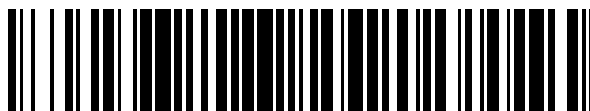


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 132**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08807939 .7**

96 Fecha de presentación: **09.10.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2349220**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2011**

54 Título: **Uso de disolventes orgánicos en la granulación húmeda de moxifloxacino**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.11.2012

73 Titular/es:
**ABDI IBRAHIM ILAC SANAYI VE TICARET
ANONIM SIRKETI (100.0%)
Abdi Ibrahim Uretim TesisleriPatent
DepartmaniSanayi MahallesiTunc Caddesi No.
3Esenyurt Istanbul / TR
Istanbul, TR**

72 Inventor/es:
**FARSHI, FARHAD;
AVCI, RECEP;
KOC, FIKRET y
SOYLEMEZ, SERDAR**

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 391 132 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

Uso de disolventes orgánicos en la granulación húmeda de moxifloxacin

El documento EP 0350733 describe el moxifloxacin como un agente antiinfeccioso.

El documento US 6.610.327 (TR0101310) describe una composición farmacéutica que comprende moxifloxacin o una sal y/o hidrato, al menos un aglutinante seco, al menos un disgregante, al menos un lubricante y lactosa del 2,5 % al 25 %. El objeto de la patente es proporcionar una formulación farmacéutica que se puede utilizar para preparar comprimidos que tengan suficiente dureza o carga de rotura, y que al mismo tiempo tengan excelentes propiedades de liberación. Este objetivo se alcanza utilizando una cierta cantidad de lactosa en el intervalo del 2,5 % al 25 % en peso.

El documento EP 0.780.390 (TR0970481) reivindica las formas cristalinas del hidrocloreto de moxifloxacin monohidrato. Avalox® incluye el hidrocloreto de moxifloxacin monohidrato como se describe en la patente EP 0.780.390 y se puede ver el difractograma de rayos X sobre polvo (Figura 1).

El hidrocloreto de moxifloxacin anhidro es adecuado para obtener una composición farmacéutica soluble con preferencia al hidrocloreto de moxifloxacin monohidrato. La presencia de agua en los cristales es más propensa a la degradación y por lo tanto es preferible el hidrocloreto de moxifloxacin anhidro.

El uso del hidrocloreto de moxifloxacin anhidro, cuyo difractograma de rayos X sobre polvo se puede ver (Figura 2), en las formulaciones farmacéuticas proporciona una estabilidad adecuada, siendo por tanto preferido al hidrocloreto de moxifloxacin monohidrato. Sin embargo en la fase de granulación si el agente humectante es agua en lugar de un disolvente orgánico o mezclas de disolventes orgánicos, el hidrocloreto de moxifloxacin anhidro se convierte al instante en hidrocloreto de moxifloxacin monohidrato. Esto no es deseable y se debe evitar.

El objetivo de esta invención es obtener formulaciones farmacéuticas sólidas no convertibles de moxifloxacin anhidro mediante el uso de granulación húmeda con un disolvente orgánico o mezclas de disolventes orgánicos. En condiciones específicas, es deseable que el hidrocloreto de moxifloxacin anhidro tenga permanentemente propiedades de su propia forma sin convertirse en la forma mencionada en el documento EP 0.780.390 después de granulación húmeda y ser apropiado para una forma farmacéutica. El hidrocloreto de moxifloxacin anhidro, al contrario que la forma del documento EP 0.780.390, debería mantener permanentemente sus propiedades a lo largo de la preparación de la formulación y durante el almacenaje. Por lo tanto se deberían obtener así formulaciones y métodos de preparación no convertibles. En consecuencia, el problema técnico es la conversión en moxifloxacin monohidrato y la panacea es obstaculizar la conversión mediante el uso de un disolvente orgánico o mezclas de disolventes orgánicos en la granulación húmeda.

Según la presente invención, la composición farmacéutica comprende hidrocloreto de moxifloxacin anhidro, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, manitol, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio y otros excipientes adecuados. Los excipientes mencionados no están limitados y se pueden contemplar con otros excipientes que tienen las mismas o idénticas características que dichos excipientes. El término moxifloxacin se utiliza en su sentido más amplio y engloba todas las sales, bases y otros derivados y formas.

