



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 332 367**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/4709** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04759378 .5**  
96 Fecha de presentación : **09.04.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1615645**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.01.2006**

54 Título: **Forma cristalina III de clorhidrato de moxifloxacina anhidro y su procedimiento de preparación.**

30 Prioridad: **09.04.2003 PCT/IN30/82003**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.02.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.02.2010**

73 Titular/es: **Dr. Reddy's Laboratories Ltd.**  
**7-1-27 Ameerpet**  
**Hyderabad 500 016, IN**  
**Dr. Reddy's Laboratories, Inc.**

72 Inventor/es: **Reddy, Manne Satyanarayana;**  
**Eswaraiah, Sajja;**  
**Raju, Vetukuri Venkata Naga Kali Vara Prasada;**  
**Kumar, Rapolu Rajesh;**  
**Srinivasreddy, Ningam y**  
**Ravindra, Vedantham**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 332 367 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).

# ES 2 332 367 T3

## DESCRIPCIÓN

Forma cristalina III de clorhidrato de moxifloxacina anhidro y su procedimiento de preparación.

### 5 Antecedentes de la invención

El monoclóhidrato de moxifloxacina es un agente antibacteriano sintético de amplio espectro. El resto activo, la moxifloxacina, ha mostrado ser clínicamente activo frente a la mayoría de las cepas de microorganismos, tales como microorganismos gram-positivos aerobios, incluyendo *Staphylococcus aureus* (sólo cepas susceptibles a la metilicilina), *Streptococcus pneumoniae* (cepas susceptibles a la penicilina) y *Streptococcus pyogenes*; microorganismos gram-negativos aerobios, incluyendo *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*; y otros microorganismos como *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*.

### 15 Resumen de la invención

Según un aspecto, la invención proporciona un compuesto que es una forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina anhidro que tiene un patrón de difracción de rayos X, expresado en términos de ángulos  $2\theta$  y obtenido con un difractómetro equipado con una fuente de radiación alfa-1 de cobre K, donde: (a) el patrón de difracción del polvo de rayos X incluye dos o más picos seleccionados entre el grupo consistente en picos con 2 ángulos theta de  $7,1 \pm 0,09$ ,  $8,8 \pm 0,09$ ,  $13,1 \pm 0,09$ ,  $13,9 \pm 0,09$ ,  $16,6 \pm 0,09$ ,  $17,7 \pm 0,09$  y  $22,1 \pm 0,09$ ; o (b) dicho patrón de difracción del polvo de rayos X incluye cinco o más picos seleccionados entre el grupo consistente en picos con 2 ángulos theta de  $5,6 \pm 0,09$ ,  $7,1 \pm 0,09$ ,  $8,4 \pm 0,09$ ,  $8,8 \pm 0,09$ ,  $10,0 \pm 0,09$ ,  $10,4 \pm 0,09$ ,  $11,4 \pm 0,09$ ,  $12,2 \pm 0,09$ ,  $13,1 \pm 0,09$ ,  $13,9 \pm 0,09$ ,  $14,4 \pm 0,09$ ,  $14,7 \pm 0,09$ ,  $16,6 \pm 0,09$ ,  $16,9 \pm 0,09$ ,  $17,2 \pm 0,09$ ,  $17,7 \pm 0,09$ ,  $18,5 \pm 0,09$ ,  $19,1 \pm 0,09$ ,  $19,2 \pm 0,09$ ,  $19,8 \pm 0,09$ ,  $20,1 \pm 0,09$ ,  $20,3 \pm 0,09$ ,  $21,1 \pm 0,09$ ,  $21,5 \pm 0,09$ ,  $22,1 \pm 0,09$ ,  $22,6 \pm 0,09$ ,  $22,9 \pm 0,09$ ,  $23,5 \pm 0,09$ ,  $24,0 \pm 0,09$ ,  $24,6 \pm 0,09$ ,  $24,9 \pm 0,09$ ,  $25,8 \pm 0,09$ ,  $26,2 \pm 0,09$ ,  $26,6 \pm 0,09$ ,  $26,9 \pm 0,09$ ,  $27,2 \pm 0,09$ ,  $28,7 \pm 0,09$ ,  $29,1 \pm 0,09$ ,  $29,7 \pm 0,09$ ,  $30,1 \pm 0,09$ ,  $31,4 \pm 0,09$ ,  $32,1 \pm 0,09$ ,  $37,3 \pm 0,09$ ,  $39,0 \pm 0,09$ ,  $40,8 \pm 0,09$ ,  $41,5 \pm 0,09$ ,  $42,2 \pm 0,09$  y  $43,1 \pm 0,09$  grados.

La forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina anhidro puede también ser caracterizada por otros métodos analíticos.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición que incluye moxifloxacina en forma sólida, donde al menos un 80% en peso del monoclóhidrato de moxifloxacina sólido es la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina anhidro. La forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina anhidro en la composición de este aspecto de la invención puede ser caracterizada por los patrones de DRX tal como se describe.

La invención se relaciona también con un procedimiento para preparar la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina y con una composición farmacéutica que incluye la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina y uno o más soportes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede incluir también uno o más principios activos adicionales. Preferiblemente, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación sólida para administración oral, tal como una tableta.

El compuesto puede ser usado para prevenir o tratar síndromes alérgicos mediante administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de una cantidad efectiva de la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina anhidro.

### 50 Descripción de los dibujos adjuntos

La Figura 1 es una muestra de un difractograma de polvo de rayos X de la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina.

La Figura 2 es una muestra de un espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN en estado sólido de la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina.

La Figura 3 es una muestra de un espectro de infrarrojos de la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina.

La Figura 4 es una muestra de un termograma de análisis termogravimétrico de la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina.

La Figura 5 es una muestra de un termograma de calorimetría de barrido diferencial de la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina.

65

**Descripción detallada de la invención**

A menos que se defina en contrario, los términos técnicos y científicos aquí empleados tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por alguien con conocimientos ordinarios en la técnica a la que esta invención pertenece.

A menos que se indique en contrario, cualquier uso de palabras tales como “incluye”, “contiene”, “comprende”, “tiene” y similares significa “incluye sin limitación” y no se considerará que limita ninguna afirmación general que se dé a los artículos o materias específicos o similares que van inmediatamente después. Las realizaciones de la invención no se excluyen mutuamente, pero pueden ser utilizadas en diversas combinaciones. Las realizaciones descritas de la invención y los ejemplos expuestos son dados con fines ilustrativos más que limitativos de la invención tal como queda expuesta en las reivindicaciones adjuntas.

Para los fines de la presente invención, se definen a continuación los siguientes términos.

Un “compuesto” es una sustancia química que incluye moléculas de la misma estructura química.

“Farmacéuticamente aceptable” significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica generalmente no tóxica y no indeseable desde el punto de vista biológico, e incluye la característica de ser aceptable para uso veterinario y/o uso farmacéutico humano.

El término “composición” incluye, aunque sin limitación, un polvo, una suspensión, una emulsión y/o sus mezclas. El término composición pretende abarcar un producto que contiene los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Una “composición” puede contener un solo compuesto o una mezcla de compuestos.

El término “composición farmacéutica” pretende abarcar un producto que contiene el/los principio(s) activo(s) y excipientes farmacéuticamente aceptables que constituyen el soporte, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, acomplejación o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen cualquier composición preparada mezclando el principio activo, principio(s) activo(s) adicional(es) y excipientes farmacéuticamente aceptables.

El término “excipiente” significa un componente de un producto farmacéutico que no es el principio activo, tal como un rellente, un diluyente, un soporte, etc. Los excipientes útiles en la preparación de una composición farmacéutica son preferiblemente generalmente seguros, no tóxicos y no indeseables biológicamente ni desde otro punto de vista, y son aceptables para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano. “Un excipiente farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en la descripción y en las reivindicaciones, incluye tanto uno como más de uno de dichos excipientes.

El término “aislamiento” es utilizado para indicar la separación del compuesto que está siendo aislado independientemente de la pureza del compuesto aislado con respecto a cualquier sustancia no deseada que se presente con el compuesto como una mezcla. Así, el grado de pureza del compuesto aislado o separado no afecta al estado del “aislamiento”.

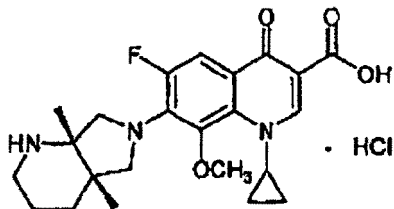
El término “alcohol alquílico inferior” define alcoholes que tienen de 1 a 8 átomos de carbono y que son capaces de disolver el monoclóhidrato de moxifloxacina o la moxifloxacina a sus temperaturas de reflujo con una solubilidad de al menos 0,05 g/ml (fármaco-a-solvente).

El término “substancialmente libre de” en relación a una composición, tal como se usa aquí, significa que la sustancia no puede ser detectada en la composición por métodos conocidos para los expertos en la técnica en el momento de la presentación de esta solicitud.

El término “forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina anhidro” es utilizado para hacer referencia a una nueva forma polimórfica del monoclóhidrato de moxifloxacina anhidro obtenida por los inventores. En la Solicitud de Patente India N° 308/MAS/2003, cuyo beneficio de prioridad se busca para la presente solicitud de patente, se hace referencia a la sustancia aquí definida como forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina anhidro como “forma cristalina II”. La invención contempla la sustancia real de la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina anhidro independientemente de su tamaño de partícula, de su método de preparación y/o de sus métodos de caracterización analítica.

## ES 2 332 367 T3

El monoclóhidrato de moxifloxacina es el monoclóhidrato del ácido 1-ciclopropil-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo[4,3,0]non-8-il)-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, que es una sal de ácido clorhídrico del ácido 1-ciclopropil-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo[4,3,0]non-8-il)-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolinocarboxílico en una razón molar 1:1, y tiene la siguiente estructura:



Como molécula, el monoclóhidrato de moxifloxacina está descrito en EE.UU. 5.607.943.

Sin embargo, es sabido que las formas polimórficas del mismo fármaco pueden tener diferencias substanciales en ciertas propiedades farmacéuticamente importantes, tales como las características de disolución y la biodisponibilidad, así como la estabilidad del fármaco. Más aún, una forma cristalina diferente puede tener diferente tamaño de partícula, dureza y temperatura de transición vítrea. Así, una forma cristalina puede aportar ventajas significativas sobre otras formas cristalinas del mismo fármaco en el proceso de fabricación de formas sólidas de dosificación, tales como una medición exacta de los principios activos, una filtración más fácil o una mejor estabilidad durante la granulación o el almacenamiento. Más aún, un procedimiento particular adecuado para una forma cristalina puede también proporcionar a los fabricantes de fármacos diversas ventajas, tales como solventes o procedimientos económica o ambientalmente adecuados o una mayor pureza o rendimiento del producto deseado.

La Patente EE.UU. N° 5.849.752 ("la patente '752") describe determinadas formas cristalinas específicas del monoclóhidrato de moxifloxacina anhidro y del monoclóhidrato de moxifloxacina monohidratado. Por razones de conveniencia, se designa a la forma cristalina anhidra descrita en la patente '752 como "Forma I" y a la forma hidratada como "Forma II". La patente '752 describe los patrones de difracción de rayos X de la forma I y II como se muestra en la siguiente tabla 1:

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 332 367 T3

TABLA 1

Patrones de difracción de rayos X ( $2\theta$ )		
	Forma anhidra I	Forma hidratada II
5	5,8	5,8
10	8,6	8,5
	10,3	10,1
15	11,6	11,6
	13,6	13,4
	14,5	14,5
20	15,0	14,8
	15,8	15,6
	17,3	17,0
25	17,5	17,2
	18,3	17,4
30	18,9	17,5
	19,3	17,9
	19,6	18,6
35	20,6	19,1
	21,5	19,6
40	22,5	20,4
	22,8	21,1
	23,0	21,8
45	23,8	22,7
	24,2	23,0
	24,7	23,6
50	25,0	24,1
	26,3	24,5
55	27,0	26,5
	27,4	26,7
	27,8	27,0
60	28,2	27,3
	29,4	27,5
	29,7	27,8
65	30,0	28,5

## ES 2 332 367 T3

30,3	28,9
31,3	29,2
31,8	29,7
34,5	31,4
35,3	31,9
37,1	32,3
	32,6
	34,2
	35,1
	35,5
	36,8
	37,5

También se describen otros espectros, tales como <sup>13</sup>C-RMN en estado sólido, IR, DSC, termogravimetría y Raman, de la forma I y II en la patente '752.

Según un aspecto, la presente invención proporciona una nueva forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina anhidro, que es diferente de la Forma I y de la Forma II de la patente '752. La forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina anhidro puede ser preparada mediante un procedimiento que incluye someter a reflujo azeotrópicamente una mezcla monoclóhidrato de moxifloxacina y un solvente seleccionado entre el grupo consistente en acetato de butilo terciario, ciclohexano, tolueno, metilisobutilcetona y sus mezclas; enfriar la mezcla sometida a reflujo hasta que se separen los sólidos; y aislar dichos sólidos, obteniendo así dicha forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina.

Alternativamente, la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina anhidro puede ser preparada mediante un procedimiento que incluye la disolución de clóhidrato de moxifloxacina en un alcohol alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> capaz de disolver el monoclóhidrato de moxifloxacina o la moxifloxacina a su temperatura de reflujo con una solubilidad de fármaco a solvente de al menos 0,05 g/ml para obtener una solución; la adición a la solución de un antisolvente en el que el clóhidrato de es poco soluble, pero que es miscible con dicho alcohol alquílico inferior; el enfriamiento de la mezcla resultante tras añadir el antisolvente hasta que se separen los sólidos; y el aislamiento de dichos sólidos, obteniendo así la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina. Preferiblemente, se usan alcoholes con una solubilidad de la moxifloxacina o del monoclóhidrato de moxifloxacina mayor de 0,075 g/ml; los alcoholes alquílicos inferiores más preferidos tienen una solubilidad mayor de 0,1 g/ml sobre una base de fármaco a solvente. Los alcoholes incluyen, por ejemplo, metanol, etanol, alcohol t-butílico, alcohol isopropílico, otros solventes alcohólicos alquílicos comúnmente usados y sus mezclas. Un ejemplo no limitante adecuado del antisolvente es el acetonitrilo.

La etapa de enfriamiento de ambos procedimientos puede ir acompañada de agitación de las mezclas. Se puede realizar fácilmente el aislamiento de los sólidos por métodos convencionales, tales como la filtración, y se puede secar el compuesto aislado a una temperatura elevada, que es preferiblemente de aproximadamente 30-100°C, más preferiblemente de aproximadamente 60-90°C.

En una realización particular del aspecto del procedimiento de la invención, la preparación de la forma cristalina III del clóhidrato de moxifloxacina anhidro incluye:

- i) someter a reflujo azeotrópicamente el clóhidrato de moxifloxacina de partida en un solvente seleccionado entre el grupo consistente en ciclohexano, tolueno, acetato de butilo terciario, metilisobutilcetona y sus mezclas;
- ii) enfriar la mezcla de reacción de la etapa (i), acompañado de agitación de la mezcla hasta que cristaliza la masa sólida;
- iii) aislar el sólido obtenido en la etapa (ii) por métodos convencionales;
- iv) secar el compuesto aislado de la etapa (iii) con o sin vacío a 30-100°C, preferiblemente a 60-90°C, para obtener la forma cristalina III del clóhidrato de moxifloxacina anhidro.

