



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Alemania.

Departamento o Estado

Dirección

D- 51368 Leverkusen

Ciudad

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio

Carrera 4 no. 72-35 piso 4o.,

Ciudad

BOGOTA COLOMBIA

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1- Dr. Bernd KÜHN
3- Dr. Michael EISELE

2- Dr. Hans-Friedrich MAHLER

Identificación

Dirección

1- Hahnenweg 2, 51061 Köln, Alemania.
2- Haferkamp 6, 51061 Köln, Alemania,
3- An der Flora 2a, 51469 Bergisch Gladbach, Alemania.

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(34) Título de la Invención

FORMULACIÓN DE SAL COMÚN Y MOXIFLOXACINA

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

Fecha

No. Solicitud

DE.

06 de Agosto de 1999

199 37 116.4

Convención de París.

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo: 0698-801-120-8

ATM/Mrm-Id-830

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/47 // 31/185

-2 AGO. 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una formulación acuosa que contiene clorhidrato de moxifloxacina y cloruro sódico, a la formulación para su uso como medicamento y al uso de la formulación para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de infecciones bacterianas en hombres o animales.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica



Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC



Recibo de la tasa respectiva

por v/r de \$608.000. =



Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación



Si se reivindica prioridad Andina:

Copia de la primera solicitud



Traducción oficial



Si se reivindica prioridad Unionista:

Copia certificada de la primera solicitud:

Alemania No. 199 37116.4



Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción simple



Capítulo descriptivo



Dibujos, planos necesarios



Capítulo reivindicatorio



Tarjeta archivo propietarios según formato



Tarjeta archivo temático según formato



Extracto para publicación según formato



Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms



Otros Documentos



SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

Emilio Ferrero

NOMBRE

EMILIO FERRERO

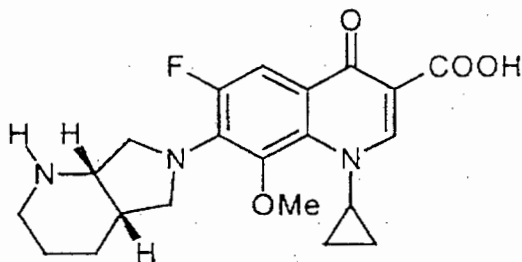
CC. 438.019 de Usaquén

T.P.No. 31.929

Formulación de sal común y moxifloxacin

La presente invención se refiere a una formulación acuosa que contiene clorhidrato de moxifloxacin y cloruro sódico, a la formulación para su uso como medicamento y al uso de la formulación para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de infecciones bacterianas en hombres o animales.

La moxifloxacin (DCI - Denominación Común Internacional) es un antibiótico del tipo de los ácidos quinoloncarboxílicos de la siguiente fórmula:



Acido 1-ciclopropil-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il) - 6 - fluor - 1,4 - dihidro - 8 - metoxi - 4 - oxo - 3 - quinoloncarboxílico

Es un agente antiinfeccioso de alta eficacia y se describió por primera vez en el documento EP-A-0350733. El documento EP-A-0350733 no describe sin embargo preparaciones

farmacéuticas que sean adecuadas para administración parenteral. Es necesario sin embargo una disolución de infusión administrable parenteralmente, especialmente para el tratamiento de pacientes en unidades de vigilancia intensiva que no están capacitados para la toma oral.

Para la formulación de disoluciones de infusión aceptables se requiere el ajuste de la osmolalidad a las condiciones fisiológicas del organismo (Sucker/Fuchs/Speiser, Pharmazeutische Technologie). En grandes desviaciones hipo o hiperosmóticas pueden aparecer daños en eritrocitos o irritación de tejidos. Con la toma intravenosa de disoluciones fuertemente hipoosmóticas se produce hemolisis, con la administración de grandes cantidades de disoluciones hiperosmóticas se produce plasmolisis. Las disoluciones hipoosmóticas contienen menos moléculas disueltas o iones de las provistas en la sangre o líquido tisular. En este caso debe realizarse una isotonización mediante la adición de agentes isotonizantes (Bauer/Frömming/Führer, Pharmazeutische Technologie). A este respecto se estima conveniente como isotónico un intervalo de 270 a 350 mOsmol/kg.

Las disoluciones isotónicas comerciales son, por ejemplo, una disolución de glucosa al 5% o una disolución de sal

común al 0,9%.

El documento EP-A-0534860 describe formulaciones del
antibiótico tipo ácido quinoloncarboxílico esparfloxacin,
5 con polihidroxiácidos monocarboxílicos o sus lactonas, como
por ejemplo ácido ascórbico y con glucosa o glicerol como
aditivo isotonizante. La invención se basa en la mejora de
la solubilidad de la esparfloxacin mediante los
polihidroxiácidos monocarboxílicos para conseguir
10 formulaciones isotónicas o hipertónicas aceptables más
adecuadas.

El documento US-A-5563149 describe la formulación de
disoluciones acuosas de ácidos piridoncarboxílicos y sus
15 ésteres y sales como antibióticos en forma de disoluciones
de inyección o infusión preparadas para el uso o
concentrados de inyección o infusión. No se dan los datos
sobre los aditivos isotonizantes o la tonicidad de las
formulaciones. El objetivo de esta invención es la mejora
20 de la solubilidad de los ácidos piridoncarboxílicos
descritos.

En el documento EP-A-0507851 se describen formulaciones que
contienen complejos ácidos de ácidos quinoloncarboxílicos-
25 iones metálicos. Mediante la adición de iones metálicos

polivalentes en forma de iones magnesio, calcio, manganeso, zinc, cadmio, aluminio, cerio o hierro, se consigue a consecuencia de la formación de complejos a valores de pH neutros una solubilidad de la sustancia activa aumentada.

5 Se describe que dichas formulaciones son química y físicamente estables también en presencia de glucosa para la isotonización y que poseen una compatibilidad mejorada para la obtención de un valor de pH neutro.

10 El documento US 5811130 describe complejos de iones metálicos con danofloxacin, en los que se utilizan especialmente iones magnesio y zinc para la formación de complejos y que producen una solubilidad claramente aumentada de la danofloxacin. Se describen formulaciones
15 de concentraciones de sustancia activa mayores para la inyección subcutánea, que pueden conseguirse mediante la solubilidad en agua mejorada de los complejos ion metálico-sustancia activa.

