

Industria y Comercio



SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

08-94217

54. TITULO

FORMULACIONES MEDICAMENTOSAS QUE CONTIENEN FLUOROQUINOLONAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BAYER ANIMAL HEALTH GmbH

DOMICILIO

LEVERKUSEN, ALEMANIA

74. APODERADO

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

22. BOGOTÁ, D. C.,

PETITOR		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
			
		No. 08-094217- -00000-0000	
		Fecha: 2008-09-08 15:29:43 Dep. 2020 NUECREACIONE	
		Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI	
		Act: 411 PRESENTACION Folios: 79	
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE			
PCT			
ENTRADA EN FASE NACIONAL			
08 oct. 2008			
1		SOLICITUD DE:	
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I		☐ Capítulo II	
2		IDENTIFICACIÓN	
SOLICITANTE		C.C. ☐ NIT ☐	
(71)		C.E. ☐ Otro ☐	
Nombre: BAYER ANIMAL HEALTH GmbH		Cual: _____	
Dirección: 51368, LEVERKUSEN, ALEMANIA		Número: _____	
Nacionalidad o domicilio: ALEMANIA			
Lugar de Constitución: ALEMANIA			
Teléfono: _____ Fax: _____			
E-mail: _____			
3		IDENTIFICACIÓN	
REPRESENTANTE		C.C. ☒ NIT ☐	
O APODERADO		C.E. ☐ Otro ☐	
Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS		Cuál	
Dirección: Avda. Carrera 24 No. 37-31 Of. 202		Número: 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J.	
BOGOTA D.C., COLOMBIA		BOGOTA	
Teléfono: 2444096 Fax: 2442496			
E-mail: _____			
4			
INVENTOR (ES)			
(72)			
Nombre: _____			
Dirección: VER HOJA ANEXA			
Nacionalidad o Domicilio: _____			
5			
PCT (86)		Fecha: 23 - 02 - 07	
Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/001568		Fecha: 13 - 09 - 07	
Publicacion Internacional No. WO2007/101560 A1			
6			
Título (54)			
FORMULACIONES MEDICAMENTOSAS QUE CONTIENEN FLUOROQUINOLONAS			
7			
Clasificación internacional (51)			
8			
Prioridad		(33) Pais de Origen	(32) Fecha
SI ☒ NO ☐		DE	08/03/2006
			(31) Número de Solicitud
			10 2006 010 642.3
9			
Comprobante de pago No.		Fecha:	
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

- ☒ 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. WO2007/101560 A1

FIGURA CARACTERISTICA

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:

C.C. 19.270.955 Bogotá T.P. 43.308 C.S.J.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 04 April 2007 (04.04.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION			
Applicant's or agent's file reference BHC061005-WO				
International application No. PCT/EP2007/001568				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)	102006010642.3	DE	11 March 2007 (11.03.2007)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Yolaine Cussac
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 82 70
Form PCT/IB/304 (October 2005)	Telephone No. +41 22 338 74 11

1/C7G8KJGJ0

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP2007/001568

International filing date: 23 February 2007 (23.02.2007)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE
Number: 102006010642.3
Filing date: 08 March 2006 (08.03.2006)

Date of receipt at the International Bureau: 11 March 2007 (11.03.2007)

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

6

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung DE 10 2006 010 642.3 über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

10 2006 010 642.3

Anmeldetag:

08. März 2006

Anmelder/Inhaber:

Bayer HealthCare AG, 51373 Leverkusen/DE

Bezeichnung:

Arzneimittelformulierungen, enthaltend
Fluorchinolone

IPC:

A 61 K 31/4709; A 61 K 31/5395; A 61 P 31/04

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 4. Januar 2007
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Stremme
Stremme

Arzneimittelformulierungen, enthaltend Fluorchinolone

Die Erfindung betrifft Arzneimittelformulierungen in flüssiger Form, enthaltend Flurochinolone und antioxidative Schwefelverbindungen. Die Formulierungen eignen sich insbesondere für parenterale Anwendungen und zeichnen sich u. a. durch gute Verträglichkeit aus.

- 5 Die chemische Stabilität von Lösungen kann z.B. durch Verwendung von Antioxidantien erhöht werden. Hierbei kann der oxidative Abbau eines Inhaltsstoffes verhindert werden. Dies ist auch und gerade bei Injektionslösungen üblich. Gängige Antioxidantien hierbei sind u.a. die Sulfite. In DE 19500784, EP 0187315 oder EP 1121933 sind Injektionslösungen mit Sulfiten beschrieben. Auch Augentropfen werden als Lösungen mit Sulfiten versehen, wie in EP0804267 beschrieben. In
- 10 DE 2364470 ist die Verwendung von Sulfiten beschrieben, die eine Entfärbung der Formulierung verhindern soll. Nicht beschrieben ist bisher die Verwendung solcher Sulfite zur Verbesserung der lokalen Verträglichkeit von Injektionslösungen. Lösungen, die nicht gut verträglich sind, müssen in der Praxis z.B. als Infusion intravenös gegeben werden. Dies ist aber in der Durchführung besonders bei der Behandlung von Tieren problematisch. Auch gibt es zahlreiche Versuche, z.B.
- 15 durch Formulierung als Liposomen, eine Verträglichkeit zu erhöhen, wie in WO 9833482 dargestellt. Cyclodextrine sind ebenfalls eine oft untersuchte Möglichkeit, um Löslichkeiten oder Verträglichkeiten von Formulierungen zu verbessern; siehe EP 0209768. Lässt sich eine Formulierung gar nicht in der Verträglichkeit verbessern, kann es nötig sein, ein Lokalanästhetikum bei der Applikation zu verwenden, wie in GB1143330 beschrieben; oder auf
- 20 ölige Formulierungen auszuweichen EP1121933.

- Lösungen zur parenteralen Applikation am Tier haben die Besonderheit, dass sie je nach Tierspezies auf unterschiedliche Art und Weise appliziert werden. So ist es z.B. in Europa üblich, Injektionslösungen an Schweinen subkutan und an Hunden oder Katzen intramuskulär zu verabreichen. Nicht nur die Tierspezies sondern auch die unterschiedlichen Applikationsformen
- 25 führen zu einer erhöhten Anforderung, was die Verträglichkeit angeht (EP 1121933). Aus der Verträglichkeit beispielsweise bei Rindern kann nicht unbedingt auf die Verträglichkeit bei z.B. Katzen oder Hunden geschlossen werden (WO 0181358). Um eine breite Anwendbarkeit zu gewährleisten ist es daher sinnvoll, die lokale Verträglichkeit von Injektionslösungen so zu verbessern, dass sie auch bei empfindlichen Tierspezies verwendet werden können.
- 30 Es ist daher auch nicht verwunderlich, dass die meisten Injektionslösungen mit Flurochinolonen 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. Auch ist bei diesem pH-Bereich eine Partikelbildung der Betainform der Fluorchinolone häufig zu beobachten, weshalb Lösungen, wenn sie schon verträglich sein sollten, dann aber nicht lange lagerfähig sind und es zur Partikelbildung kommt. Dies wird umgangen, indem z.B. auf gefriergetrocknete Produkte ausgewichen wird. Gefriergetrocknete Produkte sind aber in der Praxis umständlich zu handhaben und haben oftmals nur eine Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung von maximal 4 Wochen nach Anbruch, oder müssen aufgrund der möglichen Partikelbildung direkt verworfen werden. 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 wurden direkt anwendbare (ready to use), injizierbare Formulierungen mit Fluorchinolonen gefunden, die eine ausreichende Konzentration des Fluorchinolons enthalten, die bei Lagerung unter pharmazeutischen Bedingungen stabil und frei von Partikelbildung sind, die insbesondere bei Hunden gut verträglich sind und die eine vorteilhafte Serumkinetik aufweisen.

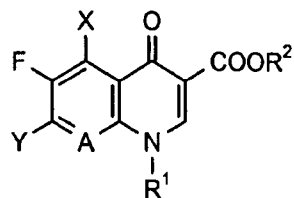
Gegenstand der Erfindung ist daher:

Eine Arzneimittelformulierung in flüssiger Form enthaltend:

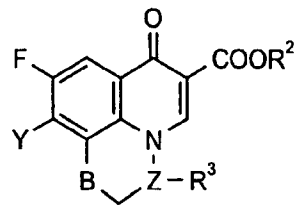
- (a) ein Fluorchinolon
- (b) eine antioxidative Schwefelverbindung
- (c) gegebenenfalls weitere pharmazeutische Hilfs- und/oder Zusatzstoffe

Fluorchinolone sind unter anderem Verbindungen, wie sie 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, Ibafloxacin, Levofloxacin, Lomefloxacin, Marbofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Orbifloxacin, Pefloxacin, Pipemidsäure, Temafloxacin, Tosufloxacin, Sarafloxacin, Sparfloxacin.

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



(I)

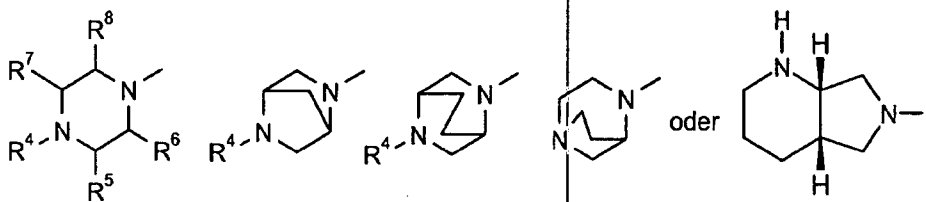


(II)

in welchen

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 C₁₋₄-Alkyl, Cyclopropyl, Acyl mit 1 bis 3 C-Atomen steht,

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

R¹ 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,

R^3 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht und

5 A für Stickstoff, $=CH-$, $=C(\text{Halogen})-$, $=C(OCH_3)-$, $=C(CH_3)-$ oder $=C(CN)-$ steht,

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

Z für $=CH-$ oder $=N-$ steht,

und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze und Hydrate.

10 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

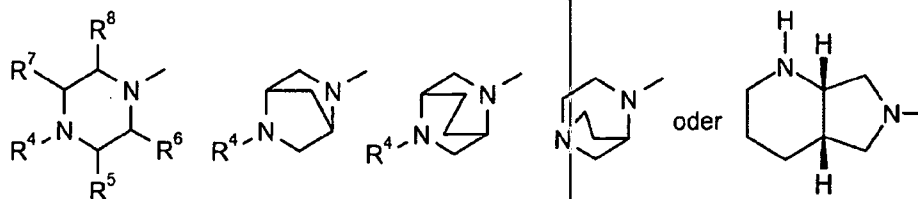
in welcher

A für $=CH-$ oder $=C-CN$ steht,

R^1 für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C_1-C_3 -Alkyl oder Cyclopropyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl steht,

15 Y für Reste der Strukturen



steht, worin

R^4 für gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C_{1-3} -Alkyl, Oxalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen steht,

20 R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht,

R^7 für Wasserstoff oder Methyl steht,

und deren pharmazeutisch verwendbaren Hydrate und Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

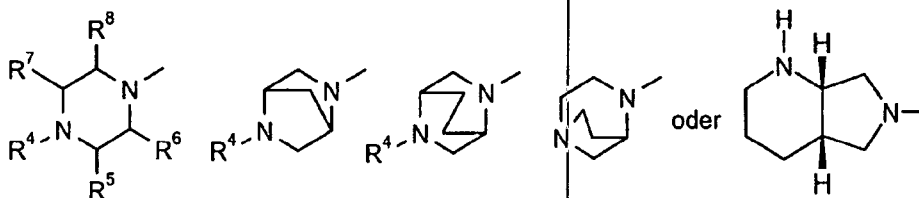
in welcher

A für =CH- oder =C-CN steht,

R¹ für Cyclopropyl steht,

5 R² für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

Y für Reste der Strukturen



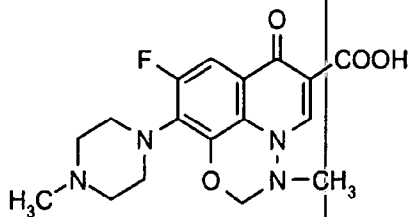
R⁴ für Methyl, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Ethyl steht,

10 R⁵ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht,

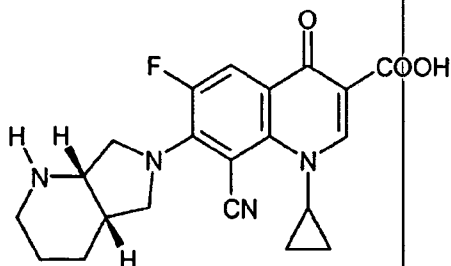
und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze und Hydrate.

