

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

225 27
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señor
Superintendente de Industria y Comercio
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y-COMERCIO



No. 00-058178- -00017-0000

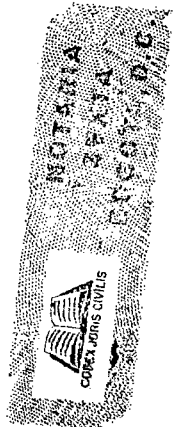
Fecha: 2007-07-12 16:53:03 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 42

Trámite : 002 Evento : 001 Actuación : 412

Referencia : Expediente No. 00058178
Asunto : Solicitud de patente para:
FORMULACION DE SAL COMUN Y
MOXIFLOXACINA
Solicitante : BAYER HEALTHCARE AG
Clase : A61K 031/047, A61K 031/185
Fecha de Solicitud : Agosto 2 de 2000

1. Yo, Emilio Ferrero, abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, obrando como apoderado de BAYER HEALTHCARE AG, sociedad domiciliada en D-51368, Leverkusen, Alemania, en el asunto antes identificado, atentamente manifiesto a Usted que, en tiempo oportuno, interpongo recurso de reposición contra la resolución No. 16165 de fecha 31 de Mayo de 2007 mediante la cual ese Despacho decidió negar la solicitud de patente de la referencia, para que se revoque dicha Resolución. Dicha resolución me fue notificada por edicto fijado el 21 de Junio de 2007 y desfijado el 5 de Julio de 2007.

2. Los motivos de inconformidad sobre los cuales sustento este recurso aparecen a continuación en este escrito.



~~277~~
213

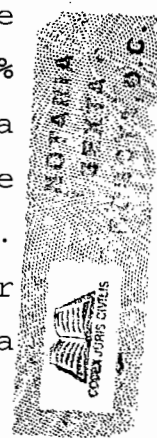
3. LA RESOLUCION No. 16165

La Superintendencia de Industria y Comercio expidió la resolución No. 16165 por la cual se niega la patente que fue solicitada el 2 de Agosto de 2000, para el invento denominado: **FORMULACION DE SAL COMUN Y MOXIFLOXACINA**, y radicada bajo el expediente N° 00.058.178.

4. FUNDAMENTO DE LA RESOLUCION No. 16165

La resolución en su parte considerativa afirma que las reivindicaciones 1 a 8 no son patentables, toda vez que no cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Con relación al nivel inventivo, considera ese Despacho, que D2 divulga previamente **soluciones para inyección** (columna 56, folio 226) que contienen **moxifloxacina** (columna 98, folio 227) y un diluyente, indicadas como antibacteriales, junto con D3 que enseña que es posible preparar una solución isotónica de **cloruro de sodio al 0.9%** sugieren al experto medio en la materia la formulación acuosa objeto de esta solicitud que contiene clorhidrato de moxifloxacina y cloruro de sodio indicada como antibacterial. De manera que para dicho experto medio sería obvio combinar las enseñanzas de estos dos documentos, lo cual, evidencia que la composición reivindicada carece de nivel inventivo.



278
214

Adiciona la resolución con respecto al rango de concentración, que el hecho de incluir dentro de la composición una cantidad mayor o menor no es un invento y por esto no es patentable, porque la dosificación depende de la recomendación que hace el médico al paciente, quien se basa en el peso corporal, edad, sexo, estado general del paciente, y las diferentes modificaciones hechas en la dosificación a un paciente, no son un avance en la técnica industrial, sino que pertenecen al campo médico, clínico y terapéutico.

Su Despacho considera que la expresión "solución fisiológica", que se encuentra en D3 corresponde a una solución isotónica de cloruro de sodio al 0.9%, lo cual es un conocimiento general del experto en la materia.

Por último su Despacho considera que si fuera la primera ocasión en que se preparara una composición de moxifloxacin en solución salina isotónica (cloruro de sodio 0.9%) se aceptaría el "Test Report" aportado por mi representada para demostrar la ventaja técnica inesperada de la presente invención, pero la resolución cita que no se acepta dicho "Test Report" porque D2 divulgaba previamente una formulación acuosa que contiene clorhidrato de moxifloxacin y el diluyente que es una solución para inyección.

Por lo tanto, su Despacho concluye que a partir de la combinación de D2 (US 5 607 942) y D3 (GENNARO, Alonso R. "Remington Farmacia"), el experto medio en la materia llegaría a la solución de esta solicitud. Lo cual manifiesta que es obvia y por ende, carece de nivel inventivo.



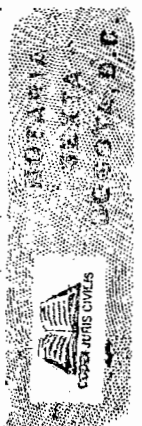
5. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Presento a su Despacho las siguientes consideraciones que justifican la revocatoria de la Resolución N° 16165 del 31 de Mayo de 2007:

En primer lugar deseo expresar mi total desacuerdo con las razones expuestas por ese Despacho respecto a la falta de nivel inventivo de la presente invención. Cabe resaltar los siguientes puntos que claramente demuestran que la presente invención cumple con el requisito de nivel inventivo, necesario para que le sea concedido el privilegio de patente a la misma.

5.1 Ese Despacho reconoce las diferencias entre la formulación de sal común y moxifloxacina de la presente invención y la tableta de D2, es decir su Despacho ha reconocido que la presente solicitud es novedosa frente al estado de la técnica.

5.2 Con respecto a lo que afirma su Despacho en relación a que D2 divulgaba previamente una formulación acuosa que contiene clorhidrato de moxifloxacina y el diluyente que es una solución para inyección, mi representada manifiesta su total desacuerdo con dicha afirmación.



286 216
col 56
19-38

Explícitamente D2 revela solamente una formulación (Ver la parte superior de la columna 53). Dicha formulación no es una formulación acuosa sino una tableta. La tableta tampoco contiene clorhidrato de moxifloxacinina sino el compuesto del ejemplo 1. (Por favor refiérase a las columnas 75/76) lo que es muy diferente del clorhidrato de moxifloxacinina.

D2 revela alrededor de 150 compuestos en la tabla 1 (ver columna 21 a 52), 57 ejemplos desarrollados y los compuestos de las reivindicaciones 1 y 2. Como se informó anteriormente a su Despacho, mi representada reconoce que el compuesto representado en la reivindicación 1 de D2 es moxifloxacinina. Se hace notar a su Despacho que la formula mostrada en la reivindicación 1 no aparece en ningún otro lugar de D2; la formula representada en la reivindicación 2 del documento D2 corresponde a la cuarta entrada en la tabla 1, que aparece en la parte superior de la página que muestra las columnas 23/24. Por favor, nótese que la reivindicación 1 del documento D2 no solamente incluye el clorhidrato de moxifloxacinina sino moxifloxacinina y "metal alcali, metal de tierra alcalina, plata o sus sal(es) de guanidinio" e hidratos o sus sales de adición de ácidos". Una persona medianamente experta en el arte, partiendo de D2 como el documento más cercano, tendría primero que todo, seleccionar clorhidrato de moxifloxacinina a partir de más de 200 compuestos de la tabla 1 y de los ejemplos desarrollados y luego clorhidrato de moxifloxacinina, es decir, la adición ácida de moxifloxacinina con clorhidrato. No se encuentran entre los 57 ejemplos desarrollados la moxifloxacinina ni el clorhidrato de moxifloxacinina ni tampoco cualquier otro

D2.
R1



281 217

compuesto de la reivindicación 1 o 2 de D2. Tampoco se dan datos para cualquiera de los compuestos de la reivindicación 1 o 2 del documento D2. Pero se proporcionan datos de concentración mínima inhibitoria para los 14 compuestos del documento D2 (columnas 57/58, líneas 1 hasta aproximadamente la 55). Los compuestos de los ejemplos 4(columna 77) y 15(columnas 81/82) parecen en conjunto ser particularmente activos. De nuevo ambos compuestos son diferentes del clorhidrato de moxifloxacin pero deberían ser selecciones preferidas de una persona medianamente experta en el arte debido a los datos de concentración mínima inhibitoria.

?

3

Otra selección preferida de una persona medianamente experta en el arte debería ser el compuesto del ejemplo 1 incluido en el ejemplo de una tableta.

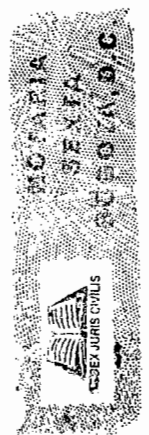
no

Las partes de la descripción de D2 en las que probablemente el examinador se está sustentando son las siguientes:

D2 columna 55, líneas 60-61: "Para administración parenteral, las soluciones y emulsiones también pueden ser de forma estéril la cual es isotónica con la sangre"

D2 columna 56, líneas 60-61: "Los compuestos activos terapéuticamente deberían preferiblemente estar presentes en las formulaciones farmacéuticas anteriormente citadas".

D2 columna 56, líneas 15-18: "Las formulaciones farmacéuticas anteriormente citadas se preparan de la forma acostumbrada por métodos conocidos, por ejemplo mezclando el



✓

282 28

compuesto o los compuestos activos con el excipiente o excipientes".

D2, columna 56, líneas 19-27 (énfasis adicionado): "Las formulaciones mencionadas pueden utilizarse en humanos y animales, de forma oral, anal, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea).....posiblemente las formulaciones adecuadas son soluciones para inyección, soluciones y suspensiones para terapia oral y geles.....".

✓
+R3

Mi representada argumenta, que su Despacho arbitrariamente recoge varios elementos aislados revelados en D2 y combina dichos elementos para expresar "Una formulación acuosa que comprende clorhidrato de moxifloxacina y un diluyente que es una solución para inyectar". Pero ésta específica revelación no está incluida en D2. Lo entendido por el examinador al leer el documento D2 es incorrecto y claramente corresponde a un análisis **ex-post facto**.

(4)

Aún con dicha combinación *ex post facto* de los elementos encontrados en D2 solos no es suficiente para llegar a la presente invención. Para llegar a este fin el examinador necesitaría combinar D2 con otro documento.

El examinador ha combinado D2 con D3, pero D3 como se mencionó en la respuesta al examen de patentabilidad no menciona el rango específico de concentración del cloruro de sodio de 0.4% a 0.9% y no menciona de ninguna manera la moxifloxacina ni mucho menos en su rango de concentración específica de 0.04% a 4%.



(4)

283 219

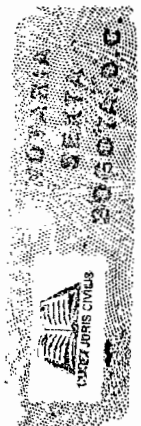
Mi representada enfatiza que D3 es un arte anterior más general que los documentos discutidos en nuestra solicitud, relacionados a ingredientes farmacéuticamente activos relacionados con la moxifloxacina. El examinador, al hacer un análisis *ex post facto*, falla en apreciar que una persona medianamente experta en el arte se basaría más en documentos más específicos de la técnica anterior que en documentos que discuten el tema meramente general como D3. (5)

Un experto en el arte debería evitar el uso de NaCl como un agente isotónico para formulaciones acuosas parenterales de hidroclozuros de los ácidos quinoloncarboxílicos debido a lo siguiente:

Su Despacho en el examen de fondo argumentó que es comúnmente conocido que no son solubles en NaCl los ácidos quinoloncarboxílicos. Si esto fuera cierto del conocimiento convencional, la persona medianamente experta en el arte claramente no consideraría el uso de NaCl como un agente isotónico. (6)

Mi representada considera que la afirmación que se presenta en la solicitud en estudio es más apropiada y refleja el conocimiento convencional al respecto (Ver página 7 líneas 6 a 11:

"En las formulaciones acuosas parenterales de clorhidratos de ácidos quinoloncarboxílicos existe en general el problema del medio con el que administrar un volumen de infusión



284200

razonable, debido a sus malas propiedades de solubilidad en presencia de NaCl".

Pero esto no cambia el hecho de que una persona medianamente experta en la técnica ciertamente no consideraría el NaCl como un agente isotónico para comenzar con el desarrollo de una solución para infusión de clorhidrato de moxifloxacin. Esto además se sustenta en EP-A-02119784 y fue claramente discutido en nuestra solicitud (Ver página 7 líneas 16 en adelante).

6
? al vs.

Aún, asumiendo que la persona medianamente experta en el arte, contrario al conocimiento convencional, usa NaCl como agente isotónico para comenzar con el desarrollo de una solución para infusión de clorhidrato de moxifloxacin, dicho experto tendría que enfrentarse a los mismos problemas descritos en nuestra solicitud y se descartaría NaCl (ver página 8 líneas 14 a 24), en particular porque el experto en el arte habría luego utilizado una concentración de NaCl a 0.9% de acuerdo a D3: "Sin embargo, las propiedades del compuesto activo de moxifloxacin en la forma de su clorhidrato en la presencia de cloruro de sodio son extremadamente pobres, por lo que intentos iniciales para desarrollar tales formulaciones fueron, después de ocurrida la precipitación, abandonados por ahora".



