



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION
PCT- FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

22. TITULO **COMPOSICIONES INYECTABLES PARA LA MASTITIS
QUE COMPRENDE UN AINE Y UN ANTIBIOTICO EN UN
SOLVENTE NO ACUOSO**

CLASIFICACION
INTERNACIONAL

SOLICITANTES **BAYER NEW ZEALAND LIMITED**

DOMICILIO **AUCKLAND. NUEVA ZELANDIA**

APODERADO **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Bogotá, D.C.,



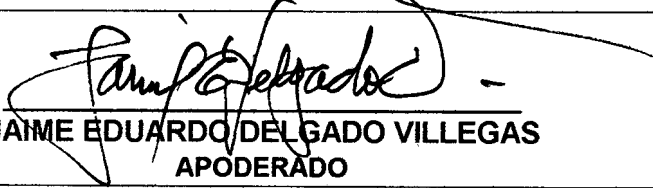
No. 13-186092- -00000-0000

Fecha: 2013-08-05 16:05:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD 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/NZ2012/000003	Fecha 20/01/2012
Publicación Internacional No.		WO/2012/099479	Fecha 26/07/2012
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICIONES INYECTABLES PARA LA MASTITIS QUE COMPRENDE UN AINE Y UN ANTIBIOTICO EN UN SOLVENTE NO ACUOSO			
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 TIPO
BAYER NEW ZEALAND LIMITED			[1]
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
3 Argus Place Glenfield P O Box 2825 Shortland Street, 1140			
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO	
AUCKLAND		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NUEVA ZELANDIA	
PAÍS DE RESIDENCIA		NUEVA ZELANDIA	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. ALAWI,	Fadil Al	NZ	
2. LEECH,	Wayne Frederick	NZ	
3. NANJAN,	Karthigeyan,	NZ	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. NUEVA ZELANDIA	AUCKLAND	NORTH SHORE	12 Deelee Close, Pinehill, 0630
2. NUEVA ZELANDIA	AUCKLAND	MANUKAU	2 Rochas Place, 2023
3. NUEVA ZELANDIA	AUCKLAND	MANUKAU	12 Dapple Place, Flat Bush, 2023
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		No. TELÉFONO	
Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202		2444096	
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO	
BOGOTA D.C.		info@mdelaw.com	
PAÍS		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
COLOMBIA			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. NUEVA ZELANDIA		NZ	588686 20/01/2011

2

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 <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
 JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS APODERADO			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 55		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 35		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		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.	

**COMPOSICIONES INYECTABLES PARA LA MASTITIS QUE
COMPRENDE UN AINE Y UN ANTIBIOTICO EN UN SOLVENTE NO
ACUOSO**

CAMPO TÉCNICO

- 5 La invención se refiere a un compuesto para el tratamiento de una infección y más preferiblemente, aunque no en forma específica para el tratamiento de mastitis.

INVENCIONES ANTERIORES

La presente invención será discutida en relación con un medio por el cual pueda ser tratada la infección en un animal.

- 10 Si bien a lo largo de toda la memoria descriptiva se hace referencia al tratamiento de animales de granja, tal como ganado lechero, se debe tener en cuenta que los principios de la presente invención pueden ser aplicados a otros, incluyendo a los seres humanos. A lo largo de esta memoria descriptiva, se proporcionan ejemplos específicos en relación al tratamiento de la mastitis. También se debe entender
- 15 que el ámbito de la invención no está limitado a la mastitis y puede referirse sustancialmente a cualquier tipo de infección bacteriana en un animal.

Consecuentemente, toda la memoria descriptiva hace referencia a una infección de índole bacteriana, y en particular relacionada con la mastitis producida por esta infección bacteriana.

- 20 Es frecuente utilizar antibióticos para tratar las infecciones bacterianas en animales. Esto se puede hacer por medio de varias vías de administración, incluyendo la administración oral o tópica. Una aplicación preferida es mediante una inyección próxima al sitio infectado (como ser la ubre).

La administración de antibióticos es muy costosa.

- 25 En primer lugar, porque la medicación en sí misma es costosa.

En segundo lugar, en casos como la mastitis, la cual afecta de forma adversa la producción de leche, hay un tiempo de suspensión de leche en el cual se desperdicia la leche producida por el animal porque hay que desechar la leche contaminada. Si se considera la totalidad del rebaño, esto puede producir
 5 pérdidas anuales de miles de dólares. Igualmente, existen normativas que regulan la introducción de productos animales en la cadena alimenticia (ya sea huevos o carnes) que provienen de animales recientemente tratados con antibióticos.

Por consiguiente, sería deseable disponer de un tratamiento con antibióticos que fuera efectivo contra las infecciones bacterianas con interrupción mínima en lo que
 10 respecta a la leche desecheda.

La mastitis es una enfermedad costosa, que afecta la producción de los animales, ya sea inmediata (leche) y de largo plazo (vida productiva más corta con el riesgo a sacrificios prematuros), y también compromete el bienestar del animal y aumenta el estrés para las personas al cuidado de los animales (ordeñador),
 15 especialmente durante el pico de la lactancia.

Hay una necesidad de encontrar nuevos tratamientos que sean de administración más conveniente y aún así, sean eficaces. Esto puede resultar en mejor cumplimiento y mejores resultados al tratamiento (tasas de curación).

Los antibióticos inyectables tienen la ventaja de tratar todos los cuartos de la ubre,
 20 (en comparación a los antibióticos intramamarios, que solamente tratan a un cuarto) siempre que las concentraciones del principio activo alcanzadas sean lo suficientemente altas como para ser efectivas contra la bacteria causante.

Las concentraciones inhibidoras mínimas (CIM) del antibiótico necesarias para la inhibición de la bacteria específica son las concentraciones diana de los productos
 25 para el tratamiento de la mastitis. Es probable que los productos que no alcanzan las CIM deseadas no sean eficaces en la curación de la mastitis.

Por ejemplo, la bacteria *Staphylococcus aureus* produce una mastitis de difícil curación y para el tratamiento de dichas infecciones es frecuente la indicación de antibióticos que contienen tilosina. Sin embargo, no existen muchos trabajos internacionales para determinar la CIM de la tilosina para *S. aureus*. La mayoría de los valores de CIM han sido determinados para la eritromicina, de uso menos frecuente en el tratamiento de la mastitis.

Se han registrado valores de CIM de la eritromicina para *S. aureus* de 0,5 µg/ml, y de 2 µg/ml de la tilosina para *S. aureus*. Esto significa que la concentración de tilosina requerida para tratar efectivamente a *S. aureus* es aproximadamente cuatro veces mayor que la concentración de eritromicina requerida.

De hecho, existen estudios farmacocinéticos que demuestran que una preparación inyectable de tilosina al 20% únicamente alcanza picos de concentración de cf 1,4 µg/ml durante el tratamiento, por lo que no alcanzan las concentraciones terapéuticas requeridas (CIM). Por lo tanto, es necesario utilizar o bien una dosis más grande y/o una concentración mayor de principio activo (>20%) para alcanzar concentraciones de leche mayores a la CIM.

Por lo tanto, es necesario formular tratamientos con antibiótico mejorados (para otros antibióticos además de tilosina) para evitar la necesidad de utilizar dosis más grandes o concentraciones mayores de principio activo (>20%) para alcanzar la CIM necesaria y lograr un efecto sobre *S. aureus* y sobre otros causantes de infecciones bacterianas.

Además, es necesario idear compuestos en los que se incluyen otros excipientes o principios activos para permitir al antibiótico ser más efectivo en el tratamiento de las infecciones bacterianas.

Se sabe que cuando se administra un AINE junto con el antibiótico, la respuesta de éste es más efectiva. Sin embargo, es difícil que estos principios activos

puedan combinarse en un compuesto estable, por lo que generalmente se administran de forma separada. Esto es un inconveniente, y sería preferible que fuera posible administrar un único compuesto que incluyera tanto al antibiótico como a los AINE.

- 5 Asimismo, es importante considerar el bienestar animal. Las infecciones como es la mastitis causan dolor. Por lo tanto, habitualmente se trata no solo la infección, sino también el dolor asociado a la infección con agentes activos como son los AINE. Se trata de un tratamiento combinado relativamente nuevo para la industria.

10 La patente 2005/0277634 describe una combinación de AINE (meloxicam) y un antibiótico (penetamato iohidrato) en una suspensión que se inyecta para el tratamiento de la mastitis. Allí se discute la reacción sinérgica entre el AINE y el antibiótico, que permite alcanzar concentraciones mayores a la CIM con menores concentraciones de antibiótico. Preferiblemente, cuanto mayor la concentración de AINE en el compuesto, aparentemente mejor es la función del antibiótico.

- 15 Sin embargo, las formulaciones en suspensión presentan algunas desventajas. Las mismas incluyen la posibilidad de sedimentación compacta, problemas de dispersión antes de su aplicación, dificultades en su administración, dolor o reacción en el sitio luego de su inyección y una absorción pobre de los principios activos. Por lo tanto, es preferible administrar el AINE y una combinación de
20 antibióticos en forma de compuesto estable en solución. Además, sería ventajoso administrar una solución de compuesto en la que se carga el AINE para mejorar la efectividad del antibiótico. Sin embargo, los problemas anteriores no han permitido alcanzar exitosamente este objetivo.

25 En general, uno de los problemas significativos asociados con muchos compuestos inyectables es que aparezca una reacción o dolor en el sitio en el

animal al que se le ha administrado el compuesto intramuscular o subcutáneamente.

Frecuentemente esta reacción o dolor en el sitio de inyección puede producirla el agente activo, como es el antibiótico tilosina. Sin embargo, es posible que estos
5 problemas sean exacerbados por otros excipientes de los compuestos, generalmente los disolventes que son vehículos o solubilizantes de los agentes activos. El artículo de Strickley *et al.*, *Pharmaceutical Research*, Vol., 21 No.2 February 2004 titulado "*Solubilizing Excipients in Oral and Injectable Formulations*" explica exhaustivamente este problema.

- 10 Por este motivo, los químicos veterinarios generalmente intentan elaborar compuestos en forma de soluciones con la concentración y/o volumen de disolvente más baja posible en los compuestos inyectables. Consecuentemente, la capacidad de alcanzar concentraciones mayores de agentes activos puede disminuir, y el compuesto como un todo puede perder estabilidad, y esto
15 finalmente disminuye las posibilidades de éxito del tratamiento para el animal.

Por eso, los químicos veterinarios prefieren utilizar compuestos a base de agua para evitar las reacciones y dolor en el sitio de inyección.

- Mientras esto puede ser efectivo para disminuir los efectos secundarios como son la reacción y dolor en el sitio de inyección, los compuestos a base de agua pueden
20 conferir inestabilidad a los agentes activos, lo que acorta el tiempo de conservación del compuesto (y en última instancia su biodisponibilidad). También puede limitar la capacidad de retener concentraciones mayores de principios activos. Puede entonces que sea necesario volver a utilizar las suspensiones que se discuten en US 2005/0277634.

- 25 La WO 02/41899 (WO'899) describe compuestos inyectables o de aplicación tópica que incluyen un antibiótico y un analgésico, ambos disueltos en el

disolvente. Sin embargo, existe una distinción entre los tipos de antibióticos ejemplificados (florfenicol, gentamicina y oxitetraciclina) y los que se encuentran involucrados con los compuestos de la presente invención, a saber, los antibióticos beta lactámicos y macrólidos.

- 5 De hecho, se sabe que los antibióticos beta lactámicos y macrólidos son particularmente inestables y probablemente reaccionan con los AINE como es la flunixinina. A pesar de que las dificultades asociadas a la combinación de antibióticos beta lactámicos y macrólidos con los AINE, estos antibióticos son muy útiles para tratar las infecciones microbianas relacionadas con la mastitis.
- 10 La WO'899 no proporciona datos de estabilidad lo que sugiere que muchos compuestos, particularmente aquellos con una mayor concentración de agente activo (tales como el que se describe en el ejemplo 4) no sería estable en su almacenamiento. De hecho, los estudios realizados por los inventores han demostrado la inestabilidad de compuestos similares.
- 15 Es objeto de la presente invención abordar los problemas anteriores o al menos ofrecer al público una opción útil.

Todas las referencias, incluidas las patentes o solicitudes de patente citadas en esta memoria descriptiva se incluyen en la presente como referencia. No se toma a las referencias como invenciones anteriores. La discusión de las referencias establece lo que afirman sus autores, y los solicitantes se reservan el derecho a cuestionar la precisión y la pertinencia de los documentos citados. Claramente se entiende que, a pesar de que puede hacerse referencia a publicaciones de invenciones anteriores, esta referencia no constituye un reconocimiento de que cualquiera de estos documentos forma parte del conocimiento general de la

25 técnica, en Nueva Zelanda o en cualquier otra nación.

En la presente memoria descriptiva, el término "incluye" o sus variantes, como "incluyen" o "incluyendo" implica la inclusión del elemento, del número entero, de la etapa, o del grupo de elementos, números enteros o etapas, pero no implica la exclusión de ningún otro elemento, número de entero o etapa, o grupos de
5 elementos, números enteros o etapas.

Habrán otros aspectos y ventajas de la presente invención que serán evidentes luego de revelar la descripción, que se presenta únicamente como ejemplo.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se describe un compuesto inyectable cuando se utiliza para el tratamiento de una infección microbiana en la glándula mamaria de un animal.

- 5 El compuesto incluye
- a. Un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE);
 - b. Un antibiótico seleccionado del grupo que incluye un antibiótico beta lactámico y un antibiótico macrólido;

Con la característica que

- 10 el compuesto incluye un disolvente no acuoso, y

el AINE y el antibiótico en el compuesto se disuelven en el disolvente no acuoso.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se describe un método para tratar un animal con una infección microbiana interna,

que se caracteriza por las etapas

- 15 de administrar un compuesto sustancialmente tal como se describe anteriormente por inyección.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se describe el uso de un compuesto tal como se describe anteriormente para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una infección microbiana.

- 20 Un método para preparar un compuesto, sustancialmente como se ha descrito, que se caracteriza por una etapa en la que se agrega al menos un disolvente de base no acuosa al compuesto.

Discusión de las ventajas asociadas a la invención

Es de conocimiento de parte de los inventores que una significativa inflamación en el sitio de infección y en sus proximidades puede interferir sobre la efectividad del antibiótico, porque las inflamaciones disminuyen el contacto y efecto de los
5 antibióticos sobre las bacterias.

Antiguamente, se administraban los AINE más para tratar la inflamación y/o el dolor. Sin embargo, los inventores han encontrado que la combinación en un único compuesto inyectable de un AINE y un antibiótico producen un importante efecto sinérgico. Gracias a este efecto sinérgico es posible que aumente la
10 efectividad del antibiótico sobre la infección microbiana si comparamos con el antibiótico administrado solo. De manera similar, los inventores han encontrado que la combinación del AINE y el antibiótico en una sola formulación aumenta el efecto sinérgico que no estaría presente cuando el animal es tratado con AINE y antibiótico por separado en dos formulaciones. Esto puede deberse en parte a la
15 posibilidad de utilizar dos principios activos juntos en un compuesto estable.

Los inventores consideran que, sin limitar el modo de acción propuesto, la interacción sinérgica puede ser causada por el hecho de que el AINE aplaca la inflamación en el sitio de la infección y en sus proximidades (en la ubre en el caso de la mastitis), y esto permite la distribución efectiva del antibiótico en el sitio que
20 sin el AINE se encontraría inflamado.

Además, es posible que el efecto sinérgico sea consecuencia de la unión de AINE a las endotoxinas (endotoxemia). Los inventores encontraron que de no ocurrir esto, disminuye la efectividad del antibiótico.

Por ejemplo, la mastitis está asociada a la presencia de bacterias gramnegativas,
25 que producen endotoxinas. Estas bacterias pueden producir enfermedades

sistémicas (fiebre y endotoxemia). A pesar de que en la actualidad en Nueva Zelanda es relativamente poco frecuente (incidencia inferior a 1%), el mayor uso de pistas de alimentación y cobertizos puede producir mayor incidencia de mastitis producida por patógenos gramnegativos. Por lo tanto, se pronostica que en el futuro, la presente formulación será un factor importante de los regímenes para el tratamiento de infecciones, por ejemplo, de la mastitis.

Además, es posible realizar aún más el efecto sinérgico, ya que el AINE disminuye la fiebre (pirexia) lo cual aumenta la efectividad del antibiótico y mejora el estado de salud y la comodidad del animal.

- 10 Durante el uso experimental de ciertos AINE y antibióticos, los inventores registraron un efecto sinérgico, tal como se mencionó anteriormente. En base a los usos experimentales mencionados, y la identificación de resultados beneficiosos, el conocedor del tema podrá considerar que es de esperarse que haya un resultado sinérgico no solamente en los ejemplos específicos que han sido estudiados sino en los tipos de antibióticos más frecuentes. Por ejemplo, es de esperarse que todos los antibióticos beta lactámicos y macrólidos presenten el mismo efecto sinérgico cuando se combinan con un AINE. El modo de acción de ambos tipos de antibióticos es similar (inhibición de la síntesis de proteínas celulares).
- 15
- 20 Otra ventaja importante de la combinación identificada por los inventores puede ser la capacidad de AINE de mejorar el bienestar animal, porque disminuye el dolor y la inflamación producida por infecciones internas como es la mastitis.

Además, la capacidad de producir dos activos diferentes en una formulación combinada permite evitar el uso de múltiples compuestos, de almacenar los compuestos, permite reducir costos, prescindir de los envases, entre otros beneficios. Los inventores identificaron un tipo de disolvente en particular que

25

permitió la combinación de dos activos, cuya combinación en una solución estable anteriormente había resultado muy complicada. Antiguamente, estos principios activos se combinaban en un solo compuesto mediante suspensiones.

5 Los inventores encontraron otro efecto sinérgico inesperado entre los dos principios activos a medida que se aumentaba la concentración de AINE, tal como se discute a continuación. El objetivo al aumentar la concentración de AINE fue mejorar el efecto sinérgico identificado inicialmente por los inventores para permitir mejorar la efectividad del antibiótico en el sitio de infección.

10 Las dosis recomendadas para los agentes activos se basan en lo que se define como dosis efectivas. Por lo tanto, cuando se combinan dos agentes, esta combinación debería incluir las dosis adecuadas de cada uno de los principios activos. Por ejemplo, para la dosis recomendada para un antibiótico en particular (por ejemplo, en el caso de la tilosina, 10 mg/kg), generalmente se utiliza una concentración de 20% de tilosina en el compuesto. Es frecuente que esta
15 concentración alta de tilosina sea el factor limitante en dicho compuesto, porque puede producir una irritación significativa en el sitio de inyección. Para aplicar una dosis concomitante de AINE (por ejemplo, ketoprofeno), preferiblemente, se utiliza una concentración de 6% p/v. De hecho, el grado de compatibilidad de los regímenes de dosificación entre los múltiples principios activos utilizados, puede
20 ser un aspecto importante para determinar el éxito del compuesto activo en la administración de la cantidad correcta de principio activo.

Los inventores probaron utilizar un compuesto con ketoprofeno al 6%, pero el mismo perdió estabilidad en un disolvente acuoso. Con los otros AINE estudiados, se obtuvieron resultados similares, con baja estabilidad en los compuestos de
25 base acuosa, cuando se incluían AINE a las concentraciones requeridas para obtener las dosis recomendadas.

Para evitar utilizar suspensiones, los inventores debieron probar otros caminos.

Para compensar las mayores concentraciones de AINE, los inventores utilizaron un sistema disolvente no acuoso, con el objetivo de obtener un compuesto estable en solución a diferentes condiciones (por ejemplo, a temperaturas por encima de 5 4°C). Sin embargo, se espera que el uso de disolventes no acuosos, produzca mayor reacción o dolor en el sitio de administración en comparación con el que producen los compuestos acuosos, como es de conocimiento en la técnica.

Sin embargo, en los estudios de los inventores se encontró, inesperadamente, que dicha reacción o dolor en el sitio no aumentó con respecto a lo que se puede 10 apreciar para los compuestos disponibles comercialmente (por ejemplo, Tylan y Ketofen) que son compuestos acuosos.

Sin limitarse a un modo de acción en particular, se cree que las mayores concentraciones de AINE aportan sinergia que permite aliviar la inflamación y el dolor local en el sitio de inyección. Por lo tanto, es posible que estas mayores 15 concentraciones de AINE contrarresten el efecto de los disolventes más severos que normalmente aumentarían la reacción y el dolor en el sitio de inyección.

Por lo tanto, de forma inesperada, los inventores encontraron que es posible incluir un antibiótico y un AINE en un compuesto estable en solución, con mayores concentraciones de AINE de las que se utilizarían cuando éste se combina en un 20 sistema de base acuosa. Lo importante es que este uso no produce mayor reacción o dolor en el sitio de administración en comparación con los compuestos industriales de referencia (Tylan y Ketofen).

Otro efecto de este hallazgo fue que la concentración (y en última instancia la dosis) del AINE e incluso del antibiótico puede aumentar sin producir mayor 25 reacción y/o dolor en el sitio en la administración. Es posible entonces que se

15

potencie aún más este efecto sinérgico en el sitio de infección, lo que mejora el desenlace global del tratamiento.

Modalidades preferidas del compuesto

El compuesto de la presente invención se presenta como formulación líquida
5 inyectable. En la memoria descriptiva, el término formulación líquida equivale a cualquier formulación terapéutica cuya consistencia permite colocarla en una jeringa.

Esta es la vía de administración preferida por muchos criadores de animales de granja y veterinarios, particularmente, la aplicación local de un AINE, que puede
10 causar un mayor efecto para tratar la infección por ejemplo de las glándulas mamarias en la mastitis. Preferiblemente, la viscosidad de la formulación líquida es apta para jeringas a temperaturas bajas.

La formulación líquida es una solución. Esto quiere decir que en el compuesto todos los excipientes y agentes activos se solubilizan en la solución, y no en la
15 suspensión. Tal como se mencionó anteriormente, hay muchos beneficios asociados al uso de soluciones con respecto al uso de suspensiones. Por ejemplo, se evitan los problemas de la formación de sedimentaciones compactas, la resuspensión, o las dificultades en la inyección.

Puede tratarse de una solución con una o más fases.

20

Fármacos antiinflamatorios no esteroides

En esta memoria descriptiva, el término fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE) equivale a cualquier fármaco o principio activo con efectos antiinflamatorios anti-inflammatory sin utilizar glucocorticoides steroids.

- 5 Existen muchos diferentes tipos de AINE conocidos. La invención incluye el uso de cualquier combinación de los AINE ya conocidos o por conocer.

Preferiblemente, se selecciona un AINE del grupo de carprofeno, naproxeno, ibuprofeno, ketoprofeno, piroxicam, diclofenaco, etodolaco, flunixinina, deracoxib, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, y sus combinaciones.

- 10 Es preferible utilizar un AINE del grupo de flunixinina, carprofeno, ketoprofeno y sus combinaciones.

Los inventores encontraron que estos AINE son los que presentan mayor efecto sinérgico cuando se combinan con los antibióticos tal como se reivindica. Además, se ha demostrado que todos estos AINE son efectivos como agentes

- 15 antiinflamatorios en medicamentos para bovinos, desde el punto de vista de su eficacia y su toxicidad.

Preferiblemente, el AINE está presente en formulaciones líquidas a concentraciones de 1 a 15% p/v. Tal como se discutió previamente, esto puede ser para aumentar la concentración de AINE y así mejorar el efecto sinérgico entre

- 20 los dos principios activos. A pesar de que se valoran los beneficios asociados al uso de esta combinación, no ha sido posible elaborar un compuesto estable en solución, y menos aún un compuesto que no produzca una mayor reacción o dolor en el sitio al administrarse el mismo, en comparación con los efectos que producen los compuestos de base acuosa.

Preferiblemente, el AINE flunixinina meglumina se encuentra en el compuesto a concentraciones de aproximadamente 7,3% p/v. Esto significa aproximadamente 4,4% de flunixinina en el compuesto. Esto es por dosis cuando se combina con tilosina.

- 5 La concentración aproximada que se prefiere para cada AINE puede depender también de su eficacia antiinflamatoria y de sus perfiles de toxicidad, así como de la concentración de antibiótico utilizada en el compuesto.

Es preferible que el AINE meloxicam esté presente en los compuestos a concentraciones de aproximadamente 1% p/v.

- 10 Es preferible que el AINE caprofeno esté presente en los compuestos a concentraciones de aproximadamente 3% p/v.

- Preferiblemente, el AINE ketoprofeno está presente en el compuesto a concentraciones de aproximadamente 4% a 10% p/v. Por ejemplo, cuando la concentración del antibiótico tilosina se encuentra en el compuesto en un 20% p/v, la concentración correspondiente de cetoprofeno es preferiblemente 6% p/v. Si aumentamos la concentración de tilosina a 30% p/v, la concentración preferida de cetoprofeno es 9% p/v.
- 15

- Alternativamente, el AINE se selecciona de las formas naturales de agentes antiinflamatorios. Por ejemplo, los mismos pueden incluir el extracto de mejillón verde, el omega 3, y similares.
- 20

Antibióticos

En la memoria descriptiva el término antibiótico equivale a una sustancia o compuesto, ya sea natural, sintético o semisintético, con efecto bactericida y/o bacteriostático.

El antibiótico en el compuesto se selecciona del grupo de antibióticos macrólidos y beta lactámicos.

En esta memoria descriptiva, el término macrólido equivale a cualquier antibiótico cuya actividad surge de la presencia de un *anillo macrólido* al cual puede unirse uno o más azúcares deoxy sugars, generalmente la cladinosa cladinose y la desosamina desosamine. Generalmente los anillos de lactona son anillos de 14, 15 o 16 miembros.

Generalmente en medicina veterinaria se utilizan antibióticos de la clase macrólida que se consideran antibióticos con un mismo modo de acción. La consideración es que los antibióticos macrólidos actúan por interferencia sobre la síntesis de proteínas, por ejemplo, bloquean la traducción a nivel de ribosomas.

Preferiblemente, los antibióticos de la clase macrólida se seleccionan de azitromicina Azithromycin, claritromicina Clarithromycin, diritromicina Dirithromycin, eritromicina Erythromycin, roxitromicina Roxithromycin, telitromicina Telithromycin, carbomicina A Carbomycin A, josamicina Josamycin, kitasamicina Kitasamycin, midecamicina/acetato de midecamicina Midecamicine/midecamicine acetate, oleandomicina Oleandomycin, espiramicina Spiramycin, troleandomicina Troleandomycin, y tilosina Tylosin/tylocine.

Más preferiblemente, el antibiótico macrólido es tilosina.

La tilosina es una clase de antibiótico antibiotic de tipo macrólidos macrolide utilizado en medicina veterinaria para tratar las infecciones bacterianas en un amplio rango de especies y presenta alto margen de inocuidad. Otra de las

ventajas asociadas a la tilosina es que es el antibiótico de uso autorizado para el tratamiento en Nueva Zelanda.

La tilosina posee un espectro de actividad contra bacterias grampositivas incluidas los *Staphylococci* *Staphylococci*, *Streptococci* *Streptococci*, *Corynebacteria* 5 *Corynebacteria*, y *Erysipelothrix*. *Erysipelothrix*. Este antibiótico es activo también contra bacterias gramnegativas *Campylobacter coli* *Campylobacter coli*, y algunas *Spirochaete* *spirochaetes*. El mismo es activo también contra las especies de *Mycoplasma*.

Las formulaciones de tilosina inyectable pueden producir dolor, inflamación, y 10 prurito en el sitio de inyección. Por lo tanto, es importante poder moderar los efectos secundarios antemencionados cuando se inyecta tilosina. Otra de las ventajas asociadas al uso de un antibiótico como la tilosina con un AINE es que no se observan los efectos secundarios del antibiótico. El efecto sinérgico entre el AINE y el antibiótico administrados en una sola formulación permite moderar los 15 efectos secundarios. En esta memoria descriptiva, el término antibiótico beta lactámico equivale a cualquier antibiótico que incluya un anillo beta lactámico en su estructura. Por ejemplo, esto puede incluir a los derivados de la penicilina (penam), cefalosporinas (cephems), monobactams y carbapenems.

Los antibióticos betalactámicos actúan atacando las paredes celulares bacterianas. 20 Los antibióticos betalactámicos pueden agregarse con inhibidores betalactámicos como un ácido clavulánico.

Preferiblemente, el antibiótico betalactámico es el penetamato. En un estudio reciente, se encontró que la eficacia del penetamato y la tilosina son similares (este último es el antibiótico particularmente preferido para la presente invención).

20

Con respecto a otros tipos de antibióticos, los antibióticos betalactámicos y macrólidos presentan ambos la ventaja de que se trata de bases débiles y son lipofílicos. Esto puede permitir mayores concentraciones del antibiótico en los fluidos corporales (como lo es la leche) que en el plasma. Entonces, tienen
5 mayores posibilidades que los compuestos menos lipofílicos para lograr concentraciones mayores a las concentraciones inhibitoras mínimas (CIM).

Inesperadamente, estos tipos de antibióticos parecen presentar un efecto sinérgico con el AINE. Sin embargo, es un efecto sinérgico que no se observa con otros tipos de antibióticos. Preferiblemente, el antibiótico se encuentra en la
10 formulación líquida a concentraciones de 10 a 35% p/v, y más preferiblemente de aproximadamente 20,0 a 30,0 p/v.

Generalmente, cuando la concentración de antibiótico es mayor, el volumen de antibiótico administrado por dosis es menor, lo cual puede ser más conveniente para los criadores de animales de granja y más cómodo para los animales
15 pequeños. Si se aumenta la concentración de AINE en el compuesto, será posible utilizar mayores concentraciones de antibiótico en el compuesto sin agravar la reacción en el sitio de administración (similar al efecto que puede observarse cuando los inventores cambiaron por un disolvente de base no acuosa, para lo cual también esperaban mayor reacción o dolor en el sitio de administración).

20 Por ejemplo, es sabido que si hablamos de un tratamiento contra *Staph. aureus*, es posible aumentar la concentración de antibiótico (por ejemplo, tilosina) hasta 60% p/v para alcanzar la concentración inhibitora mínima (CIM).

Preferiblemente, el cociente de AINE y antibiótico (p/v) en la formulación líquida es de aproximadamente 1:3, respectivamente. Este puede ser un cociente
25 particularmente aplicable si el AINE es la flunixinina. Sin embargo, si dicho AINE es

un tipo de AINE diferente, como ser el meloxicam o el carprofeno, este cociente puede variar.

Disolventes

En esta memoria descriptiva el término disolvente equivale a cualquier disolvente o
5 combinación de diferentes disolventes que están presentes en el compuesto.

Preferiblemente, el disolvente presenta una o más de las siguientes particularidades:

- No acuoso;
- Punto dieléctrico por encima de 30 a 25°C;
- 10 - Un punto de ebullición mayor a 100°C; y/o
- Clasificado como un disolvente aprótico bipolar.

Más preferiblemente, todo el compuesto es no acuoso. Los inventores han estudiado un rango de diferentes compuestos de base acuosa, que se sabe son relativamente inestables bajo temperaturas elevadas e incluso a temperatura
15 ambiente. Por ejemplo, se encontró que la tilosina es particularmente inestable cuando se combina con un AINE en una formulación de base acuosa. Sin embargo, si se combinan el AINE y el antibiótico en un sistema a base de disolvente no acuoso, el compuesto preserva su estabilidad, especialmente a menores temperaturas (por ejemplo, 2 a 15°C).

20 Se encontró que si se reemplazan los disolventes acuosos por disolventes no acuosos, se observó más estabilidad en la solución. Además, con un compuesto con disolvente no acuoso los inventores pueden aumentar la concentración de AINE a valores que no podrían alcanzarse en sistemas acuosos. A pesar de que

se esperaba un aumento de la reacción en el sitio de administración, los inventores no percibieron esto en sus estudios.

5 Aparentemente, si el disolvente no acuoso presenta un punto dieléctrico superior a 30 a 25°C mejora la estabilidad del compuesto. Los disolventes no acuosos tales como el etanol (con un punto dieléctrico de 25) resultaron disolventes pobres para la presente invención y no permitieron alcanzar solubilidades y/o estabilidades equivalentes a los disolventes con puntos dieléctricos mayores a 30. Sería de esperar que los disolventes de las mismas clases produjeran los mismos efectos positivos.

10 Más preferiblemente, el disolvente no acuoso presenta un punto dieléctrico entre 30 y 50. Se encontró que el propilenglicol (32,1), la NMP (32,2), el DMSO (46,7) y la DMA (38) mejoran la estabilidad del principio activo. Se pudo apreciar que no aumentó la reacción y/o el dolor en el sitio de administración, como era de esperarse, en relación a lo que se aprecia en los compuestos acuosos
15 (posiblemente, debido al efecto sinérgico secundario mencionado anteriormente). Se espera que los disolventes de clases similares produzcan los mismos efectos positivos.

Del mismo modo, se encontró que un disolvente no acuoso con un punto de ebullición por encima de 100°C permite que la estabilidad mejore al tiempo que no
20 aumenta la reacción en el sitio de administración. Una vez más, el etanol y el agua resultaron disolventes pobres. En cambio, se observó que otros disolventes como por ejemplo el propilenglicol (PE = 188°C), glicerina formaldehído (PE = 190-195°C), NMP (PE = 202-204°C), DMSO (PE = 189°C), DMA (PE = 164-166°C) todos presentan las ventajas positivas anteriormente discutidas. Se espera que
25 los disolventes de clases similares produzcan los mismos efectos positivos.

Además, la inclusión de al menos un disolvente no acuoso, clasificado ampliamente como un disolvente aprótico bipolar resultó ser particularmente beneficioso. Por ejemplo, se vio que la NMP es un disolvente muy útil para mejorar la estabilidad sin aumentar la reacción en el sitio de aplicación, a pesar de

5 que se considera un disolvente irritante y un disolvente que produce una reacción en el sitio de inyección. Preferiblemente, el disolvente no acuoso se selecciona de la N-metil-2-pirrolidona (NMP), glicerina formaldehído, el propilenglicol, y el alcohol bencílico.

Es de conocimiento que los disolventes tales como la NMP y el propilenglicol, que

10 son particularmente efectivos para estabilizar el compuesto y para permitir el uso de mayores concentraciones de AINE, son altamente irritantes cuando se inyectan. Por lo tanto, no se esperaba que estos disolventes no produjeran una mayor reacción en el sitio al inyectarse el compuesto, tal como ocurrió.

Preferiblemente, la formulación líquida incluye al menos dos disolventes no

15 acuosos diferentes.

Más preferiblemente, la formulación líquida incluye un primer y segundo disolvente de base no acuosa, en el que el primer disolvente actúa como un agente solubilizador y en el que el segundo disolvente actúa como un disolvente vehículo.

Por ejemplo, los inventores han identificado que la NMP y el propilenglicol

20 combinados proporcionan activos particularmente estables en la formulación. La inclusión de NMP, glicerina formaldehído y/o alcohol bencílico puede servir como agente solubilizador para los activos, al tiempo que puede utilizarse un disolvente como lo es el propilenglicol como vehículo en el compuesto para mejorar la estabilidad.

Preferiblemente, se utiliza únicamente una concentración mínima de agente solubilizador, como lo es la NMP. La concentración de agente solubilizador puede variar según el tipo de agente activo y la solubilidad del agente activo que esté presente en el compuesto.

- 5 Preferiblemente, la concentración de agente solubilizador en el compuesto es menor a 40% p/v.

Más preferiblemente, la concentración de agente solubilizador en el compuesto es aproximadamente 30% p/v.

- En la presente invención, es preferible utilizar la NMP a concentraciones mínimas y únicamente como agente solubilizador. Esto difiere de lo que se describe en los ejemplos 1 a 4 de WO 02/41899 (WO'899), en los que el disolvente principal es la NMP, y el compuesto se prepara con respecto a la NMP (en la mayoría de los casos esta equivale a aproximadamente 60% p/v o más en el compuesto final). Simplemente el uso de la NMP como disolvente principal (descrito en la página 4 de WO'899 como 95% p/v del compuesto final) permite ver que no se utilizaron antibióticos betalactámicos o macrólidos.
- 10
15

Preferiblemente, la concentración de disolvente vehículo en el compuesto es al menos 30% p/v. Más preferiblemente, la concentración de disolvente vehículo en la formulación es al menos 40% p/v.

- 20 Preferiblemente, el cociente del primer y segundo disolvente se encuentra entre 1:10 y 1:1. Más preferiblemente, el cociente del primer disolvente y el segundo disolvente es aproximadamente de 1:2 a 1:1.

- Los disolventes vehículo como ser el propilenglicol son disolventes mucho más severos y se considera que producen una mayor reacción en el sitio al inyectarse en comparación con la NMP. En base al concepto general de la técnica, es
- 25

posible que esta sea otra razón por la cual las descripciones como la WO'899 no inclinan al lector a utilizar un disolvente vehículo como es el propilenglicol, por el contrario se basa principalmente en el uso de grandes concentraciones de la NMP.

Se cree que el disolvente vehículo en la presente invención es lo que proporciona
5 una buena estabilidad al antibiótico betalactámico y/o macrólido y AINE en el compuesto. WO'899 no explica ningún uso de un disolvente vehículo, y menos aún los tipos de antibióticos utilizados en la presente invención.

Además, las combinaciones de disolvente descritas en WO'899 no alcanzarían los mismos resultados en lo que respecta a la estabilidad que las de la presente
10 invención, incluso si se utilizaran antibióticos macrólidos y/o betalactámicos en lugar de las combinaciones de antibiótico y AINE más estables que son ejemplos en WO'899.

Es de conocimiento de los inventores, que los antibióticos betalactámicos y macrólidos son muy inestables con la flunixinina, el AINE de WO'899. En los
15 estudios realizados por los inventores, la estabilidad observada en los compuestos similares a los descritos en WO'899 fue pobre.

Por otra parte se demuestra que la estabilidad de los compuestos de la presente invención, los antibióticos macrólidos y/o betalactámicos, es satisfactoria en un rango de condiciones (véase en el Ejemplo 6 de Las Mejores Prácticas de la
20 Invención).

Preferiblemente, el disolvente no acuoso es más del 10% p/v del compuesto.

Más preferiblemente, el disolvente no acuoso comprende entre el 30% p/v y el 80% del compuesto. Tal como se discute anteriormente, estas concentraciones altas del disolvente no acuoso (y particularmente un disolvente vehículo en
25 comparación con el agente solubilizador) permitieron obtener compuestos más

estables y mayores concentraciones de AINE y antibiótico, y se esperaba que bajo estas circunstancias, la reacción y el dolor en el sitio fueran más severos en comparación con los compuestos de base acuosa. Sin embargo, esto no fue así.

Antioxidantes

- 5 Preferiblemente, la formulación líquida incluye al menos un antioxidante.

Preferiblemente, el antioxidante se selecciona del sulfoxilato formaldehído de sodio o el tolueno hidroxibutilado (BHT). Sin embargo, el conocedor de la técnica sabrá que es posible utilizar cualquier antioxidante en la presente invención y que el antioxidante no deberá considerarse fuera del alcance de la invención.

- 10 Preferiblemente, el antioxidante se encuentra en la formulación líquida a concentraciones de 0,01 – 0,3 % p/v, y más preferiblemente de aproximadamente 0,05% p/v.

Los ejemplos particularmente preferidos de las formulaciones se describen en detalle en Las Mejores Prácticas de la Invención de la memoria descriptiva.

15 Las modalidades preferidas del método de tratamiento

En esta memoria descriptiva, el término administración equivale a la administración de principios activos del compuesto en el sitio de la infección, ya sea por aplicación local o sistémica (a saber, por la corriente sanguínea y por el cuerpo del animal).

- 20 Preferiblemente, el compuesto sirve para tratar una infección interna. En esta memoria descriptiva, el término infección interna equivale a un sitio en el interior del cuerpo, incluidas las cavidades del cuerpo a las cuales puede accederse desde el exterior. Estas cavidades incluyen por ejemplo la boca, el canal del pezón, la ubre, el ano, la vagina, entre otras.

Preferiblemente, el compuesto se administra sistémicamente. Entre los ejemplos de administración sistémica se incluye la administración por inyección, por bolo, o rociado, y posteriormente los principios activos se distribuyen por el torrente sanguíneo del animal hacia el sitio de infección y/o inflamación.

- 5 Más preferiblemente, el compuesto se administra por inyección. Debería notarse que la inyección puede realizarse en el sitio de infección o próximo al mismo y aún así el principio activo ingresa de manera óptima al sistema.

Es posible inyectar el compuesto subcutánea o intramuscularmente.

- 10 Preferiblemente, se utiliza el compuesto para tratar la mastitis clínica. Sin embargo, en ciertas modalidades, es posible utilizar el compuesto para prevenir las etapas tempranas de la mastitis. El uso de AINE en un compuesto para tratar la mastitis es un concepto nuevo, que según se discute en esta memoria descriptiva tiene numerosas ventajas asociadas.

- 15 Sin embargo, los inventores reconocieron que es posible utilizar el compuesto para tratar cualquier tipo de infección microbiana interna y/o inflamación y/o dolor asociado.

Preferiblemente, se utiliza el compuesto para tratar animales como bovinos, ovinos, caprinos y otros animales de granja frecuentes.

Las modalidades preferidas para los regímenes de dosis

- 20 Preferiblemente, el compuesto se administra a dosis de 5 a 20 mg/kg/día (por peso del fármaco/animal) de antibiótico y 0,2 mg a 4 mg/kg/día de AINE.

En estudios preliminares, esta dosis parece alcanzar la CIM requerida para la tilosina (2 µg/ml), y así el antibiótico alcanza la concentración terapéutica. Sin embargo, debido al efecto sinérgico entre el antibiótico y el AINE, es posible que el



antibiótico sea más efectivo que lo normal, con lo cual con menores concentraciones de antibiótico aún es posible tratar la infección bacteriana efectivamente.