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

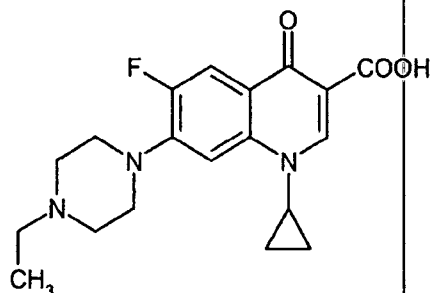


15 Als besonders bevorzugte Fluorchinolone seien die in WO 97/31001 beschriebenen Verbindungen genannt, insbesondere 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarbonsäure (Pradofloxacin) mit der Formel

- 6 -



Weiterhin besonders bevorzugt eingesetzt wird Enrofloxacin: 1-Cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarbonsäure



- 5 Ebenfalls denkbar ist der Einsatz des ansonsten in der Humanmedizin verwendeten Wirkstoffs Ciprofloxacin.

Optisch aktive 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.

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.

15

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. 5 Vorteilhaft für die Arzneimittel der vorliegenden Erfindung sind solche Modifikationen, die entsprechende Löslichkeitseigenschaften haben.

Das Fluorchinolon wird typischerweise in einem Anteil für Tiere mit einem Körpergewicht bis zu ca. 80 kg 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 10 typischerweise in einem Anteil für von 1 bis 30 %, bevorzugt 3 bis 25 % und besonders bevorzugt mit 4 bis 20 % eingesetzt. Die Angaben in Prozent sind jeweils als M/V angegeben.

Antioxidative Schwefelverbindungen sind beispielsweise: Sulfite (Natriumsulfit, Kaliumsulfit), Bisulfite (wie z. B. Natriummetabisulfit, Kaliummetabisulfit, Kaliumpyrosulfit, Natriumpyrosulfit, Acetonatriummetabisulfit, Acetonatriumbisulfit), Thiosulfate (wie z. B. Kaliumthiosulfat, 15 Natriumthiosulfat), sowie organische Schwefelverbindungen (wie z. B. Natriumformaldehydsulfoxylat, Thioharnstoff, Thiosorbit, Cysteinhydrochlorid, Cystin, Cystein, Acetylcystein, Glutathion, Cysteamin, Methionin, Thioglycerol, Thioglykolsäure, Thiomilchsäure).

Die antioxidativen Schwefelverbindungen werden üblicherweise in Konzentrationen von 0,05 bis 10 %, bevorzugt von 0,1 bis 8 % und besonders bevorzugt von 0,5 bis 5 % eingesetzt. Die 20 Angaben in Prozent sind jeweils als M/V angegeben.

Die flüssigen Formulierungen können weitere 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 oder Butylhydroxytoluol. Komplexbildner wie z.B. Natrium-EDTA (ethylendiamin- 25 tetraessigsäure), Polyvinylpyrrolidon oder Cyclodextrine, hierunter besonders das Hydroxy-Propyl- β -Cyclodextrin oder das Sulfobutylether- β -Cyclodextrin, Dexpanthenol, Salze von Fettsäuren wie z.B. Natriumcaprylat, Salze mehrwertiger Kationen z.B. der Erdalkalimetalle (Me^{2+} bzw. Me^{3+}) und hier insbesondere das Magnesium in seinen Salzformen, Aminosäuren und hierunter besonders Arginin oder Lysin, Poloxamere, Poloxamine, Kosolventien wie z.B. n- 30 Butanol, Glycerin, Polyethylenglykol, Propylenglykol oder Dimethylacetamid, Dextrane, 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 oder auch Kreatin oder Kreatinin.

Substanzen welche die Verträglichkeit verbessern, sind üblicherweise in Konzentrationen von 0,05 bis 10 %, bevorzugt von 0,1 bis 8 % und besonders bevorzugt 0,5 bis 5 % enthalten. Die Angaben in Prozent sind jeweils als M/V angegeben.

5 Substanzen, die eine Partikelbildung verhindern können, sind z.B. Poloxamere, Lecithine, Polyvinylpyrrolidone, Kosolventien, Antioxidantien, Komplexbildner oder auch quaternäre Ammoniumverbindungen wie z.B. Benzethoniumchlorid oder Benzalkoniumchlorid.

Substanzen, welche die Stabilität verbessern und z.B. eine Partikelbildung vermeiden können, sind üblicherweise in Konzentrationen von 0,001 bis 10 %, bevorzugt mit 0,005 bis 6 % und besonders bevorzugt mit 0,001 bis 3 % eingesetzt. Die Angaben in Prozent sind jeweils als M/V angegeben.

10 Als Solvens kann die flüssige Formulierung Wasser oder wassermischbare Substanzen enthalten. Als Beispiel seien genannt Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykole, verträgliche Alkohole wie Ethanol, Benzylalkohol oder n-Butanol, Ethyllactat, Ethylacetat, Triacetin, N-Methylpyrrolidon, Propylencarbonat, Propylenglykol, Glycofurol, Dimethylacetamid, 2-Pyrrolidon, Isopropylidenglycerol, oder Glycerinformal. Es können auch Mischungen verschiedener Solven-
15 tien eingesetzt werden. 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
20 Kettenlänge von C12-C18, Propylenglykoloctanoat-decanoat oder auch Paraffin genannt.

Das Solvenz ist üblicherweise in Konzentrationen von 99,8 bis 72 % bzw. 98,9 bis 55 %, bevorzugt mit 99,4 bis 81 % bzw. 96,9 bis 67 % und besonders bevorzugt mit 98,8 bis 87 % bzw. 94,5 bis 77 % eingesetzt. Die Angaben in Prozent sind jeweils als M/V angegeben.

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

Die Arzneimittel können auch Kosolventien enthalten, und zwar bevorzugt dann, wenn die Formulierungen Wasser enthalten. Diese werden üblicherweise in Anteilen von 1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt von 3 bis 8 % eingesetzt. Als Kosolventien seien beispielsweise genannt: Pharmazeu-
30 tisch 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.

5 Konservierungsmittel können in der flüssigen Formulierung enthalten sein, z.B. 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, Benzoesäure, Milchsäure oder Propionsäure, Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid oder Cetylpyridiniumchlorid.

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

- Antioxidantien wie zum Beispiel 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
- 15 • Netzmittel wie zum Beispiel Fettsäuresalze, Fettalkylsulfate, Fettalkylsulfonate, lineare Alkylbenzolsulfonate, Fettalkylpolyethylen-glykoethersulfate, Fettalkylpolyethylenglykoether, 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.

Zusätzlich zu den Fluorchinolonen können die erfindungsgemäßen Formulierungen weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten. Beispielsweise können die Fluorchinolone auch in Kombination z.B. mit Analgetika, insbesondere den sogenannten NSAID's (nichtsteroidale, antiinflammatorische Substanzen) eingesetzt. Solche NSAID's können z.B. sein: Meloxicam, Flunixin, Ketoprofen, Carprofen, Metamizol oder (Acetyl-) Salicylsäure.

25

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

30

Alternativ können Kosolventien, Konservierungsmittel, Substanzen die die Verträglichkeit oder Partikelbildung beeinflussen auch zunächst im Solvens gelöst werden und anschließend erst das Fluorchinolon ergänzt werden. Auch die antioxidative Schwefelverbindung kann mit oder nach dem Fluorchinolon dispergiert werden.

- 5 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.

10 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. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben und Vogelarten für Heim- und Zoohaltung.

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

15 Zu den Hobbytieren gehören Kaninchen, Hamster, 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.

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

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

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

25 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.

Bevorzugt werden die Formulierungen als Lösungen, Suspension oder Emulsion gegeben.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel zeichnen sich durch gute Stabilität und gute Löslichkeit des Wirkstoffs aus. Weiterhin weisen sie gute Verträglichkeit und geeignete Serumkinetik bei Tieren insbesondere nach parenteraler Gabe auf.

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). 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

- 3,0 % Pradofloxacin
- 0,1 % Poloxamer F68
- 0,2 % Natriumdisulfit
- 3 % n-Butanol
- 1,6 % Natriumhydroxid (1 N)
- 2,7 % Natriumchlorid
- ad 100 % Aqua pro injektionen

3,0 g Pradofloxacin, 0,1 g Poloxamer, 0,2 g Natriumdisulfit, 3 g n-Butanol, 2,7 g Natriumchlorid werden in ca. 80 g Aqua pro Injektione gelöst, der pH-Wert überprüft und gegebenenfalls mit 1,6 g 1-N Natriumhydroxid auf pH 7,4 eingestellt. Anschließend wird mit dem restlichen Aqua pro Injektione auf das Endgewicht zu 100 ml eingestellt.

Beispiel 2

- 3 % Pradofloxacin
- 0,1 % Poloxamer F68
- 0,5 % Natriumdisulfit
- 3 % n-Butanol
- 2,4 % Natriumchlorid
- 4,6 % 1N-Natriumhydroxid
- ad 100 % Aqua pro injektionen

3 g Pradofloxacin, 0,1 g Poloxamer, 0,5 g Natriumdisulfit, 3 g n-Butanol, 2,4 g Natriumchlorid werden in ca. 80 g Aqua pro Injektione gelöst, der pH-Wert überprüft und mit 4,6 g Natriumhydroxid auf pH 7,4 eingestellt. Anschließend wird mit dem restlichen Aqua pro Injektione auf das Endgewicht zu 100 ml eingestellt.

Beispiel 3

- 3 % Pradofloxacin
- 0,2 % Natriumdisulfit
- 3 % n-Butanol
- 5 20 % N-Methylpyrrolidon
- ad 100 % Aqua pro Injektione

70 g Aqua pro Injektione werden mit 3 g n-Butanol und 20 g N-Methylpyrrolidon gemischt. Darin werden 0,2 % Natriumdisulfit gelöst und anschließend 3 g Pradofloxacin. Mit den restlichen 3,8 g Aqua pro Injektione wird auf das Endgewicht zu 100 ml eingestellt.

Beispiel 4

- 1 % Enrofloxacin
- 0,5 % Natriumdisulfit
- 1,4 % Benzylalkohol
- 1,4 g 1N-KOH
- 15 3 % Magnesiumchloridhexahydrat
- ad 100 % Aqua pro Injektione

70 g Aqua pro Injektione werden mit 1,4 g Benzylalkohol und 3 g Magnesiumchloridhexahydrat gemischt. Darin werden 0,5 % Natriumdisulfit sowie 1,4 g 1N-KOH gelöst und anschließend 1 g Enrofloxacin. Mit den restlichen 22,7 g Aqua pro Injektione wird auf das Endgewicht eingestellt.

Beispiel 5

- 5 % Pradofloxacin (Trihydrat)
- 0,1 % Poloxamer F68
- 3 % n-Butanol
- 0,5 % Natriumdisulfit
- 25 9 % 1N-Salzsäure
- ad 100 % Aqua pro Injektione

80 g Aqua pro Injektione werden mit 0,5 g Natriumdisulfit, 3 g n-Butanol und 0,1 g Poloxamer gemischt. Darin werden 5 g Pradofloxacin (Trihydrat, als reines Pradofloxacin berechnet) gelöst. Mit ca. 9 g Säure wird falls erforderlich auf einen pH von 5 eingestellt und mit dem restlichen
30 Aqua pro Injektione wird auf das Endgewicht zu 100 ml eingestellt.

20

Beispiel 6

2% Pradofloxacin (Trihydrat)

0,1 % Poloxamer F68

3 % n-Butanol

5 0,5 % Natriumdisulfit

2,6 % Natriumchlorid

9 % 1N-Natriumhydroxid

ad 100 % Aqua pro Injektione

10

80 g Aqua pro Injektione werden mit 0,5 g Natriumdisulfit, 3 g n-Butanol, 2,6 g Natriumchlorid und 0,1 g Poloxamer gemischt. Darin werden 2 Pradofloxacin (Trihydrat, als reines Pradofloxacin berechnet) gelöst. Mit ca. 2,4 g Natriumhydroxid wird falls erforderlich auf einen pH von 7,4 eingestellt und mit dem restlichen Aqua pro Injektione wird auf das Endgewicht zu 100 ml eingestellt.

