

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 432**

51 Int. Cl.:
A61K 31/70 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04078178 .3**
96 Fecha de presentación: **04.09.1998**
97 Número de publicación de la solicitud: **1510214**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.03.2005**

54 Título: **8A-AZALIDAS COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS VETERINARIOS.**

30 Prioridad:
10.09.1997 US 58329 P
20.03.1998 GB 9806029

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.03.2012

73 Titular/es:
MERCK SHARP & DOHME CORP.
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065, US

72 Inventor/es:
Kropp, Helmut;
Farrington, Daniel O.;
Clark, Jeffrey N.;
Ratcliffe, Jeffrey W. y
Wilkening, Robert D.

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 376 432 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

8a-azalidas como agentes antimicrobianos veterinarios

Sumario de la invención

5 La presente invención proporciona composiciones para el tratamiento o la prevención de infecciones respiratorias o entéricas bacterianas en animales de ganado de acuerdo con la reivindicación 1 o 2.

Antecedentes de la invención

10 La morbilidad y la mortalidad asociadas a las infecciones respiratorias y entéricas bacterianas en el ganado representan una pérdida económica importante para la industria ganadera. En el ganado bovino, en especial en los animales jóvenes, el estrés como resultado de destete, transporte, deshidratación, alteración o privación de la dieta puede dar lugar a que los animales se vuelvan sumamente susceptibles a las infecciones respiratorias bacterianas, en especial si los animales se alojan en unos establos en condiciones de hacinamiento o poco ventilados. Los patógenos bacterianos principales causantes de las infecciones respiratorias bovinas son *Pasteurella haemolytica*, *P. multocida*, *Haemophilus somnus* y *Mycoplasma spp.* En los cerdos, las infecciones respiratorias a las que dan lugar *Pasteurella multocida* o *Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Mycoplasma spp.* se asocian a unas pérdidas considerables en algunas piaras. Los organismos causantes más comunes de las enfermedades entéricas en el ganado bovino y porcino son *Escherichia coli*, *Treponema hyodysenteriae* y *Salmonella spp.*

15 Los productos antimicrobianos terapéuticos actuales frente a las infecciones respiratorias y entéricas en el ganado incluyen un grupo diverso de productos antiguos, efectivos frente a un amplio espectro de agentes infecciosos, siendo las más notables de entre este grupo las tetraciclinas; y un grupo de productos que se ha introducido recientemente, indicado principalmente para el tratamiento de las enfermedades respiratorias bovinas, tal como las quinolonas (danofloxacina, enrofloxacin), cefalosporinas (cefquinoma, ceftiofur), macrólidos (tilmicosina) y florfenicol. Se ha desarrollado una resistencia a los agentes antimicrobianos antiguos en el campo. A pesar de que la resistencia a los productos nuevos no es aún un problema, se conoce que un uso excesivo favorece la aparición de resistencia con el tiempo, pero que el aumento del número de las familias de fármacos, y de este modo de los mecanismos de acción, que están siendo usados, puede disminuir la probabilidad de desarrollo de resistencia a cualquier compuesto individual. Por lo tanto, existe una necesidad continuada de descubrir compuestos antimicrobianos que sean adecuados para su uso en la medicina veterinaria; preferentemente, tales compuestos pertenecerán a un quimiotipo diferente con respecto a los agentes antimicrobianos en uso en la actualidad en la medicina animal o humana. Otras características deseables de un producto antimicrobiano novedoso para uso veterinario incluyen una alta potencia frente a los organismos diana, alta concentración en el tejido diana y larga vida media en tejido y en plasma.

20 Las 8a-azalidas son unos antibióticos que se caracterizan por un anillo de lactona de 15 elementos que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo. Un grupo de 8a-azalidas se da a conocer en la solicitud de patente europea 508.699, que tiene un espectro antibacteriano similar al de la eritromicina, y con una actividad *in vitro* frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, incluyendo *E. coli* y *H. influenzae*. No obstante, el documento EP 508.699 no da a conocer el uso de las 8a-azalidas para el tratamiento y la prevención de infecciones respiratorias o entéricas bacterianas en animales de ganado. Además, no se llega a sugerir que las 8a-azalidas tengan una actividad antibacteriana frente a los organismos comúnmente causantes de las infecciones respiratorias y entéricas bacterianas en el ganado bovino y porcino.

