

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION
PCT- FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

22. TITULO **FORMULACIONES DE ANTIBIÓTICOS**

CLASIFICACION
INTERNACIONAL

SOLICITANTES **BAYER NEW ZEALAND LIMITED**

DOMICILIO **HAMILTON 3204. NUEVA ZELANDA**

APODERADO **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Bogotá, D.C.,



No. 14-158889- -00000-0000

Fecha: 2014-07-22 16:08:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEI/II Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 98

Indicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/NZ2012/000245	Fecha 21/12/2012
Publicación Internacional No.		WO2013/095166 A1	Fecha 27/06/2013
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
FORMULACIONES DE ANTIBIÓTICOS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
1 BAYER NEW ZEALAND LIMITED			1}
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		c/-Level 12, KPMG Centre 85 Alexandra Street	No. TELÉFONO
CIUDAD		HAMILTON 3204	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		NUEVA ZELANDA	NUEVA ZELANDA
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD
1. AL ALAWI, 2. NANJAN,		Fadil Karthigeyan	NZ NZ
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
1. NUEVA ZELANDA 2. NUEVA ZELANDA			HAMILTON 3204 HAMILTON 3204
			c/- Level 12, KPMG Centre 85 Alexandra Street c/- Level 12, KPMG Centre 85 Alexandra Street
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
DELGADO VILLEGAS		JAIME EDUARDO	C.C. 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J.
DIRECCIÓN		Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202	No. TELÉFONO 2444096
CIUDAD		BOGOTA D.C.,	CORREO ELECTRÓNICO mde@mde.
PAÍS		COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1. NUEVA ZELANDA 2.		NZ	597389
			(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
			2011/12/23

2

11

DECLARACION SOBRE USO DE RECURSOS GENETICOS O BIOLOGICOS

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.

☐ 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

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.

☐ 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

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI

☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas

Universidades públicas o privadas

Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14

AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA

☐ SI

☒ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15

COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO

N°

Fecha

16

FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

APODERADO

17

ANEXOS

Documentación Técnica

Solicitud Internacional en castellano

1.

☒ Descripción

N° de folios: 42

2.

☒ Reivindicaciones

N° Reivindicaciones: 24

3.

☐ Dibujos y/o figuras

N° folios:

4.

☒ Resumen.

5.

☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.

6.

☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.

7.

☐ Arte final 12 x 12.

8.

☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9.

☐ Poderes, si fuera el caso.

10.

☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.

11.

☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.

12.

☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.

13.

Reducción de tasas

Micro, pequeñas o medianas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ 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.

PI02-F06 vr4 (2012-04-19)

DESCRIPCIÓN INICIAL - FORMULACIONES DE ANTIBIÓTICOS

CAMPO TÉCNICO

5

La presente invención se relaciona con formulaciones de antibióticos. En particular, la presente invención se relaciona con formulaciones en suspensión del antibiótico de cefalosporina, sus métodos de fabricación y

10 uso.

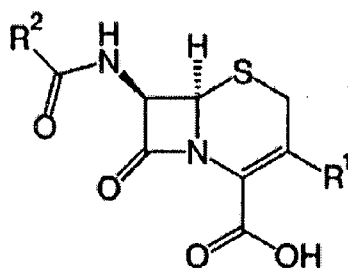
TÉCNICA PREVIA

Los antibióticos de cefalosporina son un subconjunto de la familia de β -lactámicos y se usan para tratar infecciones bacterianas, típicamente en la industria veterinaria.

15

La estructura central del antibiótico de cefalosporina se muestra abajo.

20



25

Los antibióticos de cefalosporina se clasifican en "generaciones" como se señala en *Martindale: The Complete Drug Reference*, 35ª Edición, cuyo contenido se incorpora mediante referencia. Se entiende generalmente que las cefalosporinas actúan bloqueando la producción de la capa de peptidoglicano de todas las paredes de células bacterianas. Aunque las cefalosporinas de primera generación son predominantemente activas contra las bacterias Gram-positivas, las generaciones sucesivas han aumentado la actividad contra las bacterias Gram-negativas (aunque frecuentemente con actividad reducida contra los organismos Gram-positivos).

Nuevos tipos de antibióticos de cefalosporina se han identificado, los cuales deben ser aún asignados a una generación en particular.

Los antibióticos de cefalosporina se caracterizan porque son difíciles de proporcionar en una formulación debido a su baja solubilidad y su mala estabilidad.

Mientras que los antibióticos de cefalosporina, tales como Ceftiofur (un antibiótico de tercera generación) se pueden administrar oralmente o tópicamente, se ha encontrado que se absorben muy mal a la administración oral, y son absorbidos más rápidamente después de la administración intramuscular. Sin embargo, el Ceftiofur (un antibiótico de tercera generación) puede ser administrado

oralmente o tópicamente, se ha encontrado que son mal absorbidos después de la administración oral y son más rápidamente absorbidos después de la administración intramuscular. Sin embargo, el ceftiofur en solución acuosa se degrada rápidamente y debe almacenarse como un polvo estéril para su reconstitución cuando se requiere, tal como el producto comercial *Excenel*TM. Después de la disolución de ceftiofur en agua estéril, la estabilidad en almacenamiento está limitada a 12 horas a temperatura ambiente, o hasta 7 días en un refrigerador.

Como tal, un Ceftifiour listo para usarse (RTU por sus siglas en inglés) y otros antibióticos de cefalosporina son administrados preferentemente en una suspensión oleosa (típicamente aceite vegetal) para inyección parenteral.

Sin embargo, las suspensiones oleosas que contienen antibióticos de cefalosporina pueden ser problemáticos debido a que las formulaciones son físicamente y/o químicamente inestables. Esto se debe a que las suspensiones están presentes en más de un estado, tal como líquido y sólido, y también la difícil naturaleza insoluble del activo en sí.

Cuatro cuestiones principales pueden surgir en relación con dichas suspensiones:

a) dispersión de partículas en un vehículo;

- b) establecimiento de las partículas dispersas;
- c) aglomeración de dichas partículas en el sedimento para evitar la dispersión cuando se requiere (típicamente justo antes de la administración); y
- 5 d) degradación del antibiótico de cefalosporina.

Ha habido mucha investigación sobre cómo estos problemas pueden evitarse en las suspensiones, con el objetivo de lograr la agregación controlada (denominada
10 floculación). Muchos tipos diferentes de vehículos se utilizan para ayudar con la floculación, incluyendo una solución de cloruro de sodio conservada o un aceite vegetal aceptable por vía parenteral.

Este efecto de floculación debe permitir que las
15 partículas se asienten, pero luego se separen cuando sea necesario. Varios aditivos se han identificado que ayudan específicamente a las suspensiones de antibióticos de cefalosporina a flocular, tal como se establece a continuación.

20 Un antibiótico particularmente eficaz es ceftiofur.

En el ganado, el clorhidrato de ceftiofur es un antibiótico de cefalosporina de amplio espectro activo contra *Fusobacterium necrophorum* y *Bacteroides*
25 *melaninogenicus*, los dos patógenos principales asociados a

la pudrición del pie bovino. El clorhidrato de ceftiofur también tiene excelente actividad *in vitro* e *in vivo* frente a *Pasteurella haemolytica* y *P. multocida*, dos de las principales bacterias patógenas asociadas con la enfermedad respiratoria bovina (ERB). También tiene una excelente actividad *in vitro* e *in vivo* contra *Haemophilus somnus* y actividad *in vitro* contra *Corynebacterium pyogenes*, otros dos patógenos bacterianos asociados con la enfermedad respiratoria bovina. Además, ceftiofur tiene excelente actividad *in vitro* contra otros patógenos Gram-negativos, tales como *E. coli*, *Salmonella choleraesuis*, *Salmonella typhimurium* y *Perineumonía Haemophilus y agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus bovis* y *Streptococcus suis*.

En los cerdos, ceftiofur tiene una excelente actividad *in vitro* e *in vivo* contra patógenos Gram-negativos tales como *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae*, *Salmonella choleraesuis*, *Pasteurella multocida* y el patógeno Gram-positivo *Streptococcus suis*, todos los cuales individualmente o en combinación pueden estar asociados con la enfermedad respiratoria bacteriana porcina (neumonía bacteriana porcina).

Ceftiofur también tiene excelente actividad *in vitro* frente a otros patógenos Gram-negativos, tales como *E. coli* y *Salmonella typhimurim* y contra patógenos Gram-

positivos tales como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* y *Streptococcus bovis*. El ceftiofur es eficaz cuando se ensaya en una variedad de modelos de enfermedad en ratones consistente en *E. coli*, *Staphylococcus aureus*,
5 *Streptococcus agalactiae*, *Pasteurella multocida* o *Salmonella typhimurium*. Sin embargo, se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos en el ganado porcino.

10 US 5,736,151 describe una suspensión oleosa incluyendo ceftiofur y agua como agente floculante para proporcionar una mejor re-suspendibilidad de la suspensión.

US 4,902,683 describe una serie de excipientes que se sugieren como adecuados para ayudar a preparar una
15 suspensión de ceftiofur para la administración sistémica.

WO 2004/014390 describe el uso de un potenciador de re-suspendibilidad de una suspensión oleosa de ceftiofur, en el que el potenciador de re-suspendibilidad se selecciona de aceite vegetal hidrogenado polioxil,
20 aceite vegetal polioxil, glicerol, propilenglicol o polietilenglicol.

WO 2010-059747 describe el uso de alcohol bencílico como un potenciador de re-suspendibilidad cuando se utiliza para ceftiofur y cetoprofeno.

25 A pesar de la discusión en estos documentos,

sigue habiendo una necesidad de identificar aditivos adecuados para lograr una mejor estabilidad física de suspensiones oleosas que contengan antibiótico de cefalosporina, particularmente los diseñados para la
5 inyección parenteral.

Del mismo modo, los aditivos usados para mejorar la estabilidad física de suspensiones oleosas que contienen antibiótico de cefalosporina pueden a menudo conducir a la inestabilidad química del propio antibiótico, obviamente,
10 lo que resulta en una vida útil indeseablemente corta de la formulación y/o una eficacia más corta después de la administración.

Por ejemplo, US 5,736,151 simplemente utiliza el agua como un agente de floculación. Los presentes
15 inventores han encontrado que una formulación de este tipo puede tener una vida útil limitada y propiedades farmacocinéticas generalmente indeseables. Se encontraron resultados similares para los vehículos tales como glicoles, como se describe en el documento WO 2004/014390.

20 También, el uso de aditivos tales como glicoles puede aumentar los costos asociados con la producción de tales formulaciones, causar reacción en el lugar de administración, alergias y similares.

Una formulación lista para usar comercialmente
25 disponible de ceftiofur es *Excenel RTUTM*, comercializado por

Pfizer. *Excenel RTU* es una suspensión a base de aceite que utiliza una pequeña cantidad de agua como agente de floculación. De acuerdo con las instrucciones que acompañan al producto *Excenel RTU*, es necesario agitar durante 20-30 segundos para la re-suspensión del activo.

Muchas formulaciones en suspensión se mantienen en ampollitas de vidrio. Esto se ha encontrado que ayuda a contrarrestar los principales problemas con las suspensiones como se indica más arriba. Sin embargo, existen preocupaciones posteriores con el almacenamiento en vidrio, incluida la gran probabilidad de que se rompa y los mayores costos de producción/almacenamiento. Sería preferible almacenar suspensiones que tengan una floculación y/o estabilidad mejorada en PET (tereftalato de polietileno) u otras ampollitas de plástico que superan estos problemas con el almacenamiento en vidrio. Sin embargo, se sabe que los frascos de PET causan aglomeración, lo que significa que las formulaciones actualmente disponibles no se almacenan muy bien en frascos de PET. Como es conocido para un experto en la técnica, el agua y el oxígeno pueden difundirse a través de los envases de PET y ser absorbidos en el contenido. Esto puede acelerar la degradación de la sustancia activa, e interferir con la estabilidad física tal como por la mejora de la sedimentación y aglomeración.

Por ejemplo, los inventores han encontrado que la formulación comercialmente disponible de ceftiofur, *Cefaguard*TM (comercializada por *Stockguard*) tenía 10% menos activo que el requisito de la etiqueta cuando la formulación se almacenó en frascos de PET. Las pruebas revelaron que la formulación *Cefaguard*TM tenía un contenido de agua similar a *Excenel*TM RTU (listo para usarse). Como se discutió previamente, las suspensiones que contienen agua tales como la descrita en US 5,736,151 pueden tener una mala estabilidad en almacenamiento.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación que contiene antibiótico de cefalosporina que sea más estable durante el almacenamiento en un rango más amplio de condiciones y/o durante períodos más largos con menor o ninguna disminución en la concentración del agente activo en la suspensión, y/o pueda ser almacenada eficazmente en ampollitas de PET sin aglomeración u otros problemas observados con las formulaciones disponibles actualmente.