Verträglichkeit in vivo

15

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 Formulierung abhängig. In der nachfolgenden Tabelle 1 sind ausgewählte Beispiele dazu aufgelistet.

Tabelle 1:

Formulierung		Lokale Reaktionen, Hund			
		1-36 Tage post adm.			
	n	spontan	mild	moderat	schwer
Beispiel 2 3 % Pradofloxacin mit Na-Disulfit (SC, 3 ml)	6	0	0	0	0
Beispiel 6 2% Pradofloxacin mit Na-Disulfit (SC, 9 mg/kg)	8	0	2	0	0
Beispiel 2 3% Pradofloxacin mit Na-Disulfit (SC, 9 mg/kg)	6	0	2	0	0
Beispiel 2 3% Pradofloxacin mit Na-Disulfit (IM, 9 mg/kg)	6	0	0	0	0

SC = subkutan, IM = intramuskulär

Serumpharmakokinetisches Profil

Die Formulierung hat 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 2 listet verschiedene Formulierungen auf und zeigt deren Einfluss auf das PK-Profil.

Tabelle 2:

Formulierung			PK Parameter (arithm. Mittel)			
	n	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{inf} (h*µg/mL)	MRT _{last} (hr)
Beispiel 6						
2% Pradofloxacin mit Na-Disulfit (SC, 9 mg/kg)	8	2.7	3.3	7.9	36.0	13.3
Beispiel 2						
3% Pradofloxacin mit Na-Disulfit (IM, 9 mg/kg)	6	2.7	2.3	5.1	28.0	8.4

SC = subkutan, IM = intramuskulär

Patentansprüche

1. Arzneimittelformulierung in flüssiger Form enthaltend:
 - (a) ein Fluorchinolon
 - (b) eine antioxidative Schwefelverbindung
 - (c) gegebenenfalls weitere pharmazeutische Hilfs- und/oder Zusatzstoffe
2. Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 1, enthaltend als antioxidative Schwefelverbindung ein Sulfit, insbesondere Natriumsulfit, Kaliumsulfit; ein Bisulfit, insbesondere Natriummetabisulfit, Kaliummetabisulfit, Kaliumpyrosulfit, Natriumpyrosulfit, Acetonatriummetabisulfit, Acetonatriumbisulfit; ein Thiosulfat, insbesondere Kaliumthiosulfat, Natriumthiosulfat; oder eine organische Schwefelverbindungen, insbesondere Natriumformaldehydsulfoxylat, Thioharnstoff, Thiosorbit, Cysteinhydrochlorid, Cystin, Cystein, Acetylcystein, Glutathion, Cysteamin, Methionin, Thioglycerol, Thioglykolsäure, Thiomilchsäure.
3. Arzneimittelformulierung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend Natriumdisulfit.
4. Arzneimittelformulierung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend als Fluorchinolon Ciprofloxacin, Enrofloxacin, Pradofloxacin oder Marbofloxacin
5. Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 4, enthaltend Pradofloxacin.
6. Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 4, enthaltend Enrofloxacin.
7. Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 4, enthaltend Marbofloxacin.
8. Verwendung von Arzneimittelformulierungen gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Bekämpfung von bakteriellen Erkrankungen.
9. Verwendung gemäß Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln, die für die Injektion geeignet sind, zur Bekämpfung von bakteriellen Erkrankungen.
10. Verwendung gemäß Anspruch 8 oder 9 zur Herstellung von Arzneimitteln mit verbesserter Verträglichkeit.

Arzneimittel enthaltend Fluorchinolone

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Arzneimittelformulierungen in flüssiger Form, enthaltend Flurochinolone und antioxidative Schwefelverbindungen. Die Formulierungen eignen sich insbesondere für parenterale Anwendungen und zeichnen sich u. a. durch gute Verträglichkeit aus.

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. September 2007 (13.09.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/101560 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/496 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/001568

(22) Internationales Anmeldedatum:

23. Februar 2007 (23.02.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

102006010642.3 8. März 2006 (08.03.2006) DE

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

(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).

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

(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).

Veröffentlicht:

mit internationalem Recherchenbericht

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

WO 2007/101560 A1

(54) Title: MEDICAMENT FORMULATIONS COMPRISING FLUOROQUINOLONES

(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTELFÖRMULIERUNGEN, ENTHALTEND FLUORCHINOLONE

(57) Abstract: The invention relates to medicament formulations in liquid form, comprising fluoroquinolones and antioxidant sul-
phur compounds. The formulations are suitable especially for parenteral applications and feature, inter alia, good compatibility.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Arzneimittelformulierungen in flüssiger Form, enthaltend Fluorchinolone und an-
tioxidative Schwefelverbindungen. Die Formulierungen eignen sich insbesondere für parenterale Anwendungen und zeichnen sich
u. a. durch gute Verträglichkeit aus.

Arzneimittelformulierungen, enthaltend Fluorchinolone

Die Erfindung betrifft Arzneimittelformulierungen in flüssiger Form, enthaltend Flurochinolone und antioxidative Schwefelverbindungen. Die Formulierungen eignen sich insbesondere für parenterale Anwendungen und zeichnen sich u. a. durch gute Verträglichkeit aus.

- 5 Die chemische Stabilität von Lösungen kann z.B. durch Verwendung von Antioxidantien erhöht werden. Hierbei kann der oxidative Abbau eines Inhaltsstoffes verhindert werden. Dies ist auch und gerade bei Injektionslösungen üblich. Gängige Antioxidantien hierbei sind u.a. die Sulfite. In DE-A-19500784, EP-A-0187315 oder EP-A-1121933 sind Injektionslösungen mit Sulfiten beschrieben. Auch Augentropfen werden als Lösungen mit Sulfiten, versehen, wie in EP-A-10 0804267 beschrieben. In DE-A-2364470 ist die Verwendung von Sulfiten beschrieben, die eine Entfärbung der Formulierung verhindern soll. Nicht beschrieben ist bisher die Verwendung solcher Sulfite zur Verbesserung der lokalen Verträglichkeit von Injektionslösungen. Lösungen, die nicht gut verträglich sind, müssen in der Praxis z.B. als Infusion intravenös gegeben werden. Dies ist aber in der Durchführung besonders bei der Behandlung von Tieren problematisch. Auch gibt es 15 zahlreiche Versuche, z.B. durch Formulierung als Liposomen, eine Verträglichkeit zu erhöhen, wie in WO 98/33482 dargestellt. Cyclodextrine sind ebenfalls eine oft untersuchte Möglichkeit, um Löslichkeiten oder Verträglichkeiten von Formulierungen zu verbessern; siehe EP-A-0209768. Lässt sich eine Formulierung gar nicht in der Verträglichkeit verbessern, kann es nötig sein, ein Lokalanästhetikum bei der Applikation zu verwenden, wie in GB-A-1143330 beschrieben; oder 20 auf ölige Formulierungen auszuweichen EP-A-1121933.

- Lösungen zur parenteralen Applikation am Tier haben die Besonderheit, dass sie je nach Tierspezies auf unterschiedliche Art und Weise appliziert werden. So ist es z.B. in Europa üblich, Injektionslösungen an Schweinen subkutan und an Hunden oder Katzen intramuskulär zu verabreichen. Nicht nur die Tierspezies sondern auch die unterschiedlichen Applikationsformen 25 führen zu einer erhöhten Anforderung, was die Verträglichkeit angeht (EP-A-1121933). Aus der Verträglichkeit beispielsweise bei Rindern kann nicht unbedingt auf die Verträglichkeit bei z.B. Katzen oder Hunden geschlossen werden (WO 01/81358). Um eine breite Anwendbarkeit zu gewährleisten ist es daher sinnvoll, die lokale Verträglichkeit von Injektionslösungen so zu verbessern, dass sie auch bei empfindlichen Tierspezies verwendet werden können.

- 30 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. Auch ist bei diesem pH-Bereich eine Partikelbildung der Betainform der Fluorchinolone häufig zu beobachten, weshalb Lösungen, wenn sie schon verträglich sein sollten, dann aber nicht lange lagerfähig sind und es zur Partikelbildung kommt. Dies kann umgangen werden, indem z.B. auf gefriergetrocknete Produkte ausgewichen wird. Gefriergetrocknete Produkte sind aber in der Praxis umständlich zu handhaben und haben oftmals nur eine Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung von maximal 4 Wochen nach Anbruch, oder müssen aufgrund der möglichen Partikelbildung direkt verworfen werden. 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 wurden direkt anwendbare (ready to use), injizierbare Formulierungen mit Fluorchinolonen gefunden, die eine ausreichende Konzentration des Fluorchinolons enthalten, die bei Lagerung unter pharmazeutischen Bedingungen stabil und frei von Partikelbildung sind, die insbesondere bei Hunden gut verträglich sind und die eine vorteilhafte Serumkinetik aufweisen.

Gegenstand der Erfindung ist daher:

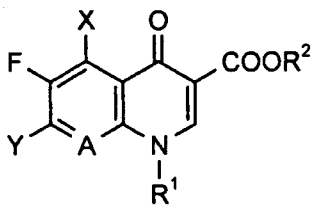
Eine Arzneimittelformulierung in flüssiger Form enthaltend:

- (a) ein Fluorchinolon
- (b) eine antioxidative Schwefelverbindung
- (c) gegebenenfalls weitere pharmazeutische Hilfs- und/oder Zusatzstoffe

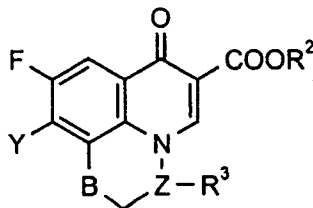
Fluorchinolone sind unter anderem Verbindungen, wie sie in folgenden Dokumenten offenbart sind: US 4 670 444 (Bayer AG), US 4 472 405 (Riker Labs), US 4 730 000 (Abbott), US 4 861 779 (Pfizer), US 4 382 892 (Daiichi), US 4 704 459 (Toyama), als konkrete Beispiele seien genannt: Benofloxacin, Binfloxacin,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

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

28



(I)

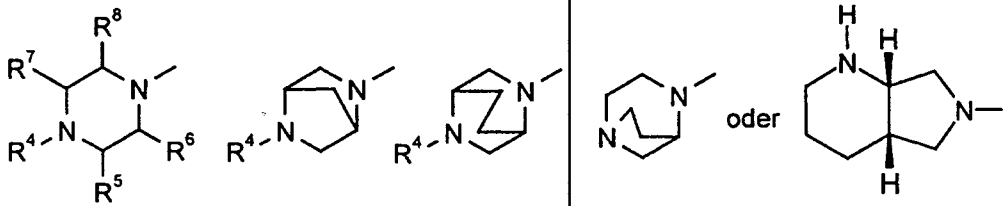


(II)

in welchen

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

5 Y für Reste der Strukturen



steht, worin

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

10 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

15 R¹ 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,

R^3 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht und

5 A für Stickstoff, $=CH-$, $=C(\text{Halogen})-$, $=C(OCH_3)-$, $=C(CH_3)-$ oder $=C(CN)-$ steht,

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

Z für $=CH-$ oder $=N-$ steht,

und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze und Hydrate.

10 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

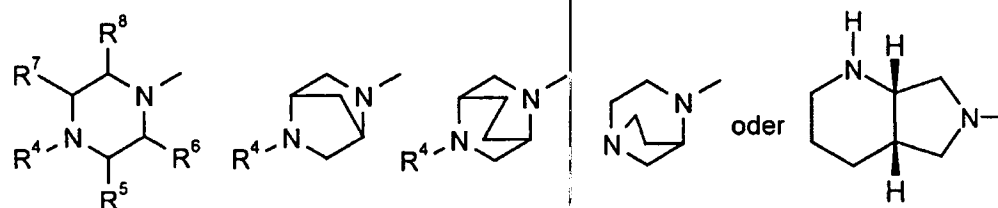
in welcher

A für $=CH-$ oder $=C-CN$ steht,

R^1 für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C_1-C_3 -Alkyl oder Cyclopropyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl steht,

15 Y für Reste der Strukturen



steht, worin

R^4 für gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C_{1-3} -Alkyl, Oxalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen steht,

20 R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht,

R^6 für Wasserstoff steht,

R^7 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^8 für Wasserstoff steht,

und deren pharmazeutisch verwendbaren Hydrate und Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

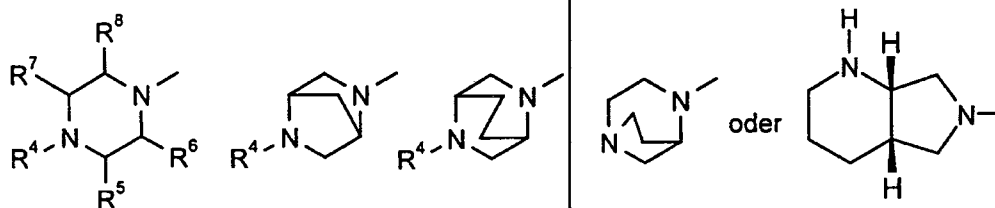
in welcher

5 A für =CH- oder =C-CN steht,

R^1 für Cyclopropyl steht,

R^2 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

Y für Reste der Strukturen



10 steht, worin

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

R^5 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^6 für Wasserstoff steht,

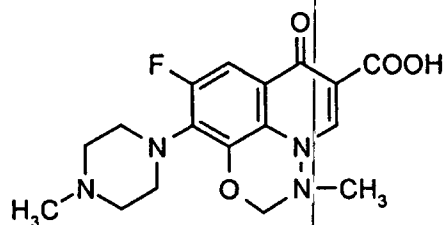
R^7 für Wasserstoff oder Methyl steht,

15 R^8 für Wasserstoff steht,

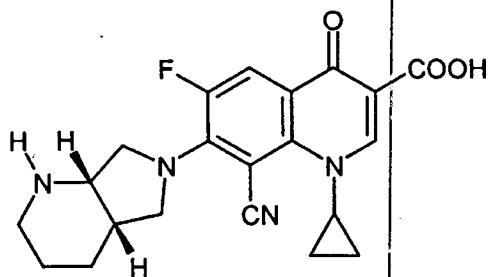
und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze und Hydrate.

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

37

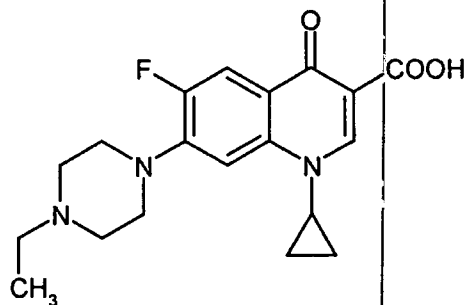


Als besonders bevorzugte Fluorchinolone seien die in WO 97/31001 beschriebenen Verbindungen genannt, insbesondere 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (Pradofloxacin) mit der Formel



5

Weiterhin besonders bevorzugt eingesetzt wird Enrofloxacin: 1-Cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure



10

Ebenfalls denkbar ist der Einsatz des ansonsten in der Humanmedizin verwendeten Wirkstoffs Ciprofloxacin.

Optisch aktive 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.

15

Als pharmazeutisch verwendbare Salze sind beispielsweise die Salze der Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Methan-

32

sulfonsäure, 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.

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.

Das Fluorchinolon wird typischerweise in einem Anteil für Tiere mit einem Körpergewicht bis zu ca. 80 kg 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. Die Angaben in Prozent sind jeweils als M/V angegeben.

Antioxidative Schwefelverbindungen sind beispielsweise: Sulfite (Natriumsulfit, Kaliumsulfit), Bisulfite (wie z. B. Natriummetabisulfit, Kaliummetabisulfit, Kaliumpyrosulfit, Natriumpyrosulfit, Acetonatriummetabisulfit, Acetonatriumbisulfit), Thiosulfate (wie z. B. Kaliumthiosulfat, Natriumthiosulfat), sowie organische Schwefelverbindungen (wie z. B. Natriumformaldehydsulfoxylat, Thioharnstoff, Thiosorbit, Cysteinhydrochlorid, Cystin, Cystein, Acetylcystein, Glutathion, Cysteamin, Methionin, Thioglycerol, Thioglykolsäure, Thiomilchsäure).

Die antioxidativen Schwefelverbindungen werden üblicherweise in Konzentrationen von 0,05 bis 10 %, bevorzugt von 0,1 bis 8 % und besonders bevorzugt von 0,5 bis 5 % eingesetzt. Die Angaben in Prozent sind jeweils als M/V angegeben.

Die flüssigen Formulierungen können weitere 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 oder Butylhydroxytoluol. Komplexbildner wie z.B. Natrium-EDTA (ethylendiamintetraessigsäure), Polyvinylpyrrolidon oder Cyclodextrine, hierunter besonders das Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin oder das Sulfobutylether- β -Cyclodextrin, Dexpanthenol, Salze von

33

Fettsäuren wie z.B. Natriumcaprylat, Salze mehrwertiger Kationen z.B. der Erdalkalimetalle (Me^{2+} bzw. Me^{3+}) 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, 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 oder auch Kreatin oder Kreatinin.

Substanzen welche die Verträglichkeit verbessern, sind üblicherweise in Konzentrationen von 0,05 bis 10 %, bevorzugt von 0,1 bis 8 % und besonders bevorzugt 0,5 bis 5 % enthalten. Die Angaben in Prozent sind jeweils als M/V angegeben.

Substanzen, die eine Partikelbildung verhindern können, sind z.B. Poloxamere, Lecithine, Polyvinylpyrrolidone, Kosolventien, Antioxidantien, Komplexbildner oder auch quaternäre Ammoniumverbindungen wie z.B. Benzethoniumchlorid oder Benzalkoniumchlorid.

Substanzen, welche die Stabilität verbessern und z.B. eine Partikelbildung vermeiden können, sind üblicherweise in Konzentrationen von 0,001 bis 10 %, bevorzugt mit 0,005 bis 6 % und besonders bevorzugt mit 0,001 bis 3 % eingesetzt. Die Angaben in Prozent sind jeweils als M/V angegeben.

Als Solvens kann die flüssige Formulierung Wasser oder wassermischbare Substanzen enthalten. Als Beispiel seien genannt Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykole, verträgliche Alkohole wie Ethanol, Benzylalkohol oder n-Butanol, Ethyllactat, Ethylacetat, Triacetin, N-Methylpyrrolidon, Propylencarbonat, Propylenglykol, Glycofurol, Dimethylacetamid, 2-Pyrrolidon, Isopropylidenglycerol, oder Glycerinformal. Es können auch Mischungen verschiedener Solventien eingesetzt werden. 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 C_{12} - C_{18} , Propylenglykoloctanoat-decanoat oder auch Paraffin genannt.

Das Solvenz ist üblicherweise in Konzentrationen von 99,8 bis 72 % bzw. 98,9 bis 55 %, bevorzugt mit 99,4 bis 81 % bzw. 96,9 bis 67 % und besonders bevorzugt mit 98,8 bis 87 % bzw. 94,5 bis 77 % eingesetzt. Die Angaben in Prozent sind jeweils als M/V angegeben.

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

- Die Arzneimittel können auch Kosolventien enthalten, und zwar bevorzugt dann, wenn die Formulierungen Wasser enthalten. Diese werden üblicherweise in Anteilen von 1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt von 3 bis 8 % eingesetzt. Als Kosolventien seien beispielsweise genannt: Pharmazeutisch verträgliche Alkohole, Dimethylsulfoxid, Ethyllactat, Ethylacetat, Triacetin, N-Methylpyrrolidon, Propylencarbonat, Propylenglykol, Glycofurol, Dimethylacetamid, 2-Pyrrolidon, Isopropyldenglycerol, 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.
- 10 Konservierungsmittel können in der flüssigen Formulierung enthalten sein, z.B. 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, Benzoesäure, Milchsäure oder Propionsäure, Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid oder Cetylpyridiniumchlorid.
- 15 Je nach Art der Formulierung und Applikationsform können die erfindungsgemäßen Arzneimittel weitere übliche, pharmazeutisch verträgliche Zusatz- und Hilfsstoffe enthalten. Als Beispiele seien genannt
- Antioxidantien wie zum Beispiel 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, Fettalkylpolyethylenglykolether, 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.
- Zusätzlich zu den Fluorchinolonen können die erfindungsgemäßen Formulierungen weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten. Beispielsweise können die Fluorchinolone auch in Kombination z.B. mit Analgetika, insbesondere den sogenannten NSAID's (nichtsteroidale,
- 30

35

antiinflammatorische Substanzen) eingesetzt. Solche NSAID's können z.B. sein: Meloxicam, Flunixin, Ketoprofen, Carprofen, Metamizol oder (Acetyl-) Salicylsäure.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können hergestellt werden, indem das Fluorchinolon nach der antioxidativen Schwefelverbindung in dem Solvens dispergiert wird, weitere Substanzen zur
5 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.

Alternativ können Kosolventien, Konservierungsmittel, Substanzen, welche die Verträglichkeit oder Partikelbildung beeinflussen, auch zunächst im Solvens gelöst werden und anschließend erst
10 das Fluorchinolon ergänzt werden. Auch die antioxidative Schwefelverbindung kann mit oder nach dem Fluorchinolon dispergiert 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.

15 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. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben und Vogelarten für Heim- und Zoohaltung.

20 Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Kaninchen, Hamster, 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.

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

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

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

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.

Bevorzugt werden die Formulierungen als Lösungen, Suspension oder Emulsion gegeben.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel zeichnen sich durch gute Stabilität und gute Löslichkeit des Wirkstoffs aus. Weiterhin weisen sie gute Verträglichkeit und geeignete Serumkinetik bei Tieren insbesondere nach parenteraler Gabe auf.

37

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 3,0 % Pradofloxacin
0,1 % Poloxamer F68
0,2 % Natriumdisulfit
3 % n-Butanol
1,6 % Natriumhydroxid (1 N)
15 2,7 % Natriumchlorid
ad 100 % Aqua pro injektionen

3,0 g Pradofloxacin, 0,1 g Poloxamer, 0,2 g Natriumdisulfit, 3 g n-Butanol, 2,7 g Natriumchlorid werden in ca. 80 g Aqua pro Injektione gelöst, der pH-Wert überprüft und gegebenenfalls mit 1,6 g 1-N Natriumhydroxid auf pH 7,4 eingestellt. Anschließend wird mit dem restlichen Aqua pro
20 Injektione auf das Endgewicht zu 100 ml eingestellt.

Beispiel 2

3 % Pradofloxacin
0,1 % Poloxamer F68
0,5 % Natriumdisulfit
25 3 % n-Butanol
2,4 % Natriumchlorid
4,6 % 1N-Natriumhydroxid
ad 100 % Aqua pro injektionen

3 g Pradofloxacin, 0,1 g Poloxamer, 0,5 g Natriumdisulfit, 3 g n-Butanol, 2,4 g Natriumchlorid werden in ca. 80 g Aqua pro Injektione gelöst, der pH-Wert überprüft und mit 4,6 g Natriumhydroxid auf pH 7,4 eingestellt. Anschließend wird mit dem restlichen Aqua pro Injektione auf das
30

38

Endgewicht zu 100 ml eingestellt.

Beispiel 3

3 % Pradofloxacin

0,2 % Natriumdisulfit

5 3 % n-Butanol

20 % N-Methylpyrrolidon

ad 100 % Aqua pro Injektione

10 70 g Aqua pro Injektione werden mit 3 g n-Butanol und 20 g N-Methylpyrrolidon gemischt. Darin werden 0,2 % Natriumdisulfit gelöst und anschließend 3 g Pradofloxacin. Mit den restlichen 3,8 g Aqua pro Injektione wird auf das Endgewicht zu 100 ml eingestellt.

Beispiel 4

1 % Enrofloxacin

0,5 % Natriumdisulfit

1,4 % Benzylalkohol

15 1,4 g 1N-KOH

3 % Magnesiumchloridhexahydrat

ad 100 % Aqua pro Injektione

20 70 g Aqua pro Injektione werden mit 1,4 g Benzylalkohol und 3 g Magnesiumchloridhexahydrat gemischt. Darin werden 0,5 % Natriumdisulfit sowie 1,4 g 1N-KOH gelöst und anschließend 1 g Enrofloxacin. Mit den restlichen 22,7 g Aqua pro Injektione wird auf das Endgewicht eingestellt.

