ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 25427 A1

(51) Cl. internationale :
A61K 47/02; A61K 31/47

(43) Date de publication :
01.04.2002

---

(21) N° Dépôt :
26508

(22) Date de Dépôt :
05.02.2002

(30) Données de Priorité :
06.08.1999 DE 199 37116.4

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP00/07098 25.07.2000

(71) Demandeur(s) :
BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH, ALFRED-NOBEL-STRASSE 10, 40789 MONHEIM AM RHEIN, MONHEIM (DE)

(72) Inventeur(s) :
KUHN, BERND ; MAHLER, HANS-FRIEDRICH ; EISELE, MICHAEL

(74) Mandataire :
SABA & CO.

---

(54) Titre : **FORMULATION DE MOXIFLOXACIN CONTENANT UN SEL COMMUN**

(57) Abrégé : FORMULATION DE MOXIFLOXACIN CONTENANT UN SEL COMMUN

MA · 25427DE

Surtaxe de long 647 l
162,00
Q= 252/08-2002
PCT.

Mémoire descriptif:

Joint à l'appui de la demande de brevet d'invention

et ayant pour titre : FORMULATION DE MOXIFLOXACIN CONTENANT UN SEL COMMUN

Déposée par : BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
D-51368 Leverkusen
Allemagne

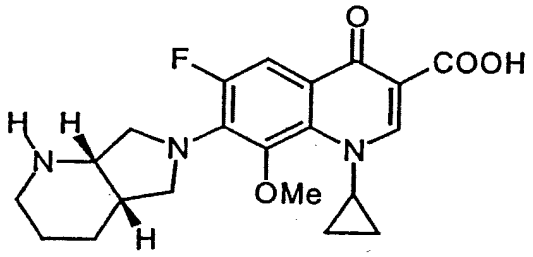
==========

RV/26/08

FORMULATION DE MOXIFLOXACIN CONTENANT DU SEL COMMUN

La présente invention concerne une formulation aqueuse contenant du chlorhydrate de moxifloxacine et du chlorure de sodium, la formulation pour utilisation en tant que médicament, et l'utilisation de la formulation pour préparer un médicament destiné à la prévention ou au traitement d'infections bactériennes chez l'homme ou l'animal.

La moxifloxacine (DCI, dénomination commune internationale) est un antibiotique de la classe des acides quinolone carboxyliques, ayant la formule suivante :



Acide1-cyclopropyl-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-6-fluoro-1,4-dihydro-8-méthoxy-4-oxo-3-quinolone carboxylique.

Il s'agit d'un agent anti-infectieux à haute activité, et il a été décrit pour la première fois dans la demande EP-A-0 350 733.

Cependant, la demande EP-A-0 350 733 ne décrit pas de préparations pharmaceutiques convenant à une administration parentérale. C'est en particulier pour le traitement de patients

en soins intensifs, ne pouvant recevoir une administration orale, que l'on a besoin d'une telle solution en perfusion, administrable par voie parentérale.

Pour la formulation de solutions en perfusion qui soient tolérées, il faut adapter l'osmolalité aux conditions physiologiques de l'organisme (Sucker/Fuchs/Speiser ; Pharmazeutische Technologie). En présence d'un écart hypo- ou hyperosmotique plus important, il peut se produire une lésion des érythrocytes, ou une irritation des tissus. En administration i.v. de solutions fortement hypo-omostiques, on voit apparaître une hémolyse, une plasmolyse apparaissant lors de l'apport de quantités importantes de solutions hyperosmotiques. Les solutions hypo-osmotiques contiennent moins de molécules ou d'ions en solution que dans le sang ou le liquide tissulaire. Dans ce cas, il faut arriver à une isotonisation par addition d'un agent d'isotonie (Bauer/Frömming/Führer ; Pharmazeutische Technologie). On considère alors comme avantageusement isotonique une plage de 270 à 350 mOsmol/kg.

On peut citer à titre d'exemples de solutions isotoniques du commerce une solution de glucose à 5 % ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

La demande EP-A-0 534 860 décrit des formulations de l'antibiotique de la famille des acides quinolone carboxyliques sparfloxacines avec des acides monocarboxylés et polyhydroxylés ou leurs lactones, tels par exemple que l'acide ascorbique, avec du glucose ou du glycérol en tant qu'additif d'isotonisation. L'invention se fonde sur l'amélioration de la solubilité de la sparfloxacine par des acides monocarboxylés et polyhydroxylés, pour arriver à des formulations isotoniques

ou hypertoniques tolérées, ayant une concentration appropriée.

La demande US-A-5.563.149 décrit la formulation de solutions aqueuses d'acides pyridone carboxyliques et de leurs esters et sels, en tant qu'antibiotiques pour des solutions injectables ou en perfusion prêtes à l'emploi, ou des concentrés injectables ou en perfusion. Aucune indication n'est donnée quant à des additifs d'isotonisation, ou quant à la tonicité des formulations. Cette invention vise à améliorer la solubilité des pyridone carboxyliques décrits.

La demande EP-A-0 507 851 décrit des formulations qui contiennent des complexes acides quinolone carboxylique-ions métalliques-acides. Par addition d'ions polyvalents sous forme d'ions magnésium, calcium, manganèse, zinc, cadmium, aluminium, cérium ou fer, on trouve, en conséquence de la complexation à pH neutre, une solubilité accrue du principe actif. Il est dit que ces formulations sont chimiquement et physiquement stables, même en présence de glucose pour isotonisation, et présentent une meilleure tolérance grâce à l'obtention d'un pH neutre.

Le brevet US No 5 811 130 décrit des complexes d'ions métalliques et de danofloxacine, dans lesquels on utilise en particulier des ions magnésium et zinc pour la complexation, et qui assurent une solubilité nettement accrue de la danofloxacine. Ce brevet décrit des formulations à haute concentration du principe actif pour injection sous-cutanée, qui ne peuvent être obtenues que grâce à la meilleure solubilité dans l'eau des complexes ions métalliques-principe actif.

En outre, le brevet US No 5 084 276 présente l'utilisation de complexes acide quinolone carboxylique-ions métalliques, par exemple avec des ions magnésium, calcium, manganèse, zinc, cadmium, fer II et fer III ou cérium IV, pour complexer les principes actifs témofloxacine, toxifloxacine et perfloxacine, les complexes du principe actif étant utilisés en même temps que des adjuvants pour réduire l'irritation veineuse. Les formulations décrites, destinées à une perfusion parentérale, sont isotonisées avec du glucose.

Dans le cadre des travaux de développement ayant conduit à la moxifloxacine, on a d'une manière surprenante trouvé que le mode d'isotonisation par addition de 5 % de glucose du commerce ou d'autres sucres ou d'alcools de sucre, tels que 2,5 % de glycérol, conduit dans le cas de la moxifloxacine à des solutions instables. Cette instabilité se manifeste par l'apparition de particules sous-visuelles dans la solution dont le nombre est supérieur à la plage autorisée par les pharmacopées (USP XXIII,BP93). Au cours de la conservation, il se forme alors des particules amorphes de couleur brune, qui souvent n'apparaissent qu'après 4 à 8 semaines de conservation à 40°C, et dont le nombre continue à augmenter tout au long de la conservation. A la température ambiante, ou si la conservation se fait au réfrigérateur, la formation de ces particules est ralentie. Les inventeurs ont trouvé que la formation des particules est due à une interaction triple entre la moxifloxacine ou ses sels, le fer, et les sucres ou alcools de sucre tels que le glycérol. Ce fait est surprenant, car aucun phénomène analogue n'avait été observé à ce jour lors de la préparation de formulations parentérales d'acide quinolone carboxylique, et en particulier les brevets EP 0 507 851, US 5 811 130 et US 5 084 276 utilisent l'interaction d'ions polyvalents avec des acides quinolone carboxyliques

pour une stabilisation et une augmentation de la solubilité. Par exemple, l'antibiotique ciprofloxacine tolère des concentrations de fer beaucoup plus élevées.

Comme le fer, en tant qu'élément, apparaît d'une manière ubiquitaire, et en particulier se retrouve dans la matière de charge glucose, dans laquelle il peut par exemple être lié d'une manière complexe, une telle formulation ne peut être préparée que moyennant des dépenses élevées au niveau analytique et assurance de la qualité. En outre, l'utilisation d'acier dans les installations de fabrication soulève des problèmes, et seuls des aciers sélectionnés et des matériaux parfaitement contrôlés devraient pouvoir entrer en contact avec la solution. De plus, une telle formulation exige fondamentalement la présence de qualités de matériaux à très faible teneur en fer, qui ne peuvent être fabriqués que moyennant des dépenses élevées. Les solutions qui ont une teneur en fer supérieure à 20 ppb présentent, dans le cas de la moxifloxacine, une teneur en particules qui dans le temps augmente considérablement, de sorte que la qualité pharmaceutique requise des formulations ne pourra être respectée après la préparation, pour la période nécessaire de stabilité. De plus, des formulations isotonisées par du glucose sont, dans différents domaines des applications cliniques, considérés comme présentant de forts inconvénients, car ils peuvent représenter une charge supplémentaire pour le bilan énergétique du patient, et doivent être particulièrement pris en compte lors du traitement de diabétiques.

Dans le cas des formulations aqueuses parentérales de chlorhydrates d'acides quinolone carboxyliques, on est, en raison de leurs mauvaises propriétés de solubilité en présence de NaCl, confrontés généralement au problème consistant à

administrer le produit avec un volume de perfusion raisonnable. Outre la possibilité décrite ci-dessus d'augmentation de la solubilité par formation d'un complexe métallique, différentes autres possibilités de salification ont aussi été envisagées.

C'est ainsi que par exemple la demande EP-A-0 219 784 décrit des solutions pour perfusion de ciprofloxacine avec des acides tolérés d'un point de vue physiologique. Ce document décrit aussi une formulation de 75 mg/500 ml de ciprofloxacine (0,015 % M/V), de 0,203 ml/500 ml d'acide chlorhydrique 1M (ce qui correspond à un rapport en moles de la ciprofloxacine à l'acide chlorhydrique de 1,0 à 0,9) et de 4,5 g/500 ml (0,9 %) de chlorure de sodium servant d'additif d'isotonisation. Cette concentration du principe actif correspond approximativement à la solubilité à saturation, à la température ambiante, du principe actif dans la formulation indiquée. En raison de la mauvaise solubilité de la ciprofloxacine ou de son chlorhydrate, il n'est pas possible de réaliser des concentrations plus élevées de ciprofloxacine en présence d'acide chlorhydrique et de quantité isotonique de NaCl. Pour une posologie usuelle de la ciprofloxacine de 100 à 400 mg 2 à 3 fois par jour, on en arrive ainsi à des volumes inacceptables de perfusion, d'environ 1,3 à 8 l/jour. En raison de la quantité de liquide de perfusion qui, pour une posologie donnée, est très élevée, on utilise donc de préférence des formulations aqueuses de lactate de ciprofloxacine, dont la solubilité est meilleure.

Tout d'abord, les inventeurs ont d'une manière surprenante trouvé que les formulations médicamenteuses de chlorhydrate de moxifloxacine qui sont isotonisées au chlorure de sodium ne présentent aucune sensibilité aux ions fer. Les propriétés

de solubilité du principe actif moxifloxacine sous forme de son chlorhydrate sont à vrai dire très mauvaises en présence de chlorure de sodium, de sorte que les essais initiaux de développement de formulations de ce type ont été d'abord interrompues après apparition de dépôts par précipitation. D'une manière surprenante, on a cependant trouvé qu'il est possible de préparer des formulations acceptables de chlorhydrate de moxifloxacine isotonisées au chlorure de sodium, si l'on s'en tient à certaines plages étroites de concentration pour le principe actif et l'agent d'isotonisation.

L'invention a donc pour objet des formulations aqueuses qui contiennent de 0,04 à 0,4 % de chlorhydrate de moxifloxacine (par rapport à la moxifloxacine) et de 0,4 à 0,9 % (M/V) de chlorure de sodium.

Une formulation aqueuse signifie que les constituants de la formulation se trouvent dans l'eau.

L'indication "% (M/V)" indique la masse en g/100 % de volume, c'est à dire g/100 ml.

La formulation aqueuse de l'invention contient de préférence de 0,08 à 0,32 % (M/V) de moxifloxacine-HCl (par rapport à la moxifloxacine) et plus particulièrement de 0,1 % (M/V) à 0,2 % (M/V) de moxifloxacine-HCl (par rapport à la moxifloxacine). On préfère tout particulièrement une formulation avec environ 0,16 % (M/V) de moxifloxacine-HCl (par rapport à la moxifloxacine), ce qui correspond à 400 mg/250 ml.

La formulation aqueuse de l'invention contient de 0,4 à 0,9 % (M/V) de chlorure de sodium, de préférence de 0,5 à 0,9 % (M/V) de chlorure de sodium, plus particulièrement de 0,7 à

0,9 % (M/V) de chlorure de sodium, et tout particulièrement une addition de chlorure de sodium d'environ 0,8 % (M/V).

Pour un intervalle posologique de 100 mg à 1000 mg, on peut ainsi, pour des concentrations du principe actif de 0,04 à 0,4 % (M/V) de chlorhydrate de moxifloxacine, arriver à égaliser la pression osmotique et les conditions physiologiques par addition de 0,4 à 0,9 % de chlorure de sodium. A cette fin, il est nécessaire de prendre en compte la solubilité à saturation du principe actif en présence des différentes concentrations de chlorure de sodium à une température de 5°C, et de réaliser un rapport optimal selon l'invention entre la concentration du principe actif et la concentration du chlorure de sodium. La solubilité à saturation du principe actif en présence des quantités de chlorure de sodium nécessaires à l'isotonisation, mesurée à 5°C, ne doit alors pas être dépassée. On est ainsi assuré que, même dans le cas d'une conservation de courte durée à froid, aucune précipitation du principe actif ne va se produire si l'on passe au-delà des solubilités à saturation.

Pour des solutions au-delà d'une concentration du principe actif d'environ 0,2 % (M/V) de moxifloxacine-HCl, il n'est pas possible, avec le chlorure de sodium, d'arriver à des solutions parfaitement isotonisées, car la solubilité de cette substance est trop petite. Cependant, comme il se produit rapidement, en raison de la circulation sanguine, une dilution de la solution pour perfusion dans le cas des solutions administrées par voie intraveineuse, cette dilution n'étant pas accompagnée de douleur, une égalisation aussi bonne que possible de la tonicité aux conditions physiologiques est suffisante. On pourra prendre en compte la compatibilité optimale de ces solutions grâce à une adaptation correspondante de la vitesse

de perfusion (cf Sucker/Fuchs/Speiser, "Pharmazeutische Technologie", Thieme Verlag 1991, page 460 et suivantes).

On appelle solution isotonique une solution qui présente une pression osmotique d'environ 270 à 330 mOsmol. Cela correspond à une solution de chlorure de sodium à une concentration d'environ 0,8 à 0,9 % (M/V). En revanche, la moxifloxacine-HCl ne contribue que peu à l'isotonisation. Il s'avère d'une manière surprenante que, en présence de cette concentration de NaCl, la moxifloxacine-HCl se dissout suffisamment et dans des conditions stables, de sorte qu'une formulation de ce type peu être utilisée en tant que formulation pour administration parentérale.

Tableau 1 : Solubilité de la moxifloxacine-HCl en présence de chlorure de sodium à 5°C.

NaCl, % (M/V)	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
Solubilité de la moxifloxacine-HCl, % (M/V)	1,8	1,1	0,7	0,5	0,4	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1

On préfère en particulier une posologie de 200 à 800 mg de moxifloxacine, ce qui correspond à des concentrations de 0,08 à 0,32 % (M/V) de moxifloxacine. L'ajustement de la pression osmotique s'effectue avec 0,9 à 0,4 % (M/V) de chlorure de sodium. On préfère tout particulièrement une posologie de 400 mg de moxifloxacine sous forme d'une solution à environ 0,16 % (M/V) de moxifloxacine. Cette dernière est isotonisée avec environ 0,8 % (M/V) de chlorure de sodium.

Il s'est en outre avéré que la préparation de solutions de ce type de moxifloxacine et de chlorure de sodium exige un temps considérable quand on veut introduire d'une manière traditionnelle le principe actif chlorhydrate de moxifloxacine dans une masse en place de chlorure de sodium dissous dans de l'eau, et qu'on veut le dissoudre. On a alors besoin de plusieurs heures d'agitation pour arriver à une solution limpide de la formulation et pour éviter des pertes ultérieures de principe actif sous l'effet d'une séparation du principe actif lors d'étapes de filtration. Si l'on utilise un procédé dans lequel le principe actif est d'abord dissous dans l'eau, le chlorure de sodium n'étant ajouté qu'en suite, la préparation de la solution s'effectue en quelques minutes et permet une fabrication rationnelle à l'échelle industrielle.

L'invention a donc aussi pour objet un procédé de préparation de la formulation aqueuse de l'invention, procédé dans lequel on prépare d'abord une solution du chlorhydrate de moxifloxacine dans l'eau, puis on ajoute le chlorure de sodium et on dissout.

Avantageusement, on prépare la formulation aqueuse de chlorhydrate de moxifloxacine en diluant à la concentration selon l'invention du chlorhydrate de moxifloxacine, avec une solution aqueuse contenant du chlorure de sodium, une solution aqueuse de chlorhydrate de moxifloxacine ayant une concentration de chlorhydrate de moxifloxacine (par rapport à la quantité de moxifloxacine) supérieure à 0,4 % (M/V) et allant jusqu'à 2,4 % (M/V), c'est à dire un concentré de chlorhydrate de moxifloxacine dans l'eau.

L'invention a donc aussi pour objet l'utilisation d'une solution aqueuse de chlorhydrate de moxifloxacine dans l'eau, ayant une concentration du chlorhydrate de moxifloxacine (par rapport à la quantité de moxifloxacine) supérieure à 0,4 % (M/V) et allant jusqu'à 2,4 % (M/V) (ci-après, éventuellement appelée concentré de principe actif) pour préparer un médicament destiné à une administration parentérale, ainsi qu'une préparation en association, qui comprend, séparément l'une de l'autre, une solution aqueuse de chlorhydrate de moxifloxacine dans l'eau, ayant une concentration chlorhydrate de moxifloxacine (par rapport à la quantité de moxifloxacine) supérieure à 0,4 % (M/V) et allant jusqu'à 2,4 % (M/V) et une solution aqueuse contenant du chlorure de sodium, la solution aqueuse concentrée du chlorhydrate de moxifloxacine étant avantageusement mélangée par le médecin traitant ou par le personnel soignant lui-même, à la

solution aqueuse fournie en même temps, qui contient du chlorure de sodium.

La solution aqueuse concentrée du chlorhydrate de moxifloxacine contient de 0,4 % (M/V) à 2,4 % (M/V) de chlorhydrate de moxifloxacine (par rapport à la quantité de moxifloxacine). La concentration maximale de la solution aqueuse est limitée par la solubilité à saturation d'environ 2,4 % (M/V). De préférence, le concentré de principe actif contient de 1,0 à 2,0 % (M/V) de chlorhydrate de moxifloxacine (par rapport à la quantité de moxifloxacine), plus particulièrement 2,0 % (M/V) de chlorhydrate de moxifloxacine (par rapport à la quantité de moxifloxacine). Le concentré de principe actif est transvasé dans des récipients appropriés et stérilisé dans des conditions appropriées. Les récipients peuvent être aussi bien en verre qu'en un matériau plastique. Les matériaux du récipient peuvent alors contenir des substances qui assurent une certaine protection du contenu, par exemple une protection contre la lumière ou une protection contre l'oxygène.

Par mélange à des solutions contenant du chlorure de sodium, on prépare la dilution du concentré de principe actif jusqu'à des concentrations d'utilisation de la moxifloxacine correspondant à la formulation aqueuse selon l'invention. Eventuellement, les solutions destinées à la dilution du concentré de principe actif peuvent, outre du chlorure de sodium, contenir aussi d'autres sels de sodium, de potassium, de calcium, de magnésium, etc., tels que des chlorures, des carbonates, des sulfates, des acétates, des gluconates, des lactates, des malates, ainsi que d'autres adjuvants usuels dans le domaine des formes galéniques parentérales, etc., du moment que l'on est assuré de la formation d'une solution

homogène pour perfusion. On peut aussi, pour la dilution du concentré du principe actif, utiliser des solutions usuelles pour perfusion, disponibles sur le marché.

La formulation aqueuse de l'invention sert avantageusement de médicament pour administration parentérale, en particulier de médicament pour la prévention ou le traitement d'infections bactériennes. L'administration parentérale englobe par exemple les modes d'administration intraveineux, intra-artériels, sous-cutanés, intramusculaire et intrapéritonéales, l'administration intraveineuse étant celle qui est la plus importante. En tant que dose, on estime avantageuse une dose de 400 mg de principe actif, rapportée à la forme bétaïne, par une perfusion intraveineuse 1 fois/jour. Le volume de perfusion administré chaque jour ne devrait pas dépasser 200 à 250 ml. Il en résulte, pour une quantité de principe actif de 400 mg, une concentration du principe actif d'environ 0,16 % (M/V), ce qui correspond à 400 mg/250 ml.

La formulation aqueuse de médicament selon l'invention peut contenir, outre les constituants utilisés selon l'invention, d'autres adjuvants usuels dans le domaine des formes galéniques parentérales, comme par exemple des acides ou des bases pour ajuster le pH, ainsi que des conservateurs et antioxydant usuels.

Il est extrêmement surprenant que, par simple échauffement à la température ambiante, il se forme de nouveau des solutions limpides, exemptes de particules, à partir des formulations selon l'invention de la moxifloxacine, même après plusieurs semaines de stockage à basse température, et qui conduisaient à une précipitation du principe actif. Une maturation de la précipitation, au sens d'une formation de

structures cristallines stables et grossières, n'est pas observée, de sorte que la formulation selon la présente l'invention peut être considérée comme stable et peut être commercialisée sans danger.

En outre, pour les installations de fabrication, il est suffisant d'utiliser un acier ayant une qualité pharmaceutique générale. Les formulations sont stables, sont plus précisément, d'une manière surprenante et au contraire des formulations de moxifloxacine contenant des sucres ou des alcools de sucre, stables vis-à-vis de la présence de fer. Les essais décrits ci-après, qui comportent l'addition ciblée d'ions fer à la solution, montrent que même pour des quantités de 1 ppm de fer, c'est à dire 50 fois le seuil admissible pour une formulation à base de glucose, il n'y a pas formation de particules dans la solution. Les formulations selon l'invention conviennent donc d'une manière excellente en tant que formulations pour administration parentérale, en raison de leur stabilité et de leur facilité de fabrication.

L'invention va être expliquée plus en détails à l'aide des exemples ci-après.

Exemple

Exemple comparatif 1

Formulation isotonique de moxifloxacine à 0,2 % (M/V) (400 mg/200 ml), isotonisée avec du glucose à 5 %.

Moxifloxacine- HCl	0,2 % (M/V)*
Glucose monohydraté	5 % (M/V)
Eau p.p.i.	94,8 % (M/V)

*Quantité rapportée à la moxifloxacine sous forme bétaïne.

Dans un récipient en acier inoxydable de qualité pharmaceutique, on place l'eau et on y dissout sous agitation le chlorhydrate de moxifloxacine. A la solution du principe actif, on ajoute le glucose (qualité du commerce, environ 380 ppm Fe), et on le dissout. Après filtration sur un filtre stérile de 0,2 µm, on en place 200 ml dans des flacons de perfusion, que l'on obture, et que l'on stérilise en autoclave pendant 20 min. à 121°C. La solution finie contient environ 25 ppb de fer.

Le produit obtenu présente, après conservation à 40°C, les valeurs suivantes concernant la teneur en particules.

Conditions de conservation	Particules ≥ 25 µm/ml (valeur limite max. 2/ml ; USP XXIII		
	Partie A	Partie B	Partie C
Essai initial	0,6/ml	0,6/ml	0,7/ml
4 semaines à 40°C	5,6/ml	4,2/ml	4,3/ml

Le produit n'est pas stable et, dès 4 semaines de conservation à 40°C, présente une augmentation non admissible des teneurs en particules, qui ne satisfait pas aux spécifications des pharmacopées.

<u>Exemple comparatif 2</u> :

Formulation de moxifloxacine à 0,4 % (M/V) (400 mg/100 ml), égalisation de la tonicité avec du chlorure de sodium à 0,3 %.

Moxifloxacine-HCl 0,4 % (M/V)*

Chlorure de sodium	0,3 % (M/V)
Eau p.p.i.	99,3 % (M/V)

*Quantité rapportée à la moxifloxacine sous forme bétaïne

Dans un récipient en acier inoxydable, on place l'eau, et on y dissout sous agitation le chlorhydrate de moxifloxacine. A la solution du principe actif, on ajoute du chlorure de sodium et on dissout. Après filtration sur un filtre stérile de 0,2 µm, on en transvase 100 ml dans des flacons pour perfusion, que l'on obture et que l'on chauffe en autoclave pendant 20 min. à 121°C.

La solution présente une osmolalité d'environ 100 mOsmoles/kg et est donc hypotonique, ce qui, à la vitesse usuelle d'administration des solutions parentérales, conduit à une hémolyse et à une administration douloureuse.

Exemple 1

Formulation de moxifloxacine à 0,16 % (M/V) (400 mg/250 ml)

Moxifloxacine-HCl	0,16 % (M/V)*
Chlorure de sodium	0,8 % (M/V)
Eau p.p.i.	99,04 % (M/V)

Osmolalité : 281 mOsmol/kg

*Quantité rapportée à la moxifloxacine sous forme bétaïne.

Dans un récipient en verre, on place l'eau et on y dissout sous agitation le chlorhydrate de moxifloxacine. A la solution du principe actif, on ajoute le chlorure de sodium et on dissout. A la masse réactionnelle, on ajoute une solution de chlorure de fer(III). Après filtration sur un filtre stérile de 0,2 µm, on en transvase 250 ml dans des flacons pour perfusion,

que l'on obture et que l'on chauffe en autoclave pendant 20 min. à 121°C.

Après conservation à la température ambiante et à 40°C, le produit obtenu présente les teneurs suivantes en particules :

Teneur en fer de la solution 540 ppb

Conditions de conservation	Particules ≥ 25 µm/ml (valeur limite max. 2/ml ; USP 23)
Essai initial	0,00
4 semaines à 40°C	0,13
8 semaines à 40°C	0,17
8 semaines à 25°C	0,00

La solution se révèle être stable au stockage, et n'est pas sensible aux ions fer.
Teneur en fer de la solution < 10 ppb

Conditions de conservation	Particules ≥ 25 µm/ml (valeur limite max. 2/ml ; USP 23)
Essai initial	0,07
12 semaines à 40°C	0,19
78 semaines à 25°C	0,07
78 semaines à 30°C	0,15

La solution se révèle être stable au stockage et n'est pas sensible aux ions fer.

Exemple 2

Formulation de moxifloxacine à 0,1 % (M/V) (100 mg/100 ml)

Moxifloxacine-HCl	0,1 % (M/V)*
Chlorure de sodium	0,9 % (M/V)
Eau ppi	99,0 % (M/V)

Osmolalité : 313 mOsmol/kg

*Quantité rapportée à la moxifloxacine sous forme bétaïne.

Dans un récipient en acier inoxydable de qualité pharmaceutique, on passe l'eau et on y dissout sous agitation le chlorhydrate de moxifloxacine. A la solution du principe actif, on ajoute le chlorure de sodium, et on dissout. Après filtration sur un filtre stérile de 0,2 µm, on en transvase 100 ml dans des flacons pour perfusion, que l'on obture et que l'on chauffe en autoclave pendant 20 min. à 121°C.

Le produit obtenu présente, après conservation à la température ambiante et à 40°C, les teneurs suivantes en particules :

Conditions de conservation	Particules ≥ 25 µm/ml (valeur limite max. 2/ml ; USP 23)
Essai initial	0,03
4 semaines à 40°C	0,05
95 semaines à 25°C	0,16
156 semaines à 25°C	0,43

La solution se révèle être stable au stockage et insensible à une préparation dans des récipients en acier de qualité pharmaceutique dans des installations normales de production.

Conditions de stockage	Particules ≥ 25 µm/ml (valeur limite max. 2/ml ; USP 23)
Essai initial	0,03
4 semaines à 40°C	0,05
95 semaines à 25°C	0,16
156 semaines à 25°C	0,43

La solution se révèle être stable au stockage et insensible à une préparation dans des récipients en acier de qualité pharmaceutique dans des installations normales de production.

Exemple 3 : formulation de moxifloxacine à 0,04 % (M/V) (40 mg/100 ml)

Moxifloxacine-HCl	0,04 % (M/V)*
Chlorure de sodium	0,9 % (M/V)
Eau ppi	qsp 100 ml

Osmolalité : 310 mOsmol/kg

*Quantité rapportée à la moxifloxacine sous forme bétaïne.

Exemple 4

Formulation de moxifloxacine à 0,08 % (M/V) (80 mg/100 ml).

Moxifloxacine-HCl	0,08 % (M/V)*
Chlorure de sodium	0,9 % (M/V)
Eau ppi	qsp 100 ml

Osmolalité : 312 mOsmol/kg

*Quantité rapportée à la moxifloxacine sous forme bétaïne.

Exemple 5

Formulation de moxifloxacine à 0,2 % (M/V)(200 mg/100 ml)

Moxifloxacine-HCl	0,2 % (M/V)*
Chlorure de sodium	0,8 % (M/V)
Eau ppi	qsp 100 ml

Osmolalité : 283 mOsmol/kg

*Quantité rapportée à la moxifloxacine sous forme bétaïne.

Exemple 6 :

Formulation de moxifloxacine à 0,3 % (M/V)(300 mg/100 ml)

Moxifloxacine-HCl	0,3 % (M/V)*
Chlorure de sodium	0,5 % (M/V)
Eau ppi	qsp 100 ml

Osmolalité : 186 mOsmol/kg

*Quantité rapportée à la moxifloxacine sous forme bétaïne.

Exemple 7 :

Formulation de moxifloxacine à 0,4 % (M/V)(400 mg/100 ml).

Moxifloxacine-HCl	0,4 % (M/V)*
Chlorure de sodium	0,4 % (M/V)
Eau ppi	qsp 100 ml

Osmolalité : 155 mOsmol/kg

*Quantité rapportée à la moxifloxacine sous forme bétaïne.

Exemple 8 :

Concentré pour perfusion à 2 % (M/V) (400 mg/20 ml)

Chlorhydrate de moxifloxacine	400 mg (exprimée en bétaïne)
Eau ppi	qsp 20 ml

Dans un récipient mélangeur en acier inoxydable de qualité pharmaceutique, on passe l'eau et on y dissout sous agitation le chlorhydrate de moxifloxacine. La solution est filtrée sur un filtre de 0,2 µm et on en transvase 20 ml dans des flacons pour injection en verre, que l'on obture et que l'on stérilise. Pour en permettre l'utilisation, on prélève à l'aide d'une seringue le contenu du flacon pour injection (400 mg de moxifloxacine dans 20 ml) et, dans des conditions aseptiques, on ajoute à 230 ml d'une solution du commerce de chlorure de sodium à 0,9 %, et on mélange. On obtient une solution isotonique pour perfusion, ayant une concentration de 400 mg/250 ml, ce qui correspond à 0,16 % (M/V). L'osmolalité est de 315 mOsmol/kg.

Revendications.

1. Formulation aqueuse qui contient de 0,04 à 0,4 % (M/V) (par rapport à la quantité de moxifloxacine) de chlorhydrate de moxifloxacine et de 0,4 à 0,9 % (M/V) de chlorure de sodium.

2. Formulation aqueuse selon la revendication 1, qui contient de 0,08 à 0,32 % (M/V) (par rapport à la quantité de moxifloxacine) de chlorhydrate de moxifloxacine.

3. Formulation aqueuse selon la revendication 1 ou 2, qui contient de 0,1 % (M/V) à 0,2 % (M/V) (par rapport à la quantité de moxifloxacine) de chlorhydrate de moxifloxacine.

4. Formulation aqueuse selon la revendication 1, 2 ou 3, qui contient de 0,5 % à 0,9 % (M/V) de chlorure de sodium.

5. Formulation aqueuse selon la revendication 1, 2 3, ou 4, qui contient de 0,7 % à 0,9 % (M/V) de chlorure de sodium.

6. Procédé de préparation de la formulation aqueuse de chlorhydrate de moxifloxacine, dans lequel on prépare d'abord une solution aqueuse de chlorhydrate de moxifloxacine, puis on ajoute du chlorure de sodium que l'on dissout.

7. Procédé de préparation de la formulation aqueuse de chlorhydrate de moxifloxacine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on mélange à une solution aqueuse contenant du chlorure de sodium une solution aqueuse de chlorhydrate de moxifloxacine ayant une concentration du chlorhydrate de moxifloxacine (par rapport à la quantité de

moxifloxacine) supérieure à 0,4 % (M/V) et allant jusqu'à 2,4 % (M/V).

8. Utilisation d'une solution aqueuse de chlorhydrate de moxifloxacine dans l'eau, ayant une concentration du chlorhydrate de moxifloxacine (par rapport à la quantité de moxifloxacine) supérieure à 0,4 % (M/V) et allant jusqu'à 2,4 % (M/V) pour préparer un médicament destiné à une administration parentérale.

9. Préparation en association, qui comporte, séparément l'une de l'autre, une solution aqueuse de chlorhydrate de moxifloxacine dans l'eau, ayant une concentration du chlorhydrate de moxifloxacine (par rapport à la quantité de moxifloxacine) supérieure à 0,4 % (M/V) et allant jusqu'à 2,4 % (M/V), et une solution aqueuse contenant du chlorure de sodium.

10. Formulation aqueuse selon l'une des revendications 1 à 5, pour utilisation en tant que médicament.

11. Utilisation de la formulation selon l'une des revendications 1 à 5 pour préparer un médicament destiné à la prévention ou au traitement d'infections bactériennes chez l'homme ou l'animal.

(VINGT TROIS PAGES)
(SIX CENT QUARANTE SEPT LIGNES)

BAYER AG.
P.P. SABA & CO.,Casablanca