



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **96-02223**

(22) Data de depozit: 25.11.1996

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: 30.03.2005 BOPI nr. 3/2005

(30) Prioritate:

12.12.1995 DE 19546249.1

(73) Titular:

• BAYER HEALTHCARE AG, D-51368,
LEVERKUSEN, DE

(72) Inventatori:

• GRUNENBERG ALFONS,
GNEISENAUSTRASSE NR.15,
DORMAGEN, DE;

• BOSCHE PATRICK, SCHLINGHOFENER
STRASSE NR.36, ODENTHAL, DE

(74) Mandatar:

ROMINVENT S.A.,
STR. ERMIL PANGRATTI NR.35,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, RO

(56) Documente din stadiul tehnicii:

EP 0230274, 0342649, 0591808, 0629621,
0241206, 0603887, 0643058.

(54) **MONOHIDRAT DE CDCH, PROCEDEU PENTRU
PREPARAREA SA ȘI COMPOZIȚII FARMACEUTICE
CARE ÎL CONȚIN**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la monohidrat al clorhidratului acidului 1-ciclopropil-(7-[S,S]-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]on-8-il)-6-fluor-1,4-dihidro-6-metoxi-4-oxo-3-chinolincarb-oxilic (CDCH), la un procedeu pentru prepararea sa și

la compoziții farmaceutice, care conțin acest monohidrat, drept compus activ.

Revendicări: 10

Figuri: 8

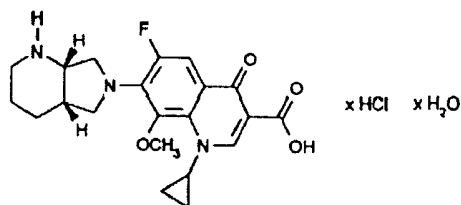


1 Prezenta invenție se referă la monohidrat al clorhidratului acidului 1-ciclopropil-7-[S,S]-
2,8-diazabicyclo-[4.3.0]non-8-il)-6-fluor-1,4-dihidro-6-metoxi-4-oxo-3-chinolinocarboxilic (CDCH),
3 la un procedeu pentru prepararea sa, la compoziții farmaceutice care conțin această compus și
la utilizarea sa ca agent antimicrobian.

5 CDCH este o substanță chemoterapeutică pentru oameni și animale, care are un spec-
7 tru larg de acțiuni antibacteriene. Compusul activ poate fi, de asemenea, utilizat și la conserva-
rea materialelor. CDCH prezintă o toxicitate redusă și este eficient în special împotriva Ente-
9 robacteriaceelor și mai ales împotriva tulpinilor rezistente la antibiotice: *S. aureus*, *Ps.*
aeruginosa, *Enterococcus faecalis* și *E. coli*. CDCH și prepararea sa ca betaină este descrisă
în EP-A-550903 și EP-A-591808.

11 Până în prezent singura modificare cristalină cunoscută era o formă anhidră a CDCH.
13 Dar această modificare cristalină nu este pe deplin satisfăcătoare pentru prepararea diferitelor
forme de medicament. CDCH este higroscopic și absoarbe apă în condiții nefavorabile de depo-
15 zitare și în timpul prelucrării farmaceutice a compusului activ pentru obținerea diverselor forme
de medicament. Acest lucru înrăutățește acuratețea dozării și calitatea preparărilor. Schimbările
17 ulterioare în structura cristalină a formei anhidre, atunci când CDCH este depozitat în suspensii
apoase sau la umiditatea ambiantă, constituie motivul instabilității fizice a CDCH. De aceea,
19 este de mare importanță să se utilizeze o formă cristalină care să fie cât mai stabilă posibil,
pentru prepararea formelor de medicament conținând CDCH.

Prezenta invenție se referă la monohidratul de CDCH cu formula



27 și prezintă un maxim caracteristic la 168,1 ppm în spectrul ^{13}C -NRM și o bandă la $2\theta = 26,7$
în difractograma de raze X.

29 Un alt obiect al invenției este un procedeu pentru prepararea monohidratului de CDCH
31 prin tratarea CDCH anhidru cu o cantitate de apă care este cel puțin suficientă pentru ameste-
care completă și hidratare, până când conținutul stoichiometric de apă de cristalizare este ab-
33 sorbit și transformarea cristalelor este completă, cristalele de monohidrat astfel obținute sunt
separate și apa absorbită prezentă este eliminată.

35 Invenția se referă la medicamente sau compoziții farmaceutice care conțin modificarea
cristalină a CDCH, precum și la utilizarea compusului la fabricarea de medicamente.

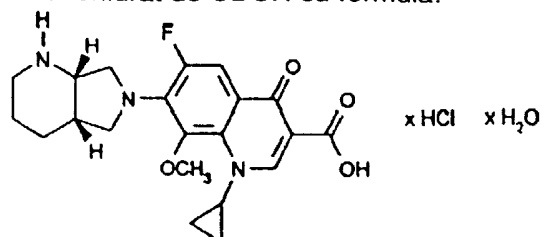
37 Prin aplicarea invenției se obțin avantaje care decurg din obținerea unei forme cristaline
nehigroscopice, a monohidratului de CDCH, cu curgere liberă îmbunătățită, stabilitate mărită
39 la depozitare în condiții de umiditate ridicată și cu posibilități de dozare mai exactă la prepararea
medicamentului.

41 În urma studiilor, s-a găsit că CDCH poate fi transformat într-o nouă modificare cristalină
conținând apă, care se remarcă printr-o stabilitate mărită, mai ales la depozitarea în condiții de
43 umiditate ridicată, în comparație cu forma anhidră cunoscută, și care este deosebit de adecvată
pentru fabricarea de preparate farmaceutice stabile.

45 În timpul preparării monohidratului în medii apoase, compusul activ cristalizează sub
formă de ace, care devin complet lipsite de luci. În mod surprinzător, cristalele obișnuite pot
47 fi modificate într-o manieră controlată, în anumite condiții de cristalizare. Prismele astfel formate
reprezintă o formă preferată de realizare a prezentei invenții, deoarece nu-și pierd strălucirea
și prezintă o curgere liberă în mod semnificativ mai mare decât monohidratul sub formă de ace.
49 Aceasta are avantaje considerabile la prepararea formelor de medicament. Prin utilizarea unui
compus activ nehigroscopic, care curge liber, este de așteptat o acuratețe satisfăcătoare de
51 dozare în timpul preparării medicamentelor, care mărește siguranța și de aceea, reduce la mi-
nim riscul pacientului.

