

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 903**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61K 31/165** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08862814 .4**  
96 Fecha de presentación: **12.12.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2229149**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.09.2010**

54 Título: **Proceso para recuperar flunixina a partir de composiciones farmacéuticas**

30 Prioridad:  
**14.12.2007 US 13855 P**  
**20.11.2008 US 116330 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.07.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.07.2012**

73 Titular/es:  
**INTERVET INTERNATIONAL B.V.**  
**P.O. BOX 31 WIM DE KÖRVERSTRAAT 35**  
**5831 AN BOXMEER, NL**

72 Inventor/es:  
**TOWSON, James C. y**  
**COVENEY, Donal**

74 Agente/Representante:  
**Ungría López, Javier**

ES 2 384 903 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**

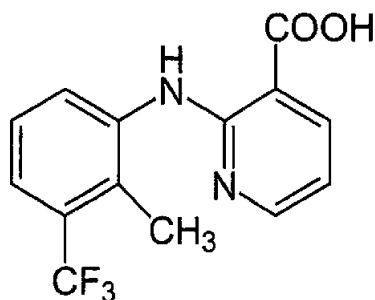
Proceso para recuperar flunixina a partir de composiciones farmacéuticas

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere, en general, a un nuevo proceso para recuperar flunixina a partir de composiciones farmacéuticas.

**10 Antecedentes de la invención**

La flunixina es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y un inhibidor de ciclooxigenasa



Fórmula I.

15 La flunixina es un potente fármaco analgésico, antipirético y antiinflamatorio que se usa en medicina veterinaria. Las flunixina es el ácido 2-(2-metil-3-trifluorometilnilino)nicotínico o el ácido 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]piridin-3-carboxílico.

20 La flunixina meglumina es el ingrediente farmacéutico activo en numerosos productos farmacéuticos. Los productos farmacéuticos que contienen flunixina son, por ejemplo, Resflor<sup>®</sup>, Banamine<sup>®</sup> en Solución, Banamine en Pasta, Banamine en Gránulos, Finadyne<sup>®</sup> (all Intervet/Schering Plough Animal Health).

25 Debido a que la flunixina es un ingrediente farmacéutico activo caro, existe una necesidad de procesos para recuperar la flunixina de las colas de fabricación del producto farmacéutico, lotes rechazados o caducados, o productos farmacéuticos que, de otra manera, se hayan convertido en inutilizables por razones técnicas, de calidad, fabricación u otras. En algunas realizaciones, la flunixina recuperada se reutiliza para fabricar producto farmacéutico nuevo. Esto reduce la necesidad de (y, por lo tanto el gasto asociado con) destruir el producto farmacéutico no utilizable que contiene flunixina, y hace por lo demás a la flunixina no utilizable disponible para su uso.

30 Además de los beneficios económicos proporcionados por la presente invención, hay beneficios medioambientales también. El residuo farmacéutico (tal como, por ejemplo, residuos médicos humanos o veterinarios) que contiene lotes rechazados, caducados o no utilizados de flunixina puede entrar en los suministros de agua, tales como ríos, océanos y aguas subterráneas contaminadas por los sistemas de drenaje después de la evacuación. La presente invención proporciona métodos para reutilizar la flunixina que normalmente se desecharía como residuo farmacéutico, reduciendo de esta manera potencialmente la contaminación de los suministros de agua.

40 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un proceso eficaz y económico para recuperar flunixina de los productos farmacéuticos. Yamini et al describen un proceso para la recuperación de fármacos esteroideos a partir de composiciones farmacéuticas como comprimidos. El proceso aplicado es la extracción con fluido supercrítico (Talanta 58(2002) 1003-1010).

**Sumario de la invención**

45 Un objeto de la presente invención es proporcionar un proceso para recuperar flunixina a partir de composiciones farmacéuticas no utilizables.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso para recuperar flunixina a partir de una composición farmacéutica que comprende:

- 50 (a) obtener una composición farmacéutica que comprende flunixina y, al menos, una sustancia auxiliar; y  
(b) recuperar la flunixina de la composición farmacéutica por disolución preferente.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso para preparar una forma de dosificación farmacéutica que comprende:

- (a) obtener una composición farmacéutica que comprende flunixina y, al menos, una sustancia auxiliar;
- (b) recuperar la flunixina de la composición farmacéutica por disolución preferente; y
- (c) formular la flunixina recuperada en una forma de dosificación farmacéutica que comprende la flunixina y, al menos, una sustancia auxiliar.

5

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso para purificar flunixina que comprende:

- (a) obtener una composición farmacéutica que comprende flunixina y, al menos, una sustancia auxiliar;
- (b) recuperar la flunixina a partir de la composición farmacéutica por disolución preferente; y
- (c) purificar la flunixina hasta una pureza de al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 97% o al menos aproximadamente el 99%.

10

En algunas realizaciones, la flunixina recuperada purificada se reformula en una nueva forma de dosificación.

15 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso para recuperar flunixina a partir de una composición farmacéutica que comprende:

- (a) obtener una composición farmacéutica que comprende flunixina y, al menos, una sustancia auxiliar; y
- (b) recuperar la flunixina a partir de la composición farmacéutica por cromatografía.

20

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso para preparar una forma de dosificación farmacéutica que comprende:

- (a) obtener una composición farmacéutica que comprende flunixina y, al menos, una sustancia auxiliar;
- (b) recuperar la flunixina a partir de la composición farmacéutica por cromatografía; y
- (c) formular la flunixina recuperada en una forma de dosificación farmacéutica que comprende la flunixina y, al menos, una sustancia auxiliar.

25

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso para purificar flunixina que comprende:

30

- (a) obtener una composición farmacéutica que comprende flunixina y, al menos, una sustancia auxiliar; y
- (b) recuperar la flunixina a partir de la composición farmacéutica por cromatografía; y
- (c) purificar la flunixina hasta una pureza de al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 97% o al menos aproximadamente el 99%.

35

En algunas realizaciones, la flunixina recuperada purificada se reformula en una nueva forma de dosificación.

En algunas realizaciones, la recuperación de flunixina comprende una disolución preferente de flunixina respecto a la disolución de al menos una sustancia auxiliar.

40

En algunas realizaciones, la recuperación de la flunixina comprende una disolución preferentemente de al menos una sustancia auxiliar respecto a flunixina.

En algunas realizaciones, la recuperación de flunixina comprende repartir al menos una sustancia auxiliar en un primer disolvente a partir de flunixina en un segundo disolvente.

45

En algunas realizaciones, esta invención se refiere a un método para realizar un negocio farmacéutico que comprende ofrecer un incentivo a un paciente o a un agente sanitario para devolver una porción no utilizada de una forma de dosificación farmacéutica.

50

En otras realizaciones, esta invención se refiere a un método para realizar un negocio farmacéutico que comprende:

- (a) obtener una porción no utilizada de una forma de dosificación farmacéutica a partir de un paciente o un agente sanitario; y
- (b) recuperar el ingrediente farmacéutico activo a partir de la porción no utilizada de la forma de dosificación farmacéutica.

55

En algunas realizaciones, esta invención se refiere a un método para realizar un negocio farmacéutico que comprende:

60

- (a) preparar una forma de dosificación farmacéutica que comprende un ingrediente farmacéutico activo y, al menos, una sustancia auxiliar;
- (b) distribuir la forma de dosificación farmacéutica a un paciente o agente sanitario;
- (c) obtener la porción no utilizada de la forma de dosificación farmacéutica a partir del paciente o agente sanitario; y
- (d) recuperar el ingrediente farmacéutico activo a partir de la porción no utilizada de la forma de dosificación

65



- (e) opcionalmente, secar la flunixina aislada de la mezcla; y
- (f) opcionalmente, purificar la flunixina.

En algunas realizaciones, la recuperación de flunixina a partir de una composición farmacéutica comprende:

- 5
- (a) obtener una composición farmacéutica que comprende flunixina y, al menos, una sustancia auxiliar;
  - (b) añadir un disolvente a la composición farmacéutica que disuelve preferentemente las sustancias auxiliares respecto a la flunixina para formar una mezcla (el disolvente, por ejemplo, puede seleccionarse entre el grupo que consiste en agua, metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, t-butanol, pentanol, neo-pentanol, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, acetato de etilo, acetona, tetrahidrofurano, éter, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, trifluoroetanol y combinaciones de los mismos);
  - (c) facilitar la disolución de las sustancias auxiliares respecto a la flunixina en la mezcla realizando al menos una acción seleccionada entre el grupo que consiste en:
    - 15           calentar la mezcla hasta, e incluyendo, el punto de ebullición del disolvente o la combinación de disolvente,
    - enfriar la mezcla a una temperatura de aproximadamente -25 °C a aproximadamente 25 °C,
    - ajustar el pH de la mezcla a un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 o, como alternativa, a un pH de mayor de aproximadamente 10 o menor de aproximadamente 4,
    - 20           ajustar el volumen de la mezcla,
    - separar una fase de disolvente en la mezcla,
    - retirar una fase de disolvente de la mezcla, y
    - agitar la mezcla;
  - (d) aislar la flunixina de la mezcla por centrifugación o filtración (incluyendo opcionalmente lavar la flunixina con uno o más disolventes para retirar adicionalmente las sustancias auxiliares solubles);
  - (e) opcionalmente, secar la flunixina aislada de la mezcla a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C; y
  - (f) opcionalmente, purificar la flunixina por recristalización o cromatografía.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un proceso para recuperar un compuesto de Fórmula II a partir de una composición farmacéutica por disolución preferente del compuesto de Fórmula II respecto a la disolución de las sustancias auxiliares.

En algunas realizaciones, la recuperación de flunixina a partir de una composición farmacéutica comprende:

- (a) obtener una composición farmacéutica que comprende flunixina y, al menos, una sustancia auxiliar;
- (b) añadir un disolvente a la composición farmacéutica (esto también pretende abarcar la adición de la composición farmacéutica al disolvente en todas las realizaciones de este documento) que preferentemente disuelve la flunixina respecto a las sustancias auxiliares para formar una mezcla;
- (c) facilitar la disolución de la flunixina respecto a las sustancias auxiliares en la mezcla realizando al menos una acción seleccionada entre el grupo que consiste en:
  - 45           calentar la mezcla,
  - enfriar la mezcla,
  - ajustar el pH de la mezcla,
  - ajustar el volumen de la mezcla,
  - separar una fase de disolvente en la mezcla,
  - retirar una fase de disolvente de la mezcla, y
  - 50           agitar la mezcla;
- (d) retirar las sustancias auxiliares no disueltas de la mezcla;
- (e) precipitar o cristalizar la flunixina a partir de la mezcla (tal como, por ejemplo, reduciendo el volumen de disolvente de la mezcla);
- (f) aislar la flunixina de la mezcla;
- (g) opcionalmente, secar la flunixina aislada de la mezcla; y
- (h) opcionalmente, purificar la flunixina.

En algunas realizaciones, la recuperación de flunixina a partir de una composición farmacéutica comprende:

- (a) obtener una composición farmacéutica que comprende flunixina y, al menos, una sustancia auxiliar;
- (b) añadir un disolvente a la composición farmacéutica que disuelva preferentemente la flunixina respecto a las sustancias auxiliares para formar una mezcla (el disolvente, por ejemplo, puede seleccionarse entre el grupo que consiste en agua, metanol, acetona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil pirrolidona, 2-pirrolidona, trifluoroetanol y combinaciones de los mismos);
- (c) facilitar la disolución de la flunixina respecto a las sustancias auxiliares en la mezcla realizando al menos

una acción seleccionada entre el grupo que consiste en:

- 5           calentar la mezcla hasta, e incluyendo, el punto de ebullición del disolvente o la combinación de disolvente,  
 5           enfriar la mezcla a una temperatura de aproximadamente -25 °C a aproximadamente 25 °C,  
           ajustar el pH de la mezcla a un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 o, como alternativa, a un pH de mayor de aproximadamente 10 o menor de aproximadamente 4,  
           ajustar el volumen de la mezcla,  
 10          separar una fase de disolvente en la mezcla,  
 10          retirar una fase de disolvente de la mezcla, y  
           agitar la mezcla;

- (d) retirar las sustancias auxiliares no disueltas de la mezcla por centrifugación o filtración (incluyendo lavar opcionalmente las sustancias auxiliares con uno o más disolventes para retirar adicionalmente la flunixina);  
 15          (e) reducir el volumen de disolvente de la mezcla por evaporación o destilación para precipitar o cristalizar la flunixina;  
           (f) aislar la flunixina de la mezcla por centrifugación o filtración (incluyendo lavar opcionalmente la flunixina con uno o más disolventes para retirar adicionalmente las sustancias auxiliares solubles);  
 20          (g) opcionalmente, secar la flunixina aislada de la mezcla a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C; y  
           (h) opcionalmente, purificar la flunixina por recristalización o cromatografía.

En algunas realizaciones, la invención incluye un proceso para recuperar un compuesto de Fórmula II a partir de una composición farmacéutica dividiendo las sustancias auxiliares en un disolvente o sistema de disolvente a partir del compuesto de Fórmula II en un disolvente o sistema de disolvente diferente.  
 25

En algunas realizaciones, la recuperación de flunixina a partir de una composición farmacéutica comprende:

- 30          (a) obtener una composición farmacéutica que comprende flunixina y, al menos, una sustancia auxiliar;  
           (b) disolver la composición farmacéutica en al menos dos disolventes para formar una mezcla, de manera que la flunixina se reparta preferentemente en al menos un disolvente respecto a las sustancias auxiliares;  
           (c) facilitar la disolución de la flunixina en al menos un disolvente realizando al menos una acción seleccionada entre el grupo que consiste en:

- 35           calentar la mezcla,  
           enfriar la mezcla,  
           ajustar el pH de la mezcla,  
           ajustar el volumen de la mezcla,  
           separar una fase de disolvente en la mezcla,  
 40          retirar una fase de disolvente de la mezcla, y  
           agitar la mezcla;

- (d) separar el al menos un disolvente que contiene la flunixina disuelta preferentemente de la mezcla;  
 45          (e) opcionalmente, repetir las etapas precedentes inmediatas b-d una o más veces sobre el disolvente que contiene la flunixina para retirar la sustancia auxiliar;  
           (f) opcionalmente, repetir las etapas precedentes inmediatas b-d una o más veces sobre la mezcla restante que contiene la sustancia auxiliar para retirar más flunixina;  
           (g) precipitar o cristalizar la flunixina en al menos un disolvente, por ejemplo, reduciendo el volumen de disolvente;  
 50          (h) aislar la flunixina a partir de al menos un disolvente (incluyendo lavar opcionalmente la flunixina con uno o más disolventes para retirar adicionalmente las sustancias auxiliares solubles);  
           (i) opcionalmente, secar la flunixina aislada a partir de al menos un disolvente; y  
           (j) opcionalmente, purificar la flunixina.

55          En algunas realizaciones, la recuperación de flunixina a partir de una composición farmacéutica comprende:

- (a) obtener una composición farmacéutica que comprende flunixina y, al menos, una sustancia auxiliar;  
 60          (b) disolver la composición farmacéutica en al menos dos disolventes para formar una mezcla, de manera que la flunixina se reparta preferentemente en al menos un disolvente respecto a las sustancias auxiliares (el disolvente para la disolución de flunixina, por ejemplo, puede seleccionarse entre el grupo que consiste en agua, metanol, acetona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, trifluoroetanol y combinaciones de los mismos);  
           (c) facilitar la disolución de la flunixina respecto a las sustancias auxiliares en la mezcla realizando al menos una acción seleccionada entre el grupo que consiste en:

- 65           calentar la mezcla hasta, e incluyendo, el punto de ebullición del disolvente o la combinación de disolvente,

enfriar la mezcla a una temperatura de aproximadamente -25 °C a aproximadamente 25 °C, ajustar el pH de la mezcla a un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 o, como alternativa, a un pH mayor de aproximadamente 10 o menor de aproximadamente 4, ajustar el volumen de la mezcla y agitar la mezcla;

- (d) separar el al menos un disolvente que contiene la flunixina disuelta preferentemente de la mezcla;
- (e) opcionalmente, repetir las etapas precedentes inmediatas b-d una o más veces sobre el disolvente que contiene la flunixina para retirar la sustancia auxiliar;
- (f) opcionalmente, repetir las etapas precedentes inmediatas b-d una o más veces sobre la mezcla restante que contiene la sustancia auxiliar para retirar la flunixina adicional;
- (g) reducir el volumen de disolvente de la mezcla por evaporación o destilación para precipitar o cristalizar la flunixina;
- (h) aislar la flunixina a partir de la mezcla por centrifugación o filtración (incluyendo lavar opcionalmente la flunixina con uno o más disolventes para retirar adicionalmente las sustancias auxiliares solubles);
- (i) opcionalmente, secar la flunixina o análogo de flunixina aislado a partir de la mezcla a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C; y
- (j) opcionalmente, purificar la flunixina por recristalización o cromatografía.

En algunas realizaciones descritas en este documento, la recuperación de flunixina comprende disolver la composición farmacéutica en un disolvente o sistema de disolvente adecuado, inyectar la composición farmacéutica disuelta en una columna cromatográfica, separar la flunixina entre sí (si hay más de una presente) y al menos una sustancia auxiliar por elución a través de la columna cromatográfica con una fase móvil adecuada, y recoger y aislar la flunixina separada).

Después de la recuperación cromatográfica, la flunixina opcionalmente se seca y/o purifica. En algunas realizaciones, el secado de la flunixina es a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C, y la purificación opcional es por recristalización o por cromatografía adicional.

Gracias a la presente invención, los solicitantes han proporcionado ventajas de procesamiento significativas por recuperación del compuesto de Fórmula II a partir de composiciones farmacéuticas.

En algunas realizaciones particularmente preferidas, la flunixina se recupera a partir de una composición farmacéutica.

La recuperación de los compuestos de Fórmulas I-II a partir de composiciones farmacéuticas elimina el gasto asociado con la destrucción de las composiciones no utilizables. En algunas realizaciones, los compuestos recuperados de Fórmulas I-II se reutilizan en la fabricación de nuevas formas de dosificación farmacéuticas ahorrando de esta manera gastos adicionales por eliminación de la necesidad de fabricar dichos compuestos (tal como, por ejemplo, flunixina). Adicionalmente, la recuperación de compuestos de Fórmulas I-II elimina la necesidad de evacuar este residuo farmacéutico. Esto, a su vez, puede reducir la contaminación del entorno.