20 Además, en el documento US 5084276 se indica el uso de complejos de ácidos quinoloncarboxílicos-iones metálicos, por ejemplo con iones magnesio, calcio, manganeso, zinc, cadmio, hierro (II) y hierro (III) o cerio (IV) para complejar las sustancias activas temafloxacin,
25 toxifloxacin o pefloxacin, utilizándose los complejos de

sustancia activa junto con coadyuvantes para la reducción de la irritación venosa. Las formulaciones descritas para la infusión parenteral se isotonizan con glucosa.

5 En el marco de los esfuerzos de desarrollo de la moxifloxacin se encontró sorprendentemente que el recurso de isotonización por adición de glucosa comercial al 5% u otro azúcar o alcohol de azúcar, como glicerol al 2,5%, daba lugar a disoluciones inestables de moxifloxacin. Esta

10 inestabilidad se pone de manifiesto por la aparición de partículas subvisuales en la disolución, cuyo número se encuentra por encima del intervalo permitido por las farmacopeas (USP XXIII, BP93). Se forman partículas amorfas de color marrón a lo largo del almacenamiento que se

15 producen a menudo después de 4-8 semanas de almacenamiento a 40°C y a lo largo del almacenamiento aumentan su número. A temperatura ambiente o almacenamiento en frigorífico, la formación de estas partículas se retarda. Los inventores descubrieron que la formación de partículas se producía

20 mediante una interacción triple entre la moxifloxacin o sus sales, hierro y azúcar o alcoholes de azúcar, como glicerol. Estas circunstancias eran sorprendentes, ya que hasta el momento no eran conocidos fenómenos similares en la formulación de formulaciones de ácidos

25 quinoloncarboxílicos parenterales y especialmente los

documentos EP 0507851, US 5811130 y US 5084276 utilizan la interacción de iones metálicos polivalentes con ácidos quinoloncarboxílicos para la estabilización y aumento de la solubilidad. El antibiótico ciprofloxacina tolera por ejemplo concentraciones sustancialmente mayores de hierro.

Puesto que el hierro como elemento se encuentra de forma ubicua y se presenta especialmente en la sustancia de uso glucosa, a la que puede estar unido como complejo, dicha formulación es obtenible sólo con grandes esfuerzos analíticos y de aseguramiento de la calidad. Además el uso de acero para las instalaciones de preparación es problemático y sólo pueden ponerse en contacto con la disolución aceros seleccionados y materiales controlados. Además, dicha formulación requiere por principio la existencia de calidades de sustancias activas extremadamente bajas en hierro, lo que sólo puede conseguirse con grandes gastos. Las disoluciones que contienen un contenido en hierro por encima de 20 ppb muestran con la moxifloxacina un contenido fuertemente creciente con el tiempo de partículas, de modo que la calidad farmacéutica requerida de las formulaciones no puede mantenerse después de la preparación para los periodos de estabilidad requeridos. Además de ello, las formulaciones isotonizadas con glucosa se clasifican en

distintos campos de uso clínico como muy desventajosas, ya que pueden representar una carga adicional para el metabolismo energético del paciente y especialmente en el tratamiento de diabéticos debe ser especialmente considerado.

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 razonable, debido a sus malas propiedades de solubilidad en presencia de NaCl. Además de la anteriormente descrita posibilidad de aumento de la solubilidad por formación de complejos metálicos, se ha recurrido también a otras posibilidades de formación de sales.

Así, el documento EP-A-0219784 describe disoluciones de infusión de ciprofloxacina con ácidos fisiológicamente aceptables. Se describe también una formulación de 75 mg/500 ml de ciprofloxacina (0,015% m/v), 0,203 ml/500 ml de ácido clorhídrico 1 M (correspondiente a una relación molar de ciprofloxacina/ácido clorhídrico de 1,0 a 0,9) y 4,5 g/500 ml (0,9%) de cloruro sódico como aditivo de isotonización. Esta concentración de sustancia activa corresponde aproximadamente a la solubilidad de saturación

de la sustancia activa en la formulación dada a temperatura ambiente. No pueden alcanzarse concentraciones mayores de ciprofloxacina en presencia de ácido clorhídrico y cantidades isotónicas de NaCl a causa de la baja solubilidad de la ciprofloxacina o su clorhidrato. Una dosificación convencional de ciprofloxacina de 2 a 3 veces diarias de 100 a 400 mg por dosificación da lugar a volúmenes de infusión inaceptables de alrededor de 1,3 l a 8 l diarios. A causa de la muy elevada cantidad de líquido de infusión para una dosificación dada, se utilizan por ello preferiblemente formulaciones acuosas de ciprofloxacina-lactatos de mayor solubilidad.

Se ha encontrado sorprendentemente por parte de los inventores que las formulaciones de medicamentos de clorhidrato de moxifloxacina que se isotonizan con cloruro sódico no muestran ninguna sensibilidad hacia los iones hierro. Las propiedades de solubilidad de la sustancia activa moxifloxacina en forma de su clorhidrato son sin embargo extremadamente malas en presencia de cloruro sódico, así que se plantearon en primer lugar ensayos previos de desarrollo de dichas formulaciones ante la aparición de precipitados. Sorprendentemente, se ha encontrado sin embargo que pueden prepararse formulaciones aceptables de clorhidrato de moxifloxacina con

isotonización con sal común, si se mantiene un estrecho intervalo de concentración determinado para la sustancia activa y el agente isotonizante.

5 Son objeto de la invención por lo tanto formulaciones acuosas que contienen de 0,04% a 0,4% de clorhidrato de moxifloxacina (referido a la moxifloxacina) y de 0,4% a 0,9% (m/v) de cloruro sódico).

10 Una formulación acuosa significa que los componentes de la formulación se presentan en agua.

El dato "% (m/v)" significa masa en gramos por 100 ml de volumen, lo mismo que g/100 ml.

15

La formulación acuosa de la invención contiene preferiblemente de 0,08% a 0,32% (m/v) de clorhidrato de moxifloxacina (referido a la moxifloxacina) y con especial preferencia de 0,1% (m/v) a 0,2% (m/v) de clorhidrato de moxifloxacina (referido a la moxifloxacina). La de mayor preferencia es una formulación con alrededor de 0,16% (m/v) de clorhidrato de moxifloxacina (referido a la moxifloxacina), correspondiente a 400 mg/250 ml.

20

25 La formulación acuosa de la invención contiene de 0,4% a

0,9% (m/v) de cloruro sódico, preferiblemente de 0,5% a 0,9% (m/v) de cloruro sódico, más preferiblemente de 0,7% a 0,9% (m/v) de cloruro sódico y la de mayor preferencia es una adición de cloruro sódico de alrededor de 0,8% (m/v).

Para un intervalo de dosificación de 100 mg a 1.000 mg puede conseguirse con concentraciones de sustancia activa de 0,04% a 0,4% (m/v) de clorhidrato de moxifloxacina, por lo tanto, un ajuste de la presión osmótica a la relación fisiológica por adición de 0,4% a 0,9% de sal común. Para ello es necesario considerar la solubilidad de saturación de la sustancia activa en presencia de las distintas concentraciones de sal común a una temperatura de 5°C y llevar la concentración de sustancia activa así como la concentración de cloruro sódico a una relación óptima según la invención. La solubilidad de saturación de la sustancia activa en presencia de las cantidades de cloruro sódico requeridas para la isotonización medida a 5°C no debe sobrepasarse. De este modo se garantiza que no se presente tampoco ninguna precipitación de la sustancia activa por sobrepasar la solubilidad de saturación por almacenamiento en frío a corto plazo.

Para las disoluciones por encima de una concentración de

42
12

sustancia activa de alrededor de 0,2% (m/v) de clorhidrato de moxifloxacin no pueden prepararse disoluciones isotónicas ideales con cloruro sódico, ya que la solubilidad de la sustancia es demasiado baja. Puesto que en las disoluciones de administración intravenosa se produce sin embargo una rápida dilución en la corriente sanguínea de la disolución de inyección, que es indolora, resulta así ser suficiente como el mejor ajuste posible de la tonicidad a la relación fisiológica. La tolerancia óptima de dichas disoluciones puede alcanzarse mediante los correspondientes ajustes en los cálculos de la velocidad de infusión (Lit. Sucker/Fucher/Speiser, "Pharmazeutische Technologie", Thieme Verlag 1991, página 460 y siguientes).

Como disolución isotónica se denomina una disolución que muestra una presión osmótica de alrededor de 270 a 330 mOsmol. Esto corresponde a una disolución de sal común de una concentración de alrededor de 0,8% a 0,9% (m/v). En ella el clorhidrato de moxofloxacin apenas contribuye a la isotonización. Sorprendentemente se muestra que en presencia de esta concentración de NaCl, el clorhidrato de moxifloxacin se disuelve suficientemente y es estable, de modo que una formulación semejante es adecuada como formulación para la administración parenteral.

Tabla 1: Solubilidad del clorhidrato de moxifloxacin en presencia de cloruro sódico a 5°C.

NaCl % (m/v)	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
Solubilidad del clorhidrato de moxifloxacin % (m/v)	1.8	1.1	0.7	0.5	0.4	0.3	0.2	0.2	0.2	0.1

Es de especial preferencia una dosificación de 200 mg a 800 mg de moxifloxacin, correspondiente a concentraciones de 0,08% a 0,32% (m/v) de moxifloxacin. El ajuste de la presión osmótica se consigue con de 0,9% a 0,4% (m/v) de cloruro sódico. La de mayor preferencia es una dosificación de 400 mg de moxifloxacin en forma de una disolución de moxifloxacin a alrededor del 0,16% (m/v). Esta se isotoniza con alrededor de 0,8% (m/v) de cloruro sódico.

Se ha descubierto además que la preparación de dichas disoluciones de moxifloxacin con cloruro sódico emplea un tiempo considerable si, de manera convencional, la sustancia activa clorhidrato de moxifloxacin se coloca en un recipiente con cloruro sódico disuelto en agua y se disuelve. De esta manera se requiere un periodo de agitación de varias horas para obtener una disolución clara de la formulación y a continuación evitar la pérdida de sustancia activa por separación de la sustancia activa por

etapas de filtración. Con el uso de un procedimiento en el que primero se disuelve la sustancia activa en agua y a continuación se añade el cloruro sódico, se consigue la preparación de la disolución en pocos minutos y se
5 posibilita una preparación racional a escala industrial.

Es también objeto de la invención, por lo tanto, un procedimiento para la preparación de una formulación acuosa de la invención, en el que se prepara primero una
10 disolución de clorhidrato de moxifloxacin en agua y a continuación se añade cloruro sódico y se disuelve.

Convenientemente, la preparación de la formulación acuosa de clorhidrato de moxifloxacin se realiza de forma que se
15 diluye una disolución de clorhidrato de moxifloxacin en agua con una concentración de clorhidrato de moxifloxacin (referida a la cantidad de moxifloxacin) de más de 0,4% (m/v) a 2,4% (m/v), por lo tanto un concentrado de clorhidrato de moxifloxacin en agua, con una disolución
20 acuosa que contiene cloruro sódico, a la concentración según la invención de clorhidrato de moxifloxacin.

Es además un objeto de la invención, por lo tanto, el uso de una disolución acuosa de clorhidrato de moxifloxacin
25 en agua con una concentración de clorhidrato de

moxifloxacin (referida a la cantidad de moxifloxacin) de más de 0,4% (m/v) a 2,4% (m/v) (a continuación eventualmente referida como concentrado de moxifloxacin) para la preparación de un medicamento para la administración parenteral, así como un preparado de combinación que comprende una disolución acuosa de clorhidrato de moxifloxacin en agua con una concentración de clorhidrato de moxifloxacin (referida a la cantidad de moxifloxacin) de más de 0,4% (m/v) a 2,4% (m/v) y una disolución acuosa, que contiene cloruro sódico, separadas una de otra, en el que la disolución acuosa concentrada de clorhidrato de moxifloxacin se mezcla con la disolución acuosa suministrada conjuntamente que contiene cloruro sódico, convenientemente por el médico facultativo o personal sanitario.

La disolución acuosa concentrada de clorhidrato de moxifloxacin contiene de 0,4% (m/v) a 2,4% (m/v) de clorhidrato de moxifloxacin (referida a la cantidad de moxifloxacin). La concentración máxima de la disolución acuosa está limitada por la solubilidad de saturación de alrededor de 2,4% (m/v). Preferiblemente, el concentrado de sustancia activa contiene de 1,0 a 2,0% (m/v) de clorhidrato de moxifloxacin (referida a la cantidad de moxifloxacin), con especial preferencia 2,0% (m/v) de

clorhidrato de moxifloxacin (referida a la cantidad de moxifloxacin). El concentrado de sustancia activa se rellena en recipientes adecuados y se esteriliza adecuadamente. Los recipientes pueden estar compuestos tanto de vidrio como de plstico. A este respecto los materiales de los recipientes pueden contener sustancias que confieran una proteccin especial al contenido, como por ejemplo proteccin ante la luz o los cidos.

Mediante la mezcla de las disoluciones que contienen cloruro sdico, se prepara la dilucin de los concentrados de sustancia activa a las concentraciones de uso de moxifloxacin correspondientes a las formulaciones acuosas segn la invencin. En su caso, las disoluciones pueden contener para la dilucin del concentrado de sustancia activa, adem s de cloruro sdico, otras sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, etc., como cloruros, carbonatos, sulfatos, acetatos, gluconatos, lactatos, malatos, as como otros coadyuvantes convencionales del mbito de las formas de administracin parenterales, en tanto se asegure la formacin de una disolucin de infusin homognea. Tambin pueden utilizarse para la dilucin de concentrado de sustancia activa disoluciones vehiculantes de infusin convencionales obtenibles comercialmente.

17
18

La formulación acuosa de la invención sirve convenientemente como medicamento para la administración parenteral, especialmente como medicamento para la prevención o tratamiento de infecciones bacterianas. La administración parenteral comprende por ejemplo la administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular así como la intraperitoneal, siendo la administración intravenosa a la que le corresponde una mayor importancia. Como dosis se considera conveniente 400 mg de sustancia activa referida a la forma betaína para una infusión intravenosa de una vez al día. El volumen de infusión administrado diariamente no debe sobrepasar los 200 a 250 ml. De éste resulta para una cantidad de sustancia activa de 400 mg, una concentración de sustancia activa de alrededor de 0,16% (m/v) correspondiente a 400 mg/250 ml.

La formulación de medicamento acuosa de la invención puede contener además de los ingredientes utilizados según la invención, otros coadyuvantes convencionales en el ámbito de las formas de administración parenterales, como por ejemplo ácidos y bases para el ajuste del valor de pH, así como agentes conservantes y antioxidantes convencionales.

Resulta completamente sorprendente que a partir de

18
18

formulaciones de moxifloxacin segun la invencion con un almacenamiento de varias semanas a temperaturas bajas, que conducen a la precipitacion de la sustancia activa, se formen de nuevo disoluciones claras exentas de particulas mediante un sencillo calentamiento a temperatura ambiente. No se observó una maduración del precipitado, en el sentido de formación de estructuras cristalinas grandes estables, de modo que la formulación segun la presente invención puede catalogarse como estable y segura para su comercialización.

Además es suficiente utilizar para los dispositivos de preparación calidades de acero de calidad farmacéutica general. Las formulaciones segun la invención se muestran pues, sorprendentemente estables en presencia de formulaciones de moxifloxacin y azúcar o alcoholes de azúcar frente a la presencia de hierro. Los experimentos descritos a continuación con adiciones dirigidas de iones hierro a la disolución muestran que, incluso a cantidades de 1 ppm de hierro, por tanto una cantidad 50 veces el valor límite permitido frente a una formulación de glucosa, no se produce la formación de partículas en la disolución. Las formulaciones segun la invención son por lo tanto notablemente adecuadas como formulaciones para la administración parenteral a causa de su estabilidad y

sencilla preparación.

La invención se explica con detalle con respecto a los siguientes ejemplos.

5 Ejemplos

Ejemplo comparativo 1:

Formulación de moxifloxacin isotónica al 0,2% (m/v) (400 mg/200 ml), isotonizada con glucosa al 5%.

10

Clorhidrato de moxifloxacin	0,2% (m/v) *
Monohidrato de glucosa	5,0% (m/v)
Agua para inyecciones	94,8% (m/v)

15 * Cantidad referida a la moxifloxacin en forma de betaína.

En un recipiente de preparaci3n de acero inoxidable de calidad farmac3utica se colocan el agua y el clorhidrato de moxifloxacin a agitaci3n hasta disoluci3n. A la disoluci3n de la sustancia activa se aade glucosa (calidad comercial, alrededor de 380 ppm Fe) y se disuelve. Despu3s de la filtraci3n a trav3s de un filtro est3ril de 0,2 μ m se rellenan frascos de infusi3n de 200 ml, se cierran y se esterilizan a 121°C durante 20 minutos en autoclave. La disoluci3n preparada contiene alrededor de 25 ppb de

25

hierro.

El producto obtenido muestra después de almacenamiento a 40°C los siguientes valores de contenido de partículas:

5

10

Condiciones de almacenamiento	Partículas $\geq 25 \mu\text{m/ml}$ (Valor límite máximo 2/ml, USP XXIII)		
	Partida A	Partida B	Partida C
Ensayo de inicio	0,6/ml	0,6/ml	0,7/ml
4 semanas a 40°C	5,6/ml	4,2/ml	4,3/ml

15

El producto no es estable y muestra ya después de 4 semanas de almacenamiento a 40°C un crecimiento inadmisible del valor de partículas que no cumple con los requerimientos de los formularios.

Ejemplo comparativo 2

20

Formulación de moxifloxacina al 0,4% (m/v) (400 mg/100 ml), ajuste de tonicidad con cloruro sódico al 0,3%

Clorhidrato de moxifloxacina

0,4% (m/v) *

21

Cloruro sódico	0,3% (m/v)
Agua para inyecciones	99,3% (m/v)

* Cantidad referida a la moxifloxacin en forma de betaína.

5

En un recipiente de preparación de acero fino se colocan el agua y el clorhidrato de moxifloxacin a agitación hasta disolución. A la disolución de la sustancia activa se añade cloruro sódico y se disuelve. Después de la filtración a través de un filtro estéril de 0,2 μ m se rellenan frascos de infusión de 100 ml, se cierran y se esterilizan a 121°C durante 20 minutos en autoclave.

15

La disolución muestra un osmolalidad de alrededor de 100 mOsmol/kg, y por lo tanto es hipotónica, lo que conduce a hemólisis a velocidades de administración de disoluciones parenterales convencionales y a administraciones dolorosas.

20

Ejemplo 1: Formulación de moxifloxacin al 0,16% (m/v) (400 mg/250 ml)

Clorhidrato de moxifloxacin	0,16% (m/v) *
Cloruro sódico	0,8% (m/v)
Agua para inyecciones	99,04% (m/v)

25

Osmolalidad: 281 mOsmol/kg

* Cantidad referida a la moxifloxacin en forma de betaina.

- 5 En un recipiente de preparaci3n de vidrio se colocan el
agua y el clorhidrato de moxifloxacin a agitaci3n hasta
disoluci3n. A la disoluci3n de la sustancia activa se aade
cloruro s3dico y se disuelve. Se aade a la mezcla una
disoluci3n de cloruro de hierro (III). Despu3s de la
10 filtraci3n a trav3s de un filtro est3ril de 0,2 μm se
rellenan frascos de infusi3n de 250 ml, se cierran y se
calientan a 121°C durante 20 minutos en autoclave.

- El producto obtenido muestra, tras almacenamiento a
15 temperatura ambiente y a 40°C, los siguientes valores del
estado de part3culas:

Contenido en hierro de la disolución: 540 ppb

Condiciones de almacenamiento	Partículas $\geq 25 \mu\text{m/ml}$ (Valor límite máximo 2/ml, USP XXIII)
Ensayo de inicio	0,00
4 semanas a 40°C	0,13
8 semanas a 40°C	0,17
8 semanas a 25°C	0,00

La disolución muestra ser estable al almacenamiento e insensible frente a los iones hierro.

Contenido en hierro de la disolución: < 10 ppb

Condiciones de almacenamiento	Partículas $\geq 25 \mu\text{m/ml}$ (Valor límite máximo 2/ml, USP XXIII)
Ensayo de inicio	0,07
12 semanas a 40°C	0,19
78 semanas a 25°C	0,07
78 semanas a 30°C	0,15

La disolución muestra ser estable al almacenamiento e insensible frente a los iones hierro.

Ejemplo 2: Formulación de moxifloxacin al 0,1% (m/v) (100 mg/100 ml)

	Clorhidrato de moxifloxacin	0,1% (m/v) *
5	Cloruro sódico	0,9% (m/v)
	Agua para inyecciones	99,0% (m/v)

Osmolalidad : 313 mOsmol/kg

10 * Cantidad referida a la moxifloxacin en forma de betaína.

En un recipiente de preparaci3n de acero inoxidable de calidad farmac3utica se colocan el agua y el clorhidrato de moxifloxacin a agitaci3n hasta disoluci3n. A la
15 disoluci3n de la sustancia activa se aña de cloruro sódico y se disuelve. Despu3s de la filtraci3n a trav3s de un filtro est3ril de 0,2 μ m se rellenan frascos de infusi3n de 100 ml, se cierran y se calientan a 121°C durante 20 minutos en autoclave.

20

El producto obtenido muestra, tras almacenamiento a temperatura ambiente y a 40°C, los siguientes valores de contenido de partícula s:

25

25
25

	Condiciones de almacenamiento	Partículas $\geq 25 \mu\text{m/ml}$ (Valor límite máximo 2/ml, USP XXIII)
	Ensayo de inicio	0,03
	4 semanas a 40°C	0,05
5	95 semanas a 25°C	0,16
	156 semanas a 25°C	0,43

La disolución muestra ser estable al almacenamiento e insensible frente a la preparación en recipientes de acero farmacéutico en dispositivos de producción normales.

Ejemplo 3: Formulación de moxifloxacin al 0,04% (m/v) (40 mg/100 ml)

- | | | |
|----|-----------------------------|---------------|
| 15 | Clorhidrato de moxifloxacin | 0,04% (m/v) * |
| | Cloruro sódico | 0,9% (m/v) |
| | Agua para inyecciones | hasta 100 ml |

Osmolalidad : 310 mOsmol/kg

* Cantidad referida a la moxifloxacin en forma de betaína.

Ejemplo 4: Formulación de moxifloxacin al 0,08% (m/v) (80

26

mg/100 ml)

	Clorhidrato de moxifloxacin	0,08% (m/v) *
	Cloruro sódico	0,9% (m/v)
5	Agua para inyecciones	hasta 100 ml

Osmolalidad : 312 mOsmol/kg

* Cantidad referida a la moxifloxacin en forma de betaína.

10

Ejemplo 5: Formulaci3n de moxifloxacin al 0,2% (m/v) (200 mg/100 ml)

	Clorhidrato de moxifloxacin	0,2% (m/v) *
15	Cloruro sódico	0,8% (m/v)
	Agua para inyecciones	hasta 100 ml

Osmolalidad : 283 mOsmol/kg

20 * Cantidad referida a la moxifloxacin en forma de betaína.

Ejemplo 6: Formulaci3n de moxifloxacin al 0,3% (m/v) (300 mg/100 ml)

25	Clorhidrato de moxifloxacin	0,3% (m/v) *
----	-----------------------------	--------------

27
28

Cloruro sódico 0,5% (m/v)
Agua para inyecciones hasta 100 ml

Osmolalidad : 186 mOsmol/kg

5

* Cantidad referida a la moxifloxacin en forma de betaína.

Ejemplo 7: Formulaci3n de moxifloxacin al 0,4% (m/v) (400 mg/100 ml)

10

Clorhidrato de moxifloxacin 0,4% (m/v)*
Cloruro s3dico 0,4% (m/v)
Agua para inyecciones hasta 100 ml

15

Osmolalidad : 155 mOsmol/kg

* Cantidad referida a la moxifloxacin en forma de betaína.

Ejemplo 8: Formulaci3n de moxifloxacin al 2% (m/v) (400 mg/20 ml)

20

Clorhidrato de moxifloxacin 400 mg (calculado como betaína)
Agua para inyecciones hasta 20 ml

25

28

En un recipiente de mezcla de acero inoxidable de calidad farmacéutica se colocan el agua y el clorhidrato de moxifloxacin a agitación hasta disolución. La disolución se filtra a través de un filtro de 0,2 μm , se rellenan
5 frascos de inyección de vidrio de 20 ml, se cierran y se esterilizan.

Para su uso, se toma el contenido de los frascos de inyección (400 mg de moxifloxacin en 20 ml) por medio de
10 una jeringuilla y se añaden en condiciones asépticas a 230 ml de una disolución de sal común comercial al 0,9% y se mezclan. Se forma una disolución de infusión isotónica de concentración 400 mg/250 ml, correspondiente a 0,16% (m/v). La osmolalidad es de 315 mOsmol/kg.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación acuosa que contiene de 0,04% a 0,4% (m/v) (referida a la cantidad de moxifloxacina) de clorhidrato de moxifloxacina y de 0,4% a 0,9% (m/v) de cloruro sódico.
- 10 2. Una formulación acuosa según la reivindicación 1, que contiene de 0,08% a 0,32% (m/v) (referida a la cantidad de moxifloxacina) de clorhidrato de moxifloxacina.
- 15 3. Una formulación acuosa según la reivindicación 1 o 2, que contiene de 0,1% (m/v) a 0,2% (m/v) (referida a la cantidad de moxifloxacina) de clorhidrato de moxifloxacina.
- 20 4. Una formulación acuosa según la reivindicación 1, 2 o 3, que contiene de 0,5% a 0,9% (m/v) de cloruro sódico.
- 25 5. Una formulación acuosa según la reivindicación 1, 2, 3 o 4, que contiene de 0,7% a 0,9% (m/v) de cloruro

sódico.

6. Un procedimiento para la preparación de una formulación acuosa de clorhidrato de moxifloxacin, en el que se prepara primero una disolución de clorhidrato de moxifloxacin en agua y a continuación se añade cloruro sódico y se disuelve.
7. Un procedimiento para la preparación de una disolución acuosa de clorhidrato de moxifloxacin según la reivindicación 1, caracterizado porque se mezclan una disolución de clorhidrato de moxifloxacin en agua, con una concentración de clorhidrato de moxifloxacin (referida a la cantidad de moxifloxacin) de más de 0,4% (m/v) a 2,4% (m/v) con una disolución acuosa que contiene cloruro sódico.
8. Uso de una disolución acuosa de clorhidrato de moxifloxacin en agua, con una concentración de clorhidrato de moxifloxacin (referida a la cantidad de moxifloxacin) de más de 0,4% (m/v) a 2,4% (m/v) para la preparación de un medicamento para administración parenteral.

- 31
71
9. Preparado de combinación que comprende una disolución acuosa de clorhidrato de moxifloxacin en agua, con una concentración de clorhidrato de moxifloxacin (referida a la cantidad de moxifloxacin) de más de 0,4% (m/v) a 2,4% (m/v) y una disolución acuosa, que contiene cloruro sódico, separadas una de otra.
10. Una formulación acuosa según una de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso como medicamento.
- 10
11. Uso de una formulación según una de las reivindicación 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de infecciones bacterianas en hombres o animales.

Formulación de sal común y moxifloxacin

Resumen

5 La presente invención se refiere a una formulación acuosa
que contiene clorhidrato de moxifloxacin y cloruro sódico,
a la formulación para su uso como medicamento y al uso de
la formulación para la fabricación de un medicamento para
la prevención o tratamiento de infecciones bacterianas en
10 hombres o animales.

33
33



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 37 116.4 /
Anmeldetag: 6. August 1999
Anmelder/Inhaber: Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen/DE
Bezeichnung: Moxifloxacin Kochsalzformulierung
IPC: A 61 K, C 07 D

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Anmeldung.

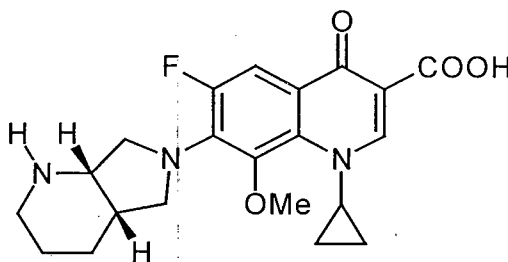
München, den 10. Juli 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Agurks

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.

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



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 Behandlung von Patienten auf Intensivstationen, die zur oralen Aufnahme nicht befähigt sind, bedarf es jedoch einer solchen parenteral verabreichbaren Infusionslösung.

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.

25 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

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 Komplexierung 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 dreifach-Wechselwirkung zwischen Moxifloxacin bzw. seinen Salzen, Eisen und Zucker bzw. Zuckeralkoholen, wie Glycerol, hervorgerufen wird. Dieser Sachverhalt war
- 25
- 30

überraschend, da ähnliche Phänomene bei der Formulierung von parenteralen Chinolonecarbonsäureformulierungen bislang nicht bekannt waren und insbesondere die EP 0507851, US 5,811,130 und US 5,084,276 die Wechselwirkung von mehrwertigen Metallionen mit Chinolonecarbonsäuren 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 Chinolonecarbonsäuren 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.

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.

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 Kühlagerung keine Ausfällungen des Wirkstoffs durch Überschreiten der Sättigungslöslichkeiten vorkommen.

20

25

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

30

hergestellt werden, da die Löslichkeit der Substanz zu gering wird. Da es für intravenös 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 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 ca. 270 bis 330 mOsmol aufweist. Dies entspricht einer Kochsalzlösung der Konzentration 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 derartige 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

Besonders bevorzugt ist eine Dosierung von 200 mg bis 800 mg Moxifloxacin, entsprechend Konzentrationen von 0,08 % bis 0,32 % (M/V) Moxifloxacin. Die Einstellung 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 % (M/V) Natriumchlorid isotonisiert.

