



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 303 768**

② Número de solicitud: 200602303

⑤ Int. Cl.:  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/4709** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **08.09.2006**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.2008**

Fecha de la concesión: **07.05.2009**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **05.06.2009**

⑯ Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**05.06.2009**

⑰ Titular/es: **QUÍMICA SINTÉTICA, S.A.**  
**Gran Vía de Carles III, 98 - 7è Edifici Trade**  
**08028 Barcelona, ES**

⑱ Inventor/es: **Palomo Nicolau, Francisco y**  
**Villasante Prieto, Javier**

⑳ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

㉑ Título: **Nueva forma cristalina de moxifloxacino clorhidrato.**

㉒ Resumen:

Nueva forma cristalina de moxifloxacino clorhidrato. La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina estable de moxifloxacino clorhidrato, al procedimiento de su preparación y a su uso en la preparación de composiciones farmacéuticas.

Se proporciona un procedimiento que comprende disolver moxifloxacino clorhidrato crudo en una mezcla de metanol/agua mediante calentamiento a la temperatura de reflujo; añadir acetona y se lleva la disolución a una temperatura comprendida entre 40 y 45°C; enfriar la disolución hasta una temperatura comprendida entre 15 y 25°C; separar los cristales formados por filtración; lavar y secar el producto obtenido hasta peso constante.

ES 2 303 768 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

**DESCRIPCIÓN**

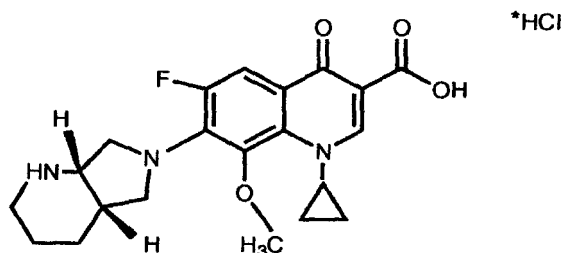
Nueva forma cristalina de moxifloxacino clorhidrato.

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina estable de moxifloxacino clorhidrato, al procedimiento de su preparación y a su uso en la preparación de composiciones farmacéuticas.

**10 Antecedentes de la invención**

El moxifloxacino clorhidrato es la denominación común internacional del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]-4-oxo-3-quinolin carboxílico clorhidrato de Fórmula (I), de aplicación en medicina y utilizado como agente antibacteriano.



El moxifloxacino racémico fue descrito por primera vez en la patente europea EP 350.733-B y en la solicitud europea EP-A-550.903 se describe específicamente moxifloxacino, producto de configuración (S,S).

En la patente europea EP-780.390-B se describe un polimorfo del monohidrato de moxifloxacino clorhidrato con un diagrama de difracción de Rayos X característico. Posteriormente, en la solicitud internacional WO 04/091619-A1 se describe una nueva forma cristalina de moxifloxacino clorhidrato anhidro y en la solicitud internacional WO 05/054240-A1 se describen otras dos nuevas formas cristalinas de moxifloxacino clorhidrato.

La estabilidad de una sustancia farmacéuticamente activa es importante en las composiciones farmacéuticas para determinar el tiempo de conservación del medicamento. Por ello, la sustancia farmacéuticamente activa usada para preparar composiciones farmacéuticas debe ser lo más estable posible para garantizar su estabilidad en almacenamiento de larga duración bajo diversas condiciones ambientales. Ha de tenerse en cuenta que cualquier cambio relativo al estado sólido de una composición farmacéutica, que sea capaz de mejorar su estabilidad física proporciona una ventaja significativa con respecto a formas menos estables del medicamento.

De este modo, la finalidad de la invención es proporcionar una nueva forma cristalina del compuesto moxifloxacino clorhidrato que tenga propiedades físicas constantes.

**45 Descripción resumida de la invención**

La presente invención tiene por objeto proporcionar una nueva forma polimórfica de moxifloxacino clorhidrato estable.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de dicha forma polimórfica.

Es también objeto de la presente invención proporcionar composiciones farmacéuticas que comprendan la nueva forma polimórfica objeto de la invención.

**Breve descripción de las figuras**

La Figura 1 muestra el diagrama de difracción de Rayos X sobre polvo para la nueva forma cristalina objeto de la invención.

La Figura 2 muestra el espectro de infrarrojo de la nueva forma cristalina objeto de la invención.

**Descripción detallada de la invención**

De acuerdo a uno de los objetos de la presente invención, se ha descubierto sorprendentemente una nueva forma cristalina de moxifloxacino clorhidrato estable y adecuada para su utilización como principio activo en composiciones farmacéuticas.

## ES 2 303 768 B1

La nueva forma cristalina de moxifloxacino clorhidrato, objeto de la invención se estabiliza en forma de sesquihidrato.

5 Por otra parte, la nueva forma cristalina de moxifloxacino clorhidrato, objeto de la invención, se caracteriza por el diagrama de difracción de Rayos X en polvo de la figura 1 teniendo picos característicos a los ángulos  $2\theta$  de  $8,1 \pm 0,2$ ,  $9,8 \pm 0,2$ ,  $15,2 \pm 0,2$ ,  $17,7 \pm 0,2$  y  $22,6 \pm 0,2$ .

10 Asimismo, la nueva forma cristalina de moxifloxacino clorhidrato, objeto de la invención, presenta un espectro infrarrojo que contiene picos característicos mostrados en la tabla 2.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la obtención de la nueva forma cristalina de moxifloxacino clorhidrato que comprende las siguientes etapas:

- 15 i) se disuelve moxifloxacino clorhidrato crudo en una mezcla de metanol/agua mediante calentamiento a la temperatura de reflujo;
- ii) se añade acetona y se lleva la disolución a una temperatura comprendida entre 40 y 45°C;
- 20 iii) a continuación, se enfría la disolución hasta una temperatura comprendida entre 15 y 25°C;
- iv) se separan los cristales formados por filtración;
- v) se lava y se seca el producto obtenido hasta peso constante.

25 El moxifloxacino clorhidrato crudo empleado como producto de partida se obtiene mediante el procedimiento descrito en el ejemplo preparativo que se expone más adelante. La disolución de moxifloxacino clorhidrato crudo se realiza, preferiblemente, en mezclas de metanol/agua 1,5:1 (vol/vol), preferiblemente 1:1 (vol/vol) y se prepara, preferiblemente, empleando hasta 10, preferiblemente entre 7-8, volúmenes de la mezcla metanol/agua por cada unidad de peso de moxifloxacino clorhidrato.

30 Una vez disuelto el moxifloxacino clorhidrato crudo a la temperatura de reflujo, se añade acetona y la disolución se lleva a una temperatura comprendida entre 40°C y 45°C y se mantiene en esas condiciones hasta la precipitación del producto y, después, se enfría a una temperatura comprendida entre 15°C y 25°C. El enfriamiento se lleva a cabo mediante refrigeración con agua fría y se mantiene durante al menos 1 hora.

35 El sólido obtenido se separa por filtración y se lava con una mezcla de acetona/metanol/agua. Posteriormente, el sólido húmedo se seca en una estufa con vacío, preferiblemente, a 40°C hasta peso constante.

40 La nueva forma cristalina de moxifloxacino clorhidrato obtenida es una forma sesquihidrato estable durante un tiempo prolongado que la hace adecuada para su distribución y almacenamiento. Estas características hacen que la nueva forma polimórfica sea adecuada en el desarrollo de un producto farmacéutico.

45 Todavía otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda la forma cristalina de moxifloxacino clorhidrato de acuerdo con el primer objeto de la invención junto con uno o más excipientes u otros agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables.

Para el registro del diagrama de difracción de Rayos X en polvo se ha utilizado un difractómetro con las siguientes características:

50 XPERT PRO de PANALYTICAL

Tubo de Cobre, a 40KV y 40 mA.

55 Detector X CELERATOR

Barrido angular de 2-45°

60 Monocromador de grafito. Rendija automática

Interpretación automática con el software HIGH SCORE.

65 En la Tabla 1 que sigue se exponen los espacios d interplanares y las intensidades relativas que caracterizan la nueva forma cristalina de moxifloxacino clorhidrato.

# ES 2 303 768 B1

TABLA I

*Picos de difracción de Rayos X*

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

<b>Pos. [°2<math>\theta</math>]</b>	<b>d-espac. [Å]</b>	<b>Int.Rel. [%]</b>
2,1057	41,95561	3,67
4,0331	21,90907	0,29
6,3818	13,85004	5,59
7,1306	12,39722	0,64
8,0684	10,95832	100,00
8,4831	10,42356	1,99
9,7838	9,04052	34,05
12,1209	7,30209	5,04
12,7844	6,92458	1,21
13,2592	6,67765	1,93
15,2018	5,82843	10,40
16,2398	5,45814	4,91
16,7621	5,28923	0,84
17,6948	5,01249	16,33
18,3785	4,82752	1,29
19,6221	4,52429	3,68
20,0879	4,42043	6,52
20,3668	4,36052	3,98
21,9074	4,05724	5,15
22,5879	3,93651	9,44
23,2963	3,81838	3,26
24,3926	3,64921	2,20
26,1194	3,41173	2,70
26,7363	3,33440	3,65
27,1523	3,28425	3,24
27,7782	3,21166	4,27
28,1621	3,16874	2,32
28,9063	3,08884	2,50
29,9788	2,98073	4,27

ES 2 303 768 B1

5	30,6998	2,91235	2,36
	32,7077	2,73801	2,67
	33,1680	2,70105	0,91
	34,1510	2,62553	0,66
10	35,8275	2,50642	1,44
	36,9508	2,43276	1,59
	37,8844	2,37494	1,56
15	38,9883	2,31020	1,00
	39,6818	2,27141	1,01
	40,6942	2,21721	1,00
20	43,1031	2,09697	0,92

25 El espectro de infrarrojo se obtuvo en KBr utilizando un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum One FT-IR. En la tabla 2 que sigue se proporcionan las absorbancias de infrarrojo para la forma cristalina de la invención.

30 TABLA 2  
Picos de FT-IR

35	$\text{cm}^{-1}$	%T	$\text{cm}^{-1}$	%T	$\text{cm}^{-1}$	%T	$\text{cm}^{-1}$	%T	$\text{cm}^{-1}$	%T
	3699	66,58	1519	38,39	1174	59,29	972	47,65	744	70,94
	3397	37,95	1493	51,29	1164	55,21	922	66,93	724	60,20
40	3136	57,37	1456	20,13	1143	59,51	914	62,79	704	70,00
	2934	45,14	1387	51,79	1120	53,26	901	67,88	653	62,75
	2855	51,96	1375	37,01	1111	58,89	889	57,64	643	65,67
45	2680	47,92	1364	45,29	1103	55,69	883	63,80	589	59,91
	2566	52,07	1349	37,02	1095	60,16	878	57,51	556	62,27
	2531	50,03	1337	45,15	1088	55,77	852	69,90	548	58,80
50	1833	73,28	1326	37,58	1074	61,82	836	60,71	514	64,16
	1711	34,99	1287	55,72	1050	44,26	817	69,16	489	54,60
	1660	55,87	1277	50,91	1042	51,15	803	38,75		
55	1623	23,02	1217	62,61	1035	47,04	781	70,32		
	1562	55,76	1186	50,66	1012	61,58	765	65,08		

60 El siguiente ejemplo sirve para ilustrar un procedimiento para la preparación de la nueva forma cristalina de moxifloxacino clorhidrato que ha de ser considerado como una realización preferida sin que ello limite el alcance de protección definido por las reivindicaciones adjuntas.

65

## ES 2 303 768 B1

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

##### 5 *Obtención de la nueva forma cristalina de Moxifloxacino clorhidrato*

10 g de Moxifloxacino clorhidrato crudo se suspenden en una mezcla de 72,5 ml de alcohol metílico/agua (1:1; vol/vol). La mezcla se calienta a reflujo hasta disolución completa del producto y a continuación se adicionan lentamente 72,5 ml de acetona. La disolución resultante se lleva a  $T = 40-45^{\circ}\text{C}$  y se mantiene en esas condiciones hasta la precipitación del producto y después se enfría a  $T = 15-25^{\circ}\text{C}$  durante una hora. Posteriormente, se filtra la suspensión, el sólido se lava con 10 ml de una mezcla de acetona/alcohol metílico/agua (2:1:1; vol/vol/vol) y se seca a  $40^{\circ}\text{C}$  con vacío hasta peso constante. Se obtienen 6,28 g de Moxifloxacino clorhidrato forma cristalina.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

# ES 2 303 768 B1

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma cristalina de moxifloxacino clorhidrato **caracterizada** por un diagrama de difracción de Rayos-X con picos característicos a los ángulos  $2\theta$  de de  $8,1 \pm 0,2$ ,  $9,8 \pm 0,2$ ,  $15,2 \pm 0,2$ ,  $17,7 \pm 0,2$  y  $22,6 \pm 0,2$ .
2. Forma cristalina según la reivindicación 1, **caracterizada** por el hecho de que presenta el diagrama de difracción de Rayos-X de acuerdo con la Figura 1.
- 10 3. Forma cristalina según la reivindicación 1, **caracterizada** por el hecho de que presenta un espectro de infrarrojo que comprende bandas de absorción características de acuerdo con la tabla 2.
4. Forma cristalina según la reivindicación 1, **caracterizada** por el hecho de que presenta el mismo espectro de infrarrojo mostrado en la Figura 2.
- 15 5. Procedimiento para la preparación de una forma cristalina de moxifloxacino clorhidrato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende:
- 20 i) disolver moxifloxacino clorhidrato crudo en una mezcla de metanol/agua mediante calentamiento a la temperatura de reflujo;
  - ii) añadir acetona y llevar la disolución a una temperatura comprendida entre  $40$  y  $45^{\circ}\text{C}$ ;
  - 25 iii) enfriar hasta una temperatura comprendida entre  $15$  y  $25^{\circ}\text{C}$ ;
  - iv) separar los cristales formados por filtración;
  - v) lavar y secar el producto obtenido hasta peso constante.
- 30 6. Procedimiento según la reivindicación 5, donde en dicha etapa i) se disuelve moxifloxacino clorhidrato crudo empleando hasta 10 volúmenes de la mezcla metanol/agua por cada unidad de peso de moxifloxacino clorhidrato crudo.
- 35 7. Procedimiento según la reivindicación 6, donde se disuelve moxifloxacino clorhidrato crudo empleando entre 7-8 volúmenes de la mezcla metanol/agua por cada unidad de peso de moxifloxacino clorhidrato crudo.
8. Procedimiento según la reivindicación 5, donde en dicha etapa ii) el enfriamiento se mantiene durante al menos 1 hora.
- 40 9. Procedimiento según la reivindicación 5, donde en dicha etapa i), la disolución de moxifloxacino clorhidrato crudo se realiza en mezclas de metanol/agua 1,5:1 (vol/vol).
10. Procedimiento según la reivindicación 9, donde la disolución de moxifloxacino clorhidrato crudo se realiza en mezclas de metanol/agua 1:1 (vol/vol).
- 45 11. Composición farmacéutica **caracterizada** porque comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina de moxifloxacino clorhidrato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en asociación con al menos un diluyente inerte adecuado farmacéuticamente aceptable.

50

55

60

65

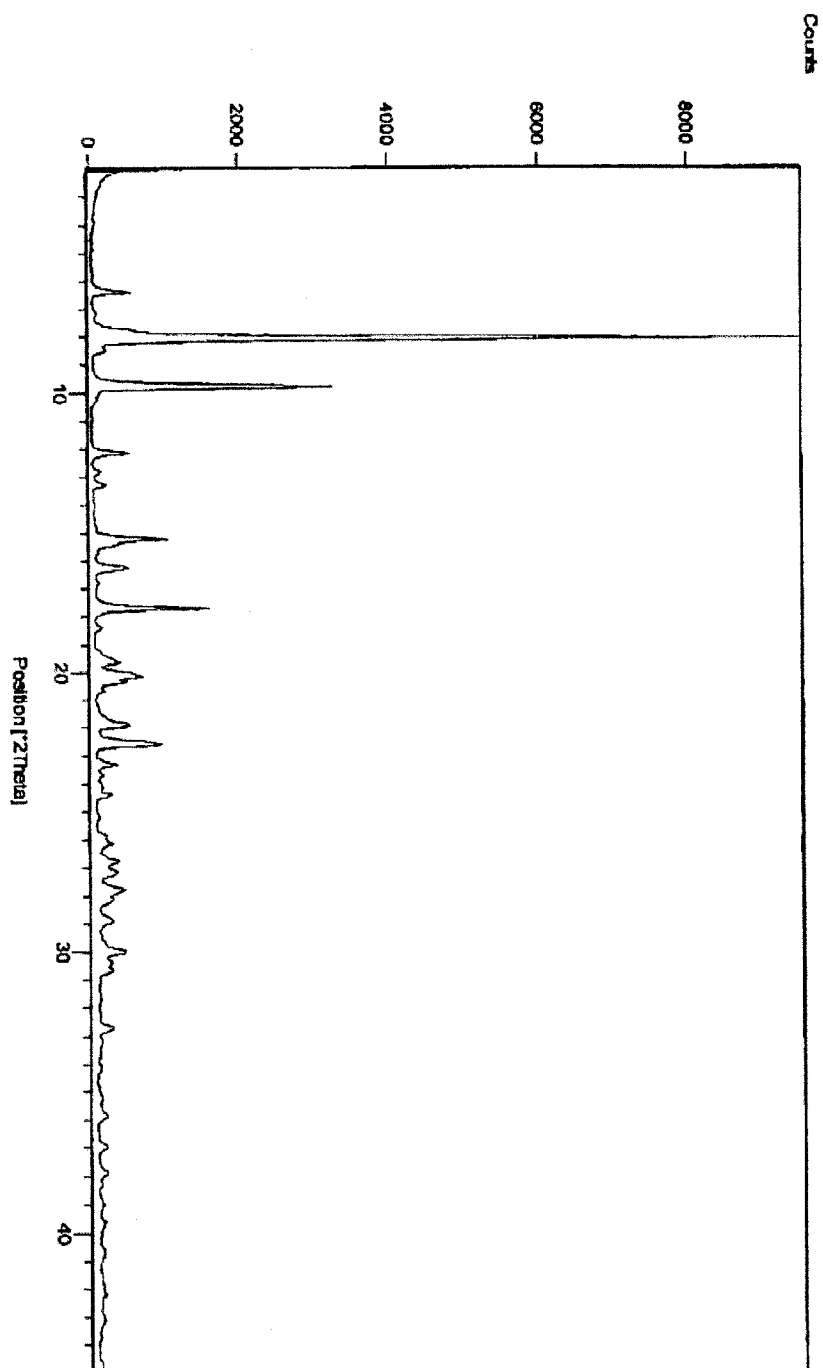


Figura 1

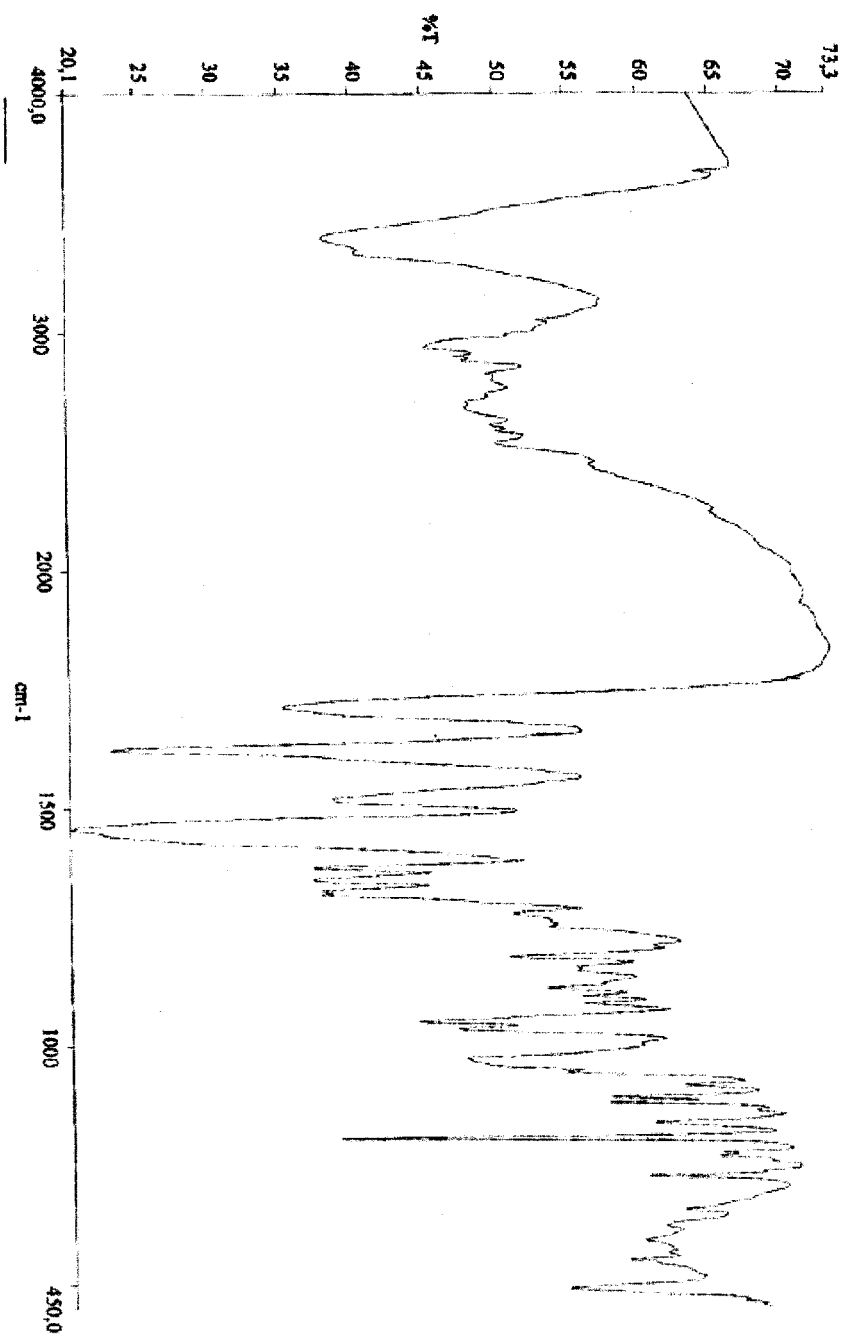


Figura 2



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 303 768

② Nº de solicitud: 200602303

③ Fecha de presentación de la solicitud: 08.09.2006

④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ES 2179910 T3 (BAYER AG) 01.02.2003, reivindicaciones 1,7; figuras 1,4; tabla 2.	1-4,11
X	WO 2005054240 A1 (CHEMI SPA) 16.06.2005, ejemplo 1; figuras 1,6; reivindicaciones.	1-11
E	WO 2006134491 A2 (AUROBINDO PHARMA LIMITED) 21.12.2006, reivindicaciones 1,2,18; tablas 1,2.	1-4,11
E	WO 2007010555 A2 (MSN LABORATORIES LIMITED) 25.01.2007, páginas 6,7; reivindicaciones 6,7.	1-4,11
E	WO 2007148137 A1 (GENERICS UK LTD) 27.12.2007, reivindicaciones 1,2,8.	1-4,11
A	WO 2005012285 A1 (MATRIX LABORATORIES LTD) 10.02.2005, reivindicación 6; figura 5; tabla 1.	1-4,11
A	WO 2004091619 A1 (DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED) 28.10.2004, figura 1; reivindicaciones.	1-4,11
A	RAVIKUMAR, K. & SRIDHAR, B. "Moxifloxacinium chloride-water-methanol (2/1/1), a novel antibacterial agent." Acta Crystallographica Section C, 2006, Volumen 62, páginas 0478-0482. Ver páginas 478 y 481.	1-4,11
A	WO 2004039804 A1 (RANBAXY LABORATORIES LIMITED) 13.05.2004, página 2, líneas 15-28; figura 4.	1-11

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

30.04.2008

Examinador

G. Esteban García

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/4709** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)