El método de granulación húmeda con un disolvente orgánico o mezclas de disolventes orgánicos se selecciona del grupo de alcohol isopropílico (IPA), acetona, etanol, diclorometano y sus mezclas. Se prefieren un disolvente orgánico o mezclas de disolventes orgánicos porque el uso del agua en la granulación húmeda conlleva la conversión del hidrocloreto de moxifloxacin anhidro a hidrocloreto de moxifloxacin monohidrato (Figura 3). No es deseable esta conversión y por ello la granulación no se debe llevar a cabo con agua o mezclas de agua. El hidrocloreto de moxifloxacin anhidro no se debe exponer al agua en la etapa de preparación. El disolvente orgánico se selecciona del grupo de alcohol isopropílico (IPA), acetona, etanol, diclorometano o sus mezclas en el método de granulación húmeda para obtener formulaciones no convertibles (Figura 4, Figura 5, Figura 6, Figura 7, respectivamente).

Ejemplo 1

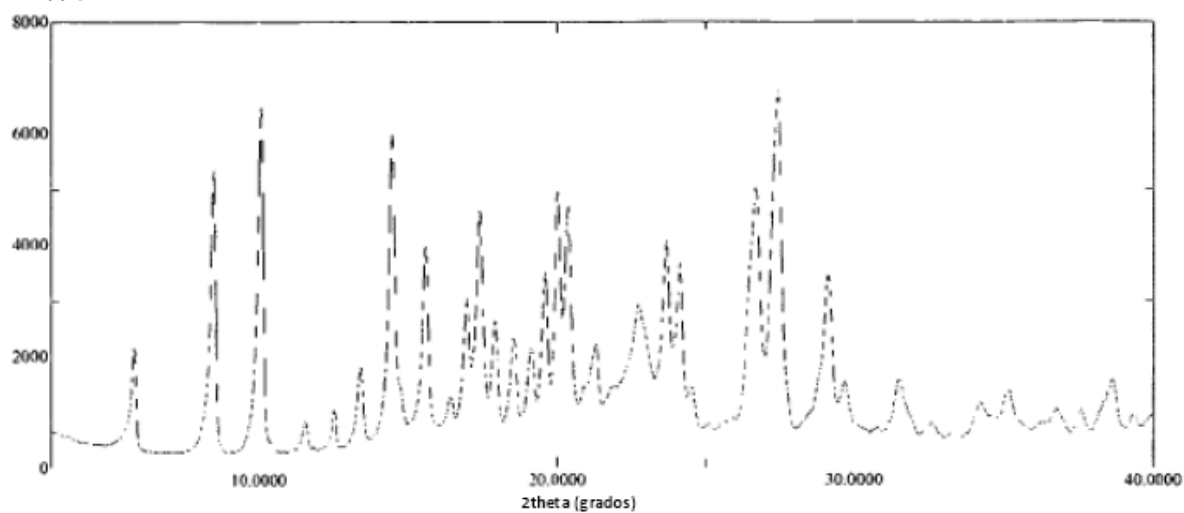
Se añade povidona K-30 a alcohol isopropílico y se mezclan hasta que la povidona K-30 esté completamente disuelta (Etapa 1). Se transfieren hidrocloreto de moxifloxacin y celulosa microcristalina a un granulador y se mezclan (Etapa 2). Se añade la solución de granulación de la etapa 1 a la mezcla de polvos de la etapa 2 y se mezclan. Se pasa el granulado húmedo del granulador a la estufa y se seca. Se tamizan los gránulos. Se transfieren manitol SD 200 y croscarmelosa de sodio sobre la mezcla del recipiente y se mezclan. Se tamiza el estearato de magnesio y se añade a la mezcla del recipiente y se tamiza. Se comprime la mezcla utilizando punzones apropiados según las especificaciones. El difractograma de rayos X sobre polvo del producto sometido a tratamiento con alcohol isopropílico se da en la Figura 4. Como se ve en la Figura 4 no hay conversión. Si se repite la misma granulación con acetona (Figura 5), etanol (Figura 6) o diclorometano (Figura 7) en lugar de alcohol isopropílico tampoco hay conversión a hidrocloreto de moxifloxacin monohidrato.

REIVINDICACIONES

1. Un método de granulación húmeda de moxifloxacino anhidro o sus sales, caracterizado porque el agente humectante se selecciona del grupo de alcohol isopropílico, acetona, etanol, diclorometano o sus mezclas.
- 5 2. El método como se reivindica en reivindicación 1, comprendiendo el método de granulación húmeda las siguientes etapas:
 - (a) se añade povidona K-30 a alcohol isopropílico y se mezcla hasta que la povidona K-30 esté completamente disuelta
 - (b) se transfieren hidrocloreto de moxifloxacino anhidro y celulosa microcristalina a un granulador y se mezclan
 - 10 (c) se añade la solución de granulación de la etapa (a) a la mezcla de polvos de la etapa (b) y se mezclan
 - (d) se pasa el granulado húmedo del granulador a la estufa y se seca y se tamiza
 - (e) se transfieren manitol SD 200 y croscarmelosa de sodio sobre la mezcla del recipiente y se mezclan
 - (f) se tamiza el estearato de magnesio y se añade a la mezcla del recipiente y se tamiza
 - (g) se comprime la mezcla utilizando punzones apropiados según las especificaciones
- 15 3. El método como se reivindica en reivindicación 1, en el que la sal de moxifloxacino anhidro es el hidrocloreto

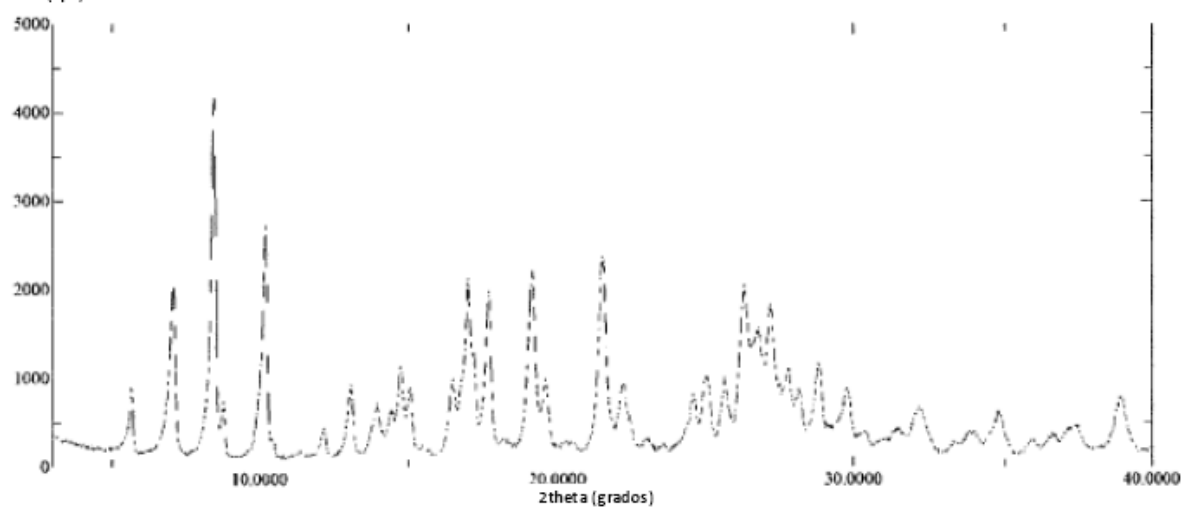
[Fig. 1]

Intensidad (cps)