Los inventores encontraron que la concentración de AINE puede variar según cuál sea el tipo de AINE. Por ejemplo, la dosis aproximada preferida de cada AINE puede depender de su eficacia antiinflamatoria y sus perfiles de toxicidad.

Preferiblemente, la dosis de flunixinina es de 1 a 3 mg/kg/día. Más preferiblemente, la dosis de flunixinina es aproximadamente 2,2 mg/kg/día.

Preferiblemente, la dosis de meloxicam es de 0,1 a 1 mg/kg/día. Más preferiblemente, la dosis de meloxicam es aproximadamente 0,5 mg/kg/día.

Preferiblemente, la dosis de ketoprofeno es de 2 a 4 mg/kg/día. Más preferiblemente, la dosis de ketoprofeno es aproximadamente 3 mg/kg/día.

Preferiblemente, la dosis de carprofeno es de 0,5 a 2,5 mg/kg/día. Más preferiblemente, la dosis de carprofeno es aproximadamente 1,4 mg/kg/día.

El método de tratamiento puede utilizar un abordaje de dosis flexibles para permitir regular las dosis cuando se tratan las enfermedades en base al tipo de enfermedad y a su gravedad. Por ejemplo, los inventores notaron que un *flexipack* puede ser particularmente útil para este abordaje de utilizar dosis flexibles. Generalmente el *flexipack* es un frasco que incluye una mezcla de polietileno de alta y baja densidad. Se trata de un tipo de recipiente ofrecido por diferentes fabricantes.

Las modalidades preferidas del método de preparación

Tal como se discutió en esta memoria descriptiva, una de las principales ventajas asociadas al uso de disolventes no acuosos es que es posible aumentar la

nd

concentración de principio activo en el compuesto. Esto se asocia con muchos beneficios, incluida la capacidad de administrar una mayor cantidad de principio activo al animal en volúmenes menores de compuesto. Esto permite acortar el tiempo de administración, y de molestia al animal que ocurre durante la inyección.

- 5 Además, la dosis a menores volúmenes es una ventaja en lo que respecta al almacenamiento ya que se ocupa menos espacio.

Preferiblemente, aumentaría la concentración (% p/v) de AINE en el compuesto lo cual le quitaría estabilidad de almacenamiento a temperatura ambiente al correspondiente compuesto con base acuosa.

- 10 Preferiblemente, el AINE es ketoprofeno y la concentración de ketoprofeno es mayor a 4% p/v.

A continuación se discuten algunos de los aspectos preferidos del proceso de elaboración.

- 15 Preferiblemente, se agrega un primer y segundo disolvente no acuoso al recipiente de mezcla antes de agregar ya sea el AINE o el antibiótico.

El primer y segundo disolvente no acuoso elegido puede depender del tipo, número o concentración de AINE y del antibiótico utilizado en las formulaciones. Los ejemplos dados de primer y segundo disolvente no acuoso se presentan en Las Mejores Prácticas de la Invención. Sin embargo, son ejemplos no limitantes.

- 20 En ciertas modalidades, es posible agregar otros disolventes no acuosos. Alternativamente, puede ser adecuado incluir únicamente un disolvente no acuoso.

Preferiblemente, se calientan disolventes no acuosos aproximadamente a 55 a 80°C antes de agregar el AINE o el antibiótico. La temperatura utilizada puede depender de los principios activos específicos que se utilicen en el compuesto.

Es preferible agregar un antibiótico a los disolventes no acuosos y disolverlo antes de agregar el AINE. Posteriormente puede agregarse el AINE y disolverse en una mezcla de antibiótico disuelto y disolvente no acuoso. Los inventores concluyeron que agregar en etapas los disolventes, el antibiótico y finalmente el AINE mejoró la

5 estabilidad y la solubilidad del compuesto.

Preferiblemente, se mantiene la temperatura a 55 a 80°C durante el agregado en etapas del AINE y del antibiótico a la formulación.

El compuesto que contiene el AINE y el antibiótico luego se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente (por ejemplo, entre 20 y 30°C) antes de completar un

10 volumen final (cs) con el disolvente no acuoso y de mezclarse durante aproximadamente 10 a 20 minutos.

Después puede almacenarse el compuesto aproximadamente a 4°C antes de administrarlo.

Algunas de las ventajas de la presente invención incluyen:

- 15 - La relación sinérgica entre el AINE y el antibiótico (el AINE mejora la efectividad del antibiótico).
- El uso de un disolvente no acuoso que permite superar los problemas de incompatibilidad entre los principios activos, en particular la inestabilidad en muchos antibióticos.
- 20 - El uso de un disolvente no acuoso permite disponer de un compuesto estable en solución (no una suspensión) en un rango de condiciones de almacenamiento.
- La solubilización evita la formación de sedimentaciones compactas, la necesidad de resuspender el compuesto antes de administrarlo, y los

31

problemas asociados a la inyección (obstrucción de la aguja, y posible dolor al animal como resultado de la materia en partículas).

- El uso de disolventes no acuosos permite aumentar la concentración de AINE a valores mayores a los que pueden obtenerse en un compuesto acuoso. A pesar de que la reacción y dolor en el sitio de administración son las características esperadas de los disolventes no acuosos, no se apreció un agravamiento de estos efectos secundarios.
- Es posible que las mayores concentraciones de AINE faciliten la moderación de la reacción en el sitio, producida por disolventes y también potencialmente por el antibiótico (se conoce el carácter irritante de la tilosina). Es posible aumentar la concentración de tilosina en el compuesto porque la reacción en el sitio de inyección es menos severa.
- Se cree que si se utilizan concentraciones mayores de AINE en el compuesto, aumentará la sinergia entre los dos principios activos en el sitio de infección. Un antibiótico más efectivo permite disminuir las concentraciones de antibiótico utilizadas, obteniéndose los mismos resultados.
- Como se prescinde del agua en el compuesto, no es necesario regular el pH del compuesto al valor deseado, por lo que se simplifica el proceso de elaboración.
- El dolor y la inflamación asociados a las infecciones internas disminuyen.
- La eficiencia de la administración mejora (se administra uno y no dos compuestos). Por ejemplo, la combinación de antibiótico (por ejemplo tilosina) y AINE en un solo producto evita la necesidad de aplicar muchas inyecciones y simplifica la administración, lo cual mejora el cumplimiento

32

del tratamiento y permite mejorar resultados.

- Versatilidad en las opciones de administración
 - La administración preferida es la inyección que permite mejorar la distribución del fármaco
- 5
- El AINE mejora el bienestar del animal mientras actúa el antibiótico
 - Además de aliviar el dolor y la fiebre, los AINE se unen a las endoxinas (de las bacterias gramnegativas), lo que mejora los resultados del tratamiento, y este atributo los convierte en un importante elemento de los regímenes de tratamiento de la mastitis que vendrán.
- 10
- Se trata de una formulación que posiblemente sea particularmente efectiva para el tratamiento de la mastitis producida por bacterias gramnegativas, que se espera aumentará su frecuencia en Nueva Zelanda en los años venideros.

33

MEJORES MANERAS DE PRACTICAR LA INVENCION

Ejemplo 1

La siguiente tabla 1 describe un número de formulaciones iniciales estudiadas por los inventores en línea con la presente invención.

- 5 A continuación se comenta la idoneidad de las formulaciones estudiadas.

Tabla 1: Combinaciones de tilosina/flunixinina

27

		F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
#	Ingredientes	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v
1.	Base de tilosina **	20,4	--	20,4	20,4	20,4	20,4	20,4	20,4
2.	flunixina meglumina (7,3 % proporciona 4,4% de flunixina)	--	8,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3
3.	Sulfoxilato del formaldehído de sodio	--	0,05	0,05	0,05	---	--	--	--
4.	Tolueno hidroxibutilado (BHT)	--	--	--	--	0,05	0,05	0,05	0,05
5.	Edetato disódico	--	0,1	0,1	0,1	--	0,1	0,1	--
6.	N-metil-2-pirrolidona (NMP)	--	--	--	--	--	--	--	20
7.	Glicerina formaldehído estabilizada	--	--	--	--	40	--	4,18	--
8.	Propilenglicol	52	18%v /v	52	52	cs	52	52	qs
9.	Fenol líquido	--	0,25	--	--	--	--	--	--
10.	Alcohol bencílico	4,18	0	4,18	4,18	--	4,18	1	1
11.	Monoetanolamina *** (para regular el pH)	--	cs	cs	--	--	--	--	--
12.	Hidróxido de sodio *** (para regular el pH)	--	--	--	cs	--	cs	cs	--
13.	Ácido clorhídrico (para regular el pH)	--	cs	cs	cs	--	cs	cs	--
14.	Inyección de agua	cs	cs	cs	cs	--	cs	cs	--

** Se adicionaron 2% de excedentes autorizados

*** Para regular el pH a valores entre 8 y 9,5

3

- F1 Una formulación de inyección de base de tilosina registrada en la Ley de Compuestos Agrícolas y Medicamentos Veterinarios (ACVM).
- F2 Una formulación existente de inyección de flunixinina (Nombre comercial: Inyección de fluxamina) registrada en ACVM.
- F3 A las 48 horas el producto se tornó marrón a temperatura ambiente.
- F4 Se reguló el pH con hidróxido de sodio al 20%. El color del producto permaneció estable a 4 y 40° C.
- F5 Para evitar problemas con el pH, se formuló el producto utilizando glicerina formaldehído con propilenglicol. El color del producto permaneció estable a 4 y 40° C.
- F6 El antioxidante se cambió de sulfoxilato de formaldehído de sodio a BHT. El color del producto permaneció estable a 4 y 40° C.
- F7 Se agregó glicerina formaldehído estabilizada para estabilizar la formulación. El color del producto permaneció estable a 4 y 40° C.
- F8 El color del producto permaneció estable a 4 y 40° C.

Resumen

Parece ser que la formulación más estable de las formulaciones de tilosina y flunixinina es la formulación F5. A continuación se describe un método para preparar una formulación F5.

Procedimiento de elaboración de la formulación F5

En un recipiente de producción limpio y seco:

36

1. Cargar la cantidad requerida de glicerina formaldehído estabilizado
2. Agregar y mezclar 25% de propilenglicol
3. Calentar la mezcla de 70 a 80°C
4. Agregar y disolver la base de tilosina y mezclar correctamente (mantener a temperaturas de 70 a 80°C)
5. Agregar y disolver flunixinina meglumina y mezclar correctamente (mantener a temperaturas de 70 a 80°C)
6. Enfriar la masa a menos de 30°C
7. Completar el volumen final con propilenglicol y mezclar correctamente durante 10 minutos

Ejemplo 2

Se estudiaron otras dos formulaciones (F9 y F10), con tilosina y caprofeno o meloxicam. A continuación se describen estas formulaciones y los procedimientos de elaboración.

5 Tabla 2 Combinaciones de tilosina/carprofeno y tilosina/meloxicam

Número	Ingredientes	F9	F10
		% p/v	% p/v
1	Base de tilosina **	21	21
2	Carprofeno **	3	0
4	Meloxicam **	0	1,05

37

5	Tolueno hidroxibutilado (BHT)	0,05	0,05
6	NMP	20	20
7	Alcohol bencílico	1	1
8	Propilenglicol	cs	cs

** Se adicionaron 5% de excedentes autorizados

Procedimiento de elaboración para F9 y F10

1. En un recipiente de elaboración limpio y seco
2. Cargar la cantidad requerida de NMP
3. Agregar y mezclar alcohol bencílico
4. Agregar y mezclar (35%) de propilenglicol
5. Calentar la mezcla de 70 a 80°C
6. Agregar y disolver la base de tilosina y mezclar correctamente (mantener a temperaturas de 70 a 80°C)
7. Agregar y disolver meloxicam/carprofeno y mezclar correctamente (mantener a temperaturas de 70 a 80°C)
8. Enfriar la masa a menos de 30°C
9. Completar el volumen final con propilenglicol y mezclar correctamente durante 10 minutos

38

Ejemplo 3

Los inventores estudiaron una combinación que contiene tilosina/ketoprofeno

Nº	Ingredientes	% p/p
1	Base de tilosina **	21
2	Ketoprofeno BP ***	4.08
3	Propilenglicol	52
4	Alcohol bencílico	4.18
5	Hidróxido de sodio, solución al 10% p/v (para regular el pH)	CS
6	Solución al 5% p/v de ácido clorhídrico (de ser requerida)	CS
7	Agua para la inyección	CS
** 5% de excedentes autorizados agregados (20% según prospecto) *** 2% de excedentes autorizados agregados (4% según prospecto)		

En este compuesto de base acuosa, la tilosina/ketoprofeno fue estable. Sin embargo, cuando los inventores aumentaron la concentración de ketoprofeno a más de 4% p/v, el compuesto perdió su estabilidad en un compuesto de base acuosa.

Procedimiento de elaboración para F11

28

1. En un recipiente de elaboración, cargar la cantidad requerida de propilenglicol,
alcohol bencílico y mezclar bien
2. Calentar la mezcla a 60 a 70 °C
3. Agregar y disolver la base de tilosina y mezclar correctamente (mantener a temperaturas de 60 a 70°C)
Corroborar la claridad de la solución
4. Agregar y disolver ketoprofeno y mezclar correctamente Enfriar la masa a temperatura ambiente
5. Controlar el pH Debería ser de entre 8,8 a 9,5 Si es necesario, regular el pH a entre
8,8 a 9,5 utilizando 10% p/v de solución de hidróxido de sodio o 5% p/v de ácido clorhídrico
6. Completar el volumen final con agua para la inyección y mezclar correctamente durante 10 a 15 minutos
7. Controlar el pH. Debería ser de entre 8,8 a 9,5

Ejemplo 4

El objetivo de los inventores es alcanzar un compuesto que contiene concentraciones más elevadas de AINE ketoprofeno que el que se describe en el ejemplo 3, junto con la tilosina. El razonamiento fue que si se aumenta la temperatura de AINE facilitaría sinérgicamente la efectividad del antibiótico en el sitio de infección, al tiempo que también permite más alivio del dolor.

Los inventores no deseaban volver a una suspensión, y estudiaron entonces disolventes de base no acuosa más severos para estabilizar el AINE a mayores cargas. Pudo lograrse con éxito un compuesto estable en solución. Sin embargo, se esperaba que el compuesto obtenido produjera una reacción y dolor más severo en el sitio de inyección cuando se utilizaban disolventes no acuosos.

Número	Ingredientes	% p/v
1	Base de tilosina **	21
2	Ketoprofeno BP ***	6
3	Tolueno hidroxibutilado (BHT)	0,05
4	Alcohol bencílico	1
5	N-metil-2-pirrolidona (NMP)	30
6	Propilenglicol	Hasta 100 ml
** 5% de excedentes autorizados agregados (20% según prospecto)		

Procedimiento de elaboración para F12

1. En un recipiente de producción limpio y seco, cargar la cantidad requerida de N-metil-2-pirrolidona (NMP)
2. Cargar la cantidad requerida de alcohol bencílico al recipiente y mezclar
- 5 correctamente
3. Cargar propilenglicol (35% del tamaño del lote) al recipiente y mezclar correctamente
4. Calentar la masa de 50 a 65°C
5. Agregar y disolver el tolueno hidroxibutilado (BHT) y mezclar
- 10 6. Agregar y disolver la base de tilosina y mezclar (mantener a temperaturas de 55 a 65°C)
7. Agregar y disolver ketoprofeno y mezclar
8. Corroborar la claridad de la solución
9. Completar el volumen a 98% del tamaño del lote con propilenglicol y
- 15 mezclar correctamente
10. Enfriar la masa a 25 a 30°C y mezclar
11. Completar el volumen final con propilenglicol y mezclar correctamente

Ejemplo 5: Estudios preliminares en animales para estudiar la reacción en el sitio de inyección

Se realizó un estudio para comparar la equivalencia terapéutica y los efectos secundarios (reacción y dolor en el sitio durante la administración) entre el
5 compuesto de estudio que contiene tilosina al 20% y ketoprofeno al 6% (como en el ejemplo 4) y los compuestos industriales de referencia.

Los compuestos industriales de referencia fueron Tylan (Elanco Animal Health, Auckland, Nueva Zelanda) y Ketofen (Merial New Zealand, Auckland, Nueva
10 Zelanda) cuando se administran simultáneamente intramuscularmente al ganado lechero. El Tylan contiene 20% p/v de tilosina; con una dosis prescrita de 10 mg/kg de peso corporal. El Ketofen contiene 10% p/v de ketoprofeno con la dosis prescrita de 3 mg/kg. Tanto el Tylan y el Ketofen son compuestos de base acuosa.

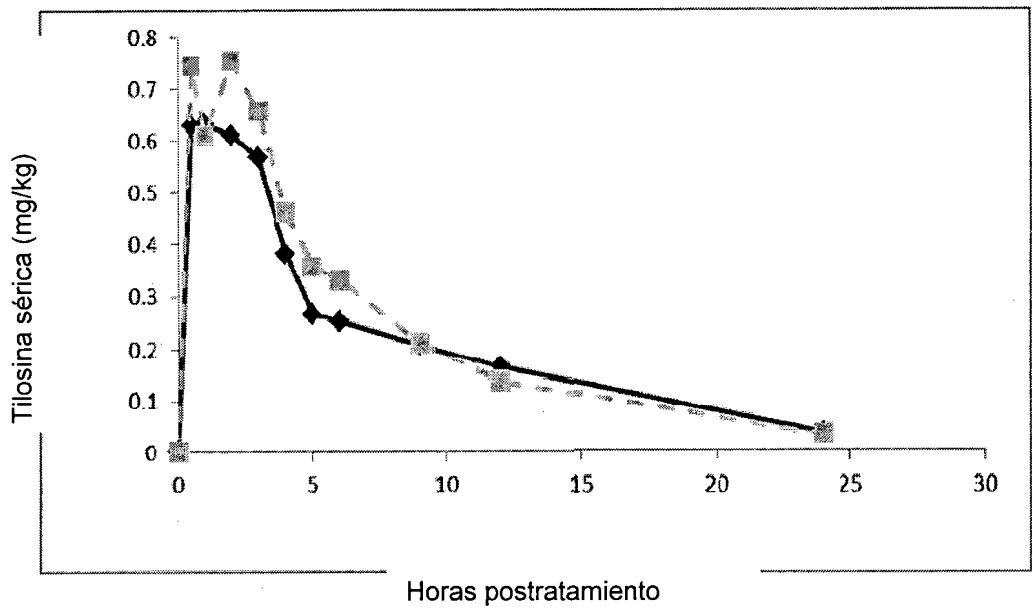
Se seleccionaron veinte individuos en diversas etapas de la lactancia, en un rango de 4 a 6 años de edad de un rebaño de aproximadamente 1200 individuos.

15 Se separaron en pares y se ubicaron al azar en grupo 1 o grupo 2. El estudio fue de entrecruzamiento en ambos sentidos, en el cual se trató cada grupo con cada uno de los dos tratamientos durante el transcurso de la fase del estudio en animales, obteniéndose 20 animales tratados en cada período de tratamiento. Se mantuvo la dosis constante entre ambos grupos, a saber 10 mg/kg para la tilosina,
20 3 mg/kg de ketoprofeno.

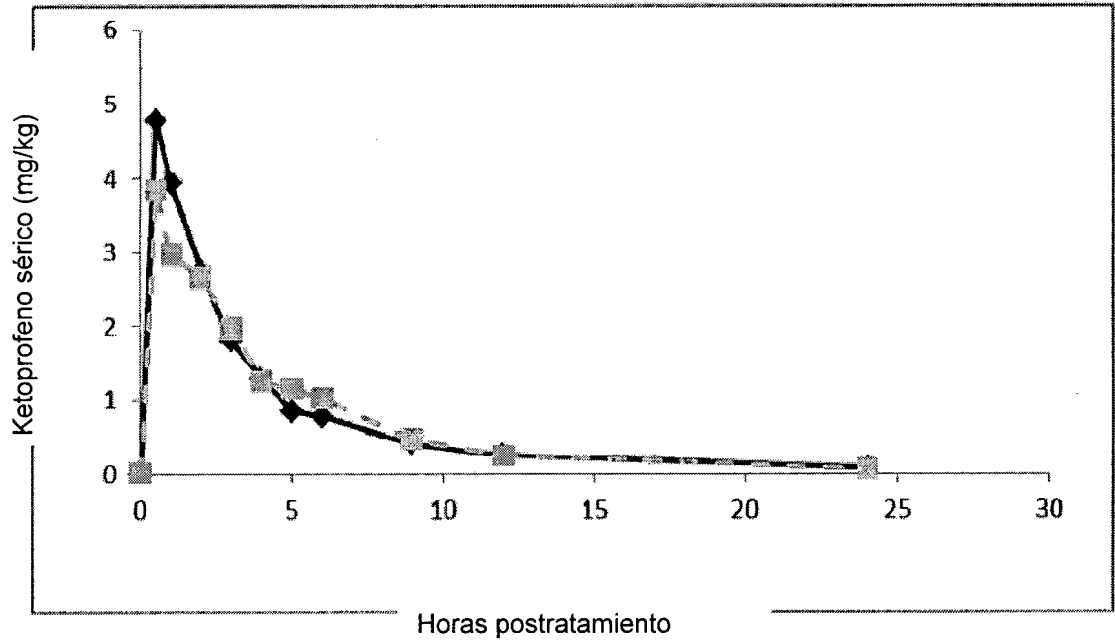
Luego del ordeño del día 0, se trató el ganado lechero en base al peso en pie del animal. Se recogieron muestras de sangre en 11 instancias y se registró en tiempo real durante un período de 24 horas.

Tal como se indica a continuación, los estudios revelaron que el compuesto de
25 estudio y los compuestos industriales de referencia son bioequivalentes.

3



Las líneas continuas representan las concentraciones séricas de tilosina cuando se trata con el compuesto de estudio del ejemplo 4. Las líneas punteadas representan las concentraciones séricas de tilosina cuando se trata con Tylan.



5

Las líneas continuas representan las concentraciones séricas de ketoprofeno cuando se trata con el compuesto de estudio del ejemplo 4. Las líneas punteadas representan las concentraciones séricas de ketoprofeno cuando se trata con Ketofen.

En resumen, según el estudio, la bioequivalencia de ambos compuestos fue similar para dosis constantes. Esto indica que la biodisponibilidad del compuesto combinado es buena, en relación con los compuestos industriales de referencia que se administran en forma separada. Esto de por sí es una gran ventaja.

- 5 Otra de las ventajas que se observaron en este estudio, es que contrario a lo esperado, el compuesto de estudio no presentaba más reacciones adversas (dolor o reacción en el sitio) en comparación con los compuestos industriales de referencia (Tylan y Ketofen).

- 10 Esto fue inesperado porque se pensó que el disolvente no acuoso utilizado en el compuesto de estudio en el ejemplo 4 produciría efectos secundarios adversos al inyectarse. Si se tiene en cuenta que la dosis era la misma en el estudio del grupo 1 y del grupo 2, podría esperarse que una dosis de AINE (por ejemplo ketoprofeno) mayor a 3 mg/kg evitaría una mayor reacción y/o dolor en el sitio (e incluso su moderación) en comparación con lo que resulta del uso de los
- 15 compuestos actualmente disponibles. Es posible utilizar dosis más altas con mayores concentraciones de AINE porque se utiliza un disolvente no acuoso para estabilizar el principio activo en el compuesto.

Ejemplo 6: Estudios de estabilidad

Se realizó un estudio de estabilidad en tres lotes de 4,5 L de los compuestos del ejemplo 4.

Se colocaron los lotes en matraces de vidrio de 100 ml y se almacenaron bajo las condiciones de almacenamiento asignadas de 25°C/60% humedad relativa, 30°C/65% humedad relativa y 40°C/75% humedad relativa.

Se registraron las características físicas y químicas del producto a intervalos regulares como recomienda la ACVM.

Tal como muestran las siguientes tablas, las condiciones se mantuvieron estables durante al menos seis meses a 25°C/60% humedad relativa y 30°C/65% humedad relativa.

Condiciones de almacenamiento:

25°C/60% humedad relativa

Estudio	Características	Inicial	3 meses	6 meses
Descripción	Solución clara, viscosa, amarillo dorada	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad relativa	1,050 – 1,100	1,079	1,079	1,078
Base de tilosina (total)	180 – 230 mg/ml	206	207	203
Ketoprofeno	54 – 66 mg/ml	59,1	59,6	59,3
Facilidad de aspiración o inyección (para su estabilidad)	-	Cumple	Cumple	Cumple
Esterilidad (BP)	No hubo crecimiento en el medio de tioglicolato fluido luego de 14 días de incubación a 30-35°C. No creció en medio de triptona de caseína y peptona de soja Luego de 14 días de incubación a temperaturas de 20 a 25°C.	Cumple	-	Cumple

Condiciones de almacenamiento:

30°C/65% humedad relativa

Estudio	Características	Inicial	3 meses	6 meses
Descripción	Solución clara, viscosa, amarillo dorada	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad relativa	1,050 – 1,100	1,079	1,079	1,079
Base de tilosina (total)	180 – 230 mg/ml	206	205	200
Ketoprofeno	54 – 66 mg/ml	59,1	59,6	59,8
Facilidad de aspiración o inyección (para su estabilidad)	-	Cumple	Cumple	Cumple
Esterilidad (BP)	No hubo crecimiento en el medio de tioglicolato fluido luego de 14 días de incubación a 30-35°C. No creció en medio de triptona de caseína y peptona de soja Luego de 14 días de incubación a temperaturas de 20 a 25°C.	Cumple	-	Cumple

Condiciones de almacenamiento:

40°C/75% humedad relativa

Estudio	Características	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
Descripción	Solución clara, viscosa, amarillo dorada	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad relativa	1,050 – 1,100	1,079	1,085	1,079	1,078
Base de tilosina (total)	180 – 230 mg/ml	206	207	201	184

47

Ketoprofeno	54 – 66 mg/ml	59,1	59,7	59,3	58,9
Facilidad de aspiración o inyección (para su estabilidad)	-	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Esterilidad (BP)	No hubo crecimiento en el medio de tioglicolato fluido luego de 14 días de incubación a 30-35°C. No creció en medio de triptona de caseína y peptona de soja Luego de 14 días de incubación a temperaturas de 20 a 25°C.	Cumple	-	-	Cumple

Condiciones de almacenamiento:

25°C/60% humedad relativa

Estudio	Características	Inicial	3 meses	6 meses
Descripción	Solución clara, viscosa, amarillo dorada	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad relativa	1,050 – 1,100	1,075	1,079	1,078
Base de tilosina (total)	180 – 230 mg/ml	210	210	205
Ketoprofeno	54 – 66 mg/ml	60,2	59,9	60,3
Facilidad de aspiración o inyección (para su estabilidad)	-	Cumple	Cumple	Cumple
Esterilidad (BP)	No hubo crecimiento en el medio de tioglicolato fluido luego de 14 días de incubación a 30-35°C. No creció en medio de triptona de caseína y peptona de soja Luego de 14 días de incubación a temperaturas de 20 a 25°C.	Cumple	-	Cumple

VB

Condiciones de almacenamiento:

30°C/65% humedad relativa

Estudio	Características	Inicial	3 meses	6 meses
Descripción	Solución clara, viscosa, amarillo dorada	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad relativa	1,050 – 1,100	1,075	1,079	1,078
Base de tilosina (total)	180 – 230 mg/ml	210	208	200
Ketoprofeno	54 – 66 mg/ml	60,2	59,8	59,9
Facilidad de aspiración o inyección (para su estabilidad)	-	Cumple	Cumple	Cumple
Esterilidad (BP)	No hubo crecimiento en el medio de tioglicolato fluido luego de 14 días de incubación a 30-35°C. No creció en medio de triptona de caseína y peptona de soja Luego de 14 días de incubación a temperaturas de 20 a 25°C.	Cumple	-	Cumple

5

Condiciones de almacenamiento:

40°C/75% humedad relativa

Estudio	Características	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
Descripción	Solución clara, viscosa, amarillo dorada	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad relativa	1,050 – 1,100	1,075	1,084	1,079	1,078
Base de tilosina (total)	180 – 230 mg/ml	210	209	198	183
Ketoprofeno	54 – 66 mg/ml	60,2	59,7	60,2	58,9
Facilidad de aspiración o inyección (para su estabilidad)	-	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Esterilidad (BP)	No hubo crecimiento en el medio de tioglicolato	Cumple	-	-	Cumple

U9

	fluido luego de 14 días de incubación a 30-35°C. No creció en medio de triptona de caseína y peptona de soja Luego de 14 días de incubación a temperaturas de 20 a 25°C.				
--	---	--	--	--	--

Los aspectos de la presente invención han sido descritos a modo de ejemplo únicamente y debería comprenderse que es posible aplicar modificaciones y adiciones a los mismos sin apartarse del espíritu de la misma según se define en

5 las reivindicaciones anexas.

