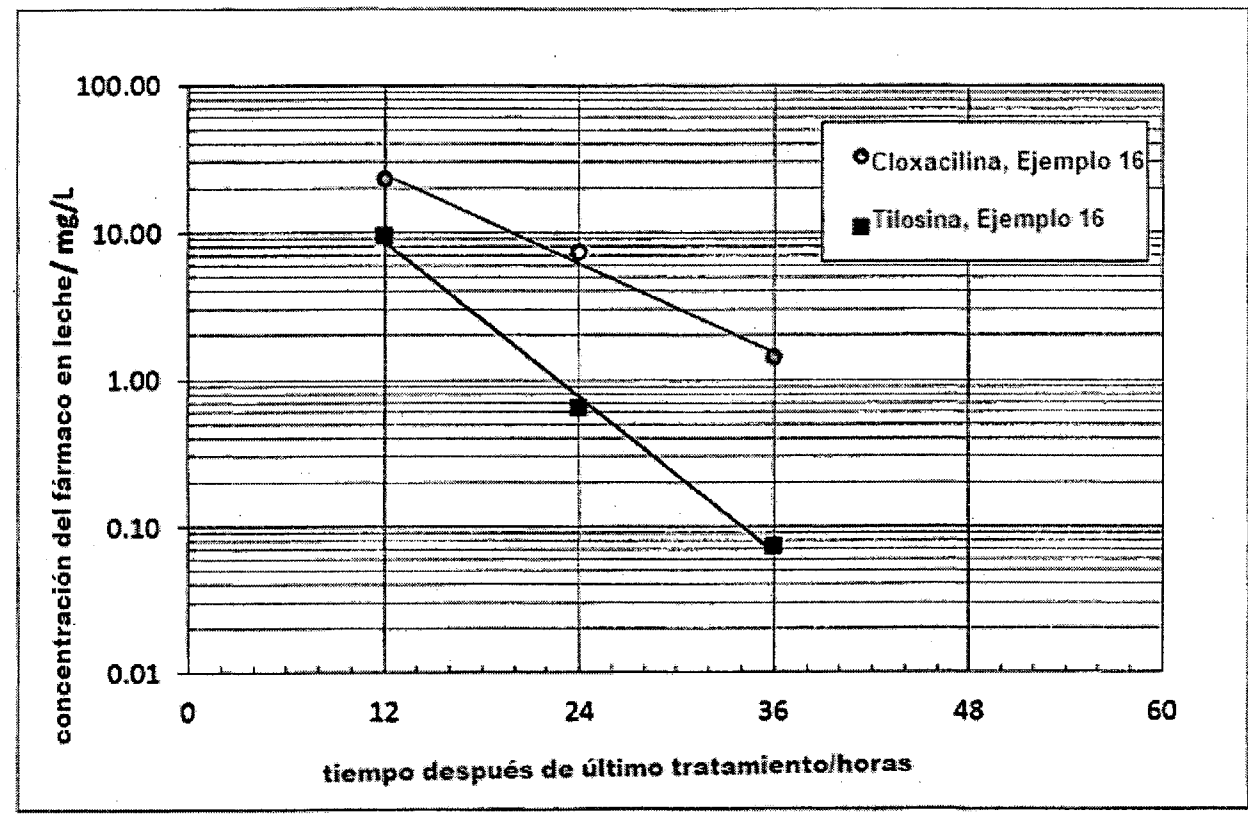
140

FIGURA 8



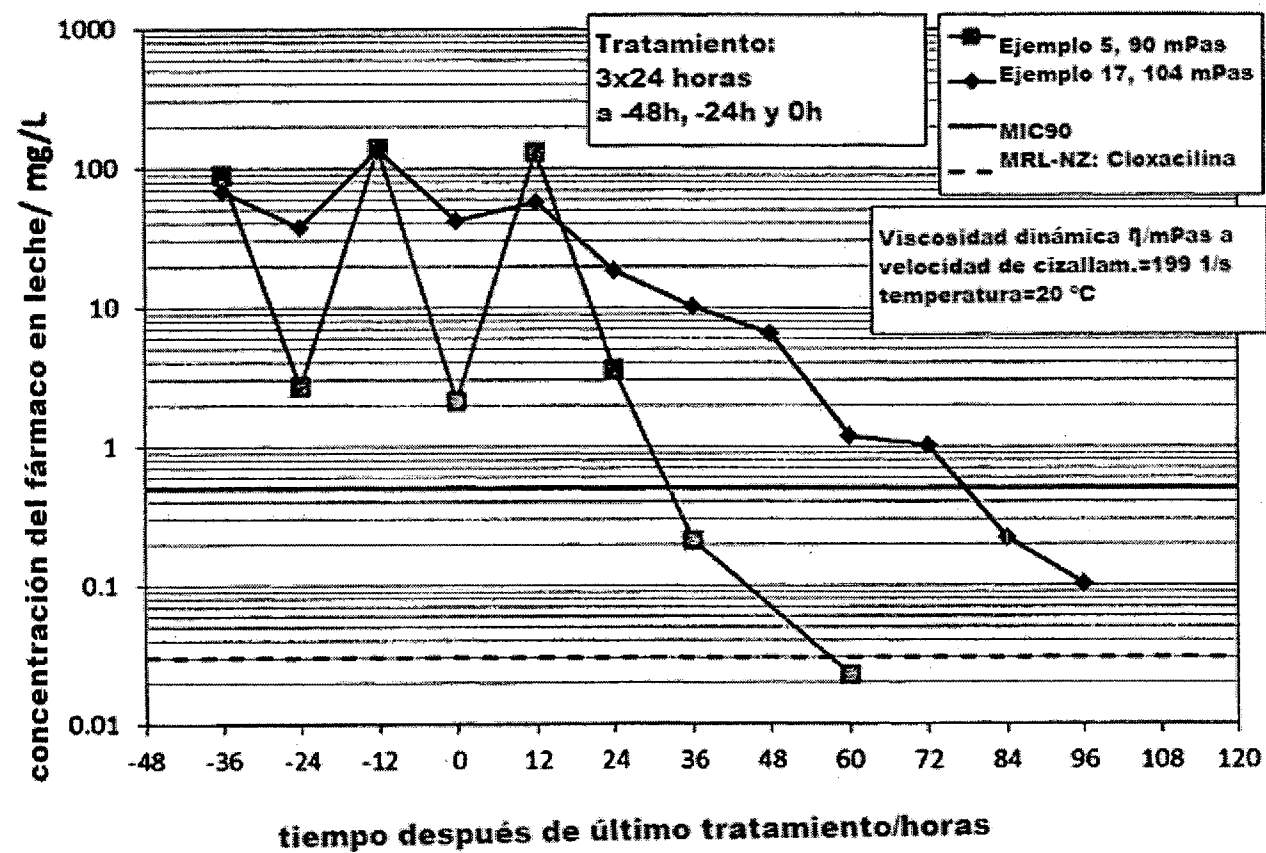
90

FIGURA 9



9/16

FIGURA 10



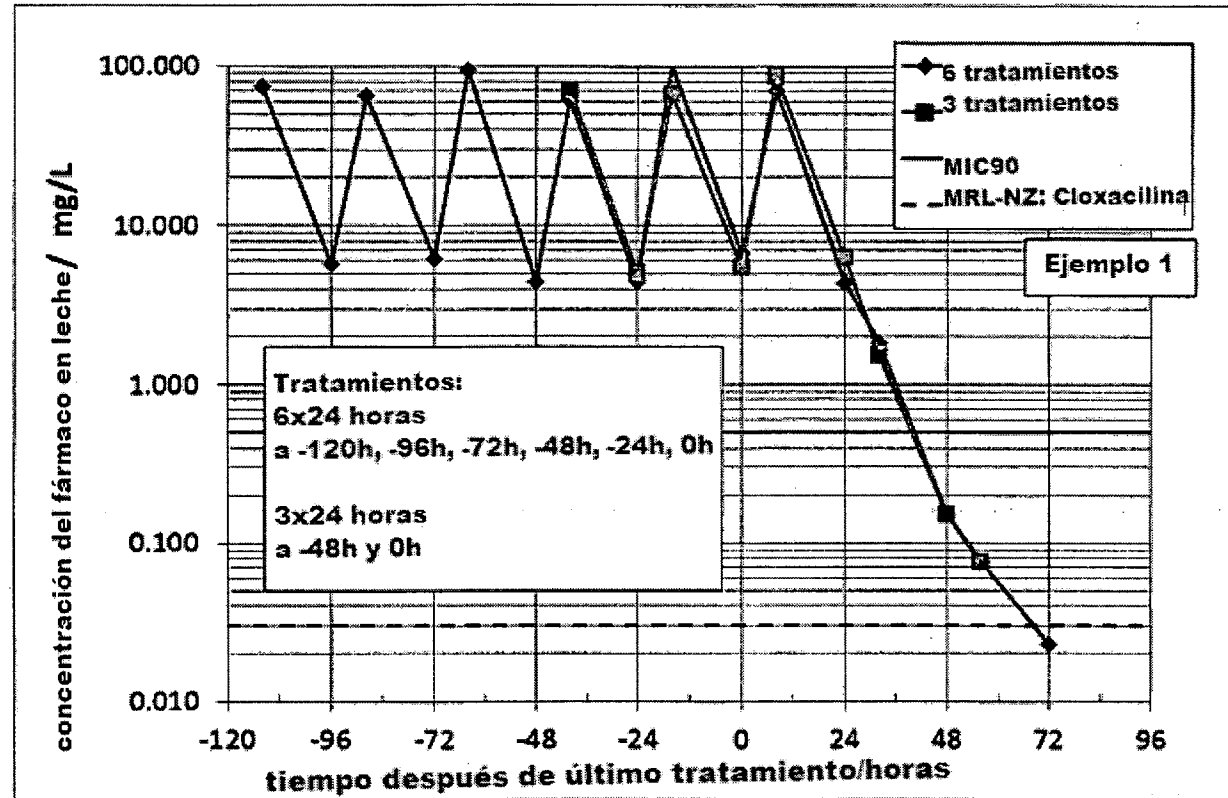
91

10/16

193

92

FIGURA 11



11/16

FIGURA 12

**Ejemplo 1: PRM determinado
según las directrices ACVM**

	MRL	3 tratamientos/ 24h	6 tratamientos/24 h
	Clox.	PRM	PRM
	mg/L	h	h
NZ (EU)	0.03	72	72

ACVM -
ESTÁNDAR DE REGISTRO Y DIRECTRICES PARA
LA DETERMINACIÓN DE UN PERÍODO DE RETIRO
RESIDUAL POR MEDICAMENTOS VETERINARIOS
ISBN 0-478-07709-2; 39 ACVM 03/03