## ES 2 332 367 T3

En otra realización particular del aspecto del procedimiento de la invención, la preparación de la forma cristalina III del clorhidrato de moxifloxacina anhidro incluye:

- 5 i) disolver el clorhidrato de moxifloxacina de partida en un alcohol alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> capaz de disolver el monoclóhidrato de moxifloxacina o la moxifloxacina a su temperatura de reflujo con una solubilidad de fármaco a solvente de al menos 0,05 g/ml, tal como metanol, a 25-70°C, preferiblemente a 60-65°C;
- 10 ii) añadir un antisolvente, tal como acetonitrilo, en el que el producto es escasamente soluble;
- 10 iii) enfriar la mezcla en solución de la etapa (ii), acompañado de agitación de la mezcla hasta que cristaliza la masa sólida;
- 15 iv) aislar el sólido obtenido en la etapa (iii) por métodos convencionales;
- 15 v) secar el compuesto aislado de la etapa (iv) con o sin vacío a 30-100°C, preferiblemente a 60-90°C, para obtener la forma cristalina III del clorhidrato de moxifloxacina anhidro.

20 Se caracterizó la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina producido por los inventores por un patrón de difracción del polvo de rayos X. Se muestra un ejemplo de un análisis de difracción de rayos X en la Figura 1 y se muestran los valores 2 theta característicos (en grados) de los difractogramas de rayos X en la Tabla 2:

TABLA 2

25	2 theta (°)
	5,6
	7,1
	8,4
30	8,8
	10,0
	10,4
35	11,4
	12,2
	13,1
40	13,9
	14,4
	14,7
45	16,6
	16,9
	17,2
50	17,7
	18,5
	19,1
55	19,2
	19,8
	20,1
60	20,3
	21,1
	21,5
65	22,1
	22,6

## ES 2 332 367 T3

5	22,9
	23,5
	24,0
	24,6
10	24,9
	25,8
	26,2
15	26,6
	26,9
	27,2
20	28,7
	29,1
	29,7
25	30,1
	31,4
30	32,1
	37,3
	39,0
35	40,8
	41,5
40	42,2
	43,1
45	

Se midió el difractograma de rayos X en un Difractómetro de rayos X del Polvo Broker Axs, D8 Advance con fuente de radiación alfa-1 Cu K.

Habría que tener en cuenta que se esperan ligeras variaciones en los valores observados de los ángulos 2 theta en base al difractómetro específico empleado, al analista y a la técnica de preparación de la muestra. Se espera más variación para las intensidades de pico relativas, que resultan muy afectadas por el tamaño de partícula de la muestra. Así, la identificación de la forma cristalina exacta de un compuesto se debería basar principalmente en los ángulos 2 theta observados, atribuyendo menor importancia a las intensidades de pico relativas. Los ángulos de difracción 2 theta y los correspondientes valores de espaciamento d dan cuenta de las posiciones de varios picos en el patrón de difracción del polvo de rayos X. Se calculan los valores de espaciamento d con los ángulos 2 theta observados y la longitud de onda cobre K( $\alpha$ 1) usando la ecuación de Bragg, bien conocida para los expertos en la materia. La Tabla 3 muestra los resultados de otro análisis de difracción de rayos X de una muestra de la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina anhidro, demostrando la variabilidad en los valores observados de los 2 theta:



# ES 2 332 367 T3

TABLA 3

	2 theta (°)
5	5,7
	7,1
10	8,5
	8,8
	10,0
15	10,2
	10,5
20	11,4
	12,2
	13,1
25	14,0
	14,4
	14,7
30	15,1
	15,5
35	16,3
	17,2
	17,7
40	
45	
50	
55	
60	
65	

## ES 2 332 367 T3

	18,5
	19,2
5	19,7
	203
	21,6
10	22,2
	23,0
	23,6
15	24,0
	24,6
	25,0
20	25,7
	26,4
	27,2
25	27,8
	28,3
	28,9
30	29,9
	32,2
	34,9
35	35,9
	36,6
	37,3
40	39,0
	41,2
	41,8
45	44,6

50 Así, puede estar presente algún margen de error en cada una de las asignaciones de ángulos 2 theta aquí dadas. El margen de error asignado en los ángulos 2 theta para la forma cristalina del monoclóhidrato de moxifloxacina es de aproximadamente  $\pm 0,09$  para cada una de las asignaciones de pico. A la vista del margen de error asignado, en una variante preferida, la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina anhidro puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X, expresado en términos de ángulos 2 theta, que incluye cuatro o más picos

55 seleccionados entre el grupo consistente en  $5,6 \pm 0,09$ ,  $7,1 \pm 0,09$ ,  $8,4 \pm 0,09$ ,  $8,8 \pm 0,09$ ,  $10,0 \pm 0,09$ ,  $10,4 \pm 0,09$ ,  $11,4 \pm 0,09$ ,  $12,2 \pm 0,09$ ,  $13,1 \pm 0,09$ ,  $13,9 \pm 0,09$ ,  $14,4 \pm 0,09$ ,  $14,7 \pm 0,09$ ,  $16,6 \pm 0,09$ ,  $16,9 \pm 0,09$ ,  $17,2 \pm 0,09$ ,  $17,7 \pm 0,09$ ,  $18,5 \pm 0,09$ ,  $19,1 \pm 0,09$ ,  $19,2 \pm 0,09$ ,  $19,8 \pm 0,09$ ,  $20,1 \pm 0,09$ ,  $20,3 \pm 0,09$ ,  $21,1 \pm 0,09$ ,  $21,5 \pm 0,09$ ,  $22,1 \pm 0,09$ ,  $22,6 \pm 0,09$ ,  $22,9 \pm 0,09$ ,  $23,5 \pm 0,09$ ,  $24,0 \pm 0,09$ ,  $24,6 \pm 0,09$ ,  $24,9 \pm 0,09$ ,  $25,8 \pm 0,09$ ,  $26,2 \pm 0,09$ ,  $26,6 \pm 0,09$ ,  $26,9 \pm 0,09$ ,  $27,2 \pm 0,09$ ,  $28,7 \pm 0,09$ ,  $29,1 \pm 0,09$ ,  $29,7 \pm 0,09$ ,  $30,1 \pm 0,09$ ,  $31,4 \pm 0,09$ ,  $32,1 \pm 0,09$ ,  $37,3 \pm 0,09$ ,  $39,0 \pm 0,09$ ,  $40,8 \pm 0,09$ ,  $41,5 \pm 0,09$ ,  $42,2 \pm 0,09$  y  $43,1 \pm 0,09$  grados.

60

Comparando los datos de XRD de las Tablas 1, 2 y 3, es aparente que ciertos picos proporcionan el mejor modo de caracterización de la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina anhidro y de diferenciarla de las Formas I y II. Se necesitan muy pocos de dichos picos para poder hacer dicha caracterización y diferenciación, incluyendo la presencia de la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina anhidro en mezclas con otras formas de moxifloxacina. Así, la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina anhidro puede también ser

65 caracterizada por un patrón del polvo de rayos X que incluye dos o más picos seleccionados entre el grupo consistente

## ES 2 332 367 T3

en picos con ángulos 2 theta de  $7,1 \pm 0,09$ ,  $8,8 \pm 0,09$ ,  $13,1 \pm 0,09$ ,  $13,9 \pm 0,09$ ,  $16,6 \pm 0,09$ ,  $17,7 \pm 0,09$  y  $22,1 \pm 0,09$ .

5 Como es posible algún margen de error en la asignación de ángulos 2 theta y espaciamentos d, el método preferido de comparación de patrones de difracción del polvo de rayos X para identificar una forma cristalina particular es superponer el patrón de difracción del polvo de rayos X de la forma desconocida sobre el patrón de difracción del polvo de rayos X de una forma conocida. Por ejemplo, un experto en la técnica puede superponer un patrón de difracción del polvo de rayos X de una forma cristalina no identificada del monoclóhidrato de moxifloxacina sobre la Fig. 1 y determinar fácilmente si el patrón de difracción de rayos X de la forma no identificada es substancialmente el mismo que el patrón de difracción del polvo de rayos X de la forma cristalina de esta invención. Si el patrón de difracción del polvo de rayos X es substancialmente el mismo que en la Fig. 1, se puede identificar fácilmente y con precisión la forma cristalina previamente desconocida del monoclóhidrato de moxifloxacina como la forma cristalina III de esta invención.

15 La forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina es anhidra. Una muestra de la forma cristalina III preparada por los inventores tenía un contenido en humedad menor del 0,2% por el método KF, lo que confirmaba la naturaleza anhidra del compuesto. Aunque la invención no se ve limitada por ninguna teoría específica, habría que entender, sin embargo, que la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina puede contener humedad no ligada residual sin perder su carácter anhidro y/o sus características de forma cristalina III. Se piensa que la humedad residual puede estar presente en forma de moléculas de agua en el canal de los cristales, más que estar ligada en el interior de la malla de cristal como en las formas hidratadas. Cuando la forma cristalina anhidra está húmeda, se puede expandir toda la malla cristalina debido al espacio ocupado por las moléculas de agua. El patrón de difracción del polvo de rayos X de la forma cristalina húmeda puede entonces expandirse también. En tal caso, no pueden solaparse perfectamente los patrones de difracción del polvo de rayos X de dos formas cristalinas de diferente contenido en humedad. No obstante, un experto en la materia tendría que ser capaz de determinar si son las mismas formas cristalinas o no mirando la forma global del patrón de difracción del polvo de rayos X eventualmente con ayuda de otros datos espectroscópicos, tales como la espectroscopía de infrarrojos (IR).

30 La forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina preparada por los inventores fue también caracterizada por  $^{13}\text{C}$ -RMN en estado sólido e IR como se muestra, respectivamente, en las Figs. 2 y 3. El espectro de RMN incluye un pico característico a aproximadamente 107 ppm. La Tabla 4 muestra una comparación entre los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN en estado sólido de las Formas I, II y III:

TABLA 4

35

Forma I	Forma II	Forma III
	7,8	
	8,3	
8,5		
	9,0	
	10,8	
		11,612
	12,1	
12,3		
14,1		
		14,792
18,2	18,2	
	19,8	
20,2		
		20,465
22,8	22,9	
		25,013
	34,9	

65

ES 2 332 367 T3

	35,2		
			37,390
5	39,7		
		40,2	
10			42,312
	46,5		
		47,0	
15			48,836
	49,5	49,5	
20		50,1	
	52,3		
			52,431
25		52,6	
			54,443
	55,9	55,9	
30		56,8	
			57,792
35	59,2		
		59,4	
			61,240
40	62,6		
		64,1	
45			65261
	65,8		
		66,8	
50			29,240
		105,0	
55	105,4		
		107,1	107,100
	108,1		
60			109,157
			110,303
		116,3	
65	116,9		

ES 2 332 367 T3

	117,5	117,4	
5			117,687
			120,043
	134,7		
10		135,2	
	136,0	136,1	
	137,3	137,4	137,395
15			139,383
	140,1		
20		140,8	
			142,188
	142,6		
25		143,5	
			145,897
		149,3	
30	150,1		
		150,9	
35	152,6		
			153,516
	165,3		
40	166,0		166,597
		168,1	167,918
45			171,145
	175,5	175,5	
50			177,275

En el espectro IR, las localizaciones de pico de diversos picos distintivos pueden ayudar a un experto en la técnica a identificar la forma cristalina de la presente invención. Estos picos incluyen bandas de absorción a aproximadamente 1159  $\text{cm}^{-1}$ , 1.459  $\text{cm}^{-1}$ , aproximadamente 1.515  $\text{cm}^{-1}$ , aproximadamente 1.623  $\text{cm}^{-1}$  y 2706  $\text{cm}^{-1}$ . El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN en estado sólido fue medido con un Bruker MSL 300 y el espectro de IR fue medido por transmisión de KBr con espectroscopía de IR Perkin Elmer.

En la Figura 5 se muestra el termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la forma cristalina del monoclóhidrato de moxifloxacina obtenido por los inventores. Éste exhibe un patrón endo-exo significativo con picos identificados alrededor de 246°C. Se midió el espectro de DSC en un Perkin Elmer Pyris 6 DSC. Es sabido para un experto en la técnica que la localización del pico endotérmico puede estar afectada por la velocidad de calentamiento en la DSC. Así, puede ser aceptable una ligera variación del pico.

La invención se relaciona también con una composición que contiene monoclóhidrato de moxifloxacina sólido del que al menos un 80% del peso total del monoclóhidrato de moxifloxacina sólido en la composición es la forma cristalina III. En la forma más preferida de esta composición, el monoclóhidrato de moxifloxacina sólido es adecuado para uso como principio activo en la formulación de productos farmacéuticos. En una realización de la invención,

la composición puede incluir al menos un 90% de la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina con respecto al peso total del monoclóhidrato de moxifloxacina sólido en la composición. En otra realización de la invención, la composición puede incluir al menos un 95% de la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina con respecto al peso total del monoclóhidrato de moxifloxacina sólido en la composición. En aún otra realización de la invención, la composición está substancialmente libre de la forma I y II del monoclóhidrato de moxifloxacina.

La difracción de rayos X proporciona un medio conveniente y práctico para la determinación cuantitativa de las cantidades relativas de formas cristalinas y/o amorfas en una mezcla sólida. La difracción de rayos X es adaptable a aplicaciones cuantitativas, ya que las intensidades de los picos de difracción, particularmente los picos de largo rango de un compuesto dado en una mezcla, son proporcionales a la fracción del polvo correspondiente en la mezcla. Se puede determinar el porcentaje de composición de monoclóhidrato de moxifloxacina cristalino en una composición desconocida. Preferiblemente, se hacen las mediciones sobre monoclóhidrato de moxifloxacina en polvo sólido. Se pueden comparar los patrones de difracción del polvo de rayos X de una composición desconocida con patrones cuantitativos conocidos que contienen la forma cristalina III pura del monoclóhidrato de moxifloxacina para identificar la proporción en porcentaje de una forma cristalina particular. Se realiza esto comparando las intensidades relativas de los picos del patrón de difracción de la composición en polvo sólida desconocida con una curva de calibración derivada de los patrones de difracción de rayos X de muestras conocidas puras. Se puede calibrar la curva en base al patrón de difracción del polvo de rayos X para el pico más fuerte o cualquier pico distintivo de una muestra pura de la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina. Se puede crear la curva de calibración de un modo conocido para los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar cinco o más mezclas artificiales de formas cristalinas del monoclóhidrato de moxifloxacina a diferentes cantidades. En un ejemplo no limitativo, dichas mezclas pueden contener un 2%, 5%, 7%, 8% y 10% del monoclóhidrato de moxifloxacina cristalino III. Se obtienen entonces patrones de difracción de rayos X para cada mezcla artificial usando técnicas de difracción de rayos X estándar. Se pueden justificar ligeras variaciones en las posiciones de los picos, de haberlas, ajustando la localización del pico que se ha de medir. Se representan entonces las intensidades del/de los pico(s) característico(s) seleccionado(s) para cada una de las mezclas artificiales frente a los porcentajes ponderales conocidos de la forma cristalina. El gráfico resultante es una curva de calibración que permite la determinación de la cantidad de la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina en una muestra desconocida. Para la mezcla desconocida de las formas cristalinas y amorfas del monoclóhidrato de moxifloxacina, se pueden usar las intensidades del/de los pico(s) característico(s) seleccionado(s) en la mezcla, en relación a una intensidad de este pico en una mezcla de calibración, para determinar el porcentaje de la forma cristalina dada en la composición, determinándose que el resto es el material amorfo.

Se pueden realizar análisis cuantitativos similares usando espectroscopía de IR, particularmente con tecnología de reflectancia total atenuante (ATR).

Se pueden formular composiciones farmacéuticas que contengan la forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina con uno o más soportes farmacéuticamente aceptables, también conocidos como excipientes, que carecen ordinariamente de actividad farmacéutica, pero que tienen diversas propiedades útiles, que pueden, por ejemplo, aumentar la estabilidad, esterilidad, biodisponibilidad y facilidad de formulación de una composición farmacéutica. Estos soportes son farmacéuticamente aceptables, lo que significa que no son perjudiciales para humanos o animales cuando se toman apropiadamente y que son compatibles con los otros ingredientes en una formulación dada. Los soportes pueden ser sólidos, semisólidos o líquidos y pueden ser formulados con el compuesto a granel. Se puede fabricar la mezcla resultante en forma de una formulación de dosis unitaria (es decir, una unidad físicamente discreta que contiene una cantidad específica de principio activo), tal como una tableta o una cápsula.

En general, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser preparadas mezclando uniformemente el principio activo con soportes líquidos o sólidos y dando luego al producto la forma deseada. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, elixires, aerosoles o formas sólidas de dosificación. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean soportes farmacéuticos sólidos.

Una preparación sólida oral preferida es una tableta. Se puede preparar una tableta por compresión directa, granulación en húmedo o moldeo del/de los principio(s) activo(s) con un soporte y otros excipientes de un modo conocido para los expertos en la técnica. Se pueden preparar tabletas comprimidas comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma de libre flujo, tal como polvo o gránulos, eventualmente mezclado con un ligante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o agente dispersante. Se pueden hacer tabletas moldeadas en una máquina adecuada. Una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte resulta adecuada en el caso de las formas de dosificación sólidas orales (v.g., polvos, cápsulas y tabletas). Si se desea, se pueden revestir las tabletas por técnicas estándar. Los compuestos de esta invención pueden ser formulados en tabletas desintegrantes típicas o en formas de dosificación de liberación controlada o prolongada.

Se contemplan las composiciones farmacéuticas de la invención en diversas formulaciones adecuadas para diversos modos de administración, incluyendo, aunque sin limitación, la administración por inhalación, oral, rectal, parenteral (incluyendo la subcutánea, intradérmica, intramuscular e intravenosa), implantable, intravaginal y transdérmica. La vía más adecuada de administración en cualquier caso dado depende de la duración de la condición del sujeto, de la duración deseada del tratamiento, de la naturaleza y gravedad de la condición que se esté tratando y de la formulación particular que se esté utilizando. Las formulaciones pueden estar a granel o en forma de dosificación unitaria.

## ES 2 332 367 T3

La cantidad del principio activo incluida en una forma de dosificación unitaria depende del tipo de formulación que se formule. Una composición farmacéutica de la invención contendrá generalmente de aproximadamente un 0,1% en peso a aproximadamente un 99% en peso de principio activo, preferiblemente de aproximadamente un 1% en peso a un 50% en peso para administración oral y de aproximadamente un 0,2% en peso a aproximadamente un 20% en peso para administración parenteral.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen cápsulas (duras y blandas), sobrecitos, comprimidos para chupar, jarabes, supositorios y tabletas, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del compuesto activo; polvo o gránulos; solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o emulsión de aceite-en-agua o de agua-en-aceite. Dichas formulaciones pueden ser preparadas por cualquier método adecuado de farmacia que incluya la etapa de asociación del compuesto activo y un soporte o soportes adecuados. Para formulaciones orales líquidas, una cantidad preferible es de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 20% en peso. Como soportes adecuados, se incluyen, aunque sin limitación, rellenos, ligantes, lubricantes, diluyentes inertes, agentes tensioactivos/dispersantes, saborizantes, antioxidantes, agentes de masa y granulantes, adsorbentes, conservantes, emulsionantes, agentes suspensores y humectantes, deslizantes, desintegrantes, tampones y agentes para el ajuste del pH y colorantes. Como ejemplos de soportes, se incluyen celulosas, celulosas modificadas, ciclodextrinas, almidones, aceites, polioles, alcoholes de azúcares y azúcares y otros. Para formulaciones líquidas, son particularmente adecuados el azúcar, los alcoholes de azúcares, el etanol, el agua, el glicerol y los polialquilenglicoles y también pueden ser usados en formulaciones sólidas. Las ciclodextrinas pueden ser particularmente útiles para aumentar la biodisponibilidad. Las formulaciones para administración oral puede incluir eventualmente revestimientos entéricos conocidos en la técnica para evitar la degradación de la formulación en el estómago y permitir la liberación del fármaco en el intestino delgado.

Como formulaciones adecuadas para administración bucal o sublingual, se incluyen comprimidos para chupar que contienen el compuesto activo en una base saborizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto, aunque son también adecuados otros agentes, y pastillas que contienen el compuesto en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia.

Las formulaciones adecuadas para administración rectal se presentan preferiblemente como supositorios de dosis unitaria. Éstos pueden ser preparados mezclando el compuesto activo con uno o más soportes sólidos convencionales, v.g., manteca de cacao, y dando luego forma a la mezcla resultante.

El compuesto puede ser usado en métodos de tratamiento de infecciones causadas por cepas susceptibles de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*, que incluyen la administración a un mamífero que lo necesite de una cantidad efectiva de la forma cristalina III del monoclóridato de moxifloxacina.

La cantidad efectiva (es decir, la dosificación) del compuesto activo para el tratamiento variará dependiendo de la vía de administración, de la condición en tratamiento, de su gravedad y duración y del estado y la edad del sujeto. Un médico experto monitorizará el progreso del sujeto y ajustará la dosificación en consecuencia, dependiendo de si el objetivo es eliminar, aliviar o prevenir una condición dada. En general, se considerará la dosificación proporcionalmente al peso del sujeto. La dosis diaria de formulaciones particulares de compuesto activo puede ser dividida entre una o más administraciones de dosis unitarias. Por ejemplo, es preferible la administración terapéutica aproximadamente quince a treinta minutos antes de las comidas principales (es decir, tres veces al día), aunque se puede realizar la administración de los compuestos activos profilácticamente y se puede mantener durante períodos de tiempo prolongados. Un experto en la técnica considerará esos factores a la hora de determinar la dosificación. La dosificación unitaria del principio activo puede variar preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 800 mg, más preferiblemente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg, incluso más preferiblemente de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 500 mg.

La invención es además descrita en relación a los siguientes ejemplos, que exponen con detalle la preparación de compuestos y composiciones de la presente invención, así como su utilidad.

Ejemplo de referencia

### Preparación de moxifloxacina

Se añadieron ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-8-metoxiquinolono-3-carboxílico (100 gramos), (S,S)-diazabicyclononano (60 gramos) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (10 gramos) a N-metilpirrolidino (250 ml) y se calentó lentamente la mezcla de reacción a una temperatura de 60-70°C y se agitó hasta que se hubo completado substancialmente la reacción. Se añadió alcohol isopropílico acuoso al 5% a la masa de reacción y se ajustó el pH a básico con lejía cáustica. Se filtró entonces la masa de reacción a través de un filtro aclarador y se lavó con alcohol isopropílico acuoso al 5%. Se ajustó el filtrado total combinado a pH 7,0 a 7,2 con HCl acuoso y se aisló a una temperatura de 10-15°C para obtener moxifloxacina. Se trató entonces la moxifloxacina con ácido clorhídrico en metanol acuoso al 10% para obtener la correspondiente sal clorhidrato. (Peso húmedo: 115 gramos).

## ES 2 332 367 T3

### Ejemplo 1

Preparación de nueva forma cristalina III del clorhidrato de moxifloxacin. Se suspendió clorhidrato de moxifloxacin (50 gramos) (obtenido en el ejemplo de referencia) en acetato de butilo terciario (250 ml) y se calentó a una temperatura de reflujo de 90-100°C. Se eliminó el agua azeotrópicamente, acompañado de enfriamiento de la mezcla de reacción a una temperatura de 10-15°C con agitación durante 30-60 minutos para cristalizar la masa sólida. Se filtró la masa cristalizada y se lavó con acetato de butilo terciario (50 ml) y se secó a una temperatura de 60-70°C para obtener la nueva forma cristalina III del clorhidrato de moxifloxacin. (Peso: 46,8 gramos, el C.H. por KF es del 0,20%).

### Ejemplo 2

Preparación de nueva forma cristalina III del clorhidrato de moxifloxacin anhidro

Se disolvió clorhidrato de moxifloxacin (115 gramos) (obtenido según el ejemplo de referencia) en metanol (1.000 ml) a la temperatura de reflujo, acompañado de agitación suave durante 30 min. Se añadió acetonitrilo (1.500 ml) a la anterior solución, se enfrió la solución resultante a una temperatura de 25-35°C y se agitó durante 21 horas. Se filtró la masa sólida obtenida y se secó a una temperatura de 50-70°C, para obtener la nueva forma cristalina III del clorhidrato de moxifloxacin anhidro. (Peso: 49 gramos, el C.H. por KF es del 0,2%).

### Ejemplo 3

*Preparación de nueva forma cristalina III del clorhidrato de moxifloxacin anhidro*

Se suspendió clorhidrato de moxifloxacin (40 gramos) (obtenido del ejemplo de referencia) en metilisobutilcetona (400 ml) y se calentó a 110-120°C mientras se recogían las calderas bajas y se sometió a reflujo azeotrópicamente entre 115 y 120°C y se enfrió después la masa de reacción a 25-35°C y se filtró el producto y se secó a 80-90°C a vacío, para obtener la nueva forma cristalina III del clorhidrato de moxifloxacin anhidro. (Peso: 35,8 gramos, el C.H. por KF es del 0,20%; pureza por HPLC: 99,88%).

### Ejemplo 4

*Preparación de nueva forma cristalina III del clorhidrato de moxifloxacin anhidro*

Se añadieron ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-8-metoxiquinolono-3-carboxílico (50 Kg), (S,S) diazabiclononano (1,49 equivalentes) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (5 Kg) a N-metilpirrolidinona (125 L) en un reactor SS y se calentó lentamente la mezcla de reacción a una temperatura de 60-65°C y se agitó hasta que se hubo completado substancialmente la reacción. Se añadieron 500 L de alcohol isopropílico acuoso al 5% a la masa de reacción y se ajustó el pH a 5,0-6,0 y se aisló el producto a 20-25°C. Se recrystalizó la torta húmeda en metanol acuoso a pH 1,5-2,0 y se suspendió en metanol acuoso al 5%. Se disolvió entonces la torta húmeda en metanol acuoso y se filtró la masa de reacción a través de un filtro aclarador y se lavó con metanol acuoso. Se ajustó el pH del filtrado total combinado a 1,5-2,0 con HCl acuoso.

Finalmente, se recogió la torta húmeda con metilisobutilcetona (800 ml) y se calentó a reflujo mientras se recogían las calderas bajas y se sometió a reflujo azeotrópicamente entre 115-120°C y se enfrió luego la masa de reacción a 25-35°C y se filtró el producto y se secó a 80-90°C a vacío, para obtener la nueva forma cristalina III del clorhidrato de moxifloxacin anhidro (Peso: 31,3 Kg, el C.H. por KF es del 0,60%; pureza por HPLC: 99,94%).



## ES 2 332 367 T3

### Ejemplo 5

#### *Gránulos solubles que contienen la forma cristalina III del monoclórhidrato de moxifloxacina*

5 Los gránulos solubles que contienen monoclórhidrato de moxifloxacina cristalino pueden tener el siguiente contenido:

Ingrediente	Contenido (mg)
Forma cristalina III del monoclórhidrato de moxifloxacina anhidro	400
Carbonato de calcio	800
Ácido cítrico	900
Avicel	40
Manitol	625
Maltodextrina	15
Aspartame	3
Aroma	20

### Ejemplo 6

#### *Tableta dispersable que contiene monoclórhidrato de moxifloxacina cristalino*

La tableta dispersable que contiene monoclórhidrato de moxifloxacina cristalino puede tener el siguiente contenido:

Ingrediente	Contenido (mg)
Forma cristalina III del monoclórhidrato de moxifloxacina anhidro	400
Carbonato de calcio	500
Polivinilpirrolidona	17
Avicel	15
Manitol	400
Maltodextrina	15
Aspartame	3
Aroma	20

## ES 2 332 367 T3

### Ejemplo 7

*Una tableta que contiene clorhidrato de monofloxacina anhidro*

5 Una tableta que contiene monoclorhidrato de moxifloxacina cristalino tenía el siguiente contenido:

Ingrediente	Cantidad/tableta (mg)
Composición de la masa	
Premezcla de fármacos	
Moxifloxacina HCl (anhidro)	436,30
Dióxido de silicio coloidal	7,05
Talco	4,70
Estearato de magnesio	150
EXCIPIENTES	95,03
Celulosa microcristalina (Avicel PH 112)	140,85
Lactosa monohidrato (Pharmatose DCL-21)	26,00
Croscarmelosa sódica	24,00
Talco	2,35
Estearato de magnesio	3,50
Dióxido de silicio coloidal	1,75
	650,00
Lubricación de masas molidas y cribadas	
Croscarmelosa sódica	40,00
Celulosa microcristalina (Avicel PH 112)	24,00
Talco	6,00
Estearato de magnesio	3,50
Dióxido de silicio coloidal	6,50
Peso de la tableta	730
Revestimiento de película (3% p/p)	
Opadry Beige YS-1-17I74-A	21,90
Alcohol isopropílico (70%)	c.s.
Cloruro de metileno (30%)	c.s.
Lubricación de masas molidas y cribadas	
Peso de la tableta	752,00

## ES 2 332 367 T3

A menos que se indique en contrario, cualquier uso de palabras tales como “incluye”, “contiene”, “comprende”, “tiene” y similares, significa que “incluye sin limitación” y no se considerará que limite ninguna afirmación general que se dé a los artículos o materias específicos o similares que vayan inmediatamente a continuación.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## ES 2 332 367 T3

### REIVINDICACIONES

5 1. Un compuesto que es una forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina anhidro que tiene un patrón de difracción de rayos X, expresado en términos de ángulos  $2\theta$  y obtenido con un difractómetro equipado con una fuente de radiación alfa-1 de cobre K, donde: (a) dicho patrón de difracción del polvo de rayos X incluye dos o más picos seleccionados entre el grupo consistente en picos con ángulos  $2\theta$  de  $7,1 \pm 0,09$ ,  $8,8 \pm 0,09$ ,  $13,1 \pm 0,09$ ,  $13,9 \pm 0,09$ ,  $16,6 \pm 0,09$ ,  $17,7 \pm 0,09$  y  $22,1 \pm 0,09$ , o (b) dicho patrón de difracción del polvo de rayos X incluye cinco o más picos seleccionados entre el grupo consistente en picos con ángulos  $2\theta$  de  $5,6 \pm 0,09$ ,  $7,1 \pm 0,09$ ,  $8,4 \pm 0,09$ ,  $8,8 \pm 0,09$ ,  $10,0 \pm 0,09$ ,  $10,4 \pm 0,09$ ,  $11,4 \pm 0,09$ ,  $12,2 \pm 0,09$ ,  $13,1 \pm 0,09$ ,  $13,9 \pm 0,09$ ,  $14,4 \pm 0,09$ ,  $14,7 \pm 0,09$ ,  $16,6 \pm 0,09$ ,  $16,9 \pm 0,09$ ,  $17,2 \pm 0,09$ ,  $17,7 \pm 0,09$ ,  $18,5 \pm 0,09$ ,  $19,1 \pm 0,09$ ,  $19,2 \pm 0,09$ ,  $19,8 \pm 0,09$ ,  $20,1 \pm 0,09$ ,  $20,3 \pm 0,09$ ,  $21,1 \pm 0,09$ ,  $21,5 \pm 0,09$ ,  $22,1 \pm 0,09$ ,  $22,6 \pm 0,09$ ,  $22,9 \pm 0,09$ ,  $23,5 \pm 0,09$ ,  $24,0 \pm 0,09$ ,  $24,6 \pm 0,09$ ,  $24,9 \pm 0,09$ ,  $25,8 \pm 0,09$ ,  $26,2 \pm 0,09$ ,  $26,6 \pm 0,09$ ,  $26,9 \pm 0,09$ ,  $27,2 \pm 0,09$ ,  $28,7 \pm 0,09$ ,  $29,1 \pm 0,09$ ,  $29,7 \pm 0,09$ ,  $30,1 \pm 0,09$ ,  $31,4 \pm 0,09$ ,  $32,1 \pm 0,09$ ,  $37,3 \pm 0,09$ ,  $39,0 \pm 0,09$ ,  $40,8 \pm 0,09$ ,  $41,5 \pm 0,09$ ,  $42,2 \pm 0,09$  y  $43,1 \pm 0,09$  grados.

15 2. Un compuesto según la reivindicación 1, opción (b), donde dicho patrón de difracción de rayos X incluye picos con ángulos  $2\theta$  de aproximadamente  $5,6$ ,  $7,1$ ,  $8,4$ ,  $8,8$ ,  $10,0$ ,  $10,4$ ,  $11,4$ ,  $12,2$ ,  $13,1$ ,  $13,9$ ,  $14,4$ ,  $14,7$ ,  $16,6$ ,  $16,9$ ,  $17,2$ ,  $17,7$ ,  $18,5$ ,  $19,1$ ,  $19,2$ ,  $19,8$ ,  $20,1$ ,  $20,3$ ,  $21,1$ ,  $21,5$ ,  $22,1$ ,  $22,6$ ,  $22,9$ ,  $23,5$ ,  $24,0$ ,  $24,6$ ,  $24,9$ ,  $25,8$ ,  $26,2$ ,  $26,6$ ,  $26,9$ ,  $27,2$ ,  $28,7$ ,  $29,1$ ,  $29,7$ ,  $30,1$ ,  $31,4$ ,  $32,1$ ,  $37,3$ ,  $39,0$ ,  $40,8$ ,  $41,5$ ,  $42,2$  y  $43,1$  grados.

20 3. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN en estado sólido que comprende un pico a aproximadamente 107 ppm.

25 4. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene un espectro de absorción de infrarrojos que tiene bandas de absorción a aproximadamente  $1159\text{ cm}^{-1}$  y  $2706\text{ cm}^{-1}$ .

5 5. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial que exhibe un pico endotérmico a aproximadamente  $246^\circ\text{C}$ .

30 6. Una composición que contiene monoclóhidrato de moxifloxacina en forma de sólido, donde al menos un 80% en peso de dicho monoclóhidrato de moxifloxacina sólido es una forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina anhidro que tiene un patrón de difracción de rayos X, expresado en términos de ángulos  $2\theta$  y obtenido con un difractómetro equipado con una fuente de radiación alfa-1 de cobre K, donde dicho patrón de difracción del polvo de rayos X incluye cinco o más picos seleccionados entre el grupo expuesto en la reivindicación 1, opción (b), o dos o más picos seleccionados entre el grupo expuesto en la reivindicación 1, opción (a).

35 7. Una composición según la reivindicación 6, donde al menos un 90% en peso de dicho monoclóhidrato de moxifloxacina sólido está en dicha forma cristalina III.

40 8. Una composición farmacéutica que incluye una cantidad farmacéuticamente efectiva de una forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina anhidro y uno o más soportes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, donde dicha forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina anhidro tiene un patrón de difracción de rayos X expresado en términos de ángulos  $2\theta$  y obtenido con una fuente de radiación alfa-1 de cobre K donde dicho patrón de difracción del polvo de rayos X incluye cinco o más picos seleccionados entre el grupo consistente en picos con ángulos  $2\theta$  expuestos en la reivindicación 1 (b), o dos o más picos seleccionados entre el grupo consistente en picos con ángulos  $2\theta$  expuestos en la reivindicación 1, opción (a).

45 9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, que es una forma de dosificación sólida para administración oral.

50 10. Un procedimiento para la preparación de una forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina según la reivindicación 1, cuyo procedimiento consiste en:

55 a) someter a reflujo azeotrópicamente un monoclóhidrato de moxifloxacina de partida en un solvente seleccionado entre el grupo consistente en acetato de butilo terciario, ciclohexano, tolueno, metilisobutilcetona y sus mezclas;

b) enfriar el solvente sometido a reflujo mientras se agita la mezcla hasta que se separa un sólido, y

60 c) aislar dicho sólido separado para obtener así dicha forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina anhidro.

11. Un procedimiento para la preparación de una forma cristalina III del monoclóhidrato de moxifloxacina según la reivindicación 1, cuyo procedimiento consiste en:

65 a) disolver clorhidrato de moxifloxacina en un alcohol alquílico de 1 a 8 átomos de carbono y que es capaz de disolver el monoclóhidrato de moxifloxacina o la moxifloxacina a su temperatura de reflujo con una solubilidad de fármaco a solvente de al menos  $0,05\text{ g/ml}$  para obtener una solución;

## ES 2 332 367 T3

b) añadir a la solución un antisolvente en el que el clorhidrato de moxifloxacin es escasamente soluble;

c) enfriar los solventes mixtos hasta que se separa un sólido, y

5 d) aislar dichos sólidos para obtener así dicha forma cristalina III del monoclóridato de moxifloxacin.

12. Un procedimiento según la reivindicación 11, donde dicho alcohol es seleccionado entre el grupo consistente en metanol, etanol, alcohol t-butílico, alcohol isopropílico y sus mezclas.

10 13. Un procedimiento según la reivindicación 11 ó 12, donde dicho antisolvente es el acetonitrilo.

14. Monoclóridato de moxifloxacin que tiene un patrón de difracción de rayos X, expresado en términos de ángulos  $2\theta$  y obtenido con un difractómetro equipado con una fuente de radiación alfa-1 de cobre K donde dicho patrón de difracción del polvo de rayos X incluye cinco o más picos seleccionados entre el grupo consistente en picos con ángulos  $2\theta$  de  $5,6 \pm 0,09$ ,  $7,1 \pm 0,09$ ,  $8,4 \pm 0,09$ ,  $8,8 \pm 0,09$ ,  $10,0 \pm 0,09$ ,  $10,4 \pm 0,09$ ,  $11,4 \pm 0,09$ ,  $12,2 \pm 0,09$ ,  $13,1 \pm 0,09$ ,  $13,9 \pm 0,09$ ,  $14,4 \pm 0,09$ ,  $14,7 \pm 0,09$ ,  $16,6 \pm 0,09$ ,  $16,9 \pm 0,09$ ,  $17,2 \pm 0,09$ ,  $17,7 \pm 0,09$ ,  $18,5 \pm 0,09$ ,  $19,1 \pm 0,09$ ,  $19,2 \pm 0,09$ ,  $19,8 \pm 0,09$ ,  $20,1 \pm 0,09$ ,  $20,3 \pm 0,09$ ,  $21,1 \pm 0,09$ ,  $21,5 \pm 0,09$ ,  $22,1 \pm 0,09$ ,  $22,6 \pm 0,09$ ,  $22,9 \pm 0,09$ ,  $23,5 \pm 0,09$ ,  $24,0 \pm 0,09$ ,  $24,6 \pm 0,09$ ,  $24,9 \pm 0,09$ ,  $25,8 \pm 0,09$ ,  $26,2 \pm 0,09$ ,  $26,6 \pm 0,09$ ,  $26,9 \pm 0,09$ ,  $27,2 \pm 0,09$ ,  $28,7 \pm 0,09$ ,  $29,1 \pm 0,09$ ,  $29,7 \pm 0,09$ ,  $30,1 \pm 0,09$ ,  $31,4 \pm 0,09$ ,  $32,1 \pm 0,09$ ,  $37,3 \pm 0,09$ ,  $39,0 \pm 0,09$ ,  $40,8 \pm 0,09$ ,  $41,5 \pm 0,09$ ,  $42,2 \pm 0,09$  y  $43,1 \pm 0,09$  grados, producido según los métodos de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13.

25

30

35

40

45

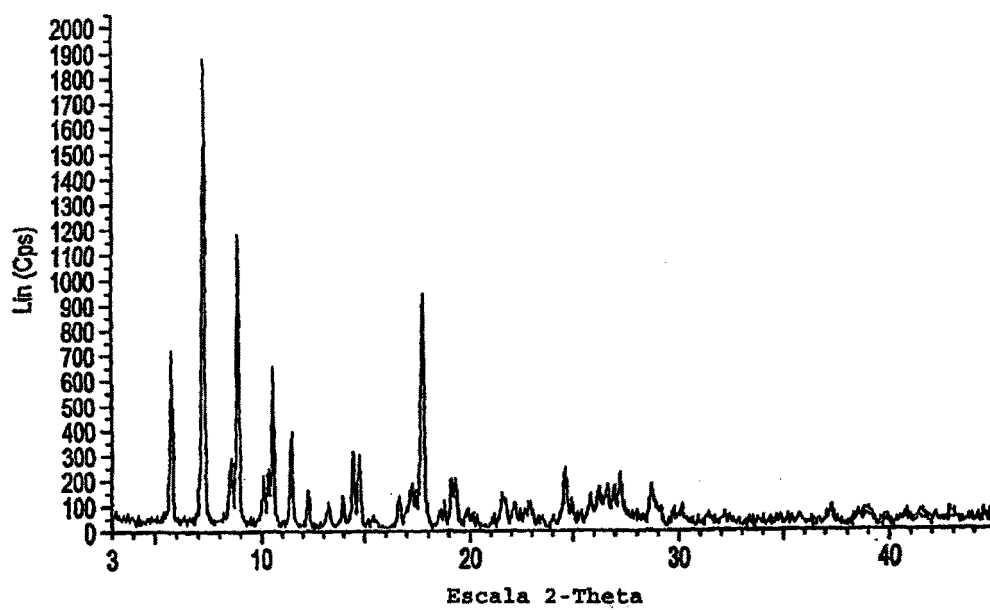
50

55

60

65

FIG. 1



**FIG. 2**

MF 005H03, <sup>13</sup>C cpmas  
a 5KHz

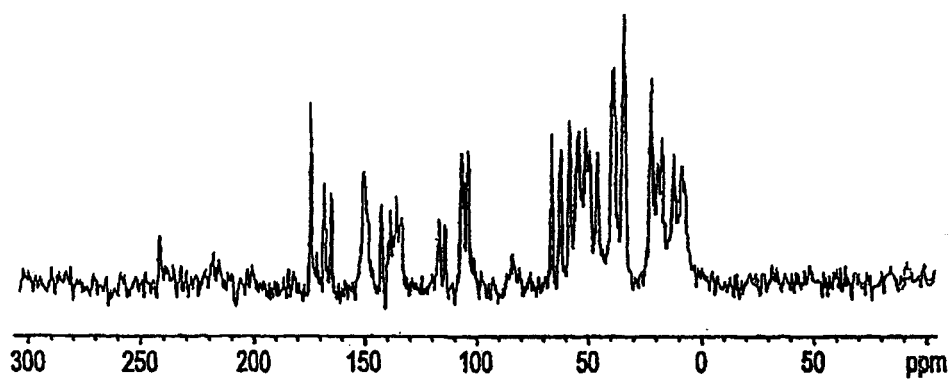


FIG. 3

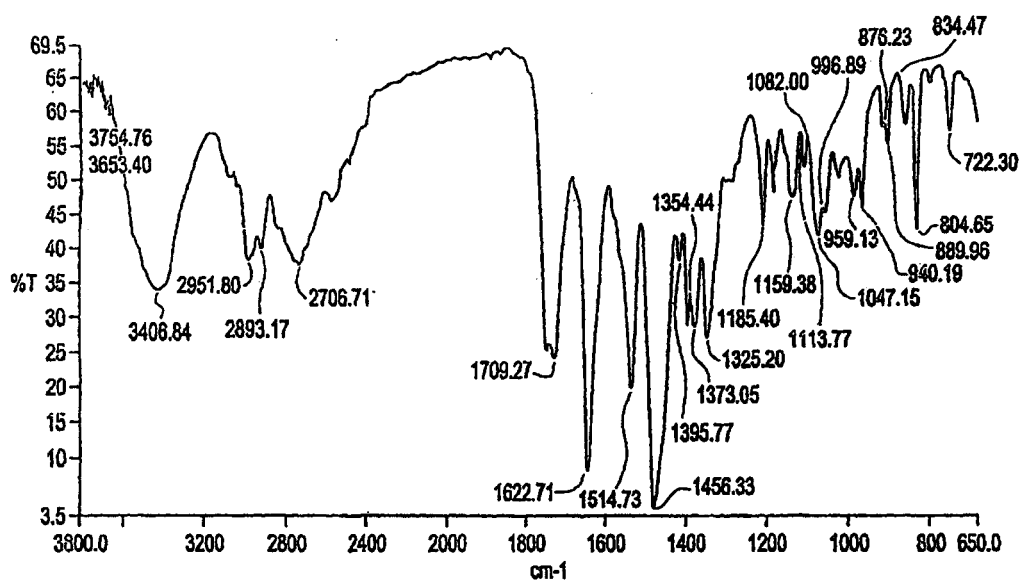




FIG. 4

Datos del análisis térmico

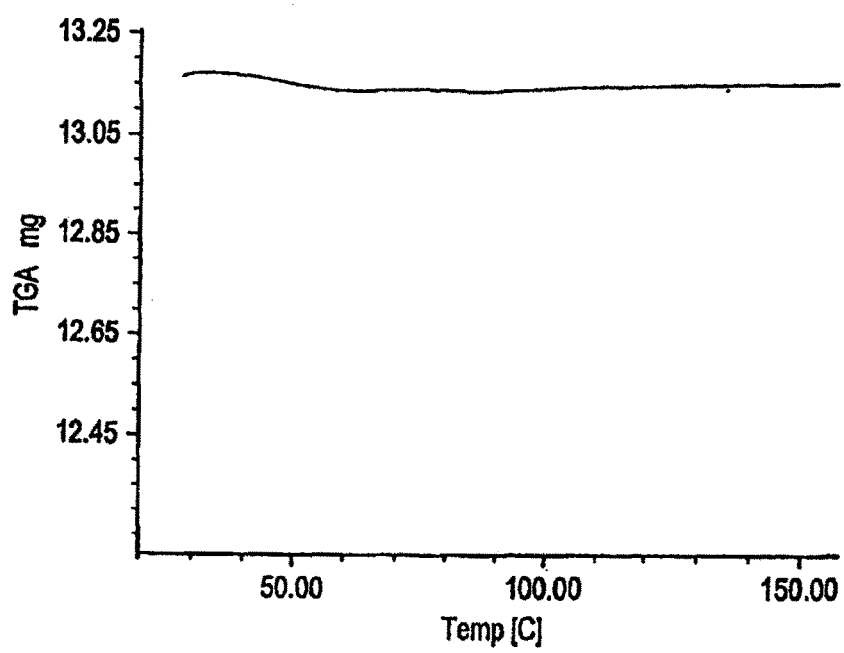


FIG. 5