James & Wells Reference: 131431/3

Se reivindica:

1. Un compuesto inyectable que se utiliza para el tratamiento de una infección microbiana en la glándula mamaria de un animal.

El compuesto incluye

- a. Un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE);
- b. Un antibiótico seleccionado del grupo que incluye un antibiótico beta lactámico y un antibiótico macrólido;
- c. Un vehículo

Con la característica de que

El compuesto incluye al menos dos disolventes no acuosos,

Al menos uno de los disolventes no acuosos es un agente solubilizador; y

Al menos un disolvente no acuoso es un vehículo,

La concentración de vehículo en el compuesto es mayor que la concentración de agente solubilizador en el compuesto;

El agente solubilizador se caracteriza por la propiedad de que disuelve al AINE y/o al antibiótico más rápidamente que un vehículo; y

El AINE y el antibiótico se disuelven en los al menos dos disolventes no acuosos.

2. El compuesto reivindicado en la reivindicación 1, en el que el compuesto es no acuoso.

James & Wells Reference: 131431/3

3. El compuesto que se reivindica en la reivindicación 1 o en la reivindicación 2, en el que el disolvente no acuoso presenta una o más de las siguientes características:
 - a) Punto dieléctrico por encima de 30 a 25°C;
 - b) Un punto de ebullición mayor a 100°C; y/o
 - c) Es un disolvente aprótico bipolar.
4. El compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones que anteceden en el que al menos dos disolventes no acuosos se seleccionan del grupo de N-metil-2-pirrolidona (NMP), sulfóxido de dimetilo (DMSO), dimetilacetamida (DMA), glicerina formaldehído, propilenglicol, alcohol bencílico, y sus combinaciones.
5. El compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 4, en el que el primer disolvente no acuoso es o glicerina formaldehído o NMP y en el que el segundo disolvente no acuoso es propilenglicol.
6. El compuesto tal como se reivindica en las reivindicaciones anteriores, en el que un AINE del grupo de carprofeno, naproxeno, ibuprofeno, ketoprofeno, piroxicamo, diclofenaco, etodolaco, flunixinina, deracoxib, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, y sus combinaciones.
7. El compuesto tal como se reivindica en las reivindicaciones anteriores, en el que se selecciona el AINE de flunixinina, meloxicam, carprofeno, ketoprofeno y sus combinaciones.
8. El compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el que AINE está presente a concentraciones de 1 a

52

James & Wells Reference: 131431/3

15% p/v.

9. El compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 7, en el que la concentración de flunixinina es de aproximadamente 7,3%p/v, la concentración de meloxicam es aproximadamente 1,0%p/v, la concentración de carprofeno es aproximadamente 3,0%p/v o la concentración de ketoprofeno es aproximadamente 4 a 10%p/v.
10. El compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el antibiótico de clase macrólido se selecciona de azitromicinaAzithromycin, claritromicinaClarithromycin, diritromicinaDirithromycin, eritromicinaErythromycin, roxitromicina Roxithromycin, telitromicina Telithromycin, carbomicina A Carbomycin A, josamicina Josamycin, kitasamicina Kitasamycin, midecamicina/acetato de midecamicina Midecamicine/midecamicine acetate,oleandomicina Oleandomycin, espiramicina Spiramycin, troleandomicina Troleandomycin, y tilosina Tylosin/tylocine, y sus combinaciones.
11. El compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el antibiótico macrólido es tilosina.
12. El compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el antibiótico betalactámico es penetamato.
13. El compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que antibiótico está presente a concentraciones de 10 a 35% p/v.
14. El compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el antibiótico está presente a concentraciones de

James & Wells Reference: 131431/3

aproximadamente 20,0% p/v.

15. El compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el cociente de AINE y antibiótico en el compuesto es aproximadamente 1:3 p/v.
16. El compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el compuesto incluye al menos un antioxidante.
17. El compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 16, en el que el antioxidante se selecciona del sulfoxilato formaldehído de sodio o el tolueno hidroxibutilado (BHT) y sus combinaciones.
18. El compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 16 o 17, en el que el antioxidante está presente en el compuesto a concentraciones de entre

0,01 – 0,3 % p/v.
19. Un método para tratar un animal contra una infección microbiana

en el que el método para tratar un animal contra una infección microbiana es un método para tratar un animal contra una infección microbiana interna

que se caracteriza por las etapas

de administrar un compuesto tal como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 20 por inyección a un animal.
20. El método tal como se reivindica en la reivindicación 19 en el que el compuesto se inyecta subcutáneamente.

James & Wells Reference: 131431/3

21. El método tal como se reivindica en la reivindicación 19 o 20 en el que el animal se trata con una dosis de 5 a 10 miligramos de antibiótico por kg de animal por día (mg/kg/día) y 0,2 a 4 mg/kg/día de AINE.
22. El método tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21 en el que el animal se trata con 5 a 10 mg/kg/día de antibiótico y cualquiera de las siguientes dosis de AINE:
 - a. 2,2 mg/kg/día de flunixinina
 - b. 0,5 mg/kg/día de meloxicam
 - c. 3 mg/kg/día de ketoprofeno
 - d. 1,4 mg/kg/día de carprofeno
23. El método tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22 en el que el compuesto se utiliza para tratar la mastitis y/o etapas tempranas de mastitis clínica.
24. El uso de un compuesto como el que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en la producción de un medicamento para el tratamiento de una infección microbiana.
25. Un método para preparar un compuesto cuando se utiliza para el tratamiento de una inyección microbiana en la glándula mamaria que contiene AINE y un antibiótico seleccionado del grupo que incluye un antibiótico macrólido y betalactámico

que se caracteriza por las etapas de
 - a) Agregar al menos dos disolventes no acuosos al compuesto, en el

James & Wells Reference: 131431/3

que al menos un disolvente no acuoso es un agente solubilizador y al menos un disolvente no acuoso es un vehículo, en el que la concentración de vehículo en el compuesto es mayor que la concentración de agente solubilizador en el compuesto;

b) Disolver el AINE y el antibiótico en los al menos dos disolventes no acuosos.

26. El método tal como se reivindica en la reivindicación 25, en el que AINE en el compuesto aumenta hasta alcanzar una concentración (% p/v) que le quitaría estabilidad de almacenamiento a temperatura ambiente en el correspondiente compuesto con base acuosa.
27. El método tal como se reivindica en la reivindicación 25 o en la reivindicación 26 en el que AINE es ketoprofeno y en el que la concentración de ketoprofeno es mayor a 4% p/v.
28. El método tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, en el que al menos dos disolventes no acuosos se agregan a un recipiente de mezcla antes de agregar AINE o antibiótico.
29. Un método tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28 en el que el vehículo se agrega a un agente solubilizador antes de agregar o AINE o antibiótico.
30. Un método tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 25 a 29 en el que compuesto se mantiene entre 60 y 80°C hasta que AINE y antibiótico estén sustancialmente disueltos en al menos dos disolventes no acuosos.
31. Un método tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones

50

James & Wells Reference: 131431/3

25 a 30, en el que se agrega el antibiótico al menos a dos disolventes no acuosos y se disuelve antes de agregar el AINE.

32. Un método tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 25 a 31, en el que se agrega el AINE en la mezcla de antibiótico disuelto y al menos en dos disolventes no acuosos.
33. Un método tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 25 a 31 en el que el compuesto que contiene AINE disuelto y antibiótico se enfría a aproximadamente 30°C antes de alcanzar el volumen final (cs) con un disolvente no acuoso y mezclarse durante aproximadamente 10 minutos.
34. Un compuesto como se describe sustancialmente en la presente, haciendo referencia a las formulaciones F3-F10 que se representan en los ejemplos 1-3 en las Mejores Maneras de Practicar la Invención.
35. Un método para preparar un compuesto que incluye un AINE y un antibiótico sustancialmente como se describe en la presente haciendo referencia al procedimiento de producción detallado en los ejemplos 1 a 3 en las Mejores Maneras de Practicar la Invención.

RESUMEN

Un compuesto inyectable cuando se utiliza para el tratamiento de una infección microbiana en una glándula mamaria de un animal, en el que el compuesto incluye a) un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE); b) un antibiótico seleccionado del grupo de antibiótico betalactámico y un antibiótico macrólido; caracterizado porque el compuesto incluye un disolvente no acuoso, y el AINE y el antibiótico en el compuesto se disuelven en el disolvente no acuoso.

58

PATENT COOPERATION TREATY

From the:
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

James & Wells Intellectual Property
Private Bag 3140
3240 Hamilton
New Zealand

PCT
NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 06 March 2013

Applicant's or agent's file reference
131431PCT/76

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/NZ2012/000003

International filing date (day/month/year)
20 January 2012

Priority date (day/month/year)
20 January 2011

Applicant
Bayer New Zealand Limited (et al.)

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

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA/AU

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

Authorised officer

Catherine Downes
AUSTRALIAN PATENT OFFICE
(ISO 9001 Quality Certified Service)
Telephone No. 0262223669

59

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 131431PCT/76	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/NZ2012/000003	International filing date (day/month/year) 20 January 2012	Priority date (day/month/year) 20 January 2011
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC See Supplemental Box		
Applicant Bayer New Zealand Limited (et al.)		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of 17 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications not taken into account by this Authority because they were not available at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ Superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions). 4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 18 July 2012	Date of completion of this report 6 March 2013	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au Facsimile No.: +61 2 6283 7999	Authorised officer Catherine Downes AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0262223669	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/NZ2012/000003

Box No. I	Basis of the report
1.	With regard to the language, this report has been established on the basis of: ☒ The international application in the language in which it was filed: ☐ A translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of : ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1 (b)). ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a)). ☐ international preliminary examination (Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b)).
2.	With regard to the elements of the international application, this report is based on (<i>replacement sheets which have been furnished to the receiving office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report</i>): ☐ the international application as originally filed/furnished ☒ the description: pages 1-44 , as originally filed/furnished pages , received by this Authority on with the letter of pages , received by this Authority on with the letter of ☒ the claims: pages , as originally filed/furnished pages , as amended (together with any statement) under Article 19, pages 45-51 , received by this Authority on 15 November 2012 with the letter of 15 November 2012 pages , received by this Authority on with the letter of ☐ the drawings: pages , as originally filed/furnished pages , received by this Authority on with the letter of pages , received by this Authority on with the letter of ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3.	The amendments have resulted in the cancellation of: ☐ the description, pages ☐ the claims, Nos. ☐ the drawings, sheets/figs ☐ the sequence listing (specify):
4.	☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)): ☐ the description, pages ☐ the claims, Nos. ☐ the drawings, sheets/figs ☐ the sequence listing (specify):
5.	☐ This report has been established: ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)). ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.4bis and 70.2(e)).
6.	☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45 bis.8(b) and (c)).
* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/NZ2012/000003

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

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

☐ the entire international application

☒ claims Nos: 34, 35

because:

☐ the said international application, or the said claim Nos.

relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos.

are so unclear that no meaningful report could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos.

are so inadequately supported by the description that no meaningful report could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 34, 35

☐ a meaningful report could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13*ter*.1(a) or (b) and 13*ter*.2.

☐ See Supplemental Box for further details.

