

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 706**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/18 (2007.01)

A61K 31/5383 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2015 PCT/IB2015/057729**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2016 WO16071784**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2015 E 15784165 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 3215125**

54 Título: **Composiciones que comprenden finafloxacina y Tris**

30 Prioridad:
03.11.2014 DE 102014115951

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.01.2020

73 Titular/es:
MERLION PHARMACEUTICALS PTE LTD.
(100.0%)
10 Raeburn Park, 02-08
Singapore 088702, SG

72 Inventor/es:
FISCHER, CARSTEN;
VENTE, ANDREAS y
WOHLERT, SVEN-ERIC

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 738 706 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden finafloxacina y Tris

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden finafloxacina y Tris. Dichas composiciones pueden representar composiciones parenterales farmacéuticamente aceptables y se pueden usar para el tratamiento de infecciones bacterianas tales como infecciones del tracto urinario, infecciones intraabdominales, infecciones cutáneas y de tejidos blandos, infecciones del pie diabético, bacteremia e infecciones del tracto respiratorio.

Finafloxacina (nombre de NN International Nonproprietary) es un antibiótico de la clase de los ácidos quinolona carboxílicos de la fórmula siguiente: ácido (-)-8-ciano-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[(4aS,7aS)-hexahidropirrol[3,4-b]-1,4-oxazin-6(2H)-il]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico. Finafloxacina y los derivados de la misma se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO 98/26779 por Matzke et al. Finafloxacina se ha descrito como útil en el tratamiento de infecciones de *H. pylori* (documento EP 0946176) o de infecciones oftálmicas, óticas o nasales (documento US 8.536.167).

Los documentos WO 98/26779, EP 0946176 o US 8.536.167 no describen ninguna preparación farmacéutica que sea apropiada para administración parenteral. El documento WO 2014/088838 A1 divulga una composición para el tratamiento de infecciones oftálmicas, óticas o nasales que comprende finafloxacina (de un 0,1 a un 1,0 % p/v), trometamina (Tris) (en una cantidad suficiente para ajustar el pH a 6) y glicerina. La administración parenteral de fármacos es especialmente crucial para el tratamiento de pacientes con cuidados intensivos que, con frecuencia, no son capaces de tomar medicación oral pero también puede ayudar a reducir rápidamente el número de patógenos en un punto de infección debido a la rápida administración del fármaco en la corriente sanguínea.

Para uso parenteral, finafloxacina se debe formular como composición estable, eficaz que comprende una cantidad farmacéuticamente suficiente del principio activo en un volumen pequeño aceptable con el fin de poderse usar como aplicación parenteral, es decir, concentraciones relativamente elevadas de finafloxacina disueltas de manera fiable y estable. Se debe evitar la degradación del principio activo farmacéutico o excipiente cuando se almacena durante un período de tiempo.

Se sabe que las características de solubilidad son un problema general por el uso y manipulación de finafloxacina. Se informa de que la solubilidad de finafloxacina no es suficiente para generar soluciones físicamente estables de concentración suficientemente elevada a valores de pH aceptables para tratar eficazmente infecciones en disolventes fisiológicos. La inestabilidad se manifiesta por sí misma mediante la formación de partículas visibles y sub-visibles durante el almacenamiento. Asimismo, debido a la escasa solubilidad de finafloxacina existe el problema de administración de una composición que contiene, por ejemplo, de 200 mg a 1000 mg o más del compuesto activo en un volumen aceptable de disolución de aplicación parenteral.

Por lo tanto, son necesarias composiciones que contengan cantidades suficientes de finafloxacina en volúmenes aceptables, y que tengan también características de estabilidad a largo plazo de manera que dichas composiciones se puedan usar como composiciones farmacéuticamente parenterales.

45 **Breve descripción de la invención**

Sorprendentemente, se ha descubierto que finafloxacina tiene elevada solubilidad en presencia de Tris. Dicha solubilidad es significativamente más elevada en presencia de otras sustancias normalmente usadas como tampones (por ejemplo, tampón de fosfato). El aumento significativo observado de solubilidad de finafloxacina en las composiciones que comprenden Tris viene acompañado de manera ventajosa adicional por una estabilidad de dichas soluciones a largo plazo. Ambos efectos conducen a un resultado completamente inesperado. Por tanto, se debe hacer referencia como herramienta específica para mejorar de forma considerable la solubilidad de finafloxacina en las soluciones. Mediante la preparación de composiciones que comprenden Tris, es posible disolver finafloxacina de manera estable en tal cantidad que estas composiciones se puedan usar eficazmente como composiciones parenterales para el tratamiento de infecciones bacterianas. Las composiciones apropiadas de acuerdo con la invención comprenden de 1 a 6 g/l de finafloxacina, de 7 a 8 g/l de NaCl, de 1 a 2 g/l de Tris y tienen un pH de 8,0 a 8,5. Por ejemplo, una composición específica de acuerdo con la invención es una composición que comprende 3,2 g/l de finafloxacina, 7,8 g/l de NaCl, 1,21 g/l de Tris y tiene un pH de 8,25.

60 **Descripción detallada de la invención**

El alcance de la invención se define mediante las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del organismo humano (o animal) por tratamiento.

Las composiciones de la presente invención comprenden finafloxacina a una concentración de 0,4 g/l a 25 g/l y un

solubilizante, que es Tris, a una concentración de 0,001 M a 0,1 M, presentando dichas composiciones un pH de 8,0 a 10,0. Tris es la abreviatura de 2-amino-2-hidroxi-metil-propan-1,3-diol o tris(hidroxi-metil)aminometano. Otra abreviatura de Tris es también THAM. La fórmula química es $(\text{HOCH}_2)_3\text{CNH}_2$. Tris se conoce como uno de las soluciones tampón más comúnmente usadas en bioquímica y biología molecular. El intervalo de regulación eficaz es entre 7 y 9 y debe cumplir el pH fisiológico típico de la mayoría de los organismos vivos. Una forma común de Tris es clorhidrato de Tris (Tris HCl). A concentraciones elevadas, el propio Tris se usa como alternativa a bicarbonato de sodio como medicamento contra la hiperacidez.

Se pretende que el término "Tris" en conexión con las composiciones de acuerdo con la invención englobe todas las formas químicas de Tris, incluyendo sin limitación la base libre y el ácido conjugado (Tris HCl) así como también cualesquiera sales de Tris.

Otro aspecto de la invención es el uso de Tris como solubilizante para aumentar la solubilidad de finafloxacina.

Las comparaciones con otras soluciones tampón, por ejemplo fosfato, o con una disolución con pH ajustado en agua para inyección (Wfi) mostraron que Tris aumenta la solubilidad de finafloxacina de manera significativa. Sorprendentemente, este resultado indica que el propio Tris tiene un efecto de disolución notable. Este efecto es nuevo e independiente de la capacidad de Tris para regular una disolución. Otra ventaja es que el uso de Tris evita una disminución de pH, durante el almacenamiento o cuando se diluye con cloruro sódico isotónico (NaCl) por ejemplo, debido a su capacidad tamponadora en el intervalo de pH alcalino. Una composición preferida de acuerdo con la invención tiene un pH de 8,0 a 8,5.

Las composiciones de acuerdo con la invención contienen concentraciones de Tris dentro del intervalo de 0,001 M a 0,1 M, preferentemente la concentración es de 0,002 M a 0,1 M. Una composición apropiada de acuerdo con la invención tiene por ejemplo una concentración de Tris de 0,01 M. Se prefiere el uso de cantidades próximas a la equimolaridad de Tris y finafloxacina en las composiciones de acuerdo con la invención.

Mediante el uso de Tris dentro de las concentraciones identificadas anteriormente y los intervalos de pH como componente en las composiciones de acuerdo con la invención es posible preparar composiciones parenterales farmacéuticamente aceptables. Debido a la mayor solubilidad en composiciones que comprenden Tris, se pueden obtener concentraciones de finafloxacina de nivel farmacéuticamente suficiente. La expresión "farmacéuticamente aceptable" se reconoce en la técnica y hace referencia a composiciones, polímeros y otros materiales y/o formas de dosificación que son apropiadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicaciones, acorde con una relación razonable beneficio/riesgo tal y como viene determinado por el experto en la técnica.

Las realizaciones de las composiciones de la presente invención comprenden uno o más vehículos o excipientes. Los vehículos/excipientes comúnmente usados en las composiciones farmacéuticas incluyen, pero sin limitación a agentes de tonicidad, conservantes, agentes quelantes, agentes tampón, tensioactivos, antioxidantes y/o agentes de neutralización de radicales. Otros excipientes comprenden solubilizantes, agentes estabilizadores, agentes de mejora del confort, polímeros, emolientes, agentes de ajuste de pH y/o lubricantes. En realizaciones preferidas de acuerdo con la presente invención las concentraciones de(de los) excipiente(s) son normalmente, de 0,1 a 100 veces la concentración de finafloxacina y el(los) excipiente(s) está(n) seleccionado(s) sobre la base de su naturaleza inerte frente a finafloxacina. La cantidad de los excipientes se debería seleccionar para que preferentemente se obtenga una tonicidad de 200 a 700 mOsm/kg, más preferentemente de 260 a 390 mOsm/kg. Los ejemplos para agentes de tonicidad incluyen, pero sin limitación, NaCl, glucosa, fructosa, maltosa, sorbitol, sacarosa, xilitol, glicerol (glicerina/glicina), manitol o mezclas de estos.

Una sal preferida en las composiciones de acuerdo con la invención es cloruro sódico. Las concentraciones de NaCl de un 0,4 % a un 1,0 % (p/v) resultan apropiadas, de forma particularmente preferida es un intervalo de un 0,6 % a un 0,9 % (p/v) de cloruro sódico, y se otorga preferencia a una cantidad de un 0,7 % a un 0,8 % (p/v) de cloruro sódico. En general, se considera que un intervalo de 260 a 390 mOsmol/kg es isotónicamente apropiado. Las composiciones de acuerdo con la invención pueden comprender 7,8 g/l de NaCl con el fin de obtener 280 mOsmol/kg.

Se pretende que el término "finafloxacina" junto con las composiciones de acuerdo con la invención englobe finafloxacina HCl, base libre de finafloxacina, y otras sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros o hidratos de los mismos. Se prefiere finafloxacina diastereomérica y enantioméricamente pura para su uso en realizaciones de la presente invención.

Una sal preferida en determinadas realizaciones de las composiciones de acuerdo con la presente invención es monoclóridrato de finafloxacina. Sin embargo, las sales farmacéuticamente aceptables de finafloxacina también se pueden usar, incluyendo, pero sin limitación, sales de ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables tales como acético, láctico, succínico, maleico, málico, tartárico, cítrico, glucónico, ascórbico, benzoico, naftalen-1,5-disulfónico, naftalen-2-sulfónico, cinámico, fumárico, dihidroxifumárico, glutámico, oxaloacético, glutárico, tartárico, salicílico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfámico, piválico, esteárico, edisílico, isetiónico, sulfúrico,

metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, tolensulfónico y ácido sulfónico y similares. Las sales apropiadas son además aquellas bases orgánicas o inorgánicas, tales como KOH, NaOH, Ca(OH)₂, Al(OH)₃, piperidina, morfolina, etilamina, trietilamina, arginina y similares. Se incluyen dentro del alcance de la invención las formas hidratadas de los compuestos que contienen diversas cantidades de agua o como solvatos con otras moléculas de disolvente. Los ejemplos no limitantes de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Los ejemplos no limitantes de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc. Las composiciones farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención comprenden finafloxacina en una concentración de 0,4 g/l a 25 g/l, lo más preferentemente a una concentración de 0,8 g/l a 13 g/l. Las realizaciones preferidas de la invención son composiciones que comprenden de 1 a 6 g/l de finafloxacina, de 7 a 8 g/l de NaCl y de 1,0 a 2 g/l de Tris. Por ejemplo, una composición específica de acuerdo con la invención es una composición que comprende 3,2 g/l de finafloxacina, 7,8 g/l de NaCl y de 1,21 g/l de Tris. Dichas composiciones tienen preferentemente un pH de 8,0 a 8,5 y especialmente un pH de 8,25.

En realizaciones particulares, las composiciones de la presente invención se administran una vez al día. Sin embargo, las composiciones de la presente invención también se pueden formular para administración con cualquier otra frecuencia de administración, incluyendo dos veces al día, tres veces al día, cada dos días o con cualquier frecuencia mayor o menor, a intervalos regulares o irregulares, cambiantes o uniformes. Dicha frecuencia de dosificación también se mantiene para una duración variable de tiempo, dependiendo del régimen terapéutico. La duración del régimen terapéutico particular puede variar de una dosificación de una vez a un régimen que se extiende durante días, semanas o meses. El experto común en la técnica estará familiarizado con la determinación de un régimen terapéutico para una indicación específica que incorpora una cantidad farmacéuticamente eficaz de finafloxacina o una composición de la misma. La frase "cantidad farmacéuticamente eficaz" es una expresión reconocida en la técnica, y hace referencia a una cantidad de un agente que, cuando se incorpora en una composición farmacéutica de la presente invención, produce cierto efecto deseado a una relación razonable de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico. La cantidad eficaz puede variar dependiendo de factores tales como la enfermedad o el agente infeccioso objeto de tratamiento, la composición particular que se administra, o la gravedad de la enfermedad o patógeno.

Las composiciones de la invención están particularmente destinadas al tratamiento de mamíferos y seres humanos que tenga riesgo de padecer una infección microbiana. Preferentemente, también se pueden usar determinadas realizaciones de la presente invención para evitar la infección por parte de un agente infeccioso. Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden usar eficazmente para el tratamiento de infecciones bacterianas tales como infecciones del tracto urinario, infecciones intraabdominales, infecciones cutáneas y de tejidos blandos, infecciones del pie diabético, bacteremia, prostatitis, infecciones óseas y articulares, infecciones del tracto respiratorio, etc.

Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden preparar por medio de métodos convencionales de preparación de composiciones farmacéuticas conocidos por los expertos en la técnica. La administración de las realizaciones de dichas composiciones para el tratamiento de infecciones bacterianas o para el uso profiláctico para prevenir infección en mamíferos y seres humanos puede ser por medio de un número de métodos conocidos por alguien experto en la técnica.

Ejemplos

Ejemplo 1: Solubilidad de finafloxacina HCl

La solubilidad de finafloxacina, en forma de su sal de mono-clorhidrato, se sometió a ensayo a valores de pH entre 7,3 y 9,0, usando las siguientes soluciones:

Tris 0,01 M: Agua para inyección 800 ml, Tris 1,21 g, cloruro sódico 7,5 g, agua para inyección ad 1000 ml; se ajusta el pH con HCl/NaOH.

Fosfato 0,025 M: Agua para inyección 800 ml, dihidrógeno fosfato de sodio 1,950 g, hidrógeno fosfato de disodio 2,225 g, cloruro sódico 7,5 g, agua para inyección ad 1000 ml; se ajusta el pH con HCl/NaOH.

WfI: Agua para inyección 900 ml, cloruro sódico 7,5 g, agua para inyección ad 1000 ml; se ajusta el pH con HCl/NaOH.

Se añadió finafloxacina HCl gota a gota a 100 ml de soluciones acuosas, re-ajustando el pH posteriormente hasta que la finafloxacina HCl añadida no se disolvió más. Únicamente las composiciones con Tris 0,01 M y valores de pH de 8,0, 8,5 y 9,0 son de acuerdo con la invención.

La composición con Tris 0,01 M y valor de pH 7,5 así como también las composiciones con Fosfato 0,025 M y WfI no son de acuerdo con la invención.

	pH 7,5	pH 8,0	pH 8,5	pH 9,0
Tris 0,01M	6,0 mg/ml	15,0 mg/ml	>28 mg/ml	>28 mg/ml
Fosfato 0,025M	2,0 mg/ml	4,0 mg/ml	6,0 mg/ml	8,0 mg/ml
Wfl con pH ajustado	2,0 mg/ml	4,0 mg/ml]	6,0 mg/ml	6,0 mg/ml

5 Los resultados del ejemplo 1 demuestran claramente la solubilidad significativamente mejorada de finafloxacin en Tris. Aunque la solubilidad de Wfl y tampón de fosfato fue comparativamente baja, el uso de Tris 0,01 M reveló un aumento de 3-4 veces de la solubilidad. Los resultados además muestran que la solubilidad de finafloxacin depende del pH.

Ejemplo 2: Solubilidad de finafloxacin HCl en diferentes concentraciones de soluciones de Tris

10 Tris 0,25 M: Agua para inyección 800 ml, Tris 30,3 g, cloruro sódico 7,5 g, agua para inyección ad 1000 ml; se ajusta el pH con HCl/NaOH.

Tris 0,17 M: Agua para inyección 800 ml, Tris 20,0 g, cloruro sódico 7,5 g, agua para inyección ad 1000 ml; se ajusta el pH con HCl/NaOH.

15 Tris 0,08 M: Agua para inyección 800 ml, Tris 10,0 g, cloruro sódico 7,5 g, agua para inyección ad 1000 ml; se ajusta el pH con HCl/NaOH.

20 Se añadió finafloxacin HCl por pasos a 100 ml de las soluciones acuosas hasta que finafloxacin HCl ya no se disolvió más. Al contrario que en el ejemplo 1, el pH no se reajustó tras la adición por pasos de finafloxacin.

	TRIS 0,08 M	TRIS 0,17 M	TRIS 0,25 M
pH 7,0	0 mg/ml	0 mg/ml	0 mg/ml
pH 7,4	0 mg/ml	2,0 mg/ml	2,0 mg/ml
pH 7,8	4,0 mg/ml	6,0 mg/ml	8,0 mg/ml
pH 8,2	6,0 mg/ml	10,0 mg/ml	15,0 mg/ml
pH 8,6	9,0 mg/ml	19,0 mg/ml	24,0 mg/ml
pH 9,0	10,0 mg/ml	23,0 mg/ml	28,0 mg/ml

25 Los resultados revelan que la solubilidad de finafloxacin depende de la concentración de Tris. Los resultados anteriores generalmente muestran una menor solubilidad de finafloxacin que en el ejemplo 1, ya que el pH no se reajustó tras la adición por pasos de finafloxacin. Las soluciones de Tris 0,17 M y 0,25 M no son de acuerdo con la invención. Las soluciones con valores de pH 7,0, 7,4 y 7,8 no son de acuerdo con la invención.

Ejemplos 3: Estabilidad de composiciones de finafloxacin que comprenden Tris

30 Se usó la siguiente composición para someter a ensayo la solubilidad:

Componente	Cantidad (g por litro)	Función
Finafloxacin	3,20	principio activo
NaCl	7,80	vehículo
Tris	1,21	agente de mejora de la solubilidad
NaOH 1M (para ajuste de pH a 8,25)	c.s.	ajuste de pH
HCl 1M (para ajuste de pH a 8,25)	c.s.	ajuste de pH
Agua para inyección	adición hasta 1,00 l	disolvente
c.s. cantidad suficiente para usar "tanto como sea necesario" de la sustancia		

35 Las soluciones preparadas de acuerdo con la presente formulación mostraron una estabilidad a largo plazo de al menos 24 meses.

Ejemplo 4 Eficacia de composiciones de finafloxacin que comprenden Tris

40 Se examinó la eficacia de las composiciones de finafloxacin que incluían Tris entre pH 8,0-8,5 y se determinó como se muestra a continuación:

4.1 Se incubaron bacterias en una composición de finafloxacin a pH 8,0 que contenía Tris 0,05 M y se determinó la concentración inhibidora mínima (MIC) de finafloxacin, definida como la concentración mínima de finafloxacin que inhibió la proliferación de bacterias, usando un ensayo de susceptibilidad *in vitro* convencional.

El valor de MIC para *S. aureus* 29213 fue de 0,5 µg/ml, el valor de MIC para *E. coli* 25922 fue de 0,25 µg/ml.

5 4.2 Se infectaron ratones con $3,9 \times 10^5$ *E. coli* ATCC 25922 suspendido en mucina porcina al 1 % administrado por medio de inyección intraperitoneal de 0,5 ml. Se inició tratamiento antibacteriano con una composición de finafloxacin que comprendía Tris 0,01 M 4 horas después de la infección con una segunda dosis 12 horas después de la infección. Se determinó el peligro bacteriano en el cultivo de sangre y fluido peritoneal 24 horas después de la infección. Finafloxacin resultó eficaz en todas las dosis, y 1 mg/kg provocó una reducción del peligro de $3,1 \log_{10}$ ufc/g, finafloxacin administrada a 3, 10 y 30 mg/kg fue cada vez más eficaz provocando reducciones de 4,4, 5,0 y $6,5 \log_{10}$ ufc/g, respectivamente.

10 4.3 Se trataron pacientes con infecciones complicadas de tracto urinario y pielonefritis con una dosis intravenosa de 800 mg de finafloxacin una vea al día. 17 días después del comienzo del tratamiento, se determinaron los resultados de cura microbiológica. La cura microbiológica se define como la reducción de la concentración del patógeno en la orina en hasta una valoración de $\leq 10^3$ ufc/ml. La composición de finafloxacin que comprendía Tris 0,01 M provocó una erradicación eficaz de los patógenos. La tasa de cura microbiológica fue de un 83 %.

15 **Ejemplo 5 Seguridad de composiciones de finafloxacin que comprenden Tris**

20 Generalmente, la administración intravenosa de finafloxacin a ratas durante 2 semanas a dosis de 60, 120 y 200 mg/kg/día se toleró bien durante la evaluación toxicológica en vida. El artículo de ensayo se formuló en Tris 0,01 M que contenía cloruro sódico hasta un 0,75 % (p/v), ajustado en agua para inyección a pH 8,5.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende finafloxacina a una concentración de 0,4 g/l a 25 g/l y un solubilizante, que es Tris, a una concentración de 0,001 M a 0,1 M, presentando dicha composición un pH de 8,0 a 10,0.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo dicha composición el solubilizante Tris a una concentración de 0,002 M a 0,1 M.
- 10 3. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, teniendo dicha composición un pH de 8,0 a 8,5.
4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, siendo dicha composición una composición farmacéuticamente aceptable para aplicación parenteral.
- 15 5. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, comprendiendo además dicha composición uno o más excipientes farmacéuticos.
- 20 6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, comprendiendo dicha composición cloruro sódico en una concentración de un 0,4 % a un 1,0 % (p/v), preferentemente en una concentración de un 0,6 % a un 0,9 % (p/v), lo más preferentemente en una concentración de un 0,7 % a un 0,8 % (p/v).
- 25 7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, teniendo dicha composición una osmolalidad de 200 a 700 mOsm/kg, más preferentemente una osmolalidad de 260 a 390 mOsm/kg, lo más preferentemente una osmolalidad de 270 a 350 mOsm/kg.
8. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, comprendiendo dicha composición monoclóhidrato de finafloxacina.
- 30 9. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, comprendiendo dicha composición finafloxacina a una concentración de 0,8 g/l a 13 g/l.
10. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, comprendiendo dicha composición de 1,6 a 6,4 g/l de finafloxacina, de 7 a 8 g/l de NaCl, de 1 a 2 g/l de Tris y tienen un pH de 8,0 a 8,5.
- 35 11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, comprendiendo dicha composición de 3,2 g/l de finafloxacina, 7,8 g/l de NaCl, 1,21 g/l de Tris y tiene un pH de 8,25.
12. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 11 para su uso en la prevención o el tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos y seres humanos.
- 40 13. Una composición para uso de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en el tratamiento de infecciones del tracto urinario y pielonefritis.
- 45 14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12, para su uso en el tratamiento de infecciones intra-abdominales, infecciones cutáneas y de tejidos blandos, infecciones del pie diabético, bacteremia, infecciones del tracto respiratorio, prostatitis o infecciones óseas y articulares.
15. Uso de Tris como solubilizante para aumentar la solubilidad de finafloxacina.