45

FIGURA 13

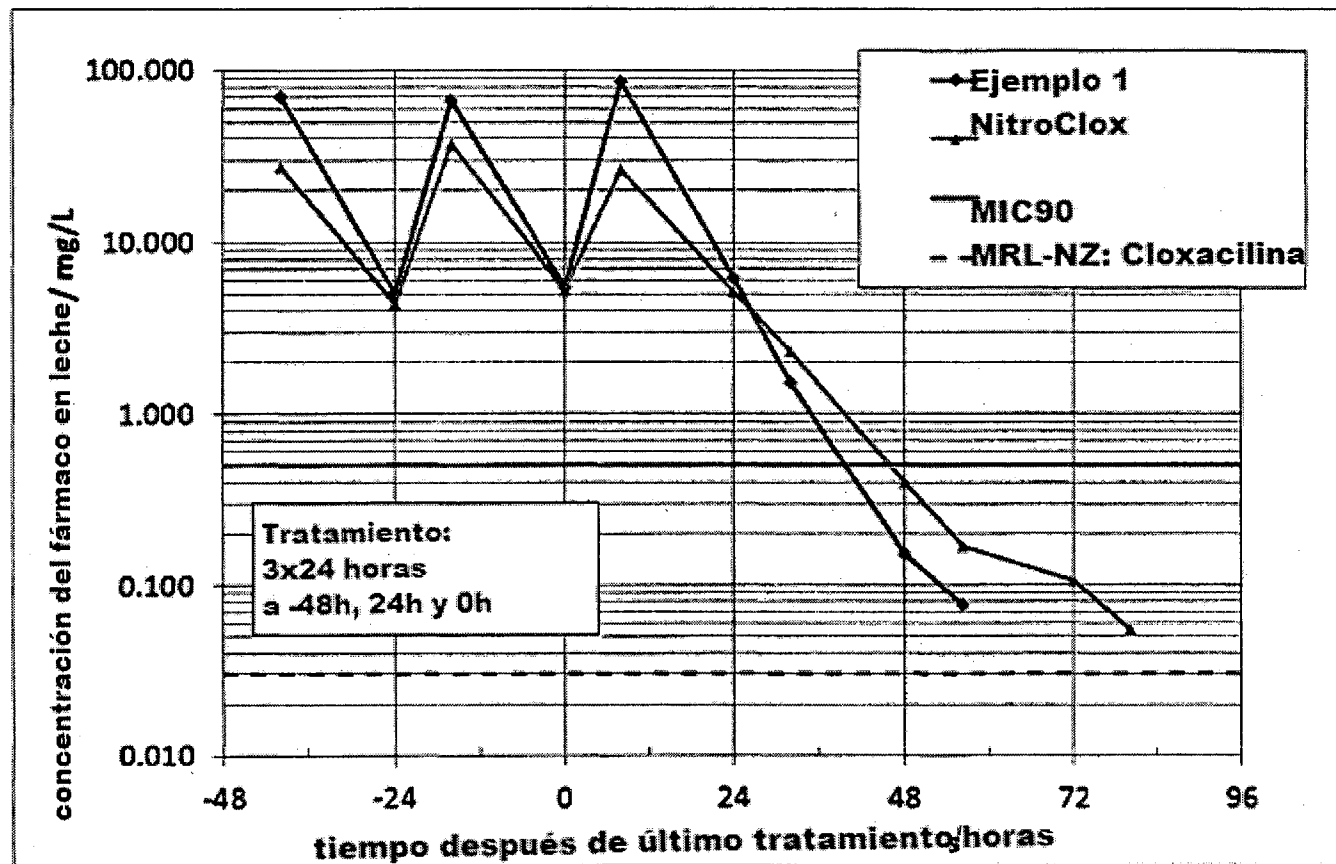