25

Es wurde ferner gefunden, daß die Herstellung solcher Lösungen von Moxifloxacin mit Natriumchlorid erhebliche Zeit in Anspruch nimmt, wenn auf herkömmliche Weise der Wirkstoff Moxifloxacin-Hydrochlorid in einer Vorlage des in Wasser gelösten Natriumchlorids eingetragen und zur Lösung gebracht werden soll. Hierbei
5 wird eine Rührzeit von mehreren Stunden gefordert, um eine klare Lösung der Formulierung zu erreichen und anschließende Wirkstoffverluste durch Abtrennung des 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
15 gelöst wird.

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
20 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-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 %
25 (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
30 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) und eine wäßrige Lösung, die Natriumchlorid enthält, getrennt voneinander umfaßt, wobei die konzentrierte wäßrige Lösung des Moxifloxacin-Hydrochlorids mit der mitgelieferten wäßrigen Lösung, die Natriumchlorid enthält, zweckmäßig vom behandelnden Arzt bzw. vom Pflegepersonal selbst gemischt wird.

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 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 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 wäßrige Formulierung der Erfindung hergestellt. Gegebenenfalls 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. 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

- Behandlung bakterieller Infektionen. Die parenterale Applikation schließt z.B. die intravenöse, intraarterielle, subkutane, intramuskuläre sowie die intraperitoneale Verabreichung 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 Wirkstoffmenge von 400 mg eine Wirkstoffkonzentration von ca. 0,16 % (M/V) entsprechend 400mg/250 ml.
- 10 Die wäßrige Arzneimittelformulierung der Erfindung kann zusätzlich zu den erfindungsgemäß verwendeten Inhaltsstoffen weitere auf dem Gebiet der parenteralen Applikationsformen übliche Hilfsstoffe, wie z.B. Säuren und Basen zur Einstellung des pH-Wertes sowie übliche Konservierungsmittel und Antioxidantien enthalten.
- 15 Es ist überaus überraschend, daß die erfindungsgemäßen Formulierungen des Moxifloxacins selbst bei mehrwöchiger Lagerung bei niedrigen Temperaturen, die 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,
- 20 so daß die Formulierung nach der vorliegenden Erfindung als stabil und sicher für eine Vermarktung eingestuft werden kann.
- Weiterhin ist es für die Herstellanlagen ausreichend, Stahlqualitäten allgemeiner pharmazeutischer Qualität einzusetzen. Die erfindungsgemäßen Formulierungen sind
- 25 nämlich überraschender Weise im Gegensatz zu Formulierungen des Moxifloxacins, die Zucker oder Zuckeralkohole aufweisen, gegenüber der Gegenwart von Eisen stabil. 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 Partikel-
- 30 bildung in der Lösung auftritt. Die erfindungsgemäßen Formulierungen sind daher

43
44BeispieleVergleichsbeispiel 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 Partikelgehalt:

Lagerbedingungen	Partikel $\geq 25 \mu\text{m/ml}$ (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)

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 ≥ 25 µm/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 $0,2 \mu\text{m}$ 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

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

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

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)
15	Wasser f. Injektionszwecke	ad 100 ml

Osmolalität: 186 mOsmol/kg

* Menge bezogen auf das Moxifloxacin in der Betainform

20

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

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

Osmolalität: 155 mOsmol/kg

* Menge bezogen auf das Moxifloxacin in der Betainform

30

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.

- 5
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.
- 10
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.
- 15
10. Wäßrigen Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung als Arzneimittel.
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.

54
53

Moxifloxacin Kochsalzformulierung

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.

88
54

TRADUCCION: Se traduce la carátula, la descripción y las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente Alemana No. 199 37 116.4 escrita en Alemán: para el invento denominado: **FORMULACION DE SAL COMUN Y MOXIFLOXACINA.**

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

(emblema)

CERTIFICACION

Expediente No. : 199 37 116.4

Fecha : 06 DE AGOSTO DE 1999

Nombre del Solicitante : **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**
Leverkusen/Alemania

Título del Invento : **FORMULACION DE SAL COMUN Y MOXIFLOXACINA**

Clasificación : A61K, C07D

El documento que se acompaña es una copia fiel y exacta del original de esta solicitud de patente.

Munich, el día 10 de Julio de 2000.

EL PRESIDENTE DEL REGISTRO ALEMAN DE PATENTES

Por orden

((firma ilegible))

Agurks

Cinta y Sello de
Oblea

CONSULADO DE COLOMBIA

CERTIFICACION

No. 145

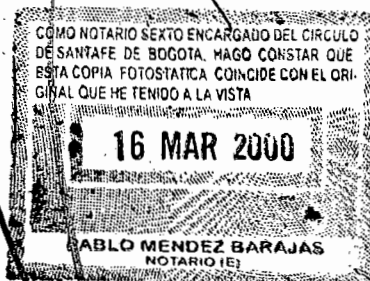
Bonn, 8 de agosto de 1996

El suscrito Segundo Secretario Encargado de las Funciones Consulares de Colombia en Bonn, vistos los documentos presentados por los interesados, CERTIFICA: Que el señor Dirk Heiderhoff quien como Notario en Leverkusen autentico la firma de los signatarios DR. ROLF BRAUN y DR. JOACHIM GREMM del documento precedente, ejercian en la fecha las funciones indicadas y su firma corresponde a la registrada en este Consulado; que la empresa BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT está constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas según el Registro Comercial HRB 1122 del Tribunal de Primera Instancia de Leverkusen; que los señores BRAUN y GREMM, quienes firmaron el documento precedente, son los representantes legales de la empresa arriba mencionada.

El suscrito Segundo Secretario Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Pagado el impuesto de timbre
y derechos consulares.
Valor US\$106,00 = DM\$169,60

JUAN PABLO GONZALEZ
Segundo Secretario
Encargado de las Funciones Consulares



JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
1996 AGO 23 A 11:58
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
NO SE ASUME

COPIA FIRMADA AL ANEJO DE LA
DOCUMENTO DESMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

1. Otorgado en
Bonn, Alemania, el 8 de agosto de 1996

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)

BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT

of/domiciliado (s) en D-51368 Leverkusen,
GERMANY,

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mí (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

31st July 1996

in/en Leverkusen

BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT

Signature

Firma

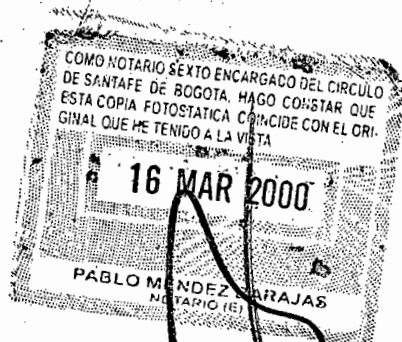


LEGALIZACION

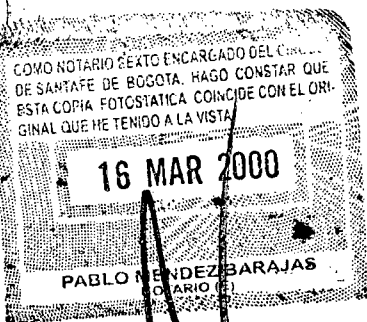
El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para dárla. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect show the Consul the evidence to prove the above facts and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. d. si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.



89
50

TRADUCCION OFICIAL No. 5424

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación de la representación y poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, el 31 de julio de 1996 por los señores Dr. Rolf Braun y Dr. Joachim Gremm, apoderados de la Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, RFA:)

Protocolo notarial 1799/1996

Certifico la autenticidad de las firmas puestas ante mí por los señores

1. Dr. Rolf Braun, domiciliado en D 51368 Leverkusen, Bayerwerk,
2. Dr. Joachim Gremm, domiciliado en D 51368 Leverkusen, Bayerwerk,
- a quienes conozco en persona-

1



46
39

Certifico por haber tenido a la vista el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Leverkusen - HRB 1122 - que los señores mencionados están facultados, en su calidad de apoderados, para representar conjuntamente a la Bayer Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

Leverkusen, 31 de julio de 1996

Fdo.: firma ilegible

Notario

(Hilo y oblea notarial en relieve:)

Dirke Heiderhoff - Notario de Leverkusen

(dorso:)

Handwritten: Fdo.

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario de Leverkusen, Dirke Heiderhoff, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Colonia, 02 de agosto de 1996

El Presidente del Juzgado Municipal

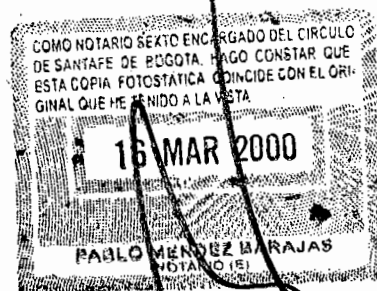
Fdo.: firma ilegible

(Dr. Wohlmich)

(sello redondo en tinata:)

El Presidente del Juzgado Municipal de Colonia

2



91
80

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Bonn bajo el No. 145 del 08 de agosto de 1996 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 198692 del 23 de agosto de 1996.

Pagados Impuesto de timbre y derechos consulares US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 2 de septiembre de 1996

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

[Signature]
C.C. COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLOS)
EN ESTA NOTARIA.

9 SET. 1996
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

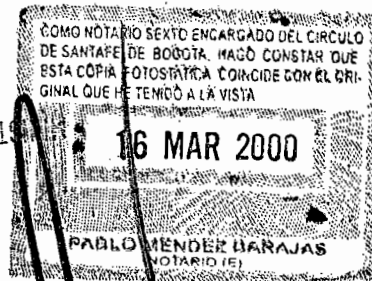


JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

1996 SET 14 7 12:19

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
NO SE ASUME

205398
205398
Min A 21565
D E H E R E D A
COPIA DE LA FIRMA DEL
DOCUMENTO REGISTRADO
LAS FUNCIONES INDICADAS



92
61

CAVELIER

ABOGADOS

TELEFAX: (57) (1) 2358850
CABLES CAVELEYES
TELEX: 45479

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

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO: (57) (1) 2120100

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

Poder conferido el: 31-07-96

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

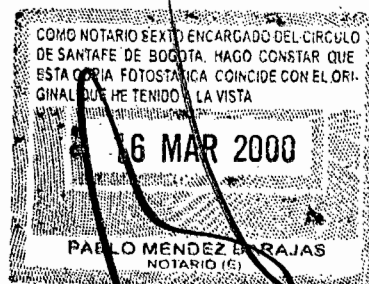
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

Sept. 15 de 2.000

202041

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

Santafé de Bogotá D. C.

Ante M^{te} JUAN MARULLI, GOBIERNO NACIONAL

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SOLOTA

~~Comunicació (en)~~ personalment.

quien(es) exhibió(en) la(s) C. C.

y la(s) Libreta(s) número(s):

domiciliado(a) en: Caracas, Venezuela que la(s) firma(s) que aparece(n) en: Caracas, Venezuela la(s) suya(s), y que el contenido es: Verdadero
En constancia se firma con diligencia.



62
96



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00058178 00000000 Folios: 96
Fecha (AMD): 2000-03-02 17:22:50
Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 42,629
FECHA : JULIO 11 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2855382	24,525,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°.



Colo 00698-801-120-8

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones 83 []
- Resumen 86 []
- Comprobante de Pago 96 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Superintendencia de Industria y Comercio
Radicación : 00335176 00000000 Folios: 53
Fecha (AÑO): 2003-09-01 17:28:33
Fech Trámite : 003 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAD
Dependencia: EBO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-58178

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☒ NO ☐ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☒ NO ☐ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 3 de Agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1322
00 058.178
A 61 K 31/47 // 31/85

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Septiembre 15 de 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1322
00 058.178
A 61 K.31/47 // 31/185

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hace la siguiente observación:

1. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO
DE PATENTES 202007

JEFE DIVISION
NUEVAS CREACIONES

Santa Fe de Bogotá, D.C.
Septiembre 15 del 2000