

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



Organización y
Digitalización CSA Ltda

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-90141

1. EXPEDIENTE No.

4. TÍTULO

MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN FLUOROQUINOLONAS

1. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

1. SOLICITANTE

BAYER ANIMAL HEALTH GMBH

DOMICILIO

LEVERKUSEN, ALEMANIA

APODERADO

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

. BOGOTÁ, D. C.,

PETITORIO		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
			
		No. 08-090141- -00000-0000	
		Fecha: 2008-08-28 15:08:24 Dep. 2020 NUECREACIONI Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 91	
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT			
ENTRADA EN FASE NACIONAL			
1		SOLICITUD DE:	
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I		☐ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BAYER ANIMAL HEALTH GmbH Dirección: 51368, LEVERKUSEN, ALEMANIA Nacionalidad o domicilio: ALEMANIA Lugar de Constitución: ALEMANIA Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual: _____ Número:
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS Dirección: Avda. Carrera 24 No. 37-31 Of. 202 BOGOTA D.C., COLOMBIA Teléfono: 2444096 Fax: 2442496 E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cuál Número: 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J. BOGOTA
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Dirección: VER HOJA ANEXA Nacionalidad o Domicilio:		
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/001569 Fecha: 23 - 02 - 07 Publicacion Internacional No. WO2008/025380 A1 Fecha: 06 - 03 - 08		
6	Título (54) MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN FLUOROQUINOLONAS		
7	Clasificación internacional (51) <u>A61K 9/00 i 47/18</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DE</u>	(32) Fecha <u>08/03/2006</u>
		(31) Número de Solicitud <u>10 2006 010 643.1</u>	
9	Comprobante de pago No.		Fecha:
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

INVENTORES

- 1) **HEEP, Iris**
Grüner Weg, 7a,
50859 Köln, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 2) **FRAATZ, Kristine**
Hammerweg 61a,
51399 Burscheid, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 3) **HAMANN, Hans-Jürgen**
Piwipper Str. 19,
41539 Dormagen, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 4) **EDINGLOH, Markus**
Friedenberger Str. 6,
51379 Leverkusen ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12X12 cm.
- ☐ De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones
- ☐ Otros: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción Publicación Internacional No.

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:

Jaime E. Delgado Villegas
C.C. 19.270.955 Bogotá T.P. 43.308 C.S.J.

Este recibo debe ser utilizado
Únicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Marca: PCT / EP 2007 / 001569
Expediente:

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 66,576
FECHA : AGOSTO 21 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-090141- -00000-0000

Fecha: 2008-08-28 15:08:24 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2272605	21/08/2008	15,908,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BAYER HEALTHCARE AG
Law And Patents, Patents And Licensing
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 09 January 2008 (09.01.2008)	
Applicant's or agent's file reference BHC041317-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2007/001569	International filing date (day/month/year) 23 February 2007 (23.02.2007)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 08 March 2006 (08.03.2006)
Applicant BAYER HEALTHCARE AG et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
08 March 2006 (08.03.2006)	10 2006 010 643.1	DE	17 December 2007 (17.12.2007)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer

Yolaine Cussac

e-mail PT11.PCT@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 74 11

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP2007/001569

International filing date: 23 February 2007 (23.02.2007)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE
Number: 10 2006 010 643.1
Filing date: 08 March 2006 (08.03.2006)

Date of receipt at the International Bureau: 17 December 2007 (17.12.2007)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



**Prioritätsbescheinigung
DE 10 2006 010 643.1
über die Einreichung einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 10 2006 010 643.1

Anmeldetag: 08. März 2006

Anmelder/Inhaber: Bayer HealthCare AG, 51373 Leverkusen/DE

Bezeichnung: Arzneimittel enthaltend Fluorchinolone

IPC: A 61 K 31/4709; A 61 K 31/5395; A 61 P 31/00

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der Teile der am 08. März 2006 eingereichten Unterlagen dieser Patentanmeldung unabhängig von gegebenenfalls durch das Kopierverfahren bedingten Farbabweichungen.

München, den 3. Januar 2007
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident

Im Auftrag



Letang

Arzneimittel enthaltend Fluorchinolone

Die Erfindung betrifft die Verwendung von quartären Ammoniumverbindungen zur Verhinderung von Ausfällungen von Fluorchinolonen aus ihren Lösungen sowie stabile, verträgliche Arzneimittel, insbesondere geeignet parenteralen Anwendung, die in gelöster Form ein Fluorchinolon und eine quartäre Ammoniumverbindung enthalten.

Es gibt eine umfangreiche Forschung auf dem Gebiet der Solubilisierung von antibiotisch wirksamen Fluorchinolonen. So sind in DE-OS-3 831 514 Lösungen mit Chinolonen durch den Einsatz von Metallionen, insbesondere durch Calciumionen beschrieben. Eine verbesserte Löslichkeit von Chinolonen wird auch in JP 02-264724 sowie von M. Nakano, M. Yamamoto, T. Arita in Chem. Pharm. Bull., Interactions of Aluminium, Magnesium and Calcium ions with Nalidixic acid, 26 (5) 1505-1510 (1978) durch den Einsatz von Metallionen, insbesondere von Magnesiumionen beschrieben. In EP-A 507 851 sind Komplexe von Chinolonen mit Metallionen sowie Säure beschrieben; in diesen Komplexen soll die Löslichkeit der Chinolone verbessert sein. Durch Zusatz von Metallionen sowie Kosolventien ist die verbesserte Löslichkeit von einem Fluorchinolon in US 5811130 begründet. Die Verträglichkeit dieser Komplexe ist an Kälbern dargestellt. Komplexe von Chinolonen mit Metallionen und speziell mit Magnesiumionen sind auch in WO 99/29322 beschrieben, wodurch eine bessere Löslichkeit der Chinolone erreicht werden soll. Die hier beschriebenen Komplexe sind als gut verträglich und lagerstabil beschrieben, wobei die Verträglichkeit an Kälbern und Ratten untersucht wurde.

Lösungen für pharmazeutische Zwecke müssen frei von Ausfällungen sein. Bei Lösungen, die zur parenteralen Applikation bestimmt sind, ist dies besonders wichtig und auch Ausfällungen in geringem Maßstab, als Partikelbildung bezeichnet, sind nicht akzeptabel. Dies gilt für die gesamte Haltbarkeitsdauer eines pharmazeutisch genutzten Produktes. Es gibt daher viele Veröffentlichungen zu dem Thema der Vermeidung von Partikelbildung respektive Ausfällung von Arzneistoffen aus Lösungen. Z. B. ist in WO 98/18492 die Vermeidung von Partikelbildungen in Lösungen mit Cephalosporinen durch den Einsatz von Phospholipiden beschrieben.

In EP-A 287 926 ist speziell für die Synthese von Fluorchinolonen ein detailliertes Aufreinigungsverfahren beschrieben, damit es bei der Herstellung von (Injektions-) Lösungen nicht zur Partikelbildung kommt.

Ebenso ist in WO 01/10408 beschrieben, dass für die Herstellung von Injektionslösungen eines Fluorchinolons Einsatzstoffe mit einem besonders geringen Anteil an Verunreinigungen durch Metallionen verwendet werden müssen, damit gewährleistet ist, dass die Lösungen frei von Partikeln bleiben.

Ein ebenfalls häufig gewählter Ausweg aus der Problematik der Partikelbildung stellt z.B. die Gefriertrocknung von Lösungen dar.

Es ist allgemein bekannt, daß oberflächenaktive Substanzen bei parenteraler Gabe nicht gut verträglich sind. Dies ist unter anderem auf die Affinität der oberflächenaktiven Substanzen zu Bestandteilen der Zellwände zurückzuführen. Oberflächenaktive Substanzen mit einer besonders ausgeprägten Affinität zu Zellwänden werden deshalb u.a. auch als Desinfektionsmittel oder als Konservierungsmittel eingesetzt. Dies gilt auch für Konservierungsmittel aus der Gruppe der quartären Ammoniumverbindungen, wie z. B. Benzalkoniumchlorid.

Es ist ebenfalls allgemein bekannt, dass die Gruppe der quartären Ammoniumverbindungen hautreizend und schleimhautreizend sind. So beschreibt K.H. Wallhäuser (in Praxis der Sterilisation, Desinfektion-Konservierung, Thieme Verlag, 1995, 5. Auflage, S. 586-598) die hautreizende Wirkung von Benzalkoniumchlorid an der gesunden Kaninchenhaut; auch die Ausbildung von Dermatiden an Mäusen wird beschrieben (J. Amer. Vet. Med. Ass., 1972, 161 (6), 652-655. Dermatitis and death in mice accidentally exposed to quaternary ammonium disinfectants). In J. Gen. Microbiol., 1967, 48 (3), 391-400 („Effects of organic cations on the gram-negative cell wall and their bactericidal activity with EDTA and surface active agents“) ist der Mechanismus der Wirkung quartärer Ammoniumverbindungen dargelegt, wobei explizit die Wechselwirkung mit den Zellmembranen und die daraus resultierende Erhöhung der Permeabilität für andere Substanzen beschrieben ist.

Die Verbesserung der Löslichkeit von Fluorchinolonen durch den Zusatz von Metallionen wie z.B. von Magnesiumionen oder Calciumionen ist zwar im Prinzip in der Literatur beschrieben. Dennoch weisen in einigen Fällen Lösungen von Fluorchinolonen bei Lagerung die bekannten Ausfällungen in Form von Partikelbildungen auf. Dies geschieht auch unter Verwendung der allgemein üblichen Substanzen zur Vermeidung von Ausfällungen oder Kristallisationen. So wird z.B. durch Einsatz der in US 5 811 130 beschriebenen Kosolventien oder auch durch säurehaltige Formulierungen, wie in EP-A 507 851 beschrieben, eine Partikelbildung in Lösungen von Pradofloxacin nicht unterbunden.

Zudem sind Formulierungen der Fluorchinolone in den unterschiedlichen Tierspezies nicht gleichermaßen gut verträglich, so dass von einer Verträglichkeit, die an Kälbern ermittelt wurde, nicht auf eine Verträglichkeit an z.B. Schweinen oder Hunden oder gar Katzen ausgegangen werden kann. Dies gilt auch für den umgekehrten Fall; Injektionslösungen, die an Hunden verträglich sind, sind nicht unbedingt an Katzen oder Kälbern verträglich.

- Im Unterschied zum Nutztierbereich (z. B. Rinder), ist neben den objektiven lokalen Befunden die Bewertung der lokalen Toleranz von Injektionslösungen beim Hobbytier (z. B. Hunde oder Katzen) kritischer. So ist die Akzeptanz der Tierbesitzer gegenüber leichten lokalen Unverträglichkeiten (z.B. Schwellungen, Schmerzhaftigkeit) im Hobbytierbereich deutlich niedriger als im Nutztierbereich. Darüber hinaus reagieren besonders die im Hobbytierbereich anzutreffenden Züchtungsvarianten oft empfindlicher auf subkutane Injektionen verglichen mit Nutztieren. Hier sind besonders die Katzen als sehr empfindliche Tierart zu nennen. Es ist daher auch nicht verwunderlich, dass die meisten Injektionslösungen mit Fluorchinolonen unter anderem aufgrund der mangelnden Verträglichkeiten nicht für Hunde oder Katzen zur Verfügung stehen.
- Um die Verträglichkeit möglichst gut zu gestalten, empfiehlt es sich, den pH-Wert der Lösungen möglichst neutral (ca. 7,4) zu halten, was aber der Löslichkeit der Fluorchinolone widerspricht, da diese bei neutralem pH in der Regel eine besonders geringe Löslichkeit haben. Dies gilt insbesondere für die bei Chinolonen bevorzugt verwendeten wässrigen Systeme, wobei wegen der schlechten Löslichkeit der Chinolone bei pH-Werten um den Neutralpunkt auf Zusätze wie Kosolventien zurückgegriffen wird. Im neutralen pH-Bereich ist häufig eine Partikelbildung der Betainform der Fluorchinolone zu beobachten, weshalb Lösungen, wenn sie schon verträglich sein sollten, dann aber oft nicht lange lagerfähig sind und es zur Partikelbildung kommt. Dies wird in der Praxis zum Beispiel dadurch umgangen, dass man auf gefriergetrocknete Produkte ausweicht. Gefriergetrocknete Produkte sind aber in der Praxis umständlich zu handhaben und die rekonstituierte Lösung weist in der Regel eine kurze Haltbarkeit (z. B. 4 Wochen) nach Rekonstitution auf oder muss aufgrund der möglichen Partikelbildung direkt verworfen werden. Solche Produkte haben also gegenüber einer fertigen, direkt applizierbaren Injektionslösung klare Nachteile.
- Von Vorteil ist demnach eine gebrauchsfertige Lösung als Injektionslösung, auch als „ready to use – Formulierung“ bezeichnet. Des weiteren ist es erforderlich, dass nach Applikation, wie auch in WO 99/29322 beschrieben, das Fluorchinolon in der entsprechenden Menge in das Serum übergeht. Auch dies ist mit injizierbaren Formulierungen von Fluorchinolonen nicht selbstverständlich und kann ebenfalls von den jeweiligen Tierspezies abhängen.
- Es wurde eine Möglichkeit gefunden Fluorchinolone mit pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoffen zuverlässig in Lösung zu halten. So können direkt anwendbare (ready to use) Formulierungen mit Fluorchinolonen bereitgestellt werden, die eine ausreichende Konzentration des Fluorchinolons enthalten, die nach parenteraler Applikation bei verschiedenen Tierspezies gut lokal verträglich sind, die unter pharmazeutischen Lagerbedingungen stabil, sowie frei von Partikelbildung sind, und die ein vorteilhaftes serumkinetisches Profil aufweisen.

Die Erfindung betrifft:

Die Verwendung von quartären Ammoniumverbindungen zur Verhinderung von Ausfällungen von Fluorchinolonen aus ihren Lösungen.

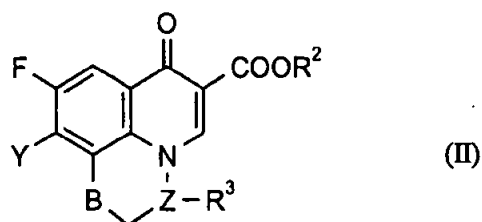
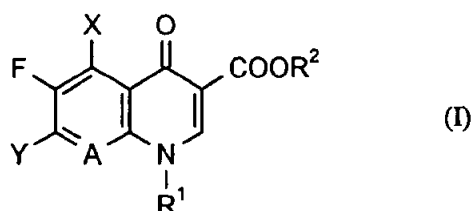
Die Erfindung betrifft weiterhin:

5 Ein Arzneimittel enthaltend in gelöster Form:

- (a) ein Fluorchinolon gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes und
- (b) eine quartäre Ammoniumverbindung.

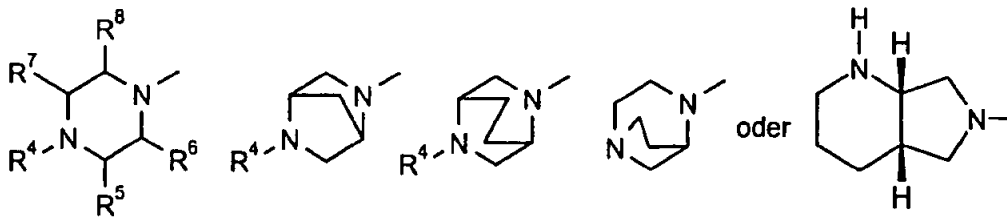
Fluorchinolone sind Verbindungen, wie sie unter anderem in folgenden Dokumenten offenbart sind: US 4 670 444 (Bayer AG), US 4 472 405 (Riker Labs), US 4 730 000 (Abbott), US 4 861 779 (Pfizer), US 4 382 892 (Daiichi), US 4 704 459 (Toyama), als konkrete Beispiele seien genannt: Benofloxacin, Bifloxacin, Cinoxacin, Ciprofloxacin, Danofloxacin, Difloxacin, Enoxacin, Enrofloxacin, Fleroxacin, Ibafoxacin, Levofloxacin, Lomefloxacin, Marbofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Orbifloxacin, Pefloxacin, Temafloxacin, Tosufloxacin, 15 Sarafloxacin, Sparfloxacin.

Eine bevorzugte Gruppe von Fluorchinolonen sind die der Formel (I) oder (II):



in welchen

- 20 X für Wasserstoff, Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, NH₂ steht,
- Y für Reste der Strukturen



steht, worin

R⁴ für gegebenenfalls durch Hydroxy oder Methoxy substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Cyclopropyl, Acyl mit 1 bis 3 C-Atomen steht,

5 R⁵ für Wasserstoff, Methyl, Phenyl, Thienyl oder Pyridyl steht,

R⁶ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

R⁷ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

R⁸ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

sowie

10 R¹ für einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, 2-Fluorethyl, Methoxy, 4-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl oder Methylamino steht,

R² für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Methoxy oder 2-Methoxyethoxy substituiertes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen sowie Cyclohexyl, Benzyl, 2-Oxopropyl, Phenacyl, Ethoxycarbonylmethyl, Pivaloyloxymethyl steht,

R³ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht und

A für Stickstoff, =CH-, =C(Halogen)-, =C(OCH₃)-, =C(CH₃)- oder =C(CN) steht,

B für Sauerstoff, gegebenenfalls durch Methyl oder Phenyl substituiertes =NH oder =CH₂ steht,

Z für =CH- oder =N- steht,

20 und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze und Hydrate.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

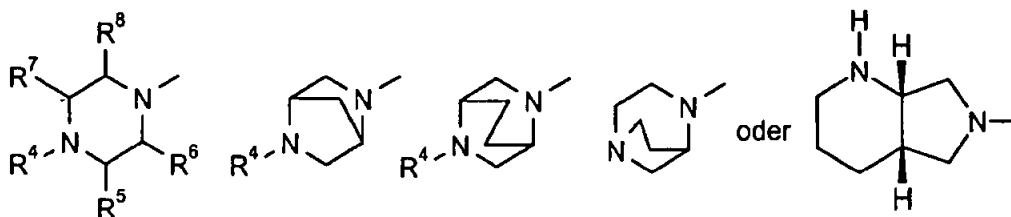
in welcher

A für =CH- oder =C-CN steht,

R¹ für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C₁-C₃-Alkyl oder Cyclopropyl steht,

R² für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

Y für Reste der Strukturen



steht, worin

R⁴ für gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C₁₋₃-Alkyl, Oxalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen steht,

R⁵ für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht,

10 R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁸ für Wasserstoff oder Methyl steht,

und deren pharmazeutisch verwendbaren Hydrate und Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

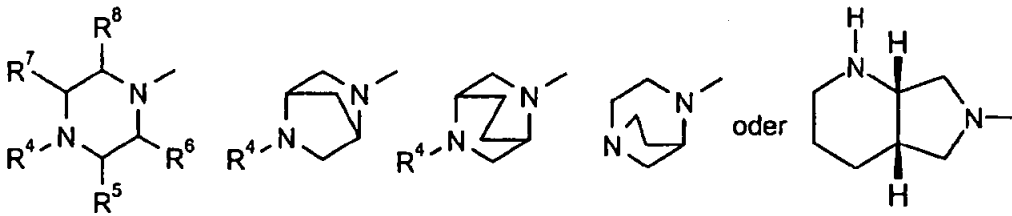
15 in welcher

A für =CH- oder =C-CN steht,

R¹ für Cyclopropyl steht,

R² für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

Y für Reste der Strukturen



steht, worin

R⁴ für Methyl, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Ethyl steht,

R⁵ für Wasserstoff oder Methyl steht,

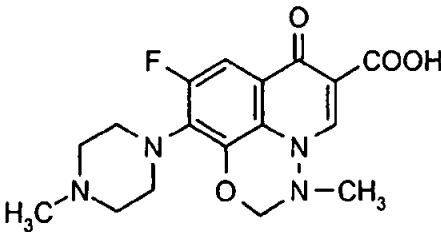
R⁶ für Wasserstoff steht,

R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht,

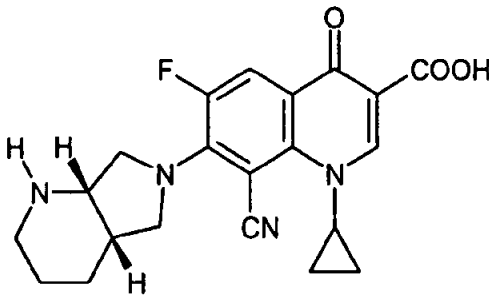
R⁸ für Wasserstoff steht,

und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze und Hydrate.

Als bevorzugtes Beispiel für ein Fluorchinolon der Formel (II) sei Marbofloxacin genannt:

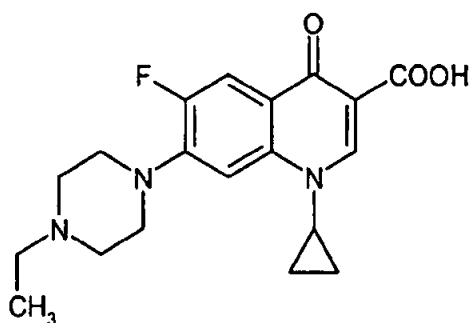


Als besonders bevorzugte Fluorchinolone seien die in WO 97/31001 beschriebenen Verbindungen genannt, insbesondere 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (Pradofloxacin) mit der Formel



Weiterhin besonders bevorzugt eingesetzt wird Enrofloxacin:

1-Cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure



Ebenfalls denkbar ist die Verwendung des ansonsten in der Humanmedizin eingesetzten Wirkstoffs Ciprofloxacin.

Die Fluorchinolone können in Form ihrer Racemate oder in enantiomeren Formen vorliegen. Sowohl die reinen Enantiomere als auch deren Mischungen können erfindungsgemäß eingesetzt werden.

Als Salze kommen pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze und basische Salze in Frage.

- 10 Als pharmazeutisch verwendbare Salze sind beispielsweise die Salze der Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, 4-Toluolsulfonsäure, Galacturonsäure, Gluconsäure, Embonsäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure zu verstehen. Ferner lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen an saure oder basische Ionenaustauscher binden. Als pharmazeutisch verwendbare basische Salze seien die Alkalisalze, beispielsweise die Natrium- oder Kaliumsalze, die Erdalkalisalze, beispielsweise die Magnesium-, oder Calciumsalze; die Zinksalze, die Silbersalze und die Guanidiniumsalze genannt.

- 20 Unter Hydraten werden sowohl die Hydrate der Fluorchinolone selbst als auch die Hydrate von deren Salzen verstanden. Als Beispiel sei Pradofloxacin genannt, das ein stabiles Trihydrat bildet (siehe WO 2005/097789).

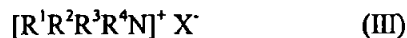
Fluorchinolone können als Feststoff unter Umständen verschiedene Kristallmodifikationen bilden. Vorteilhaft für die Arzneimittel der vorliegenden Erfindung sind solche Modifikationen, die entsprechende Löslichkeitseigenschaften haben.

- 25 In den erfindungsgemäßen Arzneimitteln wird das Fluorchinolon für Tiere mit einem Körpergewicht bis zu ca. 80 kg typischerweise in einem Anteil von 0,1 bis 15 %, bevorzugt 0,5 bis

- 15 % und besonders bevorzugt mit 1 bis 15 % eingesetzt. Bei Tieren mit einem Körpergewicht ab ca. 80 kg wird das Fluorchinolon typischerweise in einem Anteil für von 1 bis 30 %, bevorzugt 3 bis 25 % und besonders bevorzugt mit 4 bis 20 % eingesetzt. Hier und im Folgenden sind - soweit nicht anders angegeben - unter den Prozentangaben Prozent (M/V) zu verstehen. Dies bedeutet:
- 5 Masse der betreffenden Substanz in Gramm pro 100 ml fertiger Lösung.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können weitere geeignete Wirkstoffe wie z.B. Analgetika, insbesondere NSAID's (nichtsteroidale, antiinflammatorische Substanzen), enthalten. Solche NSAID's können z.B. sein: Meloxicam, Flunixin, Ketoprofen, Carprofen, Metamizol oder (Acetyl-) Salicylsäure.

- 10 Quartäre Ammoniumverbindungen im Sinne dieser Erfindung sind üblicherweise organische Ammoniumverbindungen, die unpolare Substituenten aufweisen und verschiedene Gegenionen wie z. B. Chlorid, Bromid, Iodid oder Fluorid haben können. Bevorzugt sind dies Verbindungen der allgemeinen Formel (III):



- 15 wobei

R^1 bis R^4 für C_{1-18} -Alkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Sauerstoff unterbrochen sein kann und mit Hydroxyl oder mit einem gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen oder C_{1-8} -Alkylresten substituierten Arylrest substituiert sein kann, oder

- 20 R^1 bis R^4 durch Ringschluss von drei Resten 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Reste, wie z. B. Pyridin oder Thiazolin, bilden, die ihrerseits gegebenenfalls ein oder mehrfach mit C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkenyl substituiert sind, die gegebenenfalls einen Arylrest tragen, der seinerseits mit Halogen, insbesondere Chlor, Amino oder Dimethylamino substituiert sein kann, und

- 25 X für Sulfat, Halogenid, insbesondere Chlorid, Bromid oder Iodid, oder ein ähnliches Gegenion steht.

Mindestens einer der Reste R^1 bis R^4 weist vorzugsweise eine Kettenlänge von 8 bis 18, besonders bevorzugt 12 bis 16 C-Atomen auf.

- 30 Aryl steht bevorzugt für einen Phenylrest, der gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten ausgewählt aus Halogen, insbesondere Chlor, und C_{1-8} -Alkyl substituiert ist.

Beispiele sind Alkyl-dimethyl-benzylammoniumchloride, insbesondere Benzalkoniumchlorid [(C₈₋₁₈)-Alkyl-dimethyl-benzyl-ammoniumchlorid] oder n-(C₁₂-C₁₈)-Alkyl-benzyltrimethylammoniumchlorid mit durchschnittlichen Molekulargewichten von ca. 380, Benzethoniumchlorid (Diisobutylphenoxyethoxyethyl-dimethylbenzyl-ammoniumchlorid), Dichlorbenzyl-dimethyl-alkyl-ammoniumchlorid, Benzoxoniumchlorid (Benzyl-dodecyl-bis-(2-hydroxyethyl)-ammoniumchlorid), Cetrimoniumbromid (N-Hexadecyl-N,N-trimethyl-ammoniumbromid, Di-(C₈-C₁₈)-alkyl-dimethyl-ammoniumchlorid wie z.B. Dioctyl-dimethyl-ammoniumchlorid oder Di-n-decyl-dimethyl-ammoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid (1-Hexadecyl-pyridiniumchlorid) sowie Thiazoliniodid (3-Heptyl-2-(3-heptyl-4-methyl-4-thiazolin-2-yliden-methyl)-4-methyl-thiazoliniumjodid). Von diesen besonders bevorzugt sind Benzethoniumchlorid und Benzalkoniumchlorid.

Die quartären Ammoniumverbindungen werden üblicherweise in Konzentrationen von 0,001 bis 10 %, bevorzugt von 0,005 bis 6 % und besonders bevorzugt von 0,005 bis 3 % eingesetzt. Die Prozentangaben bedeuten % (M/V).

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können zusätzlich zu den quartären Ammoniumverbindungen weitere Substanzen enthalten, die eine Partikelbildung vermeiden können; z.B. Poloxamere, Lecithine, Polyvinylpyrrolidone, Kosolventien, Antioxidantien oder Komplexbildner. Auch diese werden üblicherweise in Konzentrationen von 0,001 bis 20 %, bevorzugt von 0,01 bis 10 % und besonders bevorzugt von 0,05 bis 3 % eingesetzt. Die Prozentangaben bedeuten % (M/V).

Die flüssigen Formulierungen können Substanzen enthalten, welche die lokale Verträglichkeit bei Applikation verbessern. Als Beispiele seien genannt: Radikalfänger oder Antioxidantien wie z.B. Vitamin E, wasserlösliche Vitamin E-Ester oder Vitamin C, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Cysteamin, Cystein, Glutathion, Thioglykol, Thiomilchsäure, Natriumdisulfid oder auch Acetylcystein. Komplexbildner wie z.B. Cyclodextrine (z. B. Hydroxypropyl-Cyclodextrin), Natrium-EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure), Polyvinylpyrrolidon, Dexpanthenol, Salze von Fettsäuren wie z.B. Natriumcaprylat, Salze mehrwertiger Metallkationen (z. B. Me²⁺ bzw. Me³⁺), insbesondere der Erdalkalimetalle und hier insbesondere das Magnesium in seinen Salzformen, Aminosäuren und hierunter besonders Arginin oder Lysin, Poloxamere, Poloxamine, Kosolventien wie z.B. n-Butanol, Glycerin, Polyethylenglykol, Propylenglykol oder Dimethylacetamid, Dextrane, Kreatin, Kreatinin, Säuren wie z.B. die Gluconolactonsäure, Milchsäure, Embonsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Schleimsäure oder Hyaluronsäure, Lecithine mit einem Gehalt an Phosphatidylcholin von 70-100 % aus Soja oder Hühnereiweiß. Von den vorstehend genannten Substanzen werden bevorzugt die Salze mehrwertiger Metallkationen eingesetzt, und zwar bevorzugt die Erdalkalimetallsalze insbesondere Magnesiumsalze.

Substanzen, die die Verträglichkeit verbessern, sind üblicherweise in Konzentrationen von 0,05 bis 10 %, bevorzugt mit 0,1 bis 8 % und besonders bevorzugt mit 0,5 bis 5 % eingesetzt. Die Prozentangaben bedeuten % (M/V).

Als Solvens kann die flüssige Formulierung Wasser oder wassermischbare Substanzen enthalten.

- 5 Als Beispiele seien genannt Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykole, verträgliche Alkohole wie Ethanol, Benzylalkohol oder n-Butanol, Ethyllactat, Ethylacetat, Triacetin, N-Methylpyrrolidon, Propylencarbonat, Glycofurol, Dimethylacetamid, 2-Pyrrolidon, Isopropylidenglycerol, oder Glycerinformal. Kombinationen der Solventien sind ebenfalls denkbar. Bevorzugt sind Formulierungen auf Wasserbasis, in denen selbstverständlich weitere Solventien und
- 10 Kosolventien enthalten sein können.

Als Solvens kann die flüssige Formulierung außer Wasser oder wassermischbaren Substanzen auch Öle in Form einer Emulsion enthalten. Hierunter seien die pflanzlichen, tierischen und synthetischen Öle wie Baumwollsaamenöl, Sesamöl, Sojaöl, Mittelkettige Triglyceride einer Kettenlänge von C₁₂-C₁₈, Propylenglykoloctanoat-decanoat oder auch Paraffin genannt.

- 15 Das Solvenz ist üblicherweise in Konzentrationen von bis zu 98,5 %, bevorzugt bis zu 97% besonders bevorzugt bis zu 96,5% enthalten. In der Regel liegen die Konzentrationen des Solvenz über 50 %, bevorzugt über 60%, besonders bevorzugt über 70%. Die Prozentangaben bedeuten % (M/V).

- 20 Die erfindungsgemäßen Formulierungen können auch Kosolventien enthalten, und zwar bevorzugt dann wenn die Formulierungen Wasser enthalten; die Kosolventien können die Löslichkeit bestimmter Formulierungsbestandteile verbessern. Die Kosolventien werden üblicherweise in Anteilen von 1 bis 10 % bevorzugt von 3 bis 8 % eingesetzt (Prozentangaben jeweils M/V). Als Kosolventien seien beispielsweise genannt: Pharmazeutisch verträgliche Alkohole, Dimethylsulfoxid, Ethyllactat, Ethylacetat, Triacetin, N-Methylpyrrolidon, Propylencarbonat, Propylenglykol, Glycofurol, Dimethylacetamid, 2-Pyrrolidon, Isopropylidenglycerol, Glycerinformal, Glycerin und Polyethylenglykole. Als Kosolvenz eignen sich insbesondere pharmazeutisch verträgliche Alkohole, wie z. B. Ethanol, Benzylalkohol oder n-Butanol. Auch Mischungen der vor-
- 25 stehend genannten Lösungsmittel können als Kosolvenz eingesetzt werden.

- 30 Konservierungsmittel können in der flüssigen Formulierung enthalten sein. Die oben genannten quartären Ammoniumverbindungen haben in der Regel konservierende Wirkung, z. B. Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid oder Cetylpyridiniumchlorid. Als Beispiele für weitere verwendbare Konservierungsmittel seien genannt: Aliphatische Alkohole wie Benzylalkohol, Ethanol, n-Butanol, Phenol, Cresole, Chlorbutanol, para-Hydroxybenzoesäureester (insbesondere

die Methyl- und Propylester), Salze oder die freien Säuren der Carbonsäuren, wie Sorbinsäure, Benzoessäure, Milchsäure oder Propionsäure.

Je nach Art der Formulierung und Applikationsform können die erfindungsgemäßen Arzneimittel weitere übliche, pharmazeutisch verträgliche Zusatz- und Hilfsstoffe enthalten. Als Beispiele seien

5

- Antioxidantien wie zum Beispiel Sulfite (Na-sulfit, Na-metabisulfit), organische Sulfide (Cystin, Cystein, Cysteamin, Methionin, Thioglycerol, Thioglykolsäure, Thiomilchsäure) Phenole (Tocopherole, wie auch Vitamin E und Vitamin-E-TPGS (d-alpha-Tocopherylpolyethylenglykol-1000-succinat)), Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Octyl- und Dodecylgallat), organische Säuren (Ascorbinsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure) und deren Salze und Ester
- Netzmittel wie zum Beispiel Fettsäuresalze, Fettalkylsulfate, Fettalkylsulfonate, lineare Alkylbenzolsulfonate, Fettalkylpolyethylen-glykolethersulfate, Fettalkylpolyethylenglykol-ether, Alkylphenolpolyethylenglykolether, Alkylpolyglykoside, Fettsäure-N-methylglucamide, Polysorbate, Sorbitanfettsäureester und Poloxamere.
- Substanzen zur Isotonisierung wie z.B. Natriumchlorid, Glucose oder Glycerin.
- Pharmazeutisch akzeptable Farbstoffe wie zum Beispiel Eisenoxide, Carotinoide, etc.

10

15

Der pH-Wert der flüssigen Formulierungen beträgt 2-11, bevorzugt 3-8 und besonders bevorzugt 4-7,6.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können hergestellt werden, indem das Fluorchinolon in dem Solvens dispergiert wird, die Substanzen zur Verbesserung der Verträglichkeit und gegebenenfalls zur Vermeidung von Partikelbildung ebenfalls ergänzt werden. Kosolventien sowie weitere Inhaltsstoffe wie z.B. Konservierungsstoffe können bereits dem Solvens zugegeben oder später zugemischt werden.

25

Alternativ können Kosolventien, Konservierungsmittel, Substanzen die die Verträglichkeit oder Partikelbildung beeinflussen auch zunächst im Solvens gelöst werden und anschließend erst das Fluorchinolon ergänzt werden.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen eignen sich generell für die Anwendung bei Mensch und Tier. Bevorzugt werden sie in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren eingesetzt.

30

Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär sowie Vögel wie z.B. Wachteln, Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben und Vogelarten für Heim- und Zoonhaltung.

- 5 Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Kaninchen, Affen, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Kaninchen, Hamster, Ratten, Meerschweinchen, Mäuse, Pferde, Reptilien, entsprechende Vogelarten, Hunde und Katzen.

Weiterhin seien Fische genannt, und zwar Nutz-, Zucht-, Aquarien- und Zierfische aller Altersstufen, die in Süß- und Salzwasser leben.

10

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Zubereitungen bei Hobbytieren wie Pferden, Kaninchen, Katzen und Hunden, eingesetzt. Insbesondere eignen sie sich für die Anwendung bei Katzen und Hunden.

Beispiele für bevorzugte Nutztierarten sind Rind, Schaf, Schwein, Ziege, Pute und Huhn. Besonders bevorzugte Nutztierarten sind Rind und Schwein.

15

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch, metaphylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen flüssigen Formulierungen als Lösungen oder Emulsion gegeben.

Die hier beschriebenen Formulierungen können auf verschiedene Arten dem Zielorganismus (Mensch oder Tier) zugeführt werden. Sie können beispielsweise parenteral, insbesondere durch Injektion (z. B. subkutan, intramuskulär, intravenös, intramammär, intraperitoneal), dermal, oral, rectal, vaginal oder nasal appliziert werden, wobei die parenterale Applikation - insbesondere durch Injektion - bevorzugt ist.

Die Verwendung mit den genannten Substanzen führt zu Arzneimitteln mit guter Löslichkeit des Wirkstoffs und guter Stabilität der Formulierung, insbesondere bezüglich Ausfällungen. Weiterhin zeichnet sich das erfindungsgemäße Arzneimittel durch gute Verträglichkeit und geeignete Serumkinetik bei den genannten verschiedenen Tierspezies insbesondere nach parenteraler Gabe aus.

25

Beispiele

Die Formulierungen der folgenden Beispiele werden hergestellt, indem die angegebenen Einsatzstoffe in Aqua pro Injektione gemischt oder gelöst werden. Der pH-Wert der Lösungen kann durch Zugabe von Säuren oder Basen eingestellt werden. Die Lösungen zur Injektion werden sterilfiltriert und in geeignete Behältnisse überführt. (Prozentangaben in Gewichtsprozent bezogen auf das Gesamtvolumen des fertigen Präparats, (M/V). Die Angaben zu Pradofloxacin können sich jeweils sowohl auf das Anhydrat als auch auf das Trihydrat beziehen; die Zahlenwerte sind jeweils für das Anhydrat berechnet.

Beispiel 1

- 10 1 % Enrofloxacin
 3,0 % Magnesiumchloridhexahydrat
 0,02 % Benzalkoniumchlorid
 quantum satis Kaliumhydroxid
 ad 100 % Aqua pro Injektione

- 15 0,5 g Enrofloxacin, 1,5 g Magnesiumchloridhexahydrat und 0,01 g Benzalkoniumchlorid werden in Aqua pro Injektione zu 50 ml gelöst und zuvor gegebenenfalls der pH-Wert mit Kaliumhydroxid auf 6,0 eingestellt.

Beispiel 2

- 20 3,0 % Pradofloxacin (Trihydrat)
 3,0 % Magnesiumchloridhexahydrat
 0,02 % Benzalkoniumchlorid
 quantum satis Natriumhydroxid
 ad 100 % Aqua pro Injektione

- 25 1,5 g Pradofloxacin (als reines Pradofloxacin berechnet, als Trihydrat eingesetzt), 1,5 g Magnesiumchloridhexahydrat und 0,01 g Benzalkoniumchlorid werden in Aqua pro Injektione zu 50 ml gelöst und zuvor gegebenenfalls der pH-Wert mit Natriumhydroxid auf 6,0 eingestellt.

Beispiel 3

- 30 1,5 % Pradofloxacin
 3 % Magnesiumchloridhexahydrat
 0,01 % Benzethoniumchlorid
 ad 100 % Aqua pro Injektione

0,75 g Pradofloxacin, 1,5 g Magnesiumchloridhexahydrat und 0,005 g Benzethoniumchlorid werden in Aqua pro Injektione zu 50 ml gelöst und zuvor gegebenenfalls der pH-Wert mit Natriumhydroxid auf 6,0 eingestellt.

Beispiel 4

- 5 1,5 % Pradofloxacin (Trihydrat)
3 % Magnesiumchloridhexahydrat
0,02 % Benzalkoniumchlorid
ad 100 % Aqua pro Injektione

10 0,75 g Pradofloxacin (als reines Pradofloxacin berechnet, als Trihydrat eingesetzt), 1,5 g Magnesiumchloridhexahydrat und 0,01 g Benzalkoniumchlorid werden in Aqua pro Injektione zu 50 ml gelöst und zuvor gegebenenfalls der pH-Wert mit Natriumhydroxid auf 6,0 eingestellt.

Beispiel 5

- 5 % Pradofloxacin (Trihydrat)
0,02 % Benzalkoniumchlorid
15 3 % Magnesiumchloridhexahydrat
ad 100 % Aqua pro Injektione

20 80 g Aqua pro Injektione werden mit 0,02 g Benzalkoniumchlorid und 3 g Magnesiumchloridhexahydrat gemischt. Darin werden 5 g Pradofloxacin (als reines Pradofloxacin berechnet; als Trihydrat eingesetzt) gelöst. Mit den restlichen Aqua pro Injektione wird auf das Endgewicht zu 100 ml und zuvor gegebenenfalls der pH-Wert mit Natriumhydroxid auf 6,0 eingestellt.

Verträglichkeit in vivo

- Die hier beschriebenen Formulierungen haben im klinischen Versuch eine verbesserte lokale Verträglichkeit gegenüber anderen Formulierungen gezeigt. Wirkstoffabhängige Gewebeerregungen und Schwellungen an der Injektionsstelle sind in ihrer Ausprägung von der eingesetzten Formulierung abhängig. In der nachfolgenden Tabelle sind ausgewählte Beispiele dazu aufgelistet.
- 25

- Das angewendete Testsystem besteht aus einer kombinierten Prüfung von lokaler Verträglichkeit initial und über 36 Tage und Serumpharmakokinetik von 0 – 72 h. Jede Formulierung wird an je 6 Tieren der beiden Spezies Hund und Katze nach subkutaner Einfachinjektion getestet. Die Serumproben (n = 11/Tier) werden mittels HPLC auf ihre Substanzkonzentration hin geprüft und die pharmakokinetischen Parameter daraus berechnet. Die lokale Verträglichkeit wird anhand der
- 30

Parameter Schwellung, Schmerzhaftigkeit, Rötung und Hautirritation/-veränderung visuell und palpatorisch beurteilt.

Tabelle 1. Ausgewählte Ergebnisse der klinischen Prüfung auf lokale Verträglichkeit verschiedener Formulierungen

		Lokale Reaktionen (n)						
Formulierung	(n)	Sofort	Tag 1	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	Tag 36
<u>Katze:</u>								
Bsp. 4	6	0	0	0	0	0	0	0
<u>Hund:</u>								
Bsp. 2	9	0	0	0	0	0	0	0

5 (n): Anzahl der Tiere

Serumpharmakokinetisches Profil

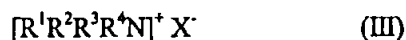
Neben der unterschiedlichen Verträglichkeit, hat die Formulierung auch einen Einfluß auf das serumpharmakokinetische (PK) Profil. Verschiedene Formulierungen weisen deutliche Unterschiede in der Serumkonzentrations-Zeitkurve auf. Bevorzugt werden für Chinolone Kurven mit schneller Absorption, hohen Peakkonzentrationen und langen Eliminationsphasen. Die nachstehende Tabelle zeigt das PK-Profil einer erfindungsgemäßen Formulierung. Das verwendete Testsystem ist im Abschnitt „lokale Verträglichkeit“ beschrieben worden.

Tabelle 2. Ergebnisse zur Serumpharmakokinetik

Formulierung	n	PK Parameter (9 mg/kg, SC, Hund)				
		C _{max}	T _{max}	t _{1/2}	AUC _{inf}	AUC _{last}
		(µg/mL)	(hr)	(hr)	(h*µg/mL)	(h*µg/mL)
Bsp. 2	6	3.8	1.5	4.6	31.0	30.7

Patentansprüche

1. Verwendung von quartären Ammoniumverbindungen zur Verhinderung von Ausfällungen von Fluorchinolonen aus ihren Lösungen.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1 einer quartären Ammoniumverbindung der allgemeinen Formel (III):



wobei

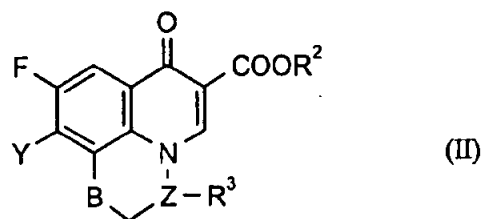
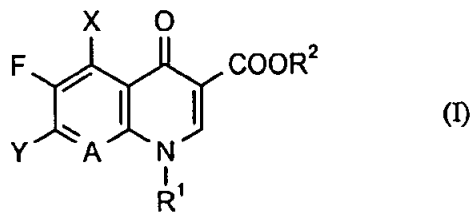
R^1 bis R^4 für C_{1-18} -Alkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Sauerstoff unterbrochen sein kann und mit Hydroxyl oder mit einem gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen oder C_{1-8} -Alkylresten substituierten Arylrest substituiert sein kann, oder

R^1 bis R^4 durch Ringschluß von drei Resten 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Reste, wie z. B. Pyridin oder Thiazolin, bilden, die ihrerseits gegebenenfalls ein oder mehrfach mit C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkenyl substituiert sind, die gegebenenfalls einen Arylrest tragen, der seinerseits mit Halogen, insbesondere Chlor, Amino oder Dimethylamino substituiert sein kann, und

X für Sulfat, Halogenid, insbesondere Chlorid, Bromid oder Iodid, oder ein ähnliches Gegenion steht.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2 einer quartären Ammoniumverbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkyl-dimethyl-benzylammoniumchloride, insbesondere Benzalkoniumchlorid [(C_{8-18}) -Alkyl-dimethyl-benzyl-ammoniumchlorid] oder n -(C_{12} - C_{18})-Alkyl-benzoldimethylammoniumchlorid mit durchschnittlichen Molekulargewichten von ca. 380, Benzethoniumchlorid (Diisobutylphenoxyethoxyethyl-dimethylbenzyl-ammoniumchlorid), Dichlorbenzyl-dimethyl-alkyl-ammoniumchlorid, Benzoxoniumchlorid (Benzyl-dodecyl-bis-(2-hydroxyethyl)-ammoniumchlorid), Cetrimoniumbromid (N-Hexadecyl-N,N-trimethyl-ammoniumbromid, Di-(C_8 - C_{18})-alkyl-dimethyl-ammoniumchlorid wie z.B. Dioctyl-dimethyl-ammoniumchlorid oder Di-n-decyl-dimethyl-ammoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid (1-Hexadecyl-pyridiniumchlorid) sowie Thiazoliniodid (3-Heptyl-2-(3-heptyl-4-methyl-4-thiazolin-2-yliden-methyl)-4-methyl-thiazoliniumjodid)
4. Verwendung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche für Lösungen eines Fluorchinolons ausgewählt aus: Ciprofloxacin, Enrofloxacin, Pradofloxacin und Marbofloxacin.

5. Verwendung von quartären Ammoniumverbindungen zur Verhinderung von Ausfällungen von Pradofloxacin aus seinen Lösungen.
6. Verwendung von quartären Ammoniumverbindungen zur Verhinderung von Ausfällungen von Enrofloxacin aus seinen Lösungen.
- 5 7. Arzneimittel enthaltend in gelöster Form:
- (a) ein Fluorchinolon und
- (b) eine quartäre Ammoniumverbindung.
8. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, enthaltend ein Fluorchinolon der Formel (I) oder (II)

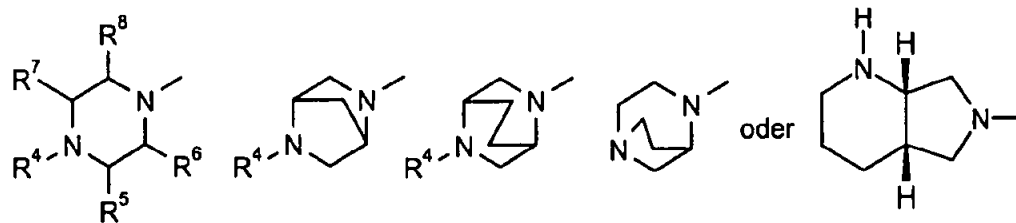


10

in welchen

X für Wasserstoff, Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, NH₂ steht,

Y für Reste der Strukturen



15

steht, worin

R⁴ für gegebenenfalls durch Hydroxy oder Methoxy substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Cyclopropyl, Acyl mit 1 bis 3 C-Atomen steht,

R⁵ für Wasserstoff, Methyl, Phenyl, Thienyl oder Pyridyl steht,

5 R⁶ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

R⁷ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

R⁸ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

sowie

R¹ für einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, 2-Fluorethyl, Methoxy, 4-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl oder Methylamino steht,

R² für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Methoxy oder 2-Methoxyethoxy substituiertes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen sowie Cyclohexyl, Benzyl, 2-Oxopropyl, Phenacyl, Ethoxycarbonylmethyl, Pivaloyloxymethyl steht,

R³ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht und

15 A für Stickstoff, =CH-, =C(Halogen)-, =C(OCH₃)-, =C(CH₃)- oder =C(CN) steht,

B für Sauerstoff, gegebenenfalls durch Methyl oder Phenyl substituiertes =NH oder =CH₂ steht,

Z für =CH- oder =N- steht,

gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes oder Hydrates.

20 9. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 7 oder 8 enthaltend zwei- oder dreiwertige Metall-Kationen.

10. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9 enthaltend Mg²⁺.

11. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 7 bis 10 enthaltend als quartäre Ammoniumverbindung eine Verbindung der Formel (III)

25
$$[R^1R^2R^3R^4N]^+ X^- \quad (III)$$

wobei

- R¹ bis R⁴ für C₁₋₁₈-Alkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Sauerstoff unterbrochen sein kann und mit Hydroxyl oder mit einem gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen oder C₁₋₈-Alkylresten substituierten Arylrest substituiert sein kann, oder
- 5 R¹ bis R⁴ durch Ringschluss von drei Resten 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Reste, wie z. B. Pyridin oder Thiazolin, bilden, die ihrerseits gegebenenfalls ein oder mehrfach mit C₁₋₄-Alkyl oder C₁₋₄-Alkenyl substituiert sind, die gegebenenfalls einen Arylrest tragen, der seinerseits mit Halogen, insbesondere Chlor, Amino oder Dimethylamino substituiert sein kann, und
- 10 X für Sulfat, Halogenid, insbesondere Chlorid, Bromid oder Iodid, oder ein ähnliches Gegenion steht.
12. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 7 bis 11 enthaltend als quartäre Ammoniumverbindung eine Verbindung ausgewählt aus: Alkyl-dimethyl-benzylammoniumchloride, insbesondere Benzalkoniumchlorid [(C₈₋₁₈)-Alkyl-dimethyl-benzyl-ammoniumchlorid] oder n-(C₁₂-C₁₈)-Alkyl-benzyltrimethylammoniumchlorid mit durchschnittlichen Molekulargewichten von ca. 380, Benzethoniumchlorid (Diisobutylphenoxyethoxyethyl-dimethylbenzyl-ammoniumchlorid), Dichlorbenzyl-dimethyl-alkyl-ammoniumchlorid, Benzoxoniumchlorid (Benzyl-dodecyl-bis-(2-hydroxyethyl)-ammoniumchlorid), Cetrimoniumbromid (N-Hexadecyl-N,N-trimethyl-ammoniumbromid, Di-(C₈-C₁₈)-alkyl-dimethyl-ammoniumchlorid wie z.B. Dioctyl-dimethyl-ammoniumchlorid oder Di-n-decyl-dimethyl-ammoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid (1-Hexadecyl-pyridiniumchlorid) sowie Thiazoliniodid (3-Heptyl-2-(3-heptyl-4-methyl-4-thiazolin-2-yliden-methyl)-4-methyl-thiazoliniumjodid).
- 15
- 20
- 25 13. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 7 bis 12, enthaltend als Fluorchinolon Ciprofloxacin, Enrofloxacin, Pradofloxacin oder Marbofloxacin.
14. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 7 bis 13 enthaltend Enrofloxacin.
15. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 7 bis 13 enthaltend Pradofloxacin.
16. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 7 bis 15, zusätzlich enthaltend ein Analgetikum, insbesondere ein NSAID.

Arzneimittel enthaltend Fluorchinolone

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Erfindung betrifft die Verwendung von quartären Ammoniumverbindungen zur Verhinderung von Ausfällungen von Fluorchinolonen aus ihren Lösungen sowie stabile, verträgliche Arzneimittel, insbesondere geeignet parenteralen Anwendung, die in gelöster Form ein Fluorchinolon und eine quartäre Ammoniumverbindung enthalten.

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. März 2008 (06.03.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/025380 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 9/00 (2006.01) A61K 47/18 (2006.01)

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE
AG; Law And Patents, Patents And Licensing, 51368
Leverkusen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/001569

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Februar 2007 (23.02.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2006 010 643.1 8. März 2006 (08.03.2006) DE

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (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): HEEP, Iris [DE/DE];
Grüner Weg 7a, 50859 Köln (DE). FRAATZ, Kristine
[DE/DE]; Hammerweg 61a, 51399 Burscheid (DE).
HAMANN, Hans-Jürgen [DE/DE]; Piwipper Str. 19,
41539 Dormagen (DE). EDINGLOH, Markus [DE/DE];
Friedenberger Str. 6, 51379 Leverkusen (DE).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht



WO 2008/025380 A1

(54) Title: MEDICAMENT CONTAINING FLUOROQUINOLONES

(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTEL ENTHALTEND FLUORCHINOLONE

(57) Abstract: The invention relates to the use of quaternary ammonium compounds for preventing fluoroquinolones from being precipitated from the solutions thereof as well as stable, compatible medicaments which are particularly suitable for parenteral application and contain a fluoroquinolone and a quaternary ammonium compound in a dissolved form.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von quartären Ammoniumverbindungen zur Verhinderung von Ausfällungen von Fluorchinolonen aus ihren Lösungen sowie stabile, verträgliche Arzneimittel, insbesondere geeignet parenteralen Anwendung, die in gelöster Form ein Fluorchinolon und eine quartäre Ammoniumverbindung enthalten.

Arzneimittel enthaltend Fluorchinolone

Die Erfindung betrifft die Verwendung von quartären Ammoniumverbindungen zur Verhinderung von Ausfällungen von Fluorchinolonen aus ihren Lösungen sowie stabile, verträgliche Arzneimittel, insbesondere geeignet parenteralen Anwendung, die in gelöster Form ein Fluorchinolon und eine quartäre Ammoniumverbindung enthalten.

Es gibt eine umfangreiche Forschung auf dem Gebiet der Solubilisierung von antibiotisch wirksamen Fluorchinolonen. So sind in DE-OS-3 831 514 Lösungen mit Chinolonen durch den Einsatz von Metallionen, insbesondere durch Calciumionen beschrieben. Eine verbesserte Löslichkeit von Chinolonen wird auch in JP 02-264724 sowie von M. Nakano, M. Yamamoto, T. Arita in Chem. Pharm. Bull., Interactions of Aluminium, Magnesium and Calcium ions with Nalidixic acid, 26 (5) 1505-1510 (1978) durch den Einsatz von Metallionen, insbesondere von Magnesiumionen beschrieben. In EP-A 507 851 sind Komplexe von Chinolonen mit Metallionen sowie Säure beschrieben; in diesen Komplexen soll die Löslichkeit der Chinolone verbessert sein. Durch Zusatz von Metallionen sowie Kosolventien ist die verbesserte Löslichkeit von einem Fluorchinolon in US 5811130 begründet. Die Verträglichkeit dieser Komplexe ist an Kälbern dargestellt. Komplexe von Chinolonen mit Metallionen und speziell mit Magnesiumionen sind auch in WO 99/29322 beschrieben, wodurch eine bessere Löslichkeit der Chinolone erreicht werden soll. Die hier beschriebenen Komplexe sind als gut verträglich und lagerstabil beschrieben, wobei die Verträglichkeit an Kälbern und Ratten untersucht wurde.

Lösungen für pharmazeutische Zwecke müssen frei von Ausfällungen sein. Bei Lösungen, die zur parenteralen Applikation bestimmt sind, ist dies besonders wichtig und auch Ausfällungen in geringem Maßstab, als Partikelbildung bezeichnet, sind nicht akzeptabel. Dies gilt für die gesamte Haltbarkeitsdauer eines pharmazeutisch genutzten Produktes. Es gibt daher viele Veröffentlichungen zu dem Thema der Vermeidung von Partikelbildung respektive Ausfällung von Arzneistoffen aus Lösungen. Z. B. ist in WO 98/18492 die Vermeidung von Partikelbildungen in Lösungen mit Cephalosporinen durch den Einsatz von Phospholipiden beschrieben.

In EP-A 287 926 ist speziell für die Synthese von Fluorchinolonen ein detailliertes Aufreinigungsverfahren beschrieben, damit es bei der Herstellung von (Injektions-) Lösungen nicht zur Partikelbildung kommt.

Ebenso ist in WO 01/10408 beschrieben, dass für die Herstellung von Injektionslösungen eines Fluorchinolons Einsatzstoffe mit einem besonders geringen Anteil an Verunreinigungen durch Metallionen verwendet werden müssen, damit gewährleistet ist, dass die Lösungen frei von Partikeln bleiben.

Ein ebenfalls häufig gewählter Ausweg aus der Problematik der Partikelbildung stellt z.B. die Gefriertrocknung von Lösungen dar.

Es ist allgemein bekannt, dass oberflächenaktive Substanzen bei parenteraler Gabe nicht gut verträglich sind. Dies ist unter anderem auf die Affinität der oberflächenaktiven Substanzen zu Bestandteilen der Zellwände zurückzuführen. Oberflächenaktive Substanzen mit einer besonders ausgeprägten Affinität zu Zellwänden werden deshalb u.a. auch als Desinfektionsmittel oder als Konservierungsmittel eingesetzt. Dies gilt auch für Konservierungsmittel aus der Gruppe der quartären Ammoniumverbindungen, wie z. B. Benzalkoniumchlorid.

Es ist ebenfalls allgemein bekannt, dass die Gruppe der quartären Ammoniumverbindungen hautreizend und schleimhautreizend sind. So beschreibt K.H. Wallhäuser (in Praxis der Sterilisation, Desinfektion-Konservierung, Thieme Verlag, 1995, 5. Auflage, S. 586-598) die hautreizende Wirkung von Benzalkoniumchlorid an der gesunden Kaninchenhaut; auch die Ausbildung von Dermatiden an Mäusen wird beschrieben (J. Amer. Vet. Med. Ass., 1972, 161 (6), 652-655. Dermatitis and death in mice accidentally exposed to quaternary ammonium disinfectants). In J. Gen. Microbiol., 1967, 48 (3), 391-400 („Effects of organic cations on the gram-negative cell wall and their bactericidal activity with EDTA and surface active agents“) ist der Mechanismus der Wirkung quartärer Ammoniumverbindungen dargelegt, wobei explizit die Wechselwirkung mit den Zellmembranen und die daraus resultierende Erhöhung der Permeabilität für andere Substanzen beschrieben ist.

Die Verbesserung der Löslichkeit von Fluorchinolonen durch den Zusatz von Metallionen wie z.B. von Magnesiumionen oder Calciumionen ist zwar im Prinzip in der Literatur beschrieben. Dennoch weisen in einigen Fällen Lösungen von Fluorchinolonen bei Lagerung die bekannten Ausfällungen in Form von Partikelbildungen auf. Dies geschieht auch unter Verwendung der allgemein üblichen Substanzen zur Vermeidung von Ausfällungen oder Kristallisationen. So wird z.B. durch Einsatz der in US 5 811 130 beschriebenen Kosolventien oder auch durch säurehaltige Formulierungen, wie in EP-A 507 851 beschrieben, eine Partikelbildung in Lösungen von Pradofloxacin nicht unterbunden.

Zudem sind Formulierungen der Fluorchinolone in den unterschiedlichen Tierspezies nicht gleichermaßen gut verträglich, so dass von einer Verträglichkeit, die an Kälbern ermittelt wurde, nicht auf eine Verträglichkeit an z.B. Schweinen oder Hunden oder gar Katzen ausgegangen werden kann. Dies gilt auch für den umgekehrten Fall; Injektionslösungen, die an Hunden verträglich sind, sind nicht unbedingt an Katzen oder Kälbern verträglich.

- Im Unterschied zum Nutztierbereich (z. B. Rinder), ist neben den objektiven lokalen Befunden die Bewertung der lokalen Toleranz von Injektionslösungen beim Hobbytier (z. B. Hunde oder Katzen) kritischer. So ist die Akzeptanz der Tierbesitzer gegenüber leichten lokalen Unverträglichkeiten (z.B. Schwellungen, Schmerzhaftigkeit) im Hobbytierbereich deutlich niedriger als im Nutztierbereich. Darüber hinaus reagieren besonders die im Hobbytierbereich anzutreffenden Zuchtungsvarianten oft empfindlicher auf subkutane Injektionen verglichen mit Nutztieren. Hier sind besonders die Katzen als sehr empfindliche Tierart zu nennen. Es ist daher auch nicht verwunderlich, dass die meisten Injektionslösungen mit Fluorchinolonen unter anderem aufgrund der mangelnden Verträglichkeiten nicht für Hunde oder Katzen zur Verfügung stehen.
- Um die Verträglichkeit möglichst gut zu gestalten, empfiehlt es sich, den pH-Wert der Lösungen möglichst neutral (ca. 7,4) zu halten, was aber der Löslichkeit der Fluorchinolone widerspricht, da diese bei neutralem pH in der Regel eine besonders geringe Löslichkeit haben. Dies gilt insbesondere für die bei Chinolonen bevorzugt verwendeten wässrigen Systeme, wobei wegen der schlechten Löslichkeit der Chinolone bei pH-Werten um den Neutralpunkt auf Zusätze wie Kosolventien zurückgegriffen wird. Im neutralen pH-Bereich ist häufig eine Partikelbildung der Betainform der Fluorchinolone zu beobachten, weshalb Lösungen, wenn sie schon verträglich sein sollten, dann aber oft nicht lange lagerfähig sind und es zur Partikelbildung kommt. Dies wird in der Praxis zum Beispiel dadurch umgangen, dass man auf gefriergetrocknete Produkte ausweicht. Gefriergetrocknete Produkte sind aber in der Praxis umständlich zu handhaben und die rekonstituierte Lösung weist in der Regel eine kurze Haltbarkeit (z. B. 4 Wochen) nach Rekonstitution auf oder muss aufgrund der möglichen Partikelbildung direkt verworfen werden. Solche Produkte haben also gegenüber einer fertigen, direkt applizierbaren Injektionslösung klare Nachteile.
- Von Vorteil ist demnach eine gebrauchsfertige Lösung als Injektionslösung, auch als „ready to use – Formulierung“ bezeichnet. Des weiteren ist es erforderlich, dass nach Applikation, wie auch in WO 99/29322 beschrieben, das Fluorchinolon in der entsprechenden Menge in das Serum übergeht. Auch dies ist mit injizierbaren Formulierungen von Fluorchinolonen nicht selbstverständlich und kann ebenfalls von den jeweiligen Tierspezies abhängen.
- Es wurde eine Möglichkeit gefunden Fluorchinolone mit pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoffen zuverlässig in Lösung zu halten. So können direkt anwendbare (ready to use) Formulierungen mit Fluorchinolonen bereitgestellt werden, die eine ausreichende Konzentration des Fluorchinolons enthalten, die nach parenteraler Applikation bei verschiedenen Tierspezies gut lokal verträglich sind, die unter pharmazeutischen Lagerbedingungen stabil, sowie frei von Partikelbildung sind, und die ein vorteilhaftes serumkinetisches Profil aufweisen.

Die Erfindung betrifft:

Die Verwendung von quartären Ammoniumverbindungen zur Verhinderung von Ausfällungen von Fluorchinolonen aus ihren Lösungen.

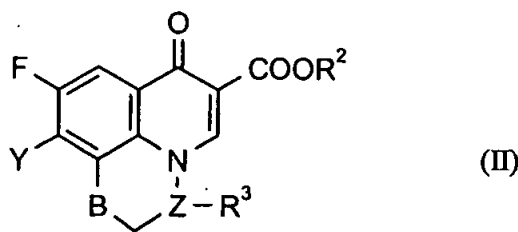
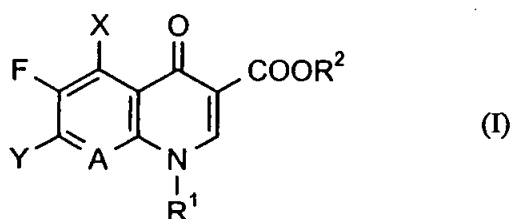
Die Erfindung betrifft weiterhin:

5 Ein Arzneimittel enthaltend in gelöster Form:

- (a) ein Fluorchinolon gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes und
- (b) eine quartäre Ammoniumverbindung.

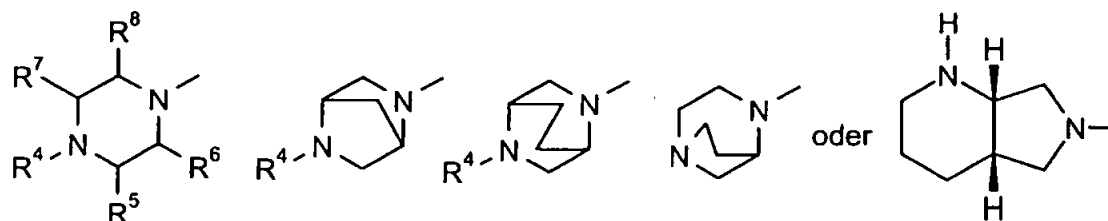
10 Fluorchinolone sind Verbindungen, wie sie unter anderem in folgenden Dokumenten offenbart sind: US 4 670 444 (Bayer AG), US 4 472 405 (Riker Labs), US 4 730 000 (Abbott), US 4 861 779 (Pfizer), US 4 382 892 (Daiichi), US 4 704 459 (Toyama), als konkrete Beispiele seien genannt: Benofloxacin, Binfloxacin, Cinoxacin, Ciprofloxacin, Danofloxacin, Difloxacin, Enoxacin, Enrofloxacin, Fleroxacin, Ibafoxacin, Levofloxacin, Lomefloxacin, Marbofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Orbifloxacin, Pefloxacin, Temafloxacin, Tosufloxacin, 15 Sarafloxacin, Sparfloxacin.

Eine bevorzugte Gruppe von Fluorchinolonen sind die der Formel (I) oder (II):



in welchen

- 20 X für Wasserstoff, Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, NH₂ steht,
- Y für Reste der Strukturen



steht, worin

R^4 für gegebenenfalls durch Hydroxy oder Methoxy substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_4 -Alkyl, Cyclopropyl, Acyl mit 1 bis 3 C-Atomen steht,

5 R^5 für Wasserstoff, Methyl, Phenyl, Thienyl oder Pyridyl steht,

R^6 für Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl steht,

R^7 für Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl steht,

R^8 für Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl steht,

sowie

10 R^1 für einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, 2-Fluorethyl, Methoxy, 4-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl oder Methylamino steht,

R^2 für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Methoxy oder 2-Methoxyethoxy substituiertes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen sowie Cyclohexyl, Benzyl, 2-Oxopropyl, Phenacyl, Ethoxycarbonylmethyl, Pivaloyloxymethyl steht,

15 R^3 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht und

A für Stickstoff, $=CH-$, $=C(Halogen)-$, $=C(OCH_3)-$, $=C(CH_3)-$ oder $=C(CN)$ steht,

B für Sauerstoff, gegebenenfalls durch Methyl oder Phenyl substituiertes $=NH$ oder $=CH_2$ steht,

Z für $=CH-$ oder $=N-$ steht,

20 und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze und Hydrate.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

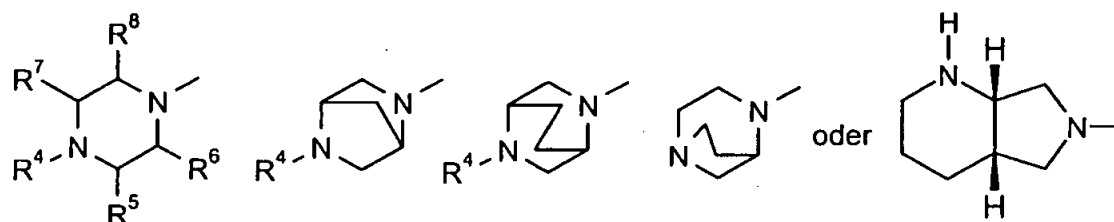
A für =CH- oder =C-CN steht,

R¹ für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C₁-C₃-Alkyl oder Cyclopropyl steht,

R² für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

Y für Reste der Strukturen

5



steht, worin

R⁴ für gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₃-Alkyl, Oxalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen steht,

R⁵ für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht,

10 R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁸ für Wasserstoff oder Methyl steht,

und deren pharmazeutisch verwendbaren Hydrate und Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

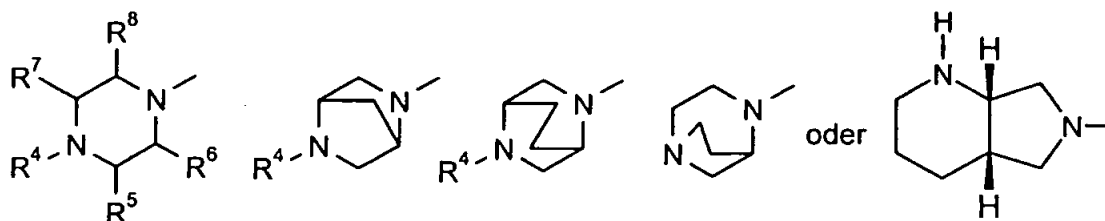
15 in welcher

A für =CH- oder =C-CN steht,

R¹ für Cyclopropyl steht,

R² für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

Y für Reste der Strukturen



steht, worin

R^4 für Methyl, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Ethyl steht,

R^5 für Wasserstoff oder Methyl steht,

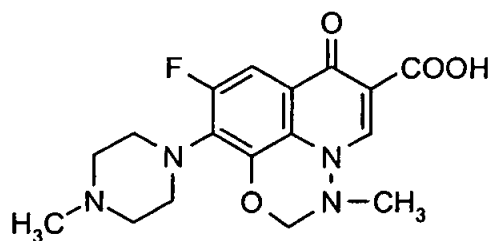
5 R^6 für Wasserstoff steht,

R^7 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^8 für Wasserstoff steht,

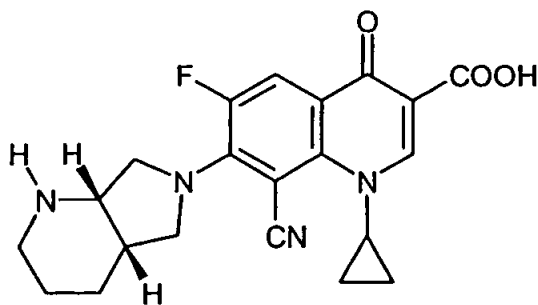
und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze und Hydrate.

Als bevorzugtes Beispiel für ein Fluorchinolon der Formel (II) sei Marbofloxacin genannt:



10

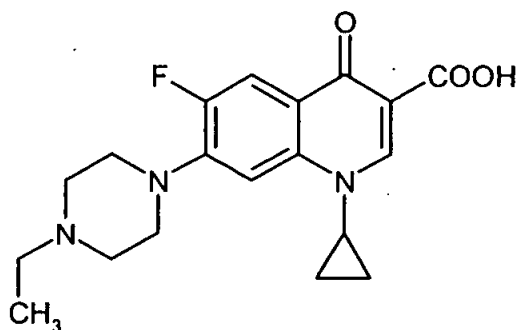
Als besonders bevorzugte Fluorchinolone seien die in WO 97/31001 beschriebenen Verbindungen genannt, insbesondere 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (Pradofloxacin) mit der Formel



15

Weiterhin besonders bevorzugt eingesetzt wird Enrofloxacin:

1-Cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure



5 Ebenfalls denkbar ist die Verwendung des ansonsten in der Humanmedizin eingesetzten Wirkstoffs Ciprofloxacin.

Die Fluorchinolone können in Form ihrer Racemate oder in enantiomeren Formen vorliegen. Sowohl die reinen Enantiomere als auch deren Mischungen können erfindungsgemäß eingesetzt werden.

Als Salze kommen pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze und basische Salze in Frage.

10 Als pharmazeutisch verwendbare Salze sind beispielsweise die Salze der Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, 4-Toluolsulfonsäure, Galacturonsäure, Gluconsäure, Embonsäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure zu verstehen. Ferner lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen an saure oder basische Ionenaustauscher binden. Als pharmazeutisch verwendbare basische Salze
15 seien die Alkalisalze, beispielsweise die Natrium- oder Kaliumsalze, die Erdalkalisalze, beispielsweise die Magnesium-, oder Calciumsalze; die Zinksalze, die Silbersalze und die Guanidiniumsalze genannt.

Unter Hydraten werden sowohl die Hydrate der Fluorchinolone selbst als auch die Hydrate von deren Salzen verstanden. Als Beispiel sei Pradofloxacin genannt, das ein stabiles Trihydrat bildet
20 (siehe WO 2005/097789).

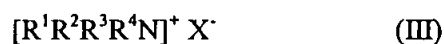
Fluorchinolone können als Feststoff unter Umständen verschiedene Kristallmodifikationen bilden. Vorteilhaft für die Arzneimittel der vorliegenden Erfindung sind solche Modifikationen, die entsprechende Löslichkeitseigenschaften haben.

In den erfindungsgemäßen Arzneimitteln wird das Fluorchinolon für Tiere mit einem
25 Körpergewicht bis zu ca. 80 kg typischerweise in einem Anteil von 0,1 bis 15 %, bevorzugt 0,5 bis

- 15 % und besonders bevorzugt mit 1 bis 15 % eingesetzt. Bei Tieren mit einem Körpergewicht ab ca. 80 kg wird das Fluorchinolon typischerweise in einem Anteil für von 1 bis 30 %, bevorzugt 3 bis 25 % und besonders bevorzugt mit 4 bis 20 % eingesetzt. Hier und im Folgenden sind - soweit nicht anders angegeben - unter den Prozentangaben Prozent (M/V) zu verstehen. Dies bedeutet:
- 5 Masse der betreffenden Substanz in Gramm pro 100 ml fertiger Lösung.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können weitere geeignete Wirkstoffe wie z.B. Analgetika, insbesondere NSAID's (nichtsteroidale, antiinflammatorische Substanzen), enthalten. Solche NSAID's können z.B. sein: Meloxicam, Flunixin, Ketoprofen, Carprofen, Metamizol oder (Acetyl-) Salicylsäure.

- 10 Quartäre Ammoniumverbindungen im Sinne dieser Erfindung sind üblicherweise organische Ammoniumverbindungen, die unpolare Substituenten aufweisen und verschiedene Gegenionen wie z. B. Chlorid, Bromid, Iodid oder Fluorid haben können. Bevorzugt sind dies Verbindungen der allgemeinen Formel (III):



- 15 wobei

R^1 bis R^4 gleich oder verschieden sind und für C_{1-18} -Alkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Sauerstoff unterbrochen sein kann und mit Hydroxyl oder mit einem gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen oder C_{1-8} -Alkylresten substituierten Arylrest substituiert sein kann, oder

- 20 R^1 bis R^4 durch Ringschluss von drei Resten 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Reste, wie z. B. Pyridin oder Thiazolin, bilden, die ihrerseits gegebenenfalls ein oder mehrfach mit C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkenyl substituiert sind, die gegebenenfalls einen Arylrest tragen, der seinerseits mit Halogen, insbesondere Chlor, Amino oder Dimethylamino substituiert sein kann, und

- 25 X für Sulfat, Halogenid, insbesondere Chlorid, Bromid oder Iodid, oder ein ähnliches Gegenion steht.

Mindestens einer der Reste R^1 bis R^4 weist vorzugsweise eine Kettenlänge von 8 bis 18, besonders bevorzugt 12 bis 16 C-Atomen auf.

- 30 Aryl steht bevorzugt für einen Phenylrest, der gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten ausgewählt aus Halogen, insbesondere Chlor, und C_{1-8} -Alkyl substituiert ist.

Beispiele sind Alkyl-dimethyl-benzylammoniumchloride, insbesondere Benzalkoniumchlorid [(C₈₋₁₈)-Alkyl-dimethyl-benzyl-ammoniumchlorid] oder n-(C₁₂-C₁₈)-Alkyl-benzoldimethylammoniumchlorid mit durchschnittlichen Molekulargewichten von ca. 380, Benzethoniumchlorid (Diisobutylphenoxyethoxyethyl-dimethylbenzyl-ammoniumchlorid), Dichlorbenzyl-dimethyl-alkyl-ammoniumchlorid, Benzoxoniumchlorid (Benzyl-dodecyl-bis-(2-hydroxyethyl)-ammoniumchlorid), Cetrimoniumbromid (N-Hexadecyl-N,N-trimethyl-ammoniumbromid, Di-(C₈-C₁₈)-alkyl-dimethylammoniumchlorid wie z.B. Dioctyl-dimethyl-ammoniumchlorid oder Di-n-decyl-dimethyl-ammoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid (1-Hexadecyl-pyridiniumchlorid) sowie Thiazoliniodid (3-Heptyl-2-(3-heptyl-4-methyl-4-thiazolin-2-yliden-methyl)-4-methyl-thiazoliniumjodid). Von diesen besonders bevorzugt sind Benzethoniumchlorid und Benzalkoniumchlorid.

Die quartären Ammoniumverbindungen werden üblicherweise in Konzentrationen von 0,001 bis 10 %, bevorzugt von 0,005 bis 6 % und besonders bevorzugt von 0,005 bis 3 % eingesetzt. Die Prozentangaben bedeuten % (M/V).

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können zusätzlich zu den quartären Ammoniumverbindungen weitere Substanzen enthalten, die eine Partikelbildung vermeiden können; z.B. Poloxamere, Lecithine, Polyvinylpyrrolidone, Kosolventien, Antioxidantien oder Komplexbildner. Auch diese werden üblicherweise in Konzentrationen von 0,001 bis 20 %, bevorzugt von 0,01 bis 10 % und besonders bevorzugt von 0,05 bis 3 % eingesetzt. Die Prozentangaben bedeuten % (M/V).

Die flüssigen Formulierungen können Substanzen enthalten, welche die lokale Verträglichkeit bei Applikation verbessern. Als Beispiele seien genannt: Radikalfänger oder Antioxidantien wie z.B. Vitamin E, wasserlösliche Vitamin E-Ester oder Vitamin C, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Cysteamin, Cystein, Glutathion, Thioglykol, Thiomilchsäure, Natriumdisulfid oder auch Acetylcystein. Komplexbildner wie z.B. Cyclodextrine (z. B. Hydroxypropyl-Cyclodextrin), Natrium-EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure), Polyvinylpyrrolidon, Dexpanthenol, Salze von Fettsäuren wie z.B. Natriumcaprylat, Salze mehrwertiger Metallkationen (z. B. Me²⁺ bzw. Me³⁺), insbesondere der Erdalkalimetalle und hier insbesondere das Magnesium in seinen Salzformen, Aminosäuren und hierunter besonders Arginin oder Lysin, Poloxamere, Poloxamine, Kosolventien wie z.B. n-Butanol, Glycerin, Polyethylenglykol, Propylenglykol oder Dimethylacetamid, Dextrane, Kreatin, Kreatinin, Säuren wie z.B. die Gluconolactonsäure, Milchsäure, Embonsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Schleimsäure oder Hyaluronsäure, Lecithine mit einem Gehalt an Phosphatidylcholin von 70-100 % aus Soja oder Hühnereiweiß. Von den vorstehend genannten Substanzen werden bevorzugt die Salze mehrwertiger Metallkationen eingesetzt, und zwar bevorzugt die Erdalkalimetallsalze insbesondere Magnesiumsalze.

Substanzen, die die Verträglichkeit verbessern, sind üblicherweise in Konzentrationen von 0,05 bis 10 %, bevorzugt mit 0,1 bis 8 % und besonders bevorzugt mit 0,5 bis 5 % eingesetzt. Die Prozentangaben bedeuten % (M/V).

Als Solvens kann die flüssige Formulierung Wasser oder wassermischbare Substanzen enthalten. Als Beispiele seien genannt Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykole, verträgliche Alkohole wie Ethanol, Benzylalkohol oder n-Butanol, Ethyllactat, Ethylacetat, Triacetin, N-Methylpyrrolidon, Propylencarbonat, Glycofurol, Dimethylacetamid, 2-Pyrrolidon, Isopropylidenglycerol, oder Glycerinformal. Kombinationen der Solventien sind ebenfalls denkbar. Bevorzugt sind Formulierungen auf Wasserbasis, in denen selbstverständlich weitere Solventien und Kosolventien enthalten sein können.

Als Solvens kann die flüssige Formulierung außer Wasser oder wassermischbaren Substanzen auch Öle in Form einer Emulsion enthalten. Hierunter seien die pflanzlichen, tierischen und synthetischen Öle wie Baumwollsaamenöl, Sesamöl, Sojaöl, Mittelkettige Triglyceride einer Kettenlänge von C₁₂-C₁₈, Propylenglykoloctanoat-decanoat oder auch Paraffin genannt.

Das Solvenz ist üblicherweise in Konzentrationen von bis zu 98,5 %, bevorzugt bis zu 97% besonders bevorzugt bis zu 96,5% enthalten. In der Regel liegen die Konzentrationen des Solvenz über 50 %, bevorzugt über 60%, besonders bevorzugt über 70%. Die Prozentangaben bedeuten % (M/V).

Die erfindungsgemäßen Formulierungen können auch Kosolventien enthalten, und zwar bevorzugt dann wenn die Formulierungen Wasser enthalten; die Kosolventien können die Löslichkeit bestimmter Formulierungsbestandteile verbessern. Die Kosolventien werden üblicherweise in Anteilen von 1 bis 10 % bevorzugt von 3 bis 8 % eingesetzt (Prozentangaben jeweils M/V). Als Kosolventien seien beispielsweise genannt: Pharmazeutisch verträgliche Alkohole, Dimethylsulfoxid, Ethyllactat, Ethylacetat, Triacetin, N-Methylpyrrolidon, Propylencarbonat, Propylenglykol, Glycofurol, Dimethylacetamid, 2-Pyrrolidon, Isopropylidenglycerol, Glycerinformal, Glycerin und Polyethylenglykole. Als Kosolvenz eignen sich insbesondere pharmazeutisch verträgliche Alkohole, wie z. B. Ethanol, Benzylalkohol oder n-Butanol. Auch Mischungen der vorstehend genannten Lösungsmittel können als Kosolvenz eingesetzt werden.

Konservierungsmittel können in der flüssigen Formulierung enthalten sein. Die oben genannten quartären Ammoniumverbindungen haben in der Regel konservierende Wirkung, z. B. Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid oder Cetylpyridiniumchlorid. Als Beispiele für weitere verwendbare Konservierungsmittel seien genannt: Aliphatische Alkohole wie Benzylalkohol, Ethanol, n-Butanol, Phenol, Cresole, Chlorbutanol, para-Hydroxybenzoesäureester (insbesondere

die Methyl- und Propylester), Salze oder die freien Säuren der Carbonsäuren, wie Sorbinsäure, Benzoessäure, Milchsäure oder Propionsäure.

Je nach Art der Formulierung und Applikationsform können die erfindungsgemäßen Arzneimittel weitere übliche, pharmazeutisch verträgliche Zusatz- und Hilfsstoffe enthalten. Als Beispiele seien

5

10

15

- Antioxidantien wie zum Beispiel Sulfite (Na-sulfit, Na-metabisulfit), organische Sulfide (Cystin, Cystein, Cysteamin, Methionin, Thioglycerol, Thioglykolsäure, Thiomilchsäure) Phenole (Tocopherole, wie auch Vitamin E und Vitamin-E-TPGS (d-alpha-Tocopherylpolyethylenglykol-1000-succinat)), Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Octyl- und Dodecylgallat), organische Säuren (Ascorbinsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure) und deren Salze und Ester
- Netzmittel wie zum Beispiel Fettsäuresalze, Fettalkylsulfate, Fettalkylsulfonate, lineare Alkylbenzolsulfonate, Fettalkylpolyethylen-glykoethersulfate, Fettalkylpolyethylenglykol-ether, Alkylphenolpolyethylenglykoether, Alkylpolyglykoside, Fettsäure-N-methylglucamide, Polysorbate, Sorbitanfettsäureester und Poloxamere.
- Substanzen zur Isotonisierung wie z.B. Natriumchlorid, Glucose oder Glycerin.
- Pharmazeutisch akzeptable Farbstoffe wie zum Beispiel Eisenoxide, Carotinoide, etc.

Der pH-Wert der flüssigen Formulierungen beträgt 2-11, bevorzugt 3-8 und besonders bevorzugt 4-7,6.

20

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können hergestellt werden, indem das Fluorchinolon in dem Solvens dispergiert wird, die Substanzen zur Verbesserung der Verträglichkeit und gegebenenfalls zur Vermeidung von Partikelbildung ebenfalls ergänzt werden. Kosolventien sowie weitere Inhaltsstoffe wie z.B. Konservierungsstoffe können bereits dem Solvens zugegeben oder später zugemischt werden.

25

Alternativ können Kosolventien, Konservierungsmittel, Substanzen die die Verträglichkeit oder Partikelbildung beeinflussen auch zunächst im Solvens gelöst werden und anschließend erst das Fluorchinolon ergänzt werden.

30

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen eignen sich generell für die Anwendung bei Mensch und Tier. Bevorzugt werden sie in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren eingesetzt.

- Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär sowie Vögel wie z.B. Wachteln, Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben und Vogelarten für Heim- und Zoohaltung.
- 5 Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Kaninchen, Affen, Hunde und Katzen.
- Zu den Hobbytieren gehören Kaninchen, Hamster, Ratten, Meerschweinchen, Mäuse, Pferde, Reptilien, entsprechende Vogelarten, Hunde und Katzen.
- 10 Weiterhin seien Fische genannt, und zwar Nutz-, Zucht-, Aquarien- und Zierfische aller Altersstufen, die in Süß- und Salzwasser leben.
- Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Zubereitungen bei Hobbytieren wie Pferden, Kaninchen, Katzen und Hunden, eingesetzt. Insbesondere eignen sie sich für die Anwendung bei Katzen und Hunden.
- 15 Beispiele für bevorzugte Nutztiere sind Rind, Schaf, Schwein, Ziege, Pute und Huhn. Besonders bevorzugte Nutztiere sind Rind und Schwein.
- Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch, metaphylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.
- Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen flüssigen Formulierungen als Lösungen oder Emulsion gegeben, besonders bevorzugt sind homogene Lösungen.
- 20 Die hier beschriebenen Formulierungen können auf verschiedene Arten dem Zielorganismus (Mensch oder Tier) zugeführt werden. Sie können beispielsweise parenteral, insbesondere durch Injektion (z. B. subkutan, intramuskulär, intravenös, intramammär, intraperitoneal), dermal, oral, rectal, vaginal oder nasal appliziert werden, wobei die parenterale Applikation - insbesondere durch Injektion - bevorzugt ist.
- 25 Die Verwendung mit den genannten Substanzen führt zu Arzneimitteln mit guter Löslichkeit des Wirkstoffs und guter Stabilität der Formulierung, insbesondere bezüglich Ausfällungen. Weiterhin zeichnet sich das erfindungsgemäße Arzneimittel durch gute Verträglichkeit und geeignete Serumkinetik bei den genannten verschiedenen Tierspezies insbesondere nach parenteraler Gabe aus.

Beispiele

Die Formulierungen der folgenden Beispiele werden hergestellt, indem die angegebenen Einsatzstoffe in Aqua pro Injektione gemischt oder gelöst werden. Der pH-Wert der Lösungen kann durch Zugabe von Säuren oder Basen eingestellt werden. Die Lösungen zur Injektion werden
5 sterilfiltriert und in geeignete Behältnisse überführt. Pradofloxacin kann als Anhydrat oder als Trihydrat eingesetzt werden; die Zahlenwerte sind jeweils für das Anhydrat berechnet.

(Prozentangaben in Gewichtsprozent bezogen auf das Gesamtvolumen des fertigen Präparats, [M/V]).

Beispiel 1

- 10 1 % Enrofloxacin
3,0 % Magnesiumchloridhexahydrat
0,02 % Benzalkoniumchlorid
quantum satis Kaliumhydroxid
ad 100 % Aqua pro Injektione
- 15 0,5 g Enrofloxacin, 1,5 g Magnesiumchloridhexahydrat und 0,01 g Benzalkoniumchlorid werden in Aqua pro Injektione zu 50 ml gelöst und gegebenenfalls der pH-Wert mit Kaliumhydroxid auf 6,0 eingestellt.

Beispiel 2

- 20 3,0 % Pradofloxacin (Trihydrat)
3,0 % Magnesiumchloridhexahydrat
0,02 % Benzalkoniumchlorid
quantum satis Natriumhydroxid
ad 100 % Aqua pro Injektione
- 25 1,5 g Pradofloxacin (als reines Pradofloxacin berechnet, als Trihydrat eingesetzt), 1,5 g Magnesiumchloridhexahydrat und 0,01 g Benzalkoniumchlorid werden in Aqua pro Injektione zu 50 ml gelöst und gegebenenfalls der pH-Wert mit Natriumhydroxid auf 6,0 eingestellt.

Beispiel 3

- 30 1,5 % Pradofloxacin
3 % Magnesiumchloridhexahydrat
0,01 % Benzethoniumchlorid

ad 100 % Aqua pro Injektione

0,75 g Pradofloxacin, 1,5 g Magnesiumchloridhexahydrat und 0,005 g Benzethoniumchlorid werden in Aqua pro Injektione zu 50 ml gelöst und gegebenenfalls der pH-Wert mit Natriumhydroxid auf 6,0 eingestellt.

5 Beispiel 4

1,5 % Pradofloxacin (Trihydrat)

3 % Magnesiumchloridhexahydrat

0,02 % Benzalkoniumchlorid

ad 100 % Aqua pro Injektione

10 0,75 g Pradofloxacin (als reines Pradofloxacin berechnet, als Trihydrat eingesetzt), 1,5 g Magnesiumchloridhexahydrat und 0,01 g Benzalkoniumchlorid werden in Aqua pro Injektione zu 50 ml gelöst und gegebenenfalls der pH-Wert mit Natriumhydroxid auf 6,0 eingestellt.

Beispiel 5

5 % Pradofloxacin (Trihydrat)

15 0,02 % Benzalkoniumchlorid

3 % Magnesiumchloridhexahydrat

ad 100 % Aqua pro Injektione

80 g Aqua pro Injektione werden mit 0,02 g Benzalkoniumchlorid und 3 g Magnesiumchloridhexahydrat gemischt. Darin werden 5 g Pradofloxacin (als reines Pradofloxacin berechnet; als Trihydrat eingesetzt) gelöst. Mit den restlichen Aqua pro Injektione wird auf das Endgewicht zu 100 ml und zuvor gegebenenfalls der pH-Wert mit Natriumhydroxid auf 6,0 eingestellt.

Beispiel 6

1,5 % Pradofloxacin (Trihydrat)

0,015 % Benzalkoniumchlorid

25 3 % Magnesiumchloridhexahydrat

ad 100 % Aqua pro Injektione

80 g Aqua pro Injektione werden mit 0,015 g Benzalkoniumchlorid und 3 g Magnesiumchloridhexahydrat gemischt. Darin werden 1,5 g Pradofloxacin (als reines Pradofloxacin berechnet; als Trihydrat eingesetzt) gelöst. Mit dem restlichen Aqua pro Injektione wird auf das Endgewicht zu 100 ml aufgefüllt und zuvor gegebenenfalls der pH-Wert mit Natriumhydroxid auf 6,0 eingestellt.

Beispiel 7

1,5 % Pradofloxacin (Trihydrat)

0,01 % Benzalkoniumchlorid

5 3 % Magnesiumchloridhexahydrat

ad 100 % Aqua pro Injektione

80 g Aqua pro Injektione werden mit 0,01 g Benzalkoniumchlorid und 3 g Magnesiumchloridhexahydrat gemischt. Darin werden 1,5 g Pradofloxacin (als reines Pradofloxacin berechnet; als Trihydrat eingesetzt) gelöst. Mit dem restlichen Aqua pro Injektione wird auf das Endgewicht zu
10 100 ml aufgefüllt und zuvor gegebenenfalls der pH-Wert mit Natriumhydroxid auf 6,0 eingestellt.

Verträglichkeit in vivo

Die hier beschriebenen Formulierungen haben im klinischen Versuch eine verbesserte lokale Verträglichkeit gegenüber anderen Formulierungen gezeigt. Wirkstoffabhängige Gewebeirritationen und Schwellungen an der Injektionsstelle sind in ihrer Ausprägung von der eingesetzten
15 Formulierung abhängig. In der nachfolgenden Tabelle sind ausgewählte Beispiele dazu aufgelistet.

Das angewendete Testsystem besteht aus einer kombinierten Prüfung von lokaler Verträglichkeit initial und über 36 Tage und Serumpharmakokinetik von 0 – 72 h. Jede Formulierung wird an je 6 Tieren der beiden Spezies Hund und Katze nach subkutaner Einfachinjektion getestet. Die
20 Serumproben (n = 11/Tier) werden mittels HPLC auf ihre Substanzkonzentration hin geprüft und die pharmakokinetischen Parameter daraus berechnet. Die lokale Verträglichkeit wird anhand der Parameter Schwellung, Schmerzhaftigkeit, Rötung und Hautirritation/-veränderung visuell und palpatorisch beurteilt.

Tabelle 1. Ausgewählte Ergebnisse der klinischen Prüfung auf lokale Verträglichkeit verschiedener Formulierungen

		Lokale Reaktionen (n)						
Formulierung	(n)	Sofort	Tag 1	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	Tag 36
<u>Katze:</u>								
Bsp. 4	6	0	0	0	0	0	0	0
<u>Hund:</u>								
Bsp. 2	9	0	0	0	0	0	0	0

(n): Anzahl der Tiere

Serumpharmakokinetisches Profil

5 Neben der unterschiedlichen Verträglichkeit, hat die Formulierung auch einen Einfluß auf das serumpharmakokinetische (PK) Profil. Verschiedene Formulierungen weisen deutliche Unterschiede in der Serumkonzentrations-Zeitkurve auf. Bevorzugt werden für Chinolone Kurven mit schneller Absorption, hohen Peakkonzentrationen und langen Eliminationsphasen. Die nach-

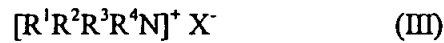
10 stehende Tabelle zeigt das PK-Profil einer erfindungsgemäßen Formulierung. Das verwendete Testsystem ist im Abschnitt „lokale Verträglichkeit“ beschrieben worden.

Tabelle 2. Ergebnisse zur Serumpharmakokinetik

Formulierung	n	PK Parameter (9 mg/kg, SC, Hund)				
		C _{max}	T _{max}	t _{1/2}	AUC _{inf}	AUC _{last}
		(µg/mL)	(hr)	(hr)	(h*µg/mL)	(h*µg/mL)
Bsp. 2	6	3.8	1.5	4.6	31.0	30.7

Patentansprüche

1. Verwendung von quartären Ammoniumverbindungen zur Verhinderung von Ausfällungen von Fluorchinolonen aus ihren Lösungen.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1 einer quartären Ammoniumverbindung der allgemeinen Formel (III):



wobei

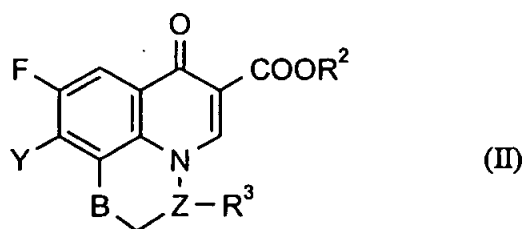
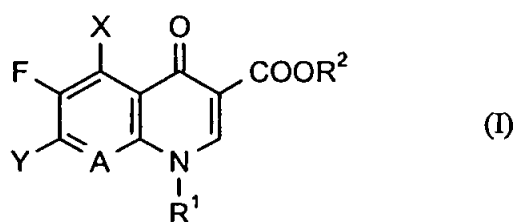
R^1 bis R^4 gleich oder verschieden sind und für C_{1-18} -Alkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Sauerstoff unterbrochen sein kann und mit Hydroxyl oder mit einem gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen oder C_{1-8} -Alkylresten substituierten Arylrest substituiert sein kann, oder

R^1 bis R^4 durch Ringschluß von drei Resten 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Reste, wie z. B. Pyridin oder Thiazolin, bilden, die ihrerseits gegebenenfalls ein oder mehrfach mit C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkenyl substituiert sind, die gegebenenfalls einen Arylrest tragen, der seinerseits mit Halogen, insbesondere Chlor, Amino oder Dimethylamino substituiert sein kann, und

X für Sulfat, Halogenid, insbesondere Chlorid, Bromid oder Iodid, oder ein ähnliches Gegenion steht.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2 einer quartären Ammoniumverbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkyl-dimethyl-benzylammoniumchloride, insbesondere Benzalkoniumchlorid [(C_{8-18}) -Alkyl-dimethyl-benzyl-ammoniumchlorid] oder n -(C_{12} - C_{18})-Alkyl-benzyl-dimethylammoniumchlorid mit durchschnittlichen Molekulargewichten von ca. 380, Benzethoniumchlorid (Diisobutylphenoxyethoxyethyl-dimethylbenzyl-ammoniumchlorid), Dichlorbenzyl-dimethyl-alkyl-ammoniumchlorid, Benzoxoniumchlorid (Benzyl-dodecyl-bis-(2-hydroxyethyl)-ammoniumchlorid), Cetrimoniumbromid (N-Hexadecyl-N,N-trimethyl-ammoniumbromid, Di-(C_8 - C_{18})-alkyl-dimethyl-ammoniumchlorid wie z.B. Dioctyl-dimethyl-ammoniumchlorid oder Di-n-decyl-dimethyl-ammoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid (1-Hexadecyl-pyridiniumchlorid) sowie Thiazoliniodid (3-Heptyl-2-(3-heptyl-4-methyl-4-thiazolin-2-yliden-methyl)-4-methyl-thiazoliniumjodid)

4. Verwendung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche für Lösungen eines Fluorchinolons ausgewählt aus: Ciprofloxacin, Enrofloxacin, Pradofloxacin und Marbofloxacin.
5. Verwendung von quartären Ammoniumverbindungen zur Verhinderung von Ausfällungen von Pradofloxacin aus seinen Lösungen.
- 5 6. Verwendung von quartären Ammoniumverbindungen zur Verhinderung von Ausfällungen von Enrofloxacin aus seinen Lösungen.
7. Arzneimittel enthaltend in gelöster Form:
 - (a) ein Fluorchinolon und
 - (b) eine quartäre Ammoniumverbindung.
- 10 8. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, enthaltend ein Fluorchinolon der Formel (I) oder (II)

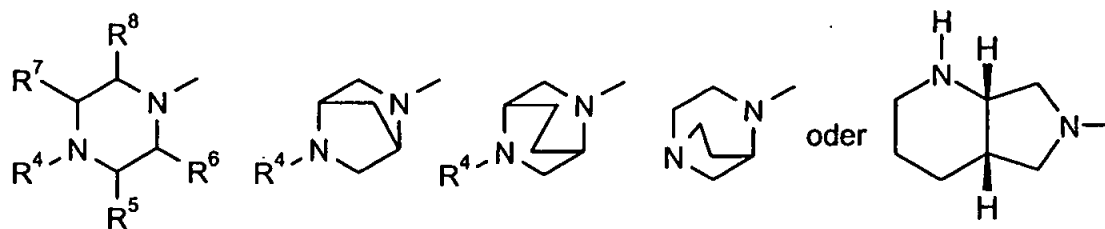


in welchen

X für Wasserstoff, Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, NH₂ steht,

15

Y für Reste der Strukturen



steht, worin

R⁴ für gegebenenfalls durch Hydroxy oder Methoxy substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Cyclopropyl, Acyl mit 1 bis 3 C-Atomen steht,

R⁵ für Wasserstoff, Methyl, Phenyl, Thienyl oder Pyridyl steht,

5 R⁶ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

R⁷ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

R⁸ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

sowie

10 R¹ für einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, 2-Fluorethyl, Methoxy, 4-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl oder Methylamino steht,

R² für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Methoxy oder 2-Methoxyethoxy substituiertes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen sowie Cyclohexyl, Benzyl, 2-Oxopropyl, Phenacyl, Ethoxycarbonylmethyl, Pivaloyloxymethyl steht,

R³ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht und

15 A für Stickstoff, =CH-, =C(Halogen)-, =C(OCH₃)-, =C(CH₃)- oder =C(CN) steht,

B für Sauerstoff, gegebenenfalls durch Methyl oder Phenyl substituiertes =NH oder =CH₂ steht,

Z für =CH- oder =N- steht,

gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes oder Hydrates.

20 9. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 7 oder 8 enthaltend zwei- oder dreiwertige Metall-Kationen.

10. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9 enthaltend Mg²⁺.

11. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 7 bis 10 enthaltend als quartäre Ammoniumverbindung eine Verbindung der Formel (III)

25 $[R^1R^2R^3R^4N]^+ X^-$ (III)

wobei

- 5 R^1 bis R^4 gleich oder verschieden sind und für C_{1-18} -Alkyl stehen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Sauerstoff unterbrochen sein kann und mit Hydroxyl oder mit einem gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen oder C_{1-8} -Alkylresten substituierten Arylrest substituiert sein kann, oder
- 10 R^1 bis R^4 durch Ringschluss von drei Resten 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Reste, wie z. B. Pyridin oder Thiazolin, bilden, die ihrerseits gegebenenfalls ein oder mehrfach mit C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Alkenyl substituiert sind, die gegebenenfalls einen Arylrest tragen, der seinerseits mit Halogen, insbesondere Chlor, Amino oder Dimethylamino substituiert sein kann, und
- X für Sulfat, Halogenid, insbesondere Chlorid, Bromid oder Iodid, oder ein ähnliches Gegenion steht.
12. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 7 bis 11 enthaltend als quartäre Ammonium-
15 verbindung eine Verbindung ausgewählt aus: Alkyl-dimethyl-benzylammoniumchloride, insbesondere Benzalkoniumchlorid $[(C_{8-18})\text{-Alkyl-dimethyl-benzyl-ammoniumchlorid}]$ oder $n\text{-(}C_{12}\text{-}C_{18}\text{)-Alkyl-benzyl-dimethylammoniumchlorid}$ mit durchschnittlichen Molekulargewichten von ca. 380, Benzethoniumchlorid (Diisobutylphenoxyethoxyethyl-dimethyl-benzyl-ammoniumchlorid), Dichlorbenzyl-dimethyl-alkyl-ammoniumchlorid, Benzoxoniumchlorid (Benzyl-dodecyl-bis-(2-hydroxyethyl)-ammoniumchlorid), Cetrimoniumbromid (N-Hexadecyl-N,N-trimethyl-ammoniumbromid, Di-($C_8\text{-}C_{18}$)-alkyl-dimethyl-ammoniumchlorid wie z.B. Dioctyl-dimethyl-ammoniumchlorid oder Di-n-decyl-dimethyl-ammoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid (1-Hexadecyl-pyridiniumchlorid) sowie Thiazoliniodid (3-Heptyl-2-(3-heptyl-4-methyl-4-thiazolin-2-yliden-methyl)-4-methyl-thiazoliniumjodid).
20 25 13. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 7 bis 12, enthaltend als Fluorchinolon Ciprofloxacin, Enrofloxacin, Pradofloxacin oder Marbofloxacin.
14. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 7 bis 13 enthaltend Enrofloxacin.
15. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 7 bis 13 enthaltend Pradofloxacin.
16. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 7 bis 15, zusätzlich enthaltend ein Analgetikum,
30 insbesondere ein NSAID.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/001569

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/00 A61K47/18		
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) 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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/02130 A (MANN GERHARD CHEM PHARM FAB [DE]; BELLMANN GUENTHER [DE]; CLAUS HERZ G) 21 January 1999 (1999-01-21) page 4, paragraph 5; claim 8	1-3, 7, 8, 11, 12
X	WO 00/64429 A (MANN GERHARD CHEM PHARM FAB [DE]; CLAUS HERZ GUDRUN [DE]; KESSLER CHRI) 2 November 2000 (2000-11-02) page 14 - page 15; tables 7, 8	1-4, 7, 8, 11-13
A	WO 2005/018641 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; DAUBE GERT [DE]; EDINGLOH MARKUS [DE]; STEPH) 3 March 2005 (2005-03-03) page 2, line 5 - page 5, line 23 page 9, line 10; claims	1-8, 11-15
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family 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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 June 2007		Date of mailing of the international search report 16/07/2007
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 Couckuyt, Philippe

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/001569

52

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/082658 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; FRAATZ KRISTINE [DE]; MERTIN DIRK [DE]; HEEP) 30 September 2004 (2004-09-30) page 2, line 28 - page 5, line 20 page 9, line 14 - line 15 -----	1-15
A	WO 99/29322 A (UPJOHN CO [US]; BARSUHN KAREN [US]; SU CHING CHIANG [US]; FRANK RODNEY) 17 June 1999 (1999-06-17) cited in the application claims -----	1,7,8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/001569

53

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9902130	A	21-01-1999	AT 209897 T	15-12-2001
			CA 2295061 A1	21-01-1999
			DE 19729879 A1	14-01-1999
			EP 0994693 A2	26-04-2000
			JP 2001509476 T	24-07-2001
			US 6605295 B1	12-08-2003
WO 0064429	A	02-11-2000	AT 284209 T	15-12-2004
			AU 2904700 A	10-11-2000
			DE 19918324 A1	26-10-2000
			EP 1171107 A1	16-01-2002
			ES 2234569 T3	01-07-2005
			HK 1043739 A1	24-03-2005
			PT 1171107 T	31-03-2005
WO 2005018641	A	03-03-2005	AU 2004266452 A1	03-03-2005
			BR PI0413509 A	10-10-2006
			CA 2535637 A1	03-03-2005
			CN 1867335 A	22-11-2006
			DE 10337191 A1	17-03-2005
			EP 1656143 A2	17-05-2006
			JP 2007501819 T	01-02-2007
			KR 20060061353 A	07-06-2006
			MX PA06001597 A	19-05-2006
			US 2007082911 A1	12-04-2007
WO 2004082658	A	30-09-2004	AU 2004222646 A1	30-09-2004
			BR PI0408555 A	21-03-2006
			CA 2519351 A1	30-09-2004
			DE 10312346 A1	30-09-2004
			EP 1608335 A1	28-12-2005
			JP 2006520346 T	07-09-2006
			MX PA05009910 A	04-11-2005
			US 2006034926 A1	16-02-2006
WO 9929322	A	17-06-1999	AU 1796799 A	28-06-1999
			ID 21415 A	10-06-1999
			ZA 9810994 A	01-06-2000

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K9/00 A61K47/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte(r) Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99/02130 A (MANN GERHARD CHEM PHARM FAB [DE]; BELLMANN GUENTHER [DE]; CLAUS HERZ G) 21. Januar 1999 (1999-01-21) Seite 4, Absatz 5; Anspruch 8	1-3,7,8, 11,12
X	WO 00/64429 A (MANN GERHARD CHEM PHARM FAB [DE]; CLAUS HERZ GUDRUN [DE]; KESSLER CHRI) 2. November 2000 (2000-11-02) Seite 14 - Seite 15; Tabellen 7,8	1-4,7,8, 11-13
A	WO 2005/018641 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; DAUBE GERT [DE]; EDINGLOH MARKUS [DE]; STEPH) 3. März 2005 (2005-03-03) Seite 2, Zeile 5 - Seite 5, Zeile 23 Seite 9, Zeile 10; Ansprüche	1-8, 11-15

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

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

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

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

g Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Juni 2007

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16/07/2007

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

Couckuyt, Philippe

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2004/082658 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; FRAATZ KRISTINE [DE]; MERTIN DIRK [DE]; HEEP) 30. September 2004 (2004-09-30) Seite 2, Zeile 28 - Seite 5, Zeile 20 Seite 9, Zeile 14 - Zeile 15 -----	1-15
A	WO 99/29322 A (UPJOHN CO [US]; BARSUHN KAREN [US]; SU CHING CHIANG [US]; FRANK RODNEY) 17. Juni 1999 (1999-06-17) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche -----	1,7,8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/001569

56

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9902130 A	21-01-1999	AT 209897 T CA 2295061 A1 DE 19729879 A1 EP 0994693 A2 JP 2001509476 T US 6605295 B1	15-12-2001 21-01-1999 14-01-1999 26-04-2000 24-07-2001 12-08-2003
WO 0064429 A	02-11-2000	AT 284209 T AU 2904700 A DE 19918324 A1 EP 1171107 A1 ES 2234569 T3 HK 1043739 A1 PT 1171107 T	15-12-2004 10-11-2000 26-10-2000 16-01-2002 01-07-2005 24-03-2005 31-03-2005
WO 2005018641 A	03-03-2005	AU 2004266452 A1 BR PI0413509 A CA 2535637 A1 CN 1867335 A DE 10337191 A1 EP 1656143 A2 JP 2007501819 T KR 20060061353 A MX PA06001597 A US 2007082911 A1	03-03-2005 10-10-2006 03-03-2005 22-11-2006 17-03-2005 17-05-2006 01-02-2007 07-06-2006 19-05-2006 12-04-2007
WO 2004082658 A	30-09-2004	AU 2004222646 A1 BR PI0408555 A CA 2519351 A1 DE 10312346 A1 EP 1608335 A1 JP 2006520346 T MX PA05009910 A US 2006034926 A1	30-09-2004 21-03-2006 30-09-2004 30-09-2004 28-12-2005 07-09-2006 04-11-2005 16-02-2006
WO 9929322 A	17-06-1999	AU 1796799 A ID 21415 A ZA 9810994 A	28-06-1999 10-06-1999 01-06-2000

57

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER ANIMAL HEALTH GMBH
Law and Patents
Patents and Licensing
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year)
20 August 2008 (20.08.2008)

Applicant's or agent's file reference
BHC041317-WO

International application No.
PCT/EP2007/001569

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
23 February 2007 (23.02.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
BAYER HEALTHCARE AG
51368 Leverkusen
Germany

State of Nationality
DE State of Residence
DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
BAYER ANIMAL HEALTH GMBH
51368 Leverkusen
Germany

State of Nationality
DE State of Residence
DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The above change is to be recorded also in respect of the common representative, as indicated in the addressee box at the top of this form.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Blanc Veronique

e-mail Veronique.Blanc@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 96 66

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/306 (July 2008)

I/DRHLY4AY2

MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN FLUOROQUINOLONAS

La invención se refiere al uso de compuestos de amonio cuaternario para impedir precipitaciones de fluoroquinolonas a partir de sus soluciones, así como a medicamentos estables aceptables, particularmente adecuados para aplicación parenteral, que contienen una fluoroquinolona y un compuesto de amonio cuaternario en forma disuelta.

Existe una extensa investigación en el campo de la solubilización de fluoroquinolonas antibióticas eficaces. Así, se describen en el documento DE-OS-3.831.514 soluciones con quinolonas mediante el uso de iones metálicos, particularmente iones de calcio. Se describe también una solubilidad mejorada de quinolonas en el documento JP 02-264724, así como en M. Nakano, M. Yamamoto, T. Arita en Chem. Pharm. Bull., "Interactions of Aluminium, Magnesium and Calcium ions with Nalidixic acid", 26(5), 1505-1510 (1978) mediante el uso de iones metálicos, particularmente de iones de magnesio. En el documento EP-A 507.851, se describen complejos de quinolonas con iones metálicos así como ácidos; en estos complejos, debe mejorarse la solubilidad de las quinolonas. La solubilidad mejorada de una fluoroquinolona está motivada por la adición de iones metálicos así como codisolventes en el documento US 5811130. La aceptabilidad de estos complejos se representa en terneros. Se describen también complejos de quinolonas con iones metálicos y especialmente con iones de magnesio en el documento WO 99/29322, mediante los que debe alcanzarse una mejor solubilidad de las quinolonas. Los complejos aquí descritos se describen como bien aceptables y estables al almacenamiento, habiéndose analizado la aceptabilidad en terneros y ratas.

Las soluciones con fines farmacéuticos deben estar exentas de precipitaciones. En soluciones que se destinan a la administración parenteral, esto es especialmente importante y tampoco son aceptables las precipitaciones a pequeña escala, designadas como formación de partículas. Esto es válido para la entera duración de conservación de un producto usado farmacéuticamente. Existen por tanto muchas publicaciones sobre el tema de evitar la formación de partículas por la respectiva precipitación de medicamentos a partir de soluciones. Por ejemplo, se describe en el documento WO 98/18492 la evitación de la formación de partículas en soluciones con cefalosporinas mediante el uso de fosfolípidos.

En el documento EP-A 287.926 se describe especialmente para la síntesis de fluoroquinolonas un procedimiento de purificación detallado, con el que no resulta la formación de partículas en la preparación de soluciones (de inyección).

Igualmente, se describe en el documento WO 01/10408 que debe usarse para la preparación de soluciones de inyección un ingrediente de fluoroquinolona con una proporción especialmente baja de impurezas de iones metálicos para garantizar que las soluciones permanecen exentas de partículas.

Representa igualmente un recurso frecuentemente elegido para el problema de la formación de partículas, por ejemplo, la liofilización de soluciones.

Es conocido en general que las sustancias tensioactivas no son bien aceptables en toma parenteral. Esto se atribuye, entre otras cosas, a la afinidad de las sustancias tensioactivas por componentes de las paredes celulares. Las

sustancias tensioactivas con una afinidad especialmente pronunciada por paredes celulares se utilizan, entre otros, también como agentes desinfectantes o conservantes. Esto es válido también para conservantes del grupo de compuestos de amonio cuaternario como, por ejemplo, cloruro de benzalconio.

5 Es igualmente conocido en general que el grupo de compuestos de amonio cuaternario es irritante de piel y mucosa. Así, K.H. Wallhäuser describe (en "Praxis der Sterilisation, Desinfektion-Konservierung", Thieme Verlag, 1995, 5ª edición, pág. 586-598) el efecto irritante de la piel del cloruro de benzalconio sobre piel de conejo sano; también se describe la formación de dermatitis en
10 ratones (J. Amer. Vet. Med. Ass. 1972, 161(6), 652-655. "Dermatitis and death in mice accidentally exposed to quaternary ammonium disinfectants"). En J. Gen. Microbiol., 1967, 48(3), 391-400 ("Effects of organic cations on the gram-negative cell wall and their bactericidal activity with EDTA and surface active agents"), se expone el mecanismo del efecto de los compuestos de amonio
15 cuaternario, en el que se describe explícitamente la interacción con las membranas celulares y la elevación resultante de ello de la permeabilidad para otras sustancias.

Se describe ciertamente en principio en la bibliografía la mejora de la solubilidad de fluoroquinolonas mediante la adición de iones metálicos como,
20 por ejemplo, iones de magnesio o iones de calcio. No obstante, las soluciones de fluoroquinolonas muestran en algunos casos en el almacenamiento las conocidas precipitaciones en forma de formaciones de partículas. Esto sucede también usando las sustancias habituales generales para evitar precipitaciones o cristalizaciones. Así, no se elimina la formación de partículas en soluciones
25 de pradofloxacino, por ejemplo, mediante el uso de los codisolventes descritos

en el documento US 5.811.130 ni tampoco mediante formulaciones que contienen ácido como se describen en el documento EP-A 507.851.

Además, las formulaciones de fluoroquinolonas no son igualmente bien compatibles en las distintas especies animales de modo que, a partir de una
5 compatibilidad que se haya reseñado en terneros, no puede suponerse una compatibilidad, por ejemplo, en cerdos o perros ni gatos. Esto es válido también para el caso inverso; las soluciones de inyección que son compatibles en perros no son necesariamente compatibles en gatos o terneros.

Al contrario que para el campo de los animales útiles (por ejemplo
10 vacas), además de los resultados locales objetivos, es crítica la valoración de la tolerancia local de soluciones de inyección en mascotas (por ejemplo perros o gatos). Así, la aceptación del dueño del animal frente a inaceptabilidades locales ligeras (por ejemplo, hinchazones, dolor) en el campo de las mascotas es claramente menor que en el campo de los animales útiles. Además, las
15 variantes de cría encontradas en el campo de las mascotas reaccionan a menudo con especial sensibilidad a las inyecciones subcutáneas en comparación con los animales útiles. Aquí han de citarse especialmente los gatos como una especie animal muy sensible. Por tanto, no es sorprendente que la mayoría de las soluciones de inyección con fluoroquinolonas no estén
20 disponibles para perros o gatos entre otras cosas debido a la falta de compatibilidad.

Para configurar la compatibilidad lo mejor posible, se recomienda mantener el valor de pH de las soluciones lo más neutro posible (aprox. 7,4), lo que sin embargo perjudica la solubilidad de las fluoroquinolonas, ya que éstas
25 tienen generalmente a pH neutro una solubilidad especialmente baja. Esto es

válido particularmente para los sistemas acuosos usados preferiblemente en quinolonas en los que, debido a la mala solubilidad de las quinolonas a valores de pH alrededor del punto neutro, se recurre a aditivos como codisolventes. En el intervalo de pH neutro, se observa frecuentemente la formación de partículas de la forma betaína de las fluoroquinolonas, por lo que las soluciones, aunque ya deberían ser compatibles, a menudo no son almacenables entonces largo tiempo y esto da lugar a la formación de partículas. Esto impide en la práctica, por ejemplo, eludir los productos liofilizados. Pero los productos liofilizados son laboriosos de manejar en la práctica y la solución reconstituida presenta generalmente una corta vida de almacenamiento (por ejemplo, 4 semanas) después de la reconstitución o debe desecharse directamente debido a la posible formación de partículas. Es decir, dichos productos tienen claras desventajas frente a una solución de inyección lista aplicable directamente.

Es por tanto una ventaja una solución lista para uso como solución de inyección, también designada como formulación "ready to use". Además, es necesario que después de la administración, como se describe también en el documento WO 99/29322, la fluoroquinolona pase en la cantidad correspondiente al suero. Tampoco esto es evidente con formulaciones inyectables de fluoroquinolonas, y puede depender igualmente de la especie animal respectiva.

Se ha encontrado una posibilidad de mantener en solución fluoroquinolonas con aditivos farmacéuticamente aceptables. Así, pueden proporcionarse formulaciones con fluoroquinolonas aplicables directamente (ready to use) que contienen una concentración suficiente de fluoroquinolona, que son bien compatibles localmente después de administración parenteral a

distintas especies animales, que son estables en condiciones de almacenamiento farmacéutico, así como que están exentas de formación de partículas y presentan un perfil cinético sérico ventajoso.

La invención se refiere:

- 5 Al uso de compuestos de amonio cuaternario para impedir las precipitaciones de fluoroquinolonas a partir de sus soluciones.

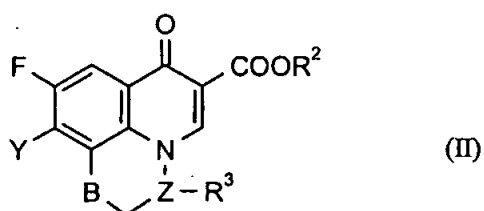
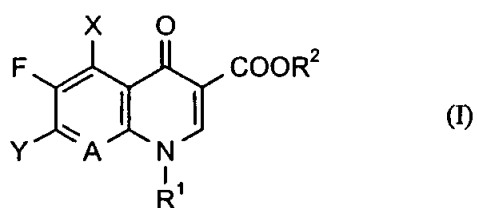
La invención se refiere también:

A un medicamento que contiene en forma disuelta:

- 10 (a) una fluoroquinolona eventualmente en forma de una sal farmacéuticamente utilizable, y
(b) un compuesto de amonio cuaternario.

Las fluoroquinolonas son compuestos como los dados a conocer, entre otros, en los siguientes documentos: US 4.670.444 (Bayer AG), US 4.472.405 (Riker Labs), US 4.730.000 (Abbott), US 4.861.779 (Pfizer), US 4.382.892 (Daiichi), US 4.704.459 (Toyama); se citan como ejemplos concretos:
15 benofloxacin, binfloxacin, cinoxacin, ciprofloxacino, danofloxacin, difloxacin, enoxacin, enrofloxacin, fleroxacin, ibafloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, marbofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, orbifloxacin, pefloxacin, temafloxacin, tosufloxacin, sarafloxacin,
20 esparfloxacin.

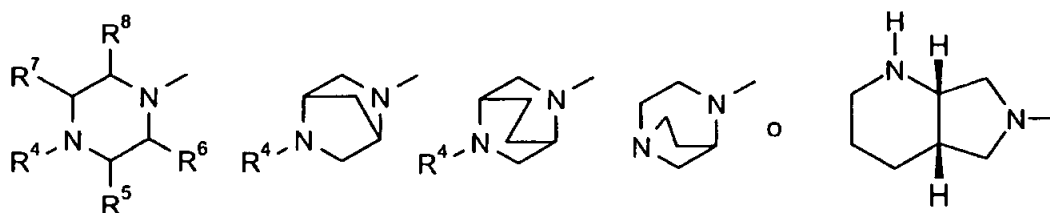
Son un grupo preferido de fluoroquinolonas las de fórmulas (I) o (II):



en las que

X representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, NH₂,

Y representa restos de estructuras



5

en las que

R⁴ representa alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada eventualmente sustituido con hidroxilo o metoxi, ciclopropilo, acilo de 1 a 3 átomos de C,

10 R⁵ representa hidrógeno, metilo, fenilo, tienilo o piridilo;

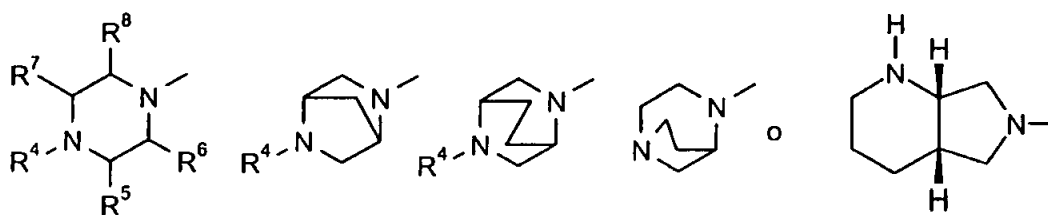
R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

así como

- R¹ representa un resto alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, ciclopropilo, 2-fluoroetilo, metoxi, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo o metilamino,
- R² representa hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono eventualmente sustituido con metoxi o 2-metoxietoxi, así como
- 5 ciclohexilo, bencilo, 2-oxopropilo, fenacilo, etoxycarbonilmetilo, pivaloiloximetilo,
- R³ representa hidrógeno, metilo o etilo, y
- A representa nitrógeno, =CH-, =C(halógeno)-, =C(OCH₃)- =C(CH₃)- o =C(CN),
- 10 B representa oxígeno, =NH o =CH₂ eventualmente sustituidos con metilo o fenilo,
- Z representa =CH- o =N-,
- y sus sales e hidratos farmacéuticamente utilizables.
- Se prefieren compuestos de fórmula (I)
- 15 en la que
- A representa =CH- o =C-CN,
- R¹ representa alquilo C₁₋₃ eventualmente sustituido con halógeno o ciclopropilo,
- R² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,
- 20 Y representa restos de estructuras



en las que

R^4 representa alquilo C_{1-3} de cadena lineal o ramificada eventualmente sustituido con hidroxilo, oxalquilo de 1 a 4 átomos de C,

R^5 representa hidrógeno, metilo o fenilo,

5 R^6 representa hidrógeno o metilo,

R^7 representa hidrógeno o metilo,

R^8 representa hidrógeno o metilo,

y sus hidratos y sales farmacéuticamente utilizables.

Se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I)

10 en la que

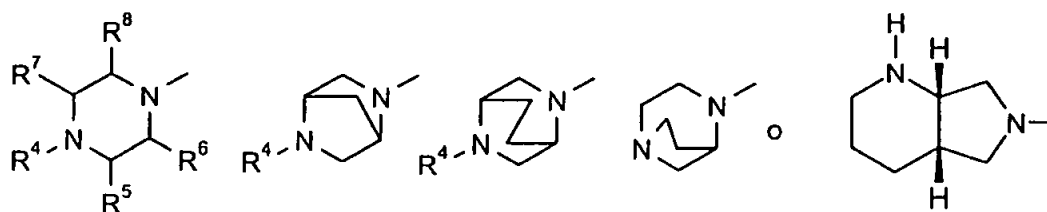
A representa $=CH-$ o $=C-CN$,

R^1 representa ciclopropilo,

R^2 representa hidrógeno, metilo o etilo,

Y representa restos de estructuras

15



en las que

R^4 representa metilo, etilo eventualmente sustituido con hidroxilo,

R^5 representa hidrógeno o metilo,

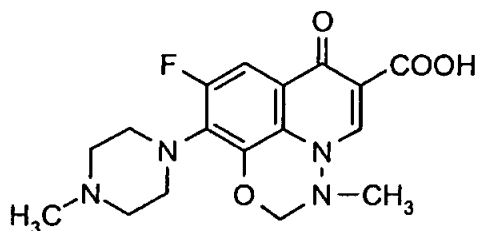
R^6 representa hidrógeno,

20 R^7 representa hidrógeno o metilo,

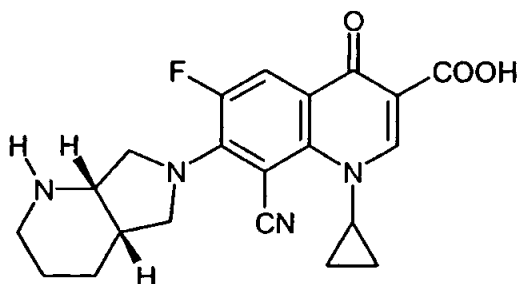
R^8 representa hidrógeno,

y sus sales e hidratos farmacéuticamente utilizables.

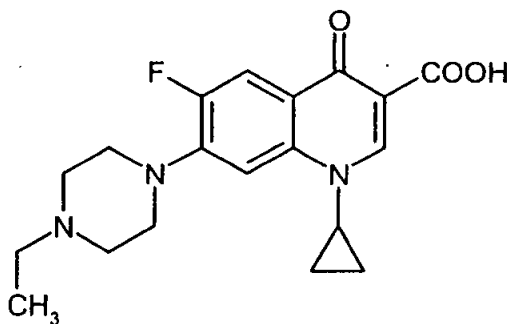
Se cita como ejemplo preferido de fluoroquinolona de fórmula (II) el marbofloxacino:



Se citan como fluoroquinolonas especialmente preferidas los
5 compuestos descritos en el documento WO 97/31001, particularmente ácido 8-
ciano-1-ciclopropil-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-il)-6-fluoro-1,4-
dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (pradofloxacino) de fórmula



Además, se utiliza con especial preferencia enrofloxacino: ácido 1-
10 ciclopropil-7-(4-etil-1-piperazinil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico



Es igualmente concebible el uso del principio activo ciprofloxacino

68

utilizado por otro lado en medicina humana.

Las fluoroquinolonas pueden presentarse en forma de su racemato o en formas enantioméricas. Pueden utilizarse según la invención tanto los enantiómeros puros como sus mezclas.

- 5 Se tienen en cuenta como sales las sales de adición de ácido y sales básicas farmacéuticamente utilizables.

- Ha de entenderse como sales farmacéuticamente utilizables, por ejemplo, las sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido galacturónico, ácido glucónico, ácido embónico, ácido glutámico o ácido aspártico. Además, los compuestos según la invención pueden unirse a intercambiadores iónicos ácidos o básicos. Se citan como sales básicas farmacéuticamente utilizables las sales alcalinas, por ejemplo, las sales de sodio o potasio, las sales alcalinotérreas, por ejemplo, las sales de magnesio o calcio, las sales de cinc, las sales de plata y las sales de guanidinio.
- 10
15

Se entiende por hidratos tanto los hidratos de fluoroquinolonas mismos como los hidratos de sus sales. Se cita como ejemplo el pradofloxacino, que forma un trihidrato estable (véase el documento WO 2005/097789).

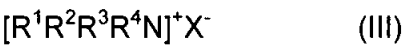
- 20 Las fluoroquinolonas pueden formar distintas modificaciones cristalinas como sólido según las circunstancias. Son ventajosas para el medicamento de la presente invención aquellas modificaciones que tienen las correspondientes propiedades de solubilidad.

- En los medicamentos según la invención, se utiliza la fluoroquinolona para animales con un peso corporal de hasta aprox. 80 kg típicamente en una
- 25

proporción de 0,1 a 15%, preferiblemente 0,5 a 15% y con especial preferencia 1 a 15%. En animales con un peso corporal a partir de aprox. 80 kg, se utiliza la fluoroquinolona típicamente en una proporción de 1 a 30%, preferiblemente 3 a 25%, y con especial preferencia 4 a 20%. Aquí y a continuación, a menos que
5 se indique otra cosa, se entiende por datos porcentuales el porcentaje (m/v). Esto significa: masa de sustancia respectiva en gramos por 100 ml de solución lista.

Los medicamentos según la invención pueden contener otros principios activos adecuados como, por ejemplo, analgésicos, particularmente AINE
10 (sustancias antiinflamatorias no esteroideas). Dichos AINE pueden ser: meloxicam, flunixinina, ketoprofeno, carprofeno, metamizol o ácido (acetil)salicílico.

Los compuestos de amonio cuaternario en el sentido de esta invención son compuestos de amonio orgánicos habituales que presentan sustituyente
15 apolares y pueden tener distintos contraiones como, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro o fluoruro. Se prefieren aquellos compuestos de fórmula general (III):



en la que

20 R¹ a R⁴ son iguales o distintos y representan alquilo C₁₋₁₈ que puede estar eventualmente interrumpido una o varias veces con oxígeno y puede estar sustituido con hidroxilo o con un resto arilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o restos alquilo C₁₋₈, o

25 R¹ a R⁴ forman mediante cierre de anillo de tres restos

heterocíclicos de 5 ó 6 miembros como, por ejemplo, piridina o tiazolina, que están a su vez eventualmente sustituidos una o varias veces con alquilo C_{1-4} o alqueno C_{1-4} , que portan eventualmente un resto arilo que puede estar sustituido a su vez con halógeno, particularmente cloro, amino o dimetilamino, y

5 X representa sulfato, halogenuro, particularmente cloruro, bromuro o yoduro, o un contraión similar.

Al menos uno de los restos R^1 a R^4 presenta preferiblemente una longitud de cadena de 8 a 18, con especial preferencia 12 a 16 átomos de C.

10 Arilo representa preferiblemente un resto fenilo que está sustituido eventualmente con 1 ó 2 restos seleccionados de halógeno, particularmente cloro y alquilo C_{1-8} .

Son ejemplos cloruros de alquildimetilbencilamonio, particularmente cloruro de benzalconio [cloruro de alquil C_{8-18} -dimetilbencilamonio] o cloruro de

15 n-alquil C_{12-18} -bencildimetilamonio con pesos moleculares medios de aprox. 380, cloruro de bencetonio (cloruro de diisobutilfenoxietoxietildimetilbencilamonio), cloruro de diclorobencildimetilalquilamonio, cloruro de benzoxonio (cloruro de bencildodecilbis-(2-hidroxietil)amonio), bromuro de cetrimonio (bromuro de *N*-hexadecil-*N,N*-trimetilamonio), cloruro de dialquil C_{8-18} -dimetilamonio como, por ejemplo, cloruro de dioctildimetilamonio o cloruro de

20 di-*n*-decildimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio (cloruro de 1-hexadecilpiridinio), así como yoduro de tiazolina (yoduro de 3-heptil-2-(3-heptil-4-metil-4-tiazolin-2-ilidenmetil)-4-metiltiazolinio). De éstos, son especialmente preferidos cloruro de bencetonio y cloruro de benzalconio.

25 Los compuestos de amonio cuaternario se utilizan habitualmente a

concentraciones de 0,001 a 10%, preferiblemente de 0,005 a 6%, y con especial preferencia de 0,005 a 3%. Los datos porcentuales significan % (p/v).

Los medicamentos según la invención pueden contener adicionalmente a los compuestos de amonio cuaternario otras sustancias que pueden evitar la formación de partículas: por ejemplo, poloxámeros, lecitinas, polivinilpirrolidona, codisolventes, antioxidantes o formadores de complejos. También éstos se utilizan habitualmente a concentraciones de 0,001 a 20%, preferiblemente de 0,01 a 10% y con especial preferencia de 0,05 a 3%. Los datos porcentuales significan % (m/v).

10 Las formulaciones líquidas pueden contener sustancias que mejoren la compatibilidad local en la administración. Se citan como ejemplos: captadores de radicales o antioxidantes como, por ejemplo, vitamina E, éster de vitamina E soluble en agua o vitamina C, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, cisteamina, cisteína, glutatión, tioglicol, ácido tioláctico, disulfuro de sodio o también
15 acetilcisteína, formadores de complejo como, por ejemplo, ciclodextrinas (por ejemplo, hidroxipropilciclodextrina), EDTA de sodio (ácido etilendiaminotetraacético), polivinilpirrolidona, dexpantenol, sales de ácidos grasos como, por ejemplo, caprilato de sodio, sales de cationes metálicos polivalentes (por ejemplo, Me^{2+} o Me^{3+}), particularmente de metales
20 alcalinotérreos y aquí particularmente el magnesio en su formas salinas, aminoácidos y entre ellos especialmente arginina o lisina, poloxámeros, poloxaminas, codisolventes como, por ejemplo, n-butanol, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol o dimetilacetamida, dextrano, creatina, creatinina, ácidos como, por ejemplo, ácido gluconoláctónico, ácido láctico, ácido
25 embónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido mónico o ácido hialurónico,

lecitinas con un contenido de fosfatidilcolina de 70-100% de soja o clara de huevo de gallina. De las sustancias anteriormente citadas, se utilizan preferiblemente las sales de cationes metálicos polifuncionales, a saber, preferiblemente las sales de metales alcalinotérreos, particularmente sales de
5 magnesio.

Las sustancias que mejoran la compatibilidad se utilizan habitualmente a concentraciones de 0,05 a 10%, preferiblemente de 0,1 a 8% y con especial preferencia de 0,5 a 5%. Los datos porcentuales significan % (m/v).

La formulación líquida puede contener como disolvente agua o
10 sustancias miscibles con agua. Se citan como ejemplos glicerina, propilenglicol, polietilenglicoles, alcoholes compatibles como etanol, alcohol bencílico o n-butanol, lactato de etilo, acetato de etilo, triacetina, *N*-metilpirrolidona, carbonato de propileno, glicofurol, dimetilacetamida, 2-pirrolidona, isopropilidenglicerol o glicerolformal. Son igualmente concebibles
15 combinaciones de disolventes. Se prefieren formulaciones basadas en agua en las que por supuesto pueden estar contenidos otros disolventes y codisolventes.

La formulación líquida puede contener como disolvente, además de agua o sustancias miscibles con agua, también aceites en forma de una
20 emulsión. Entre ellos se citan los aceites vegetales, animales y sintéticos como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja, triglicéridos de cadena media de una longitud de cadena de C₁₂₋₁₈, octanoato-decanoato de propilenglicol o también parafina.

El disolvente está contenido habitualmente en concentraciones de hasta
25 98,5%, preferiblemente hasta 97%, con especial preferencia hasta 96,5%.

Generalmente, las concentraciones de disolvente se encuentran por encima de 50%, preferiblemente por encima de 60%, con especial preferencia por encima de 70%. Los datos porcentuales significan % (m/v).

Las formulaciones según la invención pueden contener también
5 codisolventes, a saber, preferiblemente entonces cuando las formulaciones contienen agua; los codisolventes pueden mejorar la solubilidad de determinados componentes de formulación. Los codisolventes se utilizan habitualmente en proporciones de 1 a 10%, preferiblemente de 3 a 8% (datos porcentuales respectivamente en m/v). Se citan como codisolventes, por
10 ejemplo, alcoholes farmacéuticamente compatibles, dimetilsulfóxido, lactato de etilo, acetato de etilo, triacetina, *N*-metilpirrolidona, carbonato de propileno, propilenglicol, glicofurol, dimetilacetamida, 2-pirrolidona, isopropilidenglicerol, glicerolformal, glicerina y polietilenglicoles. Son particularmente adecuados como codisolventes alcoholes farmacéuticamente compatibles como, por
15 ejemplo, etanol, alcohol bencílico o *n*-butanol. También pueden utilizarse como codisolvente mezclas de los disolventes anteriormente citados.

Pueden estar contenidos conservantes en la formulación líquida. Los compuestos de amonio cuaternario anteriormente citados tienen generalmente efecto conservante, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio
20 o cloruro de cetilpiridinio. Se citan como ejemplos de otros conservantes utilizables: alcoholes alifáticos como alcohol bencílico, etanol, *n*-butanol, fenol, cresoles, clorobutanol, ésteres del ácido para-hidroxibenzoico (particularmente el éster metílico y propílico), sales o los ácidos libres de ácidos carboxílicos como ácido sórbico, ácido láctico o ácido propiónico.

25 Según el tipo de formulación y forma de administración, los

medicamentos según la invención pueden contener aditivos y coadyuvantes farmacéuticamente compatibles. Se citan como ejemplos:

- antioxidantes como, por ejemplo, sulfitos (sulfito de sodio, metabisulfito de sodio), sulfuros orgánicos (cistina, cisteína, cisteamina, metionina, tioglicerol, ácido tioglicólico, ácido tioláctico), fenoles (tocoferoles, como también vitamina E y vitamina E-TPGS (succinato de d-alfa-tocoferilpolietilenglicol 1000)), butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de octilo y dodecilo), ácidos orgánicos (ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico) y sus sales y ésteres;
- humectantes como, por ejemplo, sales de ácidos grasos, alquilsulfatos grasos, alquilsulfonatos grasos, alquilbencenosulfonatos lineales, alquilpolietilenglicoléter sulfatos grasos, alquilpolietilenglicoléteres grasos, alquilfenolpolietilenglicoléteres, alquilpoliglicósidos, *N*-metilglucamidas de ácido graso, polisorbatos, ésteres de ácido graso de sorbitán y poloxámeros;
- sustancias para la isotonización como, por ejemplo, cloruro de sodio, glucosa o glicerina;
- colorantes farmacéuticamente aceptables como, por ejemplo, óxidos de hierro, carotinoides, etc.

El valor de pH de las formulaciones líquidas asciende a 2-11, preferiblemente a 3-8 y con especial preferencia a 4-7,6.

Los medicamentos según la invención pueden prepararse dispersando la fluoroquinolona en el disolvente, completando igualmente con las sustancias para la mejora de la compatibilidad y eventualmente para evitar la formación de partículas. Los codisolventes, así como otros ingredientes como, por ejemplo,

conservantes, pueden añadirse ya al disolvente o añadirse después a la mezcla.

Como alternativa, pueden disolverse también en primer lugar en el disolvente los codisolventes, conservantes, sustancias que influyen en la compatibilidad o la formación de partículas y sólo a continuación completarse con la fluoroquinolona.

Los preparados farmacéuticos según la invención son generalmente adecuados para aplicación a hombres y animales. Se prefiere utilizarlos en la tenencia y cría de animales para animales útiles, de cría, de zoológico, de laboratorio, de ensayo y mascotas.

Pertenecen a los animales útiles y de cría mamíferos como, por ejemplo, vacas, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos, asnos, conejos, gamos, renos, animales de peletería como, por ejemplo, visones, chinchillas, mapaches, así como aves como, por ejemplo, codornices, gallinas, gansos, pavos, patos, palomas y especies de aves para tenencia doméstica y en zoológico.

Pertenecen a los animales de laboratorio y ensayo ratones, ratas, conejillos de indias, hámsteres dorados, conejos, monos, perros y gatos.

Pertenecen a las mascotas conejos, hámsteres, ratas, conejillos de indias, ratones, caballos, reptiles, las correspondientes especies de aves, perros y gatos.

Además, se citan peces, a saber, peces útiles, de cría, de acuario y ornamentales de todas las etapas de crecimiento que viven en agua dulce y salada.

Preferiblemente, se utilizan los preparados según la invención en

mascotas como caballos, conejos, gatos y perros. Son particularmente adecuados para aplicación a gatos y perros.

Son ejemplos de animales útiles preferidos vaca, oveja, cerdo, cabra, pavo y gallina. Son animales útiles especialmente preferidos vaca y cerdo.

- 5 La aplicación puede realizarse tanto profiláctica, metafilática como terapéuticamente.

Preferiblemente, las formulaciones líquidas según la invención se administran como soluciones o emulsiones, con especial preferencia son soluciones homogéneas.

- 10 Las formulaciones aquí descritas pueden aplicarse a distintas especies de organismo diana (hombre o animal). Pueden administrarse, por ejemplo, por vía parenteral, particularmente por inyección (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intramamaria, intraperitoneal), dérmica, oral, rectal, vaginal o nasal, prefiriéndose la administración parenteral, particularmente
15 mediante inyección.

- El uso con las sustancias citadas conduce a medicamentos con buena solubilidad del principio activo y buena estabilidad de la formulación, particularmente respecto a precipitaciones. Además, se caracteriza el medicamento según la invención por una buena compatibilidad y una adecuada
20 cinética sérica en las distintas especies animales citadas, particularmente tras toma parenteral.

Ejemplos

- Se preparan las formulaciones de los siguientes ejemplos mezclando o disolviendo los ingredientes dados en agua para inyecciones. Puede ajustarse
25 el valor de pH de las soluciones mediante la adición de ácidos o bases. Se

esterilizan por filtración las soluciones para inyección y se transfieren a envases adecuados. El pradofloxacino puede utilizarse como anhidrato o como trihidrato; se calculan los valores medios respectivamente para el anhidrato.

- (Los datos porcentuales en % en peso se refieren al volumen total del
5 preparado listo [m/v]).

Ejemplo 1

- 1% de enrofloxacino
3,0% de cloruro de magnesio hexahidratado
0,02% de cloruro de benzalconio
10 lo necesario de hidróxido de potasio
hasta 100% de agua para inyecciones

Se disuelven 0,5 g de enrofloxacino, 1,5 g de cloruro de magnesio hexahidratado y 0,01 g de cloruro de benzalconio en 50 ml de agua para inyecciones y se ajusta eventualmente el valor de pH con hidróxido de potasio

- 15 a 6,0.

Ejemplo 2

- 3,0% de pradofloxacino (trihidratado)
3,0% de cloruro de magnesio hexahidratado
0,02% de cloruro de benzalconio
20 lo necesario de hidróxido de sodio
hasta 100% de agua para inyecciones.

Se disuelven 1,5 g de pradofloxacino (calculado como pradofloxacino puro, utilizado como trihidrato), 1,5 g de cloruro de magnesio hexahidratado y 0,01 g de cloruro de benzalconio en 50 ml de agua para inyecciones y se ajusta

- 25 eventualmente el valor de pH con hidróxido de sodio a 6,0.

Ejemplo 3

- 1,5% de pradofloxacino
- 3% de cloruro de magnesio hexahidratado
- 0,01% de cloruro de bencetonio

5 hasta 100% de agua para inyecciones.

Se disuelven 0,75 g de pradofloxacino, 1,5 g de cloruro de magnesio hexahidratado y 0,005 g de cloruro de bencetonio en 50 ml de agua para inyecciones y se ajusta eventualmente el valor de pH con hidróxido de sodio a 6,0.

10 Ejemplo 4

- 1,5% de pradofloxacino (trihidratado)
- 3% de cloruro de magnesio hexahidratado
- 0,02% de cloruro de benzalconio

hasta 100% de agua para inyecciones.

15 Se disuelven 0,75 g de pradofloxacino (calculado como pradofloxacino puro, utilizado como trihidrato), 1,5 g de cloruro de magnesio hexahidratado y 0,01 g de cloruro de benzalconio en 50 ml de agua para inyecciones y se ajusta eventualmente el valor de pH con hidróxido de sodio a 6,0.

Ejemplo 5

- 20 5% de pradofloxacino (trihidratado)
- 0,02% de cloruro de benzalconio
 - 3% de cloruro de magnesio hexahidratado
- hasta 100% de agua para inyecciones

25 Se mezclan 80 g de agua para inyecciones con 0,02 g de cloruro de benzalconio y 3 g de cloruro de magnesio hexahidratado. Se disuelven en esto

5 g de pradofloxacino (calculado como pradofloxacino puro, utilizado como trihidrato). Con el agua para inyecciones restante, se rellena hasta el peso final de 100 ml y, eventualmente antes, se ajusta el valor de pH con hidróxido de sodio a 6,0.

5 Ejemplo 6

- 1,5% de pradofloxacino (trihidratado)
- 0,015% de cloruro de benzalconio
- 3% de cloruro de magnesio hexahidratado
- hasta 100% de agua para inyecciones

10 Se mezclan 80 g de agua para inyecciones con 0,015 g de cloruro de benzalconio y 3 g de cloruro de magnesio hexahidratado. Se disuelven en esto 1,5 g de pradofloxacino (calculado como pradofloxacino puro, utilizado como trihidrato). Con el agua para inyecciones restante, se rellena hasta el peso final de 100 ml y, eventualmente antes, se ajusta el valor de pH con hidróxido de sodio a 6,0.

15 Ejemplo 7

- 1,5% de pradofloxacino (trihidratada)
- 0,01% de cloruro de benzalconio
- 3% de cloruro de magnesio hexahidratado
- 20 hasta 100% de agua para inyecciones

Se mezclan 80 g de agua para inyecciones con 0,01 g de cloruro de benzalconio y 3 g de cloruro de magnesio hexahidratado. Se disuelven en esto 1,5 g de pradofloxacino (calculado como pradofloxacino puro, utilizado como trihidrato). Con el agua para inyecciones restante, se rellena hasta el peso final de 100 ml y, eventualmente antes, se ajusta el valor de pH con hidróxido de

25

sodio a 6,0.

Compatibilidad in vivo

Las formulaciones aquí descritas han mostrado una compatibilidad local mejorada en ensayo clínico frente a otras formulaciones. Las irritaciones de
5 tejido e hinchazones dependientes del principio activo en la zona de inyección dependen en su aparición de la formulación utilizada. En la siguiente tabla se enumeran los ejemplos seleccionados para ello.

El sistema de ensayo empleado está compuesto por un ensayo combinado de compatibilidad local inicial y durante 36 días y de
10 farmacocinética sérica de 0-72 h. Cada formulación se ensaya en 6 animales de ambas especies de perro y gato mediante inyección subcutánea única. Se examina en las muestras de suero (n= 11/animal) mediante HPLC su concentración de sustancia y se calculan los parámetros farmacocinéticos a partir de ella. Se evalúa visual y manualmente la compatibilidad local mediante
15 los parámetros de hinchazón, dolor, enrojecimiento e irritación/alteración dérmica.

Tabla 1. Resultados seleccionados del ensayo clínico sobre compatibilidad local de distintas formulaciones

Formulación		Reacciones locales (n)						
	(n)	Inmediata	Día 1	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28	Día 36
<u>Gato:</u>								
Ej. 4	6	0	0	0	0	0	0	0
<u>Perro:</u>								
Ej. 2	9	0	0	0	0	0	0	0

(n): número de animales.

Perfil farmacocinético sérico

Además de la diferente compatibilidad, la formulación tiene también influencia sobre el perfil farmacocinético sérico (PK). Distintas formulaciones presentan claras diferencias en la curva de concentración sérica-tiempo. Se prefieren para quinolonas curvas con una rápida absorción, altas concentraciones máximas y largas fases de eliminación. La siguiente tabla muestra el perfil PK de una formulación según la invención. El sistema de ensayo empleado se ha descrito en el párrafo "Compatibilidad local".

Tabla 2. Resultados de farmacocinética sérica

Formulación		Parámetros PK (9 mg/kg, SC, perro)				
	n	C _{máx}	T _{máx}	T _{1/2}	AUC _{inf}	AUC _{últ}
		(µg/ml)	(h)	(h)	(h*µg/ml)	(h*µg/ml)
Ej. 2	6	3,8	1,5	4,6	31,0	30,7

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

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de compuestos de amonio cuaternario para impedir precipitaciones de fluoroquinolonas a partir de sus soluciones.

2. Uso según la reivindicación 1 de un compuesto de amonio cuaternario de fórmula general (III)



en la que

R¹ a R⁴ son iguales o distintos y representan alquilo C₁₋₁₈ que puede estar eventualmente interrumpido una o varias veces con oxígeno y puede estar sustituido con hidroxilo o con un resto arilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o restos alquilo C₁₋₈, o

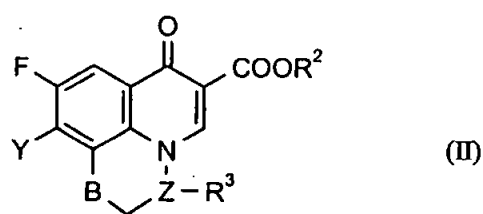
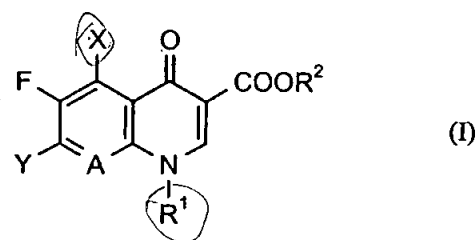
R¹ a R⁴ forman mediante cierre de anillo de tres restos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros como, por ejemplo, piridina o tiazolina, que están a su vez eventualmente sustituidos una o varias veces con alquilo C₁₋₄ o alquenilo C₁₋₄, que portan eventualmente un resto arilo que puede estar sustituido a su vez con halógeno, particularmente cloro, amino o dimetilamino, y

X representa sulfato, halogenuro, particularmente cloruro, bromuro o yoduro, o un contraión similar.

3. Uso según la reivindicación 1 ó 2 de un compuesto de amonio cuaternario seleccionado del grupo compuesto por cloruros de alquildimetilbencilamonio, particularmente cloruro de benzalconio [cloruro de alquil C₈₋₁₈-dimetilbencilamonio] o cloruro de n-alquil C₁₂₋₁₈-bencildimetilamonio
- 5 con pesos moleculares medios de aprox. 380, cloruro de bencetonio (cloruro de diisobutilfenoxietoxietildimetil-bencilamonio), cloruro de diclorobencildimetilalquilamonio, cloruro de benzoxonio (cloruro de bencildodecilbis-(2-hidroxietyl)amonio), bromuro de cetrimonio (bromuro de *N*-hexadecil-*N,N*-trimetilamonio), cloruro de dialquil C₈₋₁₈-dimetilamonio como, por
- 10 ejemplo, cloruro de dioctildimetilamonio o cloruro de di-n-decildimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio (cloruro de 1-hexadecilpiridinio), así como yoduro de tiazolina (yoduro de 3-heptil-2-(3-heptil-4-metil-4-tiazolin-2-ilidenmetil)-4-metiltiazolinio).
- 15 4. Uso según una de las reivindicaciones precedentes para soluciones de una fluoroquinolona seleccionada de: ciprofloxacino, enrofloxacino, pradofloxacino y marbofloxacino.
5. Uso de compuestos de amonio cuaternario para impedir precipitaciones
- 20 de pradofloxacino a partir de sus soluciones.
6. Uso de compuestos de amonio cuaternario para impedir precipitaciones de enrofloxacino a partir de sus soluciones.
- 25 7. Medicamento que contiene en forma disuelta:

- (a) una fluoroquinolona y
- (b) un compuesto de amonio cuaternario.

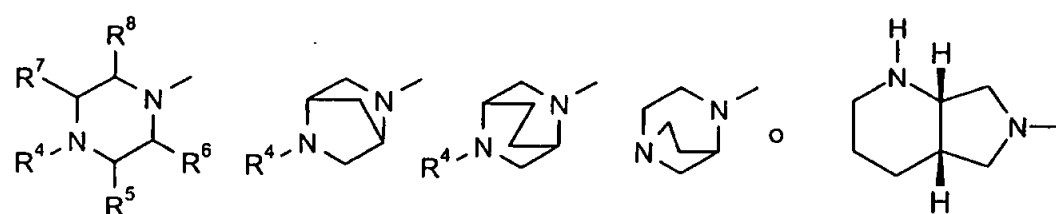
8. Medicamento según la reivindicación 7, que contiene una
 5 fluoroquinolona de fórmula (I) o (II)



en las que

X representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, NH₂,

Y representa restos de estructuras



10

en las que

R⁴ representa alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada eventualmente sustituido con hidroxilo o metoxi, ciclopropilo, acilo de 1 a 3 átomos de C,

- R⁵ representa hidrógeno, metilo, fenilo, tienilo o piridilo;
- R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

5 así como

R¹ representa un resto alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, ciclopropilo, 2-fluoroetilo, metoxi, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo o metilamino,

R² representa hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono eventualmente sustituido con metoxi o 2-metoxietoxi, así como
10 ciclohexilo, bencilo, 2-oxopropilo, fenacilo, etoxicarbonilmetilo, pivaloiloximetilo,

R³ representa hidrógeno, metilo o etilo, y

A representa nitrógeno, =CH-, =C(halógeno)-, =C(OCH₃)- =C(CH₃)- o =C(CN),

15 B representa oxígeno, =NH o =CH₂ eventualmente sustituidos con metilo o fenilo,

Z representa =CH- o =N-,
eventualmente en forma de una sal o hidrato farmacéuticamente utilizable.

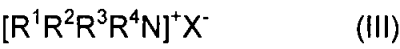
20

9. Medicamento según una de las reivindicaciones 7 u 8, que contiene cationes metálicos bi- o trifuncionales.

10. Medicamento según una de las reivindicaciones 7 a 9 que contiene

25 Mg²⁺.

11. Medicamento según una de las reivindicaciones 7 a 10 que contiene como compuesto de amonio cuaternario un compuesto de fórmula (III)



en la que

- 5 R^1 a R^4 son iguales o distintos y representan alquilo C_{1-18} que puede estar eventualmente interrumpido una o varias veces con oxígeno y puede estar sustituido con hidroxilo o con un resto arilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o restos alquilo C_{1-8} , o
- 10 R^1 a R^4 forman mediante cierre de anillo de tres restos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros como, por ejemplo, piridina o tiazolina, que están a su vez eventualmente sustituidos una o varias veces con alquilo C_{1-4} o alquenilo C_{1-4} , que portan eventualmente un resto arilo que puede estar sustituido a su vez
- 15 con halógeno, particularmente cloro, amino o dimetilamino, y
- X representa sulfato, halogenuro, particularmente cloruro, bromuro o yoduro, o un contraión similar.

12. Medicamento según una de las reivindicaciones 7 a 11 que contiene como compuesto de amonio cuaternario un compuesto seleccionado de:

20 cloruros de alquildimetilbencilamonio, particularmente cloruro de benzalconio [cloruro de alquil C_{8-18} -dimetilbencilamonio] o cloruro de n-alquil C_{12-18} -bencildimetilamonio con pesos moleculares medios de aprox. 380, cloruro de bencetonio (cloruro de diisobutilfenoxietoxietildimetil-bencilamonio), cloruro de

25 diclorobencildimetilalquilamonio, cloruro de benzoxonio (cloruro de

bencildodecilbis-(2-hidroxietil)amonio), bromuro de cetrimonio (bromuro de *N*-hexadecil-*N,N*-trimetilamonio), cloruro de dialquil C₈₋₁₈-dimetilamonio como, por ejemplo, cloruro de dioctildimetilamonio o cloruro de di-*n*-decildimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio (cloruro de 1-hexadecilpiridinio), así como yoduro de tiazolina (yoduro de 3-heptil-2-(3-heptil-4-metil-4-tiazolin-2-ilidenmetil)-4-metiltiazolinio).

13. Medicamento según una de las reivindicaciones 7 a 12, que contiene como fluoroquinolona ciprofloxacino, enrofloxacino, pradofloxacino o marbofloxacino.

14. Medicamento según una de las reivindicaciones 7 a 13, que contiene enrofloxacino.

15. Medicamento según una de las reivindicaciones 7 a 13, que contiene pradofloxacino.

16. Medicamento según una de las reivindicaciones 7 a 15, que contiene adicionalmente un analgésico, particularmente un AINE.

Medicamentos que contienen fluoroquinolonas

Resumen

- 5 La invención se refiere al uso de compuestos de amonio cuaternario para impedir precipitaciones de fluoroquinolonas a partir de sus soluciones, así como a medicamentos estables compatibles, particularmente adecuados para aplicación parenteral, que contienen una fluoroquinolona y un compuesto de amonio cuaternario en forma disuelta.


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante (s) **BAYER ANIMAL HEALTH GmbH**

(72) Inventor(es) **HEEP, Iris; FRAATZ, Kristine; HAMANN, Hans-Jürgen; EDINGLOH, Markus**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		10 2006 010 643.1		08/03/2006		DE

(85) Fecha inicio fase nacional: **08-10-08**

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **06 - 03 - 08** Fecha (dd/mm/aa)

Fecha de presentación de la solicitud: **23 - 02 - 07**

No. de solicitud **PCT/EP2007/ 001569**

N° publicación: **WO2008/025380 A1**

(54) Título: **MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN FLUOROQUINOLONAS**



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

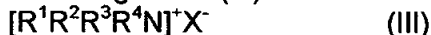
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional:			
(71) Solicitante(s)		BAYER ANIMAL HEALTH GmbH	
(72) Inventor(es): HEEP, Iris; FRAATZ, Kristine; HAMANN, Hans-Jürgen; EDINGLOH, Markus			
(74) Apoderado:		JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	10 2006 010 643.1	08/03/2006	DE
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-10-08		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 06 - 03 - 08	
Fecha de presentación de la solicitud: 23 - 02 - 07		No.Publicación: WO2008/025380 A1	
No. de solicitud PCT/EP2007/ 001569			

(54) Título: **MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN FLUOROQUINOLONAS**

(57) Resumen: Uso de compuestos de amonio cuaternario para impedir precipitaciones de fluoroquinolonas a partir de sus soluciones, compuesto de fórmula general (III)



en la que

CONTINUA AL RESPALDO

- R^1 a R^4 son iguales o distintos y representan alquilo C_{1-18} que puede estar eventualmente interrumpido una o varias veces con oxígeno y puede estar sustituido con hidroxilo o con un resto arilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o restos alquilo C_{1-8} , o
- R^1 a R^4 forman mediante cierre de anillo de tres restos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros como, por ejemplo, piridina o tiazolina, que están a su vez eventualmente sustituidos una o varias veces con alquilo C_{1-4} o alquenilo C_{1-4} , que portan eventualmente un resto arilo que puede estar sustituido a su vez con halógeno, particularmente cloro, amino o dimetilamino, y
- X representa sulfato, halogenuro, particularmente cloruro, bromuro o yoduro, o un contraión similar.
-

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-090141- -00000-0000

Fecha: 2008-08-28 15:08:24 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

[]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Descripción de la invención
- Dibujos de ser estos pertinentes
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

[]
[]
[]
[]
[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL

[]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

[]
[]
[]
[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO

[]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Representación gráfica del esquema trazado
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

[]
[]
[]
[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Eduar Navarro
Firma Responsable

Fecha 28-08-08

93

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO

REFERENCIA	Radicación No.	8 90141
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/001569
	Fecha inicio fase nacional	08/10/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12805

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

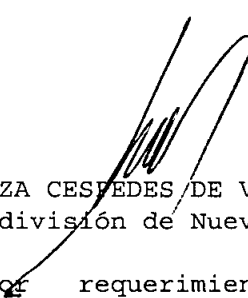
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

94

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 8 90141



ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 10 OCT. 2008
adpall