



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social PHARMACIA & UPJOHN COMPANY sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Estados Unidos de América

Departamento o Estado Michigan

Dirección 301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan 49001, Estados Unidos de América

Ciudad Kalamazoo Teléfono 1 616 8337746

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Bogotá, Colombia

Ciudad Bogotá D.C. Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Donald Herman Batts

Identificación _____

Dirección 4303 Old Colony, Kalamazoo, Michigan 49008, Estados Unidos de América

Ciudad Kalamazoo Teléfono 1 616 8337746

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "MEZCLA DE LINEZOLID Y OTROS AGENTES ANTIBACTERIANOS"

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País US (32) Fecha 08-11-99 (31) No. Solicitud 60/163,990

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A.61K 31/5375 // 31/42 // 31/16 // 35/68

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención es una mezcla acuosa de linezolid y un agente antibacteriano seleccionado del grupo constituido de gentamicina, tobramicina, aztreonam, cefazolina, ceftazidima, piperacilina, ciprofloxacina, ofloxacino, levofloxacina para administración intravenosa.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| El documento de representación legal debidamente otorgado, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 17.109 | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00 | ☒ |
| 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: | ☐ |
| 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 | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería | ☒ |

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

FIRMA

NOMBRE JOSÉ ANTONIO LLORED A

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Superintendencia y Comercio
edición : 00000000 00000000 Folios: 21
Fecha (RECIBO): 2000-11-03 16:44:54
MIT : 04
Remite : C22 PATENTES D I REGISTRAR/ 411 PRESENTAR
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 67,622
FECHA : OCTUBRE 30 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2694181	5,496,000.00

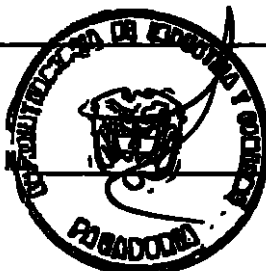
***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 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 _____



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

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

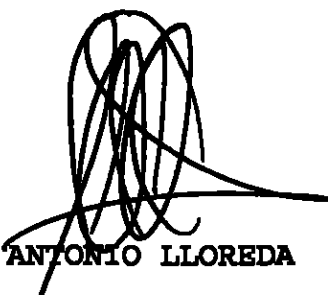
- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

4

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO ARANGO y/o ANGELA MARIA RESTREPO para RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria y que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el número 17.109. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

Atentamente,



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

MEZCLA DE LINEZOLID Y OTROS AGENTES ANTIBACTERIANOS

La presente invención es una mezcla acuosa de linezolid y un agente antibacteriano seleccionado del grupo constituido de gentamicina, tobramicina, aztreonam, cefazolina, ceftazidima, piperacilina, ciprofloxacina, ofloxacino, levofloxacina para administración intravenosa.

MEZCLA DE LINEZOLID Y OTROS AGENTES ANTIBACTERIANOS

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

Ninguna.

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

1. Campo de la invención

La presente invención es una mezcla de soluciones estériles de linezolid y agentes antibacterianos específicos.

2. Descripción de tecnología relacionada

La Patente de E.U.A. 5.688.792 (EJEMPLO 5) divulga al agente antibacteriano linezolid.

La 53ª edición de la Physicians Desk Reference (PDR), Medical Economics Company, Montvale, NJ, 1999 divulga los otros agentes antibacterianos de la invención. Ver la gentamicina (pág. 964), tobramicina (pág. 599, 1562), aztreonam (pág. 820), cefazolina (pág. 3023), ceftazidima (pág. 1100), piperacilina (pág. 1531), ciprofloxacina (pág. 647), ofloxacino (pág. 2180) y levofloxacina (2192).

Los expertos en la materia saben que mezclando soluciones de agentes farmacéuticos se puede producir inestabilidad física y/o química que hace a la mezcla inapropiada para uso farmacéutico.

La solicitud de patente provisional de E.U.A. Serie No. 60/191.383 divulga un envase forrado de poliolefina para preparaciones farmacéuticas intravenosas de linezolid.

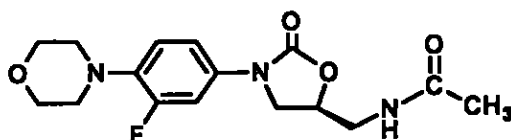
RESUMEN DE LA INVENCION

Se divulga una composición farmacéutica acuosa para la administración intravenosa de linezolid y uno o más agentes antibacterianos seleccionados del grupo constituido de aminoglucósidos, cefalosporinas, aztreonam, quinolonas y penicilinas y sus sales farmacéuticamente aceptables cuando éstas existen.

También se divulga un método para tratar a un ser humano con una infección bacteriana que consiste en administrar al ser humano infectado por vía intravenosa una composición farmacéutica acuosa de linezolid y uno o más agentes antibacterianos seleccionados del grupo constituido de aminoglucósidos, cefalosporinas, aztreonam, quinolonas y penicilinas y sus sales farmacéuticamente aceptables cuando éstas existen.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El linezolid, (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]-acetamida,



es un agente antibacteriano conocido, ver la Patente de E.U.A. 5.688.792 (EJEMPLO 5). El linezolid se puede usar como una tableta oral, cápsula o suspensión oral o administrarse por vía intravenosa (IV) como una solución estéril.

La gentamicina es un agente antibacteriano conocido, ver página 964 de la 53ª Edición de la PDR (1999) y se puede administrar por vía intravenosa como una solución estéril.

La tobramicina es un agente antibacteriano conocido, ver página 599 y 1562 de la 53ª Edición de la PDR (1999) y se puede administrar por vía intravenosa como una solución estéril.

El aztreonam es un agente antibacteriano conocido, ver página 820 de la 53ª Edición de la PDR (1999) y se puede administrar por vía intravenosa como una solución estéril.

La cefazolina es un agente antibacteriano conocido, ver página 3023 de la 53ª Edición de la PDR (1999) y se puede administrar por vía intravenosa como una solución estéril.

La ceftazidima es un agente antibacteriano conocido, ver página 1100 de la 53ª Edición de la PDR (1999) y se puede administrar por vía intravenosa como una solución estéril.

La piperacilina es un agente antibacteriano conocido, ver página 1531 de la 53ª Edición de la PDR (1999) y se puede administrar por vía intravenosa como una solución estéril.

La ciprofoxacina es un agente antibacteriano conocido, ver página 647 de la 53ª Edición de la PDR (1999) y se puede administrar por vía intravenosa como una solución estéril.

El ofloxacino es un agente antibacteriano conocido, ver página 2180 de la 53ª Edición de la PDR (1999) y se puede administrar por vía intravenosa como una solución estéril.

La levofloxacina es un agente antibacteriano conocido, ver página 2192 de la 53ª Edición de la PDR (1999) y se puede administrar por vía intravenosa como una solución estéril.

El linezolid es miembro de una nueva clase de agente antibacteriano conocido como una oxazolidinona y es útil para tratar infecciones producidas por bacterias grampositivas incluyendo infecciones grampositivas que son resistentes a otros agentes antibacterianos grampositivos.

En un tratamiento médico, con frecuencia el médico no tiene la certeza de si una infección bacteriana es causada o no por bacterias grampositivas o gramnegativas o ambas. Por lo tanto, a

menudo un médico desea usar un agente(s) que sea eficaz contra las bacterias grampositivas y gramnegativas. En consecuencia, el médico frecuentemente combina dos agentes, uno que es útil contra las bacterias grampositivas y otro que es útil contra las bacterias gramnegativas. Los siguientes agentes son conocidos de ser útiles contra bacterias gramnegativas: gentamicina, tobramicina, aztreonam. Los siguientes agentes antibacterianos son conocidos como "antibacterianos de amplio espectro" porque son activos contra bacterias tanto grampositivas como gramnegativas: cefazolina, ceftazidima, piperacilina, ciprofloxacina, ofloxacino y levofloxacina.

Si se combinan soluciones estériles de dos agentes distintos es muy posible que no haya compatibilidad física o química entre las dos soluciones estériles y/o agentes diferentes. De hecho, por esta misma razón, la corporación que realiza los estudios clínicos de linezolid advirtió específicamente a los médicos de no combinar la solución estéril de linezolid con otros agentes antibacterianos.

Se ha encontrado ahora que existe una estabilidad tanto física como química entre la solución estéril de linezolid y las soluciones estériles de los siguientes agentes antibacterianos: aminoglucósidos, cefalosporinas, aztreonam, quinolonas y penicilinas y sus sales farmacéuticamente aceptables cuando éstas existen. Se prefiere que el agente antibacteriano se seleccione del grupo constituido de gentamicina, tobramicina, aztreonam, cefazolina, ceftazidima, piperacilina, ciprofloxacina, ofloxacino y levofloxacina.

Cuando se combina una composición acuosa de linezolid con una composición acuosa de los otros agentes antibacterianos, tanto la concentración de linezolid como la de los otros agentes antibacterianos se afectará por un factor de dilución como es muy conocido por los expertos en la materia. La concentración final verdadera de linezolid y/o los otros agentes antibacterianos no es muy importante. La concentración puede variar considerablemente. Lo que es crítico es que el paciente reciba una cantidad antibacteriana eficaz de linezolid y una cantidad antibacteriana eficaz del otro agente antibacteriano. Para adultos, las cantidades eficaces de cada uno de estos agentes son las siguientes: linezolid (alrededor de 200 mg a alrededor de 600 mg/dosis), gentamicina (alrededor de 1 mg/kg a alrededor de 7,5 mg/kg/dosis), tobramicina (alrededor de 1 mg/kg a alrededor de 7,5 mg/kg/dosis), aztreonam (alrededor de 500 mg a alrededor de 2 g/dosis), ciprofloxacina (alrededor de 200 mg a alrededor de 400 mg/dosis), ofloxacino (alrededor de 200 mg a alrededor de 400 mg/dosis), levofloxacina (alrededor de 250 mg a alrededor de 500 mg/dosis), piperacilina sódica (alrededor de 2 g a alrededor de 4 g/dosis), piperacilina/tazobactam

(alrededor de 2 g a alrededor de 4 g/dosis en base a la piperacilina), ceftazidima (alrededor de 250 mg a alrededor de 2 g/dosis) y cefazolina (alrededor de 500 mg a alrededor de 1 g/dosis). Un experto en la materia podría calcular una cantidad eficaz para niños (de distintas edades y pesos) como también para ancianos.

Se prefiere que la composición farmacéutica acuosa de la presente invención sea una solución acuosa. Además se prefiere que la solución acuosa sea una solución estéril.

Un experto en la materia tiene a su disposición distintos procedimientos para preparar una composición farmacéutica acuosa de linezolid y un agente antibacteriano seleccionado del grupo constituido de gentamicina, tobramicina, aztreonam, cefazolina, ceftazidima, piperacilina, ciprofloxacina, ofloxacino y levofloxacina.

Primero, uno puede combinar una composición farmacéutica acuosa de linezolid con una composición farmacéutica acuosa de uno de los siguientes agentes: gentamicina, tobramicina, aztreonam, cefazolina, ceftazidima, piperacilina, ciprofloxacina, ofloxacino y levofloxacina. Si se sigue este método, hay que tener en cuenta que la concentración de cada agente antibacteriano queda diluido por el otro como se explicó más arriba. Alternativamente, con el fin de no diluir la composición farmacéutica acuosa de linezolid, se prefiere agregar el agente antibacteriano seleccionado del grupo constituido de gentamicina, tobramicina, aztreonam, cefazolina, ceftazidima, piperacilina, ciprofloxacina, ofloxacino y levofloxacina en forma sólida a la composición farmacéutica acuosa de linezolid. Asimismo, con el fin de no diluir una composición farmacéutica acuosa de uno de los siguientes agentes antibacterianos: gentamicina, tobramicina, aztreonam, cefazolina, ceftazidima, piperacilina, ciprofloxacina, ofloxacino y levofloxacina, se puede agregar polvo de linezolid sólido a la composición farmacéutica acuosa de los otros agentes antibacterianos. Igualmente, si se desea usar con el linezolid más de uno de los agentes antibacterianos que no son linezolid, éstos se pueden agregar de la misma manera. Además de agregar el agente antibacteriano sólido a la solución para mantener el factor de dilución bajo, el agente antibacteriano o linezolid sólido se puede suspender o disolver en un disolvente apropiado tal como agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, DMSO, DMAC, DMI, glicerina y M-pyrol y mezclas de los mismos. El concentrado se puede agregar entonces a la composición farmacéutica acuosa.

La ventaja de hacer la mezcla es disminuir el volumen total administrado y/o de usar el mismo tubo de infusión. La disminución del volumen total a ser administrado al paciente se consigue de distintas maneras usando la mezcla de la presente invención. Por ejemplo, un número

de agentes antibacterianos se comercializan como concentrados para ser diluidos con diluyentes aceptables. Con estos concentrados se usa como diluyente la solución estéril de linezolid, con lo cual se ahorra en el volumen de diluyente normalmente usado para diluir al otro agente antibacteriano. Alternativamente, otros agentes antibacterianos se comercializan como polvos estériles con los cuales se preparan después concentrados para dilución. Con estos polvos estériles, la primera etapa consiste en preparar el concentrado. Pero en lugar de usar un disolvente que no tiene ingrediente activo, el concentrado se agrega a la solución estéril de linezolid (como se describe más arriba). Esto reduce el volumen total de la composición acuosa administrada al paciente. En los casos en que el agente antibacteriano se comercializa como una solución parenteral estéril en gran volumen lista para usar, no hay manera de reducir el volumen a no ser que se combine con una forma concentrada de linezolid. Si se combina con solución acuosa estéril de linezolid, la ventaja es que se puede usar el mismo tubo de infusión para administrar tanto el linezolid como el otro agente antibacteriano.

La Patente de E.U.A. 5.688.792 divulga que las oxazolidinonas se pueden administrar por vía intravenosa. La formulación preferida para la solución IV de linezolid es:

Linezolid	2,0 mg/ml
Citrato de sodio dihidratado (USP)	1,64 mg/ml
Ácido cítrico anhidro (USP)	0,85 mg/ml
Dextrosa monohidratada (USP)	50,24 mg/ml
Ácido clorhídrico (10%) c.s. para pH 4,8 (pH 4,6 a 5,0)	
Hidróxido de sodio (10%) c.s. para pH 4,8 (pH 4,6 a 5,0)	
Agua para inyección (USP)	c.s.p. 1,0 ml

La solución IV de linezolid se prepara calentando agua para inyección hasta 60°. A continuación se agrega el citrato de sodio, ácido cítrico y dextrosa y se revuelve hasta que se disuelven. A la mezcla anterior se le agrega una lechada acuosa de linezolid y se revuelve hasta que se disuelve. La mezcla se enfría hasta 25° con agitación. Se mide el pH y se ajusta si fuera necesario. Por último, la mezcla se lleva hasta volumen, si fuera necesario, con agua para inyección. La mezcla se filtra, se llena en envases para infusión, éstos se protegen con otra envoltura y finalmente se esteriliza con calor húmedo.

La solución acuosa para administración IV se puede llenar en el envase seleccionado del grupo constituido de una bolsa, un frasco, un vial, un volumen parenteral grande, un volumen parenteral pequeño, una jeringa llenada previamente y un casete. Hay que tomar en cuenta que un

vial es un frasco. Sin embargo, los expertos en la materia usan el término "frasco" para referirse a frascos más grandes y "viales" para referirse a frascos más pequeños. Se prefiere que el envase sea una bolsa, un frasco, un vial o una jeringa llenada previamente. Se prefiere más que el envase sea una bolsa o frasco. De máxima preferencia es que el envase sea una bolsa. La forma y/o tamaño del envase no tiene importancia. Se prefiere que el envase sea una bolsa con capacidad suficiente para contener 25 a 2.000 ml de solución IV. Se prefiere que la mezcla de linezolid se envase en bolsas en cantidades de 100, 200 ó 300 ml de solución; sin embargo, son aceptables volúmenes mayores o menores.

Los expertos en la materia saben muy bien que los agentes farmacéuticos administrados por vía intravenosa deben ser estériles. A pesar que hay numerosos métodos para esterilizar una solución IV, se prefiere esterilizar finalmente las soluciones IV de oxazolidinonas, incluyendo las de linezolid, con calor húmedo o vapor. Cuando se usa el término "esterilizar finalmente con calor húmedo", se refiere e incluye la esterilización con vapor.

Cuando se esteriliza finalmente una solución IV con calor húmedo, la solución se llena en un envase en el cual (1) se almacena y después se transfiere al envase del cual últimamente será administrado, o (2) se almacena y después últimamente la solución IV será administrada del mismo envase al paciente. Por lo tanto, es imperioso que el ingrediente farmacéuticamente activo (oxazolidinona, linezolid) no reaccione con el envase en el cual finalmente se va a esterilizar con calor húmedo y almacenar o almacenar-administrar.

Se ha encontrado que cuando la superficie de contacto del envase con la solución está hecho de por lo menos 50% de poliolefina, se produce una pérdida de linezolid apreciablemente mucho menor durante y después de la esterilización final con calor húmedo. Lo que es esencial es que el material de la superficie de contacto del envase con la solución sea principalmente poliolefina; el resto del envase puede estar hecho de poliolefina u otros materiales. Se prefiere que la superficie de contacto del envase con la solución esté hecha de alrededor de 50 a alrededor de 100% de poliolefina. Se prefiere más que la superficie de contacto del envase con la solución esté hecha de alrededor de 70 a alrededor de 90% de poliolefina. Se prefiere más que la superficie de contacto del envase con la solución esté hecha de alrededor de 80% de poliolefina. Se prefiere aún más que la superficie de contacto del envase con la solución esté hecha de poliolefina.

Las poliolefinas incluyen, por ejemplo, polietileno, polipropileno, polibutenos, poliisoprenos y polipentenos y copolímeros y sus mezclas. Se prefiere que la poliolefina se

seleccione del grupo constituido de polietileno y polipropileno. Se prefiere más que la poliolefina sea polipropileno o una mezcla de polipropileno y polietileno.

La dosificación y frecuencia de administración exactas de la composición farmacéutica acuosa depende de la combinación específica usada de linezolid y agente antibacteriano, el padecimiento particular que se trata, la severidad del padecimiento que se trata, la edad, peso, estado físico general del paciente individual, otros medicamentos que el individuo pueda estar tomando, como lo saben muy bien los expertos en la materia y se puede determinar con más exactitud midiendo el nivel sanguíneo o concentración de los agentes antibacterianos en la sangre del paciente y/o la respuesta del paciente al padecimiento particular que se está tratando.

DEFINICIONES Y CONVENCIONES

Las definiciones y explicaciones que aparecen a continuación son para los términos en la forma usada en todo este documento, incluyendo la especificación y las reivindicaciones.

DEFINICIONES

Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados.

Linezolid se refiere a la (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]-metil]acetamida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Solución salina fisiológica se refiere a una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9%.

Farmacéuticamente aceptable se refiere a aquellas propiedades y/o sustancias que son aceptables para el paciente desde un punto de vista farmacológico/toxicológico y para el químico farmacéutico elaborador desde un punto de vista físico/químico respecto a la composición, formulación, estabilidad, aceptación por el paciente y biodisponibilidad.

Cuando se usan pares de disolventes, las proporciones de los disolventes usados son de volumen/volumen (v/v).

Cuando se usa la solubilidad de un sólido en un disolvente, la proporción de sólido a disolvente es de peso/volumen (p/v).

c.s.p. significa el agregado de una cantidad suficiente de ese material para llevar la composición final al volumen especificado.

DMSO significa sulfoxido de dimetilo [CH₃-SO-CH₃].

DMAC significa dimetilacetamida [CH₃-CO-N(CH₃)₂].

DMI significa dimetilisorbide.

M-PYROL significa N-metil-2-pirrolidona.

EJEMPLOS

Sin elaborar mayormente, se cree que un experto en la materia puede poner en práctica la presente invención en toda su extensión usando la descripción precedente. Los siguientes ejemplos detallados describen la manera de preparar los distintos compuestos y/o llevar a cabo los distintos procesos de la invención, los cuales se deben considerar simplemente como ilustrativos y de ningún modo como limitaciones de la divulgación precedente. Los expertos en la materia podrán reconocer rápidamente variaciones apropiadas en los procedimientos, tanto en los reactivos como en las condiciones y técnicas de reacción.

PREPARACIÓN 1 Solución estéril de linezolid:

Linezolid	2,0 mg/ml
Citrato de sodio dihidratado (USP)	1,64 mg/ml
Ácido cítrico anhidro (USP)	0,85 mg/ml
Dextrosa monohidratada (USP)	50,24 mg/ml
Ácido clorhídrico (10%) c.s. para pH 4,8 (pH 4,6 a 5,0)	
Hidróxido de sodio (10%) c.s. para pH 4,8 (pH 4,6 a 5,0)	
Agua para inyección (USP)	c.s.p. 1,0 ml

EJEMPLO 1 Linezolid y sulfato de gentamicina

Se mezcla la solución estéril de linezolid (PREPARACIÓN 1) con concentrado de gentamicina comercial. Una mezcla se almacena a 4° y otra a 23°. Se toman muestras de las mezclas a los uno, tres, cinco y siete días. Las muestras se ensayan tanto por su estabilidad física como química. Los resultados de las muestras para ambas temperaturas demuestran que existe buena estabilidad física y química por más de 7 días a 4° y de 5 días a 23°. Se concluye que la mezcla de linezolid y concentrado de gentamicina comercial es aceptable para uso humano.

EJEMPLO 2 Linezolid y sulfato de tobramicina

Siguiendo el procedimiento general del EJEMPLO 1 y haciendo variaciones no críticas, la solución estéril de linezolid (PREPARACIÓN 1) se mezcla con concentrado de tobramicina comercial. Los resultados de las muestras para ambas temperaturas demuestran que existe buena estabilidad física y química por más de 7 días a 4° y 1 día a 23°. Se concluye que la mezcla de linezolid y concentrado de tobramicina comercial es aceptable para uso humano.

EJEMPLO 3 Linezolid y aztreonam

Siguiendo el procedimiento general del EJEMPLO 1 y haciendo variaciones no críticas, la solución estéril de linezolid (PREPARACIÓN 1) se mezcla con aztreonam comercial

reconstituido. Los resultados de las muestras para ambas temperaturas demuestran que existe buena estabilidad física y química por más de 7 días a 4° y 7 días a 23°. Se concluye que la mezcla de linezolid y aztreonam comercial reconstituido es aceptable para uso humano.

EJEMPLO 4 Linezolid y cefazolina sódica

Siguiendo el procedimiento general del EJEMPLO 1 y haciendo variaciones no críticas, la solución estéril de linezolid (PREPARACIÓN 1) se mezcla con cefazolina comercial reconstituida. Los resultados de las muestras para ambas temperaturas demuestran que existe buena estabilidad física y química por más de 7 días a 4° y 3 días a 23°. Se concluye que la mezcla de linezolid y concentrado de cefazolina comercial es aceptable para uso humano.

EJEMPLO 5 Linezolid y ceftazidima

Siguiendo el procedimiento general del EJEMPLO 1 y haciendo variaciones no críticas, la solución estéril de linezolid (PREPARACIÓN 1) se mezcla con ceftazidima comercial reconstituida. Los resultados de las muestras para ambas temperaturas demuestran que existe buena estabilidad física y química por más de 7 días a 4° y 1 día a 23°. Se concluye que la mezcla de linezolid y concentrado de ceftazidima comercial es aceptable para uso humano.

EJEMPLO 6 Linezolid y piperacilina sódica

Siguiendo el procedimiento general del EJEMPLO 1 y haciendo variaciones no críticas, la solución estéril de linezolid (PREPARACIÓN 1) se mezcla con piperacilina comercial reconstituida. Los resultados de las muestras para ambas temperaturas demuestran que existe buena estabilidad física y química por más de 7 días a 4° y 3 días a 23°. Se concluye que la mezcla de linezolid y concentrado de piperacilina comercial es aceptable para uso humano.

EJEMPLO 7 Linezolid y ciprofloxacina

Siguiendo el procedimiento general del EJEMPLO 1 y haciendo variaciones no críticas, la solución estéril de linezolid (PREPARACIÓN 1) se mezcla con concentrado de ciprofloxacina comercial. Los resultados de las muestras demuestran que existe buena estabilidad física y química por más de 7 días a 23°. Se concluye que la mezcla de linezolid y concentrado de ciprofloxacina comercial es aceptable para uso humano.

EJEMPLO 8 Linezolid y ofloxacino

Siguiendo el procedimiento general del EJEMPLO 1 y haciendo variaciones no críticas, la solución estéril de linezolid (PREPARACIÓN 1) se mezcla con concentrado de ofloxacino comercial. Los resultados de las muestras para ambas temperaturas demuestran que existe buena

estabilidad física y química por más de 7 días a 4° y 7 días a 23°. Se concluye que la mezcla de linezolid y concentrado de ofloxacino comercial es aceptable para uso humano.

EJEMPLO 9 Linezolid y levofloxacina

Siguiendo el procedimiento general del EJEMPLO 1 y haciendo variaciones no críticas, la solución estéril de linezolid (PREPARACIÓN 1) se mezcla con concentrado de levofloxacina comercial. Los resultados de las muestras para ambas temperaturas demuestran que existe buena estabilidad física y química por más de 7 días a 4° y 7 días a 23°. Se concluye que la mezcla de linezolid y concentrado de levofloxacina comercial es aceptable para uso humano.

REIVINDICACIONES

- 1. Una composición farmacéutica acuosa para la administración intravenosa de linezolid y uno o más agentes antibacterianos seleccionados del grupo constituido de aminoglucósidos, cefalosporinas, aztreonam, quinolonas y penicilinas y sus sales farmacéuticamente aceptables cuando éstas existen.**
- 2. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente antibacteriano se selecciona del grupo constituido de gentamicina, tobramicina, aztreonam, cefazolina, ceftazidima, piperacilina, ciprofloxacina, ofloxacino, levofloxacina.**
- 3. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente antibacteriano es gentamicina.**
- 4. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente antibacteriano es tobramicina.**
- 5. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente antibacteriano es aztreonam.**
- 6. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente antibacteriano es cefazolina.**
- 7. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente antibacteriano es ceftazidima.**
- 8. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente antibacteriano es piperacilina.**
- 9. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente antibacteriano es ciprofloxacina.**

10. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente antibacteriano es ofloxacino.

11. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente antibacteriano es levofloxacina.

12. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición acuosa es una solución.

13. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la solución es estéril.

14. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la mezcla de linezolid-agente antibacteriano se hace combinando una solución acuosa de linezolid y una solución acuosa del agente antibacteriano.

15. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la mezcla de linezolid-agente antibacteriano se hace combinando una solución acuosa de linezolid y agente antibacteriano sólido.

16. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la mezcla de linezolid-agente antibacteriano se hace combinando una solución acuosa del agente antibacteriano y linezolid sólido.

17. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la mezcla de linezolid-agente antibacteriano se hace combinando una solución acuosa de linezolid y un concentrado del agente antibacteriano.

18. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la mezcla de linezolid-agente antibacteriano se hace combinando una solución acuosa del agente antibacteriano y un concentrado de linezolid.

19. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica IV está en un envase en el cual el material en la superficie de contacto del envase con la solución está compuesto de por lo menos 50% de poliolefina.
20. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el envase se selecciona del grupo constituido de una bolsa, un frasco, un vial, un volumen parenteral grande, un volumen parenteral pequeño, una jeringa llenada previamente y un casete.
21. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el envase es una bolsa, un frasco, un vial y una jeringa llenada previamente.
22. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la superficie de contacto del envase con la solución está hecha de poliolefina o está hecha principalmente de poliolefina.
23. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 22, en donde la superficie de contacto del envase con la solución está hecha de alrededor de 50 a alrededor de 100% de poliolefina.
24. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la superficie de contacto del envase con la solución está hecha de alrededor de 70 a alrededor de 90% de poliolefina.

19

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y LICENCIADO

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION

Admisión: 03030921 03030923

Folios: 21

Fecha (UTC): 2020-11-03 16:44:54

Trámite : 032 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC

Residencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (6)
- Reivindicaciones (16)
- Resumen (5)
- Comprobante de Pago (2)

[☒]
[☒]
[☒]
[☒]
[☒]
[☒]
[☒]

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 []

183
Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-83924.

Fecha: 8 de Noviembre del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 29 de noviembre de 1996,
del folio 88676 al folio 88681 del
libro de documento NQ 305, obra el
documento NQ 17.109 conferido por
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

domiciliado(a) en Kalamazoo, Michigan,
E.U.A.

al doctor JOSE LLORED A CAMACHO y/o
JOSE ANTONIO LLORED A y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ
y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir si

Revisado 202022.

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

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-83924

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.

Bogotá, D.C., 8 de Noviembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

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

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1966
00 083.924
A61K 31/5375 // 31/42 //
31/16 // 35/66

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.
 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.,
Noviembre 21, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

23

EXPEDIENTE 00-83924

AUTO 3966

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Tener como representante de la sociedad solicitante al doctor JOSE ANTONIO LLOREDA.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementé los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

28 NOV. 2006

Dado en Bogotá D.C., a los _____

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C.,

18.0 NOV 2006 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

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