(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 588 243**

(51) Int. Cl.:

A01N 43/66	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01)
A61K 31/53	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01)
A61K 9/10	(2006.01)
A61K 9/14	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.04.2009 PCT/EP2009/054012**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2009 WO09121957**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2009 E 09726974 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2276347**

(54) Título: **Toltrazurilo con unas propiedades de disolución mejoradas**

(30) Prioridad:

03.04.2008 SI 200800078

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.10.2016

(73) Titular/es:

KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, D.D., NOVO MESTO (100.0%)
Smarjeska cesta 6
8501 Novo mesto, SI

(72) Inventor/es:

TIHI, JAROSLAV;
BENKIC, PRIMOZ;
TOPORISIC, REBEKA;
GOJAK, URSKA;
KLAVDIJA, MEZNAR y
TROST, SABINA

(74) Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 588 243 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

Toltrazurilo con unas propiedades de disolución mejoradas.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a toltrazurilo con propiedades de disolución mejoradas y a procedimientos para su preparación.

Antecedentes de la invención

El toltrazurilo es un derivado de triazinatriona utilizada como agente anticoccidial. Se utiliza ampliamente en pollos, pavos, cerdos y ganado para la prevención y el tratamiento de la coccidiosis, mediante la administración a través de agua potable. Está disponible en la actualidad en el mercado como Baycox® disolución al 2,5% y suspensión al 5%.

El toltrazurilo, los procedimientos para su preparación y las composiciones se dan a conocer en diversas patentes tales como el documento GB 1 461 375, las patentes US nº 4.219.552, US nº 5.219.853, los documentos EP 0 201 030, EP 0 879 057, DE 35 16 631, DE 42 39 000, CN1896068, CN101108831, CN1927846, CN101265236 y WO 2008/145281.

El documento WO 02/14288 da a conocer sulfonas de trizinatriona que se dice que son útiles para combatir la coccidiosis. Las sulfonas de trizinatriona se utilizan preferentemente como partículas micronizadas en suspensión.

La patente US nº 6.436.935 se refiere a pastas que pueden administrarse por vía oral de toltrazurilo sulfona. El compuesto activo presenta un tamaño de partícula de 1 a 10 µm.

La patente US nº 6.465.460 da a conocer composiciones que comprenden un fármaco antiprotozoario tal como la sal sódica de toltrazurilo que están adaptadas para la administración parenteral.

El documento WO 01/26660 da a conocer composiciones para el tratamiento de infecciones protozoarias que comprenden un agente anticoccidial tal como el toltrazurilo disuelto en un disolvente adecuado tal como DMSO o DMA.

La patente US nº 4.606.939 da a conocer un procedimiento para formar partículas pequeñas de un compuesto orgánico débilmente ácido cuya solubilidad en agua es superior a un primer pH que a un segundo pH que comprende (a) disolver dicho compuesto en agua en presencia de una base junto con un tensoactivo aniónico y un tensoactivo anfótero, y (b) valorar la disolución con un valorante eficaz para reducir el pH para provocar la formación de un coacervado de los tensoactivos aniónico y anfótero, y la precipitación del compuesto como partículas pequeñas.

El documento US 2006/0280786 se refiere a una combinación farmacéutica para minimizar las interacciones fármaco-fármaco farmacocinéticas que comprende un primer compuesto farmacéutico que presenta un perfil farmacocinético particular y un segundo componente farmacéutico que presenta un perfil farmacocinético alterado diferente del perfil farmacocinético inalterado del segundo componente farmacéutico, que interferiría con el perfil farmacocinético del primer componente farmacéutico. Debido a su perfil farmacocinético alterado, se dice que el segundo componente farmacéutico no afecta sustancialmente el perfil farmacocinético del primer componente farmacéutico.

El documento US 2007/0254008 da a conocer una formulación farmacéutica que comprende una pluralidad de partículas antimicrobianas compuestas de un fármaco antimicrobiano y un polímero biocompatible; y un excipiente farmacéuticamente aceptable que presenta las partículas antimicrobianas dispersadas en su interior.

El documento US 2007/0104860 se refiere a un procedimiento de encapsulación completamente seco que se dice que permite aplicar polímeros bien definidos alrededor de partículas de tamaños hasta la nanoescala. Las partículas que van a recubrirse se ponen en contacto con una mezcla reactiva de un monómero gaseoso y un cebador gaseoso.

El toltrazurilo preparado según procedimientos dados a conocer en la técnica anterior presenta partículas que no son óptimas para composiciones farmacéuticas, especialmente las suspensiones porque su velocidad de disolución es demasiado lenta. Se han intentado también soluciones obvias para mejorar la disolución mediante el aumento del área de superficie específica de partícula, tal como la molturación. Sin embargo, las partículas todavía no eran apropiadas. Por tanto existe una necesidad constante de aumentar el área de superficie específica del toltrazurilo para aumentar su perfil de disolución.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un patrón de XRPD del toltrazurilo preparado según el ejemplo 1.

La figura 2 es un termograma de DSC del toltrazurilo preparado según el ejemplo 1.

La figura 3 es un espectro FT-IR del toltrazurilo preparado según el ejemplo 1.

La figura 4 es un cromatograma HPLC del toltrazurilo preparado según el ejemplo 1.

La figura 5 son dibujos de partículas de toltrazurilo preparadas según el ejemplo 1.

La figura 6 es un perfil de disolución del toltrazurilo de la suspensión de toltrazurilo preparada según el ejemplo 8

Los patrones de difracción de polvo de rayos X se obtuvieron en un difractómetro de polvo Phillips PW3040/60 X'Pert PRO con radiación CuKα de 1,541874A.

Los barridos DSC se grabaron en un calorímetro de barrido DSC 822e Mettler Toledo. Se realizó un barrido de muestras de aproximadamente 3 mg a una velocidad de calentamiento de 10℃/min en atmósfera de nitrógen o.

Los espectros FT-IR (discos KBr) se grabaron para un intervalo de número de onda de 400-4000 cm^{-1} en un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum GX FT-IR a una resolución de 4 cm^{-1}.

Se obtuvo el cromatograma HPLC de sustancias relacionada del toltrazurilo en un cromatógrafo de líquidos con detector UV. La separación cromatográfica se logró utilizando una columna analítica de 3 µm Gemini C18, 150x4,6 mm. Las condiciones cromatográficas utilizadas eran: concentración de muestra de 0,5 mg/ml, detección a 210 nm, flujo de 0,7 ml/min, volumen de inyección 5 µL. Se empleó una elución isocrática utilizando como fase móvil Na_2HPO_4:CH_3CN 0,02 M = 36:64 (V/V)) pH 6,0.