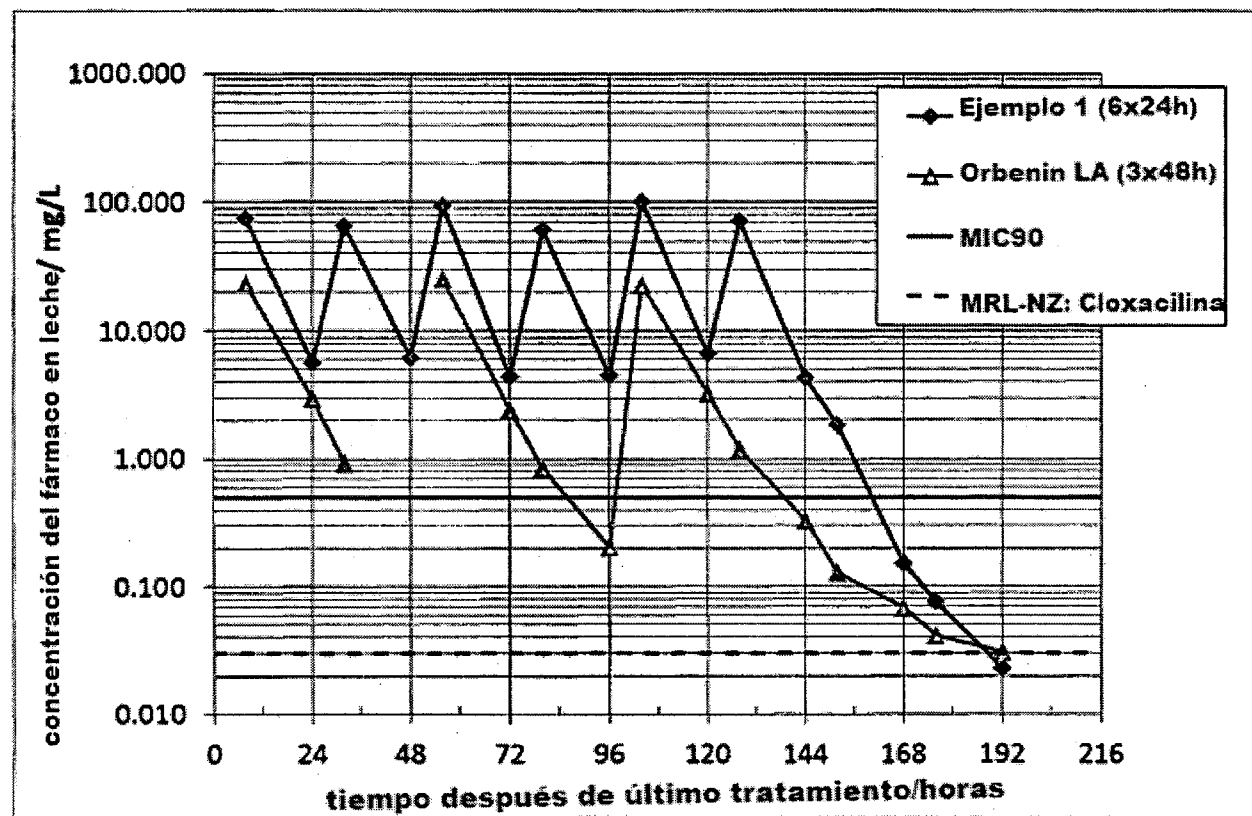


FIGURA 14

	<u>Tratamiento</u>	<u>Periodo de tratamiento</u>	<u>PRM</u>
<u>NitroClox</u>	<u>3x24h</u>	<u>48h</u>	<u>108h</u>
<u>Ejemplo 1</u>	<u>3x24h</u>	<u>48h</u>	<u>72h</u>

FIGURA 15



15/16

FIGURA 16

	<u>Tratamiento</u>	<u>Período de tratamiento</u>	<u>PRM</u>
<u>Orbenin LA</u>	<u>3x48h</u>	<u>96h</u>	<u>84h</u>
<u>Orbenin LA</u>	<u>5x24h</u>	<u>96h</u>	<u>96h</u>
<u>Ejemplo 1</u>	<u>6x24h</u>	<u>120h</u>	<u>72h</u>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/NZ2013/000022

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 47/04 (2006.01) A61K 31/43 (2006.01) A61K 31/7036 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01) A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 31/65 (2006.01) A61K 31/18 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)

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)

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 practicable, search terms used)

EPOQUE used to search WPI, EPODOC and MEDLINE

Search terms used: Colloidal silica, Aerosil, fumed silica, oil, liquid paraffin, ethyl oleate, miglyol, glyceride, surfactant, emulsifier, wetting, polyethylene oxide monooleate, polysorbate, PEG12 oleate, sorbitan ester, polyoxyethylene stearate, polyoxyethylene castor oil, hydrophilic-lipophilic, lecithin, viscosity, injectable, syringe infusion, antibiotic, antimicrobial, mastitis, mammary udder and related terms.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	



Further documents are listed in the continuation of Box C



See patent family annex

* "A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search
1 July 2013

Date of mailing of the international search report
01 July 2013

Name and mailing address of the ISA/AU

AUSTRALIAN PATENT OFFICE
PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA
Email address: pct@ipaustrialia.gov.au
Facsimile No.: +61 2 6283 7999

Authorised officer

Shawn Lyons
AUSTRALIAN PATENT OFFICE
(ISO 9001 Quality Certified Service)
Telephone No. 0262832081

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/NZ2013/000022

Box No. 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:

- 2. ☒ Claims Nos.: **31-34**
 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:
 See Supplemental Box

- 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 No. 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/NZ2013/000022
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/008640 A1 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC) 26 January 2006 See Example 1, pages 4-5 and page 2, lines 24-36	1-8, 10-18, 20-26
X	WO 2000/001372 A2 (RECKITT & COLMAN PRODUCTS LIMITED) 13 January 2000 See Example 1, page 9; page 7, paragraph 1 and claim 7	1-8 and 10-25
A	BILLANY, M., 'Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design', Churchill Livingstone, London, 2002, Second Edition, ISBN 0-443-05517-3 page 346, Table 23.2	12-13
A	Caesar & Loretz GmbH, Material Safety Data Sheet according to Regulation (EC) No. 1907/2006 (REACH), Miglyol 812, published on 13 September 2011 [retrieved online on 27 June 2013]. Retrieved from the Internet <URL: www.caelo.de/getfile.html?type=sdb_en&cntry=en&num=3274 > See page 2, '9 Physical and chemical properties'	20-21 and 23
A	WO 2003/063877 A1 (AKZO NOBEL, N.V.) 07 August 2003 See entire document	1-30
A	WO 1987/003876 A1 (BEECHAM GROUP P.L.C.) 02 July 1987 See entire document, particularly example 7	1-30
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/NZ2013/000022	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2006/008640 A1	26 Jan 2006	None	
WO 2000/001372 A2	13 Jan 2000	AU 4282299 A	24 Jan 2000
		EP 1089717 A2	11 Apr 2001
		GB 2338896 A	12 Jan 2000
		GB 2338896 B	21 May 2003
		US 6589551 B1	08 Jul 2003
		WO 0001372 A2	13 Jan 2000
		ZA 200100518 A	18 Jan 2002
WO 2003/063877 A1	07 Aug 2003	WO 03063877 A1	07 Aug 2003
WO 1987/003876 A1	02 Jul 1987	WO 8703876 A1	02 Jul 1987
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0082781

Bogotá D.C., Agosto 01 de 2014 - 12:24:54

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	532921152	01/08/2014	820.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	532921233	01/08/2014	7.199.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				<u>\$515.000.00</u>

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. Pc1/NZZ013/1000022

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-187211- -00000-0000

Fecha: 2014-08-26 16:31:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 208

210

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Agosto 1 de 2014 - 12:24:59

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0091097

Bogotá D.C., Agosto 26 de 2014 - 13:42:18

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	648613232	26/08/2014	6.103.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
24	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	744.000.00
				\$744.000.00

SON: **SETECIENTOS CUARENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. PC1/U2 2013/000022

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-187211- -00000-0000

Fecha: 2014-08-26 16:31:17

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 200

210

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Agosto 26 de 2014 - 13:42:22

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **BAYER NEW ZEALAND LIMITED**

(72) Inventor(es): **AL ALAWI, Fadil; BORK, Olaf; TUCKER, Ian, George**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
	598443	2012/02/27	NZ

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **27/09/2014**

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

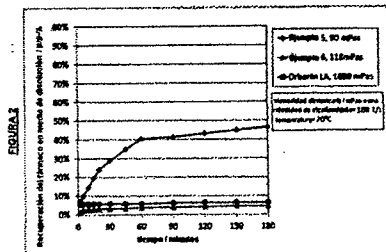
Fecha de presentación de la solicitud: **27/02/2013**

No. de solicitud **PCT/NZ2013/000022**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **06/09/2013**

No. Publicación **WO2013/129944A1**



(54) Título: **COMPOSICIONES DE LIBERACIÓN CONTROLADA Y MÉTODOS PARA SU USO**

(57) Resumen: Una composición, donde la composición incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente activo y una base configurada para proporcionar una liberación controlada de al menos un ingrediente activo, donde la base incluye una cantidad de sílice coloidal, al menos un aceite y al menos un tensioactivo, donde la viscosidad de la composición se encuentra por debajo de 1000 mPa a una velocidad de cizallamiento de 100 1/s y a una temperatura de 20 °C.

CONTINUA AL RESPALDO

208

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s):

BAYER NEW ZEALAND LIMITED

(72) Inventor(es):

AL ALAWI, Fadil; BORK, Olaf; TUCKER, Ian, George

(74) Apoderado:

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

598443**2012/02/27****NZ**(85) Fecha inicio fase nacional: **27/09/2014**

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **27/02/2013**No. de solicitud **PCT/NZ2013/000022**

Publicación internacional

Fecha: **06/09/2013**

Fecha (dd/mm/aa)

N° publicación: **WO2013/129944 A1**

(54) Título:

COMPOSICIONES DE LIBERACIÓN CONTROLADA Y MÉTODOS PARA SU USO



No. 14-187211- -00000-0000

Fecha: 2014-08-26 16:31:17
 Tra. 11 PATENTE IYII
 Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Eve: 378 FASENACIONALI
 Folios: 289

ES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐Incompleta ☐PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒Incompleta ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