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención proporciona una composición para el tratamiento o la prevención de las infecciones respiratorias o entéricas bacterianas en un ganado animal de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de una 8a-azalida.

30 La presente invención proporciona el tratamiento o la prevención de infecciones respiratorias bacterianas bovinas o porcinas, en las que el organismo causante se selecciona de un grupo que consiste en *Pasteurella spp.*, *Actinobacillus spp.*, *Haemophilus somnus* y *Mycoplasma spp.*, administrando una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de la presente 8a-azalida a un ganado bovino o porcino que necesite de tal tratamiento o prevención.

35 La presente invención proporciona el tratamiento o la prevención de infecciones entéricas bovinas o porcinas bacterianas, en las que el organismo causante se selecciona de *Treponema hyodysenteriae* y *Salmonella spp.*, administrando una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de la presente 8a-azalida a un ganado bovino o porcino que necesite de tal tratamiento o prevención.

40 Las 8a-azalidas son unos derivados de la eritromicina A, a saber, unos derivados de la 9-desoxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A.

45 La expresión "cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva" quiere decir aquella cantidad de una 8a-azalida que

proporcionará un nivel de actividad antibacteriana en el sitio diana de la infección que es suficiente para inhibir las bacterias de una forma que permite que el animal huésped supere o esté protegido con respecto a la infección.

“Tratamiento o prevención” quiere decir el uso de la 8a-azalida a continuación o antes de la manifestación de signos y síntomas que sugieran una infección bacteriana, para permitir que el animal huésped supere o esté protegido con respecto a la infección.

“Infecciones respiratorias o entéricas bacterianas” quiere decir infecciones del tracto respiratorio o digestivo para las que el organismo causante o el organismo probablemente causante es una especie de *Pasteurella* (por ejemplo, *P. haemolytica*, *P. multocida*), *Haemophilus somnus*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma spp.*, *Treponema hyodysenteriae* y *Salmonella spp.* (por ejemplo, *S. typhimurium*, *S. dublin*).

Las 8a-azalidas son tal como sigue:

- 9-desoxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-etil-8a-homoeritromicina A;
- 8a-(3-fenilpropil)-8a-aza-9-desoxo-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-alil-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(prop-1-il)-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(prop-1-iloxi)-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(2-oxoet-1-il)-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(2-hidroxiet-1-il)-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-((2,3-epoxi)prop-1-il)-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(11-azetidil)-2-et-il)-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-((1-pirrolidinil)-2-et-1-il)-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-((N-piperidinil)-2-et-1-il)-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-((4-morfolinil)-2-et-1-il)-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-((2-fluoroet-1-il)-2-aminoet-1-il)-8a-homoeritromicina A;
- 8a-(2-cloroalil)-8a-aza-9-desoxo-8a-homoeritromicina A;
- 8a-(2-fluoroalil)-8a-aza-9-desoxo-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-((2-ciano)et-1-il)-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-((3-amino)prop-2-il)-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(((N,N-dimetil)-3-amino)prop-1-il)-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(2-cianoetil)-3-aminoprop-1-il)-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(3,4-dihidroxibencil)-3-aminoprop-3-il)-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(3-acetoxiprop-1-il)-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(3-hidroxiprop-1-il)-8a-homoeritromicina A;
- (3-metoxi-3-oxopropil)-8a-homoeritromicina A;
- 8a-(3-octiloxi-3-oxopropil)-9-desoxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A;
- 8a-(3-(2-metoxietoxi)-3-oxopropil)-9-desoxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A;
- 8a-(3-isopropoxi-3-oxopropil)-9-desoxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A;
- 8a-(3-benciloxi-3-oxopropil)-9-desoxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A;
- 8a-(2-carboxietil)-9-desoxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-cianometil-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(2-aminoetil)-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(2-dimetilaminoetil)-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(N-L-leucil-2-aminoetil)-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-carboximetil-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-metoxicarbonilmetil-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-3'-N-demetil-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-3'-N-demetil-3'-N-fenilsulfonil-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(2-fluoroet-1-il)-3'-N-demetil-3'-N-fenilsulfonil-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(2-fluoroet-1-il)-3'-N-demetil-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(2-fluoroet-1-il)-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(3-fluoroprop-1-il)-3'-N-demetil-3'-N-fenilsulfonil-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(3-fluoroprop-1-il)-3'-N-demetil-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(3-fluoroprop-1-il)-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-((4,4,4-trifluoro)but-1-il)-3'-N-demetil-3'-N-fenilsulfonil-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-((4,4,4-trifluoro)but-1-il)-3'-N-demetil-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-((4,4,4-trifluoro)but-1-il)-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(bencil)-3'-N-demetil-3'-N-fenilsulfonil-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(bencil)-3'-N-demetil-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(bencil)-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(4-metoxibencil)-3'-N-demetil-3'-N-fenilsulfonil-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(4-metoxibencil)-3'-N-demetil-8a-homoeritromicina A;
- 9-desoxo-8a-aza-8a-(4-metoxibencil)-8a-homoeritromicina A;

- 9-desoxo-8a-aza-8a-(2-(2-etoxietoxi)et-1-il)3'-N-demetil-3'-N-fenilsulfonil-8a-homoeritromicina A;
 9-desoxo-8a-aza-8a-(2-(2-etoxietoxi)et-1-il)-8a-homoeritromicina A;
 9-desoxo-8a-aza-8a-(2,2-difluoroet-1-il)-3'-N-demetil-3'-N-fenilsulfonil-8a-homoeritromicina A;
 9-desoxo-8a-aza-8a-(2,2-difluoroet-1-il)-3'-N-demetil-8a-homoeritromicina A;
 5 9-desoxo-8a-aza-8a-(2,2-difluoroet-1-il)-8a-homoeritromicina A;
 9-desoxo-8a-aza-8a-hidroxi-8a-homoeritromicina A y 9-desoxo-8a-aza-8a-(propil-il)-8a-(propilil)-8a-homoeritromicina A;
 9-desoxo-8a-aza-8a-acetil-8a-homoeritromicina A;
 9-desoxo-8a-aza-8a-glicil-8a-homoeritromicina A;
 10 9-desoxo-8a-aza-8a-(Leu-Gly)-8a-homoeritromicina A;
 9-desoxo-8a-aza-8a-fenilsulfonil-8a-homoeritromicina A;
 2'-O-Acetil-9-desoxo-8a-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;
 (11-O,12-O-oxometilen)-9-desoxo-8a-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;
 4"-O-fenilacetil-8a-aza-8a-metil-9-desoxo-8a-homoeritromicina A de 8a-aza;
 15 4"-O-(4-metoxifenil)-acetil-8a-aza-8a-metil-9-desoxo-8a-homoeritromicina A;
 2'-O-Acetil-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-epi-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-(S)-amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 20 4"-desoxi-4"-(R)-amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxo-4"-(S)-acetilamino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxo-4"-(R)-acetilamino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-(4-metoxifenilacetil)amino-4"-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-(L-alanil)amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 25 4"-desoxi-4"-(L-valil)amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-(L-leucil)amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-(L-fenilalanil)amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-(O-terc-butil-L-tirosil)amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 30 4"-desoxi-4"-(L-propil)amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-(L-aspartil-b-bencil-éster)-amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-(L-aspartil)amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-(L-piroglutamil)amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-(L-glutamil)amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 35 2"-O-Acetil-9-desoxo-8a-aza-8a-alil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-amino-9-desoxo-8a-aza-8a-alil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-amino-9-desoxo-8a-aza-8a-propil-8a-homoeritromicina A;
 2"-O-Acetil-9-desoxo-8a-aza-8a-metoxicarbonetil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-amino-9-desoxo-8a-aza-8a-(3-metoxi-3-oxopropil)-8a-homoeritromicina A;
 40 2'-O-Acetil-8a-aza-8a-homoeritromicina; y
 4"-desoxi-4"-amino-8a-aza-8a-homoeritromicina A.

Las presentes 8a-azalidas pueden administrarse a un huésped que necesite un tratamiento para, o la prevención de, una enfermedad respiratoria o entérica bacteriana de una forma similar a la que se usa para otros agentes antibacterianos; por ejemplo, las 8a-azalidas pueden administrarse por vía parenteral, oral, tópica o rectal. La dosificación que ha de administrarse variará de acuerdo con el compuesto usado en particular, el organismo infeccioso implicado, el huésped en particular, la gravedad de la enfermedad, la condición física del huésped y la vía de administración seleccionada; la dosificación apropiada puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica. Para el tratamiento de las enfermedades bacterianas, la dosificación oral puede variar entre 1 mg/kg y 1.000 mg/kg; y la dosificación parenteral puede variar entre 0,01 mg/kg y 500 mg/kg. Para un uso profiláctico en animales, la dosificación oral puede variar entre 1 mg/kg y 1.000 mg/kg; y la dosificación parenteral puede variar entre 0,01 mg/kg y 500 mg/kg. Las 8a-azalidas de la presente invención se administran preferentemente por vía parenteral en un intervalo de dosificación de 0,1 a 10 mg/kg.

Las 8a-azalidas se usan preferentemente en una composición farmacéutica que comprende el ingrediente activo y un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden la 8a-azalida a modo de ingrediente activo, y pueden contener también un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Las formulaciones incluyen unas composiciones adecuadas para la administración por vía oral, rectal, tópica y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa), a pesar de que la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá del huésped en particular y de la naturaleza y gravedad de las condiciones para las que se está administrando el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse de forma conveniente en una forma de dosificación unitaria y prepararse mediante cualquiera de los procedimientos que se conocen bien en la técnica farmacéutica.

Durante el uso práctico, la 8a-azalida puede combinarse como el ingrediente activo en mezclas íntimas con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales. El vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas, que dependen de la forma de preparación deseada para su

administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa, intramuscular y subcutánea); en general, se prefiere una administración parenteral.

5 Al preparar las composiciones para una forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por ejemplo, en el caso de preparaciones líquidas orales tal como suspensiones, pueden usarse elixires y disoluciones, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, agentes colorantes y similares; o, en el caso de preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos, pueden incluirse vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la más ventajosa forma unitaria de dosificación oral, caso en el en que
10 obviamente se emplean unos vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Además de las formas de dosificación comunes que se exponen anteriormente, las 8a–azalidas pueden también administrarse mediante unos dispositivos de administración y/o medios de liberación controlada.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para su administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, obleas o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como un polvo o gránulos o como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso, una emulsión de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. Tales composiciones pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos farmacéuticos, si bien todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más
20 ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando de manera íntima y uniforme el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si es necesario, conformando el producto para obtener la presentación deseada. Por ejemplo, un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos por compresión pueden prepararse comprimiendo, en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma fluida
25 libre tal como polvo o gránulos, que se mezcla opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humectado con un diluyente líquido inerte. De forma deseable, cada comprimido contiene de 1 mg a 500 mg del ingrediente activo y cada oblea o cápsula contiene de 1 a 500 mg del ingrediente activo.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para una administración parenteral pueden prepararse como disoluciones o suspensiones de estos compuestos activos en agua mezcladas de forma adecuada con un agente tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

35 Las formas farmacéuticas adecuadas para un uso inyectable incluyen dispersiones o disoluciones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de dispersiones o disoluciones inyectables estériles. En todos los casos, la forma ha de ser estéril y ha de ser fluida hasta el punto en el que se permite su inyección con facilidad. Ha de ser estable en las condiciones de fabricación y de almacenamiento y ha de conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un medio de dispersión o
40 disolvente que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), unas mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales.

45 Las formulaciones tópicas adecuadas incluyen dispositivos transdérmicos, aerosoles, cremas, pomadas, lociones o polvos volátiles. Estas formulaciones pueden prepararse a través de procedimientos convencionales que contienen el ingrediente activo. A modo de ilustración, una crema o pomada se prepara mezclando unas cantidades suficientes de material hidrófilo y agua, que contiene de aproximadamente un 5 a un 10 % en peso del compuesto, en unas cantidades suficientes como para producir una crema o pomada que tiene la consistencia deseada.

50 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para una administración rectal en las que el vehículo es un sólido se presentan más preferentemente como supositorios de dosificación unitaria. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales que se usan comúnmente en la técnica, y los supositorios pueden formarse de forma conveniente mediante una mezcla de la combinación con el/los vehículo(s) ablandado(s) o fundido(s) seguido por moldes de conformación y enfriamiento.

55 Ha de entenderse que, además de los ingredientes de vehículo que se mencionan anteriormente, las formulaciones farmacéuticas que se describen anteriormente pueden incluir, según sea apropiado, uno o más ingredientes de vehículo adicionales tal como diluyentes, tampones, agentes saporíferos, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes) y similares, y sustancias incluidas con la finalidad de hacer la formulación isotónica con la sangre del receptor en cuestión.

Las composiciones que contienen una 8a–azalida pueden prepararse también en forma de concentrado en polvo o líquido. De acuerdo con la práctica de formulación veterinaria convencional, pueden incorporarse en los polvos unos excipientes solubles en agua convencionales, tales como la lactosa o la sacarosa, para mejorar sus propiedades

físicas. Por lo tanto, los polvos particularmente adecuados de la presente invención comprenden de un 50 a un 100 % en p/p, y preferentemente de un 60 a un 80 % en p/p de la combinación y de un 0 a un 50 % en p/p y preferentemente de un 20 a un 40 % en p/p de excipientes veterinarios convencionales. Estos polvos pueden o bien añadirse a los alimentos de los animales, por ejemplo por medio de una mezcla previa intermedia, o diluirse en el agua que beben los animales.

Los concentrados líquidos de la presente invención contienen de forma adecuada una combinación de compuestos solubles en agua y pueden incluir opcionalmente un disolvente miscible en agua veterinariamente aceptable, por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol, formal de glicerol o un disolvente de este tipo mezclado con hasta un 30 % en v/v de etanol. Los concentrados líquidos pueden administrarse al agua que beben los animales.

La composición farmacéutica que contiene 8a-azalida puede contener opcionalmente un segundo ingrediente activo, un componente biológico tal como un antígeno o un complemento dietético tal como minerales o vitaminas. Los ingredientes activos pueden incluir inmunomoduladores tales como interferon, interleucinas y otras quimiocinas, antiinflamatorios no esteroideos tales como derivados del ácido propiónico (por ejemplo, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, benoxprofeno, carprofeno), derivados del ácido acético (por ejemplo, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclórico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), derivados del ácido fenámico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), ácidos bifenilcarboxílicos (por ejemplo, diflufenisal, flufenisal), e inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), y agentes antiparasitarios tales como avermectina, ivermectinas, milbemicinas, levamisol, benzimidazoles, pirantel/ morantel. Los componentes biológicos pueden ser las vacunas que se usan normalmente en la industria ganadera frente a la rinotraqueitis bovina infecciosa, diarrea vírica bovina, virus sincitial respiratorio, *Parainfluenza*, gastroenteritis transmisible, síndrome reproductivo y respiratorio porcino, rotavirus y coronavirus. Los complementos dietéticos pueden ser vitaminas, hierro, selenio y similares.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar más completamente la presente invención,

25 **Actividad *in vitro* de las 8a-azalidas**

La actividad antibacteriana de las 8a-azalidas representativas frente a un panel de patógenos veterinarios se determinó mediante el procedimiento de concentración inhibitoria mínima (CIM), que se conoce bien en la técnica. Esto se realiza preparando una serie de tubos de cultivo, conteniendo cada uno un medio con una concentración diferente del agente antimicrobiano, e inoculando lo totalidad de los tubos con el mismo organismo. Se toma nota de la más baja concentración de agente que evita por completo la aparición de turbidez, y esta concentración se denomina la CIM.

El intervalo de actividad antibacteriana de la 4"-desoxi-4"-amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A, 4"-desoxi-4"(R)-amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A, 4"-desoxi-4"(S)-amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A y 4"-desoxi-4"-amino-9-desoxo-8a-aza-8a-alil-8a-homoeritromicina A frente a organismos veterinarios clave se resume a continuación:

<u>Organismo</u>	<u>Intervalo de CIM (µg/ml)</u>
<i>P. haemolytica</i>	0,125 – 0,5
<i>P. multocida</i>	0,125 – 0,5
<i>H. somnus</i>	0,125 – 0,250
<i>A. pleuropneumoniae</i>	0,062 – 125
<i>E. Coli</i>	0,5 – 2
<i>Salmonella spp.</i>	0,5 – 4

REIVINDICACIONES

1. El uso de una 8a-azalida seleccionada de
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 - 5 9-desoxo-8a-aza-8a-etil-8a-homoeritromicina A;
 - 8a-(3-fenilpropil)-8a-aza-9-desoxo-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-alil-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-(prop-1-il)-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-(prop-1-iloxi)-8a-homoeritromicina A;
 - 10 9-desoxo-8a-aza-8a-(2-oxoet-1-il)-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-(2-hidroxi-et-1-il)-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-((2,3-epoxi)prop-1-il)-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-(11-azetidil)-2-et-il)-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-((1-pirrolidinil)-2-et-1-il)-8a-homoeritromicina A;
 - 15 9-desoxo-8a-aza-8a-((N-piperidinil)-2-et-1-il)-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-((4-morfolinil)-2-et-1-il)-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-((2-fluoroet-1-il)-2-aminoet-1-il)-8a-homoeritromicina A;
 - 8a-(2-cloroalil)-8a-aza-9-desoxo-8a-homoeritromicina A;
 - 8a-(2-fluoroalil)-8a-aza-9-desoxo-8a-homoeritromicina A;
 - 20 9-desoxo-8a-aza-8a-((2-ciano)et-1-il)-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-((3-amino) prop-1-il)-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-(((N, N-dimetil)-3-amino) prop-1-il)-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-((2-cianoetil)-3-aminoprop-1-il)-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-((3,4-dihidroxi-bencil)-3-aminoprop-1-il)-8a-homoeritromicina A;
 - 25 9-desoxo-8a-aza-8a-(3-acetoxiprop-1-il)-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-(3-hidroxi-prop-1-il)-8a-homoeritromicina A;
 - (3-metoxi-3-oxopropil)-8a-homoeritromicina A;
 - 8a-(3-octiloxi-3-oxopropil)-9-desoxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A;
 - 8a-(3-(2-metoxietoxi)-3-oxopropil)-9-desoxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A;
 - 30 8a-(3-isopropoxi-3-oxopropil)-9-desoxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A;
 - 8a-(3-benciloxi-3-oxopropil)-9-desoxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A;
 - 8a-(2-carboxietil)-9-desoxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-cianometil-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-(2-aminoetil)-8a-homoeritromicina A;
 - 35 9-desoxo-8a-aza-8a-(2-dimetilaminoetil)-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-(N-L-leucil-2-aminoetil)-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-carboximetil-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-metoxicarbonilmetil-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-3'-N-demetil-8a-homoeritromicina A;
 - 40 9-desoxo-8a-aza-3'-N-demetil-3'-N-fenilsulfonil-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-(2-fluoroet-1-il)-3'-N-demetil-3'-N-fenilsulfonil-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-(2-fluoroet-1-il)-3'-N-demetil-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-(2-fluoroet-1-il)-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-(3-fluoroprop-1-il)-3'-N-demetil-3'-N-fenilsulfonil-8a-homoeritromicina A;
 - 45 9-desoxo-8a-aza-8a-(3-fluoroprop-1-il)-3'-N-demetil-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-(3-fluoroprop-1-il)-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-((4,4,4-trifluoro)but-1-il)-3'-N-demetil-3'-N-fenilsulfonil-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-((4,4,4'-trifluoro)but-1-il)-3'-N-demetil-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-((4,4,4-trifluoro)but-1-il)-8a-homoeritromicina A;
 - 50 9-desoxo-8a-aza-8a-(bencil)-3'-N-demetil-3'-N-fenilsulfonil-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-(bencil)-3'-N-demetil-3'-N-fenilsulfonil-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-(bencil)-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-(4-metoxibencil)-3'-N-demetil-3'-N-fenilsulfonil-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-(4-metoxibencil)-3'-N-demetil-8a-homoeritromicina A ;
 - 55 9-desoxo-8a-aza-8a-(4-metoxibencil)-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-(2-(2-etoxietoxi)et-1-il)3'-N-demetil-3'-N-fenilsulfonil-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-(2-(2-etoxietoxi) et-1-il)-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-(2,2-difluoroet-1-il)-3'-N-demetil-3'-N-fenilsulfonil-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-(2,2-difluoroet-1-il)-3-N-demetil-8a-homoeritromicina A;
 - 60 9-desoxo-8a-aza-8a-(2,2-difluoroet-1-il)-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-hidroxi-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-(propil-il)-8a-(propil-il)-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-acetil-8a-homoeritromicina A;
 - 9-desoxo-8a-aza-8a-glicil-8a-homoeritromicina A;
 - 65 9-desoxo-8a-aza-8a-(Leu-Gly)-8a-homoeritromicina A;

- 9-desoxo-8a-aza-8a-fenilsulfonil-8a-homoeritromicina A;
 2'-O-acetil-9-desoxo-8a-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;
 (11-O,12-O-oxometilen)-9-desoxo-8a-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;
 4"-O-fenilacetil-8a-aza-8a-metil-9-desoxo-8a-homoeritromicina 8a-aza;
 5 4"-O-(4-metoxifenil)-acetil-8a-aza-8a-metil-9-desoxo-8a-homoeritromicina A;
 2'-O-acetil-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-epi-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-(S)-amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 10 4"-desoxi-4"-(R)-amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxo-4"-(S)-acetilamino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxo-4"-(R)-acetilamino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-(4-metoxifenilacetil) amino-4"-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-(L-alanil) amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 15 4"-desoxi-4"-(L-valil) amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-(L-leucil) amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-(L-fenilalanil) amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-(O-terc-butil-L-tirosil) amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-(L-propil) amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 20 4"-desoxi-4"-(L-aspartil-b-bencil-éster)-amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-(L-aspartil) amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-(L-piroglutamil) amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-(L-glutamil) amino-9-desoxo-8a-aza-8a-metil-8a-homoeritromicina A;
 2" O-acetil-9-desoxo-8a-aza-8a-alil-8a-homoeritromicina A;
 25 4"-desoxi-4-amino-9-desoxo-8a-aza-8a-alil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-amino-9-desoxo-8a-aza-8a-propil-8a-homoeritromicina A;
 2" O-acetil-9-desoxo-8a-aza-8a-metoxicarbonetil-8a-homoeritromicina A;
 4"-desoxi-4"-amino-9-desoxo-8a-aza-8a-(3-metoxi-3-oxopropil)-8a-homoeritromicina A;
 2" O-acetil-8a-aza-8a-homoeritromicina; y
 30 4"-desoxi-4"-amino-8a-aza-8a-homoeritromicina A,
 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección respiratoria bacteriana
 bovina o porcina causada por una *Pasteurella* spp., una *Actinobacillus* spp., *Haemophilus somnus* o *Mycoplasma*
 spp.
2. El uso de una 8a-azalida tal como se define en la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el
 35 tratamiento o la prevención de una infección entérica bacteriana bovina o porcina en el que la infección entérica
 causada por *Treponema hyodysenteriae* o una *Salmonella* spp.
3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la 8a-azalida es 9-desoxo-8a-aza-8a-(propil-1-il)-8a-
 homoeritromicina A.
4. Un compuesto tal como se define en la reivindicación 1, 2 o 3, para su uso en un procedimiento de tratamiento de
 40 un trastorno tal como se define en la reivindicación 1 o 2.