Se midió el área de superficie específica mediante un sistema de sorción de gas basado en la adsorción de nitrógeno, utilizando el método de Brunauer, Emmett y Teller (BET). La cantidad correspondiente de muestra se desgasificó a vacío a temperatura ambiente. Tras la desgasificación el tubo se pesó con la muestra y se procedió con el análisis.

Descripción del método de disolución:

Método de paleta de Ph Eur, rotación 50 RPM, medios de disolución HCl 0,1 M que contienen Tween 20 al 3,5%, Volumen 900 ml, la evaluación HPLC de muestras de disolución se realizó con Gemini C18 110Å, 50 x 4,6 mm i.d., columna analítica de 5 µm. Las condiciones cromatográficas utilizadas eran: detección a 244 nm, fase móvil NaH_2PO_4:CH_3CN 0,02 M = 36: 64 (V/V), flujo de 0,8 ml/min, volumen de inyección de 5 µl.

Descripción detallada de la invención

Los inventores de la presente invención han descubierto un procedimiento sencillo y económico para preparar partículas de toltrazurilo que presentan propiedades de disolución mejoradas.

El primer aspecto de la presente invención es proporcionar partículas de toltrazurilo con un área de superficie específica de entre 4 y 40 m^2/g, preferentemente de entre 7 y 30 m^2/g, más preferentemente de entre 10 y 25 m^2/g y todavía más preferentemente de entre 12 y 20 m^2/g. El toltrazurilo puede estar en un estado amorfo o cristalino, preferentemente en estado cristalino. El toltrazurilo cristalino preparado según la presente invención se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que presenta picos a aproximadamente 5,5, 14,1, 16,5, 18,6, 22,1 ± 0,2 grados dos-theta. El toltrazurilo cristalino puede además caracterizarse por un patrón de difracción de polvo de rayos X que presenta picos a aproximadamente 5,5, 10,9, 12,0, 14,1, 16,5, 18,6, 22,1 ± 0,2 grados dos-theta.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de partículas de toltrazurilo según la presente invención que comprende las etapas de:

a) suspender toltrazurilo en un disolvente;

b) disolver toltrazurilo con una adición de un agente basificante a la suspensión;

c) precipitación de toltrazurilo con una adición de un agente acidificante a la disolución o con una adición de disolución de toltrazurilo a un agente acidificante;

d) separación de toltrazurilo precipitado de una fase líquida; y

e) maceración adicional opcional de toltrazurilo.

El disolvente según la presente invención puede ser cualquier disolvente tal como un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, alcoholes, cetonas, nitrilos, sulfóxidos, amidas, éteres, ésteres y/o cualquier mezcla de los mismos. Preferentemente, el disolvente es agua o mezcla de disolvente acuoso. Más preferentemente, el disolvente es agua.

La expresión “agente basificante” significa un agente que puede aumentar el pH de la suspensión de toltrazurilo. Por ejemplo, los agentes basificantes adecuados según la presente invención pueden seleccionarse del grupo que consiste en alcóxidos, hidróxidos básicos y/o compuestos de amonio básicos. Preferentemente, el agente basificante se selecciona del grupo que consiste en hidróxidos o alcóxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, amoniaco y/o alquilaminas. Más preferentemente, el agente basificante es hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o amoniaco. Todavía más preferentemente se utiliza hidróxido de potasio o sodio.

El pH de la suspensión mientras se disuelve el toltrazurilo puede variar y depende de la selección de un disolvente. En el caso de agua o mezcla de disolvente acuoso como disolvente, el pH es preferentemente superior a 10, más preferentemente superior a 11, todavía más preferentemente entre 11 y 13, en particular entre 11,5 y 13.

La expresión “agente acidificante” significa un agente que puede reducir el pH de la disolución de toltrazurilo. Por ejemplo, los agentes acidificantes adecuados según la presente invención pueden seleccionarse del grupo que consisten en ácidos hidrohalogénicos, ácidos carboxílicos, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y/o ácidos sulfónicos. Preferentemente, el agente acidificante es ácido hidrohalogénico, más preferentemente el agente acidificante es ácido clorhídrico o ácido bromhídrico.

La separación del toltrazurilo precipitado según la presente invención puede lograrse mediante cualquier técnica de separación conocida tal como la filtración.

En el caso de agua como el disolvente principal, el disolvente orgánico puede opcionalmente añadirse a la disolución básica antes de la precipitación de toltrazurilo. La adición del disolvente orgánico proporciona mejor filtrabilidad del toltrazurilo precipitado. El disolvente orgánico puede seleccionarse del grupo que consiste en alcoholes tales como n-butanol, cetonas, nitrilos y/o ésteres.

La precipitación puede realizarse a cualquier temperatura adecuada, preferentemente la temperatura está en el intervalo de 15-50℃, todavía más preferentemente d e 20-25℃.

La concentración de toltrazurilo en la disolución básica está preferentemente en el intervalo de 2-15% (p/p), preferentemente de 2-5%. Durante la precipitación la disolución debe agitarse muy intensamente. El toltrazurilo obtenido tras la filtración puede purificarse adicionalmente con maceración, es decir, agitando el toltrazurilo precipitando en un disolvente. La maceración puede realizarse en cualquier disolvente tal como por ejemplo agua, alcoholes, cetonas, nitrilos, sulfóxidos, amidas, éteres, ésteres y/o cualquier mezcla de los mismos. Preferentemente, el disolvente para la maceración es agua o mezcla de disolvente acuoso. En el caso de agua como disolvente de maceración la proporción de agua a toltrazurilo está preferentemente en el intervalo de 5-30 (p/p).

El toltrazurilo puede secarse por métodos convencionales, preferentemente mediante secado al aire o al vacío.

Si las partículas de toltrazurilo según la presente invención muestran aglomeración, los aglomerados pueden romperse por métodos habituales, tales como tamizado, ultrasonidos o molturación. La molturación puede lograrse utilizando, por ejemplo, una trituradora, un pulverizador, molino triturador, molino de frotación, molino de bolas, molino de arena, molino de vidrio, molino de muelas verticales, molino de jarro, molino de martillo, molino triturador por impacto, homogeneizador (tal como homogeneizador APV), molino de chorro de aire, molino coloidal, molino vibratorio, molino por ultrasonidos, molino ultrasónico y/o micronizador. En función del tipo de molino utilizado, la molturación puede ser húmeda y/o seca.

Un aspecto adicional de la invención es la utilización de partículas de toltrazurilo preparadas según la presente invención para la preparación de formulaciones de toltrazurilo, tales como disoluciones y especialmente suspensiones. Todavía otro aspecto son composiciones farmacéuticas que comprenden partículas de toltrazurilo según la presente invención.

Con un procedimiento según la presente invención, puede prepararse toltrazurilo con una pureza de más del 98%, preferentemente más del 99,0%, todavía más preferentemente más del 99,5 %. La pureza se determina por HPLC.

El toltrazurilo utilizado en la presente invención puede prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica anterior tal como mediante procedimientos dados a conocer en el documento GB 1 461 375, la patente US nº

4.219.552, los documentos DE 35 16 631, EP 0 201 030, DE 42 39 000, CN1896068, CN101108831, CN1927846 y/o CN101265236.

La invención se ilustra haciendo referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, los ejemplos no pretenden limitar cualquier alcance de la reivindicación de ninguna manera. Será evidente para los expertos en la materia que pueden introducirse muchas modificaciones, tanto a materiales como a procedimientos, sin apartarse del fin e interés de esta invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se suspendieron 5 g de toltrazurilo en 100 ml de agua desmineralizada. Durante la agitación intensa se siguió con la corrección de pH con hidróxido de potasio acuoso 2 M hasta que se disolvió toda la sustancia (el pH es superior a 11,5). Entonces se realizó la precipitación de toltrazurilo con ácido clorhídrico 6 M. En la primera etapa el pH se corrigió a 1,5 y entonces el pH se corrigió a 7,7. El producto se filtró y se lavó con agua. Se suspendió el toltrazurilo húmedo tras la filtración en 40 ml de agua y se agitó. Tras una hora de maceración mediante la agitación intensa el producto se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío a 50℃.
Superficie específica: 13,8 m^2/g

Las partículas de toltrazurilo se disgregaron adicionalmente en un molino de chorro de aire. El toltrazurilo micronizado obtenido presentaba un área de superficie específica de 14,1 m^2/g.

Ejemplo 2

Se suspendieron 5 g de toltrazurilo en 100 ml de agua desmineralizada. Durante la agitación intensa se siguió con la corrección de pH con hidróxido de potasio acuoso 2 M hasta que se disolvió toda la sustancia (el pH era superior a 11,5). Entonces se realizó la precipitación de toltrazurilo con ácido clorhídrico 6 M a 50℃. El inter valo de pH de la precipitación final era de 7,3 a 7,9. El producto se filtró y se lavó con agua. El producto húmedo se secó a vacío a 50℃.
Superficie específica: 15 m^2/g

Ejemplo 3

Se suspendieron 5 g de toltrazurilo en 100 ml de agua desmineralizada. Durante la agitación intensa se siguió con la corrección de pH con hidróxido de potasio acuoso 2 M hasta que se disolvió toda la sustancia (el pH era superior a 11,5). Entonces se realizó la precipitación de toltrazurilo con ácido clorhídrico 6 M. El intervalo de pH de la precipitación final era de 7,3 a 7,9. El producto se filtró y se lavó con agua. El producto húmedo se secó a vacío a 50℃.
Superficie específica: 13,8 m^2/g

Ejemplo 4

Se suspendieron 5 g de toltrazurilo en 50 ml de agua desmineralizada. Durante la agitación intensa se siguió con la corrección de pH con hidróxido de potasio acuoso 2 M hasta que se disolvió toda la sustancia (el pH era superior a 11,5). En otro recipiente se preparó agua (150 ml) acidificada con ácido clorhídrico a un pH de aproximadamente 1,5. Durante la agitación intensa se añadió continuamente la disolución de toltrazurilo y el pH se corrigió con ácido HCl en el intervalo de 1-3. La suspensión obtenida se agitó durante una hora más y el pH se corrigió a 7,7. El producto se filtró y se secó a vacío a 50℃.
Superficie específica: 15.2 m^2/g

Ejemplo 5

Se suspendieron 10 g de toltrazurilo en 50 ml de agua desmineralizada. Durante la agitación intensa se siguió con la corrección de pH con hidróxido de potasio acuoso 2 M hasta que se disolvió toda la sustancia a temperatura ambiente (el pH era superior a 11,5). En otro recipiente se preparó agua (90 ml) acidificada con ácido clorhídrico a un pH de aproximadamente 2. Durante la agitación intensa se añadió continuamente la disolución de toltrazurilo en el agua acidificada preparada con un pH de 1,5-3,0 a 20℃ (en aproximadamente 1 hora) y el pH se corri gió con ácido HCl en el intervalo de 1-3. La suspensión obtenida se agitó durante una hora más y el pH se corrigió a 7,7. El producto se filtró y se resuspendió en 120 mL de agua, se agitó durante aproximadamente una hora, se filtró y se secó a vacío a 50℃.
Superficie específica: 19,5 m^2/g

Ejemplo 6

Se suspendieron 5 g de toltrazurilo en 100 ml de agua desmineralizada. Durante la agitación intensa se siguió la corrección de pH con hidróxido de potasio 2 M hasta que se disolvió toda la sustancia (el pH era superior a 11,5). Se añadieron 4 ml de n-butanol y se realizó la precipitación de toltrazurilo con ácido clorhídrico 6 M. El intervalo de pH de la precipitación final era de 7,3 a 7,9. El producto se filtró y se lavó con agua. El producto húmedo se secó a vacío a 50℃.
Superficie específica: 18,8 m^2/g

Ejemplo 7: Disolución oral de toltrazurilo al 2,5%

	Cantidad [g]
Toltrazurilo	2,50
Trietanolamina	30,00
Polietilenglicol	80,70

Se agitan trietanolamina y polietilenglicol y se calientan a aproximadamente 60℃ en un agitador adecu ado. Se añadió toltrazurilo, preparado según cualquier procedimiento tal como se da a conocer en los ejemplos 1-6, en la disolución y se agitó, mientras se calentaba, hasta que se produjo una disolución trasparente. Se filtró una disolución y se dispensó en recipientes adecuados.

Ejemplo 8: Suspensión oral de toltrazurilo al 5%

	Cantidad [g]
Toltrazurilo	5,000
Propilenglicol	10,000
Docusato de sodio	0,250
Emulsión de simeticona	0,050
Bentonita	0,350
Ácido cítrico hidratado	0,500*
Goma xantana	0,250
Propionato de sodio	0,210
Benzoato de sodio	0,210
Agua purificada	ad 100,000 ml
*La cantidad de ácido cítrico puede variar para ajustar el pH de 3,5 a 4,5	

Se agitan juntos propilenglicol, emulsión de simeticona, propionato de sodio, benzoato de sodio y agua purificada en un agitador adecuado. Se añadió toltrazurilo, preparado según cualquier procedimiento tal como se da a conocer en los ejemplos 1-6, y se mezcló hasta que se obtuvo una suspensión homogénea. Se disolvió de manera separada goma xantana en agua y se añadió a una suspensión. También se prepararon de manera separada bentonita y docusato de sodio en suspensión acuosa, se calentaron y tras enfriarse se añadieron a una suspensión. Al final, se añadió disolución acuosa de ácido cítrico para ajustar el pH. Se filtró una suspensión homogénea y se dispensó en recipientes adecuados.

La figura 6 muestra el perfil de disolución de toltrazurilo preparado según la presente invención.

Ejemplo 9: Suspensión oral de toltrazurilo al 5%

	Cantidad [g]
Toltrazurilo	5,00
Propilenglicol	10,00
Docusato de sodio	0,25
Emulsión de simeticona	0,05
Bentonita	0,35
Ácido cítrico hidratado	0,50*
Goma xantana	0,25
Propionato de sodio	0,21
Benzoato de sodio	0,21
Agua purificada	ad 100 ml
*La cantidad de ácido cítrico puede variar para ajustar el pH de 3,5 a 4,5	

Se dispersó bentonita en agua purificada, se calentó y tras el hinchamiento se enfrió la dispersión obtenida a una temperatura de aproximadamente 40℃. Se disolvieron propionato de sodio y benzoato de sodio en propilenglicol y

se añadió goma xantana y se mezcló. La dispersión obtenida se añadió a la dispersión de bentonita y se mezcló. El toltrazurilo, preparado según cualquier procedimiento tal como se da a conocer en los ejemplos 1-6, la emulsión de simeticona y el docusato de sodio se dispersaron de manera separada en agua purificada y se homogeneizaron para obtener una suspensión concentrada de toltrazurilo al 20%. El concentrado de toltrazurilo se adicionó a la dispersión anterior y se mezcló hasta que se obtuvo una suspensión homogénea. Al final se añadió disolución acuosa de ácido cítrico para ajustar el pH. Finalmente, la suspensión se filtró y se dispensó en recipientes adecuados.

Las partículas de toltrazurilo y formulaciones preparadas según los ejemplos se pusieron en una prueba de estabilidad a 50℃/75HR, 28 días. La prueba no most ró ningún aumento de impurezas.

REIVINDICACIONES

1. Partículas de toltrazurilo que presentan un área de superficie específica de entre 4 y 40 m^2/g.

2. Partículas de toltrazurilo según la reivindicación 1, que presentan un área de superficie específica de entre 7 y 30 m^2/g.

3. Partículas de toltrazurilo según la reivindicación 2, que presentan un área de superficie específica de entre 10 y 25 m^2/g.

4. Partículas de toltrazurilo según la reivindicación 1, 2 o 3, que están en un estado cristalino.

5. Partículas de toltrazurilo según la reivindicación 4, caracterizadas por que presentan un patrón de difracción de polvo de rayos X que presenta picos a aproximadamente 5,5, 14,1, 16,5, 18,6, 22,1 ± 0,2 grados dos-theta.

6. Procedimiento para la preparación de partículas de toltrazurilo según la reivindicación 1, 2 o 3, que comprende las etapas de:

a) suspender el toltrazurilo en un disolvente;

b) disolver el toltrazurilo con una adición de un agente basificante a la suspensión;

c) precipitar el toltrazurilo con una adición de un agente acidificante a la disolución o con una adición de disolución de toltrazurilo a un agente acidificante;

d) separar el toltrazurilo precipitado de una fase líquida; y

e) macerar de manera adicional opcionalmente el toltrazurilo.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el disolvente se selecciona de entre el grupo que consiste en agua, alcoholes, cetonas, nitrilos, sulfóxidos, amidas, éteres, ésteres y/o cualquier mezcla de los mismos.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el disolvente es agua o una mezcla de disolvente acuoso.

9. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el pH de la suspensión mientras se disuelve el toltrazurilo se mantiene por encima de 10.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el pH de la suspensión mientras se disuelve el toltrazurilo se mantiene entre 11 y 13.

11. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el agente basificante se selecciona de entre el grupo que consiste en hidróxidos básicos, alcóxidos, y/o compuestos de amonio básicos.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el agente basificante se selecciona de entre el grupo que consiste en hidróxidos o alcóxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, amoniaco y/o alquilaminas.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el agente basificante es hidróxido de potasio o sodio.

14. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el agente acidificante se selecciona de entre el grupo que consiste en ácidos hidrohalogénicos, ácidos carboxílicos, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y/o ácidos sulfónicos.

15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que el agente acidificante es el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico.

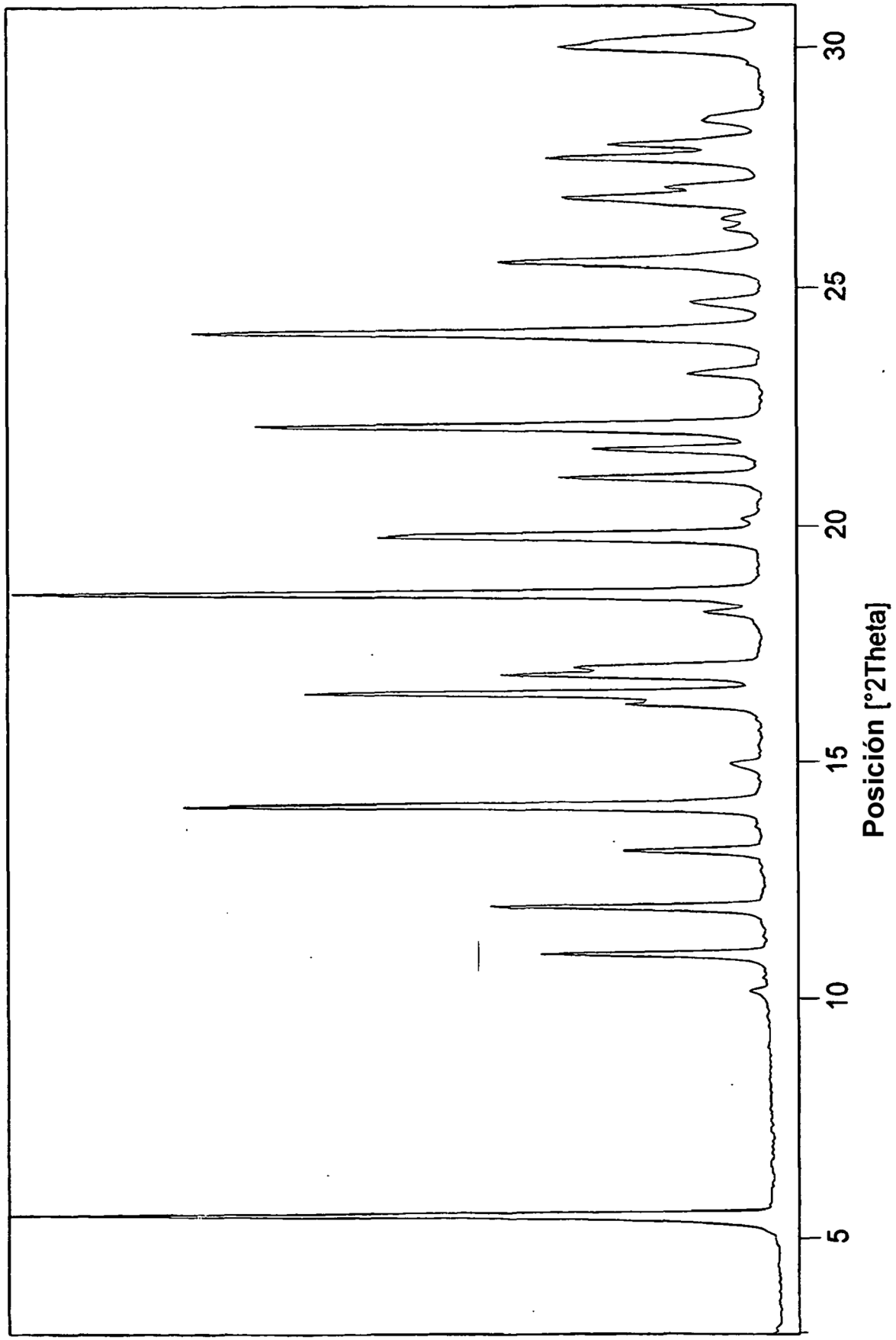


FIGURA 1

FIGURA 2

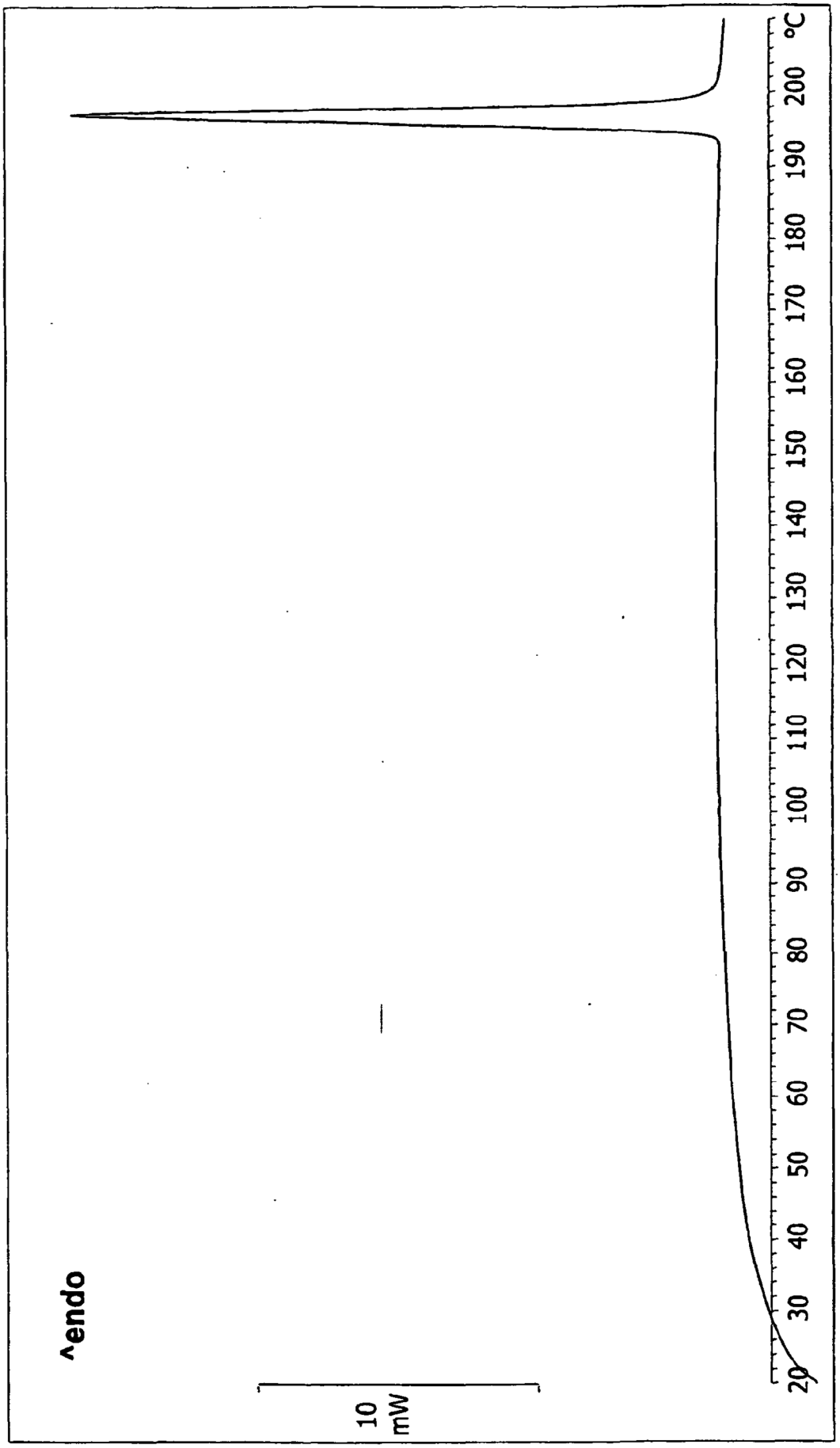

^endo
10
mW
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160
170
180
190
200
°C

FIGURA 3

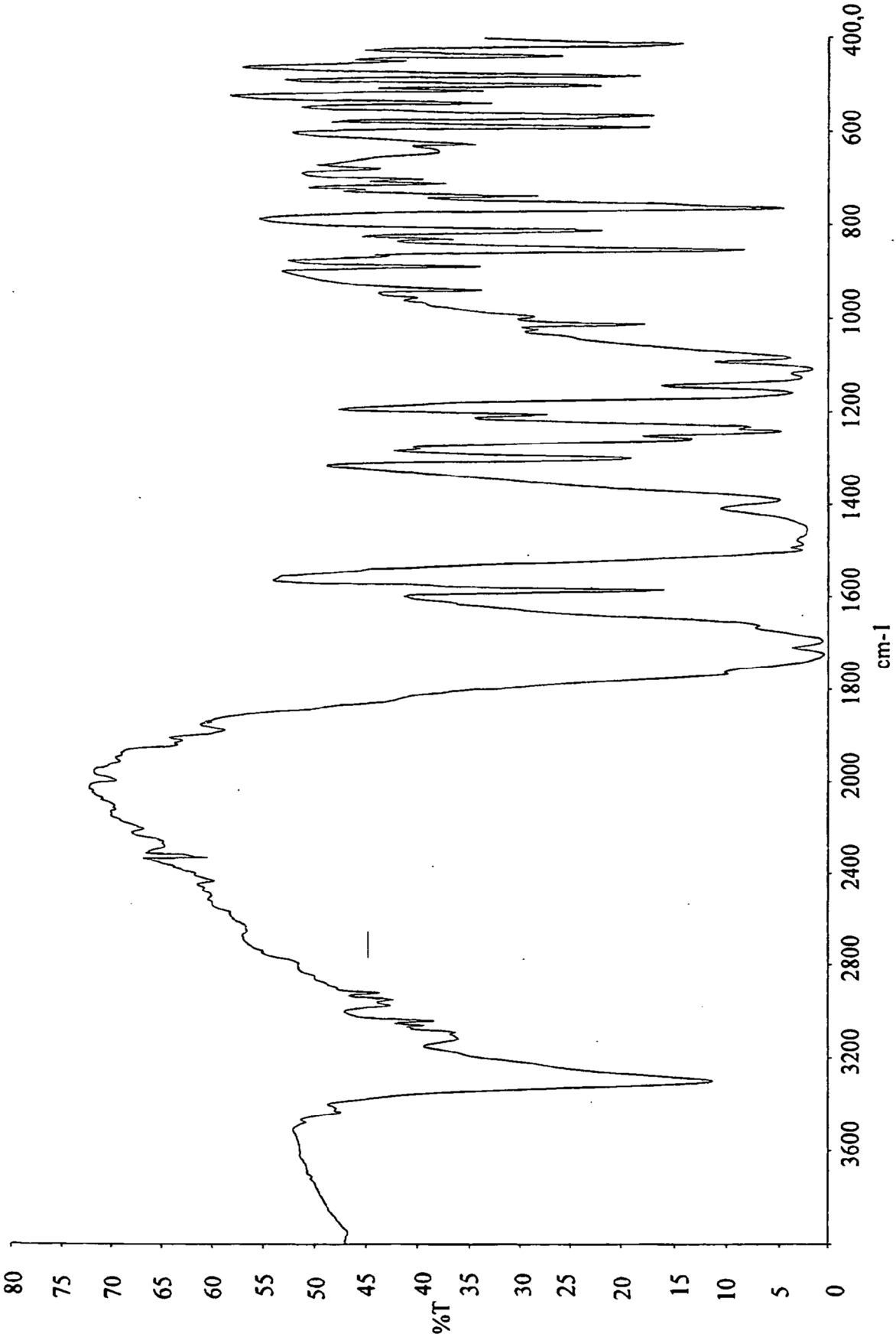

%T
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
3600
3200
2800
2400
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400,0
cm-1

FIGURA 4

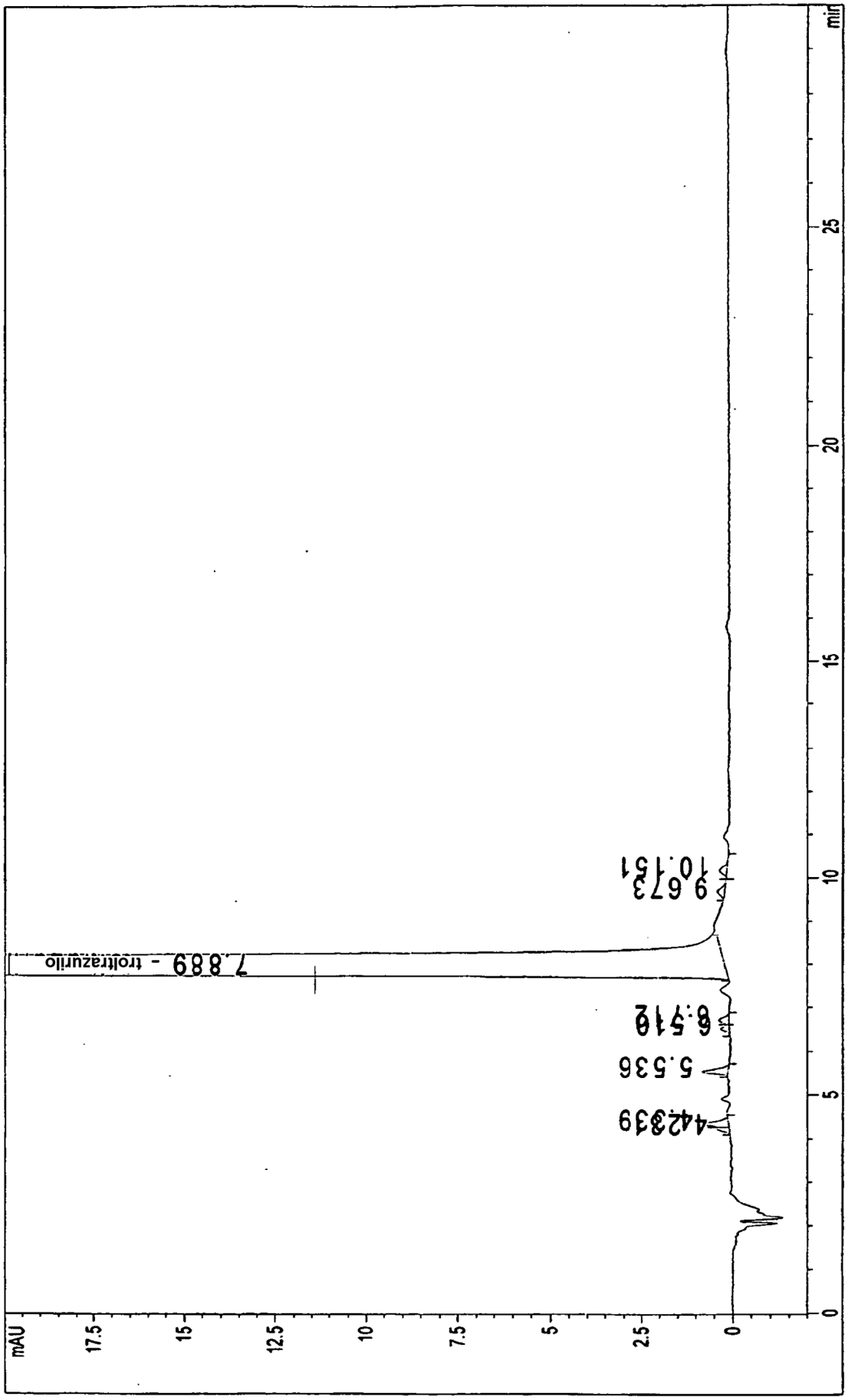

mAU
17.5
15
12.5
10
7.5
5
2.5
0
0
5
10
15
20
25
min
4.839
5.536
6.518
7.889 - troltrazurilo
9.673
10.151

FIGURA 5-1

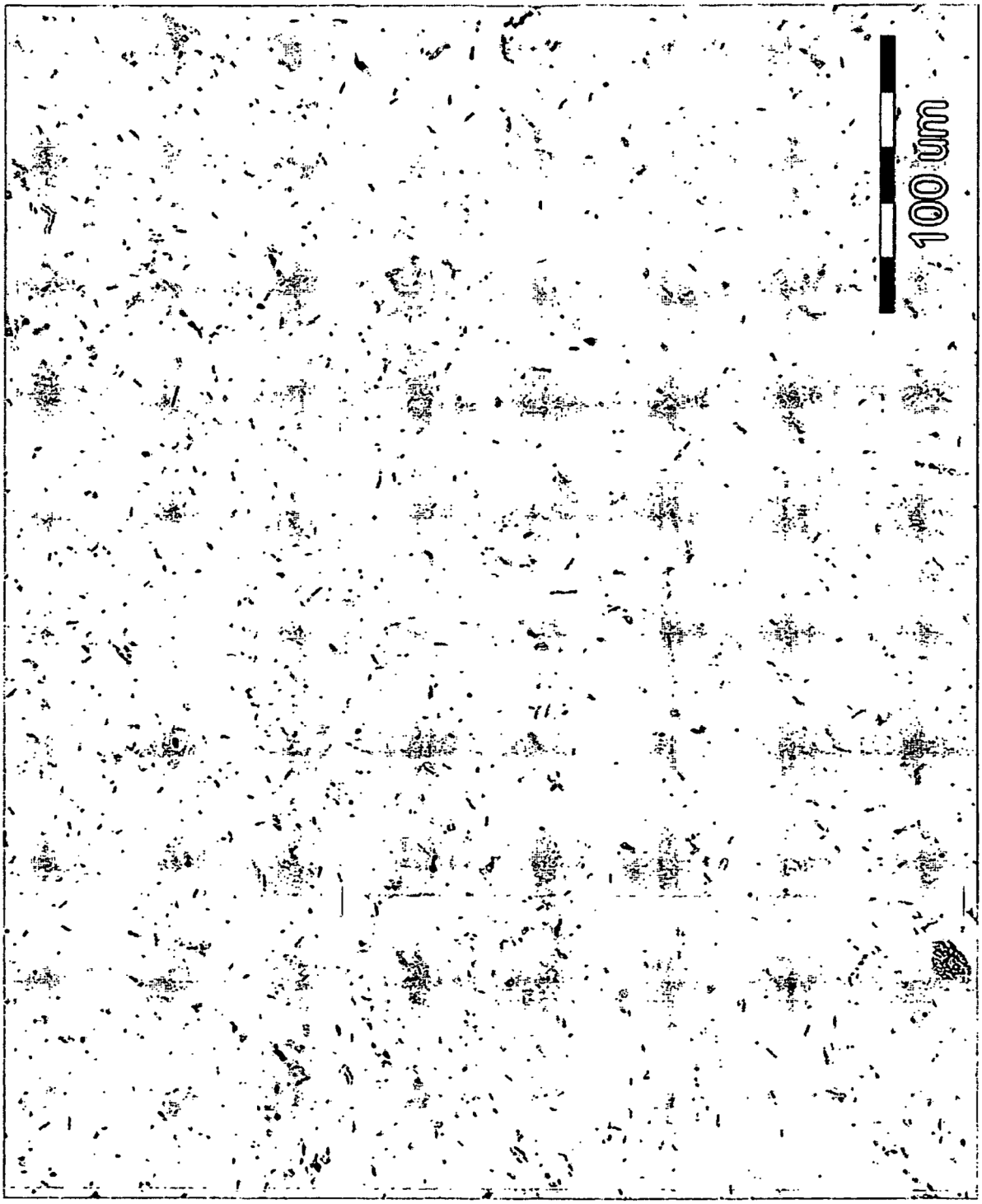


FIGURA 5-2

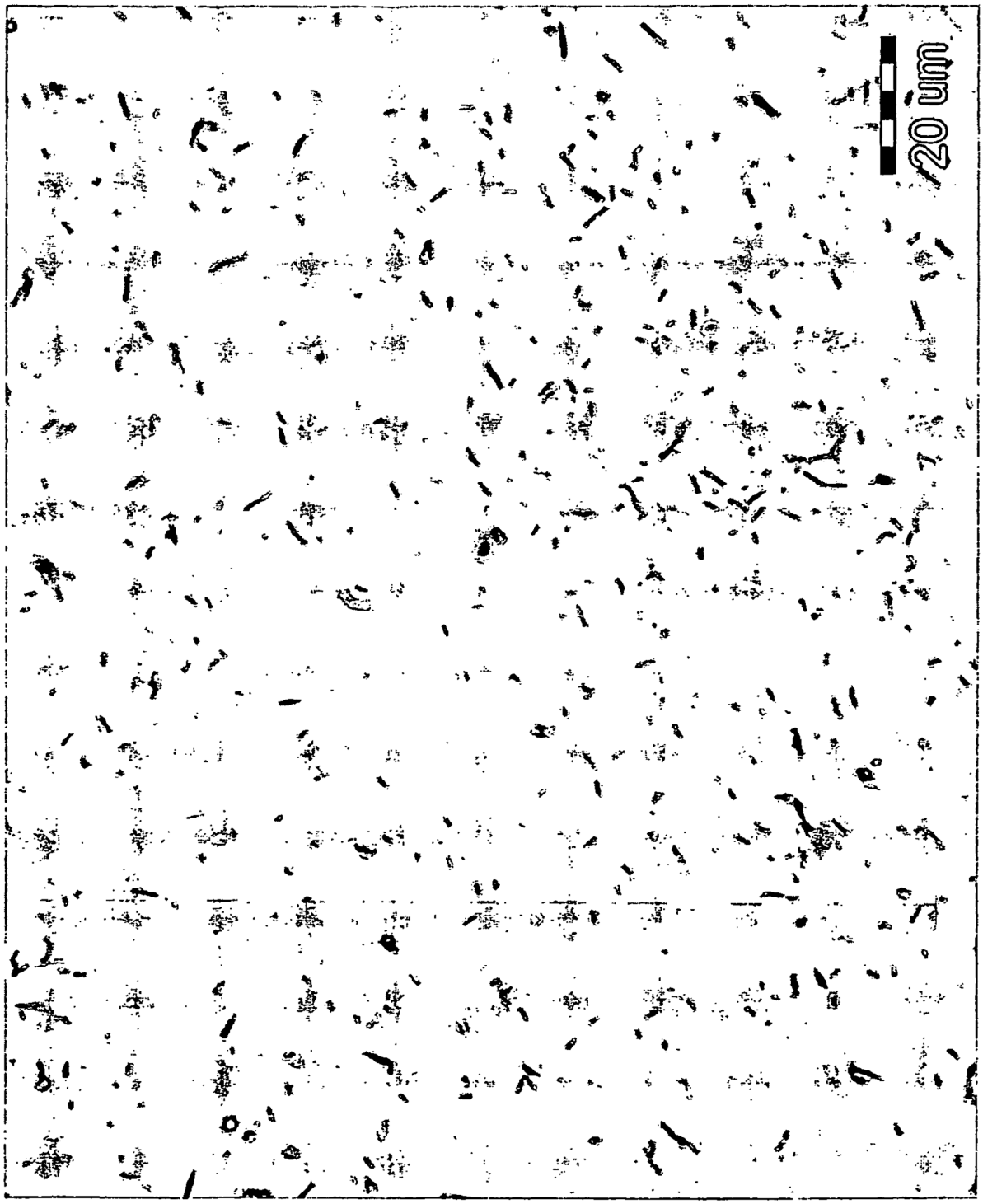
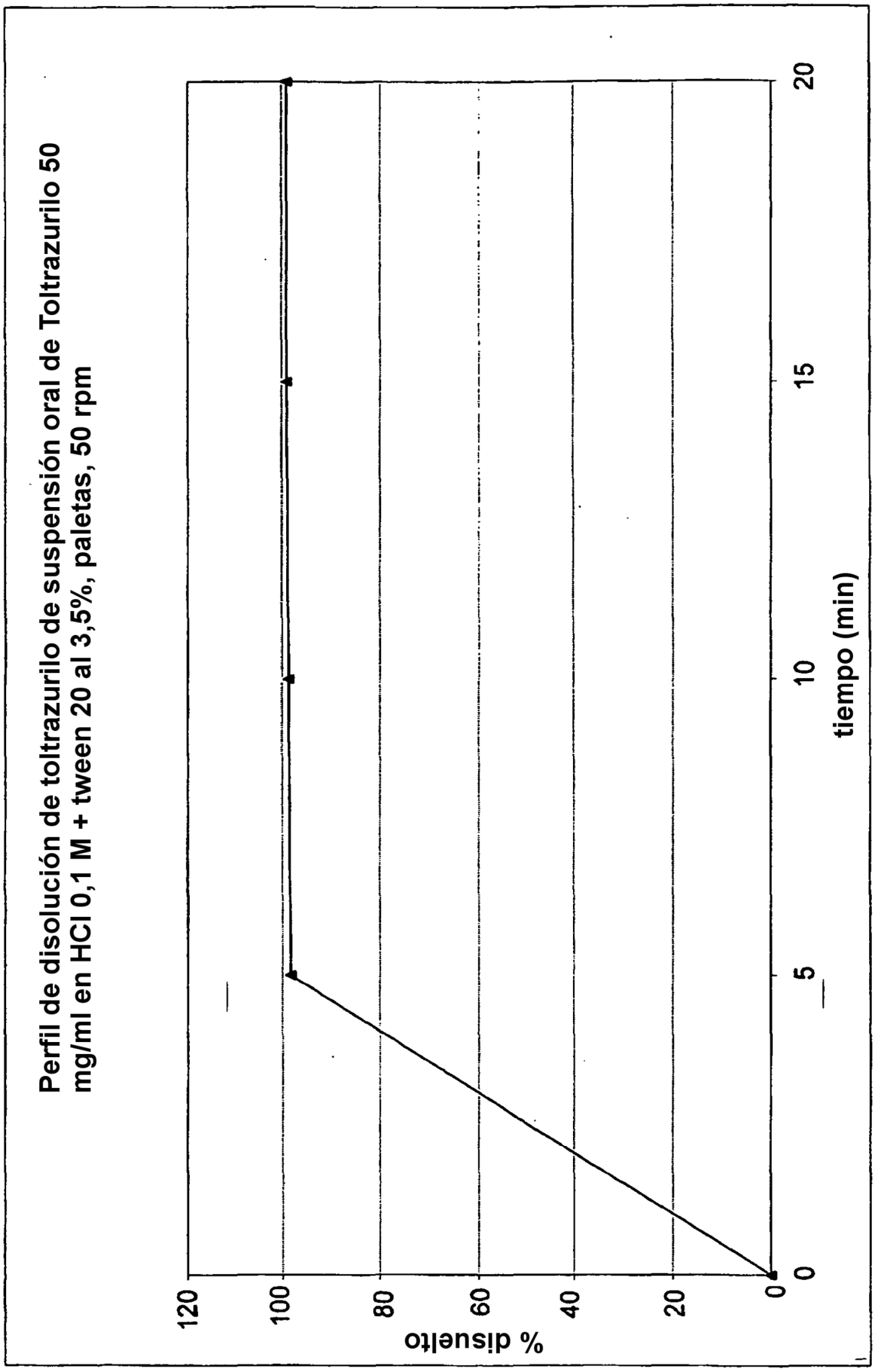


FIGURA 6


Perfil de disolución de toltrazurilo de suspensión oral de Toltrazurilo 50 mg/ml en HCl 0,1 M + tween 20 al 3,5%, paletas, 50 rpm
% disuelto
120
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
20
tiempo (min)