62

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY		International Application No. PCT/NZ2012/000003
Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	
1. Statement		
Novelty (N)	Claims 1-33	YES
	Claims None	NO
Inventive step (IS)	Claims 1-33	YES
	Claims None	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 1-33	YES
	Claims None	NO
2. CITATIONS AND EXPLANATIONS:		
<u>CITATIONS</u>		
D1: US 2005/0148519 A1 (MURTHY, Y. V. S. N.) 07 July 2005		
D2: US 2005/0277634 A1 (JANOTT, D. W. et al.) 15 December 2005		
D3: WO 2002/041899 A1 (PHOENIX SCIENTIFIC, INC.) 30 May 2002		
<u>NOVELTY (N)</u>		
D1 discloses injectable solutions comprising a salt formed between an anti-inflammatory agent and an antibiotic (see paragraph [0012]). The anti-inflammatory agent is preferably an NSAID, including flunixin, carprofen, naproxen, ibuprofen, diclofenac or ketoprofen and the antibiotic is selected from a group including the macrolides azithromycin, roxithromycin and tilmicosin (see paragraph [0014]). Alternatively beta-lactams such as cephalosporins can be used (see paragraph [0019]). Solvents include glycerol formal, propylene glycol, NMP, DMSO, DMA and polyethylene glycol (see paragraph [0033]). The compositions are used for treating bacterial infections in mammals (see paragraph [0051]) and the preferred combination of tilmicosin and flunixin is disclosed to be useful for treating mastitis (see paragraph [0008]). Examples 1, 2, 5-8 and 10 disclose compositions containing the combination of an NSAID and a macrolide antibiotic solubilised in propylene glycol, glycerol formal and NMP, including compositions where the NSAID is present at 8.64%w/v (2.16g of flunixin in 25ml, example 2). Subcutaneous injection is disclosed in the examples (see examples 12 and 13). The composition of examples 1 and 2 in D1 comprises more glycerol formal than propylene glycol. D1 describes both agents as solvents (see paragraph [0012], [0033] and [0051]). If the propylene glycol in D1 were to be described as the solubilising agent and glycerol formal as the carrying agent the amount of the carrier would exceed the amount of the solubilising agent. However, the applicant has submitted, that in the amounts disclosed in examples 1 and 2 of D1 "propylene glycol does not dissolve flunixin more readily than glycerol formal". The applicant also submits that D1 suggests the inclusion of glycerol formal when propylene glycol is the solvent but not the inverse (paragraph 0051), indicating that the propylene glycol is <i>not</i> considered by the authors as a suitable solvent by itself, whilst glycerol formal is. Therefore is it considered that in the examples of D1 the PSA would consider glycerol formal the solubilising agent, not propylene glycol. As such D1 does not disclose a composition in which the carrier is in a greater proportion than the solubilising agent. D2 does not disclose compositions with at least two non-aqueous solvents. D3 does not disclose compositions in which the carrying agent is in greater proportion than the solubilising agent Claims 1-33 meet the criteria set forth in PCT Article 33(2) for novelty. The prior art published before the priority date does not disclose injectable compositions when used in the treatment of microbial infection in a mammary gland of an animal where in the compositions include a NSAID, a beta lactam or macrolide antibiotic and a carrier, further comprising two aqueous solvents wherein the amount of carrier is in a greater proportion than the solubilising agent.		
<u>INVENTIVE STEP (IS)</u>		
Claim 1-33 meet the criteria set out in PCT Article 33(3) with regard to the requirement of Inventive Step because the prior art does not obviously suggest to a person skilled in the art compositions when used in the treatment of microbial infection in a mammary gland of an animal where in the compositions include a NSAID, a beta lactam or macrolide antibiotic and a carrier, further comprising two aqueous solvents wherein the amount of carrier is in a greater proportion than the solubilising agent.		
Form PCT/IPEA/409 (Box V) (July 2011)		

International Application No.

PCT/NZ2012/000003

INDUSTRIAL APPLICABILITY (IA)

INDUSTRIAL APPLICABILITY (IA)
The invention defined in the claims is considered to meet the requirements of Industrial Applicability under Article 33(4) of the PCT because it can be made by, or used in, industry.

64

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY Supplemental Box – IPC marks	International Application No. PCT/NZ2012/000003
<i>A61K 31/7048 (2006.01)</i> <i>A61K 31/192 (2006.01)</i> <i>A61K 31/403 (2006.01)</i> <i>A61K 31/44 (2006.01)</i> <i>A61K 31/536 (2006.01)</i> <i>A61K 47/10 (2006.01)</i> <i>A61K 47/22 (2006.01)</i> <i>A61P 29/00 (2006.01)</i> <i>A61P 31/04 (2006.01)</i> Form PCT/IPEA/409 (Supplemental Box – IPC Marks) (July 2011)	

International application No.
PCT/NZ2012/000003

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Claims 34 and 35 do not comply with Rule 6.2(a) because they rely on references to the description and/or drawings.

LEVEL 12	KPMG CENTRE, 85 ALEXANDRA STREET, HAMILTON 3204
PRIVATE BAG 3140, WAIKATO MAIL CENTRE, HAMILTON 3240, NEW ZEALAND	
PHONE: +64 7 937 5660	FAX: +64 7 937 5661
WWW.J&W.CO.NZ	

JAMES & WELLS
THE PATENT PEOPLE

FACSIMILE TRANSMISSION

From: 0064 079 575 661

To: 0061 262 837 999

Total Pages: 17

This facsimile transmission and any accompanying documentation may contain legally privileged and confidential information intended for the addressee only. If you are not the addressee your use of this information is strictly prohibited. If you have received this transmission in error, please notify us immediately by collect telephone call on 0064 079 575 660. If you did not receive all the pages please call us as soon as possible.

**15 November 2012
HAMILTON OFFICE**

**IP Australia
Discovery House
47 Bowes Street
Woden
ACT 2606
Australia**

For: Uththaral Vigneswaren

**Bayer New Zealand Limited
PCT Application No. PCT/NZ/2012/000003
"Method of Treatment of Infection"
Our ref: 131431PCT/76 AMM**

We refer to the Written Opinion mailed on 4 September 2012.

In order to address the issues raised by the Examiner, the Applicant encloses an amended claim set wherein claim 1 is amended as outlined further below.

We now discuss the cited prior art in light of the amended claim set.

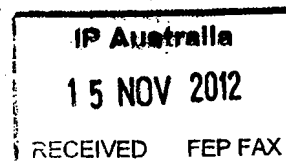
The prior art is directed away from the aims of the present invention, which is to provide a combined NSAID and macrolide/beta lactam antibiotic injectable composition, which in particular has a fast release profile that matches the release of known individual aqueous based compositions. The claimed composition is also storage stable without increased site reaction compared to aqueous based formulations. This was accomplished by using a composition base using particular types and quantities of non-aqueous solvents.

We consider previously amended claim 1 distinguishes the claims over the prior art. Yet to further distinguish the invention from the prior art, claim 1 is amended to read:

"An injectable composition when used for the treatment of a microbial infection in a mammary gland of an animal,

wherein the composition includes

a. a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID);



b. an antibiotic selected from the group consisting of a beta lactam antibiotic and macrolide antibiotic;

c. a carrier

characterised in that

the composition includes at least two non-aqueous solvents,

wherein at least one non-aqueous solvent is a solubilising agent; and

at least one non-aqueous solvent is a carrier,

wherein the amount of carrier in the composition is more than the amount of solubilising agent in the composition;

wherein the solubilising agent has the property of dissolving the NSAID and/or antibiotic more readily than a carrier; and

wherein the NSAID and antibiotic are dissolved in the at least two non-aqueous solvents."

The prior art document US 2005/0148519 (D1) describes compositions combining NSAIDs and antibiotics in solution, supposedly so that a salt of the combined actives is precipitated out when the composition is injected into an aqueous environment. The purpose of forming a salt is proposed as a method of providing a slow release depot of the actives, which allows a release over several days.

The examples 1, 2, 5-7 and 10 of D1 described compositions that combine a macrolide antibiotic and an NSAID in two non-aqueous solvents. In all of these examples the solvents are 5% propylene glycol in a glycerol formal carrier. The examples 3, 4 and 9 use a non-macrolide antibiotic and an NSAID dissolved in only one solvent. Example 8 includes a macrolide antibiotic and an NSAID dissolve in only one solvent.

The cited document US 2005/0277634 (D2) describes combinations of meloxicam and antibiotics, wherein the meloxicam is dissolved in the composition and the antibiotic is suspended. The solvent is water and/or alcohol. The teachings of this document differs significantly from the claimed invention, as it only uses one non-aqueous solvent at most, and only one of the actives is dissolved.

The inventive step of the present application is readily apparent when the release properties of the claimed invention are compared to the compositions of D1. The compositions of D1 supposedly form precipitated salts when injected into the aqueous environment of an animal, with the intention of providing a slow release. The examples indicate a release period of at least three days. By comparison the examples of the present invention show a much faster release period that is bioequivalent to the separate aqueous based formulations of an NSAID and an antibiotic. The release occurs over a period of less than 24 hours, which has the advantages of a high initial concentration of antibiotic to ensure that the minimum inhibitory concentration is reached, and a high initial concentration of NSAID to provide immediate relief of inflammation.

IP Australia

15 NOV 2012

The claimed invention differs from many of the examples of D1 only in the ratio of solubilising agent and carrier, yet produces a very different result. It would not be obvious from D1, which teaches a slowly released salt precipitate, that the non-aqueous solvent system as claimed would be able to provide a fast release injectable, equivalent to aqueous injections.

There is no stability data in D1, so there is no indication that a storage stable NSAID and antibiotic composition can be produced from the claimed solvent system. The shelf-life of the combined product disclosed in D2 is stated as only 7 days when refrigerated. The difficulty in stabilising the such incompatible actives as an NSAID and a macrolide or beta lactam antibiotic was well documented in the present specification, and eventually overcome by using the claimed solvent system which provides a room temperature stable product for at least 6 months.

Likewise, there is no site reaction data reported in D1, so the surprising discovery that replacing the aqueous carrier of the prior art products with the specified non-aqueous solvents did not result in increased injection site reaction such as pain or irritation could not be expected from the prior art. The main motivation of using aqueous injections is the safety and physiological tolerance of a water based carrier, despite the further precautions that need to be taken to prevent instability such as from hydrolysis and the addition of buffers to control pH. Accordingly, it is a significant advance to provide a combined injectable of an NSAID and antibiotic that is able to overcome instability issues and prevent unnecessary site reaction, whilst providing a fast release of active.

Thus, the present invention as currently claimed is both novel and inventive.

Having regard to the foregoing, it would be appreciated if the Examiner could favourably reconsider this application.

Yours sincerely
James & Wells Intellectual Property



Dr. Peter Brown
Associate
peterb@laws.co.nz

James & Wells Reference: 131431/3

WHAT WE CLAIM IS:

1. An injectable composition when used for the treatment of a microbial infection in a mammary gland of an animal,

wherein the composition includes
 - a. a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID);
 - b. an antibiotic selected from the group consisting of a beta lactam antibiotic and macrolide antibiotic;
 - c. a carriercharacterised in that

the composition includes at least two non-aqueous solvents,

wherein at least one non-aqueous solvent is a solubilising agent; and

at least one non-aqueous solvent is a carrier,

wherein the amount of carrier in the composition is more than the amount of solubilising agent in the composition;

wherein the solubilising agent has the property of dissolving the NSAID and/or antibiotic more readily than a carrier; and

wherein the NSAID and antibiotic are dissolved in the at least two non-aqueous solvents.
2. The composition as claimed in claim 1 wherein the composition is non-aqueous.

James & Wells Reference: 131431/3

3. The composition as claimed in claim 1 or claim 2 wherein the non aqueous solvent has one or more of the following features:
 - a) has a dielectric point above 30 at 25°C
 - b) has a boiling point above 100°C and/or
 - c) is a dipolar aprotic solvent.
4. The composition as claimed in any one of the above claims wherein the at least two non aqueous solvents are selected from the group consisting of N-Methyl-2-Pyrrolidone (NMP), dimethyl sulfoxide (DMSO), dimethylacetamide (DMA) glycerine formal, propylene glycol, benzyl alcohol, and combinations thereof.
5. The composition as claimed in claim 4 wherein the first non aqueous solvent is either glycerine formal or NMP and wherein the second non aqueous solvent is propylene glycol.
6. The composition as claimed in any one of the above claims wherein the NSAID is selected from Carprofen, Naproxen, Ibuprofen, Ketoprofen, Piroxicam, Diclofenac, Etodolac, Flunixin, Feracoxib, Meloxicam, Celecoxib, Rofecoxib, and combinations thereof.
7. The composition as claimed in any one of the above claims wherein the NSAID is selected from Flunixin, Meloxicam, Carprofen, Ketoprofen and combinations thereof.
8. The composition as claimed in any one of the above claims wherein the NSAID is present at a concentration of 1 – 15% w/v.
9. The composition as claimed in claim 7 wherein the concentration of

James & Wells Reference: 131431/3

Flunixin is approximately 7.3 % w/v, the concentration of Meloxicam is approximately 1.0 % w/v, the concentration of Carprofen is approximately 3.0 % w/v or the concentration of Ketoprofen is approximately 4 – 10 % w/v.

10. The composition as claimed in any one of the above claims wherein the macrolide class antibiotic is selected from Azithromycin, Clarithromycin, Dirithromycin, Erythromycin, Roxithromycin, Telithromycin, Carbomycin A, Josamycin, Kitasamycin, Midecamycin/midecamycin acetate, Oleandomycin, Spiramycin, Troleandomycin, and Tylosin/tylocine, and combinations thereof.
11. The composition as claimed in any one of the above claims wherein the macrolide antibiotic is Tylosin.
12. The composition as claimed in any one of the above claims wherein the beta lactam antibiotic is penethamate.
13. The composition as claimed in any one of the above claims wherein the antibiotic is present at a concentration between 10 – 35% w/v.
14. The composition as claimed in any one of the above claims wherein the antibiotic is present at a concentration of approximately 20.0% w/v.
15. The composition as claimed in any one of claims 1 to 14 wherein the ratio of NSAID to antibiotic in the composition is approximately 1:3 w/v.
16. The composition as claimed in any one of the above claims wherein the composition includes at least one anti-oxidant.
17. The composition as claimed in claim 16 wherein the anti-oxidant is

James & Wells Reference: 131431/3

selected from sodium formaldehyde sulphonylate or butylated hydroxytoluene (BHT), and combinations thereof.

- 18. The composition as claimed in either claim 16 or 17 wherein the anti-oxidant is present in the composition at a concentration of between 0.01 - 0.3 % w/v.**
- 19. A method of treating a non-human animal for an internal microbial infection**
- wherein there is provided a method of treating a non-human animal for an internal microbial infection**
- characterised by the step of**
- administering a composition as claimed in any one of claims 1 to 20 by injection to the animal.**
- 20. The method as claimed in claim 19 wherein the composition is injected subcutaneously.**
- 21. The method as claimed in claim 19 or 20 wherein the non-human animal is treated with a dosage 5 - 10 milligrams antibiotic per kg of non-human animal per day (mg/kg/day) and 0.2 -4 mg/kg/day of NSAID.**
- 22. The method as claimed in any one of claims 19 to 21 wherein the non-human animal is treated with 5-10 mg/kg/day antibiotic and any one of the following approximate dosages for the NSAID:**
- a. 2.2 mg/kg/day Flunixin**
- b. 0.5 mg/kg/day Meloxicam**

27

James & Wells Reference: 131431/3

c. 3 mg/kg/day Ketoprofen

d. 1.4 mg/kg/day Carprofen.

23. The method as claimed in any one of claims 19 to 22 wherein the composition is used to treat clinical mastitis and / or early stage mastitis.
24. A use of a composition substantially as claimed in any of claims 1 to 18 in the manufacture of a medicament for the treatment of a microbial infection.
25. A method of preparing a composition when used for the treatment of a microbial injection in the mammary gland containing an NSAID and a antibiotic selected from the group consisting of a macrolide and beta lactam antibiotic
- characterised by the steps of
- a) adding at least two non aqueous solvents to the composition, wherein at least one non-aqueous solvent is a solubilising agent and at least one non-aqueous solvent is a carrier, wherein the amount of carrier in the composition is more than the amount of solubilising agent in the composition;
- b) dissolving the NSAID and antibiotic in the at least two non-aqueous solvents.
26. The method as claimed in claim 25 wherein the NSAID in the composition is increased to a concentration (% w/v) which would not be storage stable at room temperature in a corresponding aqueous based composition.
27. The method as claimed in claim 25 or claim 26 wherein the NSAID is

James & Wells Reference: 131431/3

Ketoprofen and wherein the concentration of Ketoprofen is above 4% w/v.

28. The method as claimed in any one of claims 25 to 27 wherein the at least two non aqueous solvents are added to a mixing container prior to the addition of either the NSAID or antibiotic.
29. A method as claimed in any one of claims 25 to 28 wherein the carrier is added to the solubilising agent prior to the addition of either the NSAID or antibiotic.
30. A method as claimed in any one of claims 25 to 29 wherein the composition is maintained between 60-80°C until after the NSAID and antibiotic have been substantially dissolved in the at least two non aqueous solvents.
31. A method as claimed in any one of claims 25 to 30 wherein the antibiotic is added to the at least two non aqueous solvents and dissolved prior to the addition of the NSAID.
32. A method as claimed in any one of claims 25 to 31 wherein the NSAID is added and dissolved into the mixture of dissolved antibiotic and at least two non aqueous solvents.
33. A method as claimed in any one of claims 25 to 31 wherein the composition containing the dissolved NSAID and antibiotic is cooled to approximately 30°C before making up to a final volume (qs) with a non aqueous solvent and mixed for approximately 10 minutes.
34. A composition as substantially herein described and with reference to the formulations F3-F10 shown in Examples 1-3 in the Best Modes section.

25

James & Wells Reference: 131431/3

- 35. A method of preparing a composition including an NSAID and an antibiotic substantially as herein described and with reference to the manufacturing procedure outlined in Examples 1 -3 the Best Modes section.**

James & Wells Reference: 131431/3

WHAT WE CLAIM IS:

1. An injectable composition when used for the treatment of a microbial infection in a mammary gland of an animal,

wherein the composition includes
 - a. a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID);
 - b. an antibiotic selected from the group consisting of a beta lactam antibiotic and macrolide antibiotic;
 - c. a carriercharacterised in that

the composition includes at least two non-aqueous solvents,

wherein at least one non-aqueous solvent is a solubilising agent, and

at least one non-aqueous solvent is a carrier, and

wherein the amount of carrier in the composition is greater ~~more~~ than the amount of solubilising agent in the composition; and

wherein the solubilising agent has the property of dissolving the NSAID and/or antibiotic more readily than a carrier, and

wherein the NSAID and antibiotic are dissolved in the at least two non-aqueous solvents.
2. The composition as claimed in claim 1 wherein the composition is non-aqueous.

James & Wells Reference: 131431/3

3. The composition as claimed in claim 1 or claim 2 wherein the non aqueous solvent has one or more of the following features:
- a) has a dielectric point above 30 at 25°C
 - b) has a boiling point above 100°C and/or
 - c) is a dipolar aprotic solvent.
4. The composition as claimed in any one of the above claims wherein the at least two non aqueous solvents are selected from the group consisting of N-Methyl-2-Pyrrolidone (NMP), dimethyl sulfoxide (DMSO), dimethylacetamide (DMA) glycerine formal, propylene glycol, benzyl alcohol, and combinations thereof.
5. The composition as claimed in claim 4 wherein the first non aqueous solvent is either glycerine formal or NMP and wherein the second non aqueous solvent is propylene glycol.
6. The composition as claimed in any one of the above claims wherein the NSAID is selected from Carprofen, Naproxen, Ibuprofen, Ketoprofen, Piroxicam, Diclofenac, Etodolac, Flunixin, Feracoxib, Meloxicam, Celecoxib, Rofecoxib, and combinations thereof.
7. The composition as claimed in any one of the above claims wherein the NSAID is selected from Flunixin, Meloxicam, Carprofen, Ketoprofen and combinations thereof.
8. The composition as claimed in any one of the above claims wherein the NSAID is present at a concentration of 1 – 15% w/v.
9. The composition as claimed in claim 7 wherein the concentration of

James & Wells Reference: 131431/3

Flunixin is approximately 7.3 % w/v, the concentration of Meloxicam is approximately 1.0 % w/v, the concentration of Carprofen is approximately 3.0 % w/v or the concentration of Ketoprofen is approximately 4 – 10 % w/v.

10. The composition as claimed in any one of the above claims wherein the macrolide class antibiotic is selected from Azithromycin, Clarithromycin, Dirithromycin, Erythromycin, Roxithromycin, Telithromycin, Carbomycin A, Josamycin, Klitasamycin, Midecamicine/midecamicine acetate, Oleandomycin, Spiramycin, Troleandomycin, and Tylosin/tylocine, and combinations thereof.
11. The composition as claimed in any one of the above claims wherein the macrolide antibiotic is Tylosin.
12. The composition as claimed in any one of the above claims wherein the beta lactam antibiotic is penethamate.
13. The composition as claimed in any one of the above claims wherein the antibiotic is present at a concentration between 10 – 35% w/v.
14. The composition as claimed in any one of the above claims wherein the antibiotic is present at a concentration of approximately 20.0% w/v.
15. The composition as claimed in any one of claims 1 to 14 wherein the ratio of NSAID to antibiotic in the composition is approximately 1:3 w/v.
16. The composition as claimed in any one of the above claims wherein the composition includes at least one anti-oxidant.
17. The composition as claimed in claim 16 wherein the anti-oxidant is

James & Wells Reference: 131431/3

selected from sodium formaldehyde sulphonylate or butylated hydroxyl toluene (BHT), and combinations thereof.

18. The composition as claimed in either claim 16 or 17 wherein the anti-oxidant is present in the composition at a concentration of between 0.01 - 0.3 % w/v.
19. A method of treating a non-human animal for an internal microbial infection

wherein there is provided a method of treating a non-human animal for an internal microbial infection

characterised by the step of

administering a composition as claimed in any one of claims 1 to 20 by injection to the animal.
20. The method as claimed in claim 19 wherein the composition is injected subcutaneously.
21. The method as claimed in claim 19 or 20 wherein the non-human animal is treated with a dosage 5 - 10 milligrams antibiotic per kg of non-human animal per day (mg/kg/day) and 0.2 - 4 mg/kg/day of NSAID.
22. The method as claimed in any one of claims 19 to 21 wherein the non-human animal is treated with 5-10 mg/kg/day antibiotic and any one of the following approximate dosages for the NSAID:
 - a. 2.2 mg/kg/day Flunixin
 - b. 0.5 mg/kg/day Meloxicam

James & Wells Reference: 131431/3

c. 3 mg/kg/day Ketoprofen

d. 1.4 mg/kg/day Carprofen.

23. The method as claimed in any one of claims 19 to 22 wherein the composition is used to treat clinical mastitis and / or early stage mastitis.
24. A use of a composition substantially as claimed in any of claims 1 to 18 in the manufacture of a medicament for the treatment of a microbial infection.
25. A method of preparing a composition when used for the treatment of a microbial injection in the mammary gland containing an NSAID and a antibiotic selected from the group consisting of a macrolide and beta lactam antibiotic
- characterised by the steps of
- a) adding at least two non aqueous solvents to the composition, wherein at least one non-aqueous solvent is a solubilising agent and at least one non-aqueous solvent is a carrier, wherein the amount of carrier in the composition is more than the amount of solubilising agent in the composition;
- b) dissolving the NSAID and antibiotic in the at least two non-aqueous solvents.
26. The method as claimed in claim 25 wherein the NSAID in the composition is increased to a concentration (% w/v) which would not be storage stable at room temperature in a corresponding aqueous based composition.
27. The method as claimed in claim 25 or claim 26 wherein the NSAID is

James & Wells Reference: 131431/3

Ketoprofen and wherein the concentration of Ketoprofen is above 4% w/v.

28. The method as claimed in any one of claims 25 to 27 wherein the at least two non aqueous solvents are added to a mixing container prior to the addition of either the NSAID or antibiotic.
29. A method as claimed in any one of claims 25 to 28 wherein the carrier is added to the solubilising agent prior to the addition of either the NSAID or antibiotic.
30. A method as claimed in any one of claims 25 to 29 wherein the composition is maintained between 60-80°C until after the NSAID and antibiotic have been substantially dissolved in the at least two non aqueous solvents.
31. A method as claimed in any one of claims 25 to 30 wherein the antibiotic is added to the at least two non aqueous solvents and dissolved prior to the addition of the NSAID.
32. A method as claimed in any one of claims 25 to 31 wherein the NSAID is added and dissolved into the mixture of dissolved antibiotic and at least two non aqueous solvents.
33. A method as claimed in any one of claims 25 to 31 wherein the composition containing the dissolved NSAID and antibiotic is cooled to approximately 30°C before making up to a final volume (qs) with a non aqueous solvent and mixed for approximately 10 minutes.
34. A composition as substantially herein described and with reference to the formulations F3-F10 shown in Examples 1-3 in the Best Modes section.

James & Wells Reference: 131431/3

- 35. A method of preparing a composition including an NSAID and an antibiotic substantially as herein described and with reference to the manufacturing procedure outlined in Examples 1 -3 the Best Modes section.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0077267

Bogotá D.C., Agosto 05 de 2013 - 12:39:11

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	601667371	05/08/2013	5.810.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNITARIO	Vr. CONCEPTO
25	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	750.000.00
				\$750.000.00

SON: **SETECIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. PCT / NZ 2012 1000003

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-186092- -00000-0000

Fecha: 2013-08-05 16:05:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

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

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

, Agosto 5 de 2013 - 12:39:15

84

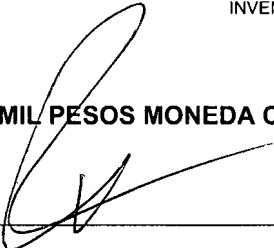
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0064209
		Bogotá D.C., Junio 28 de 2013 - 13:04:44

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	532921303	28/06/2013	13.885.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. Pc1 / N2 2012 / 000003

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-186092- -00000-0000

Fecha: 2013-08-05 16:05:01	Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII	Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 87

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

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): ABRAHAM, Albert; KEIL, Daniel; NICKELL, Jason; WEISS, Christian			
(74) Apoderado:		JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	588686	20/01/2011	NZ
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20/08/2013		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 26/07/2012	
Fecha de presentación de la solicitud: 20/01/2012		No. Publicación: WO/2012/099479 A1	
No. de solicitud PCT/NZ2012/000003			
(54) Título COMPOSICIONES INYECTABLES PARA LA MASTITIS QUE COMPRENDE UN AINE Y UN ANTIBIOTICO EN UN SOLVENTE NO ACUOSO			
(57) Resumen: Un compuesto inyectable cuando se utiliza para el tratamiento de una infección microbiana en una glándula mamaria de un animal, en el que el compuesto incluye a) un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE); b) un antibiótico seleccionado del grupo de antibiótico betalactámico y un antibiótico macrólido; caracterizado porque el compuesto incluye un disolvente no acuoso, y el AINE y el antibiótico en el compuesto se disuelven en el disolvente no acuoso.			
CONTINUA AL RESPALDO			

El compuesto incluye:

- a. Un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE);
- b. Un antibiótico seleccionado del grupo que incluye un antibiótico beta lactámico y un antibiótico macrólido;
- c. Un vehículo

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

(51) Clasificación Internacional:

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

(72) Inventor(es): **ALAWI, Fadil A; LEECH, Wayne Frederick; NANJAN, Karthigeyan**

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

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
----------------	------	---------------	------	-------	------	------

588686

20/01/2011

NZ

(85) Fecha inicio fase nacional: **20/08/2013**

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

Fecha de presentación de la solicitud: **20/01/2012**

No. de solicitud **PCT/NZ2012/000003**

(87)

Publicación internacional

Fecha: **26/07/2012** (dd/mm/aa)

N° publicación: **WO/2012/099479 A1**

(54) Título **COMPOSICIONES INYECTABLES PARA LA MASTITIS QUE COMPRENDE UN AINE Y UN ANTIBIOTICO EN UN SOLVENTE NO ACUOSO**

7
09

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl:	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) BAYER NEW ZEALAND LIMITED	
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) Pais		(72) Inventor(es) ALAWI, Fadil A LEECH, Wayne Frederick NANJAN, Karthigeyan	
588686 20/01/2011 NZ		(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 20/08/2013		(87) Publicación Internacional	
Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha (dd/mm/aa)	
Fecha de presentación de la solicitud: 20/01/2012		Fecha: 26/07/2012	
No. de solicitud PCT/NZ2012/000003		N° publicación: WO/2012/099479A1	
(54) Título: COMPOSICIONES INYECTABLES PARA LA MASTITIS QUE COMPRENDE UN AINE Y UN ANTIBIOTICO EN UN SOLVENTE NO ACUOSO			

Resumen:

Un compuesto inyectable cuando se utiliza para el tratamiento de una infección microbiana en una glándula mamaria de un animal, en el que el compuesto incluye a) un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE); b) un antibiótico seleccionado del grupo de antibiótico betalactámico y un antibiótico macrólido; caracterizado porque el compuesto incluye un disolvente no acuoso, y el AINE y el antibiótico en el compuesto se disuelven en el disolvente no acuoso.

El compuesto incluye: a. Un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE); b. Un antibiótico seleccionado del grupo que incluye un antibiótico beta lactámico y un antibiótico macrólido; c. Un vehículo

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 ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-186092- -00000-0000

Fecha: 2013-08-05 16:05:01

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 87

PI02-F08 (2009-11-18)