

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICION A :

- | | | | |
|-------------------------------------|---|--------------------------|-------------------------|
| ☒ | Patente de Invención. | ☐ | Marca Colectiva. |
| ☐ | Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ | Marca de Certificación. |
| ☐ | Diseño Industrial. | ☐ | Lema Comercial. |
| ☐ | Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | | |
| ☐ | Marcas de Productos o Servicios. | | |

②

Número del expediente: 06-109728

Solicitante: **BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH**

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Apoderado: **EMILIO FERRERO**

Título de la nueva creación o denominación del signo: "USO FORMULACIONES DE MELOXICAM EN MEDICINA VETERINARIA".

Gaceta: 579

③ OPOSICION PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: PROCAPS S.A	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: CALLE 80 No. 78B -201	C.C. ☐	NIT ☒
	Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA	C.E. ☐	Otro ☐
	Lugar de Constitución: BARRANQUILLA	Cual _____	
	Teléfono: (571)3719900 Fax: (571)3730818	Número	890.106.527-5
	E-mail:		
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LAURA CATALINA SILVA.	IDENTIFICACIÓN	
	BARRERA	C.C. ☐	NIT ☒
	Dirección: CARRERA 13 No. 119-95	C.E. ☐	Otro ☐
	OF: 104	Cual _____	
	Teléfono: (571) 2131213 Fax: (571) 6121979	Número	52.455.803 TP 147399
	E-mail: <u>negocios@optimum-co.com</u>		

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Causal: Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor:

Justificación:

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: LAURA CATALINA SILVA BARRERA

FIRMA:

Laura Catalina Silva B.

C.C. 52.455.803

TP. 147399

804
7380

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular meloxicam. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

- 2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 27 de octubre de 2006, reivindicando prioridad bajo la solicitud DE10 2004 021 281 del 29 de abril de 2004, y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 579 del 31 de agosto de 2007 página 553 y N° publicación 307, cuya publicación internacional corresponde a la WO2005/105101 del 10/11/2005.
- 2.2. La solicitud colombiana 06-109728 objeto de la presente oposición, se refiere a el uso de una formulación que contiene meloxicam o una sal de meloxicam farmacológicamente aceptable de una base orgánica o inorgánica, uno o varios vehículos y uno o varios aditivos adecuados para preparar una composición médica veterinaria para tratamiento intramamario de enfermedades inflamatorias en mamíferos; donde dicha composición médica veterinaria se usa para tratamiento intramamario de mastitis; donde la cantidad de meloxicam o sal de meloxicam es

81 5
24

de 1 a 50 mg por aplicación; donde el vehículo se selecciona de agua y/o aceite; donde está en la forma de una solución acuosa, hidrogel, emulsión o suspensión; donde la sal de meloxicam es una sal de sodio, potasio, amonio o meglumina; donde contiene uno o varios aditivos seleccionados del grupo que consiste en tampones, solubilizadores, agentes gelificantes, potenciadores de la viscosidad, conservantes, aceites, antioxidantes, emulsionantes, agentes formadores de espuma, agentes isotónicos, un gas propulsor y/o espesadores; y, donde la formulación acuosa tiene un valor de pH de 8,0 a 10.

2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren al uso y no a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”*, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- *“No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”*. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, la presente no sería patentable.

2.4. De igual forma, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues

82 6
75 82

antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la novedad de la presente solicitud:

- D1: WO03049733 publicada el 19 de junio de 2003.
- D2: WO0197813 publicada el 2001-12-27.
- D3: US6187800 publicada el 13 de febrero de 2001.

2.5.El documento D1, revela soluciones acuosas que comprenden sales de meloxicam para el tratamiento del dolor, inflamación y mastitis. Este documento D1, revela particularmente un compuesto que comprende meloxicam, meglumina, agua, un polietilenglicol, un copolimero polietilen-polioxipropilen , etanol, glicina y opcionalmente hidroxido de sodio o un ácido hidroclico y EDTA disódico, para dosis en el rango de 0,2 a 1 mg de sustancia por cada kilogramos de peso corporal. Por lo tanto, este documento D1, revela con anterioridad el uso de meloxicam para tratar la mastitis, por lo que la presente no aporta tampoco ningún efecto significativo relevante respecto al arte anterior, afectando su novedad.

2.6.El documento D2, revela por su parte una solución acuosa que comprende más de 10 mg por ml de una sal de meloxicam para el tratamiento del dolor, la inflamación y mastitis. Este documento anterior D2, revela dosis de administraciones orales o parenterales que comprende meloxicam, meglumina, agua, un polietilenglicol, un copolimero polietilen-polioxipropilen, etanol, glicerina y opcionalmente hidróxido de sodio o ácido hidroclico y EDTA disódica. Según dicha anterioridad D2, se revelan dosis en el rango entre 0,2 y 1 mg de sustancia por cada kilogramo de peso corporal. Por lo tanto, este documento D2, también afecta la novedad de la presente invención.

2.7.Ahora bien, el documento D3, se refiere particularmente a un método para tratar o prevenir la mastitis en mamíferos. De hecho en la descripción se define que dicho

85-7
7683

método contempla la inyección intramamaria con antibióticos micrococcin, preferentemente micrococcin P1 o P2., que pueden ser administrados antes de la infección para con eficacia suprimir la severidad, y la duración de infección subsecuente bacterial o pueden ser administrados subsecuentes para tratar mastitis. Por lo tanto, lo que revela este documento D3, combinado con lo revelado con los documento D1 y D2 para cualquier persona versada en la materia puede deducir el tratamiento a un mamífero contra la mastitis. Así las cosas, mediante el uso de meloxicam contra la mastitis revelado en D1 y D2, utilizando el tratamiento tal y como lo revela el documento D3, cualquier persona versada en la materia puede llegar al uso de una formulación que contiene meloxicam o una sal de meloxicam farmacológicamente aceptable de una base orgánica o inorgánica, uno o varios vehículos y uno o varios aditivos adecuados para preparar una composición médica veterinaria para tratamiento intramamario de enfermedades inflamatorias en mamíferos; donde dicha composición médica veterinaria se usa para tratamiento intramamario de mastitis. Así, las cosas, lo que revela la presente solicitud no comprende altura o nivel inventivo pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica, particularmente en el documento D3 en combinación con D1 y D2.

2.8. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz de los documentos D1, D2 y D3, carece evidentemente de NOVEDAD y ALTURA INVENTIVA.

2.9. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 06-109728 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con ninguno de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.10. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

84-8
7784

2.10.1. CARECE DE NOVEDAD: Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”* A la fecha de prioridad, 29 de abril de 2004 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en los documentos D1 y D2, el uso de una formulación que contiene meloxicam o una sal de meloxicam farmacológicamente aceptable de una base orgánica o inorgánica, uno o varios vehículos y uno o varios aditivos adecuados para preparar una composición médica veterinaria para tratamiento intramamario de enfermedades inflamatorias en mamíferos; donde dicha composición médica veterinaria se usa para tratamiento intramamario de mastitis, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.10.2. CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”* A la fecha de prioridad, 29 de abril de 2004, para cualquier persona versada en la materia puede deducir el tratamiento a un mamífero contra la mastitis mediante el uso revelado en D1 y D2 con la inclusión de meloxcam, utilizando el tratamiento tal y como lo revela el documento D3, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.10.3. CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la*

85-4
7805

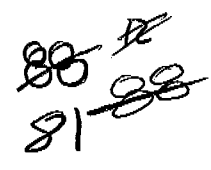
tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial". La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el uso y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

2.11. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."* La solicitud pretendida no cumple con ninguno de los tres requisitos de patentabilidad.

2.12. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada **"USO DE FORMULACIONES DE MELOXICAM EN MEDICINA VETERINARIA"**, cuyo titular es **BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 579.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:



11

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 14 días del mes de Noviembre de 2007.

Acepto:

Acepto: 

NOTARIA SEGUNDA NOTARIA SEGUNDA NOTARIA SEGUNDA
SEGUNDA NOTARIA SEGUNDA NOTARIA SEGUNDA NOTARIA SEGUNDA

ADY ISABEL NAMEN SEGURA
NOTARIA SEGUNDA DEL CIRCULO DE BARRANQUILLA
CERTIFICA

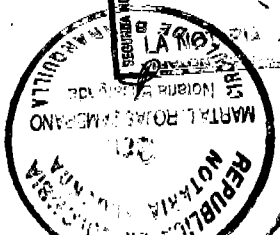
Que la(s) firma(s) que aparece(n) en el documento que
antecede se asemeja(n) a la(s) de Maria Celen -

Tamara Toferous

Que aparece(n) adjunta(s) en esta Notaria previa
confrontacion de sus firmas).

(Decreto 96076)

Barranquilla 15 de Nov de 2007



Call 800



***** Pag. 1
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
07*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,190 del 22 de Julio de 1976, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 28 de Julio de 1976 bajo el No. 6,070 del libro respectivo, fue constituida la sociedad----- limitada denominada "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINAS LIMITADA "PROCAPS LIMITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,307 del 28 de Junio de 1979, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Julio de 1979 bajo el No. 10,039 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A."-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,810 del 31 de Dic/bre de 1980, otorgada en la Notaria Primera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 30 de Enero de 1981 bajo el No. 12,705 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad de responsabilidad limitada bajo al razon social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA LIMITADA "PROCAPS LI MITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,755 del 10 de Nov/bre de 1983, otorgada en la Notaria Unica de Soledad, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 22 de Nov/bre de 1983 bajo el No. 17,922 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A."-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,615 del 06 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1996 bajo el No. 67,218 del

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion LABORATORIOS PROCAPS S.A

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,775 del 18 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 1997 bajo el No. 67,704 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion PROCAPS S.A.-----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
39	1979/01/18	Notaria 3a. de Barranquilla.	9,452	1979/01/24
992	1981/04/30	Notaria 1a. de Barranquilla.	13,112	1981/05/06
1,464	1982/08/27	Notaria Unica de Soledad	15,533	1982/09/08
2,744	1983/08/18	Notaria Unica de Soledad	17,416	1983/08/26
3,826	1984/07/16	Notaria Unica de Soledad	19,554	1984/07/27
3,835	1985/08/26	Notaria Unica de Soledad	22,230	1985/09/04
2,260	1986/09/10	Notaria Unica de Soledad.	24,995	1986/09/15
1,849	1989/07/11	Notaria 2a. de Barranquilla.	33,909	1989/07/13
444	1990/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla.	36,101	1990/03/16
3,090	1991/12/17	Notaria 2a. de Barranquilla	43,993	1992/01/28
269	1993/02/01	Notaria 2a. de Barranquilla	48,428	1993/02/16
2,342	1993/07/28	Notaria 2a. de Barranquilla	50,582	1993/08/10
3,652	1993/11/09	Notaria 2a. de Barranquilla	51,798	1993/11/22
3,615	1996/12/06	Notaria 2a. de Barranquilla	67,218	1996/12/20
89	1997/01/16	Notaria 2a. de Barranquilla	67,704	1997/01/23
2,070	1997/07/17	Notaria 2a. de Barranquilla	70,627	1997/07/31
2,281	1997/08/04	Notaria 2a. de Barranquilla	70,813	1997/08/14
765	1999/04/22	Notaria 3a. de Barranquilla	80,628	1999/04/23
459	2001/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla	91,502	2001/02/23
2,608	2001/10/05	Notaria 2a. de Barranquilla	95,771	2001/11/08
1,730	2004/07/29	Notaria 2. de Barranquilla	112,999	2004/08/26
416	2005/03/03	Notaria 2. de Barranquilla	116,364	2005/03/10
1,613	2005/07/28	Notaria 2. de Barranquilla	119,322	2005/08/18

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24,802.

C E R T I F I C A

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 2
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
07*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Direccion para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201.

De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 18 de Agosto de 2073.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a)-La fabricacion de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario; b)-La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal; c)-La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados, d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos, y hospitalarios para la salud humana y animal. e) La compra, venta, exportacion y distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. f) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c). d) y e) antes descritos; g) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial; h)-Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista,

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto, comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables; comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o la de sus socios. La sociedad podra garantizar el cumplimiento de obligaciones adquiridas por terceros o por sus socios, para lo cual podra inclusive constituir gravámenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
Autorizado		
\$*****2,000,000,000	*****2,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****1,224,500,000	*****1,224,500	*****1,000
Pagado		
\$*****1,224,500,000	*****1,224,500	*****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La direccion y administracion de la sociedad correspondera a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transaccion. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerira que la operacion sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva. La sociedad tendra un Presidente, quien ejercera la representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representacion Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, disistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 3
 C A M A R A D E C O M E R C I O
 D E B A R R A N Q U I L L A
 07*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion o celebracion del acto. Las demas funciones que le correspondan como Representante Legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendra un suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras. Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interes inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. Las demas funciones que le corresponda como Representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendra (1) suplente, designado por la Junta Directiva, quien lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un (1) Gerente General, con su respectivo Suplente, designados por la Junta Directiva. El Suplente reemplazara al Gerente General, en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, quien junto con el gerente general, llevaran la representacion legal de la sociedad, con identicas facultades, pudiendolas ejercer conjunta o separadamente con el Presidente y Vicepresidente, con identicas facultades

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

que el Gerente General y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del titular. El Gerente General tendra las siguientes facultades entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad, en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a Cincuenta Mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar a cualquier titulo bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza mueble, acciones, cuotas o partes de intereses, inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad o de constituir gravámenes sobre cualquiera de las anteriores facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente.

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, y según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE:

JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Minski Gontovnik Ruben
2. Minski Gontovnik Meyer
3. Minski Gontovnik Jose

CC.*****7,463,982
CC.*****7,461,324
CC.*****8,671,834

Suplentes

1. Minski Zilberblum Elliot
2. Minski Deitel Daniel
3. Minski Sharon

CC.*****72,219,541

PA.*990,212,082,805

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre
Presidente.

Identificación

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 4
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
07*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Minski Gontovnik Ruben
Suplente del Presidente

CC.*****7,463,982

Minski Minski Abraham
Vicepresidente

CC.*****802,575

Minski Gontovnik Meyer
Suplente del vicepresidente

CC.*****7,461,324

Minski Gontovnik Jose

CC.*****8,671,834

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 11 del 01 de Febrero de 2001 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 12 de Febrero de 2001 bajo el No. 91,273 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre

Identificación

Gerente General.

Uribe Ochoa Guillermo Luis

CC.*****70,073,754

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 406 del 02 de Sep/bre de 2004 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Sep/bre de 2004 bajo el No. 113,263 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre

Identificación

Suplente del Gerente

Tanaka Walter

CC.*****16,251,923

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 124 del 29 de Marzo de 1999 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 04 de Agosto de 1999 bajo el No. 82,226 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre

Identificación

Revisor Fiscal Ppal.

Vargas Pertuz Ana Isabel

CC.*****32,696,645

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Revisor Fiscal. Lozada Villareal Milena	CC.*****32,748,111

C E R T I F I C A

Que por escritura publica No. 2.608 del 5 de Octubre del 2.001, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrita en esta Cámara de Comercio el 8 de Noviembre del 2.001, bajo los Nos. 95.771, 2.056, 2.057, 2.058, 2.059, 2.060, 2.061, 2.062 y 2.064 del libro respectivo, se reforma totalmente el artículo 65, contenido en la escritura publica No. 3.705 de Noviembre 6 de 1.998, de la Notaria Segunda del Circuito de Barranquilla, y se constituyen los siguientes Apoderados Generales, quienes tendran las funciones que a continuacion se indican en razon de su cargo en la sociedad: 1.-Se confiere Poder Especial, Amplio y Suficiente a los senores: WALTER TANAKA TATEKAWA, C.C. No. 16.251.923; WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA, C.C. No. 8.715.941, para que cada uno en forma independiente en nombre y representacion de PROCAPS S.A., suscriba todas las declaraciones tributarias, aduaneras y cambiarias a que este obligada la sociedad, asi como para que responda todo tipo de requerimiento o solicitudes de informacion de las autoridades tributarias, aduaneras o cambiarias, en los ordenes Distrital, Departamental y Nacional. 2.-Se confiere Poder Especial, amplio y suficiente, a los siguientes senores que conforman el Grupo A y el Grupo B para que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta por la suma de US\$800.000.00 (OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA), liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el dia que se realice la respectiva transaccion. GUPO A: CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO C.C. No. 41.660.293. BRUPO B: WALTER TANAKA TATEKAWA C.C. No. 16.251.923, CARMEN ALICIA FLOREZ C.C. No. 22.434.044, CARMEN ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS C.C. No. 22.377.540. Para el ejercicio de estas facultades se requiera por lo menos la firma de uno (1) de los apoderados especiales del Grupo A y uno de los apoderados especiales del Grupo B; 3.-Se otorga Poder General, Amplio y Suficiente a la Doctora JOSEFINA MIELES BUELVAS C.C. No. 33.138.497, a la Doctora MARCELA CARVAJALINO PAGANO C.C. No. 22.579.748, y al Doctor DANIEL MORENO VILLALBA, C.C. No. 19.113.210; para que cada uno representen a PROCAPS S.A., ante todo tipo de autoridades administrativas y judiciales, en asuntos de naturaleza cambiaria y fiscal, tales como: Contestar e interponer demandas y requerimientos, comparecer en juicios, pedir la practica de pruebas, recibir notificaciones, interponer recursos y ejercer acciones contencioso administrativas y de tutela, transigir, conciliar, recibir en nombre de la sociedad desistir, sustituir y reasumir este mandato. Para la celebracion de cualquier acuerdo conciliatorio o transaccional, judicial o extrajudicial, cualquiera que sea su cuantia, los Apoderados deberan aportar la autorizacion escrita del Representante Legal de la sociedad. Los Apoderados podran presentar solicitudes de devolucion y/o

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 5
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
07*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

compensacion de impuestos y recibir los pagos por devoluciones de impuestos, firmar, notificarse y realizar todo acto necesario para cumplir con el mandato encomendado.-----

C E R T I F I C A

Que segun documento privado de fecha 7 de junio de 2000, inscrito en esta Camara de Comercio el 8 de junio de 2000, bajo el No.1.786 del libro respectivo, consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982 de Barranquilla, actuando como Presidente y Representante Legal de la sociedad PROCAPS S.A, confiere poder especial, amplio y suficiente a KAREN FIGUEROA GARCIA, C.C.No.32.732.070 de Barranquilla, para que en su nombre y representacion de la sociedad suscriba todas declaraciones cambiarias a que este obligada PROCAPS S.A, en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.--

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado del 13 de diciembre del 2.002, inscrito en esta Camara de Comercio el 15 de enero del 2.003 bajo el No.2.290 del libro respectivo, el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C.No.7.463.982, en calidad de REPRESENTANTE LEGAL, y en condicion de PRESIDENTE de PROCAPS S.A., mediante el presente documento otorgo PODER ESPECIAL al Sr. MARLON TATIS PAREDES, C.C.No.72.176.874, para que en representacion de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones, reportes y cualquier tipo de documentos relacionados con tramites o registros de Comercio Exterior ante el Ministerio de Comercio Exterior y/o cualquier entidad del Estado que haga sus veces. En consecuencia, el Sr. MARLON TATIS PAREDES, podra suscribir en representacion de PROCAPS S.A. declaraciones, reportes y cualquier tipo de documentos relacionados con tramites o registros de Comercio Exterior ante el Ministerio de Comercio Exterior y/o cualquier entidad del Estado que haga sus veces.-----

C E R T I F I C A

Que segun documento privado del 10 de noviembre del 2004, inscrito en esta Camara de Comercio el 1 de diciembre del 2.004, bajo el No. 2.753 del libro respectivo consta que RUBEN MINSNSKI GONTOVNIK, C.C. 7.463.982 de Barranquilla, actuando como Presidente y Representante Legal de la sociedad PROCAPS S.A, confiere poder especial, amplio y suficiente a ANTONIO VARELA DIAZ, C.C.No.72.004.669 de Barranquilla, para que en nombre y representacion de la sociedad firme las declaraciones cambiarias a que este obligada PROCAPS S.A., a suscribir en el giro normal de sus negocios y operaciones socia-

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

les. Por lo anterior, el señor ANTONIO VARELA DIAZ, queda facultado para firmar las declaraciones comabiarias y demas documentos relacionados con las declaraciones, notificaciones, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias, desistir en general a realizar todo acto necesario de tal forma que pueda cumplir con el mandato dado.-

C E R T I F I C A

Que segun documento privado del 22 de Febrero de 2005, inscrito en esta Camara de Comercio el 28 de Marzo de 2.005, bajo el No. 2.820 del libro respectivo, consta que WALTER TANAKA TATEKAWA C.C. 16.251-923 de Palmira, quien actua como representante legal de la sociedad PROCAPS S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente al señor MARLON TATIS PAREDES C.C. No. 72.176.874, para que en representacion de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones aduaneras, reportes y cualquier tipo de documentos relacionados con los tramites o registros de comercio exterior ante la direccion de impuestos y aduanas nacionales y/o cualquier entidad que haga sus veces, y para que responda todo tipo de requerimientos y/o solicitudes de informacion de las autoridades aduaneras en los ordenes distrital, departamental y nacional.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,011 del 10 de Octubre de 2006, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Dic/bre de 2006 bajo el No. 3,183 del libro respectivo,-----
Consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK CC.No.7.463.928, quien manifesto que en su condicion de Presidente y Representante Legal de la ----- sociedad PROCAPS S.A.,confiere poder especial amplio y suficiente a los siguientes señores que conforman el Grupo A y el Grupo B, para que conjuntamente suscriban contratos de suministro de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta por la suma de ochocientos mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$800.000.00), ---- liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el dia que se realice la respectiva transaccion. Grupo A: IVAN VILLAREAL CAMACHO CC.No.91.201.749. FERNANDO RINCON RIVERA CC.No.79.484.187. CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO CC.No.41.660.293.Grupo B. WALTER TANAKA TATEKAWA CC.No.16.251.923. CARMEN ALICIA FLOREZ DE LA ROTA ----- CC.No.22.434.044. RICARDO DORADO HURTADO CC.No.79.715.772.-----

C E R T I F I C A

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 20 de Marzo de 2007.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en

***** C O N T I N U A *****

97 20
97
90

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. Juni 2003 (19.06.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/049733 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/427**,
31/541, A61P 29/00, A61K 9/00

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGEL-
HEIM VETMEDICA GMBH**; Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/13983

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Dezember 2002 (10.12.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 61 077.7 12. Dezember 2001 (12.12.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA
GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim
(DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HENKE, Stefan**
[DE/DE]; Neugasse 22, 55239 Gau-Odernheim (DE).
FOLGER, Martin, Andreas [DE/DE]; Eisenacher
Strasse 18, 55218 Ingelheim (DE). **HASSEL, Bernhard**
[DE/DE]; Mainzer Strasse 76, 55437 Ockenheim (DE).
ZIERENBERG, Bernd [DE/DE]; Goethestrasse 1, 55411
Bingen (DE).



WO 03/049733 A1

(54) Title: HIGH-CONCENTRATION STABLE MELOXICAM SOLUTIONS FOR NEEDLE-LESS INJECTION

(54) Bezeichnung: HOCHKONZENTRIERTE STABILE MELOXICAMLÖSUNGEN ZUR NADELLOSEN INJEKTION

(57) Abstract: The invention relates to aqueous solutions of meloxicam, free of cyclodextrins which may be injected without a needle, comprising a pharmacologically-acceptable meloxicam salt, an organic or inorganic base and one or several suitable adjuncts, whereby the content of dissolved meloxicam salt is in the range of 35 to 100 mg/ml. Said formulation has a storage life of up to 24 months or more.

(57) Zusammenfassung: Wässrige nadellos injizierbare cyclodextrinfreie Lösung von Meloxicam, enthaltend ein pharmakologisch verträgliches Meloxicamsalz einer organischen oder anorganischen Base und ein oder mehrere geeignete Hilfsstoffe wobei der Gehalt an gelöstem Meloxicamsalz von 35 bis 100 mg/ml liegt. Die erfindungsgemässe Formulierung weist eine Lagerstabilität von bis zu 24 Monaten oder mehr auf.

Hochkonzentrierte stabile Meloxicamlösungen zur nadellosen Injektion

- Die vorliegende Erfindung betrifft, hochkonzentrierte stabile Meloxicamlösungen für die intrakutane oder subkutane nadellose Injektion zur Behandlung von respiratorischen
- 5 Erkrankungen und Entzündungen bei Säugetieren.

Hintergrund der Erfindung

- Meloxicam (4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid) ist ein zur Gruppe der NSAID's (non-steroidal-antiinflammatory drugs) gehörender Wirkstoff. Meloxicam sowie dessen Natrium- und Megluminsalz (N-Methyl-D-glucaminsalz) sind in EP-A-0 002 482 beschrieben. EP-A-0 002 482 zeigt u.a. das Beispiel einer 0,2 %igen injizierbaren Lösung des Meloxicams bestehend aus dem Megluminsalz des Wirkstoffes, Natriumchlorid und Wasser.
- 10 EP A-0 945 134 offenbart das pH-abhängige Löslichkeitsverhalten von Meloxicam und seinen Salzen, d.h. des Natriumsalzes, des Ammoniumsalzes und des Megluminsalzes, in wässriger Lösung. Danach ist Meloxicam ein in Wasser schwerlöslicher Wirkstoff. Die Meloxicamsalze, insbesondere das Megluminsalz, zeigen wie in Tabelle 1 aus EP 0 945 134 gezeigt eine verbesserte Löslichkeit mit steigendem pH-Wert zwischen 4 und 10.
- 15 Dennoch waren bisher nur stabile klare wässrige Lösungen mit einer niedrigen Meloxicamkonzentration herstellbar. Diese mußten neben der in situ Bildung eines Meloxicamsalzes z.B. Meglumin-Salzes und der Zugabe von Löslichkeitsvermittlern auch einen pH-Wert in dem Bereich der größtmöglichen Löslichkeit sowie akzeptablen Verträglichkeit aufweisen und einen hohen Anteil organischen Lösungsmittels enthalten.
- 20 Formulierungsversuche mit gleicher oder ähnlicher Rezeptur führten bei höheren z.B. 2%igen Meloxicamkonzentrationen zu einer Trübung der Lösung.
- WO9959634 A1 beschreibt eine 0,5 % Meloxicam enthaltende Augentropfenlösung, gibt jedoch keinen Hinweis auf mögliche Meloxicamkonzentrationen über 1%.
- Eine auf dem Markt erhältliche 0,5 %ige Meloxicamlösung wird bei kleinen Tieren wie
- 30 Hunden, Jung-Rindern und Kälbern z.B. zur Behandlung respiratorischer Erkrankungen und Entzündungen angewendet.
- Eine Wirkstofflösung zur nadellosen Injektion bietet dem Tierhalter die Möglichkeit dem Tier eine sterile Lösung selbst zu verabreichen. Zu den Anforderungen an eine Wirkstofflösung zur nadellosen Injektion gehören u.a. kleine injizierbare Volumina, eine gewichtsbezogene

99/22
99
92

Dosierungsmöglichkeit sowie eine möglichst einstellige Anzahl von Auslösevorgängen pro Behandlungseinheit. Dementsprechend sind beispielsweise Injektionsvolumina von 50 µl pro Ausstoß technisch realisierbar. Dazu kann, wie in DE10010123 A1 beschrieben, eine sterile Lösung unter aseptischen Bedingungen in eine sterile Kartusche gefüllt werden, welche
5 anschließend in das Dosiersystem eingesetzt wird .

Die Behandlung von Säugetieren mit einer nadellos injizierbaren Meloxicamlösung war bisher nicht möglich. Die niedrige Wirkstoffkonzentration der Injektionslösung ließ kein akzeptables, verträgliches Injektionsvolumen zu. Die Applikation von Meloxicamlösungen mittels nadelfreier Injektion erfordert eine Partikelfreiheit der Lösung, da an derartige
10 Lösungen die gleichen Anforderungen wie an Lösungen zur parenteralen Applikation zu stellen sind. Neben intrakutaner und subkutaner Aufnahme ist auch eine transkutane Applikation zu berücksichtigen, was eine direkte Aufnahme in Blutgefäße bedeutet. Der letzte Weg ist direkt mit einer intravenösen Anwendung mittels Injektion durch eine Injektionsnadel zu vergleichen. Der Applikationsweg mittels nadelfreier Injektion hat einen relevanten
15 Einfluß auf die Bioverfügbarkeit, die Bioverfügbarkeit wird gegenüber intrakutaner oder subkutaner Applikation erhöht sein, da bei nadelfreier Injektion auch transkutane Resorption stattfindet. Organische Lösungsmittel, Lösungsvermittler und wasserlösliche Stoffe können aus Verträglichkeitsgründen nur in bestimmten Konzentrationen eingesetzt werden. Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung langzeitstabile partikelfreie hochkonzentrierte
20 Meloxicamlösungen herzustellen, welche zur nadellosen Injektion geeignet sind.

Beschreibung der Erfindung

25 Überraschenderweise wurde gefunden, daß hochkonzentrierte Meloxicamlösungen mit einem Wirkstoffgehalt von 35 bis 100 mg/ml, die neben einem Meloxicamsalz sowie bestimmten Hilfsstoffen einen weiteren Hilfsstoff aus der Gruppe Citronensäure, Lecitin, Gluconsäure, Weinsäure, Phosphorsäure und EDTA oder deren Salze enthalten, partikelfrei und langzeitstabil herstellbar sind. Die Stabilität ließ sich mit einem unerwartet geringen Anteil
30 organischer Lösungsvermittler erzielen. Auch gegenüber dem Verfahren einer Finalsterilisation konnte die Stabilität der Formulierung festgestellt werden. Daraus ergibt sich die Aufgabenlösung der Erfindung als Formulierung einer Meloxicamlösung, die neben einem Meloxicamsalz, in geringen Konzentrationen

Lösungsvermittler, einen Konservierungsstoff, eine Puffersubstanz zur Einstellung des optimalen pH-Bereichs und einen weiteren Hilfsstoff enthält.

- Gegenstand der Erfindung sind wie in Anspruch 1 beschrieben wässrige intrakutan oder subkutan nadellos applizierbare cyclodextrinfreie Lösungen von Meloxicam, welche ein
- 5 pharmakologisch verträgliches Meloxicamsalz einer organischen oder anorganischen Base in einer hochkonzentrierten Lösung mit 35-100 mg/ml Meloxicam zusammen mit geeigneten Hilfsstoffen enthalten. In den Unteransprüchen 2-14 werden vorteilhafte Weiterentwicklungen der Erfindung beschrieben.

- 10 Die erfindungsgemäße Formulierung überwindet das sich aus dem Stand der Technik ergebende Problem eine zur nadellosen Injektion geeignete Lösung des Wirkstoffs Meloxicam zu schaffen, indem sie mit einer im folgenden beschriebenen Zusammensetzung eine hohe Wirkstoffkonzentration in einer partikelfreien langzeitstabilen Lösung zuläßt.
- 15 Die erfindungsgemäße Formulierung kann als Meloxicamsalz das Meglumin-, Natrium-, Kalium oder Ammoniumsalz, bevorzugt das Meloxicam Megluminsalz enthalten.

- Als Lösungsvermittler können beispielsweise Polyethylenglycole, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymere (z.B. Poloxamer 188), Glycofurol, Arginin, Lysin, Ricinusöl,
- 20 Propylenglycol, Solketal, Polysorbat, Glycerol, Sorbitol, Mannitol, Xylitol Polyvinylpyrrolidone, Lecitin, Cholesterol, 12-Hydroxystearinsäure-PEG660-Ester, Propylenglycolmonostearat, Polyoxy-40-Hydriertes Ricinusöl, Polyoxyl-10-oleyl-ether, Polyoxyl-20-cetostearylether und Polyoxyl-40-stearat oder ein Sorbitol/Mannitol/Xylitol-Gemisch, vorzugsweise Polyethylenglycole, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymere ,
- 25 Glycofurol, Polyvinylpyrrolidone, Lecitin, Cholesterol, 12-Hydroxystearinsäure-PEG660-Ester, Propylenglycolmonostearat, Polyoxy-40-Hydriertes Ricinusöl, Polyoxyl-10-oleyl-ether, Polyoxyl-20-cetostearylether und Polyoxyl-40-stearat verwendet werden. Besonders bevorzugt sind Polyethylenglycole, Glycofurol und Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymere, insbesondere jedoch Polyethylenglycole (z.B. Macrogol 300) und
- 30 Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymere (z.B. Poloxamer 188).

Als Konservierungsstoffe können beispielsweise Ethanol, Benzoesäure sowie deren Natrium- oder Kaliumsalze, Sorbinsäure, sowie deren Natrium- oder Kaliumsalze, Chlorbutanol, Benzylalkohol, Phenylethanol, Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butyl-p-

Hydroxybenzoesäureester, Phenol, m-Kresol, p-Chlor-m-Kresol oder Benzalkoniumchlorid enthalten sein. Besonders bevorzugt sind Ethanol, Benzoesäure sowie deren Natrium- oder Kaliumsalze, Sorbinsäure, sowie deren Natrium- oder Kaliumsalze, Chlorbutanol, Benzylalkohol, Phenylethanol und Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butyl-p-

- 5 Hydroxybenzoesäureester, vorzugsweise jedoch Ethanol, Benzoesäure sowie deren Natrium- oder Kaliumsalze, Sorbinsäure, sowie deren Natrium- oder Kaliumsalze, insbesondere jedoch Ethanol.

- Als Puffersystem zur Einstellung eines pH-Werts zwischen 8 und 10 können beispielsweise Glycin, ein Gemisch Glycin / HCl, ein Gemisch Glycin/Natronlauge, sowie deren Natrium- und Kaliumsalze, ein Gemisch Kalium-hydrogenphthalat / Salzsäure, ein Gemisch Kaliumhydrogenphthalat / Natronlauge oder ein Gemisch Glutaminsäure / Glutamat eingesetzt werden. Besonders bevorzugt sind Glycin, ein Gemisch Glycin / HCl und ein Gemisch Glycin / Natronlauge, insbesondere Glycin.

- Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Citronensäure, Lecitin, Gluconsäure, Weinsäure, 15 Phosphorsäure und EDTA oder deren Alkalisalze, bevorzugt Weinsäure und EDTA oder dessen Alkalisalze, insbesondere Dinatrium EDTA.

- Eine Ausführungsform der Erfindung enthält neben dem Meglumin- oder Natriumsalz des Meloxicams, als Lösungsvermittler Polyethylenglycole, Glycofurol oder/und Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymere, insbesondere jedoch Polyethylenglycole (z.B. Macrogol 300) 20 oder/und Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymere (z.B. Poloxamer 188), als Konservierungsstoff Ethanol, Benzoesäure sowie deren Natrium- oder Kaliumsalze, oder Sorbinsäure, sowie deren Natrium- oder Kaliumsalze, insbesondere jedoch Ethanol und als Puffer Glycin, ein Gemisch Glycin / HCl oder ein Gemisch Glycin/Natronlauge, vorzugsweise jedoch Glycin und als weiteren Hilfsstoff Dinatrium EDTA.

25

Die erfindungsgemäße Formulierung kann Meloxicam in einer Konzentration von 35-100 mg/ml, vorzugsweise 40-80 mg/ml, bevorzugt 45-70 mg/ml, besonders bevorzugt 50-60 mg/ml, insbesondere etwa 55 mg/ml enthalten.

- Die Megluminkonzentration kann zwischen 30 und 50 mg/ml, vorzugsweise 35-45 mg/ml, 30 bevorzugt 38-42 mg/ml, besonders bevorzugt etwa 40 mg/ml betragen. Die möglichen Natrium-, Kalium- und Ammoniumkonzentrationen berechnen sich entsprechend.

Die Konzentration der Lösungsvermittler kann im Bereich von 20-200 mg/ml, vorzugsweise 30-150 mg/ml, bevorzugt 40-130 mg/ml, besonders bevorzugt 50-120 mg/ml, insbesondere 70-100 mg/ml liegen.

- Die Konzentration des Konservierungsstoff Ethanol kann im Bereich von 100-200 mg/ml, vorzugsweise 120-180 mg/ml, besonders bevorzugt etwa 150 mg/ml liegen.

Die Konzentration der Konservierungsstoffe Benzoesäure sowie deren Natrium- oder Kaliumsalze, Sorbinsäure, sowie deren Natrium- oder Kaliumsalze, Chlorbutanol, Benzylalkohol, Phenylethanol, Phenol, m-Kresol und p-Chlor-m-Kresol kann im Bereich von 0,5-50 mg/ml, vorzugsweise 1-10 mg/ml, besonders bevorzugt 3-5 mg/ml liegen.

- Die Konzentration der Konservierungsstoffe Benzalkoniumchlorid, Phenylquecksilbernitrat und Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butyl- p-Hydroxybenzoesäureester kann im Bereich von 0,01-4 mg/ml, vorzugsweise 0,02-3 mg/ml, besonders bevorzugt 0,1-0,5 mg/ml liegen.

Die Konzentration der Puffersubstanzen kann zwischen 4 und 138 mg/ml, vorzugsweise 5 und 20 mg/ml, bevorzugt 8 und 10 mg/ml betragen.

- Die Konzentration der weiteren oben genannten Hilfsstoffe, d.h. EDTA, Citronensäure, Lecitin, Gluconsäure, Weinsäure und Phosphorsäure oder deren Salze kann im Bereich von 0,2-3 mg/ml, vorzugsweise 0,3-2,5 mg/ml, bevorzugt 0,5-2 mg/ml, besonders bevorzugt 0,6-1,5 mg/ml, insbesondere 0,7-1,0 mg/ml liegen.

- Meglumin und Meloxicam können in einem molaren Verhältnis zwischen 9:8 und 12:8, vorzugsweise in einem molaren Verhältnis von 11:8, insbesondere jedoch in einem molaren Verhältnis von 10:8 eingesetzt werden.

- In der erfindungsgemäßen Formulierung können Meloxicam und der weitere Hilfsstoff, insbesondere Dinatrium EDTA in einem Gewichtsverhältnis zwischen 100:1 und 35:1, vorzugsweise zwischen 80:1 und 40:1, bevorzugt zwischen 70:1 und 45:1, besonders bevorzugt zwischen 60:1 und 50:1, ganz besonders bevorzugt zwischen 58:1 und 52:1, insbesondere bei etwa 55:1 vorliegen.

- Die erfindungsgemäße Formulierung kann eine Anbruchstabilität von 28 Tagen oder mehr aufweisen.

Die Lagerstabilität der Lösung bei geschlossener Originalverpackung kann bei einem Monat oder mehr, insbesondere zwischen 1 Monat und 24 Monaten, mindestens jedoch zwischen 1 Monat und 18 Monaten, bevorzugt zwischen 1 Monat und 12 Monaten, insbesondere

103 26
103
96

bevorzugt zwischen 1 Monat und 9 Monaten, ganz besonders bevorzugt zwischen 1 Monat und 6 Monaten, insbesondere zwischen 1 Monat und 3 Monaten liegen.

Die erfindungsgemäße Formulierung sollte einen pH-Wert zwischen 8 und 10, bevorzugt
5 zwischen 8,5 und 9, besonders bevorzugt eine pH-Wert zwischen 8,7 und 8,9, insbesondere von 8,8 aufweisen.

Die erfindungsgemäße Formulierung eignet sich zur Behandlung von Schmerz, Entzündungen, Fieber, akuter Mastitis, Diarrhoe, Lahmheiten, onkologischen Indikationen,
10 Beeinträchtigungen des Bewegungsapparates und respiratorischen Erkrankungen bei Tieren, vorzugsweise von akuter Mastitis, Diarrhoe, Lahmheiten, Beeinträchtigungen des Bewegungsapparates und respiratorischen Erkrankungen, bevorzugt von akuter Mastitis, Diarrhoe, Lahmheiten, Beeinträchtigungen des Bewegungsapparates und respiratorischen
Erkrankungen, insbesondere bevorzugt von respiratorischen Erkrankungen und onkologischen
15 Indikationen. Die Behandlung kann in Verbindung mit einer antibiotischen Therapie erfolgen.

Die erfindungsgemäße Formulierung eignet sich zur Behandlung von Tieren, bevorzugt von Säugetieren, insbesondere Haustieren oder Nutztieren.

20 Die erfindungsgemäße Formulierung eignet sich zur Behandlung von Tieren, vorzugsweise von Tieren bis 500 kg, bevorzugt von Haustieren ab 1 kg, besonders bevorzugt von 2 bis 70 kg, insbesondere bevorzugt von 5 bis 60 kg, oder großen Tieren bis 750 kg, bevorzugt von 50 kg bis 500 kg, insbesondere bevorzugt von 100 bis 400 kg.

25 Die Dosierung der erfindungsgemäßen Formulierung sollte 0,1 bis 1,0 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,4 bis 0,8 mg/kg Körpergewicht, bevorzugt 0,5 bis 0,7 mg/kg Körpergewicht, insbesondere bevorzugt 0,6 mg/kg Körpergewicht entsprechen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierung kann nach aus der Literatur bekannten
30 Herstellungsweisen für wässrige Flüssigformulierungen erfolgen. Es können beispielsweise zu einer Meloxicamsalzlösung die geeigneten Hilfsstoffe hinzugefügt werden.

- Als Verpackungsmaterial der erfindungsgemäßen Formulierung sind verschiedene handelsübliche Materialien für wässrige Flüssigformulierungen geeignet, die einen Verschuß unter Inertgas und/oder eine Finalsterilisation durch Autoklavieren im Endbehältnis ermöglichen. Dazu gehören z.B. Ampullen oder Glasvials, insbesondere Glasvials, beispielsweise 50 ml oder 100 ml Glasvials des Glastyps 1 (nach Pharm. Eur/ USP) in Kombination mit Gummistopfen aus Ethylenpropylenornbornen -terpolymer (EPDM) und Aluminiumkappen. Auch Vials aus Kunststoff, insbesondere aus COC (Cyclische Olefin-Copolymere), sowie andere Arten von Gummistopfen sind geeignet.
- 10 Die erfindungsgemäßen Meloxicamlösungen sollen durch das nachfolgende Beispiel erläutert werden. Dem Fachmann ist bewußt, daß dieses Beispiel nur zur Veranschaulichung dient und als nicht limitierend anzusehen ist.

15 **Beispiel**

4%ige Meloxicamlösung

Rezeptur:

20		g/100 ml
	Meloxicam	4,0
	Meglumin	2,8
	Macrogol 300* ¹	15,0
	Poloxamer 188* ²	5,0
25	Ethanol	15,6
	Glycin	0,5
	EDTA-Na	0,1
	1M HCl	q.s. ad pH 8,8
	1M NaOH	q.s. ad pH 8,8
30	Wasser für	
	Injektion	ad 100 ml

*¹erhältlich von Brenntag, Plochingen, Deutschland

*²erhältlich von C.H. Erbsloeh, Krefeld, Deutschland

106 39
106
99**Patentansprüche**

1. Wässrige nadellos injizierbare cyclodextrinfreie Lösung von Meloxicam, enthaltend ein
5 pharmakologisch verträgliches Meloxicamsalz einer organischen oder anorganischen Base
und ein oder mehrere geeignete Hilfsstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an
gelöstem Meloxicamsalz von 35 bis 100 mg/ml beträgt.
2. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Meloxicamsalz das
10 Natrium- oder Megluminsalz ist.
3. Wässrige Lösung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie Meglumin und
Meloxicam in einem molaren Verhältnis zwischen 9:8 und 12:8 enthält.
- 15 4. Wässrige Lösung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie Meglumin * und
Meloxicam in einem molaren Verhältnis von 10:8 enthält.
5. Wässrige Lösung nach einem der Ansprüche 1- 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen
oder mehrere Hilfsstoffe aus der Gruppe der Puffer und/oder Konservierungsstoffe
20 beinhaltet.
6. Wässrige Lösung nach einem der Ansprüche 1- 5 , dadurch gekennzeichnet, daß sie einen
oder mehrere Hilfsstoffe aus der Gruppe der Lösungsvermittler enthält.
- 25 7. Wässrige Lösung nach einem der Ansprüche 1- 6 , dadurch gekennzeichnet, daß sie Di-
Natrium EDTA enthält.
8. Wässrige Lösung nach einem der Ansprüche 1- 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie bei
Raumtemperatur eine Anbruchstabilität von 28 Tagen oder mehr aufweist.
- 30 9. Wässrige Lösung nach einem der Ansprüche 1- 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie bei
Raumtemperatur in Originalverpackung eine Langzeitstabilität von 24 Monaten oder mehr
aufweist.

107 80
107
100

10. Wässrige Lösung nach einem der Ansprüche 1- 9 , dadurch gekennzeichnet, daß sie einen pH-Wert zwischen 8.0 und 10 aufweist.
- 5 11. Wässrige Lösung nach einem der Ansprüche 1-10, enthaltend Meloxicam, Meglumin , ein Polyethylenglycol, ein Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymer, Ethanol, Glycin und gegebenenfalls Natriumhydroxid oder Salzsäure, dadurch gekennzeichnet, daß sie Di-Natrium EDTA enthält.
- 10 12. Wässrige Lösung nach einem der Ansprüche 1-10, im wesentlichen bestehend aus Meloxicam, Meglumin , ein Polyethylenglycol, ein Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymer, Ethanol, Glycin, für die Injektion geeignetes Wasser und gegebenenfalls Natriumhydroxid oder Salzsäure, dadurch gekennzeichnet, daß sie Di-Natrium EDTA enthält.
- 15 13. Verwendung einer Lösung von Meloxicam, nach einem der Ansprüche 1- 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, Entzündungen, Fieber und respiratorischen Erkrankungen bei Säugetieren.
- 20 14. Verwendung einer Lösung nach Anspruch 13, welche einem Dosierungsbereich von 0,2 bis 1,0 mg Wirkstoff /kg Körpergewicht entspricht.
15. Verwendung einer Lösung nach Anspruch einem der Ansprüche 13 bis 14 zur Herstellung eines nadellos injizierbaren Arzneimittels.
- 25 16. Sterile Kartusche enthaltend eine Lösung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, welche in einem nadellosen Injektionssystem einsetzbar ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No

PCT/EP 02/13983

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/427 A61K31/541 A61P29/00 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KISHORE KUMAR, N. ET AL.: "COMPARATIVE STUDIES ON EFFECT OF SOME HYDROPHILIC POLYMERS ON THE DISSOLUTION RATE OF A POORLY WATER SOLUBLE DRUG, MELOXICAM" INDIAN DRUGS, vol. 39, no. 6, 19 April 2002 (2002-04-19), pages 323-329, XP008015692 abstract	1-16
A	US 6 284 269 B1 (STRUENGMANN ANDREAS ET AL) 4 September 2001 (2001-09-04) cited in the application claim 1	1-16



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *8* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 April 2003

Date of mailing of the international search report

23/04/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beyss, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. des Aktenzeichens

PCT/EP 02/13983

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/427 A61K31/541 A61P29/00 A61K9/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	KISHORE KUMAR, N. ET AL.: "COMPARATIVE STUDIES ON EFFECT OF SOME HYDROPHILIC POLYMERS ON THE DISSOLUTION RATE OF A POORLY WATER SOLUBLE DRUG, MELOXICAM" INDIAN DRUGS, Bd. 39, Nr. 6, 19. April 2002 (2002-04-19), Seiten 323-329, XP008015692 Zusammenfassung	1-16
A	US 6 284 269 B1 (STRUENGMANN ANDREAS ET AL) 4. September 2001 (2001-09-04) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1	1-16

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

g Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. April 2003

Abschließendes Datum des internationalen Recherchenberichts

23/04/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Beyss, E

113-85
113
106

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 December 2001 (27.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/97813 A2

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/5415**,
9/08

(21) International Application Number: PCT/EP01/06904

(22) International Filing Date: 19 June 2001 (19.06.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
100 30 345.5 20 June 2000 (20.06.2000) DE

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH
[DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

Gau-Odernheim (DE). **KROFF, Hans-Jürgen** [DE/DE];
Soonwaldstr. 11, 55444 Schoeneberg (DE). **KRUSS,**
Bernd [DE/DE]; Birkenweg 6, 88454 Hochdorf (DE).
PROX, Axel [DE/DE]; Erlenweg 59, 88447 Warthausen
(DE).

(74) Agent: **LAUDIEN, Dieter**; Boehringer Ingelheim GmbH,
55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Designated States (national): AE, AU, BG, CA, CN, CO,
CZ, EE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ,
PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DANECK, Klaus**
[DE/DE]; Johann-Sebastian-Bach Str. 18, 88400 Biberach
(DE). **FOLGER, Martin, Andreas** [DE/DE]; Waldstr.
27, 55218 Ingelheim am Rhein (DE). **HASSEL, Bern-**
hard [DE/DE]; Tassilostr. 5, 55218 Ingelheim am Rhein
(DE). **HENKE, Stefan** [DE/DE]; Neugasse 22, 55239

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/97813 A2

(54) Title: **HIGHLY CONCENTRATED STABLE MELOXICAM SOLUTIONS**

(57) Abstract: Aqueous cyclodextrin-free solution of meloxicam for administration by oral or parenteral route, containing a pharmacologically acceptable meloxicam salt of an organic or inorganic base and one or more suitable excipients, the content of dissolved meloxicam salt being more than 10 mg/ml. The formulation according to the invention has a shelf-life of up to 24 months or more.

114 86
114
107

Highly concentrated stable meloxicam solutions

The present invention relates to highly concentrated stable meloxicam solutions for oral and parenteral administration, particularly for treating respiratory diseases
5 in large farm animals.

Background of the invention

Meloxicam (4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-
10 carboxamide-1,1-dioxide) is an active substance which belongs to the group of
NSAID's (non-steroidal-antiinflammatory drugs). Meloxicam and the sodium and
meglumine salt thereof (N-methyl-D-glucamine salt) are described in EP-A-0 002
482. EP-A-0 002 482 shows, inter alia, the example of a 0.2% injectable solution
of meloxicam consisting of the meglumine salt of the active substance, sodium
15 chloride and water.

EP-A-0 945 134 discloses the pH-dependent solubility characteristics of
meloxicam and its salts, i.e. the sodium salt, the ammonium salt and the
meglumine salt, in aqueous solution. According to this, meloxicam is an active
20 substance which does not dissolve readily in water. The meloxicam salts,
particularly the meglumine salt, exhibit improved solubility as the pH increases
between 4 and 10, as shown in Table 1 of EP-0 945 134. However, up till now it
has only been possible to produce stable, clear, aqueous solutions with a low
concentration of meloxicam. In addition to the *in situ* formation of a meloxicam
25 salt, e.g. meglumine salt, and the addition of solubilisers, these solutions were
required to have a pH in the range of maximum possible solubility as well as being
reasonably well tolerated and contain a high proportion of organic solvent.
Formulation tests with the same or a similar recipe led to cloudiness of the
solution, e.g. if the meloxicam concentrations were higher, e.g. 2%.

115-28
115
108

WO9959634 A1 describes an eye drop solution containing 0.5% meloxicam but makes no reference to possible meloxicam concentrations over 1%. A commercially available 0.5% meloxicam solution is used in small animals such as dogs, heifers and calves to treat respiratory diseases, for example.

5

It has not hitherto been possible to treat large farm animals with an injectable meloxicam solution. The low concentration of active substance in the injectable solution did not allow an acceptable, well tolerated injection volume on account of the great weight of the animals. Parenteral administration requires that the
10 solution be free from particles. If there are particles in a parenteral drug, there is a risk of vascular damage or embolism. Organic solvents, solubilisers and water-soluble substances can only be used in certain concentrations for reasons of drug tolerance. The problem of the present invention is to produce particle-free highly concentrated meloxicam solutions which are stable over long periods, suitable for
15 treating farm animals up to 750 kg in weight. The solution should be suitable for administration both orally or parenterally.

Description of the invention

20 Surprisingly, it has been found that highly concentrated meloxicam solutions which contain, in addition to a meloxicam salt and certain excipients, another excipient selected from among citric acid, lecithin, gluconic acid, tartaric acid, phosphoric acid and EDTA or the salts thereof, may be produced so as to be particle-free and stable over long periods. The stability was achieved with an
25 unexpectedly small amount of organic solubilisers. The formulation was found to be stable even when subjected to the process of final sterilisation.

This results in the solution to the problem according to the invention, as a formulation of a meloxicam solution which contains, in addition to a meloxicam
30 salt, small concentrations of solubiliser, a preservative, a buffer substance for achieving the optimum pH range and another excipient.

116 38
116
109

The invention relates, as described in claim 1, to aqueous cyclodextrin-free solutions of meloxicam for parenteral or oral administration which contain a pharmacologically acceptable meloxicam salt of an organic or inorganic base in a highly concentrated solution with 11-25 mg/ml of meloxicam together with suitable
5 excipients. Subclaims 2-14 describe advantageous further features of the invention.

The formulation according to the invention overcomes the problem arising from the prior art of providing an injectable solution of the active substance meloxicam
10 which is also suitable for treating large farm animals, by permitting a high concentration of active substance in a particle free solution which is stable over the long term, having the composition described hereinafter.

The formulation according to the invention may contain, as the meloxicam salt, the
15 meglumine, sodium, potassium or ammonium salt, preferably the meloxicam meglumine salt.

The solubilisers used may be, for example polyethyleneglycols, polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers (e.g. poloxamer 188), glycofurool, arginine, lysine,
20 castor oil, propyleneglycol, solketal, polysorbate, glycerol, sorbitol, mannitol, xylitol, polyvinylpyrrolidone, lecithin, cholesterol, 12-hydroxystearic acid-PEG660-ester, propyleneglycol monostearate, polyoxy-40-hydrogenated castor oil, polyoxyl-10-oleyl-ether, polyoxyl-20-cetostearyl ether and polyoxyl-40-stearate or a mixture of sorbitol, mannitol and xylitol, preferably polyethyleneglycols,
25 polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers, glycofurool, polyvinylpyrrolidone, lecithin, cholesterol, 12-hydroxystearic acid-PEG660-esters, propyleneglycol monostearate, polyoxy-40-hydrogenated castor oil, polyoxyl-10-oleyl-ether, polyoxyl-20-cetostearyl ether and polyoxyl-40-stearate. Particularly preferred are polyethyleneglycols, glycofurool and polyoxyethylene-polyoxypropylene-
30 copolymers, but especially polyethyleneglycols (e.g. Macrogol 300) and polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers (e.g. Poloxamer 188). The

11739
117
110

preservatives used may be, for example, ethanol, benzoic acid and the sodium or potassium salts thereof, sorbic acid and the sodium or potassium salts thereof, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenylethanol, methyl, ethyl, propyl or butyl-p-hydroxybenzoates, phenol, m-kresol, p-chloro-m-kresol or benzalkonium chloride.

- 5 Particularly preferred are ethanol, benzoic acid and the sodium or potassium salt thereof, sorbic acid and the sodium or potassium salts thereof, chlorobutanol, benzylalcohol, phenylethanol and methyl, ethyl, propyl or butyl p-hydroxybenzoates, but preferably ethanol, benzoic acid and the sodium or potassium salts thereof, sorbic acid and the sodium or potassium salts thereof,
10 but especially ethanol.

The buffer system used to achieve a pH of between 8 and 10 may be, for example, glycine, a mixture of glycine and HCl, a mixture of glycine and sodium hydroxide solution, and the sodium and potassium salts thereof, a mixture of
15 potassium hydrogen phthalate and hydrochloric acid, a mixture of potassium hydrogen phthalate and sodium hydroxide solution or a mixture of glutamic acid and glutamate. Glycine, a mixture of glycine and HCl and a mixture of glycine/sodium hydroxide solution, especially glycine, are particularly preferred.

- 20 Other suitable excipients are citric acid, lecithin, gluconic acid, tartaric acid, phosphoric acid and EDTA or the alkali metal salts thereof, preferably tartaric acid and EDTA or the alkali metal salts thereof, particularly disodium EDTA.

One embodiment of the invention contains, in addition to the meglumine or
25 sodium salt of the meloxicam, polyethyleneglycols, glycofurol and/or polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers, but particularly polyethyleneglycols (e.g. Macrogol 300) and/or polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers (e.g. Poloxmer 188) as solubiliser, ethanol, benzoic acid and the sodium or potassium salts thereof or sorbic acid and the sodium or potassium
30 salts thereof, but particularly ethanol, as preservative, and glycine, a mixture of glycine/HCl or a mixture of glycine/sodium hydroxide solution, but preferably

118 40
118
111

glycine, as buffer and disodium EDTA as an additional excipient.

The formulation according to the invention may contain meloxicam in a concentration of 11-25 mg/ml, preferably 13-24 mg/ml, preferably 16-23 mg/ml,
5 particularly preferably 18-22 mg/ml especially 20 mg/ml.

The meglumine concentration may be between 12.5 and 16.5 mg/ml, preferably 13-16 mg/ml, preferably 13.5-15.5 mg/ml, more preferably 14-15 mg/ml, especially about 14 mg/ml. The possible sodium, potassium and ammonium concentrations
10 are calculated accordingly.

The concentration of the solubilisers may be in the range from 20-200 mg/ml, preferably 30-150 mg/ml, preferably 40-130 mg/ml, more preferably 50-120 mg/ml, especially 70-100 mg/ml.

15

The concentration of the preservative ethanol may be in the range from 100-200 mg/ml, preferably 120-180 mg/ml, more preferably about 150 mg/ml.

The concentration of the preservatives benzoic acid and the sodium or potassium
20 salts thereof, sorbic acid and the sodium or potassium salts thereof, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenylethanol, phenol, m-kresol and p-chloro-m-kresol may be in the range from 0.5-50 mg/ml, preferably 1-10 mg/ml, more preferably 3-5 mg/ml.

25 The concentration of the preservatives benzalkonium chloride, phenylmercurynitrate and methyl-, ethyl-, propyl- or butyl-p-hydroxybenzoates may be in the range from 0.01-4 mg/ml, preferably 0.02-3 mg/ml, more preferably 0.1-0.5 mg/ml.

30 The concentration of the buffer substances may be between 4 and 50 mg/ml, preferably between 5 and 20 mg/ml, more preferably between 8 and 10 mg/ml.

119 #
A19
112

The concentration of the other excipients mentioned above, i.e. EDTA, citric acid, lecithin, gluconic acid, tartaric acid and phosphoric acid or the salts thereof may be in the range from 0.2-3 mg/ml, preferably 0.3-2.5 mg/ml, preferably 0.5-2
5 mg/ml, most preferably 0.6-1.5 mg/ml, and in particular 0.7-1.0 mg/ml.

Meglumine and meloxicam may be used in a molar ratio of between 9:8 and 12:8, preferably in a molar ratio of 11:8, but especially in a molar ratio of 10:8.

10 In the formulation according to the invention, meloxicam and the other excipient, particularly disodium EDTA, may be present in a weight ratio of between 25:1 and 15:1, preferably between 24:1 and 16:1, preferably between 23:1 and 17:1, more preferably between 22:1 and 18:1, most preferably between 21:1 and 19:1, in particular about 20:1.

15

The formulation according to the invention may have shelf-life after opening of 28 days or more.

The shelf-life of the solution in the sealed original packaging may be 1 month or
20 more, in particular between 1 month and 24 months, but at least between 1 month and 18 months, preferably between 1 month and 12 months, more preferably between 1 month and 9 months, most preferably between 1 month and 6 months, particularly between 1 month and 3 months. Details of the stability tests by way of example can be found in Tables 1 and 2 which follow:

25

Test of stability after opening

Packing material: 50 ml colourless glass vials, glass type I,
ethylenepropylenenorbornene terpolymer rubber stopper (Type: WI 640 grey),
30 aluminium flanged cap.

120 112
120
113

7

Receipe: analogous to Example 1 of the description

4 ml samples were taken from the storage samples three times a day for six days and on the seventh day 4 ml samples were taken four times. Storage was then
5 continued until 28 days had elapsed and samples were taken again.

Table 1

Test No.	Storage conditions [°C/% relative humidity]	Storage time [Days]	Meloxicam content [mg/ml]
1	25°C	0	19.7
	25°C/60%	28	19.2
1	25°C	0	20
	25°C/60%	28	19.2

In both samples, in addition to the meloxicam content, the parameters
10 investigated, namely appearance (clear yellow solution), pH (8.0-9.7), ethanol
content (13.5-15.75), disodium EDTA content (85.0-110.0 mg/100 ml), sterility
(according to Pharm. Eur. and USP) and the stability of the packaging material
were found to be unchanged.

15 Long term stability test in sealed original packaging

Packaging material: 50 ml colourless glass vials, glass type I,
ethylenepropylenenorbornene terpolymer rubber stopper (Type: WI 640 grey),
aluminium flanged cap.

20

Recipe: Analogous to Example 1 of the description.

12+43
124
114

Table 2

Test No.	Storage conditions [°C/% relative humidity]	Storage time [Days]	Meloxicam content [mg/ml]
1	25°C	0	19.7
	4°C	6	19.9
	40°C/75%	6	19.5
	25°C/60%	18	19.3
	30°C/70%	18	19.4
2	25°C	0	20.0
	4°C	6	19.9
	40°C/75%	6	19.7
	25°C/60%	18	19.4
	30°C/70%	18	19.5
	25°C/60%	24	19.5
	30°C/70%	24	19.5

- In both samples, in addition to the meloxicam content, the parameters
- 5 investigated, namely appearance (clear yellow solution), pH (8.0-9.7), ethanol content (13.5-15.75), disodium EDTA content (85.0-110.0 mg/100 ml), sterility (according to Pharm. Eur. and USP) and the stability of the packaging material were found to be unchanged.
- 10 The formulation according to the invention should have a pH of between 8 and 10, preferably between 8.5 and 9, more preferably a pH between 8.7 and 8.9, particularly 8.8.
- The formulation according to the invention is suitable for treating pain,
- 15 inflammation, fever, acute mastitis, diarrhoea, lameness, problems with the locomotor apparatus, and respiratory complaints in animals, preferably acute

122 #4
A22
115

mastitis, diarrhoea, lameness, problems with the locomotor apparatus and respiratory complaints, especially acute mastitis, diarrhoea and respiratory complaints, most preferably respiratory complaints. The treatment may be given in conjunction with antibiotic therapy.

5

The formulation according to the invention is suitable for treating animals, preferably farm animals, more particularly large farm animals.

The formulation according to the invention is suitable for treating animals,
10 preferably animals up to 500 kg, particularly large animals up to 750 kg.

The dosage of the formulation according to the invention should correspond to 0.2 to 1.0 mg of active substance per kg of bodyweight, preferably 0.4 to 0.8 mg/kg of bodyweight, more preferably 0.5 to 0.7 mg/kg of bodyweight, particularly
15 preferably 0.6 mg/kg of bodyweight.

The formulation according to the invention may be prepared using the methods of preparing aqueous liquid formulations known from the literature. For example, the appropriate excipients may be added to a meloxicam salt solution.

20

Various commercial materials for aqueous liquid formulations which will allow sealing under inert gas and final sterilisation by autoclaving in the finished container may be used as a packaging material for the formulation according to the invention. Such materials include for example ampoules or glass vials,
25 particularly glass vials, e.g. 50 ml or 100 ml glass vials of glass Type I (according to Pharm. Eur/USP) in conjunction with rubber stoppers made of ethylenepropylenenorbornene terpolymer (Type WI 640 grey) and aluminium caps.

30 The meloxicam solutions according to the invention will now be illustrated by the Examples which follow. Anyone skilled in the art will be aware that the Examples

127 11
127
120

14

Method:

15g of meloxicam are dissolved in 500 ml of an aqueous meglumine solution (10.5 g/500 ml) at 90°C. The other excipients are added one after another to the
5 solution according to the recipe given above. A pH of 8.8 is then achieved using 1M hydrochloric acid or 1M sodium hydroxide solution. Water is added to the solution until a volume of 1 litre is obtained.

Example 5: 2% meloxicam solution

10

Recipe:

	g/l
Meloxicam	20.0
Meglumine	14.0
15 PEG 300	150.0
Poloxamer	50.0
p-Chloro-m-Kresol	2.0
Glycine	5.0
EDTA-Na	1.0
20 1M HCl	q.s. ad pH 8.8
1M NaOH	q.s. ad pH 8.8
Water for injections	ad 1000 ml

Method:

25

20g of meloxicam are dissolved in 500 ml of an aqueous meglumine solution (14 g/500 ml) at 90°C. The other excipients are added one after another to the solution according to the recipe given above. A pH of 8.8 is then achieved using 1M hydrochloric acid or 1M sodium hydroxide solution. Water is added to the
30 solution until a volume of 1 litre is obtained.

128 58
128
121**Patent Claims**

1. Aqueous cyclodextrin-free solution of meloxicam for administration by oral or parenteral route, containing a pharmacologically acceptable meloxicam salt of an organic or inorganic base and one or more suitable excipients, characterised in that the content of dissolved meloxicam salt is more than 10 mg/ml.
2. Aqueous solution according to claim 1 characterised in that the meloxicam salt is the sodium or meglumine salt.
3. Aqueous solution according to claim 2 characterised in that it contains meglumine and meloxicam in a molar ratio of between 9:8 and 12:8.
4. Aqueous solution according to claim 3 characterised in that it contains meglumine and meloxicam in a molar ratio of 10:8.
5. Aqueous solution according to one of claims 1 to 4, characterised in that it contains one or more excipients selected from among the buffers and/or preservatives.
6. Aqueous solution according to one of claims 1 to 5, characterised in that it contains one or more excipients selected from among the solubilisers.
7. Aqueous solution according to one of claims 1 to 6, characterised in that it contains disodium EDTA.
8. Aqueous solution according to one of claims 1 to 7, characterised in that it has a shelf-life after opening of 28 days or more at ambient temperature.

129
129
122

9. Aqueous solution according to one of claims 1 to 8, characterised in that it has a long term shelf-life of 24 months or more at ambient temperature in its original packaging.
- 5 10. Aqueous solution according to one of claims 1 to 9, characterised in that it has a pH of between 8.0 and 10.
- 10 11. Aqueous solution according to one of claims 1 to 10, containing meloxicam, meglumine, a polyethyleneglycol, a polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymer, ethanol, glycine and optionally sodium hydroxide or hydrochloric acid, characterised in that it contains disodium EDTA.
- 15 12. Aqueous solution according to one of claims 1 to 10, essentially consisting of meloxicam, meglumine, a polyethyleneglycol, a polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymer, ethanol, glycine, water suitable for injection and optionally sodium hydroxide or hydrochloric acid, characterised in that it contains disodium EDTA.
- 20 13. Use of a solution of meloxicam according to one of claims 1 to 12 for preparing a pharmaceutical composition for treating pain, inflammation, fever and respiratory complaints in large farm animals.
14. Use of a solution according to claim 13, which corresponds to a dosage range of from 0.2 to 1.0 mg of active substance/kg of bodyweight.



US006187800B1

131 81
731
124

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

(10) **Patent No.:** **US 6,187,800 B1**
(45) **Date of Patent:** **Feb. 13, 2001**

(54) **METHOD FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF MASTITIS**

(75) **Inventors:** **Bruno Suri, Bubendorf; Catherine Georges, Aesch; John Edmondson Peel, Seiry, all of (CH)**

(73) **Assignee:** **Novartis Animal Health U.S., Inc., Greensboro, NC (US)**

(*) **Notice:** Under 35 U.S.C. 154(b), the term of this patent shall be extended for 0 days.

(21) **Appl. No.:** **09/202,650**

(22) **PCT Filed:** **Jun. 19, 1997**

(86) **PCT No.:** **PCT/EP97/03212**

§ 371 Date: **Dec. 18, 1998**

§ 102(e) Date: **Dec. 18, 1998**

(87) **PCT Pub. No.:** **WO97/48408**

PCT Pub. Date: **Dec. 24, 1997**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Jun. 20, 1997 (DE) 96810415

(51) **Int. Cl.⁷** **A01N 43/78; A61K 31/425; A61K 35/00; A23C 9/12**

(52) **U.S. Cl.** **514/366; 514/365; 514/359; 424/116; 424/118; 426/34; 426/36**

(58) **Field of Search** **514/366, 365, 514/359; 426/36, 34, 116, 118**

(56) **References Cited**

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

95/05844 3/1995 (WO) .

OTHER PUBLICATIONS

Eberhart. *Veterinary Clinics of North America: Large Animal Practice*, vol. 6, No. 2, 287-300, Jul. 1984.*

Rosendahl et al. *Nucleic Acids Research*, vol. 22, No. 3, 357-363, 1994.*

Cundliffe et al. *Eur. J. Biochem.*, vol. 118, pp. 47-52, 1981.*

The Merck Index, S. Budavari et al., Editors, 11th Edition, p. 972, Monograph No. 6103 (1989), USA XP002018736.

Nature, vol. 178, pp. 44-45, E.P. Abraham et al. (Jul. 7, 1956), XP 002043055.

J.C.S. Chem. Comm., No. 6, pp. 256-258, (Mar. 15, 1978), XP002043056.

Antibiotics and Chemotherapy, vol. 10, No. 7, J.D. Levin et al., pp. 422-429 (Jul. 1960), XP002018735.

* cited by examiner

Primary Examiner—Francisco Prats

Assistant Examiner—Susan D. Coe

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Michael P. Morris; William A. Teoli, Jr.

(57) **ABSTRACT**

A method for treating or preventing mastitis in mammals is disclosed. The method contemplates the intramammary injection or dipping the teat with micrococccin antibiotics, preferably micrococccin P1 or P2, which do not interfere with the production of cheese and yoghurt using milk from treated animals. Hydrophobic antibiotics such as micrococccin P1 or P2 can be administered prior to infection to effectively suppress the rate, severity, and duration of subsequent bacterial infection, or can be administered subsequent to infection to effectively treat mastitis.

9 Claims, No Drawings

METHOD FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF MASTITIS

The present invention relates to a method for treating or preventing mastitis in mammals. Said method embraces the intramammary injection or dipping the teat with micrococ-
cin antibiotics, preferably micrococcin P1 or P2, which do
not interfere with the production of cheese and yoghurt
using milk from treated animals. Hydrophobic antibiotics
such as micrococcin P1 or P2 can be administered prior to
infection to effectively suppress the rate, severity, and dura-
tion of subsequent bacterial infection, or can be adminis-
tered subsequent to infection to effectively treat mastitis. In
particular, the invention describes the use of micrococcin P1
or P2 for the preparation of a drug to prevent bovine mastitis.

Mastitis is an inflammatory disease of the mammalian
mammary gland. In veterinary medicine mastitis is most
frequently encountered in dairy cows which are highly
specialised for milk production. This specialisation, and the
convention of milking dairy cows 2 or at most 3 times during
24 hours, renders their mammary glands susceptible to
bacterial infections. Though the mammary gland has a
number of natural defense mechanisms against bacterial
pathogens (Cullor et al., 1990), these mechanisms are fre-
quently overcome by high levels of bacterial exposure.

Milking, for example, is usually done by a mechanical
apparatus which passes from cow to cow and thus increases
the risk of transmitting an infection from one animal to
another. Additionally, physiological changes at certain times
in the lactation cycle result in compromise of the natural
defense mechanism (Cullor et al., 1990). The periods around
drying off and calving are associated with a high incidence
of mastitis.

Mastitis can be caused by many different species of
bacteria. Those most commonly implicated in bovine mas-
titis are either host pathogens such as *Staphylococcus aureus*
and *Streptococcus agalactiae* or environmental pathogens
such as *Streptococcus uberis* and *Escherichia coli*. Host
pathogens live on the skin of the udder or in the udder and
individual cows are the source of infection to others in the
herd. Environmental pathogens on the other hand are found
in the immediate environment of the dairy cow and present
a constant risk (Cullor et al., 1990).

Mastitis caused by the bacteria characterized above can
manifest as either clinical or subclinical disease (Cullor et
al., 1990).

Clinical disease varies from mildly affected quarters with
changes in the milk through severely infected quarters with
eventual loss of that quarter, to systemically ill cows that
may die. Milder manifestations are more usual.

Subclinical mastitis is prevalent in many dairy herds.
Affected quarters are infected with the pathogenic bacteria
described above, but clinical signs are absent. The level of
somatic cells increases in the milk. This change can only be
detected by specific test procedures known in the art. The
syndrome is accompanied by lowered milk production and
milk quality. It has been estimated that up to 70% of the
economic losses sustained by farmers as a result of mastitis
can be attributed to lost production caused by subclinical
disease (Philpot, W.N., 1984).

Currently mastitis is controlled through the exercise of
scrupulous hygiene at milking, or by detection of subclini-
cally infected cows. These are then milked after the non-
infected cows or may even be eliminated from the herd.

Clinical cases of mastitis are generally treated with
commercially available antibiotic preparations such as
Ampiclox™, Kloxerate plus™, Mastijet™, Tetra delta™,

and Synulox™. The use of these preparations requires
withholding of the milk from sale, because of the antibiotic
residues present. The withholding times vary from 4-8
milking depending on individual preparations. This is a
cause of economic loss to the farmer. To avoid these losses
antimicrobial therapy of subclinical mastitis is frequently
postponed to the dry period. However, during the period
between establishment of infection and drying off the
infected cow is a risk to her neighbours. Reduction of
bacterial numbers in infected quarters as a result of antibi-
otic treatment helps to reduce the spread of infection. It also
improves the quality of milk, which is rewarded by premium
payments in many countries. Thus, the goal of treatment
during lactation is to attain a maximum cure consistent with
a minimum treatment, and milk discard time, and with a
rapid return to normal production of good quality milk.

The use of antibiotics, for the treatment of mastitis during
lactation, raises another problem. The production of cheese
and yoghurt is based on the bacterial fermentation of milk,
and these processes are usually upset by residual antibiotics
in the milk. Therefore, the milk of animals during treatment
with antibiotics, and the milk from several milkings after the
treatment has ended, cannot be used for the production of
cheese and yoghurt.

The present invention for the first time describes the
antibiotics micrococcin P1 or P2 which when used for the
preparation of a drug to treat or prevent mastitis do not
interfere with the production of cheese and yoghurt using
milk from treated animals such as cows, goats or ewes.
Surprisingly, the antibiotics according to the invention are
highly hydrophobic and thus poorly soluble in water. In
particular, the present invention describes the use of micro-
coccin P1 or P2 in drugs for the treatment of bovine mastitis.
Pharmaceutically acceptable acid addition salts of these
antibiotics may also be used.

In a preferred embodiment of the present invention
micrococcin P1 or P2 are used to prepare a drug for treating
or preventing mastitis. These antibiotics are shown to be
highly active against pathogens causing bovine mastitis.
What is even more important they can be used to treat or
prevent mastitis without interfering with cheese and yoghurt
production. This is not the case for conventionally employed
antibiotics.

The chemical structure of the micrococciins P1 and P2 is
described in Bycroft et al, 1978 and in the CRC Handbook
of Antibiotic Compounds, pages 389-417. They are micro-
bial products which can be purified from certain microor-
ganisms such as for example *Staphylococcus sciuri*. For this
purpose the microorganisms are harvested by centrifugation,
and the micrococciins are extracted from the cell pellet using
suitable solvents such as pure methanol, ethanol or chloro-
form. The extract is then subjected to standard chromato-
graphic purification procedures to isolate pure micrococcin
P1 or P2.

Another embodiment of the present invention is directed
to a method of treating or preventing mastitis in a mammal,
comprising administration to said mammal of a therapeuti-
cally effective amount of a micrococcin antibiotic which
does not interfere with the production of cheese and yoghurt
using milk from treated animals. Such a method avoids
withholding milk from mammals that have received thera-
peutic or prophylactic doses of an antibiotic to treat or
prevent mastitis. Thus the milk obtained from treated ani-
mals can be used in methods for the production of cheese
and yoghurt.

The main aspect of the present invention is the treatment
or prevention of mastitis in mammals such as cows, goats or

132-52
132
125

ewes. By "treating" is meant curing or ameliorating the disease in an animal that has contracted mastitis. "Preventing" mastitis means preventing the occurrence of the infection, or tempering the severity of the infection if it is later contracted.

The active agents of the present invention are usually prepared and stored as ready-to-use liquid formulations. The solutions are generally applicable, but the formulation can be adapted to the specific type of administration. Thus the formulation can also contain non-ionic surfactants that carry no discrete charge when dissolved, and are selected from ethoxylated esters of fatty acids and triglycerides. The formulation may also contain EDTA to improve the antimicrobial spectrum and stabilizing agents such as methionines, ascorbic acid, and preservatives such as propylene glycol.

Typically, the active agents of the present invention are administered by intramammary injection. However, effective dosages may be also be administered by teat dipping or by parenteral or oral routes. The active agent may be administered prior to infection, and thus serve as a prophylactic. Administration during the prepartum or postpartum period is possible. In a preferred embodiment of the present invention the administration is carried out via intramuscular, subcutaneous, or intravenous injection. When prepared as injectables, the active agents according to the present invention are generally administered using a pharmaceutically acceptable vehicle or excipient. Suitable vehicles are, for example, water, saline, mannitol, dextran, amino acids, glycerol, or the like, in various combinations. In addition, if desired, the vehicle may contain auxiliary substances such as wetting or emulsifying agents, preservatives and pH buffering agents. The active ingredient will typically range from about 1% to about 95% (w/w) of the pharmaceutical composition administered, or even higher or lower if appropriate.

Parenteral administration may be conventionally accomplished by intradermal, subcutaneous, intramuscular, and even intravenous injection. Needle-less air-blast injection devices may be equally useful. Parenteral administration is well known in the art and may be carried out in ways common in the animal veterinary or human medical art.

Sustained action of the active agent to achieve prolonged release (so called 'slow release') can be obtained by formulating the active agent in a matrix that will physically inhibit rapid dissolution. The formulated matrix is injected into the animal's body where it remains as a depot from which the protein is slowly released. Useful adjuvants in this respect are polymers and copolymers of lactides and glycosides. Furthermore, gelling agents like aluminum, calcium or magnesium monostearate, or carbohydrates (cellulose, pectin, dextran derivatives), polysiloxanes or proteins (gelatin, collagen) may be used to extend the releasing time of the active agents of the present invention after parenteral application. Percutaneous administration is also meant to include implantation of controlled release devices. Such devices, made from silicone or wax or other polymeric matrices can be used subcutaneously to deliver the compound over the required period of time. This can also be achieved by implantation of minipumps containing solutions of the active agent. Such implantation techniques are well known in the art and often used in medical treatment.

Polysiloxane carriers are described in the art for a variety of hormonal delivery forms and may be adapted to the release of the active agents of the present invention. A collagen delivery system for the release of antibiotics is described in the German Offenlegungsschrift DE-3,429,038. This system can also be adapted for the present invention.

Slow release formulations and other pharmaceutical or veterinary formulations can be prepared by adapting peptide and protein formulations already described in the art.

A "therapeutically effective amount" of an active agent of the present invention is a dose sufficient to either prevent or treat mastitis in a subject to which the active agent is administered. The dosages of the active agents of the present invention which can treat or prevent mastitis can be determined in view of this disclosure by one of ordinary skill in the art by running routine trials with appropriate controls. Comparison of the appropriate treatment groups to the controls will indicate whether a particular dosage is effective in preventing or treating a disease used in a controlled challenge. In general, effective dosage will vary depending on the mode of administration and action. It has been found that in the case of an intramammary injection using micrococci administration of a dose in the range from 0.1 mg per quarter to 200 mg per quarter, preferably from 0.5 mg per quarter to 10 mg per quarter and most preferable from 1 mg per quarter to 4 mg per quarter is sufficient to control mastitis due to *Staphylococcus aureus*.

If administered intramuscularly, subcutaneously, or intravenously, effective dosages will depend on the weight of the animal and will typically run in the range of from about 0.1 mg/kg to about 200 mg/kg. More typically, the dosage will be at least about 0.5 mg/kg, but less than 150 mg/kg.

Beyond dosage, effective administration of an active agent according to the present invention will in part depend on the number and timing of the dosages. For example, multiple administrations of a dosage may be required. They are given to an animal about 6 to 72 hours apart, and preferably about 12 hours apart. In most circumstances it may be desirable to administer the active agent at least twice. It may even be desirable to administer more dosages to the animal, such as three, four, five, six, seven, eight, nine, ten or even up to 15 dosages. Again, it is believed that the precise combination of dosage and timing will be subject to a wide range of variation and that numerous combinations effective in treating or preventing a disease can be readily established by those of ordinary skill in the art in view of the present disclosure.

The invention now being fully described, it will be apparent to one of ordinary skill in the art, that many changes and modifications can be made thereto without departing from the spirit or scope of the appended claims.

Described below are several examples illustrating the practice of the present invention. These examples are provided for illustrative purposes only, and are not intended to limit the scope of the appended claims.

EXPERIMENTAL

Example 1

Purification of micrococci P1

Cultures of *Staphylococcus sciuri* are grown according to standard techniques. At the end of fermentation the whole fermentation broth is sterilized and the cells are harvested by centrifugation. The cell pellet is washed with 6 ml of 10 mM phosphate buffer, pH 7.0, for each gram cells. Micrococci is extracted from the cell pellet by washing with pure methanol (3 ml per gram cells). The cells are then removed by centrifugation and discarded; the crude methanol extract is dried using a Rotavap. The dried solid extract is redissolved in the smallest possible volume of dichloromethane:methanol (95:5) and loaded onto a silicagel chromatography column (100 g silicagel per gram of dried solid extract). Micrococci P1 is eluted from the column with

5

dichloromethane:methanol (95:5). The presence of micrococci P1 is visualized by thin layer chromatography using silicagel 60 F₂₅₄ plates and dichloromethane:methanol (90:10) as the mobile phase. The fractions containing micrococci P1 are pooled and dried using the Rotavap. The dry material is then redissolved in 70% methanol to make up a concentration of 10 mg/ml. Water is added until the solubility limit is reached. The solution is loaded onto a Source 15 RPC (Pharmacia) column (9 ml gel per 100 g micrococci P1). The column is equilibrated with 10% acetonitrile in 0.1% TFA. After loading the column is washed with equilibration buffer and subjected to an acetonitrile gradient. Micrococci P1 is eluted between 30%–50% acetonitrile in 0.1% TFA. The fractions containing micrococci P1 are pooled and lyophilized.

Example 2

Antimicrobial spectrum of micrococci P1

The minimal inhibitory concentrations (MIC) of micrococci P1 against a panel of test organisms were determined using an agar well diffusion method. Agar plates were overlaid with soft agar seeded with the test organism. When the agar had solidified wells of 4 mm diameter were cut in the agar. 50 µl of a series of two fold dilutions of the peptide in citrate buffer pH4 were applied to the wells and the plates were kept at 4° C. for two hours prior to incubation at 37° C. overnight. The MIC was determined as the lowest concentration of peptide giving a clear zone of lysis around the well. Indicator strains were grown in Tryptose broth (Difco). M17 medium (Merck) was used for plates and soft agar with the following exceptions. For *Pasteurella haemolytica*, tryptose supplemented with 5% of foetal calf's serum was used. For *Leuconostoc mesenteroides*, plate count agar—Merck—, +15% saccharose was used, and for *Bacillus cereus* plate count agar +0.2% potato starch—Sigma 2004—) was used. Results are shown in Table 1.

TABLE 1

Activity Spectrum of micrococci P1 (MICS in µg/ml)	
Strain	MIC (µg/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> V557	1.91
<i>Staphylococcus aureus</i> Newbould	0.24
<i>Streptococcus uberis</i>	1.49
<i>Streptococcus faecalis</i>	1.98
<i>E. coli</i>	>1000
<i>Pasteurella haemolytica</i>	>1000
<i>Listeria innocua</i>	1.95
<i>Bacillus cereus</i>	0.24
<i>Micrococcus luteus</i>	0.015
<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	>1000

Example 3

Experiments evaluating the potential of micrococci P1 in subclinical bovine mastitis

A dairy herd is maintained to supply candidate cows for enrollment in trials. Cows are bought from local cattle dealers. These cows should have a minimal milk production of 15 l/day. Two milk samples are taken one day apart from all quarters for bacteriological examination. No cows from which mastitis pathogens can be recovered are entered into the tests. Non-infected cows are selected based on non recovery of *Staphylococcus aureus* from two milk samples taken one day apart from all quarters. Then, 3 quarters are inoculated via the intramammary route using a suspension of *Staphylococcus aureus*. The 4th quarter serves as a control for the milking hygiene routines. During the two to four

6

weeks after inoculation, milk samples are taken from all quarters, at least 3 times. These samples are cultured, and if *Staphylococcus aureus* is recovered from at least two of them, the quarter is considered infected.

Treatments are assigned randomly to infected quarters and injected via the intramammary route. Milk samples are taken daily until a minimum of 14 days after the last treatment. A quarter is considered to be cured if milk samples from that quarter become negative (i.e., no *Staphylococcus aureus* can be recovered) within 7 days after the last treatment and stay negative throughout the following 14 day sampling period.

This experimental model is used to have a fixed framework on which to evaluate treatments. To work with *Staphylococcus aureus* has the advantage that it is the most difficult Gram positive bacterium to treat and one of the most important bacteria causing bovine mastitis. Therefore, cure rates should be expected to be lower than for other Gram positive bacteria, such as *Streptococci* and coagulase-negative *Staphylococci*.

This model has proved satisfactory since the infection rate in quarters averaged 60%, or 2 quarters/cow.

The results presented in Table 2 show the percentage of quarters positive for *Staphylococcus aureus* (i.e., quarters from which *Staphylococcus aureus* can be recovered) during and after treatment with 3 doses of either placebo, 2 mg micrococci P1, or 300 mg ampiclox at 12 hour intervals, or 3 doses with 4 mg micrococci P1 at 48 hour intervals.

TABLE 2

Summary of results of preliminary efficacy trials				
Treatment Group				
days after start of treatment	3 x placebo (no antibiotic) each 12 hours % of quarters positive (n = 45)	3 x 2 mg micrococci P1 each 12 hours % of quarters positive (n = 9)	3 x 4 mg micrococci P1 each 48 hours % of quarters positive (n = 9)	3 x 300 mg ampiclox each 12 hours % of quarters positive (n = 68)
0	97.7	100.0	100	100
1	75.6	62.5	22	19
2	77.8	12.5	22	1
3	80.0	50.0	11	7
4	73.3	50.0	11	6
5	77.8	62.5	0	24
7	75.6	62.5	0	29
8	75.6	75.0	22	34
9	71.1	75.0	22	35
10	75.6	75.0	22	35
11	71.1	87.5	22	43
12	64.4	75.0	22	41
14	68.9	87.5	44	43
15	80.0	62.5	44	43
16	80.0	75.0	22	

Example 4

Teat Dipping and Mastitis Prophylaxis

Teat dipping is one of the most frequently used and most effective measures taken to prevent mastitis in dairy cows. All the teats of all cows are dipped in an antibacterial solution after every milking. The film of antibacterial agent coating the teat reduces the risk of bacteria colonising the mammary gland.

Products currently used for teat dipping contain a variety of different active ingredients such as iodophors, chlorhexidine and the lanthionine containing peptide, nisin.

Teat dip protocol:

To evaluate the potential of micrococcin as a prophylactic agent in bovine mastitis, the following experimental protocol can be used.

About 50 cattle are recruited according to the protocol already described for trials of these agents in therapy of subclinical staphylococcal mastitis. This trial then proceeds according to protocol recognised by the US National Mastitis Council (NMC) (Hogan et al. 1990) for testing efficacy of teat germicides during experimental exposure.

Throughout the trial period all teats are dipped in a challenge bacterial suspension after the evening milking on week days. Challenge suspensions contains 15×10^7 *Staphylococcus aureus* and 5×10^7 *Streptococcus agalactiae*. They are prepared each day from stock suspensions that are made up weekly. Aliquots of challenge suspension are plated each day to determine the real bacterial concentration present at the time of challenge.

After each milking the left fore and right hind teats are dipped in the test preparation of germicide, the other two teats remain as negative controls and are not dipped.

Foremilk samples of all quarters, for bacteriological culture, are taken twice weekly throughout the trial period. Any quarter, from which either challenge organism is isolated, is resampled within 48 hours. If the same organism is isolated then the quarter is considered infected. Similarly, an episode of clinical mastitis caused by either challenge organism is considered as a new intramammary infection.

Trials typically last from 3 to 6 months. At the end of the trial period the number of new intramammary infections between treatment groups is compared.

Example 5

Evaluation of reaction kinetics of Delvotest P in milk from quarters treated with micrococcin P1

To evaluate the potential effects of micrococcin P1 on strains of bacteria used in cheese and yoghurt manufacture the following experiment can be performed.

Delvotest P is a commercially available, widely used, kit for detection of antimicrobial agents in milk. It relies on the inhibition of growth of the indicator bacterium *Bacillus stearothermophilus*. The bacteria are suspended in an agar plug in a plastic test tube together with a pH indicator. Growth of bacteria results in acid production and colour change. In the presence of inhibiting substances the bacteria do not grow and there is no colour change. *Bacillus stearothermophilus* is a good representative of bacteria used in cheese and yoghurt manufacture and therefore it is widely used as an indicator strain in antibiotic residue detection.

During and after the administration of various treatments, samples are taken and they are evaluated using Delvotest P, as directed in the manufacturers recommendations. This sampling goes on until all treated quarters show a negative response.

TABLE 4

Results of Delvotest P in milk from bovine mammary gland quarters treated with different concentrations of micrococcin			
The delvotest data are as follows			
[mg] of micrococcin-	No of quarters treated	treatment regime	no of milkings after last treatment that Delvotest P pos or +/-
0	4	3 at 12 hrs	0
0.5	4	3 at 12 hrs	0
1	4	3 at 12 hrs	1

TABLE 4-continued

Results of Delvotest P in milk from bovine mammary gland quarters treated with different concentrations of micrococcin			
The delvotest data are as follows			
[mg] of micrococcin-	No of quarters treated	treatment regime	no of milkings after last treatment that Delvotest P pos or +/-
2	4	3 at 12 hrs	1
4	4	3 at 12 hrs	2

these data indicate that the dose of 0.5 mg of micrococcin does not interfere with Delvotest P.

Example 6

Evaluation of the direct effect on cheese and yoghurt manufacture of treatment of mammary gland quarters with different doses of antimicrobial agents

In cheese and yoghurt manufacture different strains of bacteria are fermented in milk and one of the most important and immediate changes resulting from this fermentation is acid production. This acid is responsible for the control of secondary bacterial growth that could cause spoilage of the product or worse, illness in the consumer. Further fermentation of the lactic acid producing bacterial population produces changes in the cheese that vary with the strains of the bacteria used and the manufacturing methods. These factors are responsible for the physical characteristics and the flavour of different cheeses.

Acidification is the first and most important step in the manufacturing processes when milk is fermented. If acidification proceeds normally then it is very likely that all other steps will be normal. Therefore one can investigate the effect of different concentrations of micrococcin P1 on the kinetics of acidification of milk by lactic fermenting bacteria.

Experiments are routinely performed using one of the following strains of bacteria:

Streptococcus thermophilus

Lactobacillus bulgaricus

Cows that are free from infection with mastitis pathogens, based on bacteriological culture of milk, are enrolled in these trials. Identical treatments are administered to all 4 quarters of an individual cow. Milk from evening milkings is refrigerated at 4° C. overnight to be tested the following morning. Samples of 500 ml are pasteurized by heating to 80° C. in a waterbath and then cooled to room temperature.

Lyophilised cultures as used in commercial conditions are obtained from Rudolf Wittwer, CH-5002 Rombach, Aarau, Switzerland. These cultures are reconstituted according to manufacturers recommendations and reactivated by passage three times in sterile skimmed milk. Each passage is incubated for 16 to 18 hours at the optimum temperature for the said bacterial strain.

The culture obtained after the third passage is diluted to 2% with whole sterile (UHT) milk, aliquotted in 10 ml tubes and frozen at -20° C. for use in experiments.

The stock cultures prepared above are thawed at 40° C. then incubated overnight at 37° C. and used to inoculate test samples. The test samples are inoculated with 2% by volume of the experimental culture of the bacterial strain under test. The samples are then mixed and incubated for 24 hours at the optimal temperature for the particular bacterial strain under evaluation. The pH is measured each two hours during an eight hour period and again at 24 hours. The rate of acidification of milk containing different concentrations of active micrococcin P1 can then be compared to the negative controls.

The results given in tables 4 and 5 below have been obtained from cows receiving various amounts of micrococcin P1 on three occasions, at 12 hour intervals. The doses are indicated in the table. The results demonstrate acidification of milk derived from the milking following administration of the last of the three doses.

TABLE 5

Acidification of milk by <i>Lactobacillus bulgaricus</i>					
hours of growth	0 mg micrococcin P1	0.1 mg micrococcin P1	0.5 mg micrococcin P1	1 mg micrococcin P1	2 mg micrococcin P1
0	6.60	6.48	6.53	6.56	6.57
2	5.67	5.73	5.36	5.83	5.69
4	4.30	4.29	4.21	4.34	4.34
6	3.95	3.89	3.85	3.94	3.92
8	3.75	3.72	3.72	3.75	3.75
24	3.50	3.51	3.47	3.50	3.49

TABLE 6

Acidification of milk by <i>Streptococcus thermophilus</i>					
hours of growth	0 mg micrococcin P1	0.1 mg micrococcin P1	0.5 mg micrococcin P1	1 mg micrococcin P1	2 mg micrococcin P1
0	6.68	6.60	6.61	6.67	6.72
2	5.91	6.03	6.04	6.20	6.33
4	4.52	4.47	4.50	4.53	4.74
6	4.11	4.08	4.13	4.11	4.25
8	3.96	3.94	4.00	3.94	4.06
24	3.52	3.52	3.51	3.48	3.57

REFERENCES

- Hogan, J. S., Galton, D. M., Harmon, R., Nickerson, S. C., Oliver, S. P., Pankey, J. W. (1990) Protocols for Evaluating efficacy of postmilking teat dips. J. Dairy Sci. 73 pp 2580-2585.
- Philpot, W. N., (1984) Economics of mastitis control, Veterinary Clinics of North America: Large Animal Practice 6(2) pp 233-245.
- Cullor, J. S., Tyler, J. W., Smith, B. P. (1990) Disorders of the mammary gland in large animal medicine, B. P. Smith, The C. V. Mosby Company, St Louis, Mo. 63146, USA., pp 1047-1067.
- Bycroft et al, (1978) The structures of the highly modified peptide antibiotics Micrococcin P1 and P2. J.C.S. Chem. Comm.: pp256-258,

J. Berdy, A. Aszalos M. Bostian K. L. McNitt (1980). CRC Handbook of Antibiotic Compounds, Amino acid and Peptide Antibiotics CRC Press Boca Raton FL USA 4 (1) pp.-389-417.

We claim:

1. A method of treating or preventing contagious mastitis caused by pathogens susceptible to micrococcin P1 or P2 in a mammal comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of micrococcin P1 or P2, wherein the milk obtained from the mammal after the administration of the micrococcin P1 or P2 is suitable for use in the production of cheese or yogurt.

2. The method according to claim 1 comprising continuous or multiple administration of said antibiotic.

3. The method according to claim 2 wherein the administration of the antibiotic is to a mammal selected from the group consisting of a cow, a goat and a ewe.

4. The method according to claim 1 comprising administration of the antibiotic either by intramammary injection or by teat dipping.

5. The method according to claim 4 wherein the administration of the antibiotic is to a mammal selected from the group consisting of a cow, a goat and a ewe.

6. The method according to claim 1, wherein said mammal is a cow, goat or ewe.

7. The method for combating contagious mastitis in a mammal according to claim 1 comprising administering to the mammal from about 0.1 mg/kg to about 200 mg/kg of micrococcin P1 or P2, wherein the milk obtained from the mammal after administration of said micrococcin P1 or P2 is suitable for use in the production of cheese or yogurt.

8. A method for the prophylaxis of contagious mastitis in a mammal comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of micrococcin P1 or P2, wherein the milk obtained from the mammal after the administration of the micrococcin P1 or P2 is suitable for use in the production of cheese or yogurt.

9. A method for the preparation of micrococcin P1 or P2 comprising fermenting the bacterial species *Staphylococcus sciuri* according to standard techniques, sterilizing the whole fermentation broth, separating the bacterial cells from the fermentation broth, and extracting micrococcin P1 or P2 from the cells with methanol.

* * * * *

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Emilio Ferrero
Apoderado

Oficio N°: 7395

ASUNTO:

Radicación PCT N°	06-109728
Trámite	011
Evento	379
Actuación	440
Folios	010

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por la doctora Laura Catalina Silva Barrera, en su calidad de apoderada de Procaps S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

0.6 - 14/ 2002

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.

202021