RO 119782 B1

Invenția se referă la monohidrat de CDCH cu formula:



și la un procedeu pentru prepararea sa, care constă în tratamentul CDCH anhidru, cristalin, cu o cantitate de apă suficientă pentru amestecarea completă și pentru formarea monohidratului la temperaturi sub 80°C, până când conținutul stoichiometric de apă de cristalizare este absorbit și transformarea cristalelor este completă și cristalele astfel obținute sunt separate și uscate la greutatea constantă a monohidratului pentru a elimina apa adsorbită, prezentă.

Pentru a evita formarea formei anhidre, umiditatea în timpul uscării ar trebui să nu fie mai mică de 30% umiditate relativă. Monohidratul cristalizează sub formă de ace din mediile conținând apă cu un conținut de apă mai mare de 10%.

Forma preferată de monohidrat care cristalizează sub formă de prisme poate fi obținută prin suspendarea CDCH anhidru, cristalin în amestecuri etanol/apă, de preferință, în special în etanol/apă cu un conținut maxim de 10% apă, prin amestecarea completă a conținutului solid cu cantitatea de apă adăugată, asigurată până când conținutul necesar de apă de cristalizare este absorbit și transformarea cristalelor este completă, de exemplu, prin agitarea suspensiei sau basculare, turbionare, rotirea vasului de reacție sau alte asemenea. Dacă conținutul de apă în amestecul etanol/apă este de maximum 10%, monohidratul cristalizează sub formă de prisme.

Cu condiția ca apa să fie în cantitate suficientă pentru formarea unui monohidrat stoichiometric și pentru amestecarea completă a cantității de CDCH utilizată cu apa, se poate folosi orice cantitate de apă pentru formarea monohidratului sub formă de ace, deoarece absorbția de apă de cristalizare, care are loc împreună cu transformarea cristalelor, încetează cu formarea monohidratului și de altfel nu se mai formează alți hidrați. Cantitatea de apă este în mod adecvat limitată, astfel încât, deși poate avea loc o amestecare completă, să nu apară pierderi prin solubilizare sau o solubilizare redusă. Prepararea monohidratului este realizată, de preferință, la temperatura camerei, dar mai poate fi realizată și la temperatură mai ridicată, de exemplu la 30°C până la 60°C, sau la o temperatură scăzută, de exemplu la 5°C până la 20°C. Prepararea monohidratului din forma anhidră mai are loc cu succes la umidități mai mari de 30% umiditate relativă. Totuși, acest procedeu nu este potrivit pentru prepararea monohidratului preferat, care cristalizează sub formă de prisme.

Cristalele de monohidrat se separă din solventul în exces prin metode obișnuite, de exemplu prin filtrare, decantare, centrifugare și alte asemenea. Cristalele de monohidrat care au fost separate se usucă în mod avantajos la temperatura camerei sau la temperaturi ridicate până la 50°C, la umidități de cel puțin 30% umiditate relativă.

Monohidratul CDCH, conform invenției, are un spectru caracteristic IR (fig.1) care prezintă benzi caracteristice de absorbție a apei de cristalizare în zona vibrațiilor de valență ale OH (3600-3100 cm⁻¹), care sunt absente la modificarea cristalină anhidră. El mai diferă de CDCH anhidru în alte intervale de frecvență, astfel încât se poate trage concluzia unei dispoziții complet diferite a moleculelor în rețelele cristaline ale celor două modificări.

Determinarea conținutului de apă confirmă prezența unui monohidrat stoichiometric de CDCH. Pierderea de greutate termogravimetrică determinată pe câteva probe de monohidrat este de 1 mol de apă (3,9%, fig.2). Termograma monohidratului (fig.3), înregistrată cu ajutorul DSC (Analiza Calorimetrică Diferențială) la presiune atmosferică indică, în acord cu măsurătorile termogravimetrice, punerea în libertate a apei printr-un maxim endotermic larg, care indică rearanjarea rețelei cristaline a monohidratului analizat, disocierea dintre CDCH și apă, și

entalpia de vaporizare a apei de cristalizare eliberate. Difractograma cu raze X și ¹³C-RMN, spectrele Raman și FIR ale formelor anhidre și a monohidratului arată diferențe caracteristice (fig.4-7, tabele 2-5); astfel, de exemplu, spectrul ¹³C-RMN are un maxim caracteristic la 168,1 ppm și difractograma cu raze X are o linie la $2\theta = 26,7$.

Termogramele DSC și TGA au fost obținute utilizând termoanalizoare (DSC 7 și TGA 7) de la Perkin-Elmer. Difractogramele cu raze X au fost înregistrate cu un difractometru de transmisie Stoe. Spectrele IR, FIR și Raman au fost înregistrate cu spectrometre Fourier-IR IFS 66 (IR), IFS 66v (FIR) și IFS 88 (Raman) de la Bruker. Spectrele ¹³C-solid RMN au fost înregistrate cu un Bruker MSL 300. Fotografiiile microscopice au fost realizate cu un microscop Laborlux S de la Leitz.

În timpul depozitării, monohidratul CDCH conform invenției prezintă o stabilitate fizică mai ridicată decât în cazul modificării cristaline anhidră și este, de aceea, adecvat pentru prepararea diferitelor forme de medicament. Monohidratul, care cristalizează sub formă de prisme, mai conferă CDCH-ului proprietăți excelente de percolare și de curgere, care sunt de un real avantaj la prepararea de formulări farmaceutice (fig.8). De asemenea, invenția se mai referă la formulări lichide și solide, farmaceutice, care cuprind monohidratul CDCH conform invenției, cum ar fi, de exemplu, suspensii, emulsii, tablete, tablete acoperite cu un strat de acoperire, miezuri de tablete, supozitoare, capsule de gelatină dură și moale și alte asemenea. Suspensiile apoase și tabletele pentru administrare orală cuprind, de preferință, monohidratul conform invenției, deosebit de preferabil, sub formă de cristale prismatice.

CDCH poate fi prezent în aceste formulări farmaceutice ca unic compus activ sau poate fi combinat cu alte substanțe active din punct de vedere antibacterian.

Formulările farmaceutice pot cuprinde monohidratul CDCH conform invenției, singur sau în combinație cu alte câteva substanțe active, sau poate fi formulat împreună cu substanțe auxiliare sau cu aditivi utilizați în mod obișnuit în farmacie, cum ar fi lianți pentru tablete, umpluturi, conservanți, agenți de dezintegrare a tabletelor, agenți de reglare a curgerii, plastifianți, agenți de umectare, agenți de dispersare, emulgatori, solvenți, aromatizanți și alte substanțe asemănătoare, pentru a da formele de prezentare pentru administrarea orală, paranterală sau rectală.

Formulările farmaceutice sunt preparate în mod în sine cunoscut, de exemplu, prin amestecare, agitare, suspendare, dispersare, emulsionare și alte asemenea, a compuşilor activi cu sau a substanțelor farmaceutice auxiliare și prelucrarea componentelor în forme de prezentare adecvate farmaceutic pentru administrarea orală, parenterală sau rectală.

