

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 467 105**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2009** **E 09765042 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014** **EP 2364141**

54 Título: **Moxifloxacino compactado**

30 Prioridad:

08.12.2008 DE 102008061083

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

11.06.2014

73 Titular/es:

RATIOPHARM GMBH (100.0%)
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, DE

72 Inventor/es:

SWATSCHEK, DIETER y
SCHEIWE, MAX, WERNER

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 467 105 T3

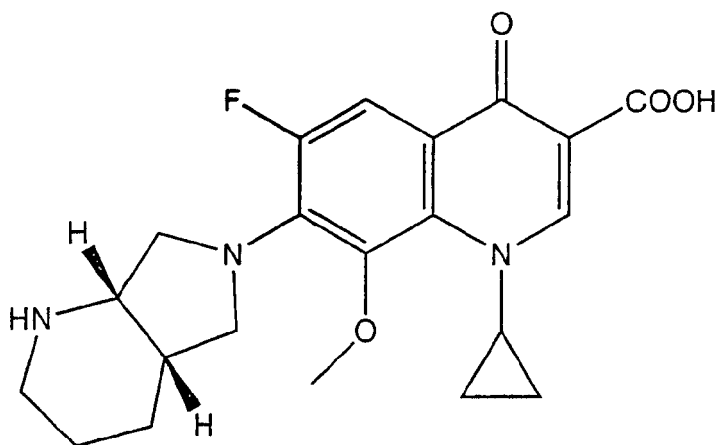
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Moxifloxacin compactado

La invención se refiere a un procedimiento de fabricación de comprimidos que contienen moxifloxacin que comprende las etapas de (i) proporcionar moxifloxacin, sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo en mezcla con un agente de adhesión; (ii) compactar dando una costra; (iii) granular la costra y (iv) comprimir los granulos resultantes dando comprimidos; así como a comprimidos, granulos y costras que contienen moxifloxacin compactado. Además, la divulgación se refiere a comprimidos que contienen moxifloxacin con una distribución de tamaño de poro bimodal.

El ácido 1-ciclopropil-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico es conocido por la denominación INN "Moxifloxacin" y presenta la estructura siguiente:



Moxifloxacin

El moxifloxacin es un antibiótico que se usa en el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias y de neumonía. El moxifloxacin actúa como bactericida inhibiendo las ADN-topoisomerasas bacterianas II (ADN-girasa) y IV, que son responsables de la replicación y la transcripción de ADN en la célula bacteriana.

La síntesis de moxifloxacin se describe en los documentos EP 0 350 733 A2, EP 0 757 990 B1 y/o DE 42 00 414 A1.

En el documento EP 0 780 390 A1 se ha hallado que se obtienen formulaciones farmacéuticas ventajosas cuando se usa moxifloxacin en forma de monohidrato. Además, se puso a disposición un procedimiento en el que se precipita moxifloxacin cristalino en una forma distinta a agujas, debido a que las agujas se afieltrarían e influirían en la fluidez del principio activo.

El documento EP 1 017 392 B1 describe preparaciones medicinales de moxifloxacin con liberación controlada del principio activo. La liberación retardada se logró mediante la adición de un barniz de difusión. La preparación de estas formulaciones se realiza mediante granulación en húmedo en lecho fluidizado.

El documento WO 2005/20998 A1 también describe formulaciones de moxifloxacin, procesándose un coadyuvante insoluble en agua mediante granulación en húmedo intragranular y extragranularmente. El objetivo de este procedimiento de preparación era proporcionar una formulación bioequivalente a Avelox®.

El documento WO 2007/128349 A1 divulga composiciones farmacéuticas que contienen, por una parte, costras basadas en ácido silícico pirógeno y, por otra parte, al menos un componente farmacéuticamente activo. Además, estas composiciones farmacéuticas pueden contener también un coadyuvante farmacéutico. También se divulga el uso de costras basadas en ácido silícico pirógeno en una composición farmacéutica.

Finalmente, se ha hallado en el documento EP 1 128 831 A que solo se obtienen comprimidos con una carga de rotura o dureza elevada cuando se usa lactosa como coadyuvante y el contenido de lactosa de la formulación se encuentra entre el 2,5 y el 25 %. Sin embargo, a menudo es indeseable el uso de lactosa, debido a que una proporción no despreciable de los pacientes padece de intolerancia a la lactosa.

Por lo tanto, puede concluirse que los procedimientos de fabricación de comprimidos que contienen moxifloxacin descritos en el estado de la técnica presentan numerosas desventajas, por ejemplo con respecto a las exigencias particulares en el contenido de lactosa, en la estructura cristalina del principio activo, o con respecto a la necesidad de disoluciones especiales para la granulación. Además, los comprimidos conocidos son poco adecuados para

someterlos a barnizado. Por lo tanto, un objetivo de la invención era superar las desventajas que existen en el estado de la técnica. En particular, las desventajas del estado de la técnica deben superarse sin menoscabar la seguridad del trabajo.

En especial, un objetivo de la invención era proporcionar un procedimiento de fabricación de comprimidos que contienen moxifloxacin en el que pueda procesarse moxifloxacin con cada uno de los hábitos cristalinos conocidos (por ejemplo, plaquitas o agujas) y/o en cada una de las formas polimórficas conocidas, es decir, debe posibilitarse un procesamiento de moxifloxacin con estructuras diferentes del principio activo. También debe posibilitarse un procesamiento de moxifloxacin con contenidos de agua variables. El procesamiento de moxifloxacin con contenidos de agua variables debe posibilitarse, sobre todo, para lograr una estabilidad en almacenamiento ventajosa al mismo tiempo.

En especial, un objetivo de la invención era proporcionar comprimidos que presentaran tanto un periodo de disgregación reducido (inferior a 15 minutos, preferentemente inferior a 10 minutos) como también una resistencia a la rotura lo más ventajosa posible (más de 160 Newtons, preferentemente más de 180 Newtons). Además, los comprimidos resultantes deben mostrar un desgaste por abrasión reducido.

En particular, un objetivo de la invención era proporcionar un procedimiento de fabricación de comprimidos que contienen moxifloxacin que muestre una capacidad de barnizado ventajosa. En el barnizado de los comprimidos según la invención debe producirse un “descascarillado” reducido.

También debería proporcionarse una formulación de granulado de moxifloxacin que pueda usarse ventajosamente para la preparación de una suspensión para su administración. Los granulados deben tener una buena fluidez, no disgregarse durante el almacenamiento y posibilitar una dosificación exacta a partir de envases de una sola dosis y de varias.