La presente invención generalmente tiene la ventaja de ser un proceso eficaz y económico para recuperar y rescatar flunixina a partir de composiciones farmacéuticas.

La presente invención abarca situaciones en las que hay una sustancia auxiliar, así como situaciones en las que hay más de una sustancia auxiliar, y puede ser necesario repetir el proceso descrito en este documento (en parte o en su totalidad) para separar la flunixina de las sustancias auxiliares. Por ejemplo, un proceso descrito puede disolver preferentemente una sustancia auxiliar (tal como, por ejemplo, un excipiente) respecto a otra sustancia auxiliar tal como, por ejemplo, un ingrediente farmacéutico activo adicional. Esto puede dar como resultado la precipitación de la flunixina además de la precipitación de las otras sustancias auxiliares tales como, por ejemplo, un ingrediente farmacéutico activo adicional. En algunas realizaciones, el precipitado resultante se somete después al mismo proceso de recuperación, o uno diferente, como se describe en este documento, una o más veces, para recuperar la flunixina.

Adicionalmente, algunas realizaciones de la presente invención incluyen la etapa adicional de determinar las solubilidades de algunos o todos los ingredientes de la composición farmacéutica. Determinando las solubilidades de los ingredientes en la composición, el disolvente o sistemas de disolvente necesarios pueden seleccionarse entonces para disolver preferentemente, no disolver preferentemente, o repartir un ingrediente particular.

En algunas realizaciones del proceso desvelado en esta patente, la flunixina se recupera de una composición farmacéutica, y se utiliza en la fabricación de la misma composición farmacéutica o una diferente. Por ejemplo, en algunas de estas realizaciones, la flunixina se recupera a partir de una forma de dosificación transdérmica y, después, se incorpora en una forma de dosificación oral transdérmica o sólida. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas recién fabricadas, no utilizables, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en formas de dosificación parenterales, formas de dosificación tópicas, formas de dosificación sólidas

orales, formas de dosificación líquidas, formas de dosificación granulares, formas de dosificación en suspensión, formas de dosificación en aerosol, formas de dosificación transdérmicas, formas de dosificación de liberación sostenida o controlada, formas de dosificación por implante y formas de dosificación en polvo.

- 5 Los beneficios adicionales de esta invención resultarán evidentes para un experto en la materia a partir de la lectura de esta memoria descriptiva.

**Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

- 10 La descripción detallada de las realizaciones preferidas solo pretende dar a conocer a otros expertos en la materia la invención, sus principios y su aplicación práctica, de manera que otros expertos en la materia puedan adaptar y aplicar la invención en sus numerosas formas, puesto que serán más adecuadas para los requisitos de un uso particular. Esta descripción detallada y sus ejemplos específicos, aunque indica realizaciones preferidas de esta invención, se pretende para fines de ilustración únicamente. Esta invención, por lo tanto, no está limitada a las realizaciones preferidas descritas en esta memoria descriptiva y puede modificarse de forma variada.

- 15 En esta patente (incluyendo las reivindicaciones), se pretende que los siguientes términos se lean como se define a continuación, a menos que se indique otra cosa. Estas definiciones (así como otras definiciones encontradas a lo largo de esta patente) se aplican a todas las formas del término definido, incluyendo el singular, el plural, las formas activas, en tiempo pasado, hasta el grado de que existen múltiples formas.

- 20 La expresión "sustancia auxiliar" significa cualquier ingrediente distinto del ingrediente farmacéutico activo que se quiere recuperar. Dichos ingredientes pueden incluir, por ejemplo, excipientes o ingredientes farmacéuticos activos adicionales. En algunas realizaciones, los procesos descritos en esta patente se utilizan para recuperar dos o más ingredientes farmacéuticos activos a partir de una composición farmacéutica. Dichas realizaciones pueden necesitar la repetición de algunas o todas las etapas descritas una o más veces.

- 25 El término "impureza" significa un ingrediente distinto del ingrediente farmacéutico activo que se pretende recuperar, y sustancias auxiliares. Las impurezas pueden incluir, por ejemplo, material elemental o productos de degradación tales como dímeros, compuestos hidroxilados, cetonas, óxidos, aductos de aldol, semiquinonas, peróxidos de radical libre, aductos con enlace éter y compuestos deshidrogenados.

- 30 El término "excipientes" significa todas las sustancias farmacológicamente inactivas (tales como disolventes, vehículos, tampones, cargas, dispersantes, colorantes, conservantes, agentes antimicrobianos, agentes antioxidantes y cualquier otra sustancia que no sea una impureza) en una composición farmacéutica distintas del ingrediente o ingredientes farmacéuticos activos.

- 35 La expresión "ingrediente farmacéutico activo" es una sustancia farmacológicamente activa responsable de la actividad farmacológica del producto farmacéutico.

- 40 La expresión "composición farmacéutica" es sinónimo de la expresión "producto farmacéutico" y significa una combinación de uno o más ingredientes farmacéuticos con uno o más excipientes. La composición farmacéutica puede ser una forma de dosificación farmacéutica final o un intermedio en la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica. Una "forma de dosificación farmacéutica" puede estar, por ejemplo, en forma de formas de dosificación parenterales, formas de dosificación tópicas, formas de dosificación sólidas orales, formas de dosificación líquidas, formas de dosificación granulares, formas de dosificación en suspensión, formas de dosificación en aerosol, formas de dosificación transdérmicas, formas de dosificación de liberación sostenida o controlada, formas de dosificación por implante o formas de dosificación en polvo. El intermedio puede ser cualquier composición utilizada durante la producción de la forma de dosificación tal como, por ejemplo, un polvo que fluye libremente desde una prensa de comprimidos o una solución de ingrediente farmacéutico activo a procesar en una forma de dosificación parenteral adecuada.

- 45 El término "paciente" se define como cualquier sujeto que recibe atención médica o veterinaria, cuidado o tratamiento, e incluye tanto seres humanos como animales.

- 50 El término "agente sanitario" se define como una organización o persona que suministra cuidados sanitarios a cualquier paciente. Un "agente sanitario" puede ser, por ejemplo, un hospital, laboratorio de investigación, laboratorio médico o clínico, médico, asistente del médico, personal de soporte, una enfermera, farmacéutico, terapeuta, psicólogo, dentista, optometrista, psiquiatra, psicólogo clínico, trabajador social de una clínica, enfermera psiquiátrica, amigo, miembro de la familia, veterinario, propietario de un animal o cuidador de un animal.

- 55 El término "cromatografía" significa una técnica para separar mezclas de componentes haciendo pasar la mezcla de componentes disuelta en una fase móvil adecuada a través de una fase estacionaria que separa el compuesto o compuestos de interés de manera que puedan aislarse.

- 60 El término "acetilo" significa un radical CH<sub>3</sub>CO-.



- La expresión "disolvente alcohólico" incluye monoalcoholes C<sub>1-10</sub> (tal como, por ejemplo, metanol, etanol y mezclas de los mismos), dialcoholes C<sub>2-10</sub> (tales como, por ejemplo, etilenglicol) y trialcoholes C<sub>1-10</sub> (tales como, por ejemplo, glicerina). La expresión "disolvente alcohólico" incluye también alcoholes tales como alcoholes mixtos con cualquier co-disolvente adecuado (es decir, un segundo disolvente añadido al disolvente original, generalmente en pequeñas concentraciones, para formar una mezcla que tiene una potencia disolvente muy mejorada debido a la sinergia). Dichos co-disolventes incluyen disolventes que son miscibles con el disolvente alcohólico, tales como, por ejemplo, alcanos C<sub>4-10</sub>, disolventes aromáticos (tales como benceno, tolueno y xilenos), halobencenos (tales como, por ejemplo, clorobenceno), éteres (tales como, por ejemplo, dietiléter, terc-butilmetiléter, isopropiléter y tetrahidrofurano) y mezclas de cualquiera de los co-disolventes anteriores.
- La expresión "añadir uno o más disolventes a una composición farmacéutica" también significa añadir una composición farmacéutica a un disolvente o disolventes y viceversa.
- El término "pureza" significa que el ingrediente farmacéutico activo es libre o sustancialmente libre de sustancias auxiliares y/o libre o sustancialmente libre de impurezas tales como, por ejemplo, productos de degradación u otras impurezas de sustancias no auxiliares. La pureza para cada uno es independientemente de al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 97%, o al menos aproximadamente el 99%. En algunas realizaciones, la pureza es de al menos de aproximadamente el 99% con respecto a las sustancias auxiliares, y de al menos aproximadamente el 97% con respecto a las impurezas.
- La expresión "obtener una composición farmacéutica" significa recoger formas de dosificación farmacéuticas para someterlas a los procesos descritos en este documento. La recogida puede ser, por ejemplo, a partir de las colas de fabricación, o de lotes rechazados o caducados de producto.
- El término "alquilo" significa un hidrocarburo lineal o ramificado saturado, tal como metilo, etilo, propilo o sec-butilo. Como alternativa, el número de carbonos en un alquilo puede estar especificado. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" significa un "alquilo" que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.
- El término "alqueno C<sub>2-6</sub>" significa un hidrocarburo ramificado o no ramificado insaturado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono (-C=C-) y que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquenos incluyen, sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo y similares.
- El término "alquino C<sub>2-6</sub>" significa un hidrocarburo ramificado o no ramificado insaturado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono (-C≡C-) y que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquinos incluyen, sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-penten-4-inilo y similares.
- El término "alcoxi C<sub>1-6</sub>" significa un grupo alquilo-O. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (incluyendo n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi y similares.
- El término "arilalquilo C<sub>1-6</sub>" significa un alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un arilo que es cualquier radical derivado de un hidrocarburo aromático mediante la retirada de un átomo de hidrógeno. El arilo está sustituido opcionalmente por halo o alquilo C<sub>1-6</sub>.
- El término "arilalqueno C<sub>2-6</sub>" significa un alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido por un arilo que es cualquier radical derivado de un hidrocarburo aromático por la retirada de un átomo de hidrógeno. El arilo está opcionalmente sustituido por halo o alquilo C<sub>1-6</sub>.
- El término "bromo" significa el elemento químico bromo.
- El término "bencilo" significa el radical univalente C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-, derivado formalmente de tolueno (es decir, metilbenceno).
- El término "cloro" significa el elemento químico cloro.
- El término "cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" significa un hidrocarburo cíclico saturado (es decir, un grupo alquilo ciclado) que contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.
- El término "halocicloalquilo C<sub>3-8</sub>" significa un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> sustituido con uno o más halo. Cuando hay más de un halo, los halo pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, el halocicloalquilo C<sub>3-8</sub> es "monohalocicloalquilo C<sub>3-8</sub>", es decir, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> sustituido con un halo. En algunas realizaciones, el halocicloalquilo C<sub>3-8</sub> es "dihalocicloalquilo C<sub>3-8</sub>", es decir, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> sustituido con dos halo. En algunas realizaciones el halocicloalquilo C<sub>3-8</sub> es "trihalocicloalquilo C<sub>3-8</sub>", es decir, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> sustituido con tres halo.
- El término "dialcohol C<sub>2-10</sub>" significa un alcohol que contiene dos hidroxilos y de 2 a 10 átomos de carbono.

El término "fluoro" significa el elemento químico flúor.

El término "fluorometilsulfonilo" significa un radical  $\text{CH}_2\text{FSO}_2^-$ .

5 El término "fluorometilsulfoxi" significa un radical  $\text{CH}_2\text{FSO}$ -.

El término "fluorometiltio" significa un radical  $\text{CH}_2\text{FS}$ -.

El término "halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

10 El término "haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ " significa un alquilo  $\text{C}_{1-6}$  en el que uno o más hidrógenos se reemplazan por halo. Cuando hay más de un halo, el halo puede ser igual o diferente. En algunas realizaciones, el haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$  es "monohaloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ", es decir, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con un halo. En algunas realizaciones, el haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$  es "dihaloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ", es decir, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con dos halo. En algunas realizaciones el haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$  es "trihaloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ", es decir, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con tres halo.

El término "fenilo sustituido con halo" significa un fenilo sustituido con halo.

20 El término "heterociclilo  $\text{C}_{3-8}$ " significa un radical del sistema de anillo en el que uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo está reemplazado por un heteroátomo, tal como oxígeno, nitrógeno o un átomo de azufre, que incluye sistemas de anillo mono- o policíclicos (es decir, que tienen dos o más anillos condensados) así como sistemas de anillo espiral. El sistema de anillo puede contener de 3 a 8 átomos de carbono y puede ser aromático o no aromático.

25 El término "yodo" significa el elemento químico yodo.

El término "metilsulfonilo" significa un radical  $\text{CH}_3\text{SO}_2^-$ .

El término "metilsulfoxi" significa un radical  $\text{CH}_3\text{SO}$ -.

30 El término "metiltio" significa un radical  $\text{CH}_3\text{S}$ -.

El término "monoalcohol  $\text{C}_{1-10}$ " significa un alcohol que contiene un hidroxilo y de 1 a 10 átomos de carbono.

35 El término "nitro" significa un radical  $-\text{NO}_2$ .

El término "fenilo" significa el radical monovalente  $\text{C}_6\text{H}_5^-$  de benceno, que es el hidrocarburo aromático  $\text{C}_6\text{H}_6$ .

El término "fenilalquilo  $\text{C}_{1-6}$ " significa un alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con fenilo.

40 El término "triacolhol  $\text{C}_{1-10}$ " significa un alcohol que contiene tres hidroxilos y de 1 a 10 átomos de carbono.

45 El término "farmacéuticamente aceptable" se usa como adjetivo para significar que el nombre modificado es apropiado para su uso en un producto farmacéutico. Cuando se usa, por ejemplo, para describir una sal, caracteriza la sal como que no es perjudicial para el destinatario pretendido en el sentido de que los beneficios de la sal superan a los efectos perjudiciales de la misma.

50 A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula química o nombre dado abarcará todos los estereo-isómeros o isómeros ópticos y racematos de los mismos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, cuando existen dichos isómeros y enantiómeros, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos tales como, por ejemplo, hidratos. Los isómeros pueden separarse usando técnicas convencionales tales como, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden aislarse por separación de una mezcla racémica, por ejemplo, por cristalización fraccionada, resolución o cromatografía líquida de alto rendimiento (o alta presión) (HPLC). Los diastereómeros pueden aislarse por separación de mezclas de isómeros, por ejemplo, por cristalización fraccionada, HPLC o cromatografía ultrarrápida. Los estereoisómeros pueden fabricarse también por síntesis quiral a partir de materiales de partida quirales en condiciones que no provocarán la racemización o epimerización, o por derivatización con un agente quiral. Los materiales de partida y las condiciones estarán dentro de la comprensión del experto en la materia. Todos los estereoisómeros están incluidos dentro del alcance de la invención.

60 Una fórmula química o nombre dado abarcará todos los profármacos. Los profármacos incluyen, aunque sin limitación, agentes convertidos en estearasa o descarboxilasa DOPA para agentes activos, ésteres de agentes activos y agentes que sean desmetilados, desforilados, desacetilados o deshidrolizados para agentes activos.

65 Una fórmula química dada o nombre también abarcará todos los metabolitos tales como, por ejemplo, metabolitos hidroxilados.

En algunas realizaciones, se proporciona un proceso para recuperar, a partir de una composición farmacéutica por disolución preferente de las sustancias auxiliares, un compuesto de Fórmula II (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo):

- 5 En algunas realizaciones preferidas, el compuesto es flunixinina.

#### A. Disolución preferente de las sustancias auxiliares

Un proceso preferido correspondiente a la invención incluye lo siguiente:

- 10 a) *Añadir uno o más disolventes a una composición farmacéutica que contiene el compuesto de Fórmula II de manera que las sustancias auxiliares de la composición farmacéutica se disuelvan preferentemente, y el compuesto de Fórmula II no se disuelva preferentemente.* En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se pone en un recipiente de reacción, y se añaden el uno o más disolventes. Para los fines de la  
15 presente invención la expresión "recipiente de reacción" se entenderá que significa un recipiente conocido por los expertos que es capaz de contener los reactantes, y que permite que la recuperación transcurra hasta completarse. El tamaño y tipo del recipiente, por supuesto, dependerá del tamaño del lote y los reactantes específicos seleccionados. Dependiendo de la solubilidad de las sustancias auxiliares, una lista no limitante de disolventes para disolución son agua, metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, t-butanol, pentanol, neo-  
20 pentanol, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, acetato de etilo, acetona, tetrahidrofurano, éter, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, trifluoroetanol o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente para disolución de sustancias auxiliares es agua, etanol, isopropanol, propanol, butanol, t-butanol, pentanol, neo-pentanol y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones preferidas, el disolvente de disolución de sustancias auxiliares es agua. En algunas realizaciones, la proporción en volumen de disolvente a composición farmacéutica es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1. En algunas realizaciones, la proporción en volumen de disolvente (tal como, por ejemplo, agua) a producto farmacéutico es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 10:1. El disolvente puede añadirse al recipiente de reacción en cualquier momento adecuado tal como, por ejemplo, durante aproximadamente 24 horas, durante aproximadamente 12 horas o durante aproximadamente 3 horas. En algunas realizaciones, se añade agua durante aproximadamente 6 horas.
- 25 b) *Calentar, enfriar, ajustar el pH, ajustar el volumen, añadir uno o más disolventes adicionales, separar y/o retirar diferentes fases de disolvente, remover o agitar la mezcla para facilitar la disolución adicional de las sustancias auxiliares y la insolubilidad del compuesto de Fórmula II.* En algunas realizaciones, la mezcla se calienta hasta el punto de ebullición del disolvente o disolventes utilizados (o el punto de ebullición de la mezcla). En otras realizaciones, la mezcla se enfría hasta una temperatura de menos de aproximadamente 25 °C, tal como de aproximadamente -25 °C a aproximadamente 25 °C, de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 15 °C o de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 5 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la mezcla se mantiene a una temperatura de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 30 °C o de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 25 °C. En algunas realizaciones, el pH se ajusta con una base a un pH de por ejemplo, mayor de aproximadamente 8, tal como de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 o de aproximadamente 9 a aproximadamente 11. En otras realizaciones, al pH se ajusta con un ácido a un pH de menos de aproximadamente 5, tal como a un pH de aproximadamente 1. Una lista no limitante de reactivos adecuados para el ajuste a pH básico incluye bases inorgánicas, tales como NaOH, KOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, o bases orgánicas, tales como metóxido sódico, metóxido potásico, etóxido sódico, etóxido potásico y combinaciones de los mismos. Una lista no limitante de reactivos adecuados para el ajuste del pH ácido incluye ácidos inorgánicos, tales como HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el pH se ajusta a pH neutro que se define como un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, por adición de una base, un ácido o un tampón. Una lista no limitante de tampones incluye tampones biológicos, tales como tris(hidroximetil)metilamina, ácido 2-  
30 {[tris(hidroximetil)metil]amino}etanosulfónico, ácido piperazina-N,N'-bis(2-etanosulfónico), ácido N-(2-acetamido)-2-aminoetanosulfónico y tampones comerciales, tales como una combinación de dihidrógeno fosfato potásico e hidrógeno fosfato disódico. El volumen de la mezcla puede reducirse, por ejemplo, por destilación del disolvente o disolventes, o por separación de las fases si ocurriera una división de las fases. El volumen puede aumentarse por adición de más disolvente o de un co-disolvente que mejore adicionalmente la solubilidad de las sustancias auxiliares. El removido o agitación puede mejorar también la solubilidad de las sustancias auxiliares. En algunas realizaciones, la mezcla se remueve o agita durante hasta aproximadamente 24 horas. En otras realizaciones, la mezcla se remueve o agita durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 10 horas.
- 35 c) *Aislar los sólidos no disueltos de los compuestos de Fórmula II de la mezcla (por ejemplo, por filtración) y, opcionalmente, lavar con uno o más disolventes para retirar adicionalmente las sustancias auxiliares solubles.* En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II no disuelto se aísla por centrifugación o filtración. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II aislado se lava después con el mismo disolvente o uno diferente para disolver la sustancia auxiliar para retirar adicionalmente las sustancias auxiliares solubles. Dependiendo de la solubilidad de las sustancias auxiliares, una lista no limitante de disolventes de lavado incluye agua, metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, t-butanol, pentanol, neo-pentanol, cloruro de

metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2 -dicloroetano, acetato de etilo, acetona, tetrahidrofurano, éter, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, trifluoroetanol y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente para disolver excipientes y sustancias auxiliares es agua, etanol, isopropanol, propanol, butanol, t-butanol, pentanol, neo-pentanol o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones preferidas, el disolvente para disolver la sustancia auxiliar es agua. El volumen de disolvente de lavado usado dependerá de la solubilidad relativa de las sustancias auxiliares y la insolubilidad del compuesto de Fórmula II. En algunas realizaciones, la proporción de volumen a peso del disolvente de lavado del compuesto de Fórmula II es de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 10:1,1 o de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 3:1. En otras realizaciones la proporción es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5:1 o de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5:1.

d) *Si fuera necesario, secar el compuesto de Fórmula II recuperado bruto. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II recuperado bruto se usa directamente.* En otras realizaciones, el compuesto recuperado bruto de Fórmula II se seca, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C. En otras realizaciones, el compuesto recuperado bruto de Fórmula II se seca a una temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 90 °C. El secado se realiza durante un tiempo adecuado (tal como, de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas) para obtener un contenido de humedad deseado. En las realizaciones preferidas, el contenido de humedad es menor de aproximadamente el 5% o menor de aproximadamente el 1%.

e) *Si fuera necesario, purificar el compuesto de Fórmula II recuperado bruto, por ejemplo, por recristalización o cromatografía, para producir el compuesto de Fórmula II purificado.* En algunas realizaciones, purificar el compuesto de Fórmula II implica usar un disolvente alcohólico tal como un monoalcohol de alquilo C<sub>1-10</sub>, un dialcohol de alquilo C<sub>1-10</sub> o un trialcohol de alquilo C<sub>1-10</sub> (todos opcionalmente mezclados con agua) para formar el compuesto de Fórmula II purificado. Una lista no limitante de monoalcoholes C<sub>1-10</sub> incluye metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, t-butanol, pentanol y una mezcla de los mismos. Una lista no limitante de dialcoholes C<sub>1-10</sub> incluye etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol y una mezcla de los mismos. Un ejemplo no limitante de un trialcohol es glicerina. En algunas realizaciones de un proceso de la presente invención, el monoalcohol C<sub>1-10</sub> para la purificación comprende isopropanol. En algunas realizaciones de un proceso de la presente invención, el dialcohol C<sub>1-10</sub> para la purificación comprende propilenglicol. En algunas realizaciones de un proceso de la presente invención, la purificación comprende usar una mezcla de alcohol y agua. En algunas realizaciones, la mezcla comprende metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, t-butanol, pentanol, etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, glicerina o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, el alcohol, tal como isopropanol y agua, están presentes en una proporción de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1 (por ejemplo, de aproximadamente 1:1). En algunas realizaciones, el alcohol comprende isopropanol y la proporción de la mezcla de isopropanol a agua es de aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II y la mezcla de isopropanol y agua de aproximadamente 1:1 tiene una proporción de peso a volumen de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la proporción de peso a volumen del compuesto de Fórmula II a la mezcla de isopropanol agua es de aproximadamente 1:4,6.

En algunas realizaciones de la purificación, el compuesto de Fórmula II se disuelve en una mezcla de aproximadamente 1:1 de una mezcla de isopropanol y agua, de manera que la proporción en volumen del compuesto de Fórmula II a la mezcla isopropanol/agua es de aproximadamente 1:4,6. La mezcla resultante se calienta a reflujo. La solución resultante se aclara por filtración con carbono activo y se filtra, después se enfría a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 30 °C para obtener el compuesto cristalizado de Fórmula II que es puro. Como se usa en esta patente, los términos "puro" o "purificado" significan niveles reducidos de impurezas y color mejorado en comparación con el compuesto no purificado. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II se obtiene a un nivel de pureza de al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 97%, o al menos aproximadamente el 99%. En algunas realizaciones, la solución se enfría a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C para recristalizar el compuesto purificado de Fórmula II a partir de la solución. El compuesto purificado de Fórmula II se aísla por filtración y se lava con isopropanol 1:1 y agua. En algunas realizaciones, la proporción de lavado en volumen a peso de la mezcla isopropanol/agua al compuesto de Fórmula II es de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1,5:1. En algunas realizaciones, la proporción de lavado es de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 0,7:1. El compuesto purificado de Fórmula II se seca después a una temperatura de aproximadamente 60 a aproximadamente 90 °C. En algunas realizaciones, el compuesto purificado de Fórmula II se seca a una temperatura de aproximadamente 75 a aproximadamente 85 °C. El secado continúa durante aproximadamente 24 horas. En algunas realizaciones, el secado continúa hasta que el contenido de humedad del compuesto de Fórmula II purificado es menor de aproximadamente el 2%. En algunas realizaciones, el secado continúa hasta que el contenido de humedad es menor de aproximadamente el 0,5%. En las realizaciones preferidas, el compuesto purificado de Fórmula II que cristaliza en la solución es Flunixinina.

## B. Disolución preferente de la flunixinina

Otro proceso preferido correspondiente de la invención incluye lo siguiente:

a) *Añadir uno o más disolventes a una composición farmacéutica que contiene el compuesto de Fórmula II, de manera que el compuesto de Fórmula II se disuelva preferentemente y las sustancias auxiliares no se disuelvan preferentemente.* En algunas de estas realizaciones, la composición farmacéutica se pone en un recipiente de reacción, y el disolvente o disolventes se añaden como se ha descrito anteriormente en la sección A. Una lista no limitante de disolventes de disolución para el compuesto de Fórmula II incluye agua, metanol, acetona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, 2-pirrolidona, trifluoroetanol y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente de disolución para el compuesto de Fórmula II es agua, metanol, acetona y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones preferidas, el agente de disolución para el compuesto de Fórmula II es metanol. En algunas realizaciones, la proporción en volumen de disolvente a composición farmacéutica es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1. En algunas realizaciones, la proporción en volumen de metanol a producto farmacéutico es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 8:1. El disolvente puede añadirse al recipiente de reacción en cualquier momento adecuado tal como, por ejemplo, durante aproximadamente 24 horas, durante aproximadamente 12 horas o durante aproximadamente 3 horas. En algunas realizaciones, se añade metanol durante aproximadamente 6 horas.

b) *Calentamiento, enfriamiento, ajuste de pH, ajuste de volumen, adición de uno o más disolventes adicionales, separación y/o retirada de las diferentes fases de disolvente, removido o agitación de la mezcla para facilitar la disolución adicional del compuesto de Fórmula II y la insolubilidad de las sustancias auxiliares.* En algunas realizaciones, la mezcla se calienta hasta el punto de ebullición del disolvente o disolventes utilizados (o el punto de ebullición de la mezcla). En algunas realizaciones, la mezcla se enfría a una temperatura de menos de aproximadamente 25 °C, tal como de aproximadamente -25 °C a aproximadamente 25 °C, de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 15 °C o de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 5 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la mezcla se mantiene de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 30 °C o de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 25 °C. En algunas realizaciones, el pH se ajusta con una base a un pH mayor de aproximadamente 8, tal como de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 o de aproximadamente 9 a aproximadamente 11. En algunas realizaciones, el pH se ajusta con un ácido a un pH de menos de aproximadamente 5, tal como un pH de aproximadamente 1. Una lista no limitante de reactivos adecuados para el ajuste a pH básico incluye bases inorgánicas, tales como NaOH, KOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, o bases orgánicas, tales como metóxido sódico, metóxido potásico, etóxido sódico, etóxido potásico y combinaciones de los mismos. Una lista no limitante de reactivos adecuados para el ajuste del pH ácido incluye ácidos inorgánicos, tales como HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, ácidos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones el pH se ajusta a pH neutro, que se define como un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, por adición de una base, ácido o tampón. Una lista no limitante de tampones incluye tampones biológicos, tales como tris(hidroximetil)metilamina, ácido 2-[[tris(hidroximetil)metil]amino]etanosulfónico, ácido piperazin-N,N'-bis(2-etanosulfónico), ácido N-(2-acetamido)-2-aminoetanosulfónico y tampones comerciales, tales como una combinación de dihidrógeno fosfato potásico e hidrógeno fosfato disódico. El volumen de la mezcla puede reducirse, por ejemplo, por destilación del disolvente o disolventes o por separación de las fases si ocurriera una división de las fases. El volumen puede aumentarse, por ejemplo, por adición de más disolvente o un co-disolvente que mejora adicionalmente la solubilidad del compuesto de Fórmula II. En algunas realizaciones, la mezcla se remueve o agita durante aproximadamente hasta 24 horas. En algunas realizaciones, la mezcla se remueve o agita durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 horas.

c) *Retirar los sólidos no disueltos de las sustancias auxiliares de la mezcla, por ejemplo, por filtración.* En algunas realizaciones, las sustancias auxiliares no disueltas se aíslan por centrifugación o filtración. En algunas realizaciones, las sustancias auxiliares aisladas se lavan después con un disolvente o disolventes para disolver la Fórmula II u otros disolventes que retiran adicionalmente el compuesto soluble de Fórmula II. En algunas realizaciones, el disolvente para disolver la Fórmula II se selecciona entre la lista descrita anteriormente. El volumen de disolvente de lavado usado dependerá de la solubilidad relativa del compuesto de Fórmula II y la insolubilidad de las sustancias auxiliares. En algunas realizaciones, la proporción de volumen a peso de disolvente de lavado a las sustancias auxiliares es de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 10:1,1. En algunas realizaciones la proporción es de aproximadamente 1 a aproximadamente 3:1.

d) *Precipitación o cristalización del compuesto de Fórmula II, por ejemplo, reduciendo el volumen de disolvente con enfriamiento a una temperatura de aproximadamente -25 °C a aproximadamente 10 °C o por enfriamiento a una temperatura de aproximadamente -25 °C a aproximadamente 10 °C.* En algunas realizaciones, el enfriamiento es a una temperatura de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 5 °C.

e) *Aislamiento del compuesto de Fórmula II a partir de la mezcla usando las técnicas analizadas anteriormente en la sección A.*

f) *Si fuera necesario, secar y/o purificar el compuesto de Fórmula II recuperado bruto como se ha descrito anteriormente en la sección A.*

### C. Disolución preferente por reparto de la flunixinina y las sustancias auxiliares

Un proceso preferido correspondiente a la invención incluye lo siguiente:

a) *Añadir al menos dos disolventes a una composición farmacéutica que contiene el compuesto de Fórmula II, de manera que las sustancias auxiliares de la composición farmacéutica se reparten preferentemente en un disolvente (o sistema de disolvente) y el compuesto de Fórmula II se reparte preferentemente en otro disolvente (o sistema de disolvente).* En algunas de estas realizaciones, la composición farmacéutica se pone en un recipiente de reacción como se ha descrito anteriormente en la sección A. Dependiendo de la solubilidad de las sustancias auxiliares, una lista no limitante de disolventes para disolver las sustancias auxiliares puede incluir, por ejemplo, aquellos disolventes descritos anteriormente en la sección A. También, los disolventes utilizados para repartir el compuesto de Fórmula II, por ejemplo, pueden seleccionarse entre aquellos descritos anteriormente en la sección B. En algunas realizaciones, los disolventes se añaden a la composición farmacéutica en las proporciones y con los periodos de tiempo analizados anteriormente en las secciones A y B.

b) *Calentar, enfriar, ajustar el pH, ajustar el volumen, añadir uno o más disolventes adicionales, remover o agitar la mezcla para facilitar el reparto adicional de las sustancias auxiliares y el compuesto de Fórmula II en su disolvente o sistema de disolvente respectivo.* En algunas realizaciones, la mezcla se calienta hasta el punto de ebullición de la mezcla. En otras realizaciones, la mezcla se enfría hasta una temperatura de menos de aproximadamente 25 °C, tal como de aproximadamente -25 °C a aproximadamente 25 °C, de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 15 °C o de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 5 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la mezcla se mantiene de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 30 °C o de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 25 °C. En algunas realizaciones, el pH se ajusta con un ácido a un pH de menos de aproximadamente 5, tal como un pH de aproximadamente 1. Una lista no limitante de reactivos adecuados para el ajuste a pH básico incluye bases inorgánicas, tales como NaOH, KOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, o bases orgánicas, tales como metóxido sódico, metóxido potásico, etóxido sódico, etóxido potásico y combinaciones de los mismos. Una lista no limitante de reactivos adecuados para el ajuste del pH ácido incluye ácidos inorgánicos, tales como HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, ácidos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el pH se ajusta a un pH neutro que se define como un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, por adición de una base, ácido o tampón. Una lista no limitante de tampones incluye tampones biológicos, tales como tris(hidroximetil)metilamina, ácido 2-[[tris(hidroximetil)metil]amino]etanosulfónico, ácido piperazin-N,N'-bis(2-etanosulfónico), ácido N-(2-acetamido)-2-aminoetanosulfónico y tampones comerciales, tales como una combinación de dihidrógeno fosfato potásico e hidrógeno fosfato disódico. El volumen de la mezcla puede reducirse, por ejemplo, por destilación de los disolventes o por separación de las fases si ocurriera una división de las fases. El volumen puede aumentarse, por ejemplo, añadiendo más disolvente o un co-disolvente que mejora adicionalmente el reparto de las sustancias auxiliares y el compuesto de Fórmula II. El removido o agitación puede mejorar adicionalmente el reparto de las sustancias auxiliares y el compuesto de Fórmula II. En algunas realizaciones, la mezcla se remueve o agita durante hasta aproximadamente 24 horas. En algunas realizaciones, la mezcla se remueve o agita durante aproximadamente 1 a aproximadamente 10 horas.

c) *Si fuera necesario, repartir adicionalmente las sustancias auxiliares y el compuesto de Fórmula II por repetición de una o más de las etapas descritas anteriormente una o más veces;*

d) *Separar el al menos un disolvente que contiene el compuesto de Fórmula II disuelto preferentemente de la mezcla;*

e) *Opcionalmente, repetir las etapas precedentes inmediatas una o más veces sobre el disolvente que contiene el compuesto de Fórmula II repartido, para retirar adicionalmente la sustancia auxiliar;*

f) *Opcionalmente, repetir las etapas precedentes inmediatas una o más veces sobre la mezcla restante que contiene la sustancia auxiliar repartida para retirar adicionalmente el compuesto de Fórmula II;*

g) *Recoger el disolvente o sistema de disolvente que contiene el compuesto de Fórmula II repartido y precipitar o cristalizar los compuestos como se ha descrito anteriormente en la Sección A;*

h) *Aislar los sólidos no disueltos del compuesto de Fórmula II a partir de la mezcla como se ha descrito anteriormente en la Sección A, incluyendo cualquier lavado adicional para retirar las sustancias auxiliares adicionales; y*

i) *Si fuera necesario, secar y/o purificar el compuesto recuperado en bruto de Fórmula II como se ha descrito anteriormente en la Sección A.*

#### **D. Recuperación de flunixina y/o sustancias auxiliares por cromatografía**

En algunas realizaciones, la flunixina o sustancias auxiliares pueden recuperarse usando cromatografía. El término "cromatografía" como se describe en la Nomenclatura IUPAC para Cromatografía, Pure & Appl. Chem., Vol. 65, Nº 4, pág. 819-872, 1993, cuya descripción se incorpora en este documento por referencia, significa un método de separación en el que los componentes que se separan están distribuidos entre dos fases, una de las cuales es estacionaria (fase estacionaria) mientras que la otra (fase móvil) se mueve en una dirección definida. Los métodos cromatográficos que pueden utilizarse en la presente invención incluyen, por ejemplo, cromatografía frontal, cromatografía de desplazamiento, cromatografía de elución, cromatografía en columna (tal como, por ejemplo, columna de relleno y cromatografía tubular abierta), cromatografía plana (tal como, por ejemplo, cromatografía en papel (PC), cromatografía en capa fina (TLC)), cromatografía gas-líquido (GLC), cromatografía gas-sólido (GSC), cromatografía líquido-líquido (LLC), cromatografía líquido-sólido (LSC), cromatografía de gas (GC), cromatografía de líquidos (LC) (tal como, por ejemplo, cromatografía de líquidos de alto rendimiento o presión (HPLC)), cromatografía

de lecho móvil simulado (SMB), cromatografía con fluido supercrítico (SFC), cromatografía de adsorción, cromatografía de reparto, cromatografía de intercambio iónico (IC), cromatografía de exclusión, cromatografía de afinidad, cromatografía en fase inversa, cromatografía en lecho móvil simulado (SMBC), cromatografía en fase normal, análisis isocrático, elución en gradiente, elución por etapas, cromatografía bidimensional, cromatografía multidimensional, cromatografía isotérmica, cromatografía con temperatura programada, cromatografía de flujo programado, cromatografía de presión programada, cromatografía de reacción, cromatografía de pirólisis de gas, derivatización post-columna y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la recuperación de flunixina a partir de una composición farmacéutica comprende:

- (a) obtener una composición farmacéutica que comprende flunixina y, al menos, una sustancia auxiliar;
- (b) disolver la composición farmacéutica en un disolvente o sistema de disolvente adecuado;
- (c) introducir (por ejemplo, por inyección) la composición farmacéutica disuelta en una columna cromatográfica;
- (d) separar la flunixina de las sustancias auxiliares por elución a través de la columna cromatográfica con una fase móvil adecuada;
- (e) recoger y combinar la fracción o fracciones que contienen la flunixina separada;
- (f) si fuera necesario, separar adicionalmente la flunixina, sometiendo la fracción o fracciones combinadas que contienen la flunixina separada a las etapas b-e anteriores;
- (g) aislar la flunixina por precipitación o cristalización como se ha descrito anteriormente en la Sección A;
- (h) opcionalmente, secar la flunixina aislada; y
- (i) opcionalmente, purificar la flunixina.

En algunas realizaciones, recuperar la flunixina a partir de una composición farmacéutica comprende:

- (a) obtener una composición farmacéutica que comprende flunixina y, al menos, una sustancia auxiliar;
- (b) disolver la composición farmacéutica en un disolvente o sistema de disolvente adecuado (el disolvente o sistema de disolvente, por ejemplo, puede seleccionarse entre el grupo que consiste en agua, metanol, acetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, trifluoroetanol y combinaciones de los mismos);
- (c) introducir (por ejemplo, por inyección) la composición farmacéutica disuelta en una columna cromatográfica;
- (d) separar la flunixina entre sí (si hay presente más de una), y las sustancias auxiliares por elución a través de una columna cromatográfica que contiene una fase estacionaria normal o inversa tal como, por ejemplo, sílice, cianosílice, aminosílice, octilsilano, butilsilano, octadecilsilano, diisopropil octadecilsilano o diisobutil octadecilsilano con una fase móvil adecuada, tal como un disolvente orgánico, agua, una solución acuosa tamponada o combinaciones de los mismos;
- (e) recoger y combinar la fracción o fracciones que contienen la flunixina separada;
- (f) si fuera necesario, separar adicionalmente la flunixina, sometiendo la fracción o fracciones combinadas que contienen la flunixina separada a las etapas b-e anteriores;
- (g) aislar la flunixina por precipitación o cristalización como se ha descrito anteriormente en la Sección A;
- (h) opcionalmente, secar la flunixina aislada como se ha descrito anteriormente en la Sección A; y
- (i) opcionalmente, purificar la flunixina como se ha descrito anteriormente en la Sección A.

#### **E. Métodos para realizar el negocio farmacéutico**

En algunas realizaciones referidas a métodos para realizar un negocio farmacéutico como se describe en este documento, un fabricante obtiene las porciones no utilizadas de las formas de dosificación farmacéuticas a partir de un paciente o agente sanitario, y procede a recuperar el ingrediente farmacéutico activo contenido en su interior. En algunas realizaciones, el ingrediente farmacéutico activo se recicla después en nuevas formas de dosificación.

Las porciones de las formas de dosificación farmacéuticas que no están utilizadas pueden deberse a cualquier número de razones, por ejemplo, que la medicina ha caducado o que el paciente ha dejado la terapia debido a intolerancia, recuperación de alguna dolencia o un cambio en la potencia de dosificación o terapia con fármacos.

En las realizaciones preferidas, se ofrece un incentivo al paciente o agente sanitario para promover la devolución de la forma de dosificación. En algunas realizaciones, el incentivo, por ejemplo, es un pago en metálico, un reembolso, un cupón, mercancía o un vale para mercancía.

En algunas realizaciones, el fabricante original obtiene la porción no utilizada de las formas de dosificación farmacéutica o una tercera parte obtiene la porción no utilizada de las formas de dosificación farmacéutica. En algunas de estas realizaciones, la tercera parte recupera entonces el agente farmacéutico activo de las formas de dosificación, y utiliza el agente recuperado para reventa o en sus propios procesos de fabricación. En algunas realizaciones, se establece una cámara de compensación que obtiene las porciones no utilizadas de los agentes farmacéuticos activos a partir de múltiples fabricantes y fuentes.

En algunas realizaciones, el fabricante original o la tercera parte que obtiene la porción no utilizada de ingrediente farmacéutico activo promueve la recuperación del ingrediente farmacéutico activo contenido en su interior.

En algunas realizaciones, los métodos descritos anteriormente se utilizan también para disminuir la evacuación de porciones no utilizadas de ingredientes farmacéuticos para reducir su evacuación, por ejemplo, en los sistemas de drenaje o vertederos. Esto podría reducir potencialmente la contaminación de las fuentes de agua (tales como, por ejemplo, ríos, océanos y aguas subterráneas) con agentes farmacéuticos.

5 Además de flunixinina, los métodos para realizar un negocio farmacéutico pueden aplicarse a otros ingredientes farmacéuticos activos, tales como, por ejemplo, compuestos esteroideos (tales como, por ejemplo, mometasona, betametasona o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), antibióticos (tales como, por ejemplo, florfenicol, moxifloxacina, ciprofloxacina, orbifloxacina, gentamicina, cefalonio, enraimicina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), antihelmínticos (tales como, por ejemplo, netobimina, ivermectina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), coccidiostatos (tales como, por ejemplo, diclazuril o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), inmunosupresores (tales como, por ejemplo, ciclosporina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), insecticidas (tales como, por ejemplo, emacectina, indoxacarb o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), anabólicos (tales como, por ejemplo, zeranol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), agentes de infertilidad (tales como, por ejemplo, cloprestenol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), antihistaminas (tales como, por ejemplo, loratadina, desloratadina o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas), beta agonistas (tales como, por ejemplo, albuterol, formoterol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), antifúngicos (tales como, por ejemplo, clotrimazol, posaconazol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), derivados opioides (tales como, por ejemplo, buprenorfina, naloxona o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), agentes quimioterapéuticos (tales como, por ejemplo, temozolamida, doxorubicina, amifostina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), agentes antivirales (tales como, por ejemplo, ribavirina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), anticuerpos monoclonales (tales como, por ejemplo, infliximab), antihiperlipidémicos (tales como, por ejemplo, ezetimibe o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (tales como, por ejemplo, tepoxalina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), interferones (tales como, por ejemplo, peg-interferón alfa-2b), anticoagulantes (tales como, por ejemplo, eptifibatida o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) y vasodilatadores (tales como, por ejemplo, nitroglicerina).

Las palabras "comprende", "que comprende" y "comprendiendo" en esta patente (incluyendo las reivindicaciones) deben interpretarse más inclusiva que exclusivamente. Esta interpretación pretende ser la misma que la interpretación que se da a estas palabras en la ley de patentes de Estados Unidos.

La descripción detallada anterior de las realizaciones preferidas pretende únicamente dar a conocer a otros expertos en la materia la invención, sus principios, y su aplicación práctica, de manera que otros expertos en la materia puedan adaptar y aplicar la invención en sus numerosas formas como sea más adecuado para los requisitos de un uso particular. Esta invención, por lo tanto, no se limita a las realizaciones anteriores, y puede modificarse de forma variada.

## Ejemplos

Los siguientes ejemplos preparativos son representativos de procesos y compuestos de la presente invención. Aunque la presente invención se ha descrito específicamente de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, los siguientes ejemplos sirven solo para ejemplificar e ilustrar la presente invención, y no pretenden limitar o restringir el alcance eficaz de la presente invención.

### Ejemplo 1

#### Recuperación de flunixinina a partir de Resflor®

Resflor® es un producto farmacéutico de Intervet/Schering-Plough Animal Health Corp. que contiene 300 mg de Florfenicol, 27,4 mg de Flunixinina Meglumina, 250 mg de N-metil-2-pirrolidinona o 2-pirrolidinonem, 10 mg de ácido cítrico, 150 mg de propilenglicol y polietilenglicol en 1 ml.

Se añaden aproximadamente 300 g de Resflor® durante aproximadamente 1 hora a una solución en agitación de aproximadamente 24 l de amoniaco concentrado en aproximadamente 3 l de agua calentada a aproximadamente 50 °C. Puede añadirse amoniaco concentrado adicional para asegurar que el pH es de aproximadamente 9. La mezcla se agita y se enfría a temperatura ambiente. El Florfenicol precipitado resultante se retira por filtración. El filtrado se acidifica a aproximadamente pH 4,5 con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10% y después se agita durante aproximadamente otra hora. La Flunixinina precipitada resultante se recoge por filtración y después se seca hasta un contenido de humedad de menos de aproximadamente el 1% para producir aproximadamente 4 g de Flunixinina bruta (100%).