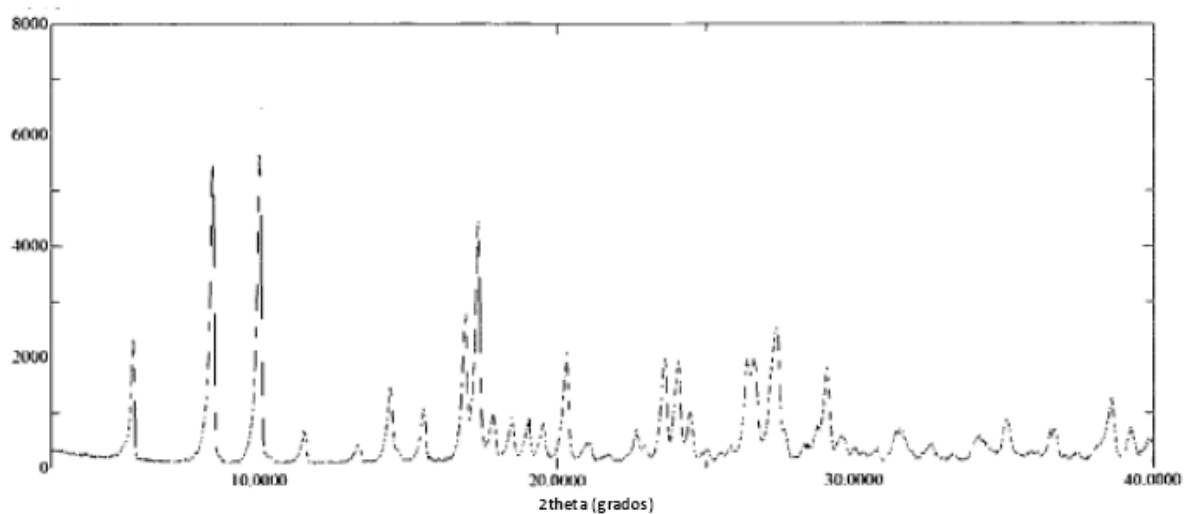
[Fig. 2]

Intensidad (cps)

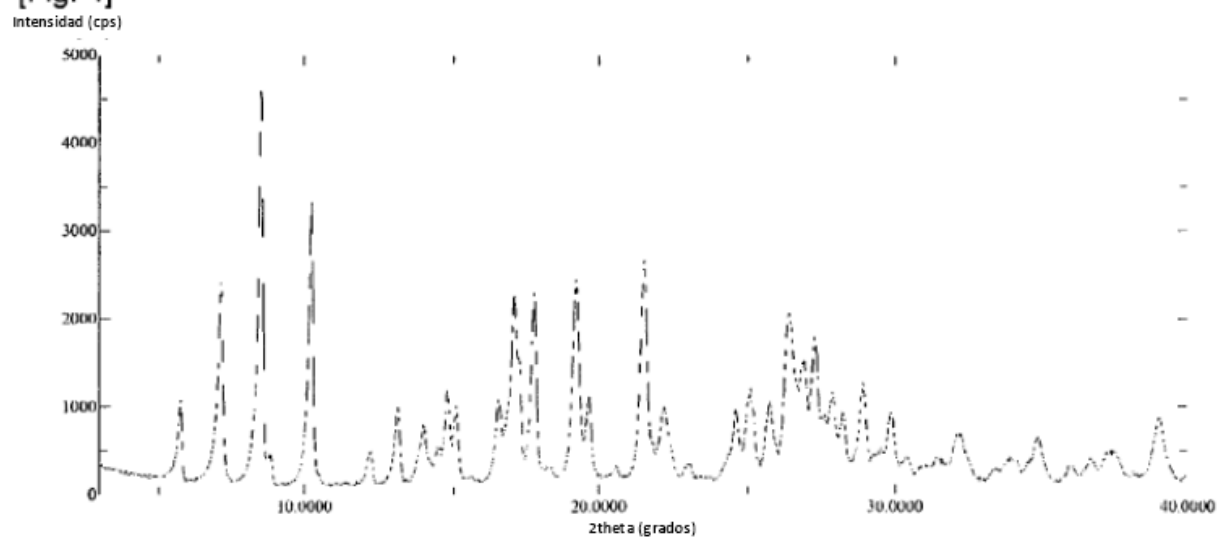


[Fig. 3]

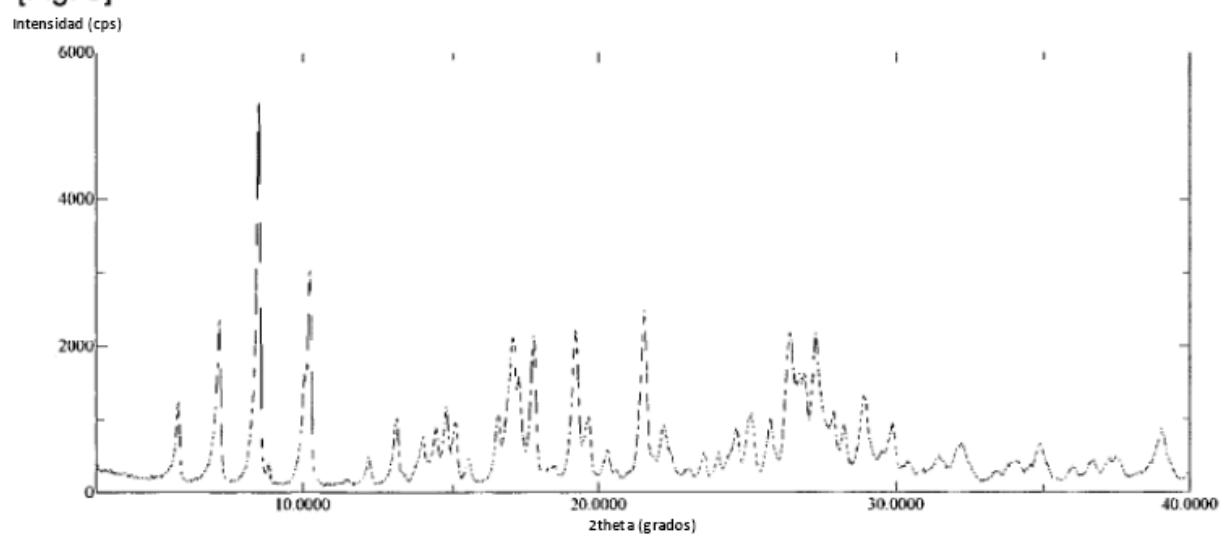
Intensidad (cps)



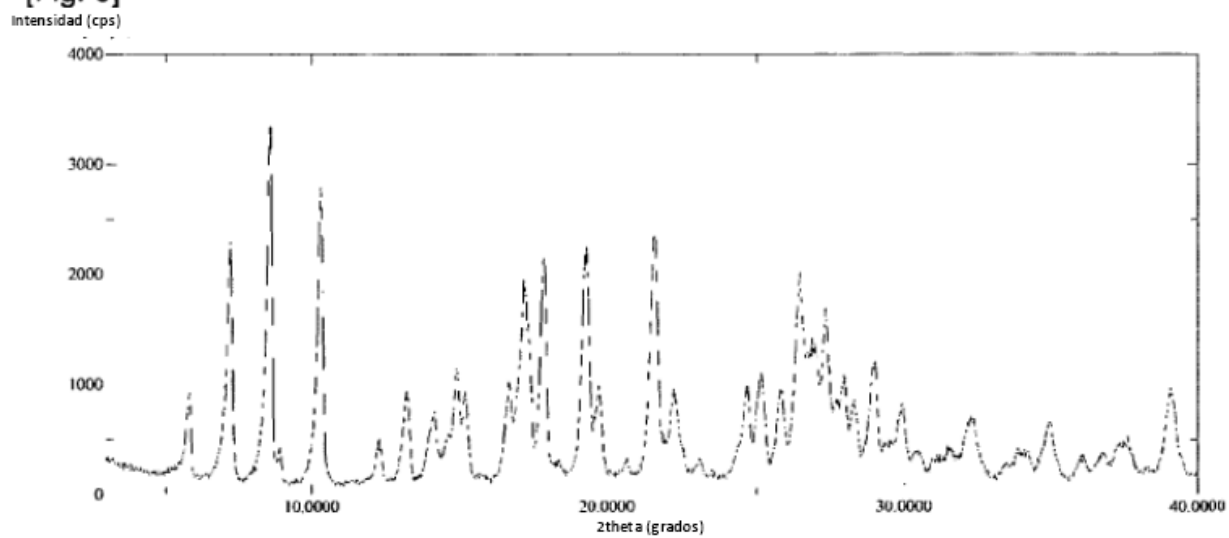
[Fig. 4]



[Fig. 5]



[Fig. 6]



[Fig. 7]