Se puede apreciar que hay una ventaja comercial significativa si una composición es capaz de retener una concentración activa superior al requisito de la etiqueta para una mayor duración. Esto evita que el consumidor o minorista tenga que reponer con frecuencia los suministros, por lo que es un producto más atractivo para el suministro

o la compra.

Un objeto alternativo de la presente invención es abordar los problemas anteriores con suspensiones que contienen antibiótico de cefalosporina o al menos proporcionar al público una elección útil.

Todas las referencias, incluidas posibles patentes o solicitudes de patentes citadas en esta descripción, se incorporan aquí como referencia. No se admite que ninguna referencia constituya técnica previa. La discusión de las referencias declara lo que afirman sus autores, y los solicitantes se reservan el derecho de cuestionar la exactitud y pertinencia de los documentos citados. Se entenderá claramente que, aunque se hace referencia a un número de publicaciones de la técnica anterior en el presente documento, estas referencias no constituyen una admisión de que cualquiera de estos documentos forme parte del conocimiento general común en la técnica, en Nueva Zelanda o en cualquier otro país.

A lo largo de esta descripción, la palabra "comprende", o variaciones de la misma tales como "comprendiendo" o "que comprende", se entenderá que implican la inclusión de un elemento, entero o paso citado, o grupo de elementos, enteros o pasos, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, entero o paso, o grupo de elementos, enteros o pasos.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción que se da a modo de ejemplo solamente.

5 **DIVULGACIÓN DE LA INVENCION**

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación en suspensión para la administración a un animal,

10 la formulación de suspensión incluyendo

a) al menos un antibiótico de cefalosporina o una sal farmacéuticamente similar del mismo,

b) un aceite, y

c) un disolvente de acetato de glicerol.

15

El uso de un disolvente de acetato de glicerol en la presente invención proporciona una mejor suspensión del agente activo antibiótico de cefalosporina. El disolvente de acetato de glicerol se encontró sorprendentemente por
20 los inventores que proporciona un mejor mezclado y re-suspensión del aceite y el antibiótico de cefalosporina buenas propiedades antiaglomerantes. Esto es muy importante, no sólo durante la fase de fabricación (para reducir el tiempo y los recursos necesarios), sino también
25 para la re-suspensión antes de la administración por parte

del administrador de la formulación.

Además, se encontró que el uso de un disolvente de acetato de glicerol en la formulación de suspensión mejora la vida útil de la suspensión en comparación con una
5 suspensión de ceftiofur disponible comercialmente. Esto se discute en la sección Mejores Modos de este documento.

Sorprendentemente, los inventores han encontrado que las suspensiones formuladas de acuerdo con la presente invención fueron particularmente estables, y tenían buenas
10 características antiaglomerantes, particularmente cuando se almacenan en ampolletas de plástico PET. Como se mencionó anteriormente, estos resultados pueden ayudar a superar una serie de problemas relacionados con la práctica actual de la industria de almacenamiento de suspensiones de
15 antibióticos de cefalosporina en ampolletas de vidrio debido a las características de almacenamiento deficientes en otros tipos de recipientes.

A lo largo de esta descripción, el término "ampolletas de PET" debe tomarse en el sentido de cualquier
20 contenedor o recipiente que incluya el tereftalato de polietileno (también conocido como poli (tereftalato de etileno)). El PET consta de unidades polimerizadas de tereftalato de etileno, con unidades repetitivas de $C_{10}H_8O_4$.

Además, los estudios preliminares en animales
25 sugieren que el uso de un disolvente de acetato de resulta

en un antibiótico de cefalosporina que contiene la suspensión que es de acción más prolongada que otras suspensiones de antibióticos de cefalosporina conocidas.

5 También se encontró que el uso de un disolvente de acetato de glicerol condujo a una reacción en sitio más baja a la administración de lo que se esperaba. Cuando se compara con composiciones de base acuosa, se esperaría que la presente composición (siendo de base no acuosa) causara una reacción en sitio significativamente mayor después de
10 la inyección.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención se discuten a continuación.

A lo largo de la descripción, el término "antibiótico de cefalosporina" debe tomarse como que
15 significa una clase de antibióticos β -lactámicos derivados de *Acremonium*.

Los antibióticos de cefalosporina incluyen una serie de diferentes miembros que comúnmente se clasifican en "generaciones". Actualmente hay cinco grandes
20 generaciones como se indica a continuación:

- Los miembros de la Generación 1 incluyen Cefacetrilo (cefacetril), Cefadroxilo (cefadroxil; Duricef), Cefalexina (cefalexina; Keflex), Cefaloglicina (cefaloglicina), Cefalonio (cefalonium), Cefaloridina
25 (cefaloradina), Cefalotina (cefalotina; Keflin), Cefapirina

(cefapirina; Cefadril), Cefatrizina, Cefazaflur, Cefazedona, Cefazolina (cefazolina; Ancef, Kefzol), Cefradina (cefradina; Velosef), Cefroxadina, Ceftezol.

• Los miembros de la Generación 2 incluyen
 5 Cefaclor (Ceclor, Distaclor, Keflor, Raniclор), Cefonicida (Monocid), Cefprozil (cefproxil; Cefzil), Cefuroxima (Zefu, Zinnat, Zinacef, Ceftin, Biofuroksim, Xorimax), Cefuzonam. Cefalosporinas de segunda generación con actividad antianaeróbica: Cefmetazol, Cefotetan, Cefoxitina. Los
 10 siguientes cefemes también a veces se agrupan con cefalosporinas de segunda generación: Carbacefemos: loracarbef (Lorabid); Cefamicinas: cefbuperazona, cefmetazol (Zefazone), cefminox, cefotetan (Cefotan), cefoxitina (Mefoxin).

• Los miembros de la Generación 3 incluyen
 15 Cefcapene, Cefdaloxime, cefdinir (Zinir, Omnicef, Kefnir), Cefditoren, Cefetamet, Cefixima (Zifi, Suprax), Cefmenoxima, Cefodizima, Cefotaxima (Claforan), Cefovecina (Convenia), Cefpimizol, Cefpodoxima (Vantin, PECEF),
 20 Cefteram, Ceftributen (Cedax), Ceftiofur, Ceftioleno, Ceftizoxima (Cefizox), Ceftriaxona (Rocefin). Cefalosporinas de tercera generación con actividad frente a Pseudomonas: Cefoperazona (Cefobid), Ceftazidima (Fortum, Fortaz). Los siguientes cefemes también se agrupan a veces
 25 con cefalosporinas de tercera generación: oxacefemes:

latamoxef (moxalactama).

- Los miembros de la Generación 4 incluyen Cefclidina, Cefepima (Maxipime), Cefluprenam, Cefoselis, Cefozopran, Cefpiroma (Cefrom), Cefquinoma. Los siguientes
5 cefemes también a veces se agrupan con las cefalosporinas de cuarta generación: Oxacefemes: flomoxef.
- Los miembros de la Generación 5 incluyen Ceftobiprol, Ceftarolina.

10 Otros antibióticos de cefalosporina han sido identificados, pero aún no se han asignado a una generación en particular. Estos incluyen Cefaloram, Cefaparol, Cefcanel, Cefedrolor, Cefempidona, Cefetrizol, Cefivitril, Cefmatilen, Cefmepidium, Cefoxazol, Cefrotil, Cefsumida,
15 Ceftarolina, Ceftioxida, Cefuracetima.

Los antibióticos de cefalosporina comparten características estructurales sustanciales, características de estabilidad y solubilidad similares, y un modo de acción similar. Por lo tanto, sería de esperar razonablemente por
20 alguien experto en la técnica que el uso de cualquiera o una combinación de antibióticos de cefalosporina diferente al Ceftiofur, ya sea como es actualmente conocido o como se desarrolle/identifique en el futuro, en combinación con un disolvente de acetato de glicerol y un aceite en una
25 formulación en suspensión según la presente invención,

proporcionará los mismos resultados ventajosos como se describe en el presente documento.

Preferiblemente, el antibiótico de cefalosporina se selecciona del grupo que consiste de un antibiótico de cefalosporina de tercera generación como se indica anteriormente.

Más preferiblemente, el antibiótico de cefalosporina es ceftiofur.

Preferiblemente, la formulación de suspensión incluye aproximadamente entre 1-30% p/v del antibiótico de cefalosporina.

Más preferiblemente, la formulación de suspensión incluye 5-6% p/v del antibiótico de cefalosporina. Los inventores identificaron que una concentración de 5.35% p/v de HCl de Ceftiofur era requerida para dar una base de 5% de Ceftiofur. La concentración superior de cefalosporina por lo general se rige por la viscosidad resultante de la formulación debido a que eventualmente la formulación se convertirá en demasiado viscosa para ser inyectada en la jeringa de manera efectiva.

A lo largo de la descripción, el término "aceite" se debe considerar como cualquier sustancia que es líquida a temperatura ambiente, es hidrófoba y es soluble en disolventes orgánicos.

Preferiblemente, el aceite es de origen vegetal,

animal o sintético.

Más preferiblemente, el aceite se selecciona del grupo que consiste de aceite de canola, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de
5 cacahuete, aceite de sésamo, aceite de soya, aceite de cártamo, aceite de coco, aceite de girasol, aceite de palma, medio monoglicérido, diglicérido y triglicérido de ácido succínico triglicérido de cadena media.

Más preferiblemente, el aceite es aceite de
10 semilla de algodón.

La formulación en suspensión puede incluir aproximadamente entre 70-99% p/v de aceite. Sin embargo se debe apreciar que el aceite puede ser utilizado en una cantidad suficiente para aumentar la suspensión a un
15 volumen deseado (qs), tal como 1000 ml.

A lo largo de la descripción, el término "disolvente de acetato de glicerol" (también conocido como acetato de glicerina) debe considerarse como que significa el éster producido a partir de la esterificación del
20 glicerol con ácido acético.

Múltiples productos se pueden producir a partir de esta reacción, incluyendo monoacetilgliceroles, diacetilgliceroles y triacetilgliceroles (más comúnmente conocidos como triacetina).

25 Preferiblemente, el disolvente de acetato de

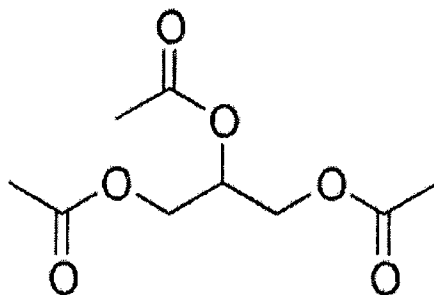
glicerol se selecciona del grupo que consiste de acetina, diacetina y triacetina.

Más preferiblemente, el disolvente de acetato de glicerol es triacetina.

5 Se espera que la triacetina funcione especialmente bien en comparación con la acetina o la diacetina, sin embargo cualquiera de estos disolventes de este grupo se puede utilizar preferentemente.

10 La triacetina también se conoce como triglicérido 1,2,3-ricetoxipropano y triacetato de glicerina. La triacetina es el triéster de glicerol y ácido acético.

Los compuestos de triacetina (y compuestos relacionados de acetina y diacetina) se han descrito como que tienen propiedades transdérmicas y disolventes y tienen
15 la estructura general:



20

Diversas publicaciones de patentes describen el uso de triacetina como un disolvente para formulaciones veterinarias que contienen diferentes agentes activos y
25 diferentes modos de administración (Véase, por ejemplo NZ

234802, NZ 520707 y NZ 306249).

A pesar de la utilización conocida de la triacetina como disolvente, se entiende bien en la técnica que diferentes agentes activos pueden reaccionar de manera
5 muy diferente a los disolventes, a menudo afectando tanto la estabilidad física de la formulación química como la estabilidad del activo en sí. Por esta razón, puede ser imposible predecir con exactitud de la utilización de un tipo de disolvente en una formulación antihelmíntica que el
10 mismo tipo de disolvente también sería un disolvente apropiado para un antibiótico de cefalosporina.

También, el tipo específico de formulación (por ejemplo, empapado, vertido, solución parenteral inyectable, suspensión, bolo, y así sucesivamente) tiene un impacto
15 significativo sobre el tipo y la aplicabilidad del disolvente utilizado.

Además, la presente invención se complica por la naturaleza insoluble del antibiótico activo de cefalosporina, que requiere que la formulación se
20 proporcione como una suspensión oleosa. La dificultad en la formulación de antibióticos de cefalosporina, como el ceftiofur está claramente ejemplificada en US 5,736,151, US 4,902,683 y WO 2004/14390 comentados más adelante.

A pesar del mucho trabajo en este campo, hasta
25 ahora no se ha identificado que un disolvente de acetato de

glicerol tal como la triacetina pueda mejorar las características de almacenamiento, la vida útil y la persistencia de un antibiótico activo de cefalosporina que contenga una suspensión oleosa.

5 Además, los inventores han determinado que las formulaciones descritas en este documento tienen una reacción en el lugar de la inyección similar o mejor que las referencias disponibles en la actualidad. Sin limitarse al posible modo de acción, los inventores consideran que
10 este efecto beneficioso aún inesperado, posiblemente pueda ser debido a la utilización del disolvente de acetato de glicerol. Otros estudios están en marcha para confirmar estos resultados.

 Preferiblemente, la formulación de suspensión
15 incluye aproximadamente entre 0.05 a 5% p/v de un disolvente de acetato de glicerol.

 Más, preferiblemente, la formulación de suspensión incluye aproximadamente 0.5% p/v de un disolvente de acetato de glicerol.

20 Otras formulaciones de ceftiofur, tales como las descritas en el documento WO 2004/014390, describen el uso de 0.5% p/v de un glicol. Los inventores han encontrado que el uso de la misma cantidad de un disolvente de acetato de glicerol (tal como triacetina) como un sustituto de un
25 glicol (tal como se describe en el documento WO

2004/014390) conduce sorprendentemente a una mejora sustancial de la mezcla y las características de resuspensión, la vida útil y la duración de acción de la suspensión.

5 Preferiblemente, la formulación de suspensión incluye un surfactante. Casi cualquier surfactante puede ser utilizado con la presente invención y se debe apreciar que alguien experto en la técnica sería capaz de identificar un surfactante adecuado para utilizarse con la
10 formulación.

 Más preferiblemente, el surfactante es mono oleato de sorbitán (por ejemplo, Span80).

 Preferiblemente, la formulación incluye un agente dispersante. Casi cualquier agente dispersante puede ser
15 utilizado con la presente invención y se debe apreciar que alguien experto en la técnica sería capaz de identificar un agente dispersante adecuado para utilizarse con la formulación.

 Más preferiblemente, el agente dispersante es
20 fosfatidilcolina, hidrogenada (por ejemplo Fospolipon H90).

Método de tratamiento

 De acuerdo con un aspecto adicional de la
25 presente invención, se proporciona un método de

administración de una formulación de suspensión como se describe sustancialmente en la presente descripción a un animal para el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana o condición resultante.

5 Preferiblemente, la infección bacteriana o condición a tratar o prevenir es la enfermedad respiratoria bacteriana bovina o enfermedad respiratoria bacteriana porcina.

10 Alternativamente, la infección bacteriana o condición a tratar o prevenir es la pudrición del pie bovino.

En una modalidad alternativa adicional, la infección bacteriana o condición a tratar o prevenir es la metritis bovina.

15 Sin embargo, se debe apreciar que la presente invención puede usarse para tratar cualquier infección o condición para la cual se conoce que un antibiótico de cefalosporina es útil, ahora o en el futuro.

20 Preferiblemente, el método de tratamiento incluye la administración al animal en necesidad del mismo de la formulación sustancialmente como se describe en el presente documento a una tasa de entre aproximadamente 0.5-5 mg del antibiótico de cefalosporina por kilogramo de peso corporal del animal a tratar por día.

25 Preferiblemente, el método de tratamiento es por

inyección. Sin embargo, los inventores reconocen también que la formulación puede ser configurada para ser administrada por vía oral o por vía tópica. Por ejemplo, los inventores prevén que la presente invención puede tener una ventaja particular en la administración oral, donde los antibióticos de cefalosporina han demostrado típicamente mala absorción. El uso de un disolvente de glicerol aceptable puede tener un efecto en particular en las características de absorción de la sustancia activa.

La dosificación particular utilizada puede depender de la condición/infección de los animales a tratar.

Por ejemplo, los inventores han encontrado que las siguientes dosis fueron particularmente adecuadas para el animal y la enfermedad/condición que se indica en la tabla siguiente:

Animal	Vía Preferida	Enfermedad/condición a tratar	Dosificación Preferida
Cerdo	Intramuscular (IM)	Infección Respiratoria	3.0 mg/kg (3.0 ml/50 kg) (repetidas cada 24 horas durante aproximadamente 3 días)
Vaca	IM o subcutánea (s.c.)	Infección respiratoria y pie podrido	1.0 mg/kg (2 ml/100 kg) (repetidas cada 24 horas durante aproximadamente 3-5 días)
Vaca	IM o S.C.	Metritis post-parto aguda	2.2 mg/kg (4.4 ml/100 kg) (repetidas cada 24 horas durante aproximadamente 5 días)

Una ventaja significativa de la presente

invención son las características mejoradas de estabilidad de almacenamiento y de re-suspendibilidad en ampollitas de PET.

5 Con base en las dosificaciones preferidas que se muestran a continuación, se hará evidente que una sola ampollita de PET de 125 ml puede ser suficiente para usarse en el tratamiento de un animal para un régimen de dosificación completo, o potencialmente incluso varios animales, dependiendo de los requisitos. La capacidad de
10 utilizar eficazmente las ampollitas de PET para la presente formulación proporciona una ventaja significativa sobre las formulaciones anteriores que típicamente se deben almacenar en ampollitas de vidrio más frágiles y costosas.

15 **Método de fabricación**

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método de preparación de una formulación sustancialmente como se describe anteriormente
20 en donde el método incluye los pasos de:

(a) añadir una cantidad de un aceite a un primer recipiente,

(b) añadir una cantidad de un aceite a un segundo recipiente y el calentamiento a una temperatura entre la
25 temperatura ambiente y 100°C;

(c) añadir una cantidad de un agente dispersante al segundo recipiente;

(d) añadir una cantidad de un surfactante a un tercer recipiente;

5 (e) añadir el disolvente de acetato de glicerol al tercer recipiente;

(f) mezclar el contenido del primero, el segundo y el tercer contenedor;

10 (g) añadir el antibiótico de cefalosporina usado para mezclar su contenido; y

(h) opcionalmente, mezclar hasta un volumen deseado con un aceite.

15 Un método de fabricación de las formulaciones de ceftiofur se da a conocer en el documento WO 2004/014390. Sin embargo, el proceso es bastante lento y requiere de altas temperaturas, por ejemplo hasta 160°C durante 2 horas.

20 El presente método de fabricación es más amigable de producir ya que no se requiere de extenso calentamiento, ni los largos tiempos de incubación que se describen por ejemplo en el documento WO 2004/014390. Los inventores creen que el uso de triacetina sorprendentemente conduce a un mejor mezclado con el aceite, haciendo el proceso global
25 de fabricación más fácil y de menos tiempo.

Preferiblemente, el paso de calentamiento en (b) comprende calentar el aceite a entre 15-90°C.

Preferiblemente, la mezcla resultante del paso (b) se incuba durante entre 5 minutos y 60 minutos.

5 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un uso en la fabricación de un medicamento que incluye una formulación de suspensión como se ha descrito sustancialmente anteriormente para el tratamiento o la prevención de una infección o condición
10 bacteriana en un animal en necesidad del mismo.

Preferiblemente, el uso es para el tratamiento o la prevención de enfermedad respiratoria bacteriana bovina y/o porcina, la pudrición del pie bovino o metritis bovina.

15 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

Otros aspectos de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción que se da a modo de ejemplo solamente y con referencia a los ejemplos
20 que se acompañan.

MEJORES MODOS PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

Ejemplo 1: Formulación 1

5

Ingredientes	CAS R/N	Cantidad (% p/v)	Cantidad (g/L)	Función
HCl de Ceftiofur	103980-44-5	5.35	53.50**	Ingrediente Activo
Mono Oleato de Sorbitán (Span 80)	1338-43-8	0.05	0.50	Emulsionante / agente dispersante
Fospolipon H90 (Fosfatidilcolina Hidrogenada)	-	0.05	0.50	Emulsionante / agente dispersante
Triacetina (Triacetato de Glicerol)	102-76-1	0.5	5.00	Emulsionante / agente dispersante
Aceite de Semilla de Girasol	8001-29-4	q.s.	q.s.	Vehículo

10

**5.35% de HCl de Ceftiofur proporcionan 5% (50mg/mL) de base de ceftiofur

Ejemplo 2: Procedimiento preferido de fabricación

Paso 1

15

• En un recipiente de fabricación limpio y seco cargar 65% de aceite de semilla de algodón estéril

Paso 2

20

• En un recipiente de fabricación separada, limpio y seco cargar 25% de aceite de semilla de algodón estéril y calentar a 60-65°C

• Añadir Fospolipon H90 (fosfatidilcolina hidrogenada) y dispersar bajo agitación

25

Paso 3

- En un recipiente de fabricación separado, limpio y seco, cargar la cantidad requerida Mono Oleato de Sorbitán estéril (Span 80)

- Añadir y mezclar Triacetina estéril

5

Paso 4

- Añadir el paso 2 y el paso 3 al paso 1 y mezclar bien

- Agregar y suspender Clorhidrato de Cefotiofur estéril y mezclar bien

10

- Completar hasta el volumen final con aceite de semilla de algodón estéril, mezclar y homogeneizar bien

Ejemplo 3: Evaluación de la composición y características
de vida útil/estabilidad

15

El estudio reportado implica tres lotes a escala piloto (3.5L-números de lote T1707, T1708, T1709), los cuales fueron producidos utilizando el proceso de fabricación descrito anteriormente. Los lotes producidos fueron después empaquetados en ampollitas de PET transparente de 125mL y las características físicas y químicas se registraron a intervalos regulares según lo recomendado por ACVM.

20

Los resultados después de 9-12 meses de

25

almacenamiento a 25°C/60% HR, 30°C/65% HR y 40°C/75% HR se proporcionan en detalle. Una comparación se proporciona a una composición de Ceftiofur de referencia que fue probada en ampollitas de PET en las mismas condiciones (40°C/75%
5 RH). El programa de estabilidad está en curso y mientras más datos estén disponibles, las autoridades reguladoras serán proporcionadas con las actualizaciones y las recomendaciones apropiadas para su posterior lectura.

Los resultados preliminares muestran que la
10 formulación del Ejemplo 1 tiene características de almacenamiento y características de re-suspendibilidad beneficiosas en ampollitas de PET y es estable al almacenamiento en una amplia variedad de condiciones.

Después de tres meses (a 40°C/75% HR) la
15 composición del Ejemplo 1 mostró una disminución de 0.9% p/v de Ceftiofur (como HCl). El valor de 0.9% p/v se calculó por el % de pérdida media en el agente activo vista en los lotes T1707, T1708 y T1709 en estas condiciones.

Esto es en comparación con la composición de
20 referencia que mostró una disminución de 2.3% p/v de Ceftiofur en el mismo periodo.

Durante un período de prueba más largo, se
esperaría que esta diferencia en la estabilidad entre la
composición del Ejemplo 1 y la composición de referencia
25 fuera aún mayor.

Esto enfatiza la importancia comercial de la presente invención, ya que la composición del Ejemplo 1 se puede almacenar durante períodos más largos, mientras que se mantiene superior a los requisitos de la etiqueta.

5 El tiempo necesario para volver a suspender el activo agitando la ampollita, después de un almacenamiento a largo plazo de la formulación del Ejemplo 1, fue de menos de 5 segundos. Esto indica que no hubo aglomeración perjudicial incluso después de largos períodos de
10 almacenamiento en ampollitas de PET.

Los lotes fueron evaluados de acuerdo con las siguientes condiciones de prueba:

15

20

Pruebas	Especificaciones
Descripción	Suspensión oleosa homogénea blanquizca. Se separa al no moverse. Se resuspende al agitarse.
Viscosidad	<400 cps @ 20°C (Brookfield)
Densidad Relativa	0.92-0.970g/mL @ 20°C
Contenido de Agua	Menos de 0.3% p/v por Karl Fischer (En fabricación - para propósitos internos)
Ceftiofur (como HCl)	4.75-5.50 % p/v por HPLC (En Fabricación) 4.50-5.50% p/v por HPLC (A expiración)
Esterilidad	Por Método de Filtración de Membrana BP: Sin crecimiento en medio de Tioglicolato de Fluido después de 14 días de incubación a 30-35°C Sin crecimiento en medio de Digestión de Caseína de Soya después de 14 días de incubación a 20-25°C

25

Análisis de Composición de Prueba

Número de Lote: T1707 Condiciones de Almacenamiento:
25°C/60%HR
Tamaño de Lote: 3.5L Embalaje: Ampolletas de 125mL de
PET transparente

	Inicial	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad Relativa	0.938	0.938	0.942	0.941	0.942
Viscosidad	100	100	120	95	95
Ceftiofur (como clorhidrato)	5.20	5.20	5.20	5.21	5.21
Contenido de Agua	0.3	-	-	-	-
Esterilidad	Cumple	-	Cumple	-	Cumple

Número de Lote: T1707 Condiciones de Almacenamiento:
30°C/65%RH
Tamaño de Lote: 3.5L Embalaje: Ampolletas de 125mL de
PET transparente

	Inicial	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad Relativa	0.938	0.938	0.942	0.941	0.942
Viscosidad	100	100	120	95	100
Ceftiofur (como clorhidrato)	5.20	5.21	5.23	5.23	5.22
Contenido de Agua	0.3	-	-	-	-
Esterilidad	Cumple	-	Cumple	-	Cumple

Número de Lote: T1707 Condiciones de Almacenamiento:
40°C/75%RH

Tamaño de Lote: 3.5L Embalaje: Ampolletas de 125mL de
PET transparente

	Inicial	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad Relativa	0.938	0.940	0.939	0.942	0.941
Viscosidad	100	100	100	120	95
Ceftiofur (como clorhidrato)	5.20	5.11	5.17	5.06	5.00
Contenido de Agua	0.3	-	-	-	-
Esterilidad	Cumple	-	-	-	-

Número de Lote: T1708 Condiciones de Almacenamiento:
25°C/60%RH

Tamaño de Lote: 3.5L Embalaje: Ampolletas de 125mL de
PET transparente

	Inicial	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad Relativa	0.938	0.938	0.942	0.941	0.942
Viscosidad	100	100	120	95	100
Ceftiofur (como clorhidrato)	5.26	5.27	5.25	5.26	5.27
Contenido de Agua	0.3	-	-	-	-
Esterilidad	Cumple	-	Cumple	-	Cumple

Número de Lote: T1708 Condiciones de Almacenamiento:
25°C/60%RH

5 Tamaño de Lote: 3.5L Embalaje: Ampolletas de 125mL de
PET transparente

10

	Inicial	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad Relativa	0.938	0.939	0.942	0.941	0.942
Viscosidad	105	97.5	110	95	100
Ceftiofur (como clorhidrato)	5.26	5.24	5.27	5.29	5.22
Contenido de Agua	0.3	-	-	-	-
Esterilidad	Cumple	-	Cumple	-	Cumple

15 Número de Lote: T1708 Condiciones de Almacenamiento:
40°C/75%RH

Tamaño de Lote: 3.5L Embalaje: Ampolletas de 125mL de
PET transparente

20

	Inicial	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad Relativa	0.938	0.940	0.939	0.942	0.941
Viscosidad	105	95	100	110	95
Ceftiofur (como clorhidrato)	5.26	5.13	5.20	5.06	5.10
Contenido de Agua	0.3	-	-	-	-
Esterilidad	Cumple	-	-	-	-

25

Número de Lote: T1709 Condiciones de Almacenamiento:
25°C/60%RH

5 Tamaño de Lote: 3.5L Embalaje: Ampolletas de 125mL de
PET transparente

10

	Inicial	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad Relativa	0.937	0.937	0.942	0.941	0.942
Viscosidad	100	100	110	95	100
Ceftiofur (como clorhidrato)	5.18	5.22	5.17	5.19	5.23
Contenido de Agua	0.2	-	-	-	-
Esterilidad	Cumple	-	Cumple	-	Cumple

15 Número de Lote: T1709 Condiciones de Almacenamiento:
30°C/65%RH

Tamaño de Lote: 3.5L Embalaje: Ampolletas de 125mL de
PET transparente

20

	Inicial	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad Relativa	0.937	0.937	0.942	0.941	0.942
Viscosidad	100	100	110	95	95
Ceftiofur (como clorhidrato)	5.18	5.21	5.20	5.16	5.17
Contenido de Agua	0.2	-	-	-	-
Esterilidad	Cumple	-	Cumple	-	Cumple

25

Número de Lote: T1709 Condiciones de Almacenamiento:
70°C/75%RH

5 Tamaño de Lote: 3.5L Embalaje: Ampolletas de 125mL de
PET transparente

10

	Inicial	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad Relativa	0.937	0.939	0.938	0.941	0.941
Viscosidad	100	100	100	115	95
Ceftiofur (como clorhidrato)	5.18	5.07	5.15	5.02	4.99
Contenido de Agua	0.2	-	-	-	-
Esterilidad	Cumple	-	-	-	-

Composición de Referencia

15

Composición	Inicial (4°C)	3 Meses a 4°C
Descripción	Suspensión oleosa blancuzca homogénea.	Suspensión oleosa blancuzca homogénea.
Ceftiofur (como clorhidrato)	5.13	5.01

20 Ejemplo 4: Estudios de biodisponibilidad

Se llevaron a cabo estudios en animales para determinar la biodisponibilidad de la formulación 1 cuando se utiliza en cerdos y ganado vacuno. Los resultados
25 demostraron que la formulación 1 es bioequivalente con el

producto de referencia *Excenel*TM.

Ejemplo 5: Reacción en el sitio de la inyección

5 Los resultados en estudios con animales que
utilizaron la formulación 1, en comparación con el producto
de referencia comercial *Excenel*TM no muestran ninguna
reacción de hinchazón en sitio en cerdos o ganado, ya sea
en la formulación de prueba o de referencia.

10

Ejemplo 6: Estudios de residuos

 Los estudios en animales han demostrado que la
formulación tiene notablemente bajos residuos en el ganado
15 vacuno y cerdos en todos los tejidos. El período de
retención esperado (PR) para la leche cuando se usa en el
ganado es nulo.

 Los aspectos de la presente invención se han
descrito a modo de ejemplo solamente y debe apreciarse que
20 modificaciones y adiciones se pueden hacer a los mismos sin
apartarse del alcance de los mismos tal como se define en
las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación en suspensión para su
administración a un animal, la formulación de suspensión
5 incluyendo:

a) al menos un antibiótico de cefalosporina o
una sal farmacéuticamente similar del mismo;

b) un aceite; y

c) un disolvente de acetato de glicerol.

10

2. La formulación en suspensión de conformidad
con la reivindicación 1, caracterizada porque el
antibiótico de cefalosporina se selecciona del grupo que
consiste de antibióticos de cefalosporina de tercera
15 generación.

3. La formulación en suspensión de conformidad
con la reivindicación 2, en donde el antibiótico de
cefalosporina es ceftiofur.

20

4. La formulación en suspensión de conformidad
con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden,
caracterizada porque la concentración del antibiótico de
cefalosporina está entre 1-30% p/v.

25

5. La formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, caracterizada porque la concentración del antibiótico de cefalosporina está entre 5-6% p/v.

5

6. La formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, caracterizada porque el aceite se selecciona del grupo que consiste de aceite de canola, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, 10 aceite de sésamo, aceite de soya, aceite de cártamo, aceite de coco, aceite de girasol, aceite de palma, medio monoglicérido, diglicérido y triglicérido de ácido succínico triglicérido de cadena media.

15

7. La formulación en suspensión de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque el aceite es aceite de semilla de algodón.

20

8. La formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, caracterizada porque el disolvente de acetato de glicerol se selecciona del grupo que consiste de acetina, diacetina y triacetina.

25

9. La formulación en suspensión de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el disolvente de acetato de glicerol es triacetina.

5 10. La formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, caracterizada porque el disolvente de acetato de glicerol está incluido en la formulación en el rango de 0,05-5% p/v.

10 11. La formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, caracterizada porque el disolvente de acetato de glicerol está incluido en la formulación en el rango de 0,5% p/v.

15 12. La formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, caracterizada porque la formulación incluye un surfactante.

20 13. La formulación en suspensión de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque el surfactante es mono oleato de sorbitán.

25 14. La formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, caracterizada porque la formulación incluye un agente

dispersante.

15. La formulación en suspensión de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque el agente
5 dispersante es fosfatidilcolina hidrogenada.

16. Un recipiente que incluye una cantidad de formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, caracterizado porque el
10 recipiente está hecho sustancialmente de PET (tereftalato de polietileno).

17. Un método para la administración de una formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, a un animal para el
15 tratamiento o prevención de una infección bacteriana o las condiciones resultantes.

18. El método de la reivindicación 7, caracterizado porque la formulación en suspensión se
20 administra a una tasa de entre 0.5 a 5 mg/kg de animal/día.

19. El uso en la fabricación de un medicamento que incluye una formulación en suspensión de conformidad
25 con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el

tratamiento o prevención de una infección o condición bacteriana en un animal.

20. El uso de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque la infección o condición bacteriana a ser tratada o prevenida es enfermedad respiratoria bacteriana bovina, enfermedad respiratoria bacteriana porcina, pie podrido o metritis.

21. Un método para la preparación de una formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque el método incluye los pasos de:

(a) añadir una cantidad de un aceite a un primer recipiente,

(b) añadir una cantidad de un aceite a un segundo recipiente y el calentamiento a una temperatura entre la temperatura ambiente y 100°C;

(c) añadir una cantidad de un agente dispersante al segundo recipiente;

(d) añadir una cantidad de un surfactante a un tercer recipiente;

(e) añadir el disolvente de acetato de glicerol al tercer recipiente;

(f) mezclar el contenido del primero, el segundo

y el tercer contenedor;

(g) añadir el antibiótico de cefalosporina usado para mezclar su contenido; y

(h) opcionalmente, mezclar hasta un volumen
5 deseado con un aceite.

22. Un método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el paso de calentamiento en (b) comprende el calentamiento del aceite
10 a entre 15-90°C.

23. Un método de conformidad con la reivindicación 21 o la reivindicación 22, caracterizado porque la mezcla resultante del paso b) es incubada durante
15 entre 5 minutos y 60 minutos.

24. Una formulación en suspensión como se describe aquí y con referencia al Ejemplo 1 en la sección de Mejores Modos.

20

25. Un método de fabricación de la formulación en suspensión como se describe aquí y con referencia al Ejemplo 2 en la sección de Mejores Modos.

RESUMEN

Una formulación en suspensión para su administración a un animal, la formulación en suspensión
5 incluyendo: al menos un antibiótico de cefalosporina o una sal farmacéuticamente similar de la misma; un aceite; y un disolvente de acetato de glicerina.

MODIFICADA -
FORMULACIONES DE ANTIBIÓTICOS

CAMPO TÉCNICO

5

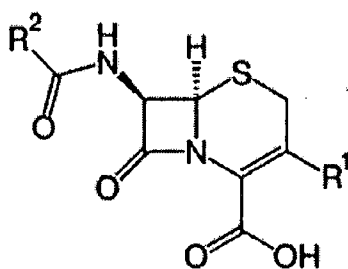
La presente invención se relaciona con formulaciones de antibióticos. En particular, la presente invención se relaciona con formulaciones en suspensión del antibiótico de cefalosporina, sus métodos de fabricación y
10 uso.

TÉCNICA PREVIA

Los antibióticos de cefalosporina son un subconjunto de la familia de β -lactámicos y se usan para
15 tratar infecciones bacterianas, típicamente en la industria veterinaria.

La estructura central del antibiótico de cefalosporina se muestra abajo.

20



25

Los antibióticos de cefalosporina se clasifican en "generaciones" como se señala en *Martindale: The Complete Drug Reference*, 35ª Edición, cuyo contenido se incorpora mediante referencia. Se entiende generalmente que
5 las cefalosporinas actúan bloqueando la producción de la capa de peptidoglicano de todas las paredes de células bacterianas. Aunque las cefalosporinas de primera generación son predominantemente activas contra las bacterias Gram-positivas, las generaciones sucesivas han
10 aumentado la actividad contra las bacterias Gram-negativas (aunque frecuentemente con actividad reducida contra los organismos Gram-positivos).

Nuevos tipos de antibióticos de cefalosporina se han identificado, los cuales deben ser aún asignados a una
15 generación en particular.

Los antibióticos de cefalosporina se caracterizan porque son difíciles de proporcionar en una formulación debido a su baja solubilidad y su mala estabilidad.

Mientras que los antibióticos de cefalosporina, tales como Ceftiofur (un antibiótico de tercera generación)
20 se pueden administrar oralmente o tópicamente, se ha encontrado que se absorben muy mal a la administración oral, y son absorbidos más rápidamente después de la administración intramuscular. Sin embargo, el Ceftiofur (un
25 antibiótico de tercera generación) puede ser administrado

oralmente o tópicamente, se ha encontrado que son mal absorbidos después de la administración oral y son más rápidamente absorbidos después de la administración intramuscular. Sin embargo, el ceftiofur en solución acuosa se degrada rápidamente y debe almacenarse como un polvo estéril para su reconstitución cuando se requiere, tal como el producto comercial *Excenel*TM. Después de la disolución de ceftiofur en agua estéril, la estabilidad en almacenamiento está limitada a 12 horas a temperatura ambiente, o hasta 7 días en un refrigerador.

Como tal, un Ceftifiour listo para usarse (RTU por sus siglas en inglés) y otros antibióticos de cefalosporina son administrados preferentemente en una suspensión oleosa (típicamente aceite vegetal) para inyección parenteral.

Sin embargo, las suspensiones oleosas que contienen antibióticos de cefalosporina pueden ser problemáticos debido a que las formulaciones son físicamente y/o químicamente inestables. Esto se debe a que las suspensiones están presentes en más de un estado, tal como líquido y sólido, y también la difícil naturaleza insoluble del activo en sí.

Cuatro cuestiones principales pueden surgir en relación con dichas suspensiones:

a) dispersión de partículas en un vehículo;

b) establecimiento de las partículas dispersas;
 c) aglomeración de dichas partículas en el sedimento para evitar la dispersión cuando se requiere (típicamente justo antes de la administración); y

5 d) degradación del antibiótico de cefalosporina.

Ha habido mucha investigación sobre cómo estos problemas pueden evitarse en las suspensiones, con el objetivo de lograr la agregación controlada (denominada
 10 floculación). Muchos tipos diferentes de vehículos se utilizan para ayudar con la floculación, incluyendo una solución de cloruro de sodio conservada o un aceite vegetal aceptable por vía parenteral.

Este efecto de floculación debe permitir que las
 15 partículas se asienten, pero luego se separen cuando sea necesario. Varios aditivos se han identificado que ayudan específicamente a las suspensiones de antibióticos de cefalosporina a flocular, tal como se establece a continuación.

20 Un antibiótico particularmente eficaz es ceftiofur.

En el ganado, el clorhidrato de ceftiofur es un antibiótico de cefalosporina de amplio espectro activo contra *Fusobacterium necrophorum* y *Bacteroides*
 25 *melaninogenicus*, los dos patógenos principales asociados a

la pudrición del pie bovino. El clorhidrato de ceftiofur también tiene excelente actividad *in vitro* e *in vivo* frente a *Pasteurella haemolytica* y *P. multocida*, dos de las principales bacterias patógenas asociadas con la enfermedad respiratoria bovina (ERB). También tiene una excelente actividad *in vitro* e *in vivo* contra *Haemophilus somnus* y actividad *in vitro* contra *Corynebacterium pyogenes*, otros dos patógenos bacterianos asociados con la enfermedad respiratoria bovina. Además, ceftiofur tiene excelente actividad *in vitro* contra otros patógenos Gram-negativos, tales como *E. coli*, *Salmonella choleraesuis*, *Salmonella typhimurium* y *Perineumonía Haemophilus y agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus bovis* y *Streptococcus suis*.

En los cerdos, ceftiofur tiene una excelente actividad *in vitro* e *in vivo* contra patógenos Gram-negativos tales como *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae*, *Salmonella choleraesuis*, *Pasteurella multocida* y el patógeno Gram-positivo *Streptococcus suis*, todos los cuales individualmente o en combinación pueden estar asociados con la enfermedad respiratoria bacteriana porcina (neumonía bacteriana porcina).

Ceftiofur también tiene excelente actividad *in vitro* frente a otros patógenos Gram-negativos, tales como *E. coli* y *Salmonella typhimurium* y contra patógenos Gram-

positivos tales como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* y *Streptococcus bovis*. El ceftiofur es eficaz cuando se ensaya en una variedad de modelos de enfermedad en ratones consistente en *E. coli*, *Staphylococcus aureus*,
5 *Streptococcus agalactiae*, *Pasteurella multocida* o *Salmonella typhimurium*. Sin embargo, se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos en el ganado porcino.

10 US 5,736,151 describe una suspensión oleosa incluyendo ceftiofur y agua como agente floculante para proporcionar una mejor re-suspendibilidad de la suspensión.

US 4,902,683 describe una serie de excipientes que se sugieren como adecuados para ayudar a preparar una
15 suspensión de ceftiofur para la administración sistémica.

WO 2004/014390 describe el uso de un potenciador de re-suspendibilidad de una suspensión oleosa de ceftiofur, en el que el potenciador de re-suspendibilidad se selecciona de aceite vegetal hidrogenado polioxil,
20 aceite vegetal polioxil, glicerol, propilenglicol o polietilenglicol.

WO 2010-059747 describe el uso de alcohol bencílico como un potenciador de re-suspendibilidad cuando se utiliza para ceftiofur y cetoprofeno.

25 A pesar de la discusión en estos documentos,

sigue habiendo una necesidad de identificar aditivos adecuados para lograr una mejor estabilidad física de suspensiones oleosas que contengan antibiótico de cefalosporina, particularmente los diseñados para la
5 inyección parenteral.

Del mismo modo, los aditivos usados para mejorar la estabilidad física de suspensiones oleosas que contienen antibiótico de cefalosporina pueden a menudo conducir a la inestabilidad química del propio antibiótico, obviamente,
10 lo que resulta en una vida útil indeseablemente corta de la formulación y/o una eficacia más corta después de la administración.

Por ejemplo, US 5,736,151 simplemente utiliza el agua como un agente de floculación. Los presentes
15 inventores han encontrado que una formulación de este tipo puede tener una vida útil limitada y propiedades farmacocinéticas generalmente indeseables. Se encontraron resultados similares para los vehículos tales como glicoles, como se describe en el documento WO 2004/014390.

20 También, el uso de aditivos tales como glicoles puede aumentar los costos asociados con la producción de tales formulaciones, causar reacción en el lugar de administración, alergias y similares.

Una formulación lista para usar comercialmente
25 disponible de ceftiofur es *Excenel RTUTM*, comercializado por

Pfizer. *Excenel RTU* es una suspensión a base de aceite que utiliza una pequeña cantidad de agua como agente de floculación. De acuerdo con las instrucciones que acompañan al producto *Excenel RTU*, es necesario agitar durante 20-30 segundos para la re-suspensión del activo.

Muchas formulaciones en suspensión se mantienen en ampolletas de vidrio. Esto se ha encontrado que ayuda a contrarrestar los principales problemas con las suspensiones como se indica más arriba. Sin embargo, existen preocupaciones posteriores con el almacenamiento en vidrio, incluida la gran probabilidad de que se rompa y los mayores costos de producción/almacenamiento. Sería preferible almacenar suspensiones que tengan una floculación y/o estabilidad mejorada en PET (tereftalato de polietileno) u otras ampolletas de plástico que superan estos problemas con el almacenamiento en vidrio. Sin embargo, se sabe que los frascos de PET causan aglomeración, lo que significa que las formulaciones actualmente disponibles no se almacenan muy bien en frascos de PET. Como es conocido para un experto en la técnica, el agua y el oxígeno pueden difundirse a través de los envases de PET y ser absorbidos en el contenido. Esto puede acelerar la degradación de la sustancia activa, e interferir con la estabilidad física tal como por la mejora de la sedimentación y aglomeración.

Por ejemplo, los inventores han encontrado que la formulación comercialmente disponible de ceftiofur, Cefaguard™ (comercializada por Stockguard) tenía 10% menos activo que el requisito de la etiqueta cuando la
5 formulación se almacenó en frascos de PET. Las pruebas revelaron que la formulación Cefaguard™ tenía un contenido de agua similar a Excenel™ RTU (listo para usarse). Como se discutió previamente, las suspensiones que contienen agua tales como la descrita en US 5,736,151 pueden tener una
10 mala estabilidad en almacenamiento.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación que contiene antibiótico de cefalosporina que sea más estable durante el almacenamiento en un rango más amplio de condiciones y/o durante períodos
15 más largos con menor o ninguna disminución en la concentración del agente activo en la suspensión, y/o pueda ser almacenada eficazmente en ampollitas de PET sin aglomeración u otros problemas observados con las formulaciones disponibles actualmente.

20 Se puede apreciar que hay una ventaja comercial significativa si una composición es capaz de retener una concentración activa superior al requisito de la etiqueta para una mayor duración. Esto evita que el consumidor o minorista tenga que reponer con frecuencia los suministros,
25 por lo que es un producto más atractivo para el suministro

o la compra.

Un objeto alternativo de la presente invención es abordar los problemas anteriores con suspensiones que contienen antibiótico de cefalosporina o al menos proporcionar al público una elección útil.

Todas las referencias, incluidas posibles patentes o solicitudes de patentes citadas en esta descripción, se incorporan aquí como referencia. No se admite que ninguna referencia constituya técnica previa. La discusión de las referencias declara lo que afirman sus autores, y los solicitantes se reservan el derecho de cuestionar la exactitud y pertinencia de los documentos citados. Se entenderá claramente que, aunque se hace referencia a un número de publicaciones de la técnica anterior en el presente documento, estas referencias no constituyen una admisión de que cualquiera de estos documentos forme parte del conocimiento general común en la técnica, en Nueva Zelanda o en cualquier otro país.

A lo largo de esta descripción, la palabra "comprende", o variaciones de la misma tales como "comprendiendo" o "que comprende", se entenderá que implican la inclusión de un elemento, entero o paso citado, o grupo de elementos, enteros o pasos, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, entero o paso, o grupo de elementos, enteros o pasos.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción que se da a modo de ejemplo solamente.

5 **DIVULGACIÓN DE LA INVENCION**

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación en suspensión para la administración a un animal,

10 la formulación de suspensión incluyendo

a) al menos un antibiótico de cefalosporina o una sal farmacéuticamente similar del mismo,

b) un aceite, y

c) un disolvente de acetato de glicerol.

15

El uso de un disolvente de acetato de glicerol en la presente invención proporciona una mejor suspensión del agente activo antibiótico de cefalosporina. El disolvente de acetato de glicerol se encontró sorprendentemente por
20 los inventores que proporciona un mejor mezclado y re-suspensión del aceite y el antibiótico de cefalosporina buenas propiedades antiaglomerantes. Esto es muy importante, no sólo durante la fase de fabricación (para reducir el tiempo y los recursos necesarios), sino también
25 para la re-suspensión antes de la administración por parte

del administrador de la formulación.

Además, se encontró que el uso de un disolvente de acetato de glicerol en la formulación de suspensión mejora la vida útil de la suspensión en comparación con una
5 suspensión de ceftiofur disponible comercialmente. Esto se discute en la sección Mejores Modos de este documento.

Sorprendentemente, los inventores han encontrado que las suspensiones formuladas de acuerdo con la presente invención fueron particularmente estables, y tenían buenas
10 características antiaglomerantes, particularmente cuando se almacenan en ampolletas de plástico PET. Como se mencionó anteriormente, estos resultados pueden ayudar a superar una serie de problemas relacionados con la práctica actual de la industria de almacenamiento de suspensiones de
15 antibióticos de cefalosporina en ampolletas de vidrio debido a las características de almacenamiento deficientes en otros tipos de recipientes.

A lo largo de esta descripción, el término "ampolletas de PET" debe tomarse en el sentido de cualquier
20 contenedor o recipiente que incluya el tereftalato de polietileno (también conocido como poli (tereftalato de etileno). El PET consta de unidades polimerizadas de tereftalato de etileno, con unidades repetitivas de $C_{10}H_8O_4$.

Además, los estudios preliminares en animales
25 sugieren que el uso de un disolvente de acetato de resulta

en un antibiótico de cefalosporina que contiene la suspensión que es de acción más prolongada que otras suspensiones de antibióticos de cefalosporina conocidas.

5 También se encontró que el uso de un disolvente de acetato de glicerol condujo a una reacción en sitio más baja a la administración de lo que se esperaba. Cuando se compara con composiciones de base acuosa, se esperaría que la presente composición (siendo de base no acuosa) causara una reacción en sitio significativamente mayor después de
10 la inyección.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención se discuten a continuación.

A lo largo de la descripción, el término "antibiótico de cefalosporina" debe tomarse como que
15 significa una clase de antibióticos β -lactámicos derivados de *Acremonium*.

Los antibióticos de cefalosporina incluyen una serie de diferentes miembros que comúnmente se clasifican en "generaciones". Actualmente hay cinco grandes
20 generaciones como se indica a continuación:

- Los miembros de la Generación 1 incluyen Cefacetrilo (cefacetril), Cefadroxilo (cefadroxil; Duricef), Cefalexina (cefalexina; Keflex), Cefaloglicina (cefaloglicina), Cefalonio (cefalonium), Cefaloridina
25 (cefaloradina), Cefalotina (cefalotina; Keflin), Cefapirina

(cefapirina; Cefadril), Cefatrizina, Cefazaflur, Cefazedona, Cefazolina (cefazolina; Ancef, Kefzol), Cefradina (cefradina; Velosef), Cefroxadina, Ceftezol.

• Los miembros de la Generación 2 incluyen

5 Cefaclor (Ceclor, Distaclor, Keflor, Raniclор), Cefonicida (Monocid), Cefprozil (cefproxil; Cefzil), Cefuroxima (Zefu, Zinnat, Zinacef, Ceftin, Biofuroksim, Xorimax), Cefuzonam. Cefalosporinas de segunda generación con actividad antianaeróbica: Cefmetazol, Cefotetan, Cefoxitina. Los

10 siguientes cefemes también a veces se agrupan con cefalosporinas de segunda generación: Carbacefemos: loracarbef (Lorabid); Cefamicinas: cefbuperazona, cefmetazol (Zefazone), cefminox, cefotetan (Cefotan), cefoxitina (Mefoxin).

15 • Los miembros de la Generación 3 incluyen Cefcapene, Cefdaloxime, cefdinir (Zinir, Omnicef, Kefnir), Cefditoren, Cefetamet, Cefixima (Zifi, Suprax), Cefmenoxima, Cefodizima, Cefotaxima (Claforan), Cefovecina (Convenia), Cefpimizol, Cefpodoxima (Vantin, PECEF),

20 Cefteram, Ceftributen (Cedax), Ceftiofur, Ceftioleno, Ceftizoxima (Cefizox), Ceftriaxona (Rocefin). Cefalosporinas de tercera generación con actividad frente a Pseudomonas: Cefoperazona (Cefobid), Ceftazidima (Fortum, Fortaz). Los siguientes cefemes también se agrupan a veces

25 con cefalosporinas de tercera generación: oxacefemes:

latamoxef (moxalactama).

• Los miembros de la Generación 4 incluyen Cefclidina, Cefepima (Maxipime), Cefluprenam, Cefoselis, Cefozopran, Cefpiroma (Cefrom), Cefquinoma. Los siguientes
5 cefemes también a veces se agrupan con las cefalosporinas de cuarta generación: Oxacefemes: flomoxef.

• Los miembros de la Generación 5 incluyen Ceftobiprol, Ceftarolina.

10 Otros antibióticos de cefalosporina han sido identificados, pero aún no se han asignado a una generación en particular. Estos incluyen Cefaloram, Cefaparol, Cefcanel, Cefedrolor, Cefempidona, Cefetrizol, Cefivitril, Cefmatilen, Cefmepidium, Cefoxazol, Cefrotil, Cefsumida,
15 Ceftarolina, Ceftioxida, Cefuracetima.

Los antibióticos de cefalosporina comparten características estructurales sustanciales, características de estabilidad y solubilidad similares, y un modo de acción similar. Por lo tanto, sería de esperar razonablemente por
20 alguien experto en la técnica que el uso de cualquiera o una combinación de antibióticos de cefalosporina diferente al Ceftiofur, ya sea como es actualmente conocido o como se desarrolle/identifique en el futuro, en combinación con un disolvente de acetato de glicerol y un aceite en una
25 formulación en suspensión según la presente invención,

proporcionará los mismos resultados ventajosos como se describe en el presente documento.

Preferiblemente, el antibiótico de cefalosporina se selecciona del grupo que consiste de un antibiótico de cefalosporina de tercera generación como se indica
5 anteriormente.

Más preferiblemente, el antibiótico de cefalosporina es ceftiofur.

Preferiblemente, la formulación de suspensión
10 incluye aproximadamente entre 1-30% p/v del antibiótico de cefalosporina.

Más preferiblemente, la formulación de suspensión incluye 5-6% p/v del antibiótico de cefalosporina. Los inventores identificaron que una concentración de 5.35% p/v de HCl de Ceftiofur era requerida para dar una base de 5% de Ceftiofur. La concentración superior de cefalosporina por lo general se rige por la viscosidad resultante de la formulación debido a que eventualmente la formulación se convertirá en demasiado viscosa para ser inyectada en la
15 jeringa de manera efectiva.
20

A lo largo de la descripción, el término "aceite" se debe considerar como cualquier sustancia que es líquida a temperatura ambiente, es hidrófoba y es soluble en disolventes orgánicos.

25 Preferiblemente, el aceite es de origen vegetal,

animal o sintético.

Más preferiblemente, el aceite se selecciona del grupo que consiste de aceite de canola, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de
5 cacahuete, aceite de sésamo, aceite de soya, aceite de cártamo, aceite de coco, aceite de girasol, aceite de palma, medio monoglicérido, diglicérido y triglicérido de ácido succínico triglicérido de cadena media.

Más preferiblemente, el aceite es aceite de
10 semilla de algodón.

La formulación en suspensión puede incluir aproximadamente entre 70-99% p/v de aceite. Sin embargo se debe apreciar que el aceite puede ser utilizado en una cantidad suficiente para aumentar la suspensión a un
15 volumen deseado (qs), tal como 1000 ml.

A lo largo de la descripción, el término "disolvente de acetato de glicerol" (también conocido como acetato de glicerina) debe considerarse como que significa el éster producido a partir de la esterificación del
20 glicerol con ácido acético.

Múltiples productos se pueden producir a partir de esta reacción, incluyendo monoacetilgliceroles, diacetilgliceroles y triacetilgliceroles (más comúnmente conocidos como triacetina).

25 Preferiblemente, el disolvente de acetato de

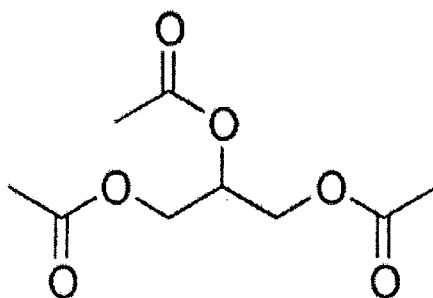
glicerol se selecciona del grupo que consiste de acetina, diacetina y triacetina.

Más preferiblemente, el disolvente de acetato de glicerol es triacetina.

5 Se espera que la triacetina funcione especialmente bien en comparación con la acetina o la diacetina, sin embargo cualquiera de estos disolventes de este grupo se puede utilizar preferentemente.

10 La triacetina también se conoce como triglicérido 1,2,3-ricetoxipropano y triacetato de glicerina. La triacetina es el triéster de glicerol y ácido acético.

15 Los compuestos de triacetina (y compuestos relacionados de acetina y diacetina) se han descrito como que tienen propiedades transdérmicas y disolventes y tienen la estructura general:



20

25 Diversas publicaciones de patentes describen el uso de triacetina como un disolvente para formulaciones veterinarias que contienen diferentes agentes activos y diferentes modos de administración (Véase, por ejemplo NZ

234802, NZ 520707 y NZ 306249).

A pesar de la utilización conocida de la triacetina como disolvente, se entiende bien en la técnica que diferentes agentes activos pueden reaccionar de manera
5 muy diferente a los disolventes, a menudo afectando tanto la estabilidad física de la formulación química como la estabilidad del activo en sí. Por esta razón, puede ser imposible predecir con exactitud de la utilización de un tipo de disolvente en una formulación antihelmíntica que el
10 mismo tipo de disolvente también sería un disolvente apropiado para un antibiótico de cefalosporina.

También, el tipo específico de formulación (por ejemplo, empapado, vertido, solución parenteral inyectable, suspensión, bolo, y así sucesivamente) tiene un impacto
15 significativo sobre el tipo y la aplicabilidad del disolvente utilizado.

Además, la presente invención se complica por la naturaleza insoluble del antibiótico activo de cefalosporina, que requiere que la formulación se
20 proporcione como una suspensión oleosa. La dificultad en la formulación de antibióticos de cefalosporina, como el ceftiofur está claramente ejemplificada en US 5,736,151, US 4,902,683 y WO 2004/14390 comentados más adelante.

A pesar del mucho trabajo en este campo, hasta
25 ahora no se ha identificado que un disolvente de acetato de

glicerol tal como la triacetina pueda mejorar las características de almacenamiento, la vida útil y la persistencia de un antibiótico activo de cefalosporina que contenga una suspensión oleosa.

5 Además, los inventores han determinado que las formulaciones descritas en este documento tienen una reacción en el lugar de la inyección similar o mejor que las referencias disponibles en la actualidad. Sin limitarse al posible modo de acción, los inventores consideran que
10 este efecto beneficioso aún inesperado, posiblemente pueda ser debido a la utilización del disolvente de acetato de glicerol. Otros estudios están en marcha para confirmar estos resultados.

 Preferiblemente, la formulación de suspensión
15 incluye aproximadamente entre 0.05 a 5% p/v de un disolvente de acetato de glicerol.

 Más, preferiblemente, la formulación de suspensión incluye aproximadamente 0.5% p/v de un disolvente de acetato de glicerol.

20 Otras formulaciones de ceftiofur, tales como las descritas en el documento WO 2004/014390, describen el uso de 0.5% p/v de un glicol. Los inventores han encontrado que el uso de la misma cantidad de un disolvente de acetato de glicerol (tal como triacetina) como un sustituto de un
25 glicol (tal como se describe en el documento WO

2004/014390) conduce sorprendentemente a una mejora sustancial de la mezcla y las características de resuspensión, la vida útil y la duración de acción de la suspensión.

5 Preferiblemente, la formulación de suspensión incluye un surfactante. Casi cualquier surfactante puede ser utilizado con la presente invención y se debe apreciar que alguien experto en la técnica sería capaz de identificar un surfactante adecuado para utilizarse con la
10 formulación.

 Más preferiblemente, el surfactante es mono oleato de sorbitán (por ejemplo, Span80).

 Preferiblemente, la formulación incluye un agente dispersante. Casi cualquier agente dispersante puede ser
15 utilizado con la presente invención y se debe apreciar que alguien experto en la técnica sería capaz de identificar un agente dispersante adecuado para utilizarse con la formulación.

 Más preferiblemente, el agente dispersante es
20 fosfatidilcolina, hidrogenada (por ejemplo Fospolipon H90).

Método de tratamiento

 De acuerdo con un aspecto adicional de la
25 presente invención, se proporciona un método de

administración de una formulación de suspensión como se describe sustancialmente en la presente descripción a un animal para el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana o condición resultante.

5 Preferiblemente, la infección bacteriana o condición a tratar o prevenir es la enfermedad respiratoria bacteriana bovina o enfermedad respiratoria bacteriana porcina.

 Alternativamente, la infección bacteriana o
10 condición a tratar o prevenir es la pudrición del pie bovino.

 En una modalidad alternativa adicional, la infección bacteriana o condición a tratar o prevenir es la metritis bovina.

15 Sin embargo, se debe apreciar que la presente invención puede usarse para tratar cualquier infección o condición para la cual se conoce que un antibiótico de cefalosporina es útil, ahora o en el futuro.

 Preferiblemente, el método de tratamiento incluye
20 la administración al animal en necesidad del mismo de la formulación sustancialmente como se describe en el presente documento a una tasa de entre aproximadamente 0.5-5 mg del antibiótico de cefalosporina por kilogramo de peso corporal del animal a tratar por día.

25 Preferiblemente, el método de tratamiento es por

inyección. Sin embargo, los inventores reconocen también que la formulación puede ser configurada para ser administrada por vía oral o por vía tópica. Por ejemplo, los inventores prevén que la presente invención puede tener una ventaja particular en la administración oral, donde los antibióticos de cefalosporina han demostrado típicamente mala absorción. El uso de un disolvente de glicerol aceptable puede tener un efecto en particular en las características de absorción de la sustancia activa.

La dosificación particular utilizada puede depender de la condición/infección de los animales a tratar.

Por ejemplo, los inventores han encontrado que las siguientes dosis fueron particularmente adecuadas para el animal y la enfermedad/condición que se indica en la tabla siguiente:

Animal	Vía Preferida	Enfermedad/condición a tratar	Dosificación Preferida
Cerdo	Intramuscular (IM)	Infección Respiratoria	3.0 mg/kg (3.0 ml/50 kg) (repetidas cada 24 horas durante aproximadamente 3 días)
Vaca	IM o subcutánea (s.c.)	Infección respiratoria y pie podrido	1.0 mg/kg (2 ml/100 kg) (repetidas cada 24 horas durante aproximadamente 3-5 días)
Vaca	IM o S.C.	Metritis post-parto aguda	2.2 mg/kg (4.4 ml/100 kg) (repetidas cada 24 horas durante aproximadamente 5 días)

Una ventaja significativa de la presente

invención son las características mejoradas de estabilidad de almacenamiento y de re-suspendibilidad en ampollitas de PET.

5 Con base en las dosificaciones preferidas que se muestran a continuación, se hará evidente que una sola ampollita de PET de 125 ml puede ser suficiente para usarse en el tratamiento de un animal para un régimen de dosificación completo, o potencialmente incluso varios animales, dependiendo de los requisitos. La capacidad de
10 utilizar eficazmente las ampollitas de PET para la presente formulación proporciona una ventaja significativa sobre las formulaciones anteriores que típicamente se deben almacenar en ampollitas de vidrio más frágiles y costosas.

15 **Método de fabricación**

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método de preparación de una formulación sustancialmente como se describe anteriormente
20 en donde el método incluye los pasos de:

- (a) añadir una cantidad de un aceite a un primer recipiente,
- (b) añadir una cantidad de un aceite a un segundo recipiente y el calentamiento a una temperatura entre la
25 temperatura ambiente y 100°C;

(c) añadir una cantidad de un agente dispersante al segundo recipiente;

(d) añadir una cantidad de un surfactante a un tercer recipiente;

5 (e) añadir el disolvente de acetato de glicerol al tercer recipiente;

(f) mezclar el contenido del primero, el segundo y el tercer contenedor;

10 (g) añadir el antibiótico de cefalosporina usado para mezclar su contenido; y

(h) opcionalmente, mezclar hasta un volumen deseado con un aceite.

15 Un método de fabricación de las formulaciones de ceftiofur se da a conocer en el documento WO 2004/014390. Sin embargo, el proceso es bastante lento y requiere de altas temperaturas, por ejemplo hasta 160°C durante 2 horas.

20 El presente método de fabricación es más amigable de producir ya que no se requiere de extenso calentamiento, ni los largos tiempos de incubación que se describen por ejemplo en el documento WO 2004/014390. Los inventores creen que el uso de triacetina sorprendentemente conduce a un mejor mezclado con el aceite, haciendo el proceso global
25 de fabricación más fácil y de menos tiempo.

Preferiblemente, el paso de calentamiento en (b) comprende calentar el aceite a entre 15-90°C.

Preferiblemente, la mezcla resultante del paso (b) se incuba durante entre 5 minutos y 60 minutos.

5 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un uso en la fabricación de un medicamento que incluye una formulación de suspensión como se ha descrito sustancialmente anteriormente para el tratamiento o la prevención de una infección o condición
10 bacteriana en un animal en necesidad del mismo.

Preferiblemente, el uso es para el tratamiento o la prevención de enfermedad respiratoria bacteriana bovina y/o porcina, la pudrición del pie bovino o metritis bovina.

15 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

Otros aspectos de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción que se da a modo de ejemplo solamente y con referencia a los ejemplos
20 que se acompañan.

MEJORES MODOS PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

Ejemplo 1: Formulación 1

5

Ingredientes	CAS R/N	Cantidad (% p/v)	Cantidad (g/L)	Función
HCl de Ceftiofur	103980-44-5	5.35	53.50**	Ingrediente Activo
Mono Oleato de Sorbitán (Span 80)	1338-43-8	0.05	0.50	Emulsionante / agente dispersante
Fospolipon H90 (Fosfatidilcolina Hidrogenada)	-	0.05	0.50	Emulsionante / agente dispersante
Triacetina (Triacetato de Glicerol)	102-76-1	0.5	5.00	Emulsionante / agente dispersante
Aceite de Semilla de Girasol	8001-29-4	q.s.	q.s.	Vehículo

10

**5.35% de HCl de Ceftiofur proporcionan 5% (50mg/mL) de base de ceftiofur

Ejemplo 2: Procedimiento preferido de fabricación

Paso 1

15

- En un recipiente de fabricación limpio y seco cargar 65% de aceite de semilla de algodón estéril

Paso 2

20

- En un recipiente de fabricación separada, limpio y seco cargar 25% de aceite de semilla de algodón estéril y calentar a 60-65°C
- Añadir Fospolipon H90 (fosfatidilcolina hidrogenada) y dispersar bajo agitación

25

Paso 3

- En un recipiente de fabricación separado, limpio y seco, cargar la cantidad requerida Mono Oleato de Sorbitán estéril (Span 80)

- Añadir y mezclar Triacetina estéril

5

Paso 4

- Añadir el paso 2 y el paso 3 al paso 1 y mezclar bien

- Agregar y suspender Clorhidrato de Cefotiofur estéril y mezclar bien

10

- Completar hasta el volumen final con aceite de semilla de algodón estéril, mezclar y homogeneizar bien

15 Ejemplo 3: Evaluación de la composición y características de vida útil/estabilidad

El estudio reportado implica tres lotes a escala piloto (3.5L-números de lote T1707, T1708, T1709), los cuales fueron producidos utilizando el proceso de fabricación descrito anteriormente. Los lotes producidos fueron después empaquetados en ampolletas de PET transparente de 125mL y las características físicas y químicas se registraron a intervalos regulares según lo recomendado por ACVM.

20

25 Los resultados después de 9-12 meses de

almacenamiento a 25°C/60% HR, 30°C/65% HR y 40°C/75% HR se proporcionan en detalle. Una comparación se proporciona a una composición de Ceftiofur de referencia que fue probada en ampollitas de PET en las mismas condiciones (40°C/75% RH). El programa de estabilidad está en curso y mientras más datos estén disponibles, las autoridades reguladoras serán proporcionadas con las actualizaciones y las recomendaciones apropiadas para su posterior lectura.

Los resultados preliminares muestran que la formulación del Ejemplo 1 tiene características de almacenamiento y características de re-suspendibilidad beneficiosas en ampollitas de PET y es estable al almacenamiento en una amplia variedad de condiciones.

Después de tres meses (a 40°C/75% HR) la composición del Ejemplo 1 mostró una disminución de 0.9% p/v de Ceftiofur (como HCl). El valor de 0.9% p/v se calculó por el % de pérdida media en el agente activo vista en los lotes T1707, T1708 y T1709 en estas condiciones.

Esto es en comparación con la composición de referencia que mostró una disminución de 2.3% p/v de Ceftiofur en el mismo periodo.

Durante un período de prueba más largo, se esperaría que esta diferencia en la estabilidad entre la composición del Ejemplo 1 y la composición de referencia fuera aún mayor.

Esto enfatiza la importancia comercial de la presente invención, ya que la composición del Ejemplo 1 se puede almacenar durante períodos más largos, mientras que se mantiene superior a los requisitos de la etiqueta.

5 El tiempo necesario para volver a suspender el activo agitando la ampollita, después de un almacenamiento a largo plazo de la formulación del Ejemplo 1, fue de menos de 5 segundos. Esto indica que no hubo aglomeración perjudicial incluso después de largos períodos de
10 almacenamiento en ampollitas de PET.

Los lotes fueron evaluados de acuerdo con las siguientes condiciones de prueba:

15

20

Pruebas	Especificaciones
Descripción	Suspensión oleosa homogénea blanquizca. Se separa al no moverse. Se resuspende al agitarse.
Viscosidad	<400 cps @ 20°C (Brookfield)
Densidad Relativa	0.92-0.970g/mL @ 20°C
Contenido de Agua	Menos de 0.3% p/v por Karl Fischer (En fabricación - para propósitos internos)
Ceftiofur (como HCl)	4.75-5.50 % p/v por HPLC (En Fabricación) 4.50-5.50% p/v por HPLC (A expiración)
Esterilidad	Por Método de Filtración de Membrana BP: Sin crecimiento en medio de Tioglicolato de Fluido después de 14 días de incubación a 30-35°C Sin crecimiento en medio de Digestión de Caseína de Soya después de 14 días de incubación a 20-25°C

25

77
76

Análisis de Composición de Prueba

5

Número de Lote: T1707 Condiciones de Almacenamiento:
25°C/60%HR
Tamaño de Lote: 3.5L Embalaje: Ampolletas de 125mL de
PET transparente

10

	Inicial	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad Relativa	0.938	0.938	0.942	0.941	0.942
Viscosidad	100	100	120	95	95
Ceftiofur (como clorhidrato)	5.20	5.20	5.20	5.21	5.21
Contenido de Agua	0.3	-	-	-	-
Esterilidad	Cumple	-	Cumple	-	Cumple

15

Número de Lote: T1707 Condiciones de Almacenamiento:
30°C/65%RH
Tamaño de Lote: 3.5L Embalaje: Ampolletas de 125mL de
PET transparente

20

	Inicial	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad Relativa	0.938	0.938	0.942	0.941	0.942
Viscosidad	100	100	120	95	100
Ceftiofur (como clorhidrato)	5.20	5.21	5.23	5.23	5.22
Contenido de Agua	0.3	-	-	-	-
Esterilidad	Cumple	-	Cumple	-	Cumple

25

78
77

5

Número de Lote: T1707 Condiciones de Almacenamiento:
40°C/75%RH
Tamaño de Lote: 3.5L Embalaje: Ampolletas de 125mL de
PET transparente

10

	Inicial	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad Relativa	0.938	0.940	0.939	0.942	0.941
Viscosidad	100	100	100	120	95
Ceftiofur (como clorhidrato)	5.20	5.11	5.17	5.06	5.00
Contenido de Agua	0.3	-	-	-	-
Esterilidad	Cumple	-	-	-	-

15

Número de Lote: T1708 Condiciones de Almacenamiento:
25°C/60%RH
Tamaño de Lote: 3.5L Embalaje: Ampolletas de 125mL de
PET transparente

20

	Inicial	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad Relativa	0.938	0.938	0.942	0.941	0.942
Viscosidad	100	100	120	95	100
Ceftiofur (como clorhidrato)	5.26	5.27	5.25	5.26	5.27
Contenido de Agua	0.3	-	-	-	-
Esterilidad	Cumple	-	Cumple	-	Cumple

25

79
78

Número de Lote: T1708 Condiciones de Almacenamiento:
25°C/60%RH
5 Tamaño de Lote: 3.5L Embalaje: Ampolletas de 125mL de
PET transparente

10

	Inicial	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad Relativa	0.938	0.939	0.942	0.941	0.942
Viscosidad	105	97.5	110	95	100
Ceftiofur (como clorhidrato)	5.26	5.24	5.27	5.29	5.22
Contenido de Agua	0.3	-	-	-	-
Esterilidad	Cumple	-	Cumple	-	Cumple

15 Número de Lote: T1708 Condiciones de Almacenamiento:
40°C/75%RH
Tamaño de Lote: 3.5L Embalaje: Ampolletas de 125mL de
PET transparente

20

	Inicial	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad Relativa	0.938	0.940	0.939	0.942	0.941
Viscosidad	105	95	100	110	95
Ceftiofur (como clorhidrato)	5.26	5.13	5.20	5.06	5.10
Contenido de Agua	0.3	-	-	-	-
Esterilidad	Cumple	-	-	-	-

25

80
79

Número de Lote: T1709 Condiciones de Almacenamiento:
25°C/60%RH
5 Tamaño de Lote: 3.5L Embalaje: Ampolletas de 125mL de
PET transparente

10

	Inicial	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad Relativa	0.937	0.937	0.942	0.941	0.942
Viscosidad	100	100	110	95	100
Ceftiofur (como clorhidrato)	5.18	5.22	5.17	5.19	5.23
Contenido de Agua	0.2	-	-	-	-
Esterilidad	Cumple	-	Cumple	-	Cumple

15

Número de Lote: T1709 Condiciones de Almacenamiento:
30°C/65%RH
Tamaño de Lote: 3.5L Embalaje: Ampolletas de 125mL de
PET transparente

20

	Inicial	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad Relativa	0.937	0.937	0.942	0.941	0.942
Viscosidad	100	100	110	95	95
Ceftiofur (como clorhidrato)	5.18	5.21	5.20	5.16	5.17
Contenido de Agua	0.2	-	-	-	-
Esterilidad	Cumple	-	Cumple	-	Cumple

25

81
80

Número de Lote: T1709 Condiciones de Almacenamiento:
70°C/75%RH
5 Tamaño de Lote: 3.5L Embalaje: Ampolletas de 125mL de
PET transparente

10

	Inicial	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Densidad Relativa	0.937	0.939	0.938	0.941	0.941
Viscosidad	100	100	100	115	95
Ceftiofur (como clorhidrato)	5.18	5.07	5.15	5.02	4.99
Contenido de Agua	0.2	-	-	-	-
Esterilidad	Cumple	-	-	-	-

Composición de Referencia

15

Composición	Inicial (4°C)	3 Meses a 4°C
Descripción	Suspensión oleosa blancuzca homogénea.	Suspensión oleosa blancuzca homogénea.
Ceftiofur (como clorhidrato)	5.13	5.01

20 Ejemplo 4: Estudios de biodisponibilidad

Se llevaron a cabo estudios en animales para determinar la biodisponibilidad de la formulación 1 cuando se utiliza en cerdos y ganado vacuno. Los resultados
25 demostraron que la formulación 1 es bioequivalente con el

82
81

producto de referencia *Excenel*TM.

Ejemplo 5: Reacción en el sitio de la inyección

5 Los resultados en estudios con animales que
utilizaron la formulación 1, en comparación con el producto
de referencia comercial *Excenel*TM no muestran ninguna
reacción de hinchazón en sitio en cerdos o ganado, ya sea
en la formulación de prueba o de referencia.

10

Ejemplo 6: Estudios de residuos

 Los estudios en animales han demostrado que la
formulación tiene notablemente bajos residuos en el ganado
15 vacuno y cerdos en todos los tejidos. El período de
retención esperado (PR) para la leche cuando se usa en el
ganado es nulo.

 Los aspectos de la presente invención se han
descrito a modo de ejemplo solamente y debe apreciarse que
20 modificaciones y adiciones se pueden hacer a los mismos sin
apartarse del alcance de los mismos tal como se define en
las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación en suspensión para su administración a un animal, la formulación de suspensión
5 incluyendo:

a) al menos un antibiótico de cefalosporina o una sal farmacéuticamente similar del mismo;

b) un aceite; y

c) un disolvente de acetato de glicerol,
10 caracterizada porque el disolvente de acetato de glicerol está incluido en la formulación en el rango de 0.05-5% p/v.

2. La formulación en suspensión de conformidad
15 con la reivindicación 1, caracterizada porque el antibiótico de cefalosporina se selecciona del grupo que consiste de antibióticos de cefalosporina de tercera generación.

3. La formulación en suspensión de conformidad
20 con la reivindicación 2, en donde el antibiótico de cefalosporina es ceftiofur.

4. La formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, caracterizada porque la concentración del antibiótico de
25 cefalosporina está entre 1-30% p/v.

~~84~~
23

5. La formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, caracterizada porque la concentración del antibiótico de cefalosporina está entre 5-6% p/v.

5 6. La formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, caracterizada porque el aceite se selecciona del grupo que consiste de aceite de canola, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete,
10 aceite de sésamo, aceite de soya, aceite de cártamo, aceite de coco, aceite de girasol, aceite de palma, medio monoglicérido, diglicérido y triglicérido de ácido succínico triglicérido de cadena media.

7. La formulación en suspensión de conformidad
15 con la reivindicación 6, caracterizada porque el aceite es aceite de semilla de algodón.

8. La formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, caracterizada porque el disolvente de acetato de glicerol
20 se selecciona del grupo que consiste de acetina, diacetina y triacetina.

9. La formulación en suspensión de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el disolvente de acetato de glicerol es triacetina.

25 10. La formulación en suspensión de conformidad

con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, caracterizada porque el disolvente de acetato de glicerol está incluido en la formulación en el rango de 0.5% p/v.

5 11. La formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, caracterizada porque la formulación incluye un surfactante.

12. La formulación en suspensión de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque el surfactante es mono oleato de sorbitán.

10 13. La formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, caracterizada porque la formulación incluye un agente dispersante.

15 14. La formulación en suspensión de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el agente dispersante es fosfatidilcolina hidrogenada.

20 15. Un recipiente que incluye una cantidad de formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, caracterizado porque el recipiente está hecho sustancialmente de PET (tereftalato de polietileno).

25 16. Un método para la administración de una formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, a un animal para el tratamiento o prevención de una infección bacteriana o las

86
75

condiciones resultantes.

17. El método de la reivindicación 16, caracterizado porque la formulación en suspensión se administra a una tasa de entre 0.5 a 5 mg/kg de animal/día.

5 18. El uso en la fabricación de un medicamento que incluye una formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para el tratamiento o prevención de una infección o condición bacteriana en un animal.

10 19. El uso de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque la infección o condición bacteriana a ser tratada o prevenida es enfermedad respiratoria bacteriana bovina, enfermedad respiratoria bacteriana porcina, pie podrido o metritis.

15 20. Un método para la preparación de una formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque el método incluye los pasos de:

20 (a) añadir una cantidad de un aceite a un primer recipiente,

(b) añadir una cantidad de un aceite a un segundo recipiente y el calentamiento a una temperatura entre la temperatura ambiente y 100°C;

25 (c) añadir una cantidad de un agente dispersante al segundo recipiente;

87
26

(d) añadir una cantidad de un surfactante a un tercer recipiente;

(e) añadir el disolvente de acetato de glicerol al tercer recipiente;

5 (f) mezclar el contenido del primero, el segundo y el tercer contenedor;

(g) añadir el antibiótico de cefalosporina usado para mezclar su contenido; y

10 (h) opcionalmente, mezclar hasta un volumen deseado con un aceite.

21. Un método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque el paso de calentamiento en (b) comprende el calentamiento del aceite
15 a entre 15-90°C.

22. Un método de conformidad con la reivindicación 20 o la reivindicación 21, caracterizado porque la mezcla resultante del paso b) es incubada durante entre 5 minutos y 60 minutos.

20 23. Una formulación en suspensión como se describe aquí y con referencia al Ejemplo 1 en la sección de Mejores Modos.

24. Un método de fabricación de la formulación en suspensión como se describe aquí y con referencia al
25 Ejemplo 2 en la sección de Mejores Modos.

RESUMEN

Una formulación en suspensión para su administración a un animal, la formulación en suspensión
 5 incluyendo: al menos un antibiótico de cefalosporina o una sal farmacéuticamente similar de la misma; un aceite; y un disolvente de acetato de glicerina.

~~88~~
 87

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0064751

Bogotá D.C., Junio 18 de 2014 - 14:02:37

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	648613221	18/06/2014	9.448.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-158889-00000-0000

Fecha: 2014-07-22 16:08:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 98

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

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

Junio 18 de 2014 - 14:02:40

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0076244

Bogotá D.C., Julio 21 de 2014 - 09:34:55

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	40189	11/04/2014		31.000.00
RECIBO DE CA	999999999	40190	11/04/2014		31.000.00
RECIBO DE CA	999999999	56301	28/05/2014		93.000.00
RECIBO DE CA	999999999	74197	15/07/2014		93.000.00
RECIBO DE CA	999999999	74198	15/07/2014		93.000.00
RECIBO DE CA	999999999	74199	15/07/2014		93.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

14 50005-01-01 SOLICITUDES

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

31.000.00

434.000.00

\$434.000.00

SON: **CUATROCIENTOS TREINTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-158889- -00000-0000

Fecha: 2014-07-22 16:08:12

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 98

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

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

Julio 21 de 2014 - 09:34:56

90

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

90

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:	(22) Fecha de solicitud:								
(51) Clasificación Internacional:									
(71) Solicitante(s) BAYER NEW ZEALAND LIMITED									
(72) Inventor(es): AL ALAWI, Fadil; NANJAN, Karthigeyan									
(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS									
<table style="width: 100%;"><tr><td style="width: 33%;">Prioridad</td><td style="width: 33%;">(31) No. Prioridad</td><td style="width: 33%;">32) Fecha</td><td style="width: 33%;">(33) País</td></tr><tr><td></td><td style="text-align: center;">597389</td><td style="text-align: center;">2011/12/23</td><td style="text-align: center;">NZ</td></tr></table>		Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País		597389	2011/12/23	NZ
Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País						
	597389	2011/12/23	NZ						
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 23/07/2014	(87) Publicación internacional:								
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT	Fecha: 27/06/2013								
Fecha de presentación de la solicitud: 21/12/2012	No. Publicación WO2013/095166A1								
No. de solicitud PCT/NZ2012/000245									

(54) Título: **FORMULACIONES DE ANTIBIÓTICOS**

(57) Resumen: Una formulación en suspensión para su administración a un animal, la formulación de suspensión incluyendo:

a) al menos un antibiótico de cefalosporina o una sal farmacéuticamente similar del mismo; b) un aceite; y c) un disolvente de acetato de glicerol, caracterizada porque el disolvente de acetato de glicerol está incluido en la formulación en el rango de 0.05-5% p/v.

CONTINUA AL RESPALDO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

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

(72) Inventor(es) **AL ALAWI, Fadil; NANJAN, Karthigeyan**

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

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		597389		2011/12/23		NZ

(85) Fecha inicio fase nacional: **23/07/2014**

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

Fecha de presentación de la solicitud: **21/12/2012**

No. de solicitud **PCT/NZ2012/000245**

Publicación internacional

Fecha: **27/06/2013**

Fecha (dd/mm/aa)

N° publicación: **WO2013/095166 A1**

(54) Título: **FORMULACIONES DE ANTIBIÓTICOS**

93
92

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) Pais Prioridad 597389 2011/12/23 NZ		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) BAYER NEW ZEALAND LIMITED (72) Inventor(es) AL ALAWI, Fadil NANJAN, Karthigeyan (74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 23/07/2014 Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 21/12/2012 No. de solicitud PCT/NZ2012/000245		(87) Publicación Internacional 27/06/2013 (dd/mm/aa) N° publicación: WO2013/095166 A1	
(54) Título: FORMULACIONES DE ANTIBIÓTICOS			

Resumen

Una formulación en suspensión para su administración a un animal, la formulación de suspensión incluyendo:

- a) al menos un antibiótico de cefalosporina o una sal farmacéuticamente similar del mismo;
- b) un aceite; y
- c) un disolvente de acetato de glicerol,

caracterizada porque el disolvente de acetato de glicerol está incluido en la formulación en el rango de 0.05-5% p/v.

MDE



Mario Delgado Echeverri e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

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

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

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

Sincerely,

1000204812497 *Auckland*
ID Card No. issued in

Patricia Castle
Managing Director
Bayer New Zealand Limited

Atentamente se dirige a Usted _____

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

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

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

Atentamente,

C.C.

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

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

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

97
95

Atentamente,

(Firmado)

Número de identificación 1000204812491 expedido en Auckland

Patricia Castle

Director General

Bayer New Zealand Limited

98
96

ASSIGNMENT BY THIS AGREEMENT

CESIÓN POR EL PRESENTE CONTRATO

Assignor: Fadil Al ALAWI
Karthigeyan NANJAN

Cedente:

addressed at c/o 3 Argus Place, Auckland 0627, New Zealand

Domiciliado en:

assign (s) sell (s) and transfer (s) in whole ownership and dominion to:

cede (n), vende (n) y transfiere (n) en toda propiedad y dominio a

Assignee: Bayer New Zealand Limited

Cesionario:

Addressed at: 3 Argus Place, Auckland 0627, New Zealand

Domiciliado en:

All the rights, titles and interests on the following industrial property rights: an invention entitled "Antibiotic Formulations"

Todos los derechos, títulos e intereses correspondientes a los siguientes privilegios de propiedad industrial:

The price of this transfer is the amount of:
USD One Dollar

El precio de esta transferencia es la cantidad de:

Freely fixed by the parties and already received by the assignor.

Libremente fijado por las partes y ya recibido por la parte cedente.



Signature of the Assignee
Bayer New Zealand Limited

Firma del cesionario



Signature of the Assignor
Fadil Al ALWAI

Firma del cedente



Signature of the Assignor
Karthigeyan NANJAN

99
97

CESIÓN POR EL PRESENTE CONTRATO

Nosotros, los suscritos:

1. Fadil AI ALAWI
2. Karthigeyan NANJAN

Dirección:

1. C/o 3 Argus place, Auckland 0627, Nueva Zelanda

Cede, vende y transfiere en toda propiedad y dominio a:

Cedente: BAYER NEW ZEALAND LIMITED

Domiciliado en: 3 Argus Place, Auckland 0628, Nueva Zelanda

Todos los derechos, títulos e intereses correspondientes a los siguientes privilegios de propiedad Industrial: "FORMULACIONES DE ANTIBIOTICOS".

El precio de esta transferencia es la cantidad de: Un dólar.

Libremente fijado por las partes y ya recibido por la parte cedente.

(Firmado)

Firma del cesionario

BAYER NEW ZEALAND LIMITED

(Firma)

Firma del cedente

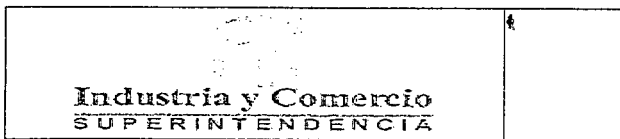
Fail Al Alwai

(Firma)

Firma del cedente

Karthigeyan NANJAN

100
98



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-158889-00000-0000

Fecha: 2014-07-22 16:08:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 99

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐	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
CONSULTA DE DOCUMENTOS**

PAGINA SIN DIGITALIZAR