Beispiel 5

5 % Pradofloxacin (Trihydrat)

0,1 % Poloxamer F68

3 % n-Butanol

25 0,5 % Natriumdisulfit

9 % 1N-Salzsäure

ad 100 % Aqua pro Injektione

80 g Aqua pro Injektione werden mit 0,5 g Natriumdisulfit, 3 g n-Butanol und 0,1 g Poloxamer gemischt. Darin werden 5 g Pradofloxacin (Trihydrat, als reines Pradofloxacin berechnet) gelöst.

Mit ca. 9 g Säure wird falls erforderlich auf einen pH von 5 eingestellt und mit dem restlichen Aqua pro Injektione wird auf das Endgewicht zu 100 ml eingestellt.

Beispiel 6

- 2% Pradofloxacin (Trihydrat)
- 5 0,1 % Poloxamer F68
- 3 % n-Butanol
- 0,5 % Natriumdisulfit
- 2,6 % Natriumchlorid
- 9 % 1N-Natriumhydroxid
- 10 ad 100 % Aqua pro Injektione

- 80 g Aqua pro Injektione werden mit 0,5 g Natriumdisulfit, 3 g n-Butanol, 2,6 g Natriumchlorid und 0,1 g Poloxamer gemischt. Darin werden 2 Pradofloxacin (Trihydrat, als reines Pradofloxacin berechnet) gelöst. Mit ca. 2,4 g Natriumhydroxid wird falls erforderlich auf einen pH von 7,4 eingestellt und mit dem restlichen Aqua pro Injektione wird auf das Endgewicht zu 100 ml eingestellt.
- 15

Verträglichkeit in vivo

- Die hier beschriebenen Formulierungen haben im klinischen Versuch eine verbesserte lokale Verträglichkeit gegenüber anderen Formulierungen gezeigt. Wirkstoffabhängige Gewebeerirritationen und Schwellungen an der Injektionsstelle sind in ihrer Ausprägung von der eingesetzten Formulierung abhängig. In der nachfolgenden Tabelle 1 sind ausgewählte Beispiele dazu aufgelistet.
- 20

Tabelle 1:

Formulierung	Lokale Reaktionen, Hund				
	1-36 Tage post adm.				
	n	spontan	mild	moderat	schwer
Beispiel 2 3 % Pradofloxacin mit Na-Disulfit (SC, 3 ml)	6	0	0	0	0
Beispiel 6 2% Pradofloxacin mit Na-Disulfit (SC, 9 mg/kg)	8	0	2	0	0
Beispiel 2 3% Pradofloxacin mit Na-Disulfit (SC, 9 mg/kg)	6	0	2	0	0
Beispiel 2 3% Pradofloxacin mit Na-Disulfit (IM, 9 mg/kg)	6	0	0	0	0

SC = subkutan, IM = intramuskulär

Serumpharmakokinetisches Profil

- 5 Die Formulierung hat 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 2 listet verschiedene Formulierungen auf und zeigt deren Einfluss auf das PK-Profil.

Tabelle 2:

Formulierung			PK Parameter (arithm. Mittel)			
	n	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{inf} (h*µg/mL)	MRT _{last} (hr)
Beispiel 6						
2% Pradofloxacin mit Na-Disulfit (SC, 9 mg/kg)	8	2.7	3.3	7.9	36.0	13.3
Beispiel 2						
3% Pradofloxacin mit Na-Disulfit (IM, 9 mg/kg)	6	2.7	2.3	5.1	28.0	8.4
SC = subkutan, IM = intramuskulär						

42

Patentansprüche

1. Arzneimittelformulierung in flüssiger Form enthaltend:
 - (a) ein Fluorchinolon
 - (b) eine antioxidative Schwefelverbindung
 - (c) gegebenenfalls weitere pharmazeutische Hilfs- und/oder Zusatzstoffe
2. Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 1, enthaltend als antioxidative Schwefelverbindung ein Sulfit, insbesondere Natriumsulfit, Kaliumsulfit; ein Bisulfit, insbesondere Natriummetabisulfit, Kaliummetabisulfit, Kaliumpyrosulfit, Natriumpyrosulfit, Acetonatriummetabisulfit, Acetonatriumbisulfit; ein Thiosulfat, insbesondere Kaliumthiosulfat, Natriumthiosulfat; oder eine organische Schwefelverbindungen, insbesondere Natriumformaldehydsulfoxylat, Thioharnstoff, Thiosorbit, Cysteinhydrochlorid, Cystin, Cystein, Acetylcystein, Glutathion, Cysteamin, Methionin, Thioglycerol, Thioglykolsäure, Thiomilchsäure.
3. Arzneimittelformulierung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend Natriumdisulfit.
4. Arzneimittelformulierung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend als Fluorchinolon Ciprofloxacin, Enrofloxacin, Pradofloxacin oder Marbofloxacin
5. Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 4, enthaltend Pradofloxacin.
6. Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 4, enthaltend Enrofloxacin.
7. Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 4, enthaltend Marbofloxacin.
8. Verwendung von Arzneimittelformulierungen gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Bekämpfung von bakteriellen Erkrankungen.
9. Verwendung gemäß Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln, die für die Injektion geeignet sind, zur Bekämpfung von bakteriellen Erkrankungen.
10. Verwendung gemäß Anspruch 8 oder 9 zur Herstellung von Arzneimitteln mit verbesserter Verträglichkeit.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/001568

43

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/496 A61K47/20 A61K9/00 A61P31/04

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 A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 195 00 784 A1 (BAYER AG [DE]) 18 July 1996 (1996-07-18) cited in the application examples 1,6,7	1-4,6, 8-10
X	DE 197 29 879 A1 (MANN GERHARD CHEM PHARM FAB [DE]) 14 January 1999 (1999-01-14) column 2, lines 42-49 column 2, lines 57-64 examples 1-4	1-3,8-10
X	WO 97/23217 A (PFIZER [US]; BOETTNER WAYNE ALAN [US]; CANNING PETER CONNOR [US]) 3 July 1997 (1997-07-03) page 3, lines 4-11 examples 1,4,5,7,12-19 claims 1-9	1-3,8-10
	-/-	

☒ 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 April 2007

Date of mailing of the international search report

03/05/2007

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

Young, Astrid

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/001568

4/4

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 121 933 A (PFIZER PROD INC [US]) 8 August 2001 (2001-08-08) cited in the application claims 1,9	1-3,8-10
X	KR 930 001 302 B1 (CHOONG WAE PHARMA CORP [KR]) 25 February 1993 (1993-02-25) the whole document	1,2,4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/001568

45

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19500784	A1	18-07-1996	AR
			002265 A1
			11-03-1998
			AT
			261731 T
			15-04-2004
			AU
			695171 B2
			06-08-1998
			AU
			4434996 A
			31-07-1996
			BR
			9510444 A
			19-05-1998
			CA
			2210076 A1
			18-07-1996
			CN
			1177300 A
			25-03-1998
			CZ
			9702130 A3
			15-10-1997
			DK
			806955 T3
			12-07-2004
			WO
			9621453 A1
			18-07-1996
			EP
			0806955 A1
			19-11-1997
			ES
			2215183 T3
			01-10-2004
			FI
			972966 A
			11-07-1997
			HU
			77942 A2
			28-12-1998
			IL
			116726 A
			16-07-2000
			JP
			3835815 B2
			18-10-2006
			JP
			10511967 T
			17-11-1998
			NO
			973223 A
			10-07-1997
			NZ
			298778 A
			28-05-1999
			PL
			321259 A1
			24-11-1997
			PT
			806955 T
			30-06-2004
			RU
			2147225 C1
			10-04-2000
			SK
			94697 A3
			05-11-1997
			TW
			416852 B
			01-01-2001
			US
			5998418 A
			07-12-1999
			ZA
			9600244 A
			31-07-1996
DE 19729879	A1	14-01-1999	AT
			209897 T
			15-12-2001
			CA
			2295061 A1
			21-01-1999
			WO
			9902130 A2
			21-01-1999
			EP
			0994693 A2
			26-04-2000
			JP
			2001509476 T
			24-07-2001
			US
			6605295 B1
			12-08-2003
WO 9723217	A	03-07-1997	AP
			706 A
			04-12-1998
			AT
			212551 T
			15-02-2002
			AU
			709474 B2
			26-08-1999
			AU
			7328996 A
			17-07-1997
			BG
			63933 B1
			31-07-2003
			BG
			102542 A
			30-06-1999
			BR
			9612230 A
			13-07-1999
			CA
			2239352 A1
			03-07-1997
			CN
			1205636 A
			20-01-1999
			CZ
			9801930 A3
			12-05-1999
			DE
			69618987 D1
			14-03-2002
			DE
			69618987 T2
			21-11-2002
			DK
			868183 T3
			25-03-2002
			DZ
			2146 A1
			23-10-2002
			EP
			0868183 A1
			07-10-1998
			ES
			2167609 T3
			16-05-2002
			HR
			960607 A2
			30-06-1998
			HU
			9903726 A2
			28-04-2000
			IL
			124454 A
			31-10-2003
			IS
			4755 A
			25-05-1998
			JP
			11501331 T
			02-02-1999
			JP
			3416145 B2
			16-06-2003
			MA
			24035 A1
			01-07-1997
			NO
			982842 A
			19-06-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/001568

46

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9723217	A	NZ 320545 A OA 10697 A PL 328001 A1 PT 868183 T RU 2141827 C1 SK 80798 A3 TW 449475 B ZA 9610780 A	27-03-2000 04-05-2001 04-01-1999 28-06-2002 27-11-1999 10-09-1999 11-08-2001 22-06-1998
EP 1121933	A	08-08-2001	NONE
KR 930001302	B1	25-02-1993	NONE

47

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K31/496 A61K47/20 A61K9/00		A61P31/04	
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC			
B. RECHERCHIERTE GEBIETE			
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K A61P			
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen			
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS			
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN			
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.	
X	DE 195 00 784 A1 (BAYER AG [DE]) 18. Juli 1996 (1996-07-18) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 1,6,7	1-4,6, 8-10	
X	DE 197 29 879 A1 (MANN GERHARD CHEM PHARM FAB [DE]) 14. Januar 1999 (1999-01-14) Spalte 2, Zeilen 42-49 Spalte 2, Zeilen 57-64 Beispiele 1-4	1-3,8-10	
X	WO 97/23217 A (PFIZER [US]; BOETTNER WAYNE ALAN [US]; CANNING PETER CONNOR [US]) 3. Juli 1997 (1997-07-03) Seite 3, Zeilen 4-11 Beispiele 1,4,5,7,12-19 Ansprüche 1-9	1-3,8-10	
----- -/-			
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie			
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist	
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche 16. April 2007		Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts 03/05/2007	
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 Young, Astrid	

48

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 1 121 933 A (PFIZER PROD INC [US]) 8. August 2001 (2001-08-08) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,9	1-3,8-10
X	KR 930 001 302 B1 (CHOONG WAE PHARMA CORP [KR]) 25. Februar 1993 (1993-02-25) das ganze Dokument	1,2,4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/001568

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19500784	A1	18-07-1996	AR 002265 A1 11-03-1998
		AT 261731 T 15-04-2004	
		AU 695171 B2 06-08-1998	
		AU 4434996 A 31-07-1996	
		BR 9510444 A 19-05-1998	
		CA 2210076 A1 18-07-1996	
		CN 1177300 A 25-03-1998	
		CZ 9702130 A3 15-10-1997	
		DK 806955 T3 12-07-2004	
		WO 9621453 A1 18-07-1996	
		EP 0806955 A1 19-11-1997	
		ES 2215183 T3 01-10-2004	
		FI 972966 A 11-07-1997	
		HU 77942 A2 28-12-1998	
		IL 116726 A 16-07-2000	
		JP 3835815 B2 18-10-2006	
		JP 10511967 T 17-11-1998	
		NO 973223 A 10-07-1997	
		NZ 298778 A 28-05-1999	
		PL 321259 A1 24-11-1997	
		PT 806955 T 30-06-2004	
		RU 2147225 C1 10-04-2000	
		SK 94697 A3 05-11-1997	
		TW 416852 B 01-01-2001	
		US 5998418 A 07-12-1999	
		ZA 9600244 A 31-07-1996	
DE 19729879	A1	14-01-1999	AT 209897 T 15-12-2001
		CA 2295061 A1 21-01-1999	
		WO 9902130 A2 21-01-1999	
		EP 0994693 A2 26-04-2000	
		JP 2001509476 T 24-07-2001	
		US 6605295 B1 12-08-2003	
WO 9723217	A	03-07-1997	AP 706 A 04-12-1998
		AT 212551 T 15-02-2002	
		AU 709474 B2 26-08-1999	
		AU 7328996 A 17-07-1997	
		BG 63933 B1 31-07-2003	
		BG 102542 A 30-06-1999	
		BR 9612230 A 13-07-1999	
		CA 2239352 A1 03-07-1997	
		CN 1205636 A 20-01-1999	
		CZ 9801930 A3 12-05-1999	
		DE 69618987 D1 14-03-2002	
		DE 69618987 T2 21-11-2002	
		DK 868183 T3 25-03-2002	
		DZ 2146 A1 23-10-2002	
		EP 0868183 A1 07-10-1998	
		ES 2167609 T3 16-05-2002	
		HR 960607 A2 30-06-1998	
		HU 9903726 A2 28-04-2000	
		IL 124454 A 31-10-2003	
		IS 4755 A 25-05-1998	
		JP 11501331 T 02-02-1999	
		JP 3416145 B2 16-06-2003	
		MA 24035 A1 01-07-1997	
		NO 982842 A 19-06-1998	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/001568

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9723217	A	NZ OA PL PT RU SK TW ZA	320545 A 10697 A 328001 A1 868183 T 2141827 C1 80798 A3 449475 B 9610780 A 27-03-2000 04-05-2001 04-01-1999 28-06-2002 27-11-1999 10-09-1999 11-08-2001 22-06-1998
EP 1121933	A	08-08-2001	KEINE
KR 930001302	B1	25-02-1993	KEINE

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 BHC061005-WO		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/EP2007/001568		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 Facsimile No. +41 22 338 82 70 Form PCT/IB/306 (July 2008)		Authorized officer Blanc Veronique e-mail Veronique.Blanc@wipo.int Telephone No. +41 22 338 96 66	

1/DRHLY4AY1

FORMULACIONES MEDICAMENTOSAS QUE CONTIENEN**FLUOROQUINOLONAS**

La invención se refiere a formulaciones medicamentosas en forma líquida que contienen fluoroquinolonas y compuestos de azufre antioxidativos.

- 5 Las formulaciones son apropiadas en especial para aplicaciones parenterales y se caracterizan, por ejemplo, por una buena tolerancia.

La estabilidad química de las soluciones se puede incrementar, por ejemplo, por medio del uso de antioxidantes. En este caso, se puede evitar la degradación oxidativa de un ingrediente. Esto también es usual justamente en

- 10 el caso de las soluciones para inyección. Aquí, los antioxidantes convencionales son, entre otros, los sulfitos. En los documentos DE-A-19500784, EP-A-0187315 o EP-A-1121933, se describen soluciones inyectables con sulfitos. También las gotas oftálmicas se proveen como soluciones con sulfitos, tal como se describe en el documento EP-A0804267.

- 15 En el documento DE-A-2364470, se describe el uso de sulfitos que debe evitar una decoloración de la formulación. Hasta ahora no se describe el uso de tales sulfitos para mejorar la tolerancia local de las soluciones inyectables. Las soluciones que no son bien toleradas se deben administrar en la práctica, por ejemplo, como infusión, por vía intravenosa. Pero esto es problemático en su
- 20 realización en especial en el tratamiento de animales. También hay numerosos ensayos, por ejemplo, por formulación como liposomas, para incrementar una tolerancia, tal como se describe en el documento WO 98/33482. Las ciclodextrinas también son una posibilidad frecuentemente probada de mejorar las solubilidades o las tolerancias de las formulaciones; véase el documento
- 25 EP-A-0209768. Si una formulación no se puede mejorar en

absoluto en la tolerancia, puede ser necesario utilizar un anestésico local al aplicarlo, tal como se describe en el documento GB-A-1143330; o apartarse de las formulaciones oleosas, documento EP-A-1121933.

5 Las soluciones para la aplicación parenteral en el animal tienen la particularidad de que se aplican de distinto modo según la especie animal. De esta manera, por ejemplo, en Europa es usual administrar soluciones inyectables en cerdos por vía subcutánea y en perros o gatos, por vía intramuscular. No sólo la especie animal, sino también las diversas formas de aplicación llevan a un mayor requerimiento en lo que respecta a la tolerancia
10 (documento EP-A-1121933). De la tolerancia, por ejemplo, en vacunos, no se puede deducir necesariamente la tolerancia en, por ejemplo, gatos o perros (WO 01/81358). A fin de garantizar una mayor aplicabilidad, es pues conveniente mejorar la tolerancia local de las soluciones inyectables de forma tal que también se puedan usar en especies animales sensibles.

15 Por ello, no sorprende que la mayoría de las soluciones inyectables con fluoroquinolonas, entre otras, no estén disponibles para perros o gatos debido a las tolerancias insuficientes.

Para conformar lo mejor posible la tolerancia, se recomienda mantener el pH de las soluciones, dentro de lo posible, neutro (aproximadamente 7,4), lo
20 cual se contrapone sin embargo a la solubilidad de las fluoroquinolonas. También en este intervalo de pH es de observar con frecuencia una formación de partículas de la forma betaína de las fluoroquinolonas, por lo cual las soluciones, que ya deberían ser tolerables, no se pueden conservar durante un período prolongado y se produce la formación de partículas. Esto se puede
25 evitar, por ejemplo, pasando a productos liofilizados. Pero los productos

liofilizados en la práctica son incómodos de manipular y, con frecuencia, sólo tienen una duración de la solución reconstituida de 4 semanas como máximo después de abiertos o se deben descartar directamente debido a la posible formación de partículas. Conforme a ello, es ventajosa una solución lista para
5 usar como solución inyectable, también denominada "formulación lista para usar".

Además, es necesario que, después de la aplicación, tal como se describe en el documento WO 99/29322, la fluoroquinolona pase en una cantidad correspondiente al suero. Esto tampoco se sobreentiende con
10 formulaciones inyectables de fluoroquinolonas y asimismo puede depender de las correspondientes especies animales.

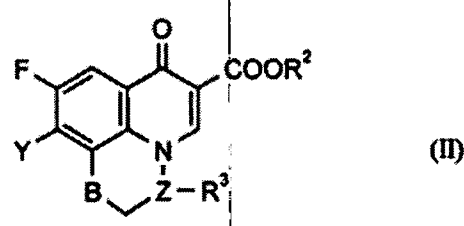
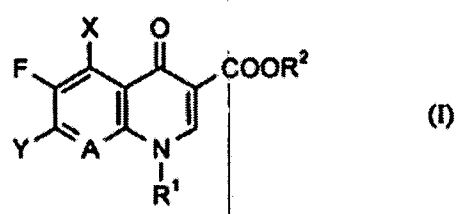
Se hallaron formulaciones inyectables directamente aplicables (listas para usar) con fluoroquinolonas que contienen una suficiente concentración de la fluoroquinolona, que son estables al conservarlas en condiciones
15 farmacéuticas y que están libres de la formación de partículas, que son bien tolerables en especial en perros y que presentan una ventajosa cinética en suero.

Por ello, es objeto de la invención:
una formulación medicamentosa en forma líquida que contiene:
20 (a) una fluoroquinolona
(b) un compuesto antioxidativo de azufre
(c) eventualmente otros coadyuvantes y/o aditivos farmacéuticos.

Las fluoroquinolonas son, entre otras, compuestos tal como se divulgan en los siguientes documentos: US 4 670 444 (Bayer AG), US 4 472 405 (Riker
25 Labs), US 4 730 000 (Abbott), US 4861 779 (Pfizer), US 4 382 892 (Daiichi),

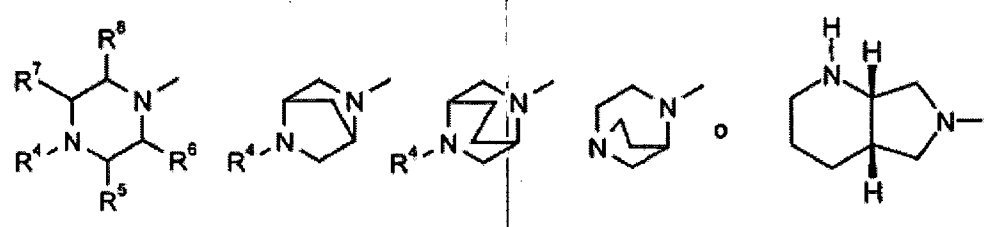
US 4 704 459 (Toyama), como ejemplos concretos se han de mencionar:
benofloxacino, binfloxacino, cinofloxacino, ciprofloxacino, danofloxacino,
difloxacino, enofloxacino, enrofloxacino, fleroxacino, ibafloxacino, levofloxacino,
lomefloxacino, marbofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino,
5 orbifloxacino, pefloxacino, ácido pipemídico, temafloxacino, tosufloxacino,
sarafloxacino, esparfloxacino.

Un grupo preferido de fluoroquinolonas son las de la fórmula (I) o (II):



en las que

- 10 X representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, NH₂,
Y representa radicales de las estructuras



en las que

- R⁴ representa alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido con hidroxí o metoxí
15 de cadena lineal o ramificada, ciclopropilo, acilo con 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 con 1 a 3 átomos de carbono, ciclopropilo, 2-fluoroetilo, metoxi, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo o metilamino,

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

10

R³ representa hidrógeno, metilo o etilo y

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

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

15

Z representa =CH- o =N-,

y sus sales e hidratos de utilidad farmacéutica.

Se prefieren los compuestos de la fórmula (I),

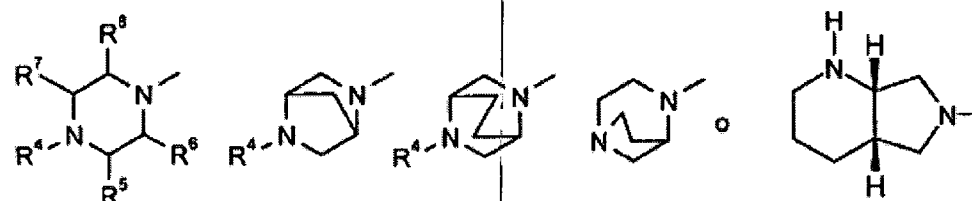
en la que

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

R¹ representa alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo eventualmente sustituido con halógeno,

R² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

Y representa restos de las estructuras



en las que

R⁴ representa alquilo C₁-C₃ de cadena lineal o ramificada eventualmente sustituido con hidroxilo, oxalquilo con 1 a 4 átomos de C,

5 R⁵ representa hidrógeno, metilo o fenilo,

R⁶ representa hidrógeno,

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

R⁸ representa hidrógeno,

y sus hidratos y sales de utilidad farmacéutica.

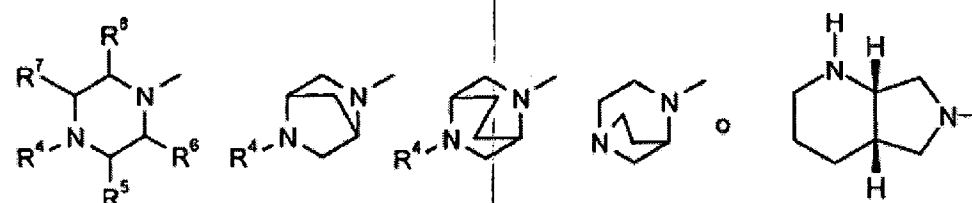
10 Se prefieren en especial los compuestos de la fórmula (I), en la que

A representa =CH- o =C-CN,

R¹ representa ciclopropilo,

R² representa hidrógeno, metilo o etilo,

Y representa restos de las estructuras



15

en las que

R⁴ representa metilo, etilo eventualmente sustituido con hidroxilo,

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

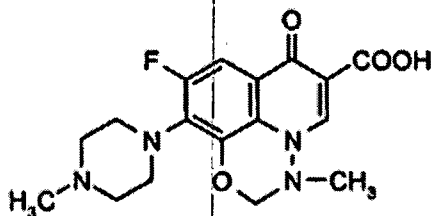
R⁶ representa hidrógeno,

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

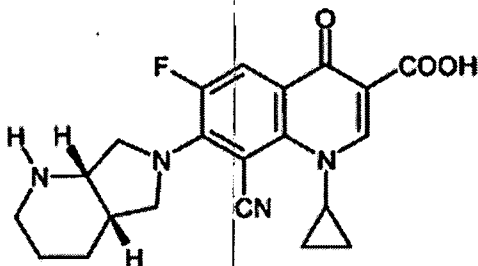
R⁸ representa hidrógeno,

y sus sales e hidratos de utilidad farmacéutica.

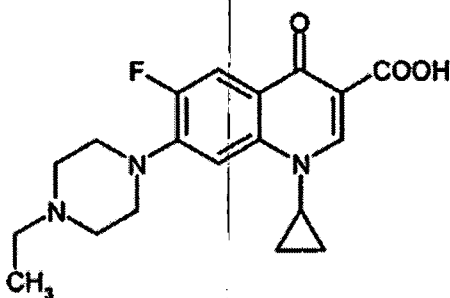
Como ejemplo preferido de una fluoroquinolona de la fórmula (II) se ha
5 de mencionar marbofloxacin.



Como fluoroquinolonas de especial preferencia se han de mencionar los
compuestos descritos en el documento WO 97/31001, en especial ácido 8-
cian-1-ciclopropil-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-il)-6-fluoro-
10 1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (pradofloxacin) con la fórmula



Además, también se emplea con especial preferencia el enrofloxacin:
ácido 1-ciclopropil-7-(4-etil-1-piperazinil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-
quinolincarboxílico



Asimismo se puede pensar en el uso del principio activo usado en la medicina humana ciprofloxacino.

Las fluoroquinolonas ópticamente activas pueden existir en forma de sus racematos o en formas enantioméricas. Tanto los enantiómeros puros como también sus mezclas se pueden usar según la invención.

Como sales se tienen en cuenta las sales por adición de ácidos y las sales básicas de utilidad farmacéutica.

Como sales de utilidad farmacéutica se entiende, por ejemplo, las sales del ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido galacturónico, ácido glucónico, ácido embónico, ácido glutámico o ácido aspártico. Además, los compuestos según la invención se pueden unir con intercambiadores iónicos ácidos o básicos. Como sales básicas de utilidad farmacéutica se han de mencionar sales alcalinas, por ejemplo, las sales de sodio o de potasio, sales alcalinotérreas, por ejemplo sales de magnesio o de calcio; las sales de cinc, las sales de plata y las sales de guanidinio.

Por hidratos se entienden tanto los hidratos de las fluoroquinolonas en sí, como también los hidratos de sus sales. Como ejemplo se ha de mencionar

el pradofloxacino, que forma un trihidrato estable (véase el documento WO 2005/097789).

Las fluoroquinolonas pueden formar como sólido, en ciertas circunstancias, distintas modificaciones cristalinas. Son ventajosas para los
5 medicamentos de la presente invención aquellas modificaciones que tienen las correspondientes propiedades de solubilidad.

La fluoroquinolona se emplea típicamente en una proporción para animales con un peso corporal de hasta aproximadamente 80 kg de 0,1 a 15%, con preferencia de 0,5 al 15% y con preferencia especial de 1 a 15%. En el
10 caso de animales con un peso corporal a partir de aproximadamente 80 kg, la fluoroquinolona se emplea típicamente en una proporción de 1 a 30%, con preferencia 3 a 25% y con preferencia especial de 4 a 20%. Las proporciones en porcentaje se indican en cada caso en M/V.

Los compuestos antioxidativos de azufre son, por ejemplo: sulfitos
15 (sulfito de sodio, sulfito de potasio); bisulfitos (tales como, por ejemplo, metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, pirosulfito de potasio, pirosulfito de sodio, acetometabisulfito de sodio, acetobisulfito de sodio), tiosulfatos (tales como, por ejemplo, tiosulfato de potasio, tiosulfato de sodio), así como compuestos de azufre orgánico (tales como, por ejemplo, sulfoxilato de
20 formaldehído de sodio, tiourea, tiosorbita, hidrocloreuro de cisteína, cistina, cisteína, acetilcisteína, glutatión, cisteamina, metionina, tioglicerol, ácido tioglicólico, ácido tioláctico).

Los compuestos antioxidativos de azufre se emplean usualmente en concentraciones de 0,05 a 10%, con preferencia de 0,1 a 8% y con preferencia
25 especial de 0,5 a 5%. Las proporciones en porcentaje se indican como M/V.

Las formulaciones líquidas pueden contener otras sustancias que mejoran la tolerancia local en la aplicación. Como ejemplos se han de mencionar: captadores de radicales o antioxidantes tales como, por ejemplo, vitamina E, éster de vitamina E hidrosoluble o vitamina C, butilhidroxianisol o
5 butilhidroxitolueno, formadores de complejos tales como, por ejemplo, EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), sódico polivinilpirrolidona o ciclodextrinas, entre ellas en particular la hidroxipropil-β-ciclodextrina o la sulfobutiléter-β-ciclodextrina, dexpantenol, sales de ácidos grasos tales como, por ejemplo, caprilato de sodio, sales de cationes polivalentes, por ejemplo: de los metales
10 alcalinotérreos (Me^{2+} o bien Me^{3+}) y aquí en especial el magnesio en sus formas salinas, aminoácidos y entre ellos en especial arginina o lisina, poloxámeros, poloxaminas, codisolventes tales como, por ejemplo, n-butanol, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol o dimetilacetamida, dextranos, ácidos tales como, por ejemplo, el ácido gluconolactónico, ácido láctico, ácido
15 embónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido mícico o ácido hialurónico, lecitinas con un contenido de fosfatidilcolina de 70-100% de soja o albúmina o también creatina o creatinina.

Las sustancias que mejoran la tolerancia están contenidas usualmente en concentraciones de 0,05 a 10%, con preferencia de 0,1 a 8% y con
20 preferencia especial de 0,5 a 5%. Las proporciones en porcentaje se indican en cada caso como M/V.

Las sustancias que pueden impedir la formación de partículas son, por ejemplo, poloxámeros, lecitinas, polivinilpirrolidonas, codisolventes, antioxidantes, formadores de complejos o también compuestos de amonio

cuaternario tales como, por ejemplo, cloruro de bencetonio o cloruro de benzalconio.

Las sustancias que mejoran la estabilidad y que, por ejemplo, pueden impedir la formación de partículas se emplean usualmente en concentraciones
5 de 0,001 a 10%, con preferencia de 0,005 a 6% y con preferencia especial de 0,001 a 3%. Las proporciones en porcentaje se indican en cada caso como M/V.

Como disolvente, la formulación líquida puede contener agua o sustancias miscibles con agua. Como ejemplo se han de mencionar glicerina,
10 propilenglicol, polietilenglicoles, alcoholes tolerables tales como etanol, alcohol bencílico o n-butanol, lactato de etilo, acetato de etilo, triacetina, N-metil-pirrolidona, carbonato de propileno, propilenglicol, glucofurool, dimetilacetamida, 2-pirrolidona, isopropilidenglicerol o glicerinformal. También se pueden emplear mezclas de distintos disolventes. Se prefieren formulaciones en base
15 acuosa, en las que naturalmente pueden estar contenidos otros disolventes y codisolventes.

Como disolvente, la formulación líquida también puede contener, además de agua o sustancias miscibles con agua, aceites en forma de una emulsión. Aquí se han de mencionar los aceites vegetales, animales o
20 sintéticos tales como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja, triglicéridos de cadena media con una longitud de cadena de C_{12} - C_{18} , octanoato-decanoato de propilenglicol o también parafina.

El disolvente se emplea usualmente en concentraciones de 99,8 a 72% o bien de 98,9 a 55%, con preferencia de 99,4 a 81% o bien de 96,9 a 67% y

con preferencia especial de 98,8 a 87% o bien 94,5 a 77%. Las proporciones en porcentaje se indican en cada caso como M/V.

El valor del pH de las formulaciones líquidas es usualmente de 2-11, con preferencia de 3-8 y con preferencia especial de 4-8.

- 5 Los medicamentos también pueden contener codisolventes, con preferencia cuando las formulaciones contienen agua. Se pueden emplear usualmente en proporciones de 1 a 10% en peso, con preferencia de 3 a 8%. Como codisolventes se han de mencionar, a modo de ejemplo: alcoholes de tolerancia farmacéutica, dimetilsulfóxido, lactato de etilo, acetato de etilo,
- 10 triacetina, N-metilpirrolidona, carbonato de propileno, propilenglicol, glicofurol, dimetilacetamida, 2-pirrolidona, isopropilidenglicerol, glicerinformal, glicerina y polietilenglicoles. Como codisolvente son apropiados en especial alcoholes de tolerancia farmacéutica tales como, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico o n-butanol. También se pueden utilizar mezclas de los disolventes antes
- 15 mencionados como codisolvente.

- En la formulación líquida pueden estar contenidos conservantes, por ejemplo, alcoholes alifáticos tales como alcohol bencílico, etanol, n-butanol, fenol, cresoles, clorobutanol, éster del ácido para-hidroxibenzoico (en especial los ésteres metílico y propílico), sales o los ácidos libres de ácidos carboxílicos
- 20 tales como ácido sórbico, ácido benzoico, ácido láctico o ácido propiónico, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio o cloruro de cetilpiridinio.

Según el tipo de formulación y la forma de aplicación, los medicamentos según la invención pueden contener otros aditivos y coadyuvantes usuales de tolerancia farmacéutica. Como ejemplos se han de mencionar:

* Antioxidantes tales como, por ejemplo, fenoles (tocoferoles, como también vitamina E y TPGS de vitamina E (succinato de d-alfa-tocoferilpolietilenglicol 1000)), butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, octilo- y dodecilo de galato),
5 ácidos orgánicos (ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico) y sus sales y ésteres.

* Humectantes tales como, por ejemplo, sales de ácidos grasos, alquilsulfonatos grasos, alquilbencensulfonatos lineales, polietilenglicoléter sulfatos grasos, alquilpolietilenglicoléteres grasos, alquilfenolpolietilenglicoléteres, poliglucósidos de alquilo, N-metilglucamidas de
10 ácidos grasos, polisorbatos, ésteres de ácidos grasos de sorbitán y poloxámeros.

* Sustancias para la isotonización tales como, por ejemplo, cloruro de sodio, glucosa o glicerina.

* Colorantes farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, óxidos de
15 hierro, carotinoides, etc.

Además de las fluoroquinolonas, las formulaciones según la invención pueden contener otros principios activos farmacéuticos. A modo de ejemplo, las fluoroquinolonas también se pueden usar en combinación con, por ejemplo, analgésicos, en especial los llamados NSAID (sustancias antiinflamatorias no
20 esteroideas). Estos NSAID pueden ser, por ejemplo: meloxicam, flunixin, cetoprofeno, carprofeno, metamizol o ácido (acetil)salicílico.

Los medicamentos según la invención se pueden preparar dispersando la fluoroquinolona después del compuesto antioxidativo de azufre en el disolvente, añadiendo asimismo otras sustancias para mejorar la tolerancia y
25 eventualmente para evitar la formación de partículas. Los codisolventes y otros

ingredientes tales como, por ejemplo, conservantes, se pueden añadir ya al disolvente o se pueden agregar posteriormente.

De modo alternativo, los codisolventes, los conservantes, las sustancias que influyen en la tolerancia o la formación de partículas, también se pueden
5 disolver primero en el disolvente y solo luego añadir la fluoroquinolona. También el compuesto antioxidativo de azufre se puede dispersar con o después de la fluoroquinolona.

Las preparaciones farmacéuticas según la invención son apropiadas, en general, para la aplicación en el ser humano y los animales. Con preferencia,
10 se emplean en la tenencia de animales y la cría de animales en animales útiles, de crianza, de zoológico, de laboratorio, de ensayo y mascotas.

A los animales útiles y de crianza pertenecen mamíferos tales como, por ejemplo, vacas, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos arni, burros, conejos, caza mayor, renos, animales de pieles finas tales como, por ejemplo,
15 nutrias, chinchillas, mapaches, así como aves tales como, por ejemplo, gallinas, gansos, pavas, patos, palomas y especies de pájaros para hogares y zoológicos.

A los animales de laboratorio y de ensayo pertenecen ratones, ratas, conejillos de Indias, hámsteres dorados, perros y gatos.

20 A las mascotas pertenecen conejos, hámsteres, conejillos de Indias, ratones, caballos, reptiles, las correspondientes especies de pájaros, perros y gatos.

Además se han de mencionar peces, para ser precisos peces útiles, de cría, de acuario y de adorno de todas las edades, que viven en aguas dulces y
25 saladas.

Con preferencia, las preparaciones según la invención se emplean en mascotas como caballos, gatos y perros. En especial, son apropiadas para usar en gatos y perros.

Los ejemplos de animales útiles preferidos son vacas, ovejas, cabras y
5 gallinas. Los animales útiles de especial preferencia son vacas y cerdos.

La aplicación se puede realizar tanto preventiva como terapéuticamente.

Las formulaciones aquí descritas se pueden aplicar de distintas formas al organismo meta (ser humano o animal). Por ejemplo, se pueden administrar por vía parenteral, en especial por inyección (por ejemplo, subcutánea,
10 intramuscular, intravenosa, intramamaria, intraperitoneal), dérmica, oral, rectal, vaginal o nasal, prefiriéndose la aplicación parenteral, en especial por inyección.

Con preferencia, las formulaciones se administran como soluciones, suspensión o emulsiones.

15 Los medicamentos según la invención se caracterizan por una buena estabilidad y una buena solubilidad del principio activo. Además, presentan una buena tolerancia y una apropiada cinética sérica en animales, en especial después de una administración parenteral.

20 Ejemplos

Las formulaciones de los siguientes ejemplos se preparan mezclando o disolviendo las sustancias indicadas en agua para inyectables. El valor del pH de las soluciones se puede ajustar por adición de ácidos o bases. Las soluciones para inyectar se esterilizan por filtración y se pasan a recipientes
25 apropiados. El pradofloxacino se puede emplear como anhidrato o como

trihidrato; los valores numéricos están calculados, en cada caso, para el anhidrato.

(Porcentajes en por ciento en peso respecto al volumen total del preparado terminado, [M/V])

5

Ejemplo 1

3,0% de pradofloxacino
0,1% de poloxámero F68
0,2% de bisulfito de sodio

10

3% de n-butanol
1,6% de hidróxido de sodio (1 N)
2,7% de cloruro de sodio
ad 100% de agua para inyectables

Se disuelven 3,0 g de pradofloxacino, 0,1 g de poloxámero, 0,2 g de disulfito de sodio, 3 g de n-butanol, 2,7 g de cloruro de sodio en aproximadamente 80 g de agua para inyectables, se verifica el valor del pH y eventualmente se ajusta a pH 7,4 con 1,6 g de hidróxido de sodio 1 N. Luego se regula con el resto del agua para inyectables a un peso final de 100 ml.

20

Ejemplo 2

3% de pradofloxacino
0,1% de poloxámero F68
0,5% de disulfito de sodio
3% de n-butanol

25

2,4% de cloruro de sodio

4,6% de hidróxido de sodio 1 N
ad 100% de agua para inyectables

3 g de pradofloxacino, 0,1 g de poloxámero, 0,5 g de disulfito de sodio, 3 g de n-butanol, 2,4 g de cloruro de sodio se disuelven en aproximadamente 80 g de agua para inyectables, se verifica el valor del pH y se ajusta con 4,6 g de hidróxido de sodio a pH 7,4. Luego se mezcla con el resto del agua para inyectables a un peso final de 100 ml.

Ejemplo 3

10 3% de pradofloxacino
0,2% de bisulfito de sodio
3% de n-butanol
20% de N-metilpirrolidona
ad 100% de agua para inyectables

15 Se mezclan 70 g de agua para inyectables con 3 g de n-butanol y 20 g de N-metilpirrolidona. Allí se disuelven 0,2% de disulfito de sodio y luego 3 g de pradofloxacino. Con los restantes 3,8 g de agua para inyectables, se ajusta a un peso final de 100 ml.

20 Ejemplo 4

1% de enrofloxacino
0,5% de disulfito de sodio
1,4% de alcohol bencílico
1,4 g de KOH 1 N
25 3% de cloruro de magnesio hexahidratado

ad 100% de agua para inyectables

70 g de agua para inyectables se mezclan con 1,4 g de alcohol bencílico y 3 g de cloruro de magnesio hexahidratado. Allí se disuelven 0,5% de disulfito de sodio así como 1,4 g de KOH 1 N y luego 1 g de enrofloxacin. Con los
5 restantes 22,7 g de agua para inyectables, se ajusta al peso final.

Ejemplo 5

5% de pradofloxacin (trihidrato)

0,1% de poloxámero F68

10 3% de n-butanol

0,5% de disulfito de sodio

9% de ácido clorhídrico 1 N

ad 100% de agua para inyectables

80 g de agua para inyectables se mezclan con 0,5 g de disulfito de
15 sodio, 3 g de n-butanol y 0,1 g de poloxámero. Allí se disuelven 5 g de pradofloxacin (trihidrato, calculado como pradofloxacin pura). Con aproximadamente 9 g de ácido, se ajusta, de ser necesario, a un valor pH de 5 y se ajusta con el resto del agua para inyectables a un peso final de 100 ml.

20 Ejemplo 6

2% de pradofloxacin (trihidrato)

0,1% de poloxámero F68

3% de n-butanol

0,5% de disulfito de sodio

25 2,6% de cloruro de sodio

9% de hidróxido de sodio 1 N
ad 100% de agua para inyectables

80 g de agua para inyectables se mezclan con 0,5 g de disulfito de sodio, 3 g de n-butanol, 2,6 g de cloruro de sodio y 0,1 g de poloxámero. Allí se disuelven 2 g de pradofloxacino (trihidrato, calculado como pradofloxacino puro). Con aproximadamente 2,4 g de hidróxido de sodio se ajusta, de ser necesario, a un pH de 7,4 y con el resto del agua para inyectables, se ajusta al peso final de 100 ml.

10 Tolerancia *in vivo*

Las formulaciones aquí descritas han mostrado en los ensayos clínicos una tolerancia local mejorada frente a otras formulaciones. Las irritaciones de tejidos e hinchazones dependientes de los principios activos en el sitio de la inyección dependen en su magnitud de la formulación empleada. En la siguiente tabla 1, se enumeran los ejemplos seleccionados.

Tabla 1:

Formulación	Reacciones locales, perro				
	1-36 días después de la administración				
	n	espon- tánea	suave	mode- rada	grave
Ejemplo 2 3% de pradofloxacino con disulfito de sodio (SC, 3 ml)	6	0	0	0	0

Ejemplo 6 2% de pradofloxacino con disulfito de sodio (SC, 9 mg/kg)	8	0	2	0	0
Ejemplo 2 3% de pradofloxacino con disulfito de sodio (SC, 9 mg/kg)	6	0	2	0	0
Ejemplo 2 3% de pradofloxacino con disulfito de sodio (IM, 9 mg/kg)	6	0	0	0	0

SC = subcutánea, IM = intramuscular

Perfil farmacocinética en suero

La formulación tiene influencia sobre el perfil farmacocinético en suero.

- 5 Distintas formulaciones presentan claras diferencias en la curva de tiempo–concentración sérica. Se prefieren para quinolonas curvas con absorción más rápida, altas concentraciones pico y largas fases de eliminación. La siguiente tabla 2 enumera distintas formulaciones y muestra su influencia sobre el perfil farmacocinético en suero.

Tabla 2

Formulación	Parámetros del perfil farmacocinético (media aritmética)					
		C _{máx}	T _{máx}	t _{1/2}	AUC _{inf}	MRT _{last}
	n	(µ/mL)	(h)	(h)	(h*µ/mL)	(h)
Ejemplo 6						
2% de pradofloxacino con disulfito de sodio	8	2,7	3,3	7,9	36,0	13,3
(SC, 9 mg/kg)						
Ejemplo 2						
3% de pradofloxacino con disulfito de sodio	6	2,7	2,3	5,1	28,0	8,4
(IM, 9 mg/kg)						

SC = subcutánea, IM = intramuscular

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n medicamentosa en forma l3quida que contiene:
 - (a) una fluoroquinolona
 - (b) un compuesto antioxidativo de azufre
 - 5 (c) eventualmente otros coadyuvantes y/o aditivos farmac3uticos.
2. Formulaci3n medicamentosa de acuerdo con la reivindicaci3n 1, que contiene como compuesto antioxidativo de azufre un sulfito, en especial sulfito de sodio, sulfito de potasio; un bisulfito, en especial metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, pirosulfito de potasio, pirosulfito de sodio,
10 acetometabisulfito de sodio, acetobisulfito de sodio; un tiosulfato, en especial tiosulfato de potasio, tiosulfato de sodio; o un compuesto de azufre org3nico, en especial sulfoxilato de formaldeh3do de sodio, tiourea, tiosorbita, hidroc3loruro de ciste3na, cistina, ciste3na, acetilciste3na, glutati3n, cisteamina, metionina, tioglicerol, 3cido tioglic3lico, 3cido tiol3ctico.
- 15 3. Formulaci3n medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, que contiene disulfito de sodio.
4. Formulaci3n medicamentosa de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, que contiene como fluoroquinolona ciprofloxacino, enrofloxacino, pradofloxacino o marbofloxacino.
- 20 5. Formulaci3n medicamentosa de acuerdo con la reivindicaci3n 4, que contiene pradofloxacino.
6. Formulaci3n medicamentosa de acuerdo con la reivindicaci3n 4, que contiene enrofloxacino.
7. Formulaci3n medicamentosa de acuerdo con la reivindicaci3n 4, que
25 contiene marbofloxacino.

8. Uso de formulaciones medicamentosas de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes para la preparación de medicamentos para el combate de enfermedades bacterianas.

5 9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8 para la preparación de medicamentos, que son apropiados para inyectar, para combatir enfermedades bacterianas.

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9 para la preparación de medicamentos con mejor tolerancia.

78

RESUMEN

FORMULACIONES MEDICAMENTOSAS QUE CONTIENEN
FLUOROQUINOLONAS

5

La invención se refiere a formulaciones medicamentosas en forma líquida que contienen fluoroquinolonas y compuestos antioxidativos de azufre. Las formulaciones son apropiadas en especial para aplicaciones parenterales y se caracterizan, entre otras cosas, por una buena tolerancia.

78

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) BAYER ANIMAL HEALTH GmbH	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 10 2006 010 642.3	(32) Fecha 08/03/06	(33) Pais DE
		(72) Inventor(es) HEEP, Iris; FRAATZ, Kristine; HAMANN, Hans-Jürgen; EDINGLOH, Markus	
		(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 08-10-08 Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 23 - 02 -07 No. de solicitud PCT/EP2007/ 001568		(87) Publicación Internacional Fecha: 13-09 - 07 Fecha (dd/mm/aa) N° publicación: WO2007/101560 A1	
(54) Título: FORMULACIONES MEDICAMENTOSAS QUE CONTIENEN FLUOROQUINOLONAS			

Resumen:

1. Formulaci3n medicamentosa en forma liquida que contiene:

(a) una fluoroquinolona

(b) un compuesto antioxidativo de azufre

(c) eventualmente otros coadyuvantes y/o aditivos farmac3uticos.

2. Formulaci3n medicamentosa de acuerdo con la reivindicaci3n 1, que contiene como compuesto antioxidativo de azufre un sulfito, en especial sulfito de sodio, sulfito de potasio; un bisulfito, en especial metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, pirosulfito de potasio, pirosulfito de sodio, acetometabisulfito de sodio, acetobisulfito de sodio; un tiosulfato, en especial tiosulfato de potasio, tiosulfato de sodio; o un compuesto de azufre org3nico, en especial sulfoxilato de formaldehido de sodio, tiourea, tiosorbita, hidroccloruro de cisteina, cistina, cisteina, acetilcisteina, glutat3n, cisteamina, metionina, tioglicerol, 3cido tioglic3lico, 3cido tiol3ctico.

79

Este recibo debe ser utilizado
 Únicamente para tramites de
 Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
 Marca: PC/EP2007/001568.
 Expediente:

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 66,577
 FECHA : AGOSTO 21 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-094217- -00000-0000

Fecha: 2008-09-08 15:29:43 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 79

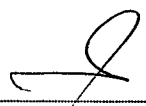
***** CONSIGNACION *****

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

CON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-094217- -00000-0000

Fecha: 2008-09-08 15:29:43 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

POT

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 []

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia