



No. 06-127739- -00001-0000

Fecha: 2007-10-25 15:37:49 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 69

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN 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: 06-127739

Solicitante: BOEHRING INGELHEIM VETMEDICA GMBH

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Apoderado: EMILIO FERRERO

Título de la nueva creación o denominación del signo: "USO DE MELOXICAM EN
MEDICINA VETERINARIA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS
DOLOROSAS".

Gaceta: 578

③ **OPOSICIÓN PRESENTADA POR:**

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

④ **FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:**

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

Signo opositor: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

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

89 3
84

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 06127739
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"USO DE MELOXICAM EN MEDICINA VETERINARIA
PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
INFLAMATORIAS DOLOROSAS"
Solicitante : BOEHRINGER INGELLHEIM.
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 578 del 31 de julio de 2007

Yo, **LAURA CATALINA SILVA BARRERA**, abogada con tarjeta profesional N° 147399 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada **"USO DE MELOXICAM EN MEDICINA VETERINARIA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DOLOROSAS"** cuyo titular es **BOEHRINGER INGELLHEIM**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

90 A
90

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 20 de diciembre de 2006, reivindicando prioridad bajo la solicitud DE200410030409 del 2004-06-23, y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 578 del 31 de julio de 2007 página 485 y N° publicación 194, cuya publicación internacional corresponde a la WO2006000306 del 2006-01-05.

2.2. La solicitud colombiana **06127739** objeto de la presente oposición, se refiere al uso de una formulación que contiene meloxicam o una sal de meloxicam farmacológicamente aceptable de una base orgánica o inorgánica y uno o más vehículos para preparar una composición médica veterinaria con eficacia analgésica para el tratamiento de una enfermedad de dolor inflamatoria; donde la enfermedad de dolor inflamatoria es mastitis suave o moderada; donde el contenido de

meloxicam o sal de meloxicam está en una concentración de 10-30 mg/ml; donde una administración sencilla de la composición médica veterinaria es suficiente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias dolorosas; donde la formulación corresponde a un intervalo de dosificación de 0,2 a 1,0 mg de sustancia activa/kg de peso corporal; donde el vehículo se selecciona de agua y/o aceite.

2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren al uso y al método para el tratamiento de enfermedades inflamatorias 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. Ahora bien, 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 antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la novedad y altura inventiva de la presente solicitud:

- D1: WO2004037264 publicada el 2004-05-06.
- D2: WO03049733 publicada el 2003-06-19.
- D3: WO0197813 publicada el 2001-12-27.

928
92

2.5. Ahora bien, el documento D1, particularmente en la descripción, particularmente en los ejemplos, revela granulos solubles en agua que contienen meloxicam, preferiblemente como una sal meglumina, rápidamente disueltos para formar una solución estable. Como tal, dicho documento D1, revela rangos de dosis entre 0,2 a 1,0 mg de sustancia activa por kilogramo de peso, para formas de dosis orales para el tratamiento del dolor, inflamación y mastitis en animales. Dichos granulados revelados en este documento anterior D1, son solubles en agua y contiene a demás de meloxicam, un aglutinante, un azúcar o edulcorante, un vehiculo, un formador de sales que forma la sal de meglumina, sodio, potasio o amonio del meloxicam, eventualmente un aromatizante y otros coadyuvantes. Este documento anterior D1, por lo tanto revela composiciones de meloxicam o una sal de la misma y uno o más vehículos para el tratamiento del dolor o inflamaciones, incluida la mastitis. Por lo tanto, a los ojos de este documento anterior D1, la presente no aporta ningún efecto significativo relevante respecto al arte anterior, pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica, afectando su novedad.

2.6. El documento D2, revela soluciones acuosas que comprenden sales de meloxicam para el tratamiento del dolor, inflamación, mastitis. Este documento D2, 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 D2, también revela combinaciones del activo de meloxicam con vehículos, por lo que la presente no aporta tampoco ningún efecto significativo relevante respecto al arte anterior, afectando su novedad.

2.7. El documento D3, 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 D3, revela dosis de

93
93

administraciones orales o parenterales que comprende meloxicam, meglumina, agua, un polietilenglicol, un copolímero polietilen-polioxipropilen, etanol, glicerina y opcionalmente hidróxido de sodio o ácido hidroclicrico y EDTA disódica. Según dicha anterioridad D3, 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 D3, también afecta la novedad de la presente invención.

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

2.9. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 06127739 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con los dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

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

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, 23 de junio de 2004 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, D2 y D3, revela combinaciones del activo de meloxicam con vehículos sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

948
94

2.10.2. 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 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 el método terapéutico 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 dos 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 MELOXICAM EN MEDICINA VETERINARIA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DOLOROSAS** cuyo titular es **BOEHRINGER INGELLHEIM**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 578.

25-9
as

3. PRUEBAS

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

- D1: WO2004037264 publicada el 2004-05-06.
- D2: WO03049733 publicada el 2003-06-19.
- D3: WO0197813 publicada el 2001-12-27.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de PROCAPS S.A.

96/10
96

3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.

4. Copias de los documentos:

- D1: WO2004037264 publicada el 2004-05-06.
- D2: WO03049733 publicada el 2003-06-19.
- D3: WO0197813 publicada el 2001-12-27.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,

Laura Catalina Silva Barrera

LAURA CATALINA SILVA BARRERA

C.C. 52'455.803 de Bogotá

T.P.A. 147399 del C.S. de la J.



PODER ESPECIAL

Yo, **RUBEN MINSKI GONTOVNIK**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **LAURA CATALINA SILVA BARRERA**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 147399, poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. **06.127.739**, titulada "**USO DE MELOXICAM EN MEDICINA VETERINARIA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DOLOROSAS**" cuyo titular es **BOEHRINGER INGELLHEIM**, publicada en la gaceta No. 578 del 31 de Julio de 2007.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 18 días del mes de octubre de 2007.

PROCAPS S.A.
RUBEN MINSKI GONTOVNIK
C.C. N° 7.463.982 de Barranquilla
Representante Legal

Acepto:


LAURA CATALINA SILVA BARRERA
C.C. 52'455.803 de Bogotá
T.P.A. 147399 del C.S. de la J.

LA PRESENTE DILIGENCIA
SE PRACTICA A PETICION
DE PARTE INTERESADA

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO ANTE EL
SUSCRITO NOTARIO SEYTO DE BARRANQUILLA
COMPARECIO Ruben Muniz Gontovnik
IDENTIFICADO CON cd 7465982 Bk7
y declaro que es cierto el contenido del documento
anterior y suya la firma
Barranquilla

24 OCT. 2007

[Signature]

NOTARIA 6A DE BARRANQUILLA
JORGE DEL GORDO FDEZ DE CASTRO
NOTARIO ENCARGADO

NOTARIA QUINCE (15) DEL CIRCULO DE BOGOTA

EL ANTERIOR ESCRITO FUE PRESENTADO
PERSONALMENTE POR SU SIGNATARIO

Laura Catalina Silva Barrera
QUIEN SE IDENTIFICO CON LA C.C.

NUMERO 52.455.803
DE B44 Y T.P. DE ABOGADO
NO. 147.399 DEL C.S.J.

RECUNDE SU CONTENIDO COMO CIERTO Y
MANIFIESTA QUE LA FIRMA FUE PUESTA
POR EL

FIRMA Laura Catalina Silva Barrera
BOGOTA
EL NOTARIO 25 OCT. 2007




***** 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
09*****

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 *****

100191505-C FORMAS EFICIENTES NIT 890.321.151-0 PROCAPS S.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
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
09*****

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,alimentos 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 corresponde 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 transacion. 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 socieda 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
09*****

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 interes, 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	CC.*****7,463,982
2. Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
3. Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

Suplentes

1. Minski Zilberblum Elliot	CC.*****72,219,541
2. Minski Deitel Daniel	*****
3. Minski Sharon	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	Identificación
Presidente.	

***** 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
09*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
Suplente del Presidente	
Minski Minski Abraham	CC.*****802,575
Vicepresidente	
Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
Suplente del vicepresidente	
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 Camara 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 articulo 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
09*****

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 *****

10019405-C
FRESA S.A. NIT. 890.321.151-0 CORAMIS ENECH VIES

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 comabiarías y demás 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 según documento privado del 22 de Febrero de 2005, inscrito en esta Cámara 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 actúa 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 representación de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones aduaneras, reportes y cualquier tipo de documentos relacionados con los trámites o registros de comercio exterior ante la dirección 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 información de las autoridades aduaneras en los órdenes 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 Notaría 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 manifiesto que en su condición 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 dólares de los Estados Unidos de America (US\$800.000.00), ---- liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el día que se realice la respectiva transacción. 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 *****

103-17
103

03-12013809 024802 PROCAPS S.A.
Barranquilla, 16 de Octubre de 2007

Hr:15:22:54

No. 11498655



***** Pag. 6
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
09*****

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

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en
Certificados Especiales.

mbajas

10418
104

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-127739- -00001-0000

Fecha: 2007-10-25 15:37:49 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tps: 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 400 CPDS:OBSERVTER Folios: 69

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 87,878
FECHA : OCTUBRE 25 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GYNOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52750244	05/10/2007	1,546,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	256,000.00
		TOTAL :	\$ 256,000.00

SON: DOSCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

106

(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
6. Mai 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/037264 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/5415**,
9/16, 9/00

(DE). **HERZ, Nina** [DE/DE]; Im Taubentrunk 11, 55452
WINDESHEIM (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011802

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

(22) Internationales Anmeldedatum:

24. Oktober 2003 (24.10.2003)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

102 50 081.9 25. Oktober 2002 (25.10.2002) DE

(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, EG, 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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

(84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: ARIPO-Patent (GI,
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, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): FOLGER, Martin**,
Andreas [DE/DE]; Eisenacher Strasse 18, 55218 IN-
GELHEIM (DE). **HENKE, Stefan** [DE/DE]; Neugasse
22, 55239 GAU-ODERNHEIM (DE). **SCHMALZ, Jens**
[DE/DE]; Im Obstgarten 4, 55595 HÜFFELSHEIM (DE).
KEILHOFER, Diana, Christine [DE/DE]; Kaiser-Wil-
helm Ring 89, 55118 MAINZ (DE). **KROFF, Hans-Jür-
gen** [DE/DE]; Soonwaldstrasse 11, 55444 SCHÖNEBERG

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

WO 2004/037264 A1

(54) **Title:** WATER-SOLUBLE MELOXICAM GRANULATES

(54) **Bezeichnung:** WASSERLÖSLICHE MELOXICAM GRANULATE

(57) **Abstract:** The invention relates to meloxicam granulates which are rapidly soluble in water and which contain meloxicam, a salt forming agent forming the meglumine, sodium, potassium or ammonium salt of the meloxicam, a binding agent, a sugar or sweetener, a carrier, optionally an aromatic compound and optionally additional auxiliary substances. The invention also relates to a method for the production thereof and to the use thereof in the treatment of respiratory or inflammatory diseases in mammals.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft in Wasser schnelllösliche Meloxicam Granulate, enthaltend Meloxi-
cam, einen das Meglumin-, Natrium-, Kalium- oder Ammoniumsalz des Meloxicams bildenden Salzbildners, ein Bindemittel, einen
Zucker oder Süßstoff, einen Carrier, gegebenenfalls einen Aromastoff und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe, Verfahren zu ihrer
Herstellung, sowie ihre Verwendung für die Behandlung von respiratorischen oder entzündlichen Erkrankungen bei Säugetieren.

107-20
107

Wasserlösliche Meloxicam Granulate

Die vorliegende Erfindung betrifft in Wasser schnelllösliche Meloxicam Granulate, enthaltend Meloxicam, einen das Meglumin-, Natrium-, Kalium- oder Ammoniumsalz des Meloxicams bildenden Salzbildners, Bindemittel, einen Zucker oder Süßstoff, einen Carrier, gegebenenfalls einen Aromastoff und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe, Verfahren zu ihrer Herstellung, sowie ihre Verwendung für die Behandlung von respiratorischen oder entzündlichen Erkrankungen bei Säugetieren.

10 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-0 945 134 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.

Es ist bekannt, dass die Verabreichung von Arzneimitteln an erkrankte, insbesondere an fiebererkrankte, Tiere besonders einfach und erfolgreich über das Trinkwasser durchgeführt werden kann. Eine Verabreichung über das Futter kann ebenfalls die Zuführung des Arzneimittels an das Tier erleichtern. Aus EP 0945134 ist bekannt, dass eine einfache Verpressung von Meloxicam und Meglumin nicht möglich ist.

Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ein Meloxicamgranulat zu entwickeln, das durch Einmischen in die Tränke der Tiere oder als Futteraufgabe diesen verabreicht wird.

Beschreibung der Erfindung

30

Überraschenderweise wurden Meloxicam Granulate gefunden, welche nach einem Wirbelschichtverfahren auf einfache Weise hergestellt werden können und nach schnellem

Auflösen in Wasser über mindestens 48 Stunden eine stabile Trinkwasserlösung bilden. Es wurde ebenfalls gefunden, dass diese Granulate als Futteraufgabe verabreicht werden können.

Gegenstand der Erfindung sind daher wasserlösliche Granulate enthaltend Meloxicam, einen
5 das Meglumin-, Natrium-, Kalium-oder Ammoniumsalz des Meloxicams bildenden
Salzbildners, Bindemittel, einen Zucker oder Süßstoff, einen Carrier, gegebenenfalls einen
Aromastoff sowie gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe.

Die erfindungsgemäßen Meloxicam Granulate zeigen mehrere Vorteile im Vergleich zu
10 vorhandenen Darreichungsformen.

Bei kranken Tieren kann eine erhöhte Trinkwasseraufnahme bei Verabreichung einer
meloxicamhaltigen Tränke festgestellt werden. Eine beliebige Verdünnung des gelösten
Granulats ermöglicht eine variable genaue Dosierung des Wirkstoffs Meloxicam. Durch die
gute Wasserlöslichkeit der erfindungsgemäßen Meloxicam Granulate ist eine sehr schnell
15 eintretenden Wirkung im Körper des erkrankten Tieres gegeben. Der gute Geschmack der
Meloxicam Granulate ermöglicht auch die Verabreichung als Futteraufgabe.

Außerdem weisen die erfindungsgemäßen Granulate eine sehr gute Fließfähigkeit, eine
Gleichförmigkeit des Meloxicamgehalts, nahezu Staubfreiheit und eine enge
Partikelgrößenverteilung von 125 μm bis 500 μm auf.