Prepararea CDCH cristalin (ace, prisme)

Exemplul 1 (prisme). 1 g de CDCH anhidru se dizolvă în 150 ml de etanol absolut și soluția se filtrează. Soluția este tratată la cald la 60°C până când solventul se evaporă complet. Cristalele care precipită sunt uscate la temperatura camerei/ umiditate ambiantă.

Exemplul 2 (prisme). 0,1 g de CDCH anhidru se dizolvă în 10 ml de etanol (10% conținut de apă). Soluția este tratată la cald, la 60°C până când solventul se evaporă complet. Cristalele care precipită sunt uscate la temperatura camerei/umiditate ambiantă.

Exemplul 3 (prisme). 4 g de CDCH anhidru se dizolvă în 300 ml de etanol (96%). Solventul este distilat într-un evaporator rotativ la 60°C sub presiune de 120 mbar. Cristalele se usucă într-o cameră de uscare sub vid la o presiune sub 80 mbar la 105°C timp de 2 h și apoi sunt expuse la umiditatea ambiantă.

Exemplul 4 (ace). 0,3 g de CDCH anhidru se dizolvă în 6 ml de apă : etanol (1:1). Soluția este tratată la cald, la 70°C până când solventul se evaporă complet.

Cristalele care precipită sunt uscate la temperatura camerei în vid și apoi sunt lăsate peste noapte la temperatura camerei și la o umiditate relativă de 85%.

Exemplul 5 (ace). 0,1 g de CDCH anhidru se dizolvă în 5 ml de metanol. Soluția este lăsată la temperatura camerei până când solventul se evaporă complet. Cristalele sunt uscate în vid la temperatura camerei și apoi lăsate să stea peste noapte la temperatura camerei la o umiditate relativă de 85%.

RO 119782 B1

Exemplul 6 (ace). 0,1 g de CDCH anhidru se dizolvă în 5 ml de apă. Soluția este lăsată să stea la temperatura camerei până când solventul se evaporă complet. Cristalele se usucă la temperatura camerei în vid apoi sunt lăsate peste noapte la temperatura camerei la o umiditate relativă de 85%. 1
3

Exemplul 7. 25,1 g de CDCH monohidrat (prisme), 3,3 g de Avicel PH 101 și 1,7 g de amidon de porumb se amestecă cu un amestecător cu forfecare puternică și apoi se granulează cu 13 g de apă. După răzuire (4 mm), granulele sunt uscate într-un pat mini-fluidizat (temperatura aerului alimentat 80°C) și se sitează pe o sită de 0,8 mm. Amestecarea care urmează se realizează cu 0,19 g de Ac-Di-Sol și 0,01 g de stearat de magneziu. Amestecul este apoi presat într-o mașină de tabletare cu un singur poanson (formatul tabletei 5,5 r9 , greutatea tabletei 68,5 mg). 5
7
9
11

Exemplul 8. 196,6 g de CDCH monohidrat (ace) micronizat se amestecă cu 88 g de Avicel într-un amestecător cu forfecare puternică (amestec de pulbere). Se dizolvă 3,6 g de PVP 25 în 97,2 g de apă (lichid de granulare). Amestecul de pulbere este granulat cu lichidul de granulare. După răzuire (3 mm), granulele se usucă într-un uscător (aerul de alimentare la temperatura de 90°C) și se sitează pe o sită de 1 mm. Amestecarea care urmează este efectuată cu 1,8 g de Ac-Di-Sol și 0,1 g de stearat de magneziu. Amestecul este apoi presat pe o presă rotativă (format de tabletă 5,5 r9, greutatea tabletei 83,4 mg) 13
15
17

Tabelul 1 19

Spectroscopie IR

Forma anhidră [cm ⁻¹]	Hidrat [cm ⁻¹]	
722	722	21
804	804	23
834	835	25
938	875	27
957	938	29
994	994	31
1048	1045	33
1186	1082	35
1319	1163	37
1354	1184	39
1372	1319	41
1453	1352	43
1513	1372	45
1622	1394	47
1709	1432	49
2427	1456	51
2524	1517	
2700	1624	
2929	1709	
3469	2427	
3527	2456	
	2524	
	2634	
	2925	
	2698	
	2745	
	2893	
	2925	
	3472	
	3530	

Difractometrie cu raze X

1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
31
33
35
37
39
41
43
45

Forma anhidră	Hidrat
5,8	5,8
8,6	8,5
10,3	10,1
11,6	11,6
13,6	13,4
14,5	14,5
15,0	14,8
15,8	15,6
17,3	17,0
17,5	17,2
18,3	17,4
18,9	17,4
19,3	17,9
19,6	18,6
20,6	19,1
21,5	19,6
22,5	20,4
22,8	21,1
23,0	21,8
23,8	22,7
24,2	23,0
24,7	23,6
25,0	24,1
26,3	24,5
27,0	26,5
27,4	26,7
27,8	27,0
28,2	27,0
29,4	27,5
29,7	27,8
30,0	28,5
30,3	28,9
31,3	29,2
31,8	29,7
34,5	31,4
35,3	31,9
37,1	32,3
	32,6
	34,2
	35,1
	35,5
	36,8
	37,5

RO 119782 B1

Tabelul 3

Spectroscopie ^{13}C -RMN în stare solidă

Forma anhidră [ppm]	Hidrat [ppm]	
8,5	7,7	1
12,3	8,3	3
14,1	9,0	5
18,2	10,8	7
20,0	12,1	9
22,8	18,2	11
35,2	19,8	13
39,7	22,9	15
46,5	34,9	17
49,5	40,2	19
52,3	47,0	21
55,9	49,5	23
59,2	50,1	25
62,6	52,6	27
65,8	55,9	29
105,4	56,8	31
108,1	59,4	33
116,9	64,1	35
117,5	66,8	
134,7	105,0	
136,0	107,1	
137,3	116,3	
140,1	117,4	
142,6	135,2	
150,1	136,1	
152,6	137,4	
165,3	140,8	
166,0	143,5	
175,5	149,3	
	150,9	
	168,1	
	175,5	

Spectroscopie RAMAN

1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
31
33
35
37

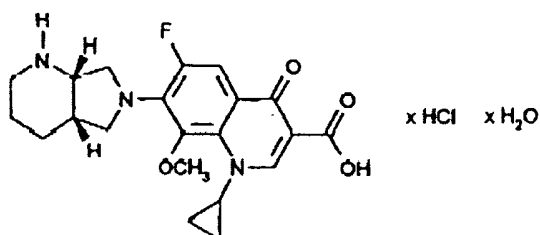
Formă anhidră [cm ⁻¹]	Hidrat [cm ⁻¹]
110	109
147	148
243	243
278	278
388	309
425	425
496	496
543	543
723	724
833	833
964	962
1031	1031
1191	1191
1267	1305
1305	1321
1320	1352
1354	1376
1376	1433
1433	1490
1491	1554
2891	1619
2922	1711
2957	2835
2991	2888
3020	2923
3054	2942
3069	2958
3082	2977
3088	2990
3110	3019
	3056
	3069
	3089
	3106

Spectroscopie FIR

Formă anhidră [cm ⁻¹]	Hidrat [cm ⁻¹]
137	95
165	111
187	139
219	145
230	163
248	185
279	220
289	230
311	277
342	313
370	340
386	369
396	388
412	399
423	412
436	423
456	436
474	459
494	476
	494

Revendicări

1. Monohidrat de CDCH cu formula:



caracterizat prin aceea că prezintă un maxim caracteristic la 168,1 ppm în spectrul ¹³C-NRM și o bandă la $2\theta = 26,7$ în difractograma de raze X.

2. Monohidrat de CDCH conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că este sub formă de cristale prismatice.

3. Procedeu pentru prepararea monohidratului de CDCH definit în revendicarea 1, caracterizat prin aceea că CDCH anhidru este tratat cu o cantitate de apă care este cel puțin suficientă pentru amestecare completă și hidratare până când conținutul stoichiometric de apă de cristalizare este absorbit și transformarea cristalelor este completă, cristalele de monohidrat astfel obținute sunt separate și apa absorbită prezentă este eliminată.

1 4. Procedeu conform revendicării 3, **caracterizat prin aceea că** o suspensie de CDCH
3 anhidru se agită în medii apoase, până când hidratarea și transformarea cristalelor este
completă.

5 5. Procedeu conform revendicării 3, **caracterizat prin aceea că**, pentru prepararea mo-
7 nohidratului sub formă de prisme, CDCH anhidru sau monohidratul de CDCH sub formă acicu-
lară se dizolvă în medii care au un conținut de apă suficient din punct de vedere stoechiometric,
dar este limitat la 10%, și solventul este apoi eliminat.

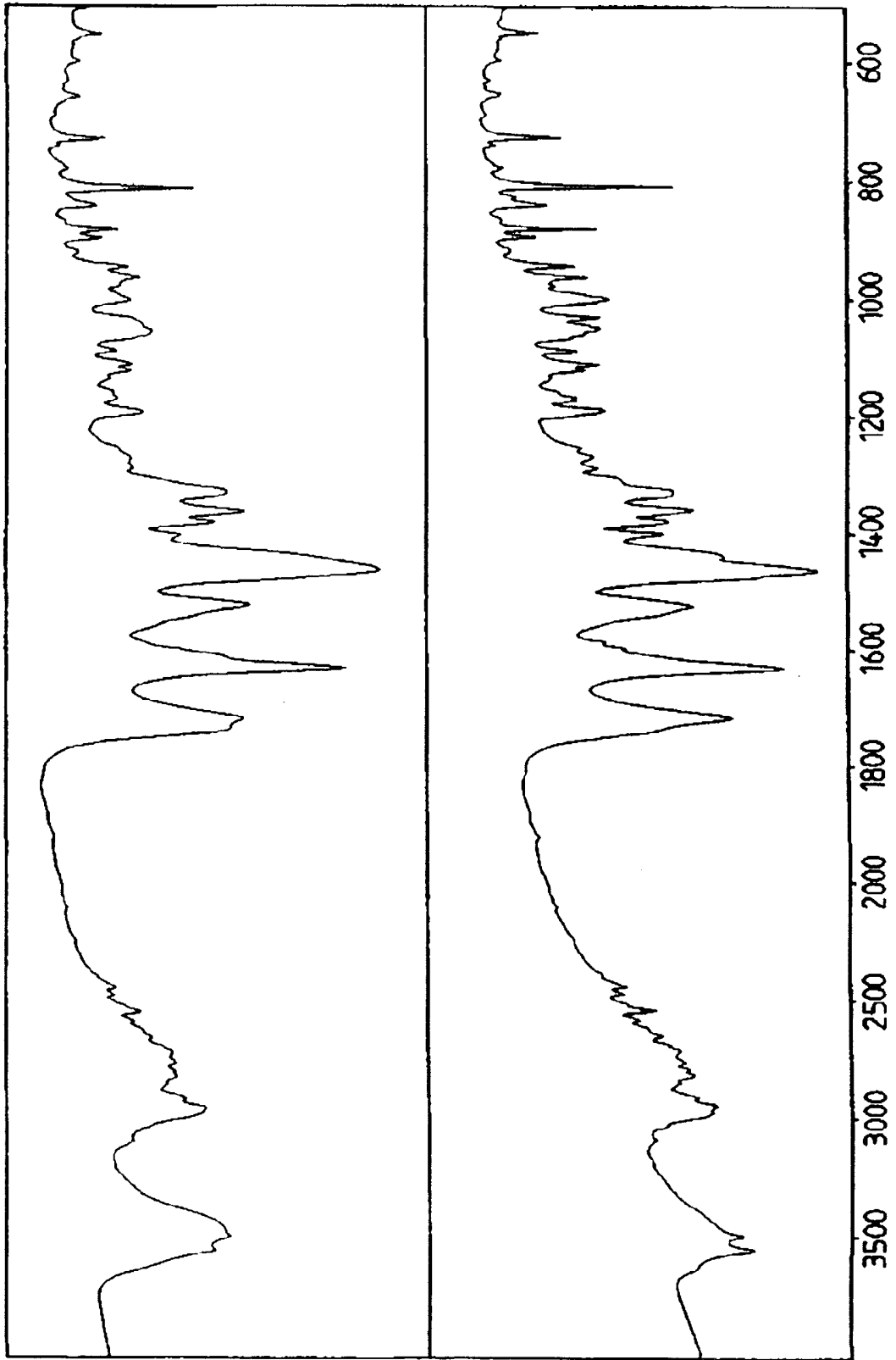
9 6. Procedeu conform revendicării 3, **caracterizat prin aceea că** CDCH anhidru este ex-
pus la umiditate până când cristalele sunt transformate în mod cantitativ.

11 7. Medicamente **caracterizate prin aceea că** acestea conțin compuși conform revendi-
cărilor 1 și 2, și cel puțin o substanță auxiliară sau un aditiv acceptabil farmaceutic.

13 8. Compoziții antibacteriene, **caracterizate prin aceea că** acestea conțin compuși con-
form revendicării 1 și 2.

15 9. Monohidrat de CDCH conform revendicării 1 sau 2, pentru utilizare ca medicament.

10. Utilizare de compuși conform revendicărilor 1 și 2, la fabricarea de medicamente.



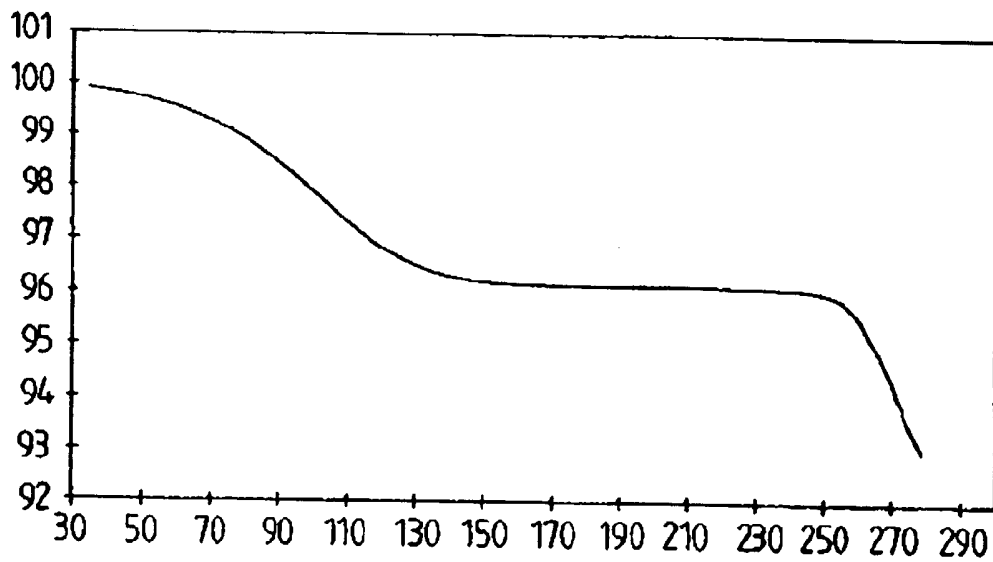
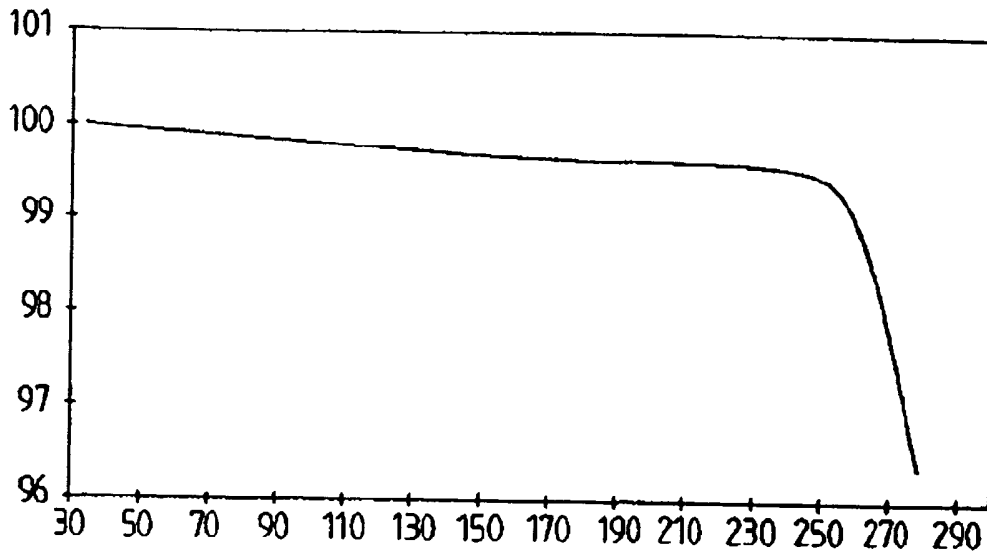


Fig. 2

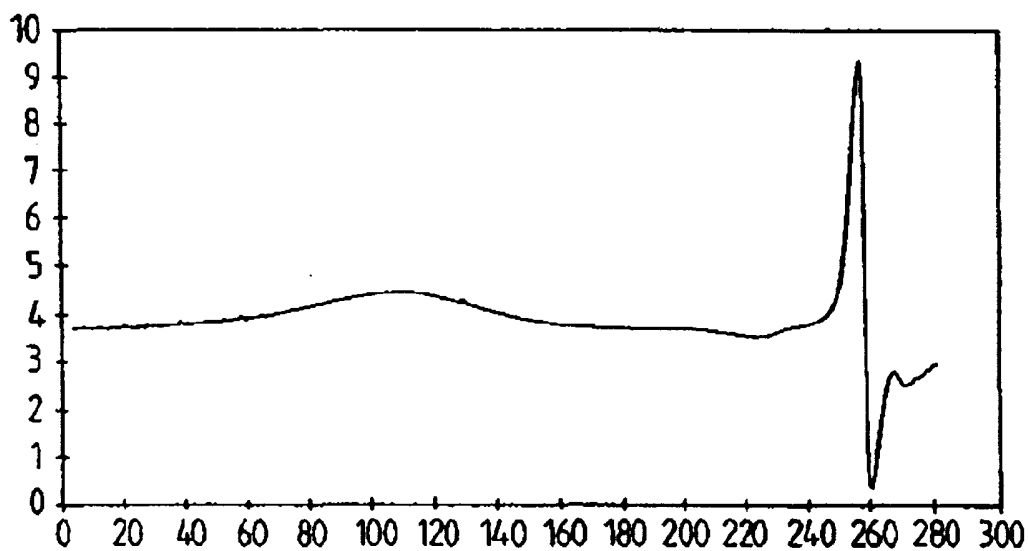
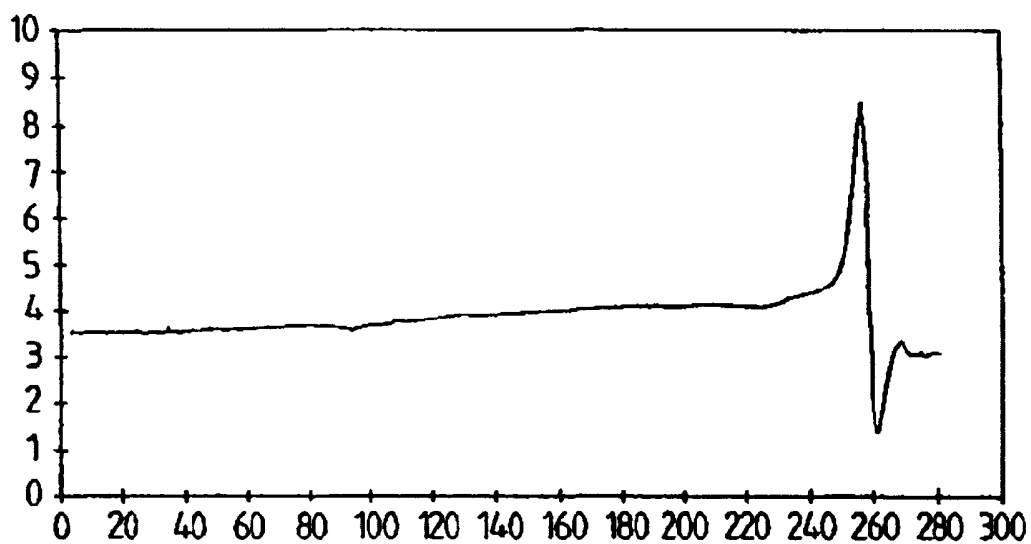


