



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) СКОРРЕКТИРОВАННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Примечание: библиография отражает состояние при переиздании

(21), (22) Заявка: **2001116096/15, 29.10.1999**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.10.1999(30) Приоритет: **10.11.1998 DE 19855758.2**(43) Дата публикации заявки: **20.03.2003**(45) Опубликовано: **20.06.2004**Опубликовано на CD-ROM:
MIMOSA RFD 2004/006 MRFD2004006(15) Информация о коррекции:
Версия коррекции № 1 (**W1 C2**)(48) Коррекция опубликована:
27.02.2006 Бюл. № 6/2006(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **DE 19546249 A1, 19.06.1997. EP**
0350733 A2, 17.01.1990. RU 2058977 C1,
27.04.1996. RU 2073673 C1, 20.02.1997.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **13.06.2001**(86) Заявка РСТ:
EP 99/08230 (29.10.1999)(87) Публикация РСТ:
WO 00/27398 (18.05.2000)Адрес для переписки:
103064, Москва, ул. Казакова, 16, НИИР
Канцелярия "Патентные поверенные Квашнин,
Сапельников и партнеры", пат.пов. В.П.
Квашнину

(72) Автор(ы):

БОШЕ Патрик (DE),
МАЛЕР Ханс Фридрих (DE),
ВАЙЗЕМАHN Клаус (DE)

(73) Патентообладатель(и):

БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

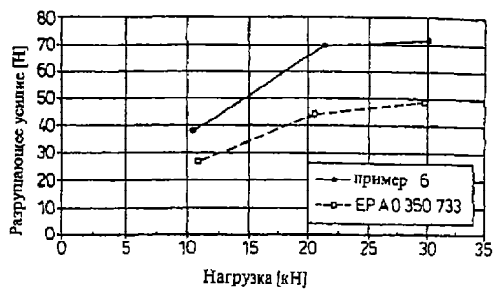
(74) Патентный поверенный:

Квашнин Валерий Павлович**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ МОКСИФЛОКСАЦИНА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и касается фармацевтического препарата для орального применения, содержащего моксифлоксацин или его соль и/или гидрат, минимум одно сухое связующее, минимум одно вспомогательное средство, способствующее

распаду, минимум одно смазывающее средство и от 2,5 до 25% лактозы. Препарат предназначен для борьбы с бактериальными инфекциями у людей и животных и обладает высокой твердостью и хорошими свойствами высвобождения. 8 з.п. ф-лы, 3 ил.



Фиг. 1

RU 2 2 3 0 5 5 5 С 9

RU 2 2 3 0 5 5 5 С 9



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/4709 (2006.01)**A61K 31/706** (2006.01)**A61K 9/20** (2006.01)**A61K 9/28** (2006.01)**A61P 31/04** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

Note: Bibliography reflects the latest situation

(21), (22) Application: **2001116096/15, 29.10.1999**(24) Effective date for property rights: **29.10.1999**(30) Priority: **10.11.1998 DE 19855758.2**(43) Application published: **20.03.2003**(45) Date of publication: **20.06.2004**

Published on CD-ROM:

MIMOSA RFD 2004/006 MRFD2004006

(15) Correction information:

Corrected version no **1 (W1 C2)**

(48) Corrigendum issued on:

27.02.2006 Bull. 6/2006(85) Commencement of national phase: **13.06.2001**

(86) PCT application:

EP 99/08230 (29.10.1999)

(87) PCT publication:

WO 00/27398 (18.05.2000)

Mail address:

**103064, Moskva, ul. Kazakova, 16, NIIR
Kantsel'arija "Patentnye poverennye
Kvashnin, Sapel'nikov i partnery", pat.pov.
V.P. Kvashninu**

(72) Inventor(s):

**BOShe Patrik (DE),
MALER Khans Fridrikh (DE),
VAJZEMANN Klaus (DE)**

(73) Proprietor(s):

BAJER AKTsiENGEZEL'Shaft (DE)

(74) Representative:

Kvashnin Valerij Pavlovich**(54) MOXIFLOXACIN PHARMACEUTICAL PREPARATION**

(57) Abstract:

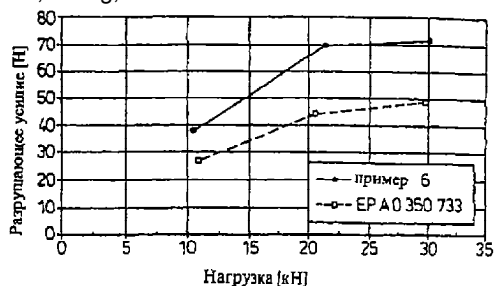
FIELD: medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to a pharmaceutical preparation for oral using comprising moxifloxacin or its salt, and/or hydrate, at least one binding agent, at least one accessory agent promoting to degradation, at least one lubricating agent and from 2.5% to 25% of lactose. The preparation is designated for control of bacterial infections in humans and animals and it exhibits high hardness and good release properties.

EFFECT: valuable pharmaceutical properties of

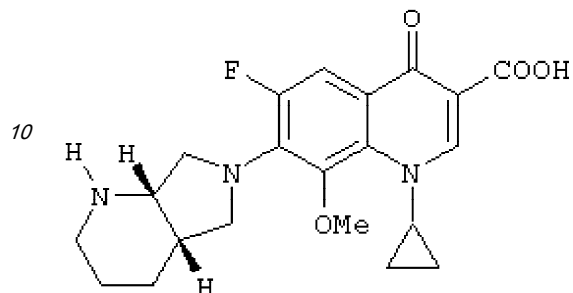
preparation.

9 cl, 3 dwg, 6 ex

**Фиг. 1**

Данное изобретение касается фармацевтического препарата для орального применения, содержащего моксифлоксацин, его соль и/или гидрат, а также лактозу, способа его получения и его применения для борьбы с бактериальными инфекциями у людей или животных.

5 Моксифлоксацин (INN - Международное непатентуемое название) - это антибиотик следующей формулы:



15 1-циклопропил-7-([S,S]-2,8-дизабикло[4,3,0]нон-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолон карбоновая кислота.

20 Это высокоэффективное противoinфекционное средство, которое впервые описано в европейской заявке на патент EP-A-0350733. EP-A-0350733 описывает фармацевтический препарат, включающий активное вещество, микрокристаллическую целлюлозу, кукурузный крахмал, поли-(1-винил)-2-пирролидон (нерастворимый), высокодисперсный диоксид кремния и стеарат магния.

25 В европейской заявке на патент EP-A-0230881 описаны фармацевтические препараты ципрофлоксацина, при этом речь также идет об антибиотике из класса хинолонкарбоновых кислот. Описанная там лекарственная форма ципрофлоксацина соответствует лекарственной форме, описанной в EP-A-350733. В случае применения известной в соответствии с уровнем техники лекарственной формы для моксифлоксацина можно получить таблетки неожиданно высокой твердости и механической прочности, например, при изготовлении таблеток для блистерной упаковки, которые обладают также улучшенным высвобождением при достаточно высокой заданной твердости. Авторы настоящего изобретения ставили перед собой задачу получить фармацевтическую форму для производства таблеток с достаточной твердостью и соответственно механической прочностью, которые в то же время обладают отличными свойствами высвобождения.

35 Изобретатели неожиданно установили, что указанная задача может быть решена фармацевтической формой, содержащей лактозу в определенном массовом количестве.

40 Объектом данного изобретения является фармацевтический препарат для орального применения, содержащий моксифлоксацин, минимум одно сухое связующее, минимум одно вспомогательное средство, способствующее распаду (дезинтегратор), и необязательно смазывающее средство, при этом указанный препарат содержит 2,5-25% лактозы (все указанные % являются весовыми процентами по отношению к весу всего фармацевтического препарата).

Объектом изобретения является также способ изготовления таблеток, которые содержат такие препараты.

45 В соответствии с изобретением в случае фармацевтического препарата речь идет о препарате для орального применения.

Соли моксифлоксацина включают, например, кислотно-аддитивные соли, соли соляной кислоты, серной кислоты, уксусной кислоты, молочной кислоты и так далее, а также соли с основаниями, такими как гидроксид натрия, гидроксид калия и так далее, и/или их гидраты, как например, особенно предпочтительный в соответствии с изобретением моксифлоксацин-гидрохлорид и соответственно его моногидрат.

50 Описываемая в настоящем изобретении форма включает предпочтительно от 50 до 85%, особенно предпочтительно от 60 до 80%, моксифлоксацина или его соли и/или гидрата.

Единичная доза фармацевтического препарата содержит в основном от 50 до 800 мг

моксифлоксацина, предпочтительно от 100 до 600 мг, особенно предпочтительно от 200 до 400 мг.

5 Применение лактозы в указанном в настоящем изобретении количестве неожиданно приводит к тому, что таблетки, полученные из описываемого в настоящем изобретении фармацевтического препарата, обладают превосходной твердостью и механической прочностью и одновременно отличными свойствами высвобождения. Следующее преимущество фармацевтического препарата данного изобретения заключается в том, что он пригоден для простой грануляции, причем можно использовать как микронизированное, так и немикронизированное активное вещество, и в обоих случаях можно получить

10 биоэквивалентные фармацевтические формы.
Для решения поставленной в настоящем изобретении задачи фармацевтический препарат содержит от 2,5% до 25% лактозы, предпочтительно от 5 до 20% лактозы и особенно предпочтительно от 7,5 до 16% лактозы. Предпочтительно использовать в соответствии с изобретением обычный моногидрат лактозы.

15 В соответствии с изобретением фармацевтический препарат содержит минимум одно сухое связующее, выбираемое из группы: микрокристаллическая целлюлоза, волокнистая целлюлоза, фосфат кальция и маннит. Особенно предпочтительно использовать в соответствии с изобретением микрокристаллическую целлюлозу. Она имеется в продаже под названием Avicel® (авицелл). Фармацевтический препарат содержит желательно от 5 до 30%, предпочтительно от 6,9 до 30%, особенно предпочтительно от 12 до 25% сухого связующего.

В соответствии с изобретением фармацевтический препарат содержит минимум одно вспомогательное средство, способствующее распаду, выбираемое к примеру, из группы: крахмал, оклейстеризованный крахмал, гликолят крахмала, поперечно-сшитый

25 поливинилпирролидон и натрийкарбоксиметилцеллюлоза (натрий кроскармелоза). В соответствии с изобретением особенно предпочтительно использовать натрий кроскармелозу. Целесообразно, чтобы фармацевтический препарат содержал от 1 до 10%, предпочтительно от 1,5 до 8%, особенно предпочтительно от 2 до 6% вспомогательного средства, способствующего распаду.

30 Фармацевтический препарат настоящего изобретения содержит минимум одно смазывающее средство, которое выбирается из группы жирных кислот и их солей. В соответствии с изобретением особенно предпочтительно использовать стеарат магния. Смазывающее средство целесообразно использовать в количестве 0,3 до 2,0%, особенно предпочтительно от 0,4 до 1,5% и более всего предпочтительно от 0,5 до 1%.

35 Особенно предпочтительно фармацевтический препарат настоящего изобретения содержит:

от 60 до 70% моксифлоксацина или его соли и/или гидрата,
от 7,5 до 16% лактозы,
от 2 до 6% натрий кроскармелозы,
40 от 0,5 до 1,1% стеарата магния, а также
до 30% микрокристаллической целлюлозы.

Фармацевтический препарат настоящего изобретения можно получать путем мокрой грануляции моксифлоксацина, его соли и/или гидрата, минимум одного сухого связующего и лактозы, затем полученный гранулят смешивают минимум с одним вспомогательным

45 средством, способствующим распаду, и минимум с одним смазывающим средством и, при необходимости, таблетуют и лакируют.

При гранулировании используют принцип скоростной грануляции. Грануляцию можно осуществлять с водой без добавления склеивающего средства.

50 Фармацевтический препарат данного изобретения особенно предпочтительно применяют в форме таблетки, которая может быть покрыта лаком. (Как уже упоминалось выше, приводимые в описании заявки веса относятся к весу всего фармацевтического препарата без веса имеющегося лакового покрытия). В качестве лакирующего средства могут использоваться обычные для фармацевтической промышленности лаки, как,

например, на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) и/или полиэтиленгликоля различного молекулярного веса. Лакирующее средство может также содержать обыкновенные пигменты, как, например, диоксид титана или красный оксид железа.

5 Фармацевтический препарат настоящего изобретения предпочтительно используется для лечения или предотвращения бактериальных инфекций у людей или животных.

Примеры

Пример 1

Таблетки, содержащие 50 мг моксифлоксацина в качестве активного вещества, содержание активного вещества около 66% (в расчете на таблетки, не покрытые лаком), мг:

10

Моксифлоксацин гидрохлорид, микронизированный	54,6
Микрокристаллическая целлюлоза	17,0
Лактоза	8,5
Натрий кроскармелоза	2,0
Стеарат магния	0,6
Лак (ГПМЦ)	3,2

15

Пример 2

Таблетки, содержащие 50 мг моксифлоксацина в качестве активного вещества, содержание активного вещества около 80% (в расчете на таблетки, не покрытые лаком), мг:

20

Моксифлоксацин гидрохлорид, микронизированный	54,6
Микрокристаллическая целлюлоза	7,1
Лактоза	3,55
Натрий кроскармелоза	2,7
Стеарат магния	0,4

25

Пример 3

Таблетки, содержащие 50 мг моксифлоксацина в качестве активного вещества, содержание активного вещества около 65% (в расчете на нелакированные таблетки), мг:

30

Моксифлоксацин гидрохлорид, микронизированный	54,6
Микрокристаллическая целлюлоза	12,8
Лактоза	12,5
Натрий кроскармелоза	3,4
Стеарат магния	0,5

35

Пример 4

Таблетка, содержащая 200 мг моксифлоксацина в виде микронизированного активного вещества, мг:

40

Моксифлоксацин гидрохлорид, микронизированный	218,4
Микрокристаллическая целлюлоза	68,0
Лактоза	34,0
Натрий кроскармелоза	8,0
Стеарат магния	2,4
Лак (ГПМЦ)	9,0

45

Пример 5

Таблетка, содержащая 400 мг моксифлоксацина в виде микронизированного активного вещества, мг:

50

Моксифлоксацин гидрохлорид, микронизированный	436,8
Микрокристаллическая целлюлоза	136,0
Лактоза	68,0
Натрий кроскармелоза	16,0
Стеарат магния	4,8
Лак (ГПМЦ)	14,0

Пример 6

Таблетка, содержащая 400 мг моксифлоксацина в виде немикронизированного активного вещества, мг:

	Моксифлоксацин гидрохлорид, микронизированный	436,8
5	Микрокристаллическая целлюлоза	136,0
	Лактоза	68,0
	Натрий кроскармеллоза	32,0
	Стеарат магния	6,0
	Лак (ГПМЦ)	21,0

10 На фиг.1 приведено сравнение механической прочности таблеток согласно примеру 6 и лекарственной формы согласно европейской заявке на патент EP-A-0350733 (страница 53).

На фиг.2 приведено сравнение высвобождения моксифлоксацин гидрохлорида из таблеток согласно примеру 6 и лекарственной формы согласно европейской заявке на патент EP-A-0350733.

15 Все таблетки получены в одинаковых лабораторных условиях гранулирования и таблетирования.

Фиг.1 показывает отчетливо улучшенную твердость таблетки согласно настоящему изобретению. При этом скорость высвобождения активного вещества из таблетки настоящего изобретения выше, что показано на фиг.2.

20 На фиг.3 приведены кривые уровня активного вещества в крови для таблеток согласно примеру 5 и примеру 6.

При сравнении таблеток согласно примеру 5 (микронизированный моксифлоксацин гидрохлорид) с таблетками согласно примеру 6 (немикронизированный моксифлоксацин гидрохлорид) относительно их биоэквивалентности обнаружено неожиданное преимущество фармацевтической формы согласно настоящему изобретению, заключающееся в том, что вопреки отчетливо разным размерам частиц активного вещества обе формы имеют одинаковые кривые крови. Таким образом, при изготовлении фармацевтических форм настоящего изобретения не требуется стадия микронизирования, что позволяет избежать соответствующих издержек.

30

Формула изобретения

1. Фармацевтический препарат для орального применения, содержащий моксифлоксацин или его соль и/или гидрат, минимум одно сухое связующее, минимум одно вспомогательное средство, способствующее распаду, и минимум одно смазывающее средство, отличающийся тем, что препарат содержит от 2,5 до 25% лактозы.

35 2. Фармацевтический препарат для орального применения по п.1, отличающийся тем, что единичная доза препарата содержит от 50 до 800 мг моксифлоксацина или его соли и/или гидрата.

40 3. Фармацевтический препарат для орального применения по п.1 или 2, отличающийся тем, что сухим связующим является микрокристаллическая целлюлоза.

4. Фармацевтический препарат для орального применения по одному из пп.1-3, отличающийся тем, что вспомогательным средством, способствующим распаду, является натрий кроскармеллоза.

45 5. Фармацевтический препарат для орального применения по одному из пп.1-4, отличающийся тем, что смазывающим средством является стеарат магния.

6. Фармацевтический препарат для орального применения по одному из пп.1-5, отличающийся тем, что он содержит от 60 до 76% моксифлоксацина или его соли и/или гидрата, от 7,5 до 16% лактозы, от 2 до 6% кроскармеллозы натрия, от 0,5 до 1,1% стеарата магния и до 30% микрокристаллической целлюлозы.

50 7. Фармацевтический препарат для орального применения по одному из пп.1-6, отличающийся тем, что он представляет собой таблетку, состоящую из ядра и нанесенного на него лакового покрытия, при этом ядро включает ингредиенты препарата.

8. Фармацевтический препарат для орального применения по одному из пп.1-7, отличающийся тем, что он содержит гидрохлорид моксифлоксацина.

9. Фармацевтический препарат для орального применения по пп.1-8 для борьбы с бактериальными заболеваниями у людей или животных.

5

10

15

20

25

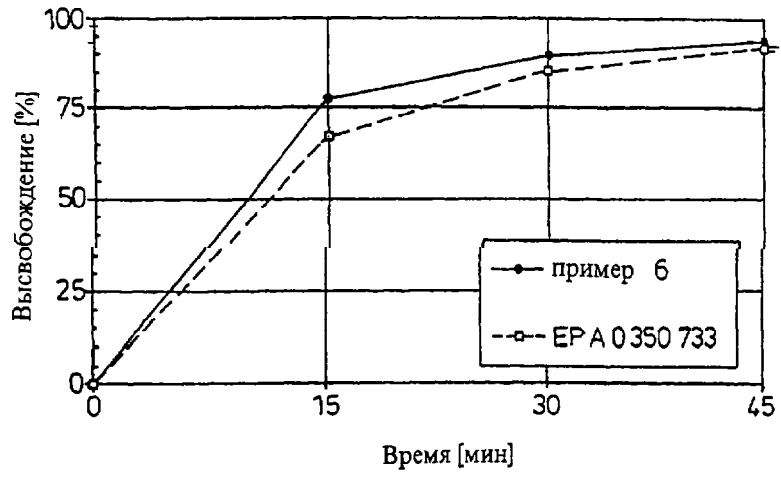
30

35

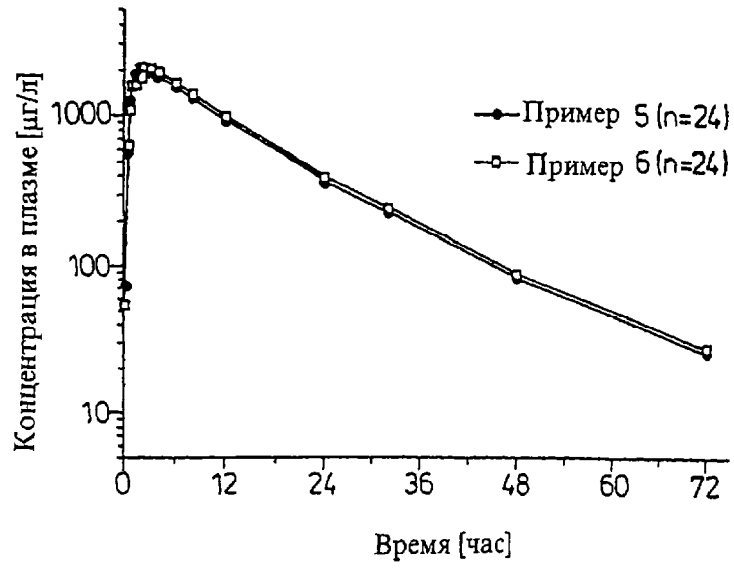
40

45

50



Фиг. 2



Фиг. 3