Finalmente, un objetivo de la invención era proporcionar formas farmacéuticas de moxifloxacin que presenten una estabilidad en almacenamiento ventajosa. También debe garantizarse una uniformidad del contenido (*content uniformity*) ventajosa. Todos los objetivos mencionados anteriormente deben lograrse, en particular, para un contenido de principio activo (*drug load*) elevado. Además, los objetivos deben poder lograrse evitando lactosa como coadyuvante.

Los inventores han hallado ahora, inesperadamente, que los objetivos se pueden lograr mediante una compactación de una mezcla de moxifloxacin y agente de adhesión dando una costra.

Por lo tanto, un objeto de la invención es una costra que contiene moxifloxacin, que puede obtenerse mediante un procedimiento que comprende las etapas de

(i) proporcionar moxifloxacin o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en mezcla con un agente de adhesión; y

(ii) compactar formando una costra, llevándose a cabo la compactación en un granulador de rodillos y siendo la anchura del intersticio del granulador de rodillos de 2 a 4 mm y/o la fuerza de laminado de 2 a 30 kN/cm.

También es un objeto de la invención un procedimiento de fabricación de comprimidos que contiene moxifloxacin que comprende las etapas de

(i) proporcionar moxifloxacin o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en mezcla con un agente de adhesión;

(ii) compactar formando una costra, llevándose a cabo la compactación en un granulador de rodillos y siendo la anchura del intersticio del granulador de rodillos de 2 a 4 mm y/o la fuerza de laminado de 2 a 30 kN/cm.

(iii) granular la costra; y

(iv) comprimir el granulado resultante en comprimidos, dado el caso con el uso de otro coadyuvante farmacéutico.

Los comprimidos fabricados con el procedimiento según la invención pueden recubrirse con una película, dado el caso, en una etapa (v) adicional opcional.

También son objeto de la invención los comprimidos y los comprimidos recubiertos con una película que pueden obtenerse mediante el procedimiento según la invención.

Además, un objeto de la invención es un granulado, en particular para rellenar bolsitas o cápsulas, que contiene moxifloxacin, que puede obtenerse mediante un procedimiento que comprende las etapas de

(i) proporcionar moxifloxacin o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en mezcla con un agente de adhesión;

(ii) compactar formando una costra, llevándose a cabo la compactación en un granulador de rodillos y siendo la anchura del intersticio del granulador de rodillos de 2 a 4 mm y/o la fuerza de laminado de 2 a 30 kN/cm, y

(iii) granular la costra.

- 5 Durante o, preferentemente, después de la etapa (iii) pueden añadirse otros coadyuvantes al granulado. En particular, se usan para ello coadyuvantes para mejorar la fluidez, la tendencia a la adherencia, propiedades de disgregación, el sabor y/o la humectabilidad.

10 El granulado resultante se usa preferentemente para preparar una suspensión para su administración. Preferentemente, se introduce en un medio de envasado adecuado. Ejemplos de medios de envasado son cápsulas, frascos, latas o preferentemente bolsitas. En el caso de frascos o latas, estas pueden contener una dosis diaria. Alternativamente, también pueden incluirse en frascos y latas dosis para varios días, por ejemplo dosis para 10 días.

Finalmente, un objeto de la divulgación es el uso de moxifloxacino compactado en seco para el tratamiento por vía oral de infecciones, en particular de infecciones de las vías respiratorias e infecciones de los tejidos blandos.

El procedimiento de fabricación de comprimidos que contienen moxifloxacino según la invención se explica en detalle en los párrafos siguientes.

- 15 En la etapa (i) del procedimiento según la invención se proporciona en primer lugar moxifloxacino.

Básicamente, en el marco de la presente solicitud el término "moxifloxacino" comprende tanto moxifloxacino en forma de base libre como también sales farmacéuticamente aceptables del mismo. A este respecto se trata de una o varias sales que también pueden estar presentes en forma de mezcla. Además, el término "moxifloxacino" comprende también los posibles hidratos o solvatos.

- 20 Preferentemente, como sales se usan sales de adición de ácidos. Ejemplos de sales adecuadas son clorhidratos, carbonatos, hidrogenocarbonatos, acetatos, lactatos, butiratos, propionatos, sulfatos, citratos, tartratos, nitratos, sulfonatos, oxalatos y/o succinatos.

En el marco de la presente invención se usa moxifloxacino preferentemente en forma de base libre o como clorhidrato de moxifloxacino.

- 25 El moxifloxacino usado puede contener agua. Habitualmente comprende del 0,1 al 5 % en peso de agua, preferentemente del 0,2 al 2 % en peso de agua, con respecto al peso total del principio activo.

En la etapa (i) del procedimiento según la invención se mezcla moxifloxacino con uno o varios agentes de adhesión.

- 30 Por "agentes de adhesión" se entiende, en general, agentes que mejoran las propiedades de adhesión del compactado resultante. Además, los agentes de adhesión se caracterizan preferentemente porque aumentan la plasticidad de la mezcla de formación de comprimidos, de modo que en el prensado se producen comprimidos sólidos.

- 35 En una forma de realización posible, el agente de adhesión es un polímero. Además, la expresión "agentes de adhesión" también comprende sustancias que se comportan de forma similar a los polímeros. Ejemplos de las mismas son grasas y ceras. Además, el agente de adhesión comprende compuestos no poliméricos sólidos que presentan preferentemente grupos laterales polares. Ejemplos de los mismos son alcoholes de azúcares o disacáridos.

- 40 Además, el polímero que puede usarse como agente de adhesión presenta preferentemente un peso molecular promedio en número de 1.000 a 500.000 g/mol, más preferentemente de 2.000 a 90.000 g/mol. Si para la preparación del intermedio se disuelve el polímero usado en agua una cantidad del 2 % en peso, la solución resultante presenta preferentemente una viscosidad de 0,1 a 8 mPa/s, más preferentemente de 0,3 a 7 mPa/s, en particular de 0,5 a 4 mPa/s, medida a 25 °C. La viscosidad se determina preferentemente según la Ph. Eur. 6.0, sección 2.2.10.

- 45 Preferentemente, para la preparación del intermedio se usan polímeros hidrófilos. Por polímeros hidrófilos se entiende polímeros que presentan grupos hidrófilos. Ejemplos de grupos hidrófilos adecuados son hidroxilo, alcoxi, acrilato, metacrilato. Sulfonato, carboxilato y grupos de amonio cuaternario.