20 Die vollständige Löslichkeit des Granulats in Wasser gewährleistet die optische Kontrolle
eines vollständig gelösten Wirkstoffs, welcher nur in dieser Form der therapeutischen
Anwendung bei der Trinkwasserapplikation zur Verfügung steht.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist der Salzbildner Meglumin.

In einer ebenfalls bevorzugten Ausführungsform der Erfindung kann das Bindemittel
25 ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus Hydroxypropyl-methylcellulose,
Polyvinylpyrrolidone, Gelatine, Stärke und Polyethylenglykolether, vorzugsweise
Hydroxypropyl-methylcellulose, Polyvinylpyrrolidone und Polyethylenglykolether, besonders
bevorzugt Hydroxypropyl-methylcellulose und Polyvinylpyrrolidone.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung kann der Zucker oder Süßstoff
30 ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus Natrium Saccharin, Aspartam und Sunett®,
vorzugsweise Natrium Saccharin oder Aspartam.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Meloxicam Granulate, in welchen der Aromastoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Vanille, Honigaroma, Apfelaroma, und Contramarum, vorzugsweise Honigaroma und Apfelaroma.

Weiterhin besonders bevorzugt sind Meloxicam Granulate, worin der Carrier ausgewählt ist
5 aus der Gruppe bestehend aus Lactose, Glucose, Mannitol, Xylitol, Saccharose und Sorbitol vorzugsweise Glucose, Lactose oder Sorbitol, besonders bevorzugt Glucose oder Lactose, insbesondere bevorzugt Glucose.

Insbesondere bevorzugt sind Meloxicam Granulate, worin der Anteil an Meloxicam zwischen 0,05 % und 4 % beträgt, vorzugsweise zwischen 0,1 bis 2 %, bevorzugt zwischen 0,3 % und
10 1,5 %, besonders bevorzugt zwischen 0,4 % und 1 %, insbesondere bevorzugt 0,6 %.

Weiterhin insbesondere bevorzugt sind Meloxicam Granulate, welche Meglumin und Meloxicam in einem molaren Verhältnis von etwa 9:8 bis 12:8, bevorzugt 10:8 enthalten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung der
15 erfindungsgemäßen Meloxicam Granulate, worin die aufeinanderfolgenden Schritte a) bis c) durchgeführt werden:

- a) Herstellung einer wässrigen Granulierflüssigkeit enthaltend Bindemittel, gegebenenfalls einen Zucker oder Süßstoff, Meloxicam, Meglumin und/oder ein Aromastoff.
- 20 b) Aufsprühen der Granulierflüssigkeit auf einen Carrier in einem Topspray-Wirbelschichtverfahren bei einem konstant temperierten Zuluftstrom von 50 bis 80 °C, vorzugsweise 65 °C.
- c) Anschließen eines Coatingprozesses mit einer wässrigen Granulierflüssigkeit im Topspray-Wirbelschichtverfahren enthaltend ein Bindemittel, einen Zucker oder
25 Süßstoff und/oder ein Aroma.

Bevorzugt wird ein erfindungsgemäßen Verfahren worin die Granulierflüssigkeit durch Rühren und Erhitzen der Komponenten auf 70 bis 100 °C, vorzugsweise etwa 90 °C hergestellt wird.

Ein besonderes Merkmal der erfindungsgemäßen Meloxicam Granulate ist, dass sie bei
30 Raumtemperatur in Originalverpackung eine Langzeitstabilität von 24 Monaten oder mehr aufweisen.

Ein überaus bevorzugtes Meloxicamgranulat enthält Meloxicam, Meglumin, Hydroxypropylmethylcellulose, Povidone und Glucose Monohydrat.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung eines Meloxicamgranulats zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, Entzündungen, Fieber, akuter Mastitis, Diarrhoe, Lahmheiten, 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 Beeinträchtigungen des Bewegungsapparates oder respiratorischen Erkrankungen. 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, beispielsweise Schweine, Pferde, Rinder, Hunde oder Katzen, bevorzugt Schweine oder Pferde.

Bevorzugt ist die Verwendung des erfindungsgemäßen Meloxicamgranulats, welche einem Dosierungsbereich von 0,2 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 entspricht.

Ebenfalls bevorzugt ist die Verwendung des erfindungsgemäßen Meloxicamgranulats zur Herstellung eines Arzneimittels, welches sowohl über die Tränke als auch als Futteraufgabe verabreicht werden kann..

Die erfindungsgemäße Formulierung kann als Meloxicamsalz das Meglumin-, Natrium-, Kalium oder Ammoniumsalz, bevorzugt das Meloxicam Megluminsalz enthalten.

Der Anteil an Meglumin liegt zwischen 0,035 und 2,8 %, vorzugsweise 0,07 bis 1,4 % bevorzugt 0,21-1,05 %, besonders bevorzugt 0,28-0,7 % mg/g, insbesondere etwa 0,42 % im Meloxicam Granulat. Die möglichen Natrium-, Kalium- und Ammoniumkonzentrationen berechnen sich entsprechend.

Die Konzentration der Bindemittel kann im Bereich von 20-80 mg/g, vorzugsweise 30-70 mg/g, bevorzugt 40-60 mg/g, besonders bevorzugt 50 mg/g Granulat liegen.

Die Konzentration des Zuckers kann im Bereich von 50-150 mg/g, vorzugsweise 75-125 mg/g, besonders bevorzugt etwa 100 mg/g Granulat liegen.

Die Konzentration des Süßstoffs kann im Bereich von 1-10 mg/g, vorzugsweise 2-5 mg/g, besonders bevorzugt etwa 3 mg/g Granulat liegen.

Die Konzentration des Carriers kann im Bereich von 800-985 mg/g, vorzugsweise 900-960 mg/g, besonders bevorzugt etwa 930 mg/g Granulat liegen.

Die Konzentration des Aromastoffs kann im Bereich von 0,1-10 mg/g, vorzugsweise 0,2-1,0 mg/g, besonders bevorzugt etwa 0,5 mg/g Granulat liegen.

5

Als Verpackungsmaterial der erfindungsgemäßen Formulierung sind verschiedene handelsübliche Materialien für Granulate geeignet. Dazu gehören z.B. Kunststoffbehälter, beispielsweise aus HDPE (Hochdruckpolyethylen), Aluminiumbeutel oder Papierbeutel mit Aluminiumbeschichtung.

10

Die Herstellung des Meloxicam-Granulats erfolgt nach dem Top Spray Wirbelschicht Verfahren. Dazu wird zunächst eine wässrige Granulierflüssigkeits-Lösung aus etwa 50 bis 70 g/kg Bindemittel, beispielsweise PVP 25000, Hydroxypropylmethyl-Cellulose oder Macrogol 6000, vorzugsweise Hydroxypropylmethyl-Cellulose und/ oder etwa 1 bis 5 g/kg Süßstoffen, beispielsweise Sunett® oder Na Saccharin, vorzugsweise Sunett®, und/oder etwa 0,5 bis 2,5 g Aromen, beispielsweise Vanille, Honig, Aroma 203180 oder Contramarum, vorzugsweise Honig, etwa 10 bis 15 g Meloxicam (peg milled) und etwa 7 bis 11 g Meglumin unter Rühren durch Erhitzen auf etwa 70 bis 100 °C hergestellt.

15

Die Granulierflüssigkeit wird anschließend auf einen Carrier beispielsweise Lactose, Glucose oder Sorbitol, vorzugsweise Glucose, im Gegenstromverfahren (Top Spray) aufgesprüht. Dies geschieht beispielsweise über eine Zweistoffdüse unter Zerstäubung mit konstantem Luftdruck bei etwa 50 bis 80 °C, vorzugsweise bei etwa 65 °C.

20

Danach kann ein Coating Prozess mit einer zweiten wässrigen Granulierflüssigkeit erfolgen. Zur Herstellung einer Anwendungslösung sollte eine Stammlösung in Wasser vollständig gelöst werden. Anschließend kann die Stammlösung durch Zumischen von Wasser auf die gewünschte Anwendungskonzentration eingestellt werden.

25

Zur Erhöhung der Anwendungssicherheit können die Granulate mit wasserlöslichen Farbmarkierungen versehen werden.

30

Die erfindungsgemäßen Meloxicam Granulate sollen durch das nachfolgende Beispiel erläutert werden. Dem Fachmann ist bewußt, daß dieses Beispiel nur zur Veranschaulichung dient und als nicht limitierend anzusehen ist.

Beispiel 10,6%iges Meloxicamgranulat

5 Rezeptur:

	g/100 g
Meloxicam	0,6
Meglumin	0,42
Hydroxypropylmethylcellulose	3,00
10 Povidone	2,00
Glucose monohydrat	93,98

Beispiel 21,2%iges Meloxicamgranulat

15 Meloxicam	1,2
Meglumin	0,84
Hydroxypropylmethylcellulose	3,00
Kolidon 25	2,0
Glucose Monohydrat	92,96

20

Beispiel 30,6%iges Meloxicamgranulat

Meloxicam	0,6
Meglumin	0,42
25 Pharmacoat 606	4,0
Makrogol 6000	1,0
Acesulfam K	0,3
Lactose	93,68

30

Beispiel 40,6%iges Meloxicamgranulat

Meloxicam	0,6
-----------	-----

113 28
113

7

	Meglumin	0,42
	Pharmacoat 606	4,75
	Makrogol 6000	0,25
	Acesulfam K	0,3
5	Vanille Aromaflüssig	0,05
	Lactose	93,63

10 Hellgelbe frei fließende Meloxicam-Granulate entsprechend Beispiel 1 bis 4 können wie folgt hergestellt werden:

Das Granulat wurde 3 Monate bei 25 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 60 % gelagert. Es wurden hinsichtlich des Wirkstoffsgehalts, des Wassergehalts (nach Karl-Fischer), des visuellen Auflösungsverhaltens, des pH-Werts in entmineralisiertem Wasser und der visuellen Benetzbarkeit keine signifikanten Veränderungen beobachtet.

15 Zur Bestimmung des visuellen Auflösungsverhaltens wurden 5 g des Granulats in 100 ml entmineralisiertem Wasser bei Raumtemperatur gelöst. Nach etwa 1 min lag eine klare gelbliche Lösung vor.

20

114 27
114**Patentansprüche**

1. Wasserlösliche Granulate enthaltend Meloxicam, Bindemittel, einen Zucker oder
5 Süßstoff, einen Carrier, einen das Meglumin-, Natrium-, Kalium-oder Ammoniumsalz des
Meloxicams bildenden Salzbildners, gegebenenfalls einen Aromastoff sowie
gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe.
2. Meloxicam Granulate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass der Salzbildner
10 Meglumin ist.
3. Meloxicam Granulate nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet dass das
Bindemittel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Hydroxypropyl-
methylcellulose, Polyvinylpyrrolidone, Gelatine, Stärke und Polyethylenglykolether.
15
4. Meloxicam Granulate nach einem der Ansprüche 1 bis 3 , dadurch gekennzeichnet dass
der Zucker oder Süßstoff ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend Natrium Saccharin,
Aspartam und Sunett®.
- 20 5. Meloxicam Granulate nach einem der Ansprüche 1 bis 4 , dadurch gekennzeichnet dass
der Aromastoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Vanille, Honigaroma,
Apfelaroma, und Contramarum.
6. Meloxicam Granulate nach einem der Ansprüche 1 bis 5 , dadurch gekennzeichnet dass
25 der Carrier ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend Lactose, Glucose, Mannitol, Xylitol,
Saccharose und Sorbitol.
7. Meloxicam Granulate nach einem der Ansprüche 1 bis 6 , dadurch gekennzeichnet dass
der Anteil an Meloxicam zwischen 0,05 % und 4 % beträgt.
30
8. Granulate nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie Meglumin
und Meloxicam in einem molaren Verhältnis von 9:8 bis 12:8 enthalten.

9. Granulate nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie Meglumin und Meloxicam in einem molaren Verhältnis von 10:8 enthalten.
10. Verfahren zur Herstellung der Granulate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die aufeinanderfolgenden Schritte a) bis c) durchgeführt werden:
- 5
- a) Herstellung einer wässrigen Granulierflüssigkeit enthaltend ein Bindemittel, einen Zucker oder Süßstoff, Meloxicam, Meglumin und/oder ein Aromastoff.
 - b) Aufsprühen der Granulierflüssigkeit auf einen Carrier in einem Topspray-
 - 10 Wirbelschichtverfahren bei einem konstant temperierten Zuluftstrom von 50 bis 80 °C.
 - c) Anschließen eines Coatingprozesses mit einer wässrigen Granulierflüssigkeit im Topspray-Wirbelschichtverfahren enthaltend ein Bindemittel, einen Zucker oder Süßstoff und/oder ein Aroma.
- 15 11. Verfahren nach Anspruch 10 dadurch gekennzeichnet, dass die Granulierflüssigkeit durch Rühren und Erhitzen der Komponenten auf 70 bis 100 °C hergestellt wird.
12. Granulat nach einem der Ansprüche 1- 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie bei Raumtemperatur in Originalverpackung eine Langzeitstabilität von 24 Monaten oder
- 20 mehr aufweist.
13. Granulat nach einem der Ansprüche 1 - 9 oder 12, enthaltend Meloxicam, Meglumin, ein Meloxicam, Meglumin, Hydroxypropylmethylcellulose, Povidone und Glucose Monohydrat.
- 25
14. Verwendung eines Meloxicamgranulats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 oder 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, Entzündungen, Fieber und respiratorischen Erkrankungen bei Tieren.
- 30 15. Verwendung eines Meloxicamgranulats nach Anspruch 13, welches einem Dosierungsbereich von 0,2 bis 1,0 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht entspricht.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11802

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/5415 A61K9/16 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, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 945 134 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 29 September 1999 (1999-09-29) page 12, line 15 - line 30	1-7, 12, 14-16
Y	---	8,9
Y	WO 01 97813 A (BOEHRINGER INGELHEIM VETMED ;FOLGER MARTIN ANDREAS (DE); KRUSS BER) 27 December 2001 (2001-12-27) page 8, line 14 -page 9, line 5; examples 1-5	8,9
A	-----	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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 January 2004

Date of mailing of the international search report

03/02/2004

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

Loher, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/11802

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see additional sheet FURTHER INFORMATIONS PCT/ISA/210

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/11802

Box I.1

Although claim 15 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the composition.

Box I.1

PCT Rule 39.1(iv) – methods for treatment of the human or animal body by therapy.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/11802

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0945134 A	29-09-1999	EP 0945134 A1	29-09-1999
		AT 254920 T	15-12-2003
		AU 762322 B2	26-06-2003
		AU 3417199 A	18-10-1999
		BR 9909192 A	05-12-2000
		CA 2326517 A1	07-10-1999
		CN 1295478 T	16-05-2001
		DE 59907871 D1	08-01-2004
		WO 9949867 A1	07-10-1999
		EP 1083902 A1	21-03-2001
		HU 0101246 A2	29-05-2002
		JP 2002509886 T	02-04-2002
		NO 20004823 A	22-11-2000
		NZ 507382 A	29-08-2003
		PL 342988 A1	16-07-2001
		TR 200002786 T2	22-01-2001
		ZA 200004178 A	20-02-2002
WO 0197813 A	27-12-2001	DE 10030345 A1	10-01-2002
		AU 8185201 A	02-01-2002
		BG 107347 A	30-09-2003
		CA 2414063 A1	27-12-2001
		CN 1437472 T	20-08-2003
		CZ 20024191 A3	16-04-2003
		WO 0197813 A2	27-12-2001
		EP 1299107 A2	09-04-2003
		HU 0300854 A2	28-08-2003
		JP 2003535902 T	02-12-2003
		NO 20026132 A	11-02-2003
		SK 17992002 A3	01-04-2003
		US 2002035107 A1	21-03-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 03/11802

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/5415 A61K9/16 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, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 945 134 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 29. September 1999 (1999-09-29) Seite 12, Zeile 15 - Zeile 30	1-7, 12, 14-16
Y	----	8, 9
Y	WO 01 97813 A (BOEHRINGER INGELHEIM VETMED ;FOLGER MARTIN ANDREAS (DE); KRUSS BER) 27. Dezember 2001 (2001-12-27) Seite 8, Zeile 14 -Seite 9, Zeile 5; Beispiele 1-5	8, 9
A	-----	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

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Januar 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

03/02/2004

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

Loher, F

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/11802

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. ☐ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. —
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

123 36
123

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl Anspruch 15 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.

Fortsetzung von Feld I.1

Regel 39.1(iv) PCT – Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Kennzeichen

PCT/EP 03/11802

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0945134 A	29-09-1999	EP 0945134 A1	29-09-1999
		AT 254920 T	15-12-2003
		AU 762322 B2	26-06-2003
		AU 3417199 A	18-10-1999
		BR 9909192 A	05-12-2000
		CA 2326517 A1	07-10-1999
		CN 1295478 T	16-05-2001
		DE 59907871 D1	08-01-2004
		WO 9949867 A1	07-10-1999
		EP 1083902 A1	21-03-2001
		HU 0101246 A2	29-05-2002
		JP 2002509886 T	02-04-2002
		NO 20004823 A	22-11-2000
		NZ 507382 A	29-08-2003
		PL 342988 A1	16-07-2001
		TR 200002786 T2	22-01-2001
		ZA 200004178 A	20-02-2002
WO 0197813 A	27-12-2001	DE 10030345 A1	10-01-2002
		AU 8185201 A	02-01-2002
		BG 107347 A	30-09-2003
		CA 2414063 A1	27-12-2001
		CN 1437472 T	20-08-2003
		CZ 20024191 A3	16-04-2003
		WO 0197813 A2	27-12-2001
		EP 1299107 A2	09-04-2003
		HU 0300854 A2	28-08-2003
		JP 2003535902 T	02-12-2003
		NO 20026132 A	11-02-2003
		SK 17992002 A3	01-04-2003
		US 2002035107 A1	21-03-2002

126 88
126

(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

(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

(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.

(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).

(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).

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.*

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

10 Beispiel einer 0,2 %igen injizierbaren Lösung des Meloxicams bestehend aus dem Megluminsalz des Wirkstoffes, Natriumchlorid und Wasser.

15 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.

20 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.

25 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

128 40
128

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-

120-42
130

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

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 zwischen 8,5 und 9, besonders bevorzugt einen 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, 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 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.

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.

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 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 Ethylenpropylenornorbornen -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

*¹ erhältlich von Brenntag, Plochingen, Deutschland

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

- Beispielsweise können Hunde mit einer erfindungsgemäßen 4%igen Meloxicamlösung bei einem Dosiervolumen von 50 µl pro Stoß mit einer genauen körperlsgewichtsbezogenen
- 5 Dosierung mittels nadelfreier Injektion behandelt werden. Die Behandlung eines 10 kg schweren Hundes mit einer Dosis von 0,2 mg Meloxicam pro kg Körpergewicht ist mit genau einem Sprühstoß möglich. Eine Therapiegenauigkeit ist in diesem Fall in 10 kg Schritten gewährleistet.

10

Herstellung:

- 4 g Meloxicam werden in 50 ml einer wässrigen Megluminlösung (1,4 g/50 ml) bei 90 °C gelöst. Die übrigen Hilfsstoffe werden gemäß obiger Rezeptur nacheinander der Lösung hinzugefügt. Anschließend wird ein pH-Wert von 8,8 mittels 1M Salzsäure und 1M
- 15 Natriumhydroxid-lösung eingestellt. Die Lösung wird mit Wasser bis zur Erzielung des Volumens von 100 ml versetzt.

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.

136 48
136

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.
- 30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat 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.

G 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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/13983

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6284269	B1	04-09-2001	
		AU 750125 B2	11-07-2002
		AU 9437498 A	16-03-1999
		BR 9812018 A	26-09-2000
		CA 2301304 A1	04-03-1999
		WO 9909988 A1	04-03-1999
		EP 1007049 A1	14-06-2000
		JP 2001513563 T	04-09-2001
		NZ 502990 A	01-02-2002
		ZA 9807800 A	09-06-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

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

Recherchierter 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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. April 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

23/04/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Beys, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern: 15 Aktenzeichen

PCT/EP 02/13983

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6284269	B1	04-09-2001	
		AU 750125 B2	11-07-2002
		AU 9437498 A	16-03-1999
		BR 9812018 A	26-09-2000
		CA 2301304 A1	04-03-1999
		WO 9909988 A1	04-03-1999
		EP 1007049 A1	14-06-2000
		JP 2001513563 T	04-09-2001
		NZ 502990 A	01-02-2002
		ZA 9807800 A	09-06-1999

(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 phar-
macologically 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.

143
143

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%.

App 58
144

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.

145-56
105

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), glycofurol, 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-cetostearylether and polyoxyl-40-stearate or a mixture of sorbitol, mannitol and xylitol, preferably polyethyleneglycols,
25 polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers, glycofurol, polyvinylpyrrolidone, lecithin, cholesterol, 12-hydroxystearic acid-PEG660-esters, propyleneglycol monostearate, polyoxy-40-hydrogenated castor oil, polyoxyl-10-oleyl-ether, polyoxyl-20-cetostearylether and polyoxyl-40-stearate. Particularly preferred are polyethyleneglycols, glycofurol and polyoxyethylene-polyoxypropylene-
30 copolymers, but especially polyethyleneglycols (e.g. Macrogol 300) and polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers (e.g. Poloxamer 188). The

146 57
146

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

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.

148-59
148

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 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 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.

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.

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

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

15364
153**EXAMPLES****Example 1: 2% meloxicam solution**

5 Recipe:

	g/l
Meloxicam	20.0
Meglumine	14.0
Macrogel 300* ¹	150.0
10 Poloxamer 188* ²	50.0
Ethanol	150.0
Glycine	5.0
EDTA-Na	1.0
1M HCl	q.s. ad pH 8.8
15 1M NaOH	q.s. ad pH 8.8
Water for injections	ad 1000 ml

*¹ obtainable from Brenntag, Plochingen, Germany*² obtainable from C.H. Erbsloeh, Krefeld, Germany

20

Method:

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

25 solution according to the recipe given above. A pH of 8.8 is then achieved using 1M hydrochloric acid and 1M sodium hydroxide solution. Water is added to the solution until a volume of 1 litre is obtained.

Example 2: 2% meloxicam solution

30

15463
134

12

Recipe:

	g/l
Meloxicam	20.0
Meglumine	12.5
5 PEG 400	100.0
Poloxamer	50.0
Ethanol	150.0
Glycine	5.0
EDTA-Na	1.0
10 1M HCl	q.s. ad pH 8.8
1M NaOH	q.s. ad pH 8.8
Water for injections	ad 1000 ml

Method:

15

20g of meloxicam are dissolved in 500 ml of an aqueous meglumine solution (12.5 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

20 solution until a volume of 1 litre is obtained.

Example 3: 2.5% meloxicam solution

Recipe:

	g/l
25 Meloxicam	25.0
Meglumine	17.5
PEG 300	150.0
Poloxamer	50.0
30 Ethanol	150.0
Glycine	5.0

13

EDTA-Na	1.0
1M HCl	q.s. ad pH 8.8
1M NaOH	q.s. ad pH 8.8
Water for injections	ad 1000 ml

5

Method:

25g of meloxicam are dissolved in 500 ml of an aqueous meglumine solution (17.5 g/500 ml) at 90°C. The other excipients are added one after another to the
10 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 4: 1.5% meloxicam solution

15

Recipe:

	g/l
Meloxicam	15.0
Meglumine	10.5
20 PEG 300	100.0
Poloxamer	50.0
Ethanol	150.0
Glycine	5.0
EDTA-Na	1.0
25 1M HCl	q.s. ad pH 8.8
1M NaOH	q.s. ad pH 8.8
Water for injections	ad 1000 ml

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.

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.

158 69
158

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.

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Emilio Ferrero
Apoderado

Oficio N°: 16496

ASUNTO:

Radicación PCT N°	06-127739
Trámite	011
Evento	379
Actuación	440
Folios	009

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.

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, 21 DIC. 2007.

202021