Adicionalmente, mi representada argumenta que su Despacho ignora que un experto en la técnica tendría que seleccionar una concentración de clorhidrato de moxifloxacin de acuerdo

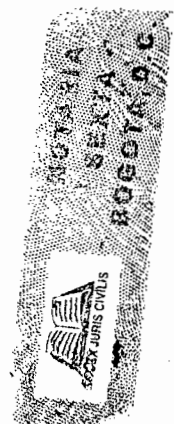
285-221

a la presente solicitud en estudio para obtener la composición de la presente invención.

En resumen, su Despacho solamente llega a la conclusión que la presente invención carece de nivel inventivo debido a la combinación de D2 y D3 por un análisis *ex post facto* e ignora el conocimiento convencional. Mientras que una persona medianamente experta en la técnica teóricamente podría haber hecho todas las selecciones implicadas por el examinador, incluyendo la selección de la concentración del clorhidrato de moxifloxacin aún no tratadas por el examinador. El examinador claramente falla en demostrar que un experto en el arte prácticamente no lo habría hecho. ?

5.3 Con respecto a la afirmación de su Despacho en cuanto a que no se puede pretender que un rango concentración sea inventivo. El hecho de incluir dentro de la composición una cantidad mayor o menor no es un invento y por esto no es patentable, porque la dosificación depende de la recomendación que hace el médico al paciente, quien se basa en el peso corporal, edad, sexo, estado general del paciente, y las diferentes modificaciones hechas en la dosificación a un paciente, no son un avance en la técnica industrial, sino que pertenecen al campo médico, clínico y terapéutico, mi representada argumenta lo siguiente:

Es inaceptable que su Despacho confunda concentración con dosis. La concentración (eg. %(peso/volumen) o mg/ml) de los ingredientes afecta la estabilidad y la seguridad de por



226 222

ejemplo una solución para infusión. La dosificación, por ejemplo, cantidad en mg, del ingrediente farmacéuticamente activo depende en el volumen de la solución para infusión administrada.

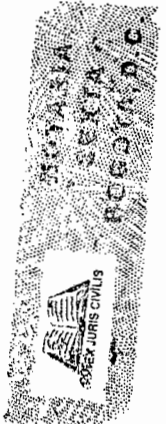
5.4 Ahora bien, con relación a que la expresión "solución fisiológica", que se encuentra en Farm Hosp, que corresponde a una solución isotónica de cloruro de sodio al 0.9%, mi representada argumenta lo siguiente:

Aún si su Despacho estuviera en lo correcto con la anterior definición dicho documento solo o combinado no afecta de ninguna manera el nivel inventivo de la presente invención ya que dicho documento no menciona el **rango específico de la concentración de cloruro de sodio de 0.4% al 0.9%**. Este documento tampoco menciona la moxifloxacinina ni mucho menos su concentración específica en el rango de 0.04% al 4%.

F. Lemig¹⁰⁴

5.5 En cuanto a que su Despacho no acepta el "Test Report" porque considera que amplía la materia inicial, mi representada manifiesta su total desacuerdo y argumenta lo siguiente:

Es inaceptable que su Despacho afirme lo anterior, ya que el ensayo se describe en comparación con el ejemplo 1 también como en los ejemplos 1 y 2 de la solicitud. Por favor, note que las soluciones del ensayo corresponden a los ejemplos de la solicitud, es decir, de la muestra #1 al ejemplo 3, de la muestra #2 al ejemplo 4, de la muestra #3 al ejemplo 1, de la muestra #4 al ejemplo 5, de la muestra #5 al ejemplo 6, de la



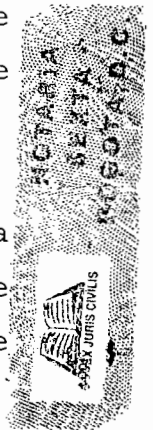
287 223

muestra #6 al ejemplo 7 y la muestra # 7 a ejemplo comparativo 1. El ensayo muestra que la invención funciona por encima de todo el rango reivindicado. Por favor, ver en la solicitud, páginas 5 y 6, y página 8. ✓

Por otro lado, su Despacho afirma que evidentemente la ventaja alegada sería inesperada, es decir, se reconocería el nivel inventivo, si esta fuera la primera ocasión en que se preparara una composición de moxifloxacina en solución salina isotónica, al respecto es importante aclarar que efectivamente la presente solicitud describe por primera vez la preparación de una composición que comprende moxifloxacina en una solución salina isotónica, tal como en los ejemplos 2 a 4 que comprende clorhidrato en muy bajas concentraciones de 0.1% (w/v), 0.04% (w/v) y 0.08% (w/v). Como se estableció anteriormente, se requeriría de selecciones múltiples de los documentos D2 y D3 par obtener la formulación de la presente invención, donde el experto en el arte no las hubiera hecho. ②
D2
col 55
60-61

Finalmente, mi representada establece que su Despacho no menciona como una persona medianamente experta en el arte habría seleccionado la concentración del clorhidrato de moxifloxacina. ③

Como se citó anteriormente, su Despacho erróneamente mezcla los términos concentración con dosificación, lo cual no tiene sentido para desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención. ④

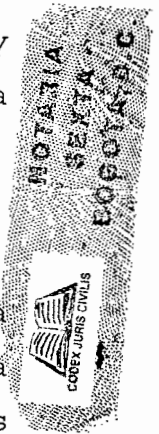


Por lo tanto, como la presente invención no se deriva de manera evidente de los revelado en D2 y D3, y teniendo en cuenta que con el "test report" presentado en la respuesta al examen de fondo, se demuestra un avance técnico sorprendente de la solicitud en estudio, tal como lo afirma su Despacho, se puede concluir que la presente invención sí es inventiva.

Por último, aunque se comparte la opinión con su Despacho de que la concesión de una patente por otra oficina, no obliga a la Oficina de patentes en Colombia a otorgar la misma invención, respetuosamente mi representada señala que la presente invención ha sido otorgada por la Oficina Europea y por la oficina Estadounidense. (Anexo copia de carátula y reivindicaciones de las patentes No.EP 1206281 y US 6,548 079).

Por lo tanto, no debe desatenderse el hecho de que oficinas con un alto nivel en analizar los requisitos de novedad y de nivel inventivo, como lo son la oficina europea y estadounidense hayan reconocido el nivel inventivo de la presente invención.

De los argumentos arriba citados, se puede concluir que la presente invención además de ser novedosa como lo ha reconocido su Despacho, posee altura inventiva frente a los documentos D2 y D3 citados por su Despacho.



289
225

6. PETICIONES

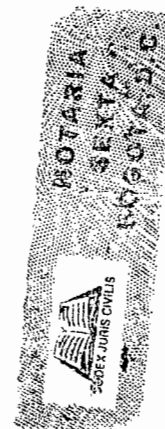
Ruego a Usted entonces, lo siguiente:

- a) Que al considerar las razones precedentes se revoque la resolución No. 16165 en cuanto dicha resolución niega el privilegio de patente para la solicitud de la referencia.
- b) Que se otorgue la respectiva patente sobre las reivindicaciones de la presente solicitud para el invento denominado: "FORMULACION DE SAL COMUN Y MOXIFLOXACINA".

7. NOMBRE Y DIRECCION DEL RECURRENTE

El nombre y la dirección del recurrente son:

BAYER HEALTHCARE AG
51368, Leverkusen,
ALEMANIA



290
226

8. NOTIFICACIONES

Manifiesto a Usted que recibiré notificaciones en la Secretaría de su Despacho y en mis oficinas de abogado situadas en el Edificio Siski, Carrera 4a. No. 72-35, piso 5o. de esta ciudad.

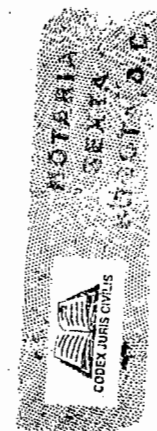
Señor Superintendente,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO 14033 803 004 6
MGT\MGT\ID-103843\WPC14033
No. M-2007-103843\MGT



NOTARIA S E X T A DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

12 JUL 2007

Ante mi **PABLO MENDEZ BARAJAS**

NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA

Comparecieron:

quien les exhibí en

y declaró(arón) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya (s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia se firma esta diligencia.

Emilio Gomez



EP 1206281

291
292

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Februar 2001 (15.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/10465 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation?: **A61K 47/02**, 31/47 (74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**; D-51368 Leverkusen (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/07098** (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum:
25. Juli 2000 (25.07.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
199 37 116.4 6. August 1999 (06.08.1999) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KÜHN, Bernd** [DE/DE]; Hahnenweg 2, D-51061 Köln (DE). **MAHLER, Hans-Friedrich** [DE/DE]; Haferkamp 6, D-51061 Köln (DE). **EISELE, Michael** [DE/DE]; An der Flora 2 a, D-51469 Bergisch Gladbach (DE).
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 01/10465 A1

(54) Title: **MOXIFLOXACIN FORMULATION CONTAINING COMMON SALT**

(54) Bezeichnung: **MOXIFLOXACIN KOCHSALZFORMULIERUNG**

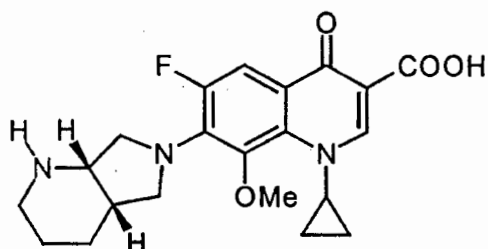
(57) Abstract: The invention relates to an aqueous composition containing moxifloxacin hydrochloride and sodium chloride, the formulation of said composition as a drug and the use of said composition for producing a drug for preventing or treating bacterial infections in humans or animals.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine wäßrige Formulierung, die Moxifloxacin-Hydrochlorid und Natriumchlorid enthält, die Formulierung zur Verwendung als Arzneimittel und die Verwendung der Formulierung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention oder Behandlung bakterieller Infektionen bei Menschen oder Tieren.

Moxifloxacin Kochsalzformulierung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine wäßrige Formulierung, die Moxifloxacin-Hydrochlorid und Natriumchlorid enthält, die Formulierung zur Verwendung als Arzneimittel und die Verwendung der Formulierung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention oder Behandlung bakterieller Infektionen bei Menschen oder Tieren.

10 Moxifloxacin (INN - International Nonproprietary Name) ist ein Antibiotikum aus der Klasse der Chinoloncarbonsäuren der folgenden Formel:



15 1-Cyclopropyl-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinoloncarbonsäure

Es ist ein hochwirksames antiinfektives Mittel und wurde erstmals beschrieben in der EP-A-0 350 733. Die EP-A-0 350 733 beschreibt jedoch keine pharmazeutische Zubereitungen, die zur parenteralen Verabreichung geeignet sind. Insbesondere zur
20 Behandlung von Patienten auf Intensivstationen, die zur oralen Aufnahme nicht befähigt sind, bedarf es jedoch einer solchen parenteral verabreichbaren Infusionslösung.

25 Für die Formulierung verträglicher Infusionslösungen wird die Angleichung der Osmolalität an die physiologischen Bedingungen des Organismus gefordert (Sucker/Fuchs/Speiser; Pharmazeutische Technologie). Bei stärkerer hypo- oder

hyperosmotischer Abweichung kann es zu Erythrozytenschädigung bzw. Gewebereizungen kommen. Bei i.v.-Gabe stärker hypoosmotischer Lösungen tritt Hämolyse, bei Zufuhr größerer Mengen hyperosmotischer Lösungen tritt Plasmolyse auf. Hypoosmotische Lösungen enthalten weniger gelöste Moleküle oder Ionen als im Blut oder der Gewebsflüssigkeit vorhanden sind. In diesem Fall muß durch Zugabe von Isotonisierungsmitteln eine Isotonisierung erfolgen (Bauer/Frömming/Führer; Pharmazeutische Technologie). Als isotonisch wird dabei ein Bereich von 270 bis 350 mOsmol/kg als zweckmäßig erachtet.

10 Handelsübliche isotonische Lösungen sind z.B. eine 5%ige Glucoselösung oder eine 0,9%ige Kochsalzlösung.

Die EP-A-0534860 beschreibt Formulierungen des Chinoloncarbonsäure-Antibiotikums Sparfloxacin mit Monocarboxyl-Polyhydroxysäuren oder deren Lactone, wie z.B. Ascorbinsäure und mit Glucose oder Glycerol als isotonisierendem Zusatz. Die Erfindung beruht auf der Löslichkeitsverbesserung von Sparfloxacin durch Monocarboxyl-Polyhydroxysäuren zur Erzielung von verträglichen, isotonen oder hypertonen Formulierungen geeigneter Konzentration.

20 Die US-A-5,563,149 beschreibt die Formulierung wässriger Lösungen von Pyridoncarbonsäuren und deren Ester und Salze als Antibiotika als anwendungsfertige Injektions- oder Infusionslösungen oder Injektions- oder Infusionskonzentrate. Angaben über Isotonisierungszusätze oder zur Tonizität der Formulierungen werden nicht gemacht. Ziel dieser Erfindung ist die Löslichkeitsverbesserung der beschriebenen Pyridoncarbonsäuren.

In EP-A-0507851 werden Formulierungen beschrieben, die Chinoloncarbonsäure-Metallion-Säurekomplexe beinhalten. Durch Zusatz von mehrvalenten Metallionen in Form von Magnesium-, Calcium-, Mangan-, Zink, Kadmium-, Aluminium-, Cer- oder Eisenionen wird in Folge von Komplexbildung bei neutralem pH-Wert eine erhöhte Löslichkeit des Wirkstoffs gefunden. Es wird beschrieben, dass solche

224 230

Formulierungen chemisch und physikalisch stabil auch in Gegenwart von Glucose zur Isotonisierung sind und eine verbesserte Verträglichkeit durch Erzielen eines neutralen pH-Wertes besitzen.

- 5 US 5,811,130 beschreibt Metallion-Komplexe mit Danofloxacin, bei denen insbesondere Magnesium- und Zinkionen zur Komplexbildung verwendet werden und die eine deutlich erhöhte Löslichkeit des Danofloxacin bewirken. Es werden Formulierungen hoher Wirkstoffkonzentration zur subcutanen Injektion beschrieben, die erst durch die verbesserte Wasserlöslichkeit der Metallion-Wirkstoff-Komplexe erreicht werden können.
- 10

- Weiterhin wird in US 5,084,276 die Verwendung von Chinoloncarbonsäure-Metallionen-Komplexen z.B. mit Magnesium-, Calcium-, Mangan-, Zink-, Cadmium-, Eisen-(II)- und Eisen-(III)- oder Cer-(IV)-Ionen zur Komplexbildung der Wirkstoffe
- 15 Temafloxacin, Toxyfloxacin oder Pefloxacin gezeigt, wobei die Wirkstoffkomplexe zusammen mit Hilfsstoffen zur Reduktion der Venenirritation verwendet werden. Die beschriebenen Formulierungen zur parenteralen Infusion sind mit Glukose isotoni-

- 20 Im Rahmen der Entwicklungsarbeiten zu Moxifloxacin wurde überraschenderweise gefunden, dass der Weg der Isotonisierung durch Zusatz von 5% handelsüblicher Glucose oder anderer Zucker oder Zuckeralkohole, wie 2,5% Glycerol, bei Moxifloxacin zu instabilen Lösungen führt. Diese Instabilität äußert sich im Auftreten von subvisuellen Partikeln in der Lösung, deren Anzahl oberhalb des von den Pharmakopöen (USP XXIII, BP93) zulässigen Bereiches liegen. Hierbei bilden sich im Verlauf der Lagerung braun gefärbte, amorphe Partikel, die oft erst nach 4-8 Wochen Lagerung bei 40°C auftreten und im Verlauf der Lagerung zahlenmäßig weiter zunehmen. Bei Raumtemperatur oder Kühlschranks-lagerung ist die Bildung dieser Partikel verlangsamt. Die Erfinder fanden, dass die Partikelbildung durch eine drei-
- 25
- 30 fach-Wechselwirkung zwischen Moxifloxacin bzw. seinen Salzen, Eisen und Zucker bzw. Zuckeralkoholen, wie Glycerol, hervorgerufen wird. Dieser Sachverhalt war

295
231

überraschend, da ähnliche Phänomene bei der Formulierung von parenteralen Chinoloncarbonsäureformulierungen bislang nicht bekannt waren und insbesondere die EP 0507851, US 5,811,130 und US 5,084,276 die Wechselwirkung von mehrwertigen Metallionen mit Chinoloncarbonsäuren zur Stabilisierung und Löslichkeitserhöhung ausnutzen. Das Antibiotikum Ciprofloxacin toleriert beispielsweise wesentlich höhere Eisenkonzentrationen.

Da Eisen als Element ubiquitär vorkommt und insbesondere in dem Einsatzstoff Glucose, in dem es komplex gebunden sein kann, vorliegt, ist eine solche Formulierung nur mit großem analytischen und qualitätssichernden Aufwand herstellbar. Zusätzlich ist die Verwendung von Stahl für die Herstanlagen problematisch und nur ausgewählte Stähle und überwachte Materialien dürfen mit der Lösung in Kontakt geraten. Weiterhin erfordert eine solche Formulierung grundsätzlich das Vorliegen extrem eisenarmer Wirkstoffqualitäten, die nur mit großem Aufwand herstellbar sind. Lösungen, die einen Eisengehalt oberhalb 20 ppb enthalten, zeigen bei Moxifloxacin einen zeitlich stark anwachsenden Gehalt an Partikeln, so dass die erforderliche pharmazeutische Qualität der Formulierungen nach der Herstellung für den erforderlichen Haltbarkeitszeitraum nicht aufrechterhalten werden kann. Darüberhinaus sind glucoseisotonisierte Formulierungen in verschiedenen Bereichen der klinischen Anwendungen als sehr nachteilig eingestuft, da sie eine zusätzliche Belastung für den Energiehaushalt des Patienten darstellen können und insbesondere bei der Behandlung von Diabetikern besonders berücksichtigt werden müssen.

Bei parenteralen wäßrigen Formulierungen von Hydrochloriden von Chinoloncarbonsäuren besteht aufgrund deren schlechten Löslichkeitseigenschaften in Gegenwart von NaCl im allgemeinen das Problem das Mittel mit einem vertretbaren Infusionsvolumen zu verabreichen. Neben der oben beschriebenen Möglichkeit der Löslichkeitserhöhung durch Metallkomplexbildung, sind auch verschiedene Möglichkeiten der Salzbildung beschritten worden.

296 232

So beschreibt die EP-A-0219784 Infusionslösungen von Ciprofloxacin mit physiologisch verträglichen Säuren. Es wird auch eine Formulierung von 75mg/500 ml Ciprofloxacin (0,015 % M/V), 0,203 ml/500 ml 1M Salzsäure (entsprechend einem molaren Verhältnis Ciprofloxacin/Salzsäure von 1,0 zu 0,9) und 4,5 g/500 ml (0,9 %) Natriumchlorid als Isotonisierungszusatz beschrieben. Diese Wirkstoffkonzentration entspricht in etwa der Sättigungslöslichkeit des Wirkstoffs in der angegebenen Formulierung bei Raumtemperatur. Höhere Konzentrationen von Ciprofloxacin in Gegenwart von Salzsäure und isotonischer Mengen NaCl lassen sich aufgrund der schlechten Löslichkeit des Ciprofloxacins bzw. seines Hydrochlorids nicht realisieren. Bei einer üblichen Dosierung des Ciprofloxacins von 2 bis 3-mal täglich 100 bis 400 mg pro Dosierung ergeben sich somit inakzeptable Infusionsvolumina von ca. 1,3 l bis 8 l täglich. Aufgrund der bei einer gegebenen Dosierung sehr hohen Menge an Infusionsflüssigkeit verwendet man daher bevorzugt wäßrige Formulierungen des besser löslichen Ciprofloxacin-Laktats.

Es wurde durch die Erfinder zunächst überraschend gefunden, dass Arzneiformulierungen von Moxifloxacin-Hydrochlorid, die mit Natriumchlorid isotonisiert sind, keine Empfindlichkeit gegen Eisenionen aufweisen. Die Löslichkeitseigenschaften des Wirkstoffs Moxifloxacin in Form seines Hydrochlorides sind in Gegenwart von Natriumchlorid allerdings extrem schlecht, so dass anfängliche Entwicklungsversuche solcher Formulierungen nach Auftreten von Ausfällungen zunächst aufgegeben wurden. Überraschenderweise wurde jedoch gefunden, dass akzeptable Formulierungen von Moxifloxacin-Hydrochlorid unter Isotonisierung mit Kochsalz hergestellt werden können, wenn bestimmte enge Konzentrationsbereiche für Wirkstoff und isotonisierendes Agens eingehalten werden.

Gegenstand der Erfindung sind somit wäßrige Formulierungen, die von 0,04 % bis 0,4 % Moxifloxacin-Hydrochlorid (bezogen auf das Moxifloxacin) und von 0,4 % bis 0,9 % (M/V) Natriumchlorid enthalten.

297 233

Eine wäßrige Formulierung bedeutet, dass die Bestandteile der Formulierung in Wasser vorliegen.

Die Angabe „% (M/V)“ bedeutet Masse in g pro 100 ml Volumen, also g/100 ml .

5

Die wäßrige Formulierung der Erfindung enthält bevorzugt 0,08 % bis 0,32 % (M/V) Moxifloxacin-HCl (bezogen auf das Moxifloxacin) und besonders bevorzugt 0,1 % (M/V) bis 0,2 % (M/V) Moxifloxacin-HCl (bezogen auf das Moxifloxacin). Ganz besonders bevorzugt ist eine Formulierung mit etwa 0,16 % (M/V) Moxifloxacin-HCl (bezogen auf das Moxifloxacin), entsprechend 400 mg/250 ml.

10

Die wäßrige Formulierung der Erfindung enthält von 0,4 % bis 0,9 % (M/V) Natriumchlorid, bevorzugt von 0,5 % bis 0,9 % (M/V) Natriumchlorid, bevorzugter von 0,7 % bis 0,9 % (M/V) Natriumchlorid, und ganz besonders bevorzugt ist ein Zusatz an Natriumchlorid von etwa 0,8 % (M/V).

15

Für einen Dosierungsbereich von 100 mg bis 1000 mg kann bei Wirkstoffkonzentrationen von 0,04 % bis 0,4 % (M/V) Moxifloxacin-Hydrochlorid also eine Angleichung des osmotischen Drucks an die physiologischen Verhältnisse durch Zusatz von 0,4 % bis 0,9 % Kochsalz erreicht werden. Hierzu ist es notwendig, die Sättigungslöslichkeit des Wirkstoffes in Gegenwart der verschiedenen Konzentrationen an Kochsalz bei einer Temperatur von 5 °C zu berücksichtigen und Wirkstoffkonzentration sowie Natriumchlorid-Konzentration in ein optimales erfindungsgemäßes Verhältnis zu bringen. Die Sättigungslöslichkeit des Wirkstoffs in Anwesenheit der zur Isotonisierung erforderlichen Mengen an Natriumchlorid gemessen bei 5°C darf dabei nicht überschritten werden. Damit ist gewährleistet, dass auch durch kurzfristige Kühlung keine Ausfällungen des Wirkstoffs durch Überschreiten der Sättigungslöslichkeiten vorkommen.

20

25

30 Für Lösungen oberhalb einer Wirkstoffkonzentration von ca. 0,2 % (M/V) Moxifloxacin-HCl können mit Natriumchlorid keine ideal isotonisierten Lösungen

30

hergestellt werden, da die Löslichkeit der Substanz zu gering wird. Da es für intrave-
nös verabreichte Lösungen jedoch rasch durch den Blutstrom zu einer Verdünnung
der Infusionslösung kommt, die schmerzfrei geschieht, so ist eine bestmögliche
Angleichung der Tonizität an die physiologischen Verhältnisse ausreichend. Der
5 optimalen Verträglichkeit solcher Lösungen kann durch entsprechende Anpassung
der Infusionsgeschwindigkeit Rechnung getragen werden (Lit. Sucker/Fuchs/Speiser,
"Pharmazeutische Technologie", Thieme Verlag 1991, S. 460ff).

Als isotone Lösung wird eine Lösung bezeichnet, die einen osmotischen Druck von
10 ca. 270 bis 330 mOsmol aufweist. Dies entspricht einer Kochsalzlösung der Konzen-
tration von ca. 0,8 % bis 0,9 % (M/V). Demgegenüber trägt Moxifloxacin-HCl zur
Isotonisierung kaum bei. Es zeigt sich überraschend, dass sich in Gegenwart dieser
NaCl-Konzentration Moxifloxacin-HCl ausreichend und stabil löst, so dass eine der-
artige Formulierung als Formulierung für die parenterale Verabreichung geeignet ist.

15

Tabelle 1: Löslichkeit von Moxifloxacin-HCl in Gegenwart von Natriumchlorid bei
5°C

NaCl % (M/V)	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
Löslichkeit Moxifloxacin- HCl % (M/V)	1,8	1,1	0,7	0,5	0,4	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1

20 Besonders bevorzugt ist eine Dosierung von 200 mg bis 800 mg Moxifloxacin, ent-
sprechend Konzentrationen von 0,08 % bis 0,32 % (M/V) Moxifloxacin. Die Ein-
stellung des osmotischen Drucks gelingt mit 0,9 % bis 0,4 % (M/V) Natriumchlorid.
Ganz besonders bevorzugt ist eine Dosierung von 400 mg Moxifloxacin in Form
einer etwa 0,16 %igen (M/V) Lösung von Moxifloxacin. Diese wird mit ca. 0,8 %
25 (M/V) Natriumchlorid isotonisiert.