- 50 El intermedio según la invención puede comprender, por ejemplo, los polímeros siguientes como agentes de adhesión: Polisacáridos tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC, en particular sales de sodio y calcio), etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC); celulosa microcristalina harina de guar, ácido alginico y/o alginato; polímeros sintéticos tales polivinilpirrolidona, poli(acetato de vinilo) (PVAC), poli(alcohol vinílico) (PVA), polímeros del ácido acrílico y sus sales, poli(acrilamida), polimetacrilato, copolímero de vinilpirrolidona-(acetato de vinilo) (por ejemplo Kollidon® VA64, BASF), polialquilenglicoles tales como polipropilenglicol o preferentemente polietilenglicol, copolímeros de bloque de

polietilenglicol, en particular copolímeros de bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol (Pluronic[®], BASF), así como mezclas de los polímeros mencionados.

El agente de adhesión usado en el marco de la presente invención puede ser un polímero que presente una temperatura de transición vítrea (Tv) superior a 15 °C, más preferentemente de 40 °C a 150 °C, en particular de 50 °C a 110 °C.

"Temperatura de transición vítrea" (Tv) se denomina a la temperatura en la que el polímero amorfo o parcialmente cristalino pasa del estado sólido al estado líquido. A este respecto, se produce una modificación clara de los parámetros físicos característicos, por ejemplo la dureza y la elasticidad. Por debajo de la Tv es un polímero habitualmente vitrificado y duro, por encima de la Tv se transforma en un estado gomoso a viscoso. La determinación de la temperatura de transición vítrea se realiza en el marco de la presente invención mediante calorimetría diferencial dinámica (DSC). Para ello puede usarse, por ejemplo, un aparato de Mettler Toledo DSC 1. Se opera con una velocidad de calentamiento de 1-20 °C/min, preferentemente 5-15 °C/min o con una velocidad de enfriamiento de 5-25, preferentemente 10 -20 °C/min.

Además, el agente de adhesión comprende también compuestos no poliméricos sólidos que presentan preferentemente grupos laterales polares. Ejemplos de los mismos son alcoholes de azúcares o disacáridos. Ejemplos de alcoholes de azúcares y/o disacáridos adecuados son manitol, sorbitol, xilitol, glucosa, fructosa, maltosa y mezclas de los mismos. La expresión alcoholes de azúcares comprende también en este caso monosacáridos. En particular, se usan sorbitol y/o manitol como agentes de adhesión.

Además, son posibles mezclas de los agentes de adhesión mencionados.

En una forma de realización particularmente preferente, el agente de adhesión es un agente que contiene o que consiste en celulosa microcristalina. En una forma de realización alternativa, el agente de adhesión es un agente que contiene o que consiste en celulosa microcristalina y alcohol de azúcares, en particular un agente que contiene o que consiste en celulosa microcristalina, así como sorbitol y/o manitol. La relación en peso de celulosa microcristalina con respecto al alcohol de azúcares es, a este respecto, 1 : 5 a 5 : 1, preferentemente de 1 : 1 a 3 : 1.

En formas de realización preferentes de la presente invención se usan moxifloxacino y agente de adhesión en una cantidad, siendo la relación en peso de moxifloxacino con respecto al agente de adhesión de 10 : 1 a 1 : 10, más preferentemente 5 : 1 a 1 : 3, aún más preferentemente 3 : 1 a 1 : 2, en particular 2,5 : 1 a 1,5 : 1.

Es ventajoso que se use el agente de adhesión en forma particulada y que el agente de adhesión presente un tamaño de partícula medio en volumen (D50) inferior a 500 µm, preferentemente de 5 a 200 µm.

La expresión "diámetro de partícula medio" o "tamaño de partícula medio en volumen" se refiere en el marco de la presente invención al valor de D50 del diámetro de partícula medio en volumen, que se ha determinado mediante difracción láser. En particular, para la determinación se ha usado un Mastersizer 2000 de Malvern Instruments (medida en húmedo (preferentemente parafina como agente dispersante), con ultrasonidos 60 segundos, 2000 rpm, realizándose la valoración según el modelo de Fraunhofer). El diámetro de partícula medio, que también se denomina valor de D50 de la distribución de volumen integral, se define en el marco de la presente invención como el diámetro de partícula en el que el 50 % en volumen de las partículas tiene un diámetro inferior al diámetro que corresponde al valor de D50. También, por lo tanto, el 50 % en volumen de las partículas tiene un diámetro superior al valor de D50. De forma análoga, el valor de D90 de la distribución de volumen integral se define como el diámetro de partícula, en el que el 90 % en volumen de las partículas tiene un diámetro inferior al diámetro que corresponde al valor de D90.

En la etapa (i) del procedimiento según la invención pueden añadirse a la mezcla de moxifloxacino y agente de adhesión dado el caso también otros coadyuvantes farmacéuticos. A este respecto, se trata preferentemente de los coadyuvantes que se describen con más detalle más adelante (en la etapa del procedimiento (iv)). Básicamente, es posible en este contexto, que los coadyuvantes descritos en la etapa (i), se añadan en la etapa (iv) o parcialmente en la etapa (i) y la etapa (iv). En una forma de realización preferente se añaden en la etapa (i) disgregantes y en la etapa agentes reguladores de la fluidez y/o lubricantes (iv).

En una forma de realización preferente, en la etapa (1) del procedimiento según la invención se mezclan

(a) del 20 al 80 % en peso, más preferentemente del 40 al 75% en peso, en particular del 55 al 70 % en peso de moxifloxacino o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y

(b) del 20 al 80 % en peso, más preferentemente del 25 al 60 % en peso, en particular del 45 al 30 % en peso de agente de adhesión,

con respecto al peso total de la mezcla usada. Siempre que se usan con el agente de adhesión otros coadyuvantes farmacéuticos, los datos indicados anteriormente del componente (b) se refieren al peso de agentes de adhesión y otros coadyuvantes farmacéuticos. En una forma de realización preferente los datos del componente (b) se refieren al peso de agente de adhesión y disgregante.

El mezclado se realiza en mezcladores habituales. Por ejemplo, el mezclado puede realizarse en mezcladores de circulación forzada o mezcladores de caída libre, por ejemplo mediante Turbula T 10B (Bachofen AG, Suiza). Alternativamente, es posible que se mezcle el moxifloxacino en primer lugar solo con una parte del agente de adhesión (por ejemplo, del 50 al 95 % en peso) antes de la compactación (b) y que la parte restante de coadyuvante se añada después de la etapa de granulación (c). En caso de compactación de varias etapas, la adición de los coadyuvantes debería realizarse preferentemente antes de la primera etapa de compactación, entre diversas etapas de compactación o después de la última etapa de granulación.

El moxifloxacino usado en la etapa (i) puede presentar un tamaño de partícula medio en volumen (D50), por ejemplo, superior a 20 a 200 µm, preferentemente de 50 a 150 µm.

El moxifloxacino usado puede micronizarse alternativamente. La micronización se realiza preferentemente antes de la compactación o antes del mezclado de moxifloxacino con los coadyuvantes. La micronización produce habitualmente un aumento de la rugosidad superficial. La micronización se realiza, por ejemplo, en molinos de clavijas o molinos de choque de aire. La micronización también puede realizarse mediante molido en húmedo en molinos de bolas. El moxifloxacino micronizado presenta preferentemente un tamaño de partícula medio en volumen (D(50)) de 0,5 a 20 µm, preferentemente de 1 a 10 µm.

En la etapa (ii) del procedimiento según la invención se compacta la mezcla que contiene moxifloxacino y agente de adhesión (y dado el caso otros coadyuvantes farmacéuticos) procedente de la etapa (i), para dar costras según la invención. A este respecto, se trata de una compactación en seco. En vez del término "costra" se usa, por lo tanto, en el marco de esta invención también el término "compactado".

La compactación se realiza en ausencia de disolventes, en particular en ausencia de disolventes orgánicos.

La compactación se realiza en un granulador de rodillos.

La fuerza de laminado es de 2 a 30 kN/cm, preferentemente de 5 a 15 kN/cm, en particular de 6 a 12 kN/cm.

La anchura del intersticio del granulador de rodillos es de 2 a 4 mm, preferentemente de 3,0 a 4,0 mm, en particular de 3,2 a 3,8 mm.

El dispositivo de compactación usado presenta preferentemente un dispositivo de refrigeración. En particular, el procedimiento discurre de este modo y, dado el caso, se enfría, de modo que la temperatura del compactado no supere 55 °C.

El caudal típico a través del compactador es habitualmente de 12 - 45 kg/h, preferentemente de 15 - 30 kg/h. A este respecto, se usa preferentemente la anchura de intersticio mencionada anteriormente y una anchura de rodillos 100 mm.

Las condiciones de mezcla en la etapa (i) y las condiciones de compactación en la etapa (ii) se eligen habitualmente de modo que al menos el 10 % de la superficie de las partículas de moxifloxacino resultantes esté recubierta con agente de adhesión, más preferentemente al menos el 20 % de la superficie, de modo particularmente al menos el 50 % de la superficie, en particular al menos el 60 % de la superficie.

Las condiciones de compactación en la etapa (ii) se eligen en general de modo que la costra presente una densidad aparente de 0,8 a 1,3 g/cm³, preferentemente de 0,86 a 1,28 g/cm³, más preferentemente de 0,92 a 1,21 g/cm³, en particular de 1,00 a 1,18 g/cm³.

La densidad aparente de la costra se calcula como sigue:

$$\text{Densidad aparente}_{\text{costra}} = \text{masa}_{\text{costra}} / \text{volumen}_{\text{costra}}$$

En general son adecuados dos procedimientos para la determinación de la densidad aparente, a saber a) procedimiento del caudal b) procedimiento del troquelado.

a) Procedimiento del caudal:

El procedimiento del caudal es, en particular, en el uso de un compactador de rodillos o granuladores preferente.

Determinación de la velocidad de caudal en la compactación en seco:

La medición se realiza según el principio de pesaje, recogiendo la masa compactada (= costra procedente de la etapa (ii)) en un periodo de tiempo definido en condiciones de otro modo constantes y se pesa con exactitud. Se corrige a continuación numéricamente un eventual aumento de la humedad del compactado.

Para ello, después de operar el compactador con una frecuencia de giro de los rodillos, una anchura del intersticio y una fuerza de compactación constantes, es decir, se convierte la fase inicial en la fase de producción, el compactado se recoge en un recipiente acorde con el uso farmacéutico completamente y sin pérdidas y se determina el periodo

de tiempo de procedimiento correspondiente. Para ello, se determina con el cronómetro un periodo de tiempo de 2 minutos correspondiente a 120 s y el compactado recogido en este periodo se usa para la medición. Después se pesa el compactado y se determina la humedad (medidor de humedad con lámpara de halógeno). La masa pesada se corrige con la diferencia de humedad antes y después de compactar y después se calcula el flujo de masa por partes de la masa en kg por el tiempo en minutos.

Resultado: Caudal de compactado en kg/min. Multiplicando por 60 se obtiene el caudal de compactado en kg/h.

Principio de medición de un medidor de humedad con lámpara de halógeno:

El procedimiento de medición es termogravimetría, es decir, una masa definida se estimula térmicamente y, dado el caso, se libera del agua. La variación en peso es una medida de la humedad presente (véase, por ejemplo, Mettler-Toledo: analizador de la humedad de halógeno HG 63).

El cálculo de la densidad aparente se realiza después con la fórmula siguiente:

Densidad aparente = caudal de masa/caudal de volumen; en la que

Caudal de volumen = frecuencia de giro de los rodillos x anchura de los rodillos x diámetro de los rodillos x el número π (pi) x anchura del intersticio

b) Procedimiento de troquelado:

El procedimiento de troquelado se refiere al principio de aislamiento y pesaje de un cuerpo de muestra definido geométricamente procedente de la costra.

Con ayuda de un medidor de troquelado se separa un trozo de costra definido de la muestra. El volumen de este trozo de costra corresponde al volumen de troquelado.

Se usa un trozo de troquelado cilíndrico. El volumen del trozo de troquelado $V_{\text{troquelado}}$ se define como sigue:

$$V_{\text{troquelado}} = \pi \times r^2 \times h$$

r es el radio del trozo de troquelado, h la altura de la costra separada por troquelado.

Con respecto a la densidad aparente de la costra tiene validez en este caso de forma análoga la relación

Densidad aparente costra = masa troquelado/volumen troquelado

El procedimiento de troquelado b) se usa preferentemente siempre que el procedimiento del caudal a) no pueda usarse debido a la geometría del aparato en la etapa del procedimiento (ii).

La costra resultante en la etapa del procedimiento (ii) puede caracterizarse también mediante la porosidad. Presenta habitualmente una porosidad de entre 0,16 y 0,45, preferentemente de entre 0,25 y 0,43, de modo particularmente preferente de entre 0,28 y 0,40.

El caudal típico a través del compactador es habitualmente de 12 - 45 kg/h, preferentemente de 15 - 30 kg/h. A este respecto, se usa preferentemente la anchura de intersticio mencionada anteriormente (en particular de 2,5 a 4,5 mm) y una anchura de rodillos 100 mm.

El cálculo de la porosidad se realiza según la fórmula:

Porosidad ϵ = $(1 - (\text{densidad aparente del material de partida} / \text{densidad aparente de la costra}))$

El material de partida es la mezcla obtenida en la etapa del procedimiento (i). La densidad absoluta puede determinarse con un picnómetro de gases. Preferentemente el picnómetro de gases es un picnómetro de helio, en particular se usa el aparato picnómetro de helio AccuPyc 1340 del fabricante Micromeritics, Alemania.

Ejemplo del cálculo de la porosidad:

Densidad real del material de partida	1,4 g/cm ³	1,6 g/cm ³	1,4 g/cm ³	1,4 g/cm ³
Caudal	15 kg/h	15 kg/h	45 kg/h	15 kg/h
Anchura del intersticio	3,24 mm	3,24 mm	3,24 mm	5,00 mm
Número de revoluciones de los rodillos	1/min	1/min	3/min	1/min
Diámetro de los rodillos	250 mm	250 mm	250 mm	250 mm
Anchura de los rodillos	100 mm	100 mm	100 mm	100 mm

Resultados:

Densidad aparente	0,982 g/cm ³	0,982 g/cm ³	0,982 g/cm ³	0,637 g/cm ³
Porosidad	0,298	0,386	0,298	0,545

En la etapa (iii) del procedimiento según la invención se granula la costra. La granulación puede realizarse con procedimientos conocidos del estado de la técnica.

- 5 En una forma de realización preferente, las condiciones de granulación se eligen de modo que las partículas resultantes (granulados) presenten un tamaño de partícula medio en volumen (valor de D50) de 20 a 600 µm, más preferentemente de 50 a 400 µm, aún más preferentemente de 80 a 200 µm, en particular de 90 a 130 µm. El valor de D90 de las partículas (granulados) resultantes se encuentra habitualmente en 500 a 1300 µm, preferentemente en 800 a 1200 µm.

- 10 En una forma de realización preferente alternativa el valor de D50 es de 30 µm a 200 µm y/o el valor de D90 es de 250 µm a 1200 µm.

- 15 Además, las condiciones de granulación se eligen preferentemente de modo que los granulados resultantes presenten una densidad de polvo apilado de 0,3 a 0,85 g/ml, más preferentemente de 0,4 a 0,8 g/ml, en particular de 0,5 a 0,7 g/ml. El factor de Hausner se encuentra habitualmente en el intervalo de 1,02 a 1,4, más preferentemente de 1,04 a 1,20 y en particular de 1,1 a 1,25. Por "factor de Hausner" se entiende a este respecto la relación de la densidad de masa aprisionada con respecto a la densidad de polvo apilado.

- 20 El tamaño de partícula medio en volumen (D50) de la mezcla final lista para la formación de comprimidos se encuentra preferentemente en 20 - 300 µm, de modo particularmente preferente en 45 - 100 µm. El valor de D90 de esta distribución de tamaños de partícula se encuentra preferentemente en 350 - 1500 µm, de modo particularmente preferente en 500 - 1000 µm.

- En una forma de realización preferente se realiza la granulación mediante un tamiz granulador, que puede estar integrado en el compactador o estar aparte; o en otro molino de tamiz. En este caso, la anchura de malla del tejido metálico es habitualmente de 0,1 a 4 mm, preferentemente de 0,5 a 2 mm, más preferentemente de 0,8 a 2 mm, en particular de 1,0 a 1,5 mm.

- 25 Dado el caso, las partículas de moxifloxacin y agente de adhesión pueden presentar una superficie que no es lo suficientemente rugosa, de tal modo que se dificulta la etapa de compactación (ii) descrita anteriormente. Por lo tanto, pueden repetirse, según el estado de la superficie, la etapa de compactación (ii) y la etapa de granulación (iii), si es necesario.

- 30 En otra forma de realización se adapta, por lo tanto, el procedimiento según la invención de modo que se realice una compactación en varias etapas, recirculándose el granulado resultante de la etapa (iii) una o varias veces a la etapa de compactación (ii).

El granulado procedente de la etapa (iii) se recircula preferentemente de 1 a 5 veces, en particular de 2 a 3 veces.

En el caso de una compactación de varias etapas, se realiza la granulación (iii) preferentemente mediante el denominado tamiz Frewitt. Se tamiza preferentemente con un diámetro de tamiz de 50 a 250 µm.

- 35 En caso de una compactación de varias etapas es posible, además, que las cantidades de coadyuvantes indicadas anteriormente se añadan solo parcialmente en la etapa (i), añadiéndose las cantidades parciales restantes antes del otro proceso de compactación.

- 40 Las realizaciones realizadas anteriormente de las etapas (i) y (ii) se usan a este respecto no solo para la fabricación de los comprimidos según la invención, sino también para la fabricación de la costra según la invención. Las realizaciones realizadas anteriormente de las etapas (i) y (iii) se usan de forma análoga también para la fabricación de los granulados según la invención.

- 45 En la etapa (iv) del procedimiento según la invención se comprimen los granulados obtenidos en la etapa (iii) para dar comprimidos, es decir, se realiza una compresión para dar comprimidos. La compresión puede realizarse con máquinas de formación de comprimidos conocidas en el estado de la técnica. La etapa del procedimiento (iv) se realiza preferentemente en ausencia de disolventes, en particular disolventes orgánicos, es decir, como compresión en seco. Ejemplos de máquinas de formación de comprimidos adecuadas son prensas excéntricas o prensas rotativas. Por ejemplo, puede usarse una Fette 102i (Fette GmbH, Alemania). En el caso de prensas rotativas y prensas excéntricas se aplica habitualmente una fuerza de prensado de 2 a 40 kN, preferentemente de 2,5 a 35 kN. No obstante, con prensas excéntricas son posibles fuerzas de prensado de 100 kN.

- 50 En la etapa (iv) del procedimiento según la invención pueden añadirse a los granulados procedentes de la etapa (iii) coadyuvantes.

Ejemplos de coadyuvantes adecuados son, por ejemplo, aditivos para mejorar la fluidez del polvo (por ejemplo, dióxido de silicio disperso), lubricantes de comprimidos (por ejemplo, talco, ácido esteárico, ácido atípico, estearilfumarato de sodio y/o estearato de magnesio) y disgregantes. Además, pueden añadirse también los agentes de adhesión mencionados en la etapa (i). En particular, en la etapa (iv) se añaden reguladores de flujo y/o lubricantes. Siempre que no se hayan añadido ya en la etapa (i), en la etapa (iv) se realiza preferentemente también una adición de disgregantes.

Como disgregantes se denominan en general sustancias que aceleran la disgregación de una forma farmacéutica, en particular un comprimido, después de su introducción en agua. Disgregantes adecuados son, por ejemplo, disgregantes orgánicos tales como carragenano, croscarmelosa y crospovidona.

De forma alternativa pueden usarse disgregantes alcalinos. Por disgregantes alcalinos se entiende disgregantes que en disolución en agua producen un valor del pH superior a 7,0. Preferentemente pueden usarse disgregantes alcalinos inorgánicos, en particular sales de metales alcalinos y alcalinotérreos. A este respecto se pueden mencionar preferentemente sodio, potasio, magnesio y calcio. Como aniones son preferentes carbonato, hidrogenocarbonato, fosfato, hidrogenofosfato y dihidrogenofosfato. Ejemplos son hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenofosfato de sodio, hidrogenocarbonato de calcio y similares.

Los disgregantes se usan habitualmente en una cantidad del 0,5 al 15 % en peso, preferentemente del 3 al 7 % en peso, con respecto al peso total de la formulación.

Un ejemplo para una adición para mejorar la fluidez del polvo (regulador de la fluidez) es dióxido de silicio disperso, por ejemplo conocido por la denominación comercial Aerosil®. Preferentemente se usa dióxido de silicio con una superficie específica de 50 a 400 m²/g, determinada mediante adsorción de gas según Ph. Eur., 6ª edición, 2.9.26. Los reguladores de flujo se usan habitualmente tanto para evitar la fricción (cohesión) entre las partículas de polvo o granos de granulado individuales como también para evitar la adherencia de estas en las superficies de las paredes del dispositivo de prensado.

Los aditivos para mejorar la fluidez del polvo se usan habitualmente en una cantidad del 0,1 al 3 % en peso, con respecto al peso total de la formulación.

También pueden usarse lubricantes. Los lubricantes sirven, en general, para reducir el rozamiento por deslizamiento. En particular debe evitarse el rozamiento por deslizamiento que, en la formación de comprimidos, se producen, por una parte, entre los sellos que se mueven hacia arriba y hacia abajo en el taladrado de las matrices y la pared de las matrices y, por otra parte, entre el nervio de los comprimidos y la pared de las matrices. Representan lubricantes adecuados, por ejemplo, ácido esteárico, ácido adípico, estearilfumarato de sodio y/o estearato de magnesio.

Los lubricantes se usan habitualmente en una cantidad del 0,1 al 3 % en peso, con respecto al peso total de la formulación.

La cantidad de coadyuvantes que se usan en la etapa (iv) dependen habitualmente del tipo de comprimido que se va a fabricar y de la cantidad de coadyuvantes que ya se han añadido en las etapas (i) y (ii).

La proporción de principios activos a coadyuvantes se elige preferentemente de modo que los comprimidos resultantes contengan

(a) del 35 al 85 % en peso, más preferentemente del 45 al 75 % en peso, en particular del 55 al 65 % en peso de moxifloxacino o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y

(b) del 15 al 65 % en peso, más preferentemente del 25 al 55 % en peso, en particular del 35 al 45 % en peso de coadyuvantes farmacéuticamente aceptables, con respecto al peso total del comprimido no recubierto con película.

Estos datos de cantidades son particularmente preferentes cuando se fabrican comprimidos con el procedimiento según la invención que se tragan sin masticar.

Los comprimidos fabricados según el procedimiento según la invención también pueden ser comprimidos que se tragan sin masticar (no recubiertos con película o preferentemente recubiertos con película). También pueden ser comprimidos masticables o comprimidos dispersables. Por "comprimido dispersable" se entiende, a este respecto, un comprimido para la preparación de una suspensión acuosa para su administración.

Las condiciones de formación de comprimidos se eligen en el procedimiento según la invención, además, de modo que los comprimidos resultantes presenten una proporción de altura del comprimido con respecto a su peso de 0,005 a 0,3 mm/mg, de modo particularmente preferente de 0,005 a 0,01 mm/mg.

Además, los comprimidos resultantes presentan preferentemente una resistencia a la rotura de 160 a 400 N, de modo particularmente preferente de 200 a 350 N, en particular de 220 a 270 N. La resistencia a la rotura se determina según Ph. Eur. 6ª edición, edición principal 2008. 2.9.8.

Además, los comprimidos resultantes muestran preferentemente una friabilidad inferior al 2 %, de modo particularmente preferente inferior al 1 %, en particular inferior al 0,5 %. La friabilidad se determina según Ph. Eur. 6.0, sección 2.9.7.

- 5 Finalmente, los comprimidos según la invención presentan habitualmente una uniformidad de contenido (*Content Uniformity*) del 95 al 105 %, preferentemente del 97 al 103 %, en particular del 99 al 101 % de contenido promedio. La uniformidad de contenido "*Content Uniformity*" se determina según Ph. Eur. 6.0. sección 2.9.6.

El perfil de liberación de los comprimidos según la invención presenta en el caso de una formulación IR según el procedimiento USP (preferentemente procedimientos "de paletas") después de 10 minutos habitualmente un contenido liberado de al menos el 30 %, preferentemente de al menos el 60 %, en particular de al menos el 80 %.

- 10 Los datos anteriores con respecto a la resistencia a la rotura, friabilidad, uniformidad de contenido y perfil de liberación se refieren, a este respecto, preferentemente a los comprimidos no recubiertos con película.

En una forma de realización preferente, en el procedimiento según la invención no se añade lactosa o, como mucho, se añade solo en cantidades reducidas. A pesar de la ausencia de lactosa, se logra la resistencia a la rotura deseada. Un objeto de la invención es, por lo tanto, un comprimido que comprende moxifloxacino, que contiene

15 menos del 10 % en peso de lactosa, preferentemente menos del 5 % en peso de lactosa, que particularmente en esencia está exento de lactosa, presentando el comprimido una resistencia a la rotura de 140 a 400 N.

En la etapa opcional (v) del procedimiento según la invención se recubren con película los comprimidos producidos en la etapa (iv). A este respecto, pueden usarse los procedimientos habituales del estado de la técnica para recubrir comprimidos con película.

- 20 Para el recubrimiento con película se usan preferentemente sustancias macromoleculares, por ejemplo celulosas modificadas. Polimetacrilatos, polivinilpirrolidona, poli(acetatoftalato de vinilo), zeína y/o goma laca.

El espesor de la capa del recubrimiento es preferentemente de 10 a 100 µm, más preferentemente de 15 a 50 µm.

- 25 El procedimiento según la invención es adecuado, en particular, para la fabricación de comprimidos que contienen una gran cantidad de moxifloxacino o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En una forma de realización preferente, los comprimidos según la invención contienen de 100 a 1000 mg, de modo particularmente preferente de 200 a 800 mg, en particular de 200 a 600 mg de moxifloxacino o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Se ha demostrado que el procedimiento según la invención se puede llevar a cabo preferentemente con las cantidades de sustancias siguientes:

- 30 de 200 a 600 mg de moxifloxacino, preferentemente de 380 a 450 mg de moxifloxacino, usándose el moxifloxacino preferentemente como base libre o como clorhidrato;

de 100 a 300 mg de agente de adhesión, preferentemente de 180 a 250 mg de agente de adhesión, usándose como agente de adhesión, preferentemente, celulosa microcristalina;

de 20 a 50 mg, preferentemente de 28 a 38 mg de disgregante, usándose como disgregante, preferentemente, croscarmelosa sodio;

- 35 de 0 a 10 mg, preferentemente de 3 a 8 mg de regulador de la fluidez, usándose como regulador de la fluidez, preferentemente, dióxido de silicio disperso (Aerosil®); y

de 0 a 20 mg, preferentemente de 5 a 15 mg de lubricante, usándose como lubricante, preferentemente, estearato de magnesio.

- 40 El procedimiento según la invención también se lleva a cabo, preferentemente, con los aditivos mencionados anteriormente. También son objeto de la invención, por lo tanto, comprimidos que pueden obtenerse según el procedimiento según la invención y que contienen la formulación mencionada anteriormente.

También es un objeto de la invención, como se ha explicado anteriormente, no solo el procedimiento según la invención, sino también los comprimidos fabricados con este procedimiento. Se ha hallado que los comprimidos fabricados con este procedimiento pueden presentar una distribución de tamaño de poro bimodal. Por lo tanto, se divulgan comprimidos que contienen moxifloxacino o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y, dado el caso, coadyuvantes farmacéuticamente aceptables, presentando los comprimidos una distribución de tamaño de poro bimodal.

45

El comprimido según la invención se produce cuando el granulado se comprime en la etapa (iii) del procedimiento. Este comprimido consiste en sólido y poros. La estructura de poros puede caracterizarse con más detalle mediante la determinación de la distribución del tamaño de poro.

50

- La distribución del tamaño de poro se ha determinado mediante porosimetría de mercurio. Las mediciones de porosimetría de mercurio se realizaron con el porosímetro "Poresizer" de la empresa Micromeritics, Norcross, Estados Unidos. A este respecto se calcularon tamaños de poro asumiendo una tensión superficial de mercurio de 485 mN/m. A partir del volumen de poro acumulativo se calculó la distribución del tamaño de poro como distribución de sumas o proporción de las fracciones de poro en tanto por ciento. El diámetro de poro promedio ($4V/A$) se determinó a partir del volumen de intrusión de mercurio específico total (V_{tot_int}) y la superficie de poro total (A_{tot_por}) según la fórmula siguiente.

$$4V/A = \frac{4 \cdot V_{tot_int} \text{ [ml/g]}}{A_{tot_por} \text{ [m}^2\text{/g]}}$$

- Por "distribución de tamaño de poro bimodal" se entiende que la distribución de tamaño de poro presenta dos máximos.

La invención se explicará mediante los ejemplos siguientes.

EJEMPLOS

Ejemplos según la invención 1 a 3

- Una mezcla de clorhidrato de moxifloxacino y agente de adhesión se preparó mezclando intensamente moxifloxacino y agente de adhesión, así como croscarmelosa Na con un mezclador de caída libre durante 10 min. A continuación esta mezcla se fracturó en un compactador de rodillos acorde con el uso farmacéutico con una anchura de intersticio de 3,5 mm y a través de un tamiz de rotura con un ancho de malla de 1,25 mm. El compactado fracturado obtenido (= granulado) se mezcló con dióxido de silicio muy disperso después del tamizado (mezclador de caída libre de tipo rueda alemana) y se mezcló finalmente con estearato de magnesio (mezclador de caída libre de tipo rueda alemana). Después de la compresión en una prensa rotatoria de formación de comprimidos de alto rendimiento para dar comprimidos del tamaño indicado previamente se llevaron a cabo los controles durante el proceso habituales para formas farmacéuticas.

Las cantidades usadas se dan en la tabla 1.

Ejemplos según la invención 1a a 3a

- Los núcleos de comprimidos según los ejemplos 1 a 5 se recubrieron con película. Para ello, se juntaron hipromelosa (Pharmacoat 603) y polietilenglicol 6000 con agua, y después de la disolución se reunió con una suspensión producida por separado de dióxido de titanio, óxido de hierro en agua. El núcleo de los comprimidos se recubrió con la suspensión resultante en el recubridor de tambor con agujeros. Las cantidades usadas se dan en la tabla 1.
- De forma alternativa, también pudieron usarse barniz listo para su uso y proporciones diferentes de hipromelosa (peso molecular promedio en peso de 10.000 - 150.000), polietilenglicol (peso molecular promedio en peso de 200 a 8.000), dióxido de titanio y pigmentos colorantes.

Ejemplos según la invención 4, 4a, 5 y 5a

- De forma análoga a los ejemplos 1-3 y 1a-3a se prepararon los ejemplos 4-5 y 4a-5a, usándose moxifloxacino en forma de base libre en vez de la sal clorhidrato.

Las cantidades usadas se dan en la tabla 2.

Ejemplo comparativo 6

Se fabricó un núcleo de comprimido tal como se describe en el ejemplo 6 del documento EP 1 128 831 B1, mediante granulación en húmedo. Las cantidades usadas se dan en la tabla 3.

Comparación de las propiedades físicas

Se comparan las propiedades físicas de los comprimidos resultantes en la tabla 4.

- Se muestra que los comprimidos fabricados mediante compactación (en seco) (tanto recubiertos con película como también no recubiertos con película) muestran propiedades ventajosas con respecto a la resistencia a la rotura y la friabilidad. Además, los comprimidos según la invención se pueden barnizar mejor, se producen menos desprendimientos.

Además, se muestra que las formulaciones exentas de lactosa muestran una mejor uniformidad de contenido.

- 5 En conjunto, puede concluirse que con el procedimiento según la invención puede influirse positivamente en las propiedades físicas de los comprimidos resultantes. Además, el procedimiento según la invención es ventajoso en el aspecto de disminución de coste energético, que no es óptimo en el caso del procedimiento del estado de la técnica, ya que, en primer lugar, se introduce la humedad en forma de solución granulada y, después, debe eliminarse de nuevo con un procedimiento de secado caro.

Tabla 1

	Ejemplo 1		Ejemplo 2		Ejemplo 3	
Núcleo	mg	% en peso	mg	% en peso	mg	% en peso
Moxifloxacino-HCl	436,80	64,35	436,80	64,35	436,80	64,35
CMC (celulosa micro-cristalina)	195,00	28,73	128,00	18,86	136,00	20,04
Monohidrato de lactosa	0,00	0,00	0,00	0,00	68,00	10,02
Manitol	0,00	0,00	67,00	9,87	0,00	0,00
Croscarmelosa Na	32,00	4,71	32,00	4,71	32,00	4,71
Estearato de Mg (E572)	10,00	1,47	10,00	1,47	6,00	0,88
Aerosil	5,00	0,74	5,00	0,74	0,00	0,00
	678,80	100,00	678,80	100,00	678,80	100,00
Película	Ejemplo 1a		Ejemplo 2a		Ejemplo 3a	
Hipromelosa	10,80		10,80		10,80	
Dióxido de titanio	3,24		3,24		3,24	
Polietilenglicol	3,60		3,60		3,60	
Oxido de hierro, rojo	0,36		0,36		0,36	
	18,00		18,00		18,00	
Comprimido recubierto con película (CP)	696,80		696,80		696,80	
Procedimiento de fabricación	Granulación en seco		Granulación en seco		Granulación en seco	

Tabla 2

	Ejemplo 4		Ejemplo 5	
Núcleo	mg	% en peso	Mg	% en peso
Moxifloxacino (base libre)	400,00	58,93	400,00	58,93
CMC (celulosa microcristalina)	231,80	34,15	230,80	34,00
Croscarmelosa Na	32,00	4,71	5,00	0,74
Aerosil	5,00	0,74	5,00	0,74
Kollidon VA 64	0,00	0,00	28,00	4,12
Estearato de Mg (E572)	10,00	1,47	10,00	1,47
	678,80	100,00	678,80	100,00
Película	Ejemplo 4a		Ejemplo 5a	
Hipromelosa	10,80		10,80	
Dióxido de titanio	3,24		3,24	
Polietilenglicol	3,60		3,60	
Oxido de hierro, rojo	0,36		0,36	
	18,00		18,00	
Comprimido recubierto con película (CP)	696,80		696,80	
Procedimiento de fabricación	Granulación en seco		Granulación en seco	

Tabla 3

Núcleo		% en peso
Moxifloxacino-HCl	Ejemplo 6 (comparativo)	64,35
CMC (E460 (1))	436,80	20,04
Monohidrato de lactosa	136,00	10,02
Manitol	68,00	0,00
Croscarmelosa Na	0,00	4,71
Estearato de Mg (E572)	32,00	0,88
Aerosil	6,00	0,00
	0,00	100,00
	678,80	
Película	No hay fabricación de comprimidos recubiertos con película	
Procedimiento de fabricación	Granulación acuosa	

Tabla 4

	Ejemplo 6 comparativo	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Fuerza de compresión [kN] FCPrev FCPrin DT [%]	14 23 4,3	12 23 5,5	12 23 4,2-6,8	12 23 8,6	8 15 7,22	8 15 4,78
RR núcleos [N]/DT [%]	152,66 / 7,42	250,72 / 7,17	230,43 / 5,94	235,6 / 5,36	188 / 7,32	200 / 5,63
Abrasión núcleos [%]	Con cubierta; >1 %	0,26	0,25	0,31	0,55	0,41
Desprendimiento [%]	1	0	0	0	0	0
RR CP [N]/DT [%]	No se puede barnizar	313,13/6,13	285,6/6,77	290,03/8,95	271,73	284
Disgregación CP [min]	No se ha fabricado ningún CR	1 '43"	2'29"	2'25"	1 '25"	4'07"

RR = Resistencia a la rotura

FCPrev = Fuerza de compresión previa

FCPrin = Fuerza de compresión principal

DT = Desviación típica

CP = Comprimido recubierto con película

Núcleo = Comprimido no recubierto con película

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la fabricación de comprimidos que contienen moxifloxacino, que comprende las etapas de
(i) proporcionar moxifloxacino o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en mezcla con un agente de adhesión;
5 (ii) compactar formando una costra, llevándose a cabo la compactación en un granulador de rodillos y siendo la anchura de intersticio del granulador de rodillos de 2 a 4 mm y/o la fuerza de laminado de 2 a 30 kN/cm.
(iii) granular la costra; y
(iv) comprimir el granulado resultante dando comprimidos, dado el caso con el uso de otro coadyuvante farmacéutico.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se seleccionan las condiciones de compactación de la etapa (ii) de modo que la costra presente una densidad aparente de 0,86 a 1,38 g/cm³.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que se seleccionan las condiciones de granulación de la etapa (iii) de modo que las partículas resultantes presenten un tamaño de partícula promedio en volumen D50 de 80 µm a 500 µm y un valor de D90 de 800 a 1200 µm.
- 15 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el agente de adhesión consiste en celulosa microcristalina o una mezcla de celulosa microcristalina y manitol y/o sorbitol.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque en la etapa (i) se mezclan
(a) del 50 al 85 % en peso de moxifloxacino o sus sales farmacéuticamente aceptables; y
(b) del 15 al 50 % en peso de agente de adhesión, con respecto al peso total de la mezcla de la etapa (i).
- 20 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que se añaden en la etapa del procedimiento (iv) otros coadyuvantes, en particular disgregantes, reguladores de flujo y/o lubricantes.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que los comprimidos se recubren adicionalmente con una película en una etapa (v).
- 25 8. Comprimido que contiene moxifloxacino o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que puede obtenerse según un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7.
9. Comprimido según la reivindicación 8, caracterizado porque el comprimido está sustancialmente exento de lactosa y presenta una resistencia a la rotura de 160 a 300 N.
10. Comprimido según la reivindicación 8 o 9, en el que la friabilidad es inferior al 1 % y presenta una uniformidad del contenido del 95 al 105 %.
- 30 11. Costra que contiene moxifloxacino, que puede obtenerse mediante un procedimiento que comprende las etapas de
(i) proporcionar moxifloxacino o sales farmacéuticamente aceptables de la misma en mezcla con un agente de adhesión; y
35 (ii) compactar formando una costra, llevándose a cabo la compactación en un granulador de rodillos y siendo la anchura de intersticio del granulador de rodillos de 2 a 4 mm y/o la fuerza de laminado de 2 a 30 kN/cm.
12. Granulado, en particular para rellenar bolsitas o cápsulas, que contiene moxifloxacino, que puede obtenerse mediante un procedimiento que comprende las etapas de
(i) proporcionar moxifloxacino o sales farmacéuticamente aceptables de la misma en mezcla con un agente de adhesión;
40 (ii) compactar formando una costra, llevándose a cabo la compactación en un granulador de rodillos y siendo la anchura de intersticio del granulador de rodillos de 2 a 4 mm y/o la fuerza de laminado de 2 a 30 kN/cm.
y
(iii) granular la costra.