

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 882 578**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 31/70** (2006.01)

**A61K 31/7052** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2016 PCT/US2016/036936**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2016 WO16201259**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2016 E 16808396 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.05.2021 EP 3307275**

54 Título: **Formulaciones antibióticas inyectables y uso de las mismas**

30 Prioridad:

**10.06.2015 US 201562173850 P**

**11.03.2016 US 201662307284 P**

**23.03.2016 US 201662312382 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.12.2021**

73 Titular/es:

**PIEDMONT ANIMAL HEALTH, LLC (100.0%)  
204 Muirs Chapel Road, Suite 200  
Greensboro, NC 27410, US**

72 Inventor/es:

**HEPLER, DOUGLAS, I.;  
PAULSEN, NEIL, E.;  
DEMPSEY, GAIL, L.;  
DANIEL, MICHAEL, S.;  
TOMLINSON, TIFFANY, G. y  
PETZOLD, RAY**

74 Agente/Representante:

**SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio**

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 882 578 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones antibióticas inyectables y uso de las mismas

5 Antecedentes de la invención

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

10 Esta modalidad reivindica el beneficio de prioridad bajo 35 U.S.C §119 (e) de número de serie de EE.UU. 62/173,850, presentada el 10 de junio de 2015, número de serie de EE.UU. 62/307,284, presentada el 11 de marzo de 2016, y número de serie de EE.UU. 62/312,382, presentada el 23 de marzo de 2016.

Campo de la invención

15 La invención se refiere en general a formulaciones de antibióticos inyectables y más específicamente a una formulación de un compuesto macrólido antibiótico de baja toxicidad.

Información de contexto

20 La presente invención se basa en el descubrimiento fundamental de composiciones que contienen un compuesto activo macrólido antibiótico, es decir azitromicina, formulado para inyección en sujetos pequeños (aproximadamente 50 kg (100 libras) o menos), tales como felinos. Las formulaciones de la invención permiten un tratamiento eficaz de infecciones con una toxicidad sorprendentemente menor que otras formulaciones de macrólido disponibles.

25 Los veterinarios usan azitromicina para tratar una variedad de infecciones bacterianas en sujetos veterinarios tales como perros y gatos, que incluyen *streptococos*, *estafilococos*, *bartonella henselae*, algunas especies de *clamidia*, *haemophilus spp*, *mycoplasma spp*, *borrelia burgdorferi* y otras. El mecanismo de acción de la azitromicina es la unión al sitio P de la subunidad ribosómica 50S de aquellos microorganismos que son susceptibles a ella, que interrumpe así la síntesis de proteínas dependiente de ARN del microorganismo. Es un antibiótico macrólido semisintético derivado de la eritromicina. La azitromicina es una opción más popular que la eritromicina en el tratamiento de perros  
30 y gatos porque tiene una vida media más larga y se absorbe mejor por ambas especies.

Sin embargo, existen posibles efectos secundarios comunes asociados con los macrólidos tales como la azitromicina, incluidos problemas gastrointestinales como malestar abdominal, vómitos y diarrea. El angioedema y la ictericia  
35 también pueden ser el resultado de tomar estos fármacos. Los efectos secundarios potenciales más graves pueden incluir arritmia cardíaca, taquicardia ventricular y problemas con la función renal y hepática.

El fármaco es particularmente problemático para su uso en gatos. La azitromicina, en particular, se elimina muy lentamente del tejido felino, lo que da como resultado esquemas de dosificación que son muy convenientes, pero un mayor riesgo de toxicidad y efectos adversos en los gatos. Dada la amplia utilidad de la azitromicina para el tratamiento de diversas infecciones, existe la necesidad de composiciones que contengan azitromicina que sean al menos igual de potentes y eficaces pero que tengan una menor toxicidad, especialmente en felinos.

45 El documento WO 2005/044254 divulga una composición inyectable que comprende una combinación de azitromicina y flunixinina.

Resumen de la invención

50 En el presente documento se proporciona una composición que comprende:

(i) un macrólido hidratado, en donde el macrólido es azitromicina;

(ii) al menos un disolvente adecuado, que comprende al menos un disolvente adecuado de 20 a 60 % p/p de triglicéridos caprílicos o caprílicos/cápricos y 23 a 70 % p/p de triacetina; y

55 (iii) un excipiente; en donde la composición es una solución no acuosa para inyección.

En algunos aspectos, la composición comprende además aceite de ricino, como KALLIPHOR™ HS15 o RH 40™. En ciertos aspectos, el macrólido está presente en una cantidad de aproximadamente 7,0 % p/p.

60 En el presente documento también se proporciona la composición para su uso en el tratamiento de una infección en un animal o un sujeto humano pequeño, generalmente de aproximadamente 50 kg (100 libras) o menos peso, con una única inyección de una composición de la invención, que requiere solo una dosis en una inyección única para la resolución de la infección hasta el 100 %. No se debe requerir una dosis adicional para la infección tratada (aunque, por supuesto, es posible volver a administrar la dosis si ocurre una infección separada).

65

El animal puede ser un felino, que incluye, entre otros, un gato doméstico. En algunos aspectos, se coadministra un antibiótico adicional con las composiciones proporcionadas en el presente documento. En otros aspectos, las composiciones se administran mediante la inyección al felino para el tratamiento de una infección.

## 5 Descripción detallada de la invención

Se aplican los siguientes términos, definiciones y abreviaturas. Las abreviaturas usadas en el presente documento tienen su significado convencional dentro de las técnicas química y biológica.

10 El término "paciente" se refiere a organismos que se van a tratar mediante los métodos de la divulgación. Tales organismos incluyen, pero no se limitan a, felinos tales como gatos domésticos. En el contexto de la divulgación, el término "sujeto" generalmente refiere a un individuo que recibirá o que ha recibido el tratamiento descrito a continuación (por ejemplo, administración de los compuestos de la divulgación y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales).

15 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto o composición farmacéutica que provocará la respuesta biológica o médica de un paciente o tejido que busca el investigador, veterinario, médico u otro clínico.

20 Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

Los términos "administración de" y/o "administrar un" compuesto deben entenderse que significan proporcionar un compuesto de la divulgación o composición farmacéutica al sujeto que necesita tratamiento.

25 La divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto activo, es decir, azitromicina. La azitromicina está hidratada; por ejemplo, una forma monohidratada o dihidratada de la molécula.

30 Los compuestos de la divulgación también pueden formularse como composiciones terapéuticas como formas naturales o de sal. Las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de bases (formadas con carboxilo libre u otros grupos aniónicos), que pueden derivarse de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio o férrico, y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, 2-etilamino-etanol, histidina, procaína y similares. Tales sales también se pueden formar como sales de adición de ácido con cualquier grupo catiónico libre y generalmente se formarán con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como acético, cítrico, *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, oxálico, tartárico, mandélico y similares. Las sales de la divulgación incluyen sales de amina formadas por la protonación de un grupo amino con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Las sales de la divulgación también pueden incluir sales de amina formadas por la protonación de un grupo amino con ácidos orgánicos adecuados, tales como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido acético y similares.

40 Los excipientes adicionales que se contemplan para su uso en la práctica de la divulgación son los disponibles para los expertos en la técnica, por ejemplo, los que se encuentran en la Farmacopea de los Estados Unidos Vol. XXII y Formulario Nacional Vol. XVII, Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos, Inc., Rockville, Md. (1989). Además, los polimorfos, hidratos y solvatos de los compuestos se incluyen en la divulgación, los hidratos se prefieren particularmente. Cabe señalar que, si bien las moléculas de hidrato contribuirán con agua a la composición farmacéutica, lo más preferente es que no se incluya ninguna otra fuente de agua.

50 Las composiciones farmacéuticas divulgada administradas por vía parenteral, tal como mediante técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intracisternal (por ejemplo, como soluciones no acuosas inyectables estériles); en formulaciones de unidades de dosificación que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. La administración será por inyección o infusión; por ejemplo, por vías de administración intravenosa, subcutánea o intramuscular.

55 Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta modalidad solos o en combinación con otros agentes, por ejemplo, antiinflamatorios, analgésicos, otros antibióticos, antifúngicos, antivirales y otros componentes farmacéuticamente activos, aunque la composición es eficaz contra la infección con una azitromicina hidratada como único agente activo presente.

60 La composición puede presentarse convenientemente en forma de unidad de dosificación y puede prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan mediante la asociación uniforme e íntima del ingrediente activo con un vehículo adecuado para su uso en una inyección. En la composición farmacéutica, el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o el estado de las enfermedades.

65

Las composiciones farmacéuticas están preferentemente en forma de una solución oleaginosa inyectable estéril. La composición se puede formular de acuerdo con la técnica conocida con el uso de aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente, sin incluir el agua. El disolvente usado en la suspensión es preferentemente uno que sea miscible con un tensioactivo triglicérido de cadena media, preferentemente un triglicérido C8.

El disolvente comprende triacetina (triacetato de glicerilo o triacetato de glicerol) en una cantidad de 23 a 70 %, 30 a 60 %, 40 a 55 %, 34 a 45 % y preferentemente aproximadamente 38,0 % p/p y caprílico/cáprico (C10 y/o C8) triglicéridos o triglicéridos caprílicos (C8), con la máxima preferencia un triglicérido C8. El disolvente de triglicéridos está presente en una cantidad del 20 al 60 %, del 40 al 55 % y preferentemente de aproximadamente el 54,0 % p/p. Otros disolventes adecuados pueden ser alcohol bencílico, 2-etoxi (2-etoxi) etanol, oleato de etilo, acetato de etilo, etanol, benzoato de etilo, benzoato de bencilo, 2-pirrolidona, DMSO y 2-metil-2pirrolidona y 2-pirrolidona.

La composición incluye con la máxima preferencia al menos un disolvente y un tensioactivo; con la máxima preferencia, triacetina y un triglicérido C8. En algunos aspectos, la composición comprende un tensioactivo tal como aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado, tal como KALLIPHOR™ HS15 o RH 40 o TPGS, polisorbato (por ejemplo, 20 y 80) o lecitén. No se forma depósito en la composición de la invención.

La formulación también puede contener otros ingredientes inertes tales como antioxidantes o conservantes. Se pueden añadir a la presente formulación antioxidantes tales como galato de propilo, BHA (hidroxi anisol butilado), BHT (hidroxitolueno butilado) monoioglicerol, citrato de trietilo, ácido cítrico, TBHQ (terc-butyl hidroquinona) y similares. Los antioxidantes se añaden generalmente a la formulación en cantidades de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 2,0 % (p/v). Los conservantes tal como los parabenos (metilparabeno y/o propilparabeno) se usan de forma adecuada en la formulación en cantidades que varían de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,0 p/v.

La formulación de la presente invención se puede preparar mediante la adición de una dispersión de aceite de ricino hidrogenado en monoglicéridos acetilados, dicaprilatos/dicapratos de propilo o triglicéridos caprílico/cáprico a una solución que comprende el agente terapéutico. Dado que la formulación está destinada a inyección, es conveniente esterilizarla. Sorprendentemente, la esterilización por calor puede usarse en la elaboración de las formulaciones de la invención sin afectar adversamente la estabilidad o potencia del agente terapéutico macrólico.

En los métodos descritos en el presente documento, un nivel de dosificación apropiado será generalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg, tal como, por ejemplo, de 0,25 a aproximadamente 15 mg/kg por día, tal como de 2,5 a aproximadamente 14 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosis puede ser de 0,25 a 0,5, de 0,25 a 14 mg/kg, de 7 a 10 mg/kg (incluidas todas las dosis intermedias, tales como 7,1, 7,2, 7,3, etc. mg/kg) y preferentemente aproximadamente 7 mg/kg, todo en una sola forma de inyección. En esta forma, los compuestos solo necesitan administrarse mediante una única inyección, una vez durante un ciclo completo de tratamiento para resolver clínicamente una infección hasta una eliminación del 100 %.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente en particular pueden variar y dependerán de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el paciente que se somete a la terapia.

#### Ejemplo 1

##### Eficacia y seguridad

Este estudio evaluó la eficacia y seguridad de campo de una sola inyección de una formulación de azitromicina con triglicéridos para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos (abscesos) en gatos.

Se inscribieron veintidós (22) gatos en el estudio en 2 sitios de estudio. Los 22 gatos se trataron con el producto veterinario en investigación (PIV) y 20 se incluyeron en la evaluación de eficacia.

Los gatos inscritos en el estudio se llevaron a la clínica con infecciones de la piel y los tejidos blandos. El día 0, se realizó un examen físico, que incluyó la asignación de la puntuación clínica de la herida que debía ser un mínimo de 5, con una puntuación mínima de exudado de 2. Se obtuvo un hisopado de la herida (después de la punción para abscesos cerrados) y se envió al laboratorio contratado preferido de cada investigador para el cultivo bacteriano. Se permitieron los procedimientos de manejo de heridas después de la recolección de hisopados, pero los únicos agentes de limpieza permitidos eran solución salina o agua corriente. Se recolectaron muestras de sangre y suero, y se realizaron análisis de hematología y química del suero en la clínica.

A los gatos se les administró una inyección subcutánea de aproximadamente 7 mg/kg de una composición que consistía en 7 % de azitromicina DH (dihidratada), 54 % de triglicéridos caprílicos (C8), 38 % de triacetina y 1 % de KOLLEPHOR™ HS-15, momento en el que se hicieron las observaciones del dolor por inyección:

5

Tabla de dosificación

Peso (kg)	Peso (lb)	Volumen de inyección (mL)	Tasa de dosis (mg/kg)
≥ 1,5 y ≤ 2,0	> 3,3 y ≤ 4,4	0,2	7,0 – 9,3
> 2,0 y ≤ 3,0	> 4,4 y ≤ 6,6	0,3	7,0 -1 0,0
> 3,0 y ≤ 4,0	> 6,6 y ≤ 8,8	0,4	7,0 – 9,0
> 4,0 y ≤ 5,0	> 8,8 y ≤ 11,0	0,5	7,0 – 8,5
> 5,0 y ≤ 6,0	> 11,0 y ≤ 13,2	0,6	7,0 – 8,2
> 6,0 y ≤ 7,0	> 13,2 y ≤ 15,4	0,7	7,0 – 8,0
> 7,0 y ≤ 8,0	> 15,4 y ≤ 17,6	0,8	7,0 – 7,9
> 8,0 y ≤ 9,0	> 17,6 y ≤ 19,8	0,9	7,0 – 7,8
> 9,0 y ≤ 10,0	> 19,8 y ≤ 22,0	1,0	7,0 – 7,7

Las observaciones se realizaron cada hora durante las primeras 4 horas después de la inyección, y se obtuvieron una observación del lugar de la inyección y la temperatura a las 4 horas después de la inyección. Aproximadamente 24 horas después de la inyección, se llevó a cabo otra evaluación de la temperatura y el lugar de la inyección.

10 En la visita del estudio provisional el día 7 ( $\pm 2$ ), se asignó una puntuación clínica de la herida y se examinó el lugar de la inyección en busca de anomalías. En la visita final el día 14 ( $\pm 2$ ), se realizó un examen físico, se asignó una puntuación clínica de la herida y se evaluó el lugar de la inyección en busca de anomalías. Además, se recolectaron muestras de sangre y suero para un análisis final de hematología y química del suero.

15 Un caso exitoso se definió como un gato con una puntuación de herida final de 1 para al menos dos de las tres variables, y una mejoría de al menos 1 o una puntuación de 1 en la tercera variable. Dado que todos los casos tuvieron éxito, no se obtuvieron muestras de hisopado del día 14 para el cultivo.

20 Basado en las puntuaciones clínicas de la herida, 20 de los 20 gatos en el análisis de eficacia se consideraron casos exitosos, lo que resultó en una eficacia del 100 %.

ID del caso	Puntuación D0	Puntuación D7	Puntuación D14	Día 0 de Cultivo	Día 14 de Cultivo
ROB01	7	4	3	Especies de <i>Pasteurella</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Citrobacter freundii</i> y especies de <i>Pseudomonas</i>	NA
ROB02	8	3	3	Especies de <i>Pasteurella</i>	NA
ROB03	7	3	3	Especies de <i>Pasteurella</i> y bacilos gramnegativos no entéricos	NA
ROB04	7	3	3	Especies de <i>Pasteurella</i> y <i>Staphylococcus schleiferi</i>	NA
ROB05	9	3	3	Especies de <i>Pasteurella</i>	NA
ROB06	9	3	3	Especies de <i>Pasteurella</i>	NA
ROB07	7	3	3	Especies hemolíticas de <i>Staphylococcus</i> y <i>Serratia fonticola</i>	NA
ROB08	9	3	3	Especies de <i>Pasteurella</i>	NA
ROB09	7	4	3	<i>Pasteurella multocida</i> , <i>Streptococcus sp.</i> , alfa-hemolítico y especies de <i>Pasteurella</i>	NA
ROB10	7	3	3	Especies de <i>Pseudomonas putida</i> y <i>Pasteurella</i>	NA
ROB11	7	3	3	Especies de <i>Pasteurella</i> y bacilos gramnegativos no entéricos	NA
ROB12	9	4	3	Especies de <i>Pasteurella</i> y bacilos gramnegativos no entéricos	NA
SIF01	7	3	3	Anaerobio fusiforme grampositivo	NA
SIF02	6	3	3	Sin patógenos aislados	NA
SIF03	9	3	3	<i>Staphylococcus aureus</i>	NA
SIF04	9	3	3	<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo y bacilos anaeróbicos grampositivos y negativos variables	NA
SIF05	9	3	3	<i>Staphylococcus sp.</i> coagulasa negativo.	NA
SIF06	9	3	3	Bacilos gramnegativos	NA

Ejemplo II

Prueba de dosis

- 5 La dosis de sustancia activa descrita en el Ejemplo I se redujo a la mitad para determinar si se podía lograr la eficacia a una concentración de dosis más baja. En particular, este estudio evaluó la seguridad y eficacia de una sola administración de una formulación inyectable de azitromicina (PIV) para el tratamiento de infecciones cutáneas (heridas y abscesos) en gatos cuando se administra en dos niveles de dosis en comparación con un control negativo de solución salina estéril (CVP).
- 10 Se inscribieron veintiún (21) gatos en el estudio en 2 sitios de estudio. Siete (7) gatos se trataron con IVP a una tasa de dosis de 7 mg/kg (Grupo C), 7 gatos se trataron con IVP a una tasa de dosis de 3,5 mg/kg (Grupo B) y 7 gatos se trataron con el CVP (Control, Grupo A). Los 21 gatos se incluyeron en la evaluación de seguridad, mientras que 18 se incluyeron en la evaluación de eficacia.
- 15 Los gatos inscritos en el estudio se llevaron a la clínica con infecciones de la piel. El día 0, se realizó un examen físico, que incluyó la asignación de una puntuación clínica de la herida basada en la hinchazón, el dolor y el exudado. Para su inclusión en el estudio, la puntuación clínica de la herida tenía que ser un mínimo de 5, con una puntuación mínima de exudado de 2. Se obtuvo un hisopado de la herida (después de la punción para abscesos cerrados) y se envió al laboratorio contratado preferido de cada investigador para el cultivo bacteriano. Se permitieron los procedimientos de manejo de heridas después de la recolección de hisopados, pero los únicos agentes de limpieza permitidos eran solución salina o agua corriente.
- 20

Los gatos recibieron la dosis mediante inyección subcutánea y se registró el lugar de la inyección. En la primera visita del estudio provisional el día 3 (-1 día), se realizó un examen físico, se asignó una puntuación clínica y se examinó el lugar de la inyección en busca de anomalías. Si no hubo mejoría en la puntuación clínica, o si la puntuación de exudado fue 3 (exudado purulento presente), el gato se retiró del estudio y se recolectó una muestra de hisopado para cultivo bacteriano.

En la segunda visita del estudio provisional el día 7 ( $\pm$  1 día), se realizó un examen físico, se asignó una puntuación clínica y se examinó la inyección para detectar anomalías. Si el caso fue un fracaso del tratamiento basado en la puntuación clínica (éxito = puntuación clínica final de 1 para al menos dos de las tres variables, y una mejoría de al menos 1 o una puntuación de 1 en la tercera variable en comparación con el Día 0 puntuación clínica), se retiró del estudio y se recolectó una muestra de hisopado para cultivo bacteriano.

Para los gatos que tuvieron éxito en el tratamiento el día 7, se realizó una visita final del estudio el día 14 ( $\pm$  2 días). Se asignó una puntuación clínica y, dado que no hubo casos con reincidencia, no se recolectaron muestras de hisopados finales el día 14 para cultivo bacteriano.

Basado en las puntuaciones clínicas de la herida, 6 de los 6 gatos del Grupo C se consideraron casos exitosos; 6 de los 7 gatos del grupo B se consideraron casos exitosos; y 2 de 5 gatos del Grupo A se consideraron casos exitosos. Por tanto, la eficacia para la dosis de azitromicina 7 mg/kg fue del 100,0 % frente a una eficacia del 85,7 % para la dosis de 3,5 mg/kg y una eficacia del 40,0 % para el grupo de control.

### Ejemplo III

#### Evaluación de toxicidad

Se evaluaron los niveles de dosis de control, 7 mg/kg Uno (Día 0) y 35 mg/kg Uno (Día 0) del ingrediente activo azitromicina preparado en la composición del Ejemplo I para detectar reacciones adversas en felinos.

Los gatos recibieron a dosis como se describió en los Ejemplos anteriores mediante inyección subcutánea (SQ) en el área dorsocapular derecha. Los lugares de inyección se evaluaron una vez en aclimatación, cuatro horas después de la dosificación y una vez al día desde el día 1 al 7. La temperatura rectal se tomó cuatro horas después de la dosificación, una vez al día después de la dosificación, luego se interrumpió a los tres días después de la dosificación, ya que la temperatura rectal se mantuvo dentro de los intervalos de referencia de la instalación de prueba. Se recolectó sangre para patología clínica (hematología y química clínica) de todos los gatos en los días de estudio -7, 3 y 7. Se obtuvieron electrocardiogramas estándar de seis derivaciones y de tira de ritmo (ECG) de cada gato una vez durante la aclimatación, el día 0 dos horas después de la dosificación, el día 1 a 24 horas después de la dosificación y luego el día 7.

Los gatos se mantuvieron en buen estado de salud general durante todo el estudio. Todos los eventos adversos (EA) observados durante el estudio fueron no graves y autolimitados. Los EA relacionados con la administración del artículo de prueba fueron los siguientes: No se observaron eventos adversos graves. No hubo observaciones de eritema, calor o hinchazón en los lugares de inyección. Se observó que un gato del grupo T5 presentaba dolor a las 4 h posteriores a la administración. El sitio no era doloroso en la siguiente observación programada.

Se observaron anomalías menores en los parámetros químicos y hematológicos del suero. Las elevaciones observadas en la creatinina fosfoquinasa y la lactato deshidrogenasa fueron consistentes con el estrés de manipulación durante la recolección de sangre. Se observó que varios otros parámetros de química clínica estaban fuera de los intervalos de referencia de las instalaciones de prueba en varios gatos durante el estudio. Ninguna de estas anomalías fue de interés clínico o toxicológico.

El cardiólogo revisó las electrocardiografías y estas no mostraron evidencias de patología cardíaca. Dos gatos tenían anomalías menores en el ECG. Un gato del grupo T1 tuvo múltiples contracciones ventriculares prematuras; y un gato del grupo T5 tenía arritmia sinusal con frecuentes latidos de escape. Ambos se observaron en el ECG del día 7. No se observaron anomalías cardiovasculares en el examen físico de ninguno de los gatos durante la aclimatación ni durante el estudio. Dada la falta de otros signos clínicos de enfermedad cardíaca y la naturaleza aislada de estos hallazgos, no tienen relevancia clínica o toxicológica y, por lo tanto, no están relacionados con la administración del artículo de prueba.

Las temperaturas rectales se mantuvieron dentro de los intervalos de referencia de las instalaciones de prueba durante todo el estudio. El grupo de dosis no tuvo ningún efecto sobre la química clínica, la hematología, el ECG, la temperatura rectal, el examen físico, el peso corporal y los resultados del consumo de alimentos.

En conclusión, la inyección de azitromicina al 7 %, cuando se administró por vía subcutánea en gatos 1 y 5 veces la dosis propuesta en la etiqueta frente a un control de placebo, no se asoció con ningún efecto clínico o toxicológico relevante en la química clínica, hematología, ECG, temperatura rectal o consumo de alimentos.

Aunque la invención se ha descrito con referencia a la descripción anterior, se entenderá que la invención está limitada únicamente por las siguientes reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición, que comprende:
  - 5 (i) un macrólido hidratado, en donde el macrólido es azitromicina;
  - (ii) al menos un disolvente adecuado, que comprende al menos un disolvente adecuado de 20 a 60 % p/p de triglicéridos caprílicos o caprílicos/cápricos y 23 a 70 % p/p de triacetina; y
  - (iii) un excipiente;
- 10 en donde la composición es una solución no acuosa para inyección.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde la azitromicina está presente en una cantidad de aproximadamente 7,0 % p/p.
- 15 3. La composición de la reivindicación 1, en donde la triacetina está presente en una cantidad de aproximadamente 38,0 % p/p.
4. La composición de la reivindicación 1, que comprende además un tensioactivo, en donde opcionalmente el tensioactivo es aceite de ricino, en donde opcionalmente el aceite de ricino comprende KALLIPHOR™ HS15 (15-hidroxiestearato de polietilenglicol).
- 20 5. La composición de la reivindicación 1, en donde los triglicéridos caprílicos o caprílicos/cápricos están presentes en una cantidad de aproximadamente 54,0 % p/p.
- 25 6. Una composición para su uso en el tratamiento de una infección en un sujeto que pesa menos de aproximadamente 50 kg (100 libras), que comprende administrar una composición de la reivindicación 1.
7. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende además administrar un antibiótico adicional en combinación con la composición de la reivindicación 1.
- 30 8. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el sujeto es un felino.
9. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la composición se administra mediante inyección.
- 35 10. La composición de la reivindicación 1, que comprende aproximadamente 54,0 % p/p de triglicéridos caprílicos; aproximadamente 38,0 % p/p de triacetina; KALLIPHOR™ HS15 (15-hidroxiestearato de polietilenglicol); y aproximadamente 7,0 % p/p de azitromicina dihidratada.