### Ejemplo 2

#### Recuperación de flunixinina a partir de Banamine®

Banamine® en solución es un producto farmacéutico de Intervet/Schering-Plough Animal Health Corp. que contiene



83 mg de Flunixinina Meglumina (equivalentes a 50 mg de Flunixinina), 0,1 mg de edetato disódico, 2,5 mg de formaldehído sulfoxilato sódico, 4,0 mg de dietanolamina, 207,2 mg de propilenglicol, 5,0 mg de fenol, ácido clorhídrico y agua para inyección diluido hasta 1 ml.

- 5 Se añade una solución acuosa de ácido cítrico al 50% a aproximadamente 0,5 l de Solución de Banamine mientras se mantiene la temperatura a menos de 30 °C. La mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 1 hora mientras se continuaba manteniendo la temperatura a menos de 30 °C. La Flunixinina precipitada se recogió por filtración y se lavó con 0,5 l de agua, después se secó a aproximadamente 50-60 °C hasta un contenido de humedad de menos del 1% para producir aproximadamente 23,5 g de Flunixinina bruta (94%)

10

### **Ejemplo 3**

#### **Recuperación de flunixinina a partir de Banamine® en pasta**

- 15 Banamine® en pasta es un producto farmacéutico de Intervet/Schering-Plough Animal Health Corp. que contiene 83,0 mg de Flunixinina Meglumina (equivalentes a 50 mg de Flunixinina), 12,0 mg de carboximetilcelulosa sódica, 250,0 mg de almidón de maíz, 100,0 mg de propilenglicol y 555,0 mg de agua purificada por gramo de pasta.

- 20 Se añaden 5 l de agua a aproximadamente 500 g de Banamine en pasta mientras se mantiene la temperatura a menos de 30 °C. La mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 3 horas mientras se continuaba manteniendo la temperatura a menos de 30 °C. El precipitado resultante se retiró por filtración. Los sólidos filtrados se lavaron con aproximadamente 1 l de agua y el pH del filtrado se ajustó a 4,5 con una solución acuosa de ácido cítrico (50%). La Flunixinina precipitada se recogió por filtración y se lavó con 0,5 l de agua, después se secó a aproximadamente 50-60 °C hasta un contenido de humedad de menos del 1% para producir aproximadamente 22,4 g de Flunixinina bruta (90%)

25

### **Ejemplo 4**

#### **Recuperación de flunixinina a partir de Banamine® en gránulos**

30

Banamine® en gránulos es un producto farmacéutico de Intervet/Schering-Plough Animal Health Corp. que contiene 41,46 mg de Flunixinina Meglumina (equivalentes a 25,0 mg de Flunixinina), 363,54 mg de almidón de maíz, 320,0 mg de sacarosa, 250,00 mg de fosfato cálcico, 20,00 mg de povidona y 5,00 mg de dióxido de silicio por gramo de gránulos.

35

- 40 Se añaden 5 l de agua a aproximadamente 500 g de Banamine en gránulos mientras se mantiene la temperatura a menos de 30 °C. La mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 3 horas mientras se continuaba manteniendo la temperatura a menos de 30 °C. Los sólidos se retiraron por filtración. Los sólidos filtrados se lavaron con aproximadamente 1 l de agua y el pH de los filtrados combinados se ajustó a 4,5 con solución acuosa de ácido cítrico acuoso. La Flunixinina precipitada se recogió por filtración y se lavó con 0,5 l de agua, después se secó a aproximadamente 50-60 °C hasta un contenido de humedad de menos del 1% para producir Flunixinina bruta.

**REIVINDICACIONES**

1. Un proceso para recuperar flunixina a partir de una composición farmacéutica, comprendiendo el proceso:

- 5 (a) obtener una composición farmacéutica que comprende flunixina y, al menos, una sustancia auxiliar; y  
 (b) recuperar la flunixina de la composición farmacéutica por disolución preferente.

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica de la etapa (a) comprende un intermedio en la producción de una forma de dosificación farmacéutica.

10 3. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que la recuperación de comprende una disolución preferente de flunixina respecto a la disolución de al menos una sustancia auxiliar.

15 4. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, en el que la recuperación de flunixina comprende una disolución preferente de al menos una sustancia auxiliar respecto a flunixina.

20 5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4, en el que la disolución preferente de la recuperación comprende repartir al menos una sustancia auxiliar en un primer disolvente y flunixina en un segundo disolvente.

6. El proceso de la reivindicación 1, en el que la recuperación de flunixina comprende adicionalmente:

- 25 (a) añadir un disolvente a la composición farmacéutica que disuelve preferentemente la flunixina respecto a las sustancias auxiliares para formar una mezcla;  
 (b) facilitar la disolución de la flunixina respecto a las sustancias auxiliares en la mezcla realizando al menos una acción seleccionada entre el grupo que consiste en:

- 30 calentar la mezcla,  
 enfriar la mezcla,  
 ajustar el pH de la mezcla,  
 ajustar el volumen de la mezcla,  
 separar una fase de disolvente en la mezcla,  
 retirar una fase de disolvente de la mezcla, y  
 agitar la mezcla;

- 35 (c) retirar las sustancias auxiliares no disueltas de la mezcla;  
 (d) reducir el volumen de disolvente de la mezcla para precipitar o cristalizar la flunixina;  
 (e) aislar la flunixina de la mezcla;  
 (f) secar la flunixina aislada de la mezcla; y  
 40 (g) purificar la flunixina.

7. El proceso de la reivindicación 1, en el que recuperar la flunixina comprende adicionalmente:

- 45 (a) añadir un disolvente a la composición farmacéutica que disuelva preferentemente las sustancias auxiliares respecto a la flunixina para formar una mezcla;  
 (b) facilitar la disolución de las sustancias auxiliares respecto a la flunixina en la mezcla realizando al menos una acción seleccionada entre el grupo que consiste en:

- 50 calentar la mezcla,  
 enfriar la mezcla,  
 ajustar el pH de la mezcla,  
 ajustar el volumen de la mezcla,  
 separar una fase de disolvente en la mezcla,  
 55 retirar una fase de disolvente de la mezcla, y  
 agitar la mezcla;

- (c) aislar la flunixina de la mezcla;  
 (d) secar la flunixina aislada de la mezcla; y  
 60 (e) purificar la flunixina.

8. El proceso de la reivindicación 5, en el que el reparto de las sustancias auxiliares en un primer disolvente y la flunixina en un segundo disolvente comprende:

- 65 (i) disolver la composición farmacéutica en al menos dos disolventes para formar una mezcla, de manera que la flunixina se disuelva preferentemente en al menos un disolvente respecto a las sustancias auxiliares;  
 (ii) facilitar la disolución de la flunixina en al menos un disolvente realizando al menos una acción seleccionada

entre el grupo que consiste en:

5           calentar la mezcla,  
          enfriar la mezcla,  
          ajustar el pH de la mezcla,  
          ajustar el volumen de la mezcla,  
          separar una fase de disolvente en la mezcla,  
          retirar una fase de disolvente de la mezcla, y  
10          agitar la mezcla;

(iii) separar el al menos un disolvente que contiene la flunixinina disuelta preferentemente de la mezcla;  
(iv) reducir el volumen de disolvente de la mezcla de al menos un disolvente para precipitar o cristalizar la flunixinina;  
(v) aislar la flunixinina de el al menos un disolvente.

15   9. El proceso de la reivindicación 1, en el que recuperar la flunixinina comprende adicionalmente:

(i) disolver la composición farmacéutica en al menos dos disolventes para formar una mezcla, de manera que la flunixinina se reparte preferentemente en al menos un disolvente respecto a las sustancias auxiliares;  
20   (ii) facilitar la disolución de la flunixinina en al menos un disolvente para realizar al menos una acción seleccionada entre el grupo que consiste en:

          calentar la mezcla,  
          enfriar la mezcla,  
25          ajustar el pH de la mezcla,  
          ajustar el volumen de la mezcla,  
          separar una fase de disolvente de la mezcla,  
          retirar una fase de disolvente de la mezcla, y  
30          agitar la mezcla;

(iii) separar el al menos un disolvente que contiene la flunixinina disuelta preferentemente de la mezcla;  
(iv) reducir el volumen de disolvente de el al menos un disolvente para precipitar o cristalizar la flunixinina;  
(v) aislar la flunixinina de el al menos un disolvente;  
(vi) secar la flunixinina aislada de el al menos un disolvente; y  
35   (vii) purificar la flunixinina.

10. Un proceso para preparar una forma de dosificación farmacéutica que comprende flunixinina, comprendiendo el proceso:

40   (a) obtener una composición farmacéutica que comprende flunixinina y, al menos, una sustancia auxiliar;  
     (b) recuperar la flunixinina de la composición farmacéutica por disolución preferente de acuerdo con el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9; y  
     (c) formular la flunixinina en una forma de dosificación farmacéutica que comprende la flunixinina y al menos una sustancia auxiliar.

45   11. El proceso de la reivindicación 10, en el que la flunixinina se purifica hasta una pureza de al menos aproximadamente un 90% antes de la formulación.