Es wurde ferner gefunden, dass die Herstellung solcher Lösungen von Moxifloxacin
mit Natriumchlorid erhebliche Zeit in Anspruch nimmt, wenn auf herkömmliche

299 235

Weise der Wirkstoff Moxifloxacin-Hydrochlorid in einer Vorlage des in Wasser gelösten Natriumchlorids eingetragen und zur Lösung gebracht werden soll. Hierbei wird eine Rührzeit von mehreren Stunden gefordert, um eine klare Lösung der Formulierung zu erreichen und anschließende Wirkstoffverluste durch Abtrennung des

5 Wirkstoffs bei Filtrationsschritten zu vermeiden. Bei Anwendung eines Verfahrens, bei dem zuerst der Wirkstoff in Wasser gelöst wird und erst anschließend das Natriumchlorid zugegeben wird, gelingt die Lösungsherstellung innerhalb weniger Minuten und ermöglicht eine rationelle Fertigung im industriellen Maßstab.

10 Gegenstand der Erfindung ist daher auch ein Verfahren zur Herstellung der wäßrigen Formulierung der Erfindung, worin zunächst eine Lösung des Moxifloxacin-Hydrochlorids in Wasser hergestellt wird und anschließend Natriumchlorid zugegeben und gelöst wird.

15 Zweckmäßig erfolgt die Herstellung der wäßrigen Formulierung von Moxifloxacin-Hydrochlorid dadurch, dass eine Lösung von Moxifloxacin-Hydrochlorid in Wasser mit einer Konzentration des Moxifloxacin-Hydrochlorids (bezogen auf die Menge des Moxifloxacins) von mehr als 0,4 % (M/V) bis 2,4 % (M/V), also ein Konzentrat des Moxifloxacin-Hydrochlorids in Wasser, mit einer wäßrigen Lösung, die Natriumchlorid enthält, auf die erfindungsgemäße Konzentration des Moxifloxacin-

20 Hydrochlorids verdünnt wird.

Gegenstand der Erfindung ist somit ferner die Verwendung einer wäßrigen Lösung von Moxifloxacin-Hydrochlorid in Wasser mit einer Konzentration des Moxifloxacin-Hydrochlorids (bezogen auf die Menge des Moxifloxacins) von mehr als 0,4 % (M/V) bis 2,4 % (M/V) (im folgenden gelegentlich als Wirkstoffkonzentrat bezeichnet) zur Herstellung eines Arzneimittels zur parenteralen Verabreichung, sowie ein Kombinationspräparat, das eine wäßrige Lösung von Moxifloxacin-Hydrochlorid in Wasser mit einer Konzentration des Moxifloxacin-Hydrochlorids (bezogen auf die

25 Menge des Moxifloxacins) von mehr als 0,4 % (M/V) bis 2,4 % (M/V) und eine wäßrige Lösung, die Natriumchlorid enthält, getrennt voneinander umfaßt, wobei die

30

300
236

konzentrierte wäßrige Lösung des Moxifloxacin-Hydrochlorids mit der mitgelieferten wäßrigen Lösung, die Natriumchlorid enthält, zweckmäßig vom behandelnden Arzt bzw. vom Pflegepersonal selbst gemischt wird.

- 5 Die konzentrierte wäßrige Lösung des Moxifloxacin-Hydrochlorid enthält von 0,4 % (M/V) bis 2,4 % (M/V) Moxifloxacin-Hydrochlorid (bezogen auf die Menge des Moxifloxacin). Die maximale Konzentration der wäßrigen Lösung ist durch die Sättigungslöslichkeit von ca. 2,4 % (M/V) begrenzt. Vorzugsweise enthält das Wirkstoffkonzentrat 1,0 bis 2,0 % (M/V) Moxifloxacin-Hydrochlorid (bezogen auf die
- 10 Menge des Moxifloxacin), besonders bevorzugt 2,0 % (M/V) Moxifloxacin-Hydrochlorid (bezogen auf die Menge des Moxifloxacin). Das Wirkstoffkonzentrat wird in geeignete Behältnisse abgefüllt und geeignet sterilisiert. Die Behältnisse können sowohl aus Glas wie auch aus Kunststoff bestehen. Dabei können die Behältermaterialien Substanzen enthalten, die dem Inhalt einen besonderen Schutz verleihen, wie
- 15 z.B. einen Lichtschutz oder einen Sauerstoffschutz.

- Durch Mischen mit Natriumchlorid enthaltenden Lösungen wird die Verdünnung des Wirkstoffkonzentrates auf Anwendungskonzentrationen des Moxifloxacins entsprechend der erfindungsgemäßen wäßrigen Formulierung hergestellt. Gegebenenfalls
- 20 können die Lösungen zur Verdünnung des Wirkstoffkonzentrates neben Natriumchlorid auch andere Salze mit Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium etc., wie Chloride, Carbonate, Sulfate, Acetate, Gluconate, Lactate, Malate sowie weitere auf dem Gebiet der parenteralen Applikationsformen übliche Hilfsstoffe etc. enthalten, sofern die Entstehung einer homogenen Infusionslösung sichergestellt ist.
- 25 Es können zur Verdünnung des Wirkstoffkonzentrates auch gängige, im Handel erhältliche Infusionsträgerlösungen eingesetzt werden.

- Die wäßrige Formulierung der Erfindung dient zweckmäßig als Arzneimittel zur parenteralen Applikation insbesondere als Arzneimittel zur Prävention oder
- 30 Behandlung bakterieller Infektionen. Die parenterale Applikation schließt z.B. die intravenöse, intraarterielle, subkutane, intramuskuläre sowie die intraperitoneale Ver-

301 2375

abreichung ein, wobei der intravenösen Verabreichung die größte Bedeutung zukommt. Als Dosis werden zweckmäßig 400 mg Wirkstoff bezogen auf die Betainform für eine 1x tägliche intravenöse Infusion erachtet. Das täglich verabreichte Infusionsvolumen sollte 200 bis 250 ml nicht übersteigen. Daraus ergibt sich bei einer
5 Wirkstoffmenge von 400 mg eine Wirkstoffkonzentration von ca. 0,16 % (M/V) entsprechend 400mg/250 ml.

Die wäßrige Arzneimittelformulierung der Erfindung kann zusätzlich zu den erfindungsgemäß verwendeten Inhaltsstoffen weitere auf dem Gebiet der parenteralen
10 Applikationsformen übliche Hilfsstoffe, wie z.B. Säuren und Basen zur Einstellung des pH-Wertes sowie übliche Konservierungsmittel und Antioxidantien enthalten.

Es ist überaus überraschend, dass aus den erfindungsgemäßen Formulierungen des Moxifloxacins selbst bei mehrwöchiger Lagerung bei niedrigen Temperaturen, die
15 zur Ausfällung des Wirkstoffes führten, durch einfaches Erwärmen auf Raumtemperatur wieder klare partikelfreie Lösungen entstehen. Eine Reifung der Ausfällung im Sinne der Ausbildung von stabilen, groben Kristallstrukturen wurde nicht beobachtet, so dass die Formulierung nach der vorliegenden Erfindung als stabil und sicher für eine Vermarktung eingestuft werden kann.

20 Weiterhin ist es für die Herstellanlagen ausreichend, Stahlqualitäten allgemeiner pharmazeutischer Qualität einzusetzen. Die erfindungsgemäßen Formulierungen sind nämlich überraschender Weise im Gegensatz zu Formulierungen des Moxifloxacins, die Zucker oder Zuckeralkohole aufweisen, gegenüber der Gegenwart von Eisen sta-
25 bil. Die unten beschriebenen Versuche mit gezieltem Zusatz von Eisenionen zur Lösung zeigen, dass auch bei Mengen von 1 ppm Eisen, also der 50fachen Menge gegenüber dem für eine Glucoseformulierung zulässigen Grenzwert, keine Partikelbildung in der Lösung auftritt. Die erfindungsgemäßen Formulierungen sind daher als Formulierungen für die parenterale Verabreichung aufgrund ihrer Stabilität und
30 einfachen Herstellbarkeit hervorragend geeignet.

302 230

WO 01/10465

PCT/EP00/07098

- 11 -

Die Erfindung wird im Hinblick auf die folgenden Beispiele näher erläutert.

303
239

Beispiele

Vergleichsbeispiel 1:

5 Isotone Moxifloxacin-Formulierung, 0,2 % (M/V) (400 mg/200 ml),
isotonisiert mit Glucose 5%

	Moxifloxacin-HCl	0,2 % (M/V)*
	Glucose Monohydrat	5,0 % (M/V)
10	Wasser f. Injektionszwecke	94,8 % (M/V)

* Menge bezogen auf das Moxifloxacin in der Betainform

15 In einem Ansatzbehälter aus rostfreiem Stahl pharmazeutischer Qualität wird das
Wasser vorgelegt und Moxifloxacin-Hydrochlorid unter Rühren darin gelöst. In die
Lösung des Wirkstoffs wird die Glucose (handelsübliche Qualität, ca 380 ppm Fe)
zugegeben und gelöst. Nach Filtration über ein 0,2 µm Sterilfilter wird zu 200 ml in
Infusionsflaschen abgefüllt, verschlossen und bei 121 °C für 20 min im Autoklaven
sterilisiert. Die fertige Lösung enthält ca. 25 ppb Eisen.

20 Das hergestellte Produkt zeigt nach Lagerung bei 40 °C folgende Werte zum Parti-
kelgehalt:

Lagerbedingungen	Partikel $\geq$ 25 µm/ml (Grenzwert max. 2/ml; USP XXIII)		
	Partie A	Partie B	Partie C
Anfangsprüfung	0,6 / ml	0,6 / ml	0,7 / ml
4 Wochen 40 °C	5,6 / ml	4,2 / ml	4,3 / ml

Das Produkt ist nicht stabil und zeigt bereits nach 4 Wochen Lagerung bei 40 °C einen unzulässigen Anstieg der Partikelwerte der die Anforderungen der Arzneibücher nicht erfüllt.

5 Vergleichsbeispiel 2:

Moxifloxacin-Formulierung 0,4 % (M/V) (400 mg/100 ml), Tonizitätsangleich mit Natriumchlorid 0,3 %

10	Moxifloxacin-HCl	0,4 % (M/V)*
	Natriumchlorid	0,3 % (M/V)
	Wasser f. Injektionszwecke	99,3 % (M/V)

* Menge bezogen auf das Moxifloxacin in der Betainform

15

In einem Ansatzbehälter aus Edelstahl wird das Wasser vorgelegt und Moxifloxacin-Hydrochlorid unter Rühren darin gelöst. Der Lösung des Wirkstoffs wird Natriumchlorid zugegeben und gelöst. Nach Filtration über ein 0,2 µm Sterilfilter wird zu 100 ml in Infusionsflaschen abgefüllt, verschlossen und bei 121 °C für 20 min im Autoklaven erhitzt.

20

Die Lösung weist eine Osmolalität von etwa 100 mOsmol/kg auf, und ist daher hypoton, was bei üblicher Verabreichungsgeschwindigkeit parenteraler Lösungen zu Hämolyse und schmerzhafter Verabreichung führt.

25

Beispiel 1: Moxifloxacin-Formulierung 0,16 % (M/V) (400 mg/250 ml)

	Moxifloxacin-HCl	0,16 % (M/V)*
	Natriumchlorid	0,8 % (M/V)
30	Wasser f. Injektionszwecke	99,04 % (M/V)

305 241

Osmolalität: 281 mOsmol/kg

* Menge bezogen auf das Moxifloxacin in der Betainform

5. In einem Ansatzbehälter aus Glas wird das Wasser vorgelegt und Moxifloxacin-Hydrochlorid unter Rühren darin gelöst. In die Lösung des Wirkstoffs wird Natriumchlorid zugegeben und gelöst. Dem Ansatz wird eine Fe-III-chlorid-Lösung zugegeben. Nach Filtration über ein 0,2 µm Sterilfilter wird zu 250 ml in Infusionsflaschen abgefüllt, verschlossen und bei 121 °C für 20 min. im Autoklaven erhitzt.

10

Das hergestellte Produkt zeigt nach Lagerung bei Raumtemperatur und bei 40 °C folgende Werte zum Partikelstatus:

Eisengehalt der Lösung 540 ppb

15

Lagerbedingungen	Partikel $\geq 25 \mu\text{m/ml}$ (Grenzwert max. 2/ml; USP XXIII)
Anfangsprüfung	0,00
4 Wochen 40°C	0,13
8 Wochen 40 °C	0,17
8 Wochen 25 °C	0,00

Die Lösung erweist sich als lagerstabil und nicht empfindlich gegen Eisenionen.

Eisengehalt der Lösung < 10 ppb

Lagerbedingungen	Partikel $\geq 25 \mu\text{m/ml}$ (Grenzwert max. 2/ml; USP XXIII)
Anfangsprüfung	0,07
12 Wochen 40 °C	0,19
78 Wochen 25°C	0,07
78 Wochen 30 °C	0,15

Die Lösung erweist sich als lagerstabil und nicht empfindlich gegen Eisenionen.

5

Beispiel 2: Moxifloxacin-Formulierung 0,1 % (M/V) (100 mg/100 ml)

Moxifloxacin-HCl	0,1 % (M/V)*
Natriumchlorid	0,9 % (M/V)
10 Wasser f. Injektionszwecke	99,0 % (M/V)

Osmolalität: 313 mOsmol/kg

* Menge bezogen auf das Moxifloxacin in der Betainform

15

In einem Ansatzbehälter aus rostfreiem Stahl pharmazeutischer Qualität wird das Wasser vorgelegt und Moxifloxacin-Hydrochlorid unter Rühren darin gelöst. Der Lösung des Wirkstoffs wird Natriumchlorid zugegeben und gelöst. Nach Filtration über ein 0,2 μm Sterilfilter wird zu 100 ml in Infusionsflaschen abgefüllt, verschlossen und bei 121 °C für 20 min im Autoklaven erhitzt.

20

Das hergestellte Produkt zeigt nach Lagerung bei Raumtemperatur und bei 40 °C folgende Werte zum Partikelgehalt:

Lagerbedingungen	Partikel $\geq 25 \mu\text{m/ml}$ (Grenzwert max. 2/ml; USP XXIII)
Anfangsprüfung	0,03
4 Wochen 40°C	0,05
95 Wochen 25 °C	0,16
156 Wochen 25 °C	0,43

Die Lösung erweist sich als lagerstabil und unempfindlich gegen die Herstellung in Behältern aus Pharmastahl in normalen Produktionsanlagen.

5 **Beispiel 3:** Moxifloxacin-Formulierung 0,04 % (M/V) (40 mg/100 ml)

Moxifloxacin-HCl 0,04 % (M/V)*
Natriumchlorid 0,9 % (M/V)
Wasser f. Injektionszwecke ad 100 ml

10

Osmolalität: 310 mOsmol/kg

* Menge bezogen auf das Moxifloxacin in der Betainform

15 **Beispiel 4:** Moxifloxacin-Formulierung 0,08 % (M/V) (80 mg/100 ml)

Moxifloxacin-HCl 0,08 % (M/V)*
Natriumchlorid 0,9 % (M/V)
Wasser f. Injektionszwecke ad 100 ml

20

Osmolalität: 312 mOsmol/kg

* Menge bezogen auf das Moxifloxacin in der Betainform

25 **Beispiel 5:** Moxifloxacin-Formulierung 0,2 % (M/V) (200 mg/100 ml),

Moxifloxacin-HCl 0,2 % (M/V)*
Natriumchlorid 0,8 % (M/V)
Wasser f. Injektionszwecke ad 100 ml

5

Osmolalität: 283 mOsmol/kg

* Menge bezogen auf das Moxifloxacin in der Betainform

10 **Beispiel 6:** Moxifloxacin-Formulierung 0,3 % (M/V) (300 mg/100 ml)

Moxifloxacin-HCl 0,3 % (M/V)*
Natriumchlorid 0,5 % (M/V)
Wasser f. Injektionszwecke ad 100 ml

15

Osmolalität: 186 mOsmol/kg

* Menge bezogen auf das Moxifloxacin in der Betainform

20 **Beispiel 7:** Moxifloxacin-Formulierung 0,4 % (M/V) (400 mg/100 ml)

Moxifloxacin-HCl 0,4 % (M/V)*
Natriumchlorid 0,4 % (M/V)
Wasser f. Injektionszwecke ad 100 ml

25

Osmolalität: 155 mOsmol/kg

* Menge bezogen auf das Moxifloxacin in der Betainform

309
245**Beispiel 8** Infusionskonzentrat 2 % (M/V) (400 mg/20ml)

Moxifloxacin-Hydrochlorid 400 mg (berechnet als Betain)
Wasser für Injektionszwecke ad 20 ml

5

In einem Mischbehälter aus rostfreiem Stahl pharmazeutischer Qualität wird das Wasser vorgelegt und unter Rühren das Moxifloxacin-Hydrochlorid darin gelöst. Die Lösung wird über einen 0,2 µm Filter filtriert und zu 20 ml in Injektionsflaschen aus Glas abgefüllt, verschlossen und sterilisiert.

10

Zur Anwendung wird der Inhalt der Injektionsflasche (400 mg Moxifloxacin in 20 ml) mittels einer Spritze entnommen und unter aseptischen Bedingungen zu 230 mL einer handelsüblichen Kochsalzlösung 0,9% gegeben und gemischt. Es entsteht eine isotonische Infusionslösung der Konzentration 400 mg/250 ml, entsprechend 0,16 % (M/V). Die Osmolalität beträgt 315 mOsmol/kg.

15

Patentansprüche

1. Wäßrige Formulierung, die von 0,04 % bis 0,4 % (M/V) (bezogen auf die Menge des Moxifloxacins) Moxifloxacin-Hydrochlorid und von 0,4 % bis 0,9 % (M/V) Natriumchlorid enthält.
2. Wäßrige Formulierung nach Anspruch 1, die 0,08 % bis 0,32 % (M/V) (bezogen auf die Menge des Moxifloxacins) Moxifloxacin-Hydrochlorid enthält.
3. Wäßrige Formulierung nach Anspruch 1 oder 2, die 0,1 % (M/V) bis 0,2 % (M/V) (bezogen auf die Menge des Moxifloxacins) Moxifloxacin-Hydrochlorid enthält.
4. Wäßrige Formulierung nach Anspruch 1, 2 oder 3, die von 0,5 % bis 0,9 % (M/V) Natriumchlorid enthält.
5. Wäßrige Formulierung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, die von 0,7 % bis 0,9 % (M/V) Natriumchlorid enthält.
6. Verfahren zur Herstellung der wäßrigen Formulierung von Moxifloxacin-Hydrochlorid, worin zunächst eine Lösung des Moxifloxacin-Hydrochlorid in Wasser hergestellt wird und anschließend Natriumchlorid zugegeben und gelöst wird.
7. Verfahren zur Herstellung der wäßrigen Formulierung von Moxifloxacin-Hydrochlorid nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, das eine Lösung von Moxifloxacin-Hydrochlorid in Wasser mit einer Konzentration des Moxifloxacins-Hydrochlorids (bezogen auf die Menge des Moxifloxacins) von mehr als 0,4 % (M/V) bis 2,4 % (M/V) mit einer wäßrigen Lösung, die Natriumchlorid enthält, vermischt wird.

- 34 247
8. Verwendung einer wäßrigen Lösung von Moxifloxacin-Hydrochlorid in Wasser mit einer Konzentration des Moxifloxacins-Hydrochlorids (bezogen auf die Menge des Moxifloxacins) von mehr als 0,4 % (M/V) bis 2,4 % (M/V) zur Herstellung eines Arzneimittels zur parenteralen Verabreichung.
- 5
9. Kombinationspräparat, das eine wäßrige Lösung von Moxifloxacin-Hydrochlorid in Wasser mit einer Konzentration des Moxifloxacins-Hydrochlorids (bezogen auf die Menge des Moxifloxacins) von mehr als 0,4 % (M/V) bis 2,4 % (M/V) und eine wäßrige Lösung, die Natriumchlorid enthält, getrennt voneinander umfaßt.
- 10
10. Wäßrigen Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung als Arzneimittel.
- 15
11. Verwendung der Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention oder Behandlung bakterieller Infektionen bei Menschen oder Tieren.



US006548079B1

372
248

(12) **United States Patent**
Kühn et al.

(10) **Patent No.:** **US 6,548,079 B1**
(45) **Date of Patent:** **Apr. 15, 2003**

(54) **MOXIFLOXACIN FORMULATION
CONTAINING COMMON SALT**

(75) **Inventors:** **Bernd Kühn, Köln (DE);
Hans-Friedrich Mahler, Köln (DE);
Michael Eisele, Bergisch Gladbach
(DE)**

(73) **Assignee:** **Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen
(DE)**

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) **Appl. No.:** **10/049,095**

(22) **PCT Filed:** **Jul. 25, 2000**

(86) **PCT No.:** **PCT/EP00/07098**

§ 371 (c)(1),
(2), (4) **Date:** **Feb. 5, 2002**

(87) **PCT Pub. No.:** **WO01/10465**

PCT Pub. Date: **Feb. 15, 2001**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Aug. 6, 1999 (DE) 199 37 116

(51) **Int. Cl.⁷** **A61F 2/02**

(52) **U.S. Cl.** **424/423**

(58) **Field of Search** **424/423**

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,957,922 A	9/1990	Lammens et al.	514/255
5,084,276 A	1/1992	Yunker et al.	424/422
5,478,829 A	12/1995	Conrath et al.	514/254
5,563,149 A	10/1996	Jung et al.	514/300
5,677,316 A *	10/1997	Ao et al.	514/312
5,811,130 A	9/1998	Boettner et al.	424/643

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP	0219784	4/1987
EP	0534860	9/1992
EP	0507851	4/1997
WO	9109525	7/1991
WO	0018386	4/2000
WO	0110465	2/2001

* cited by examiner

Primary Examiner—Carlos Azpuru

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Jerrie L. Chiu

(57) **ABSTRACT**

The present invention relates to an aqueous formulation comprising moxifloxacin hydrochloride and sodium chloride, to the formulation for use as a medicament and to the use of the formulation for preparing a medicament for preventing or treating bacterial infections in humans or animals.

11 Claims, No Drawings

MOXIFLOXACIN FORMULATION CONTAINING COMMON SALT

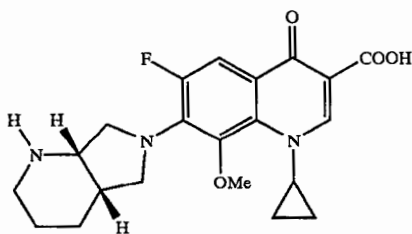
This application is a 371 continuation of PCT/EP00/07098 filed Jul. 25, 2000.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to an aqueous formulation comprising moxifloxacin hydrochloride and sodium chloride, to the formulation for use as a medicament and to the use of the formulation for preparing a medicament for preventing or treating bacterial infections in humans or animals.

BACKGROUND

Moxifloxacin (INN—International Nonproprietary Name) is an antibiotic from the class of the quinolonecarboxylic acids of the following formula:



1-cyclopropyl-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-quinolonecarboxylic acid

It is a highly effective anti-infective agent and was described for the first time in EP-A-0 350 733. However, EP-A-0 350 733 does not describe any pharmaceutical preparations which are suitable for parenteral administration. Such solutions for infusion, which can be administered parenterally, are, however, needed for treating patients in intensive care units which cannot be treated orally.

For formulating solutions for infusion which are acceptable, it is necessary to adjust the osmolality to the physiological conditions of the organism (Sucker/Fuchs/Speiser; Pharmazeutische Technologie). Relatively pronounced hypo- or hyperosmotic variations can result in erythrocyte damage and/or tissue irritation. The i.v. administration of relatively strong hypoosmotic solutions leads to haemolysis, and administration of relatively large amounts of hyperosmotic solutions leads to plasmolysis. Hypoosmotic solutions contain fewer dissolved molecules or ions than are present in the blood or the tissue fluid. In this case, isotonicization has to be carried out by addition of isotonicizing agents (Bauer/Frömming/Führer, Pharmazeutische Technologie). A range from 270 to 350 mOsmol/kg is considered to be isotonicity suitable.

Commercial isotonic solutions are, for example, a 5% strength glucose solution or a 0.9% strength sodium chloride solution.

EP-A-0534860 describes formulations of the quinolonecarboxylic acid antibiotic sparfloxacin with monocarboxyl-polyhydroxy acids or lactones thereof, such as, for example, ascorbic acid, and with glucose or glycerol as isotonicizing additive. The invention is based on improving the solubility of sparfloxacin by means of monocarboxyl-polyhydroxy acids to obtain acceptable, isotonic or hypertonic formulations of suitable concentrations.

U.S. Pat. No. 5,563,149 describes the formulation of aqueous solutions of pyridonecarboxylic acids and esters

and salts thereof as antibiotics as ready-to-use solutions for injection or infusion or concentrates for injection or infusion. Details about isotonicization additives or about the tonicity of the formulations are not given. The object of said invention is to improve the solubility of the pyridonecarboxylic acids described.

EP-A-0507851 describes formulations comprising quinolonecarboxylic acid/metal ion acid complexes. It has been found that the solubility of the active compound is increased when polyvalent metal ions in the form of magnesium, calcium, manganese, zinc, cadmium, aluminium, cerium or iron ions are added, as a consequence of complex formation at neutral pH. Such formulations are described as being chemically and physically stable, even in the presence of glucose for isotonicization, and are better tolerated, owing to a neutral pH.

U.S. Pat. No. 5,811,130 describes metal ion complexes with danofloxacin where in particular magnesium and zinc ions are used for complex formation and with which the solubility of danofloxacin is increased considerably. Formulations with high active compound concentration for subcutaneous injection are described which can only be achieved by the improved solubility of the metal ion/active compound complexes in water.

Furthermore, U.S. Pat. No. 5,084,276 teaches the use of quinolonecarboxylic acid/metal ion complexes, for example with magnesium, calcium, manganese, zinc, cadmium, iron-(II) and iron-(III) or cerium-(IV) ions for complexing the active compounds temafloxacin, toxyfloxacin or pefloxacin, where the active compound complexes are used together with excipients for reducing irritation of the veins. The formulations for parenteral infusion described are isotonicized with glucose.

SUMMARY OF THE INVENTION

During the development work on moxifloxacin, it was surprisingly found that isotonicization by addition of 5% commercial glucose or other sugars or sugar alcohols, such as 2.5% glycerol, gives unstable solutions in the case of moxifloxacin. This instability manifests itself by the occurrence of subvisual particles in the solution, the number of which exceeds the range permissible by the pharmacopoeias (USP XXIII, BP93). During storage, brown amorphous particles are formed, which frequently only occur after 4–8 weeks of storage at 40° C., and the number of which increases further during storage. At room temperature or on storage in the refrigerator, the formation of these particles is slower. We found that the particle formation is caused by a three-fold interaction between moxifloxacin and/or its salts, iron and sugar or sugar alcohols, such as glycerol. This was surprising, since similar phenomena in the formulation of parenteral formulations of quinolonecarboxylic acid have hitherto not been known, and in particular EP 0507851, U.S. Pat. No. 5,811,130 and U.S. Pat. No. 5,084,276 utilize the interaction of polyvalent metal ions with quinolonecarboxylic acids for stabilization and increasing solubility. The antibiotic ciprofloxacin, for example, tolerates considerably higher concentrations of iron.

Since the element iron is ubiquitous and is present in particular in the feedstock glucose, in which it may be bound in complex form, such a formulation can be prepared only at a great expense, both analytically and for quality assurance. In addition, the use of steel in the production plants is problematic, and only selected steels and controlled materials are allowed to come into contact with the solution. Furthermore, such a formulation requires, in principle, extremely iron-deficient active compound qualities which

can only be prepared at great expense. In the case of moxifloxacin, solutions having an iron content above 20 ppb exhibit a particle content which increases considerably over time, so that, after the preparation, the required pharmaceutical quality of the formulations cannot be maintained for the stability period required. Moreover, glucose-isotonized formulations are considered to be very disadvantageous in various fields of clinical application, since they may represent additional stress for the energy balance of the patient and require special attention, in particular in the treatment of diabetics.

For parenteral aqueous formulations of hydrochlorides of quinolonecarboxylic acids there is, owing to their poor solubility properties in the presence of NaCl, the general problem of administering the composition with an acceptable infusion volume. In addition to the above-described possibility of increasing the solubility by metal complex formation, various possibilities of salt formation have also been explored.

Thus, EP-A-0219784 describes solutions for infusion of ciprofloxacin with physiologically acceptable acids. Also described is a formulation of 75 mg of ciprofloxacin/500 ml (0.015% w/v), 0.203 ml of 1 M hydrochloric acid/500 ml (corresponding to a molar ratio of ciprofloxacin/hydrochloric acid of 1.0 to 0.9) and 4.5 g of sodium chloride/500 ml (0.9%) as isotonicization additive. This active compound concentration corresponds approximately to the saturation solubility of the active compound in the stated formulation at room temperature. Higher concentrations of ciprofloxacin in the presence of hydrochloric acid and isotonic amounts of NaCl cannot be realized, owing to the poor solubility of ciprofloxacin and its hydrochloride. At a customary dosage of ciprofloxacin of 100 to 400 mg per dose, 2 to 3 times per day, this results in unacceptable infusion volumes of about 1.31 to 81 per day. Because the amount of infusion liquid at a stated dosage would be very high, preference is therefore given to using aqueous formulations of ciprofloxacin-lactate, which is better soluble.

Initially, we have found, surprisingly, that drug formulations of moxifloxacin hydrochloride which are isotonized with sodium chloride are not sensitive to iron ions. However, the solubility properties of the active compound moxifloxacin in the form of its hydrochloride in the presence of sodium chloride are extremely poor, so that initial attempts to develop such formulations were, after precipitations had occurred, given up for the time being. Surprisingly, however, it was found that it is possible to prepare acceptable formulations of moxifloxacin hydrochloride using isotonicization with sodium chloride if certain narrow concentration ranges for active compound and isotonicizing agent are adhered to.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Accordingly, the invention provides aqueous formulations comprising from 0.04% to 0.4% of moxifloxacin hydrochloride (based on the moxifloxacin) and from 0.4% to 0.9% (w/v) of sodium chloride.

An aqueous formulation means that the components of the formulation are present in water.

The expression "% (w/v)" means weight in g per 100 ml of volume, i.e. g/100 ml.

The aqueous formulation of the invention preferably comprises from 0.08% to 0.32% (w/v) of moxifloxacin HCl (based on the moxifloxacin) and particularly preferably from 0.1% (w/v) to 0.2% (w/v) of moxifloxacin HCl (based on the moxifloxacin). Very particular preference is given to a

formulation comprising about 0.16% (w/v) of moxifloxacin HCl (based on the moxifloxacin), corresponding to 400 mg/250 ml.

The aqueous formulation according to the invention comprises from 0.4% to 0.9% (w/v) of sodium chloride, preferably from 0.5% to 0.9% (w/v) of sodium chloride, particularly preferably from 0.7% to 0.9% (w/v) of sodium chloride, and very particular preference is given to an amount of sodium chloride of approximately 0.8% (w/v).

For a dosage range of from 100 mg to 1000 mg at active compound concentrations of from 0.04% to 0.4% (w/v) of moxifloxacin hydrochloride, it is thus possible to adjust the osmotic pressure to physiological conditions by adding from 0.4% to 0.9% of sodium chloride. To this end, it is necessary to take into account the saturation solubility of the active compound in the presence of the different sodium chloride concentrations at a temperature of 5° C. and to establish an optimum ratio according to the invention of active compound concentration and sodium chloride concentration. The saturation solubility of the active compound in the presence of the amounts of sodium chloride required for isotonicization, measured at 5° C., must not be exceeded. This ensures that, even on short-term cold storage, there is no precipitation of the active compound as a result of exceeding the saturation solubilities.

For solutions of an active compound concentration of more than about 0.2% (w/v) of moxifloxacin HCl, it is not possible to prepare optimally isotonized solutions using sodium chloride, since the solubility of the substance becomes too low. Since, in the case of intravenously administered solutions, however, the solution for infusion is rapidly and painlessly diluted by the blood, it is sufficient to adjust the tonicity to the physiological conditions in the best possible manner. By adjusting the rate of infusion appropriately, it is possible to make sure that these solutions are tolerated optimally (Lit. Sucker/Fuchs/Speiser, "Pharmazeutische Technologie", Thieme Verlag 1991, p. 460 ff.).

An isotonic solution is a solution which has an osmotic pressure of about 270 to 330 mOsmol. This corresponds to a sodium chloride solution of a concentration of about 0.8% to 0.9% (w/v). In contrast, moxifloxacin HCl makes hardly any contribution to isotonicization. It has surprisingly been found that, in the presence of this NaCl concentration, moxifloxacin HCl dissolves in sufficient quantity and in stable form, so that such a formulation is suitable for use as a formulation for parenteral administration.

TABLE 1

Solubility of moxifloxacin HCl in the presence of sodium chloride at 5° C.

NaCl % (w/v)	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
Solubility moxifloxacin										
HCl % (w/v)	1.8	1.1	0.7	0.5	0.4	0.3	0.2	0.2	0.2	0.1

Particular preference is given to a dosage of from 200 mg to 800 mg of moxifloxacin, corresponding to concentrations of from 0.08% to 0.32% (w/v) of moxifloxacin. The osmotic pressure is adjusted using 0.9% to 0.4% (w/v) of sodium chloride. Very particular preference is given to a dosage of 400 mg of moxifloxacin in the form of an approximately 0.16% strength (w/v) solution of moxifloxacin. This is isotonicized using about 0.8% (w/v) of sodium chloride.

Furthermore, it has been found that the preparation of such solutions of moxifloxacin with sodium chloride

requires considerable time if the active compound moxifloxacin hydrochloride is to be introduced and dissolved in a customary manner in an initial charge of the sodium chloride dissolved in water. This requires a stirring time of several hours to achieve a clear solution of the formulation and to avoid subsequent loss of the active compound by separating off the active compound in filtration steps. Using a process where the active compound is first dissolved in water and the sodium chloride is added only afterwards, it is possible to prepare the solution within a few minutes, allowing a more efficient production on an industrial scale.

The invention accordingly also provides a process for preparing the aqueous formulation according to the invention, in which a solution of the moxifloxacin hydrochloride in water is prepared initially, and sodium chloride is then added and dissolved.

The aqueous formulation of moxifloxacin hydrochloride is advantageously prepared by diluting a solution of moxifloxacin hydrochloride in water having a moxifloxacin hydrochloride concentration (based on the amount of moxifloxacin) of more than 0.4% (w/v) to 2.4% (w/v), i.e. a moxifloxacin hydrochloride concentrate in water, with an aqueous solution which comprises sodium chloride, to the moxifloxacin hydrochloride concentration according to the invention.

Thus, the invention also provides the use of an aqueous solution of moxifloxacin hydrochloride in water having a moxifloxacin hydrochloride concentration (based on the amount of moxifloxacin) of more than 0.4% (w/v) to 2.4% (w/v) (hereinbelow occasionally referred to as active compound concentrate) for preparing a medicament for parenteral administration, and a combination preparation comprising, separated from one another, an aqueous solution of moxifloxacin hydrochloride in water having a moxifloxacin hydrochloride concentration (based on the amount of moxifloxacin) of from more than 0.4% (w/v) to 2.4% (w/v) and an aqueous solution comprising sodium chloride, where the concentrated aqueous solution of the moxifloxacin hydrochloride is advantageously mixed by the treating physician or the nurse with the enclosed aqueous solution comprising sodium chloride.

The concentrated aqueous solution of moxifloxacin hydrochloride contains from 0.4% (w/v) to 2.4% (w/v) of moxifloxacin hydrochloride (based on the amount of moxifloxacin). The maximum concentration of the aqueous solution is limited by the saturation solubility of approximately 2.4% (w/v). The active compound concentrate preferably contains from 1.0 to 2.0% (w/v) of moxifloxacin hydrochloride (based on the amount of moxifloxacin), particularly preferably 2.0% (w/v) of moxifloxacin hydrochloride (based on the amount of moxifloxacin). The active compound concentrate is filled into suitable containers and sterilized in an appropriate manner. The containers can be made both of glass and of plastic. The container material may comprise substances protecting the content in a particular manner, for example protection against light or protection against oxygen.

By mixing with sodium-chloride-containing solutions, the active compound concentrate is diluted to moxifloxacin use concentrations in accordance with the aqueous formulation according to the invention. If appropriate, the solutions for diluting the active compound concentrate may, in addition to sodium chloride, also contain other salts with sodium, potassium, calcium, magnesium and the like, such as chlorides, carbonates, sulphates, acetates, gluconates, lactates, malates, and other auxiliaries and the like which are

customary in the field of parenteral administration forms, as long as formation of a homogeneous solution for infusion is ensured. For diluting the active compound concentrate, it is also possible to employ customary, commercially available infusion carrier solutions.

The aqueous formulation according to the invention serves advantageously as a medicament for parenteral administration, in particular as a medicament for preventing or treating bacterial infections. Parenteral administration includes, for example, intravenous, intra-arterial, subcutaneous, intramuscular and intraperitoneal administration, intravenous administration being the most important. A dose which is considered to be suitable is 400 mg of active compound, based on the betaine form, for intravenous infusion once per day. The daily infusion volume administered should not exceed 200 to 250 ml. At an amount of active compound of 400 mg, this results in an active compound concentration of about 0.16% (w/v), corresponding to 400 mg/250 ml.

The aqueous medicament formulation according to the invention may, in addition to the ingredients used according to the invention, comprise other auxiliaries which are customary in the field of parenteral administration forms, such as, for example, acids and bases for adjusting the pH, and customary preservatives and antioxidants.

It is extremely surprising that the formulations according to the invention of moxifloxacin are reconverted by simple warming to room temperature into clear, particle-free solutions, even after storage at low temperatures for several weeks, resulting in precipitation of the active compound. A ripening of the precipitation, i.e. formation of stable coarse crystal structures, was not observed, so that the formulation according to the present invention can be considered to be stable and safe for marketing.

Furthermore, for the production plants, it is sufficient to employ steel qualities of general pharmaceutical quality. This is because the formulations according to the invention are surprisingly, in contrast to formulations of moxifloxacin comprising sugar or sugar alcohols, stable in the presence of iron. The experiments described below involving the intentional addition of iron ions to the solution show that there is no particle formation in the solution, even at amounts of 1 ppm of iron, i.e. 50 times the amount of the limit which is permissible for a glucose formulation. Accordingly, the formulations according to the invention are, owing to their stability and the fact that they can be prepared in a simple manner, highly suitable for use as formulations for parenteral administration.

With a view to the examples below, the invention is illustrated in more detail.

EXAMPLES

Comparative Example 1

Isotonic moxifloxacin formulation, 0.2% (w/v) (400 mg/200 ml), isotonized with glucose 5%

Moxifloxacin HCl	0.2% (w/v)*
Glucose monohydrate	5.0% (w/v)
Water for injection	94.8% (w/v)

*Amount based on moxifloxacin in the betaine form

The water is initially charged in a reaction vessel made of stainless steel of pharmaceutical quality, and the moxifloxa-

7

cin hydrochloride is dissolved therein with stirring. The glucose (commercial quality, about 380 ppm of Fe) is added to the solution of the active compound and dissolved therein. The mixture is filtered through a 0.2 μ m sterile filter and then filled, in portions of 200 ml, into infusion bottles, which are closed and sterilized at 121° C. in an autoclave for 20 min. The finished solution contains about 25 ppb of iron.

After storage at 40° C., the product which has been prepared has the following particle content values:

Particles $\geq$ 25 μ m/ml (limit max. 2/ml; USP XXIII)			
Storage conditions	Lot A	Lot B	Lot C
Initial examination	0.6/ml	0.6/ml	0.7/ml
4 weeks at 40° C.	5.6/ml	4.2/ml	4.3/ml

The product is not stable and shows, after only 4 weeks of storage at 40° C., an impermissible increase of the particle values, which does not meet the requirements of the pharmacopoeias.

Comparative Example 2

Moxifloxacin formulation 0.4% (w/v) (400 mg/100 ml), tonicity adjustment using sodium chloride 0.3%

Moxifloxacin HCl	0.4% (w/v)*
Sodium chloride	0.3% (w/v)
Water for injection	99.3% (w/v)

*Amount based on moxifloxacin in the betaine form

The water is initially charged in a reaction vessel made of stainless steel, and moxifloxacin hydrochloride is dissolved therein with stirring. Sodium chloride is added to the solution of the active compound and dissolved therein. The mixture is filtered through a 0.2 μ m sterile filter and in each case 100 ml are filled into infusion bottles which are closed and heated in an autoclave at 121° C. for 20 min.

The solution has an osmolality of about 100 mOsmol/kg and is accordingly hypotonic, which, at the customary rate at which parenteral solutions are administered, leads to haemolysis and painful administration.

Example 1

Moxifloxacin Formulation 0.16% (w/v)
(400 mg/250 ml)

Moxifloxacin HCl	0.16% (w/v)*
Sodium chloride	0.8% (w/v)
Water for injection	99.04% (w/v)

*Amount based on moxifloxacin in the betaine form

The water is initially charged in a reaction vessel made of glass, and moxifloxacin hydrochloride is dissolved therein with stirring. Sodium chloride is added to the solution of the active compound and dissolved therein. An Fe(III) chloride solution is added to the mixture. The mixture is filtered through a 0.2 μ m sterile filter and in each case 250 ml are filled into an infusion bottle which is closed and heated in an autoclave at 121° C. for 20 min.

8

The particle status of the product which has been prepared has, after storage at room temperature and at 40° C., the following values:

Iron Content of the Solution 540 ppb

Storage conditions	Particles $\geq$ 25 μ m/ml (limit max. 2/ml; USP XXIII)
Initial examination	0.00
4 weeks at 40° C.	0.13
8 weeks at 40° C.	0.17
8 weeks at 25° C.	0.00

The solution was found to be storage-stable and not sensitive to iron ions.

Iron Content of the Solution <10 ppb

Storage conditions	Particles $\geq$ 25 μ m/ml (limit max. 2/ml; USP XXIII)
Initial examination	0.07
12 weeks at 40° C.	0.19
78 weeks at 25° C.	0.07
78 weeks at 30° C.	0.15

The solution was found to be storage-stable and not sensitive to iron ions.

Example 2

Moxifloxacin Formulation 0.1% (w/v)
(100 mg/100 ml)

Moxifloxacin HCl	0.1% (w/v)*
Sodium chloride	0.9% (w/v)
Water for injection	99.0% (w/v)

Osmolality: 313 mOsmol/kg

*Amount based on moxifloxacin in the betaine form

The water is initially charged in a reaction vessel made of stainless steel of pharmaceutical quality, and moxifloxacin hydrochloride is dissolved therein with stirring. Sodium chloride is added to the solution of the active compound and dissolved therein. The mixture is filtered through a 0.2 μ m sterile filter and in each case 100 ml is filled into an infusion bottle which is closed and heated in an autoclave at 121° C. for 20 min.

The particle content of the product which has been prepared has, after storage at room temperature and at 40° C., the following values:

Storage conditions	Particles $\geq$ 25 μ m/ml (limit max. 2/ml; USP XXIII)
Initial examination	0.03
4 weeks at 40° C.	0.05
95 weeks at 25° C.	0.16
156 weeks at 25° C.	0.43

The solution was found to be storage-stable and insensitive to the preparation in containers made of steel of pharmaceutical quality in normal production units.

9

Example 3

Moxifloxacin Formulation 0.04% (w/v)
(40 mg/100 ml)

Moxifloxacin HCl	0.04% (w/v)*
Sodium chloride	0.9% (w/v)
Water for injection	ad 100 ml

Osmolality: 310 mOsmol/kg

*Amount based on moxifloxacin in the betaine form

Example 4

Moxifloxacin Formulation 0.08% (w/v)
(80 mg/100 ml)

Moxifloxacin HCl	0.08% (w/v)*
Sodium chloride	0.9% (w/v)
Water for injection	ad 100 ml

Osmolality: 312 mOsmol/kg

*Amount based on moxifloxacin in the betaine form

Example 5

Moxifloxacin Formulation 0.2% (w/v)
(200 mg/100 ml)

Moxifloxacin HCl	0.2% (w/v)*
Sodium chloride	0.8% (w/v)
Water for injection	ad 100 ml

Osmolality: 283 mOsmol/kg

*Amount based on moxifloxacin in the betaine form

Example 6

Moxifloxacin Formulation 0.3% (w/v)
(300 mg/100 ml)

Moxifloxacin HCl	0.3% (w/v)*
Sodium chloride	0.5% (w/v)
Water for injection	ad 100 ml

Osmolality: 186 mOsmol/kg

*Amount based on moxifloxacin in the betaine form

Example 7

Moxifloxacin Formulation 0.4% (w/v)
(400 mg/100 ml)

Moxifloxacin HCl	0.4% (w/v)*
Sodium chloride	0.4% (w/v)
Water for injection	ad 100 ml

Osmolality: 155 mOsmol/kg

*Amount based on moxifloxacin in the betaine form

10

Example 8

Infusion Concentrate 2% (w/v) (400 mg/20 ml)

Moxifloxacin hydrochloride	400 mg (calculated as betaine)
Water for injection	ad 20 ml

The water is initially charged in a mixing vessel made of stainless steel of pharmaceutical quality, and the moxifloxacin hydrochloride is dissolved therein with stirring. The solution is filtered through a 0.2 μ m filter and in each case 20 ml are filled into an injection bottle made of glass which is closed and sterilized.

For use, the content of the injection bottle (400 mg of moxifloxacin in 20 ml) is removed using a syringe and, under aseptic conditions, added to and mixed with 230 ml of a commercial 0.9% sodium chloride solution. This gives an isotonic solution for infusion of the concentration 400 mg/250 ml, corresponding to 0.16% (w/v). The osmolality is 315 mOsmol/kg.

What is claimed is:

1. Aqueous formulation, comprising from 0.04% to 0.4% (w/v) (based on the amount of moxifloxacin) of moxifloxacin hydrochloride and from 0.4% to 0.9% (w/v) of sodium chloride.
2. Aqueous formulation according to claim 1, comprising from 0.08% to 0.32% (w/v) (based on the amount of moxifloxacin) of moxifloxacin hydrochloride.
3. Aqueous formulation according to claim 1, comprising from 0.1% (w/v) to 0.2% (w/v) (based on the amount of moxifloxacin) of moxifloxacin hydrochloride.
4. Aqueous formulation according to claim 1, comprising from 0.5% to 0.9% (w/v) of sodium chloride.
5. Aqueous formulation according to claim 1, comprising from 0.7% to 0.9% (w/v) of sodium chloride.
6. Process for preparing the aqueous formulation of moxifloxacin hydrochloride, in which a solution of the moxifloxacin hydrochloride in water is prepared initially, and sodium chloride is then added and dissolved.
7. Process for preparing the aqueous formulation of moxifloxacin hydrochloride according to claim 1, characterized in that a solution of moxifloxacin hydrochloride in water having a moxifloxacin hydrochloride concentration (based on the amount of moxifloxacin) of from more than 0.4% (w/v) to 2.4% (w/v) is mixed with an aqueous solution comprising sodium chloride.
8. A method of treating or preventing a disease comprising administering to a host in need thereof an effective amount of an aqueous solution of moxifloxacin hydrochloride in water having a moxifloxacin hydrochloride concentration (based on the amount of moxifloxacin) of from more than 0.4% (w/v) to 2.4% (w/v).
9. A combination preparation comprising an aqueous solution of moxifloxacin hydrochloride in water having a moxifloxacin hydrochloride concentration (based on the amount of moxifloxacin) of from more than 0.4% (w/v) to 2.4% (w/v) and an aqueous solution comprising sodium chloride, wherein said solutions are separated from one another.
10. A pharmaceutical composition comprising an aqueous formulation according to any of claims 1 to 5.
11. A method of preventing or treating bacterial infections in humans or animals comprising administering to a host in need thereof an effective amount of a formulation according to any of claims 1 to 5.

* * * * *

254

318

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN

2020
Bogotá, D.C., Julio 23 de 2007

Abogado
EMILIO FERRERO

REFERENCIA:	Radicación No.	00 058 178
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	
	Folios	06

Título de la solicitud: "Formulación de Sal común y Moxifloxacina".

En atención al Recurso de Reposición interpuesto, se hacen las siguientes aclaraciones:

Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 2 – 28, el nuevo capítulo reivindicatorio del folio 249, los argumentos de la Oposición, de los folios 108 – 114, 166 – 173 y 204 – 209, la respuesta del Solicitante a la Oposición, de los folios 177 - 188 de la solicitud en estudio, los nuevos argumentos del Solicitante de los folios 239 – 247 y en particular los de los folios 276 – 290.

Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Una formulación acuosa que contiene clorhidrato de moxifloxacina (0.04 – 0.4 %) y cloruro de sodio (0.4 – 0.9) y procedimiento para prepararla.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar una composición para tratamiento de infecciones bacterianas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una formulación acuosa que contiene clorhidrato de moxifloxacina y cloruro de sodio.

Evaluación de Nivel Inventivo

Las características esenciales de esta solicitud son:

- ♦ **formulación acuosa**

- ♦ que contiene **clorhidrato de moxifloxacin** y
- ♦ **solución isotónica de cloruro de sodio**

Se encuentran mencionadas previamente en D2 que es el Estado de la Técnica más cercano porque enseña también una **formulación acuosa** (columna 55, renglones 50 – 54) que contiene **clorhidrato de moxifloxacin** (folio 228, columna 99) y el diluyente que es una **solución para inyección** (folio 226, columna 56).

La única diferencia de esta solicitud con D2, es que no menciona expresamente que la **solución para inyección** es una **solución isotónica de cloruro de sodio al 0.9 %**. Como bien sabe el Experto en la Materia, se trata de la misma solución; así, D3 menciona la **solución para inyección** que es una **solución isotónica de cloruro de sodio al 0.9 %**.

No se observa que la diferencia mencionada cause algún Efecto Técnico en la composición reivindicada ó una ventaja con respecto a las composiciones conocidas.

De manera que no es posible definir un Problema Técnico Objetivo, por lo cual la composición reivindicada se considera una alternativa a la composición divulgada previamente en D2. Porque D2 que divulga previamente **soluciones para inyección** (columna 56, folio 226) que contienen **moxifloxacin** (columna 98, folio 227) y un diluyente, indicadas como antibacteriales junto con D3 que enseña que es posible preparar una solución para inyección en una solución isotónica de **cloruro de sodio al 0.9 %**; sugieren al Experto en la Materia la formulación acuosa objeto de esta solicitud que contiene clorhidrato de moxifloxacin y cloruro de sodio indicada como antibacterial. De manera que para el Experto en la Materia sería obvio combinar las enseñanzas de estos dos documentos, lo cual manifiesta que la composición reivindicada carece de Nivel Inventivo.

La formulación acuosa de esta solicitud para tratamiento de infecciones bacterianas que contiene clorhidrato de moxifloxacin y cloruro de sodio estaba sugerida en D2. Por lo cual es obvia para el Experto en la Materia y no tiene nivel inventivo.

Respuesta a los Argumentos del Solicitante

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Dice el solicitante que D2 no divulga una formulación acuosa de clorhidrato de moxifloxacin.

Se aclara al solicitante que no es así, porque D2 enseña las **soluciones para inyección** (columna 56, renglón 25, folio 226) que contienen una **sal de adición ácida de moxifloxacin** (columna 98, renglones 52 – 67, folio 227).

2. Afirma el solicitante que aunque D2 en su Reivindicación 1 divulga "**moxifloxacin** ó una sal de metal alcalino, de metal de tierra alcalina, de plata ó de guanidina ó un hidrato farmacéuticamente utilizable ó una **sal de adición ácida**", el Experto en la Materia tendría que seleccionar el clorhidrato de moxifloxacin a partir de más de 200 compuestos. Y que de acuerdo con las CMI, estaría inclinado a seleccionar solo uno de los 14

compuestos ensayados.

Se aclara al solicitante que el Experto en la Materia seleccionaría a primera vista el compuesto de la Reivindicación 1 de D2 (ver columna 98, renglones 53 – 65 y columna 99, renglón1). Esto es, **moxifloxacin**a como su sal clorhidrato, que es una **sal de adición ácida** comúnmente utilizada en el Campo Técnico, como se presenta en D1 que es un compuesto análogo en su sal clorhidrato (ver ejemplo 57, columna 101, renglones 42 – 55). Lo que hace obvia a la elección.

3. Argumenta el solicitante que aunque D2 columna 55, líneas 60 – 61 enseña **soluciones** y emulsiones estériles para administración parenteral que son **isotónicas** con la sangre; D2 columna 56, líneas 19 – 27 enseña soluciones para inyección como formulaciones apropiadas para administración y D3 enseña las inyecciones en solución isotónica de **cloruro de sodio**, tales enseñanzas no sugieren la formulación acuosa que contiene clorhidrato de moxifloxacin (0.04 – 0.4 %) y cloruro de sodio (0.4 – 0.9), reivindicada. Porque además D3 no menciona la concentración de cloruro de sodio.

Se reitera al solicitante que D2 que divulga previamente **soluciones para inyección** (columna 56, líneas 19 – 27, folio 226) que contienen una **sal de adición ácida de moxifloxacin** (columna 98, renglones 52 – 67, folio 227), indicadas como antibacteriales junto con D3 que enseña que la solución para inyección es una solución isotónica de **cloruro de sodio al 0.9 %**; sugieren al Experto en la Materia la formulación acuosa objeto de esta solicitud que contiene clorhidrato de moxifloxacin y cloruro de sodio.

4. Sostiene el solicitante que D3 es un documento del Estado de la Técnica muy general y que su consideración dentro de la evaluación de esta solicitud hace al análisis del tipo “*ex post facto*”. Agrega que si los ácidos quinoloncarboxílicos “**no son solubles** en NaCl” el Experto en la Materia no consideraría el uso de NaCl como agente isotónico.

Se aclara al Solicitante que D3 es un documento del Estado de la Técnica que aunque sea muy general, es adecuado dentro de la evaluación de esta solicitud, justamente porque divulga los conocimientos generales comunes para el Experto en la Materia, en este caso que la solución para inyección en una solución isotónica de **cloruro de sodio al 0.9 %**, y por lo tanto no hace al análisis del tipo “*ex post facto*”. Se agrega que la expresión correcta es: “los ácidos quinoloncarboxílicos “**no son muy solubles en solución de NaCl**””. Lo cual significa que la solución de uno de ellos, en este caso la moxifloxacin, en solución salina solo puede contener bajas concentraciones de moxifloxacin. La concentración está limitada entonces porque la solución se satura con bajas concentraciones de moxifloxacin. Así que no hay nivel inventivo.

5. Dice el solicitante sobre la afirmación de que “el hecho de incluir dentro de la composición una cantidad mayor o menor no es un invento y por esto no es patentable, porque la dosificación depende de la recomendación que hace el médico al paciente, quien se basa en el peso corporal, edad, sexo, estado general del paciente y las diferentes modificaciones hechas en la dosificación a un paciente, no son un avance en la técnica industrial, sino que pertenecen al campo de médico, clínico y terapéutico”, no es aceptable porque se confunde concentración con

dosis.

Se reitera al solicitante que no se puede pretender que un rango de concentración sea inventivo porque el hecho de incluir dentro de la composición una cantidad mayor o menor no es un invento y porque su aumento ó disminución depende directamente de la dosificación que es la recomendación que hace el médico al paciente. Es claro, entonces que "concentración" es diferente de "dosificación". Aunque la concentración de una forma farmacéutica dada puede aumentarse ó disminuirse de acuerdo con las necesidades de los pacientes para quienes está indicada, sin representar en sí misma un avance de tipo tecnológico que merezca protección por Patente.

6. Argumenta el solicitante que el "Test Report" no amplía la materia inicial. Y que allí, comparando las soluciones de esta solicitud, se observa que funcionan.

Se aclara que, de acuerdo con el Concepto Técnico anterior y teniendo en cuenta que el hecho que se quiere ilustrar con este "Test" equivale al de los ejemplos de la descripción, esta no es la primera ocasión en que se preparara una composición de **moxifloxacina** en solución salina isotónica (**cloruro de sodio 0.9 %**), por lo cual la ventaja alegada, se había logrado previamente. No es la primera vez que se elabora tal composición, como se enseña en el Estado de la Técnica, porque ya se había enseñado previamente en D2. Como ya se explicó, D2 divulgaba previamente soluciones para inyección (columna 56, líneas 19 – 27, folio 226) que contienen una sal de adición ácida de moxifloxacina (columna 98, renglones 52 – 67, folio 227), indicadas como antibacteriales. Y junto con D3 que enseña que **la solución para inyección es una solución isotónica de cloruro de sodio al 0.9 %**; sugiere al Experto en la Materia la formulación acuosa objeto de esta solicitud que contiene clorhidrato de moxifloxacina y cloruro de sodio que es objeto de esta solicitud. Lo cual manifiesta que es obvia y carece de Nivel Inventivo.

7. Según lo afirmado por esta oficina, sostiene el solicitante que si esta fuera la primera ocasión en que se preparara una composición de **moxifloxacina** en solución salina isotónica (**cloruro de sodio 0.9 %**), evidentemente que la ventaja alegada sería inesperada. Y agrega que "la presente solicitud describe por primera vez la preparación de una composición que comprende moxifloxacina en una solución salina isotónica..."

Se reitera que D2 enseñaba previamente en la columna 55, renglones 60 y 61 que "para administración parenteral, las soluciones y emulsiones pueden estar en formas estériles que son isotónicas con la sangre", la cual es una composición que comprende moxifloxacina en una solución salina isotónica como la de esta solicitud. No es la primera vez que se elabora tal composición, como se enseña en el Estado de la Técnica, por lo cual la ventaja alegada, se había logrado previamente. Lo cual manifiesta que es obvia y carece de Nivel Inventivo

8. Afirma el solicitante que la Oficina Europea y la Oficina de Estados Unidos han concedido patente para la presente invención con los números EP 1206281 y US 6548079 respectivamente. Y agrega que debe considerarse el hecho de que estas oficinas hayan reconocido el

259

nivel inventivo de esta invención.

Se aclara al solicitante que los conceptos son independientes. Y según se explicó, esta oficina encontró los documentos D2 y D3 que destruyen el nivel inventivo. Además las políticas de la Oficina de Patentes de los Estados Unidos no son comparables con las de esta Oficina. P. ej. en la Oficina estadounidense se concede Patente para métodos profilácticos y de tratamiento (ver columna 10, renglones 47 – 53 y 62 – 66 de US 6548079, en el folio 323) y en Colombia no son patentables de acuerdo con la legislación vigente.

Conclusión

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda ratificar la negación del privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 - 8, folio 249.

Bogotá, D. C., Julio 23 de 2007

CONCEPTO TÉCNICO 1179	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	EXAMINADOR TÉCNICO 202007
-----------------------------	---------------------------------------	---------------------------------

9

Example 3

Moxifloxacin Formulation 0.04% (w/v)
(40 mg/100 ml)

Moxifloxacin HCl	0.04% (w/v)*
Sodium chloride	0.9% (w/v)
Water for injection	ad 100 ml

Osmolality: 310 mOsmol/kg

*Amount based on moxifloxacin in the betaine form

Example 4

Moxifloxacin Formulation 0.08% (w/v)
(80 mg/100 ml)

Moxifloxacin HCl	0.08% (w/v)*
Sodium chloride	0.9% (w/v)
Water for injection	ad 100 ml

Osmolality: 312 mOsmol/kg

*Amount based on moxifloxacin in the betaine form

Example 5

Moxifloxacin Formulation 0.2% (w/v)
(200 mg/100 ml)

Moxifloxacin HCl	0.2% (w/v)*
Sodium chloride	0.8% (w/v)
Water for injection	ad 100 ml

Osmolality: 283 mOsmol/kg

*Amount based on moxifloxacin in the betaine form

Example 6

Moxifloxacin Formulation 0.3% (w/v)
(300 mg/100 ml)

Moxifloxacin HCl	0.3% (w/v)*
Sodium chloride	0.5% (w/v)
Water for injection	ad 100 ml

Osmolality: 186 mOsmol/kg

*Amount based on moxifloxacin in the betaine form

Example 7

Moxifloxacin Formulation 0.4% (w/v)
(400 mg/100 ml)

Moxifloxacin HCl	0.4% (w/v)*
Sodium chloride	0.4% (w/v)
Water for injection	ad 100 ml

Osmolality: 155 mOsmol/kg

*Amount based on moxifloxacin in the betaine form

10

Example 8

Infusion Concentrate 2% (w/v) (400 mg/20 ml)

Moxifloxacin hydrochloride	400 mg (calculated as betaine)
Water for injection	ad 20 ml

The water is initially charged in a mixing vessel made of stainless steel of pharmaceutical quality, and the moxifloxacin hydrochloride is dissolved therein with stirring. The solution is filtered through a 0.2 μ m filter and in each case 20 ml are filled into an injection bottle made of glass which is closed and sterilized.

For use, the content of the injection bottle (400 mg of moxifloxacin in 20 ml) is removed using a syringe and, under aseptic conditions, added to and mixed with 230 ml of a commercial 0.9% sodium chloride solution. This gives an isotonic solution for infusion of the concentration 400 mg/250 ml, corresponding to 0.16% (w/v). The osmolality is 315 mOsmol/kg.

What is claimed is:

1. Aqueous formulation, comprising from 0.04% to 0.4% (w/v) (based on the amount of moxifloxacin) of moxifloxacin hydrochloride and from 0.4% to 0.9% (w/v) of sodium chloride.

2. Aqueous formulation according to claim 1, comprising from 0.08% to 0.32% (w/v) (based on the amount of moxifloxacin) of moxifloxacin hydrochloride.

3. Aqueous formulation according to claim 1, comprising from 0.1% (w/v) to 0.2% (w/v) (based on the amount of moxifloxacin) of moxifloxacin hydrochloride.

4. Aqueous formulation according to claim 1, comprising from 0.5% to 0.9% (w/v) of sodium chloride.

5. Aqueous formulation according to claim 1, comprising from 0.7% to 0.9% (w/v) of sodium chloride.

6. Process for preparing the aqueous formulation of moxifloxacin hydrochloride, in which a solution of the moxifloxacin hydrochloride in water is prepared initially, and sodium chloride is then added and dissolved.

7. Process for preparing the aqueous formulation of moxifloxacin hydrochloride according to claim 1, characterized in that a solution of moxifloxacin hydrochloride in water having a moxifloxacin hydrochloride concentration (based on the amount of moxifloxacin) of from more than 0.4% (w/v) to 2.4% (w/v) is mixed with an aqueous solution comprising sodium chloride.

8. A method of treating or preventing a disease comprising administering to a host in need thereof an effective amount of an aqueous solution of moxifloxacin hydrochloride in water having a moxifloxacin hydrochloride concentration (based on the amount of moxifloxacin) of from more than 0.4% (w/v) to 2.4% (w/v).

9. A combination preparation comprising an aqueous solution of moxifloxacin hydrochloride in water having a moxifloxacin hydrochloride concentration (based on the amount of moxifloxacin) of from more than 0.4% (w/v) to 2.4% (w/v) and an aqueous solution comprising sodium chloride, wherein said solutions are separated from one another.

10. A pharmaceutical composition comprising an aqueous formulation according to any of claims 1 to 5.

11. A method of preventing or treating bacterial infections in humans or animals comprising administering to a host in need thereof an effective amount of a formulation according to any of claims 1 to 5.

* * * * *

324
260

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-58178

EDICTO No. 19004

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 30589 de 24-SEP-2007. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución 16165 de 31 de mayo de 2007, por medio de la cual se negó una patente de invención.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Emilio Ferrero, en su calidad de apoderado de la sociedad BAYER HEALTHCARE AG, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la

misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los

24 SET. 2007

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIRO RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:00 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 09-OCT-2007

Este edicto se desfija hoy 23-OCT-2007 a las 4:30 p.m.

Secretaría General Ad-Hoc

EDICTO No. 19004