Fig. 3

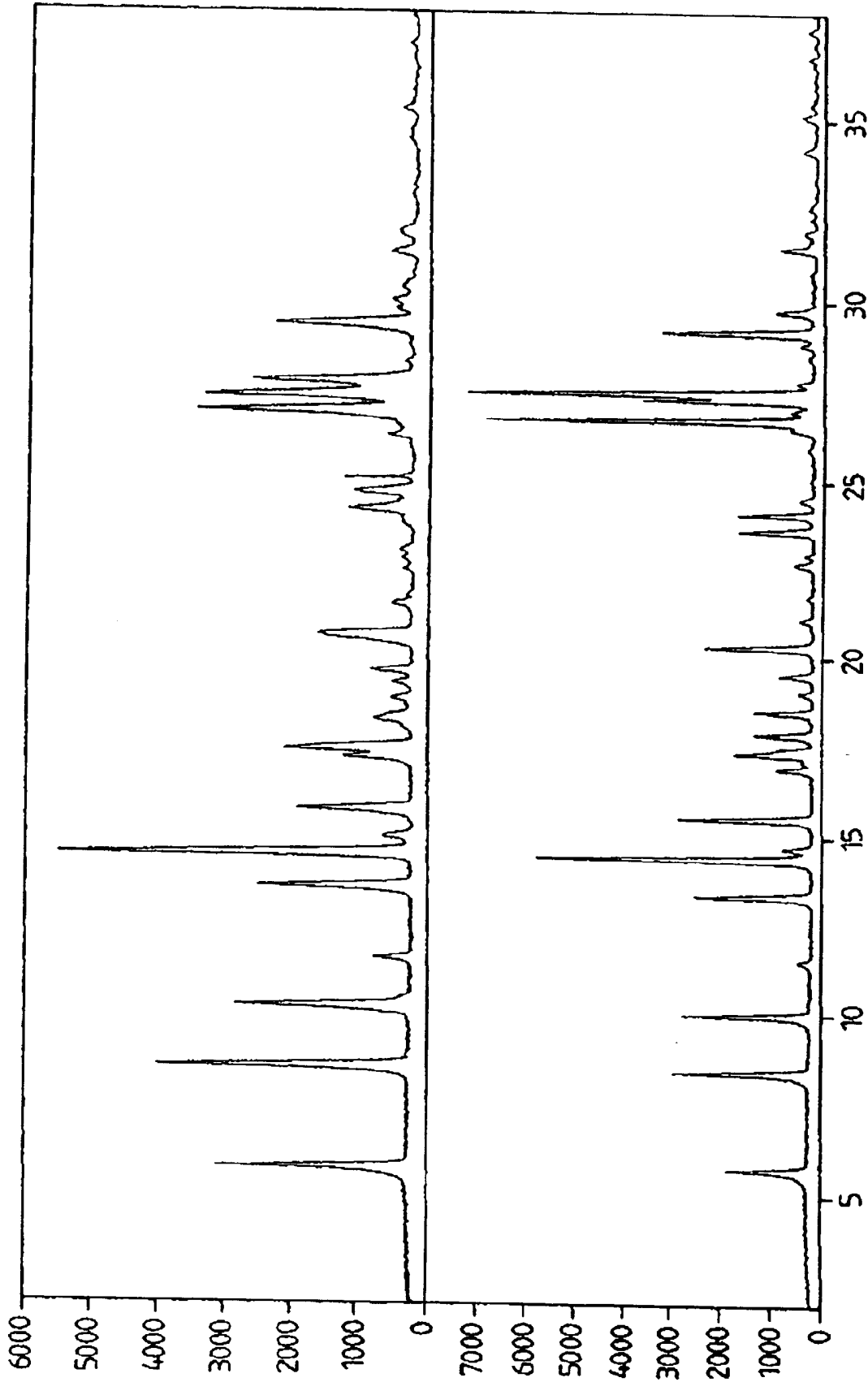


Fig. 4

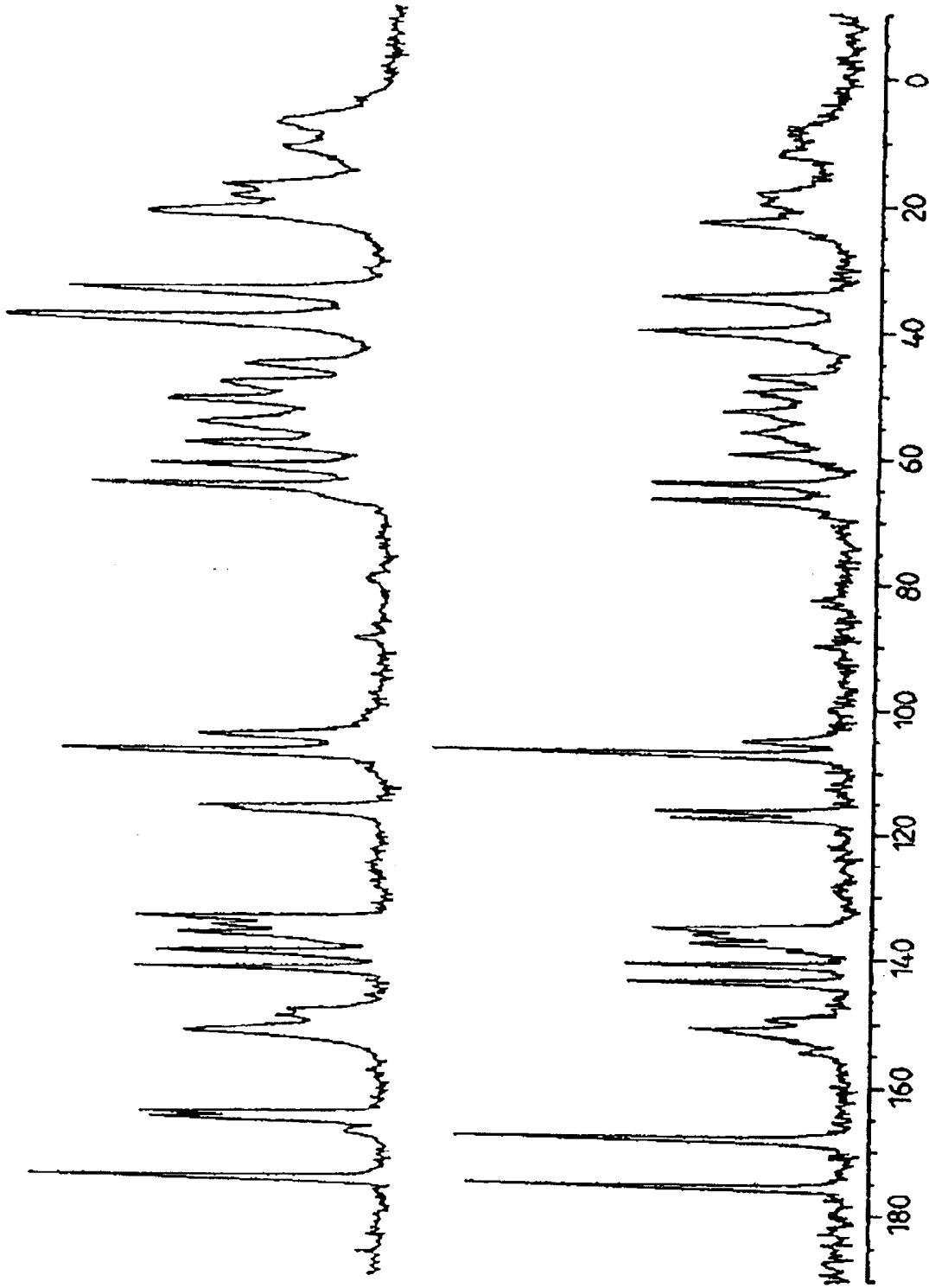
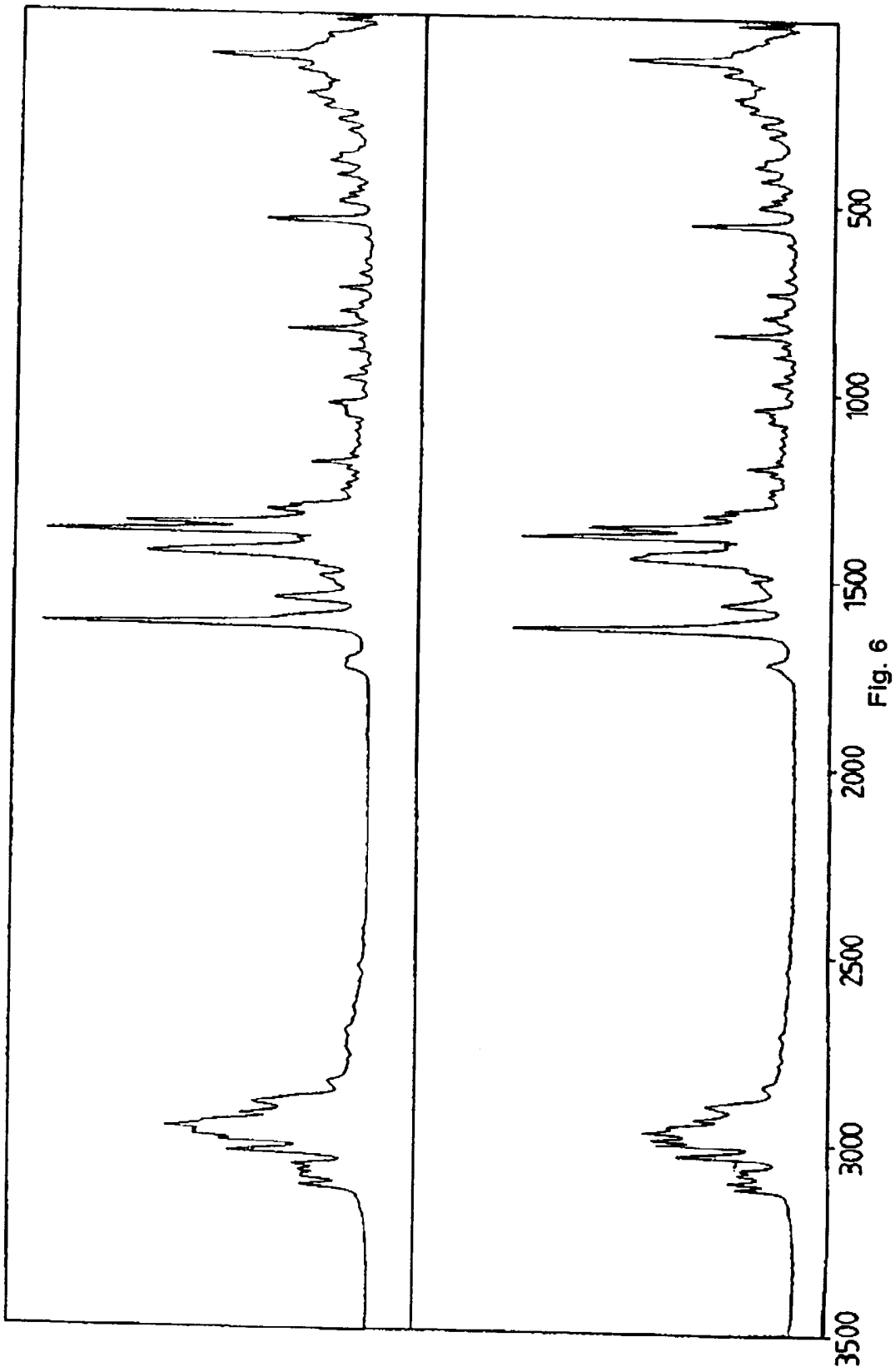


Fig. 5



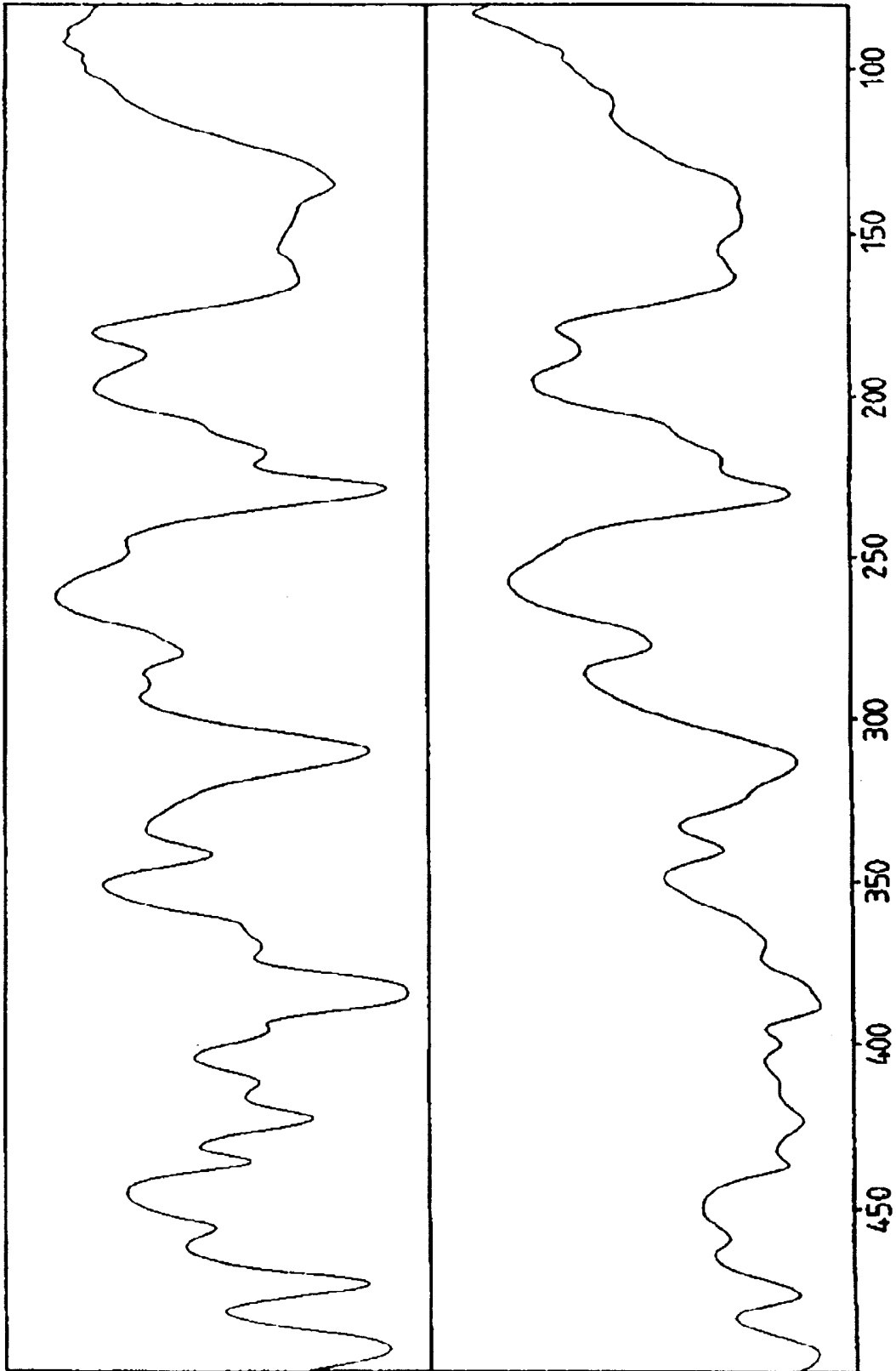


Fig. 7

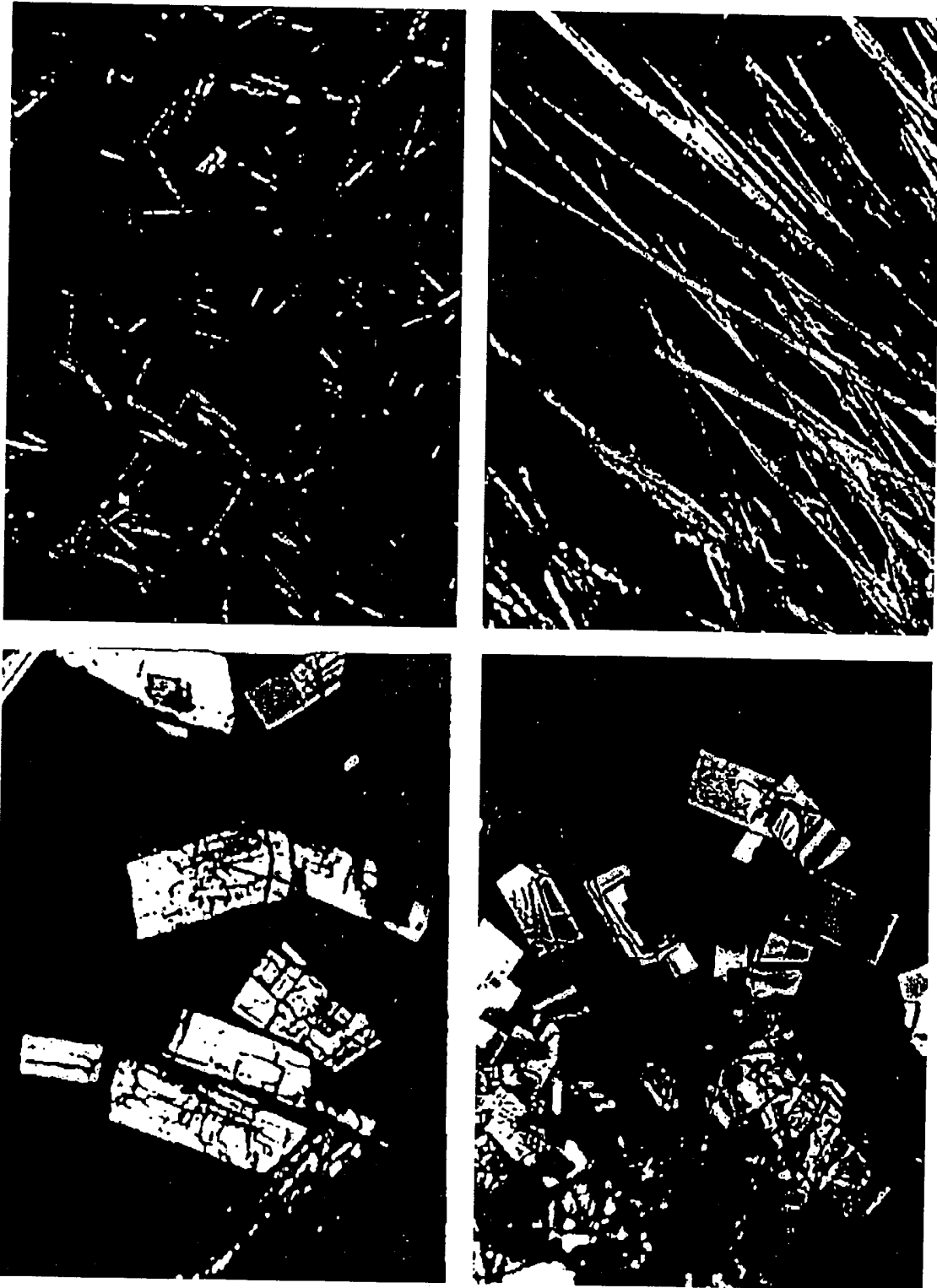


Fig. 8



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci