



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 288 811**

51 Int. Cl.:  
**C07J 43/00** (2006.01)  
**A61K 31/58** (2006.01)  
**A61P 21/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06803587 .2**  
96 Fecha de presentación : **13.09.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1828221**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **Bromuro de rocuronio puro.**

30 Prioridad: **13.09.2005 US 717122 P**  
**19.12.2005 US 752671 P**  
**20.12.2005 US 752435 P**  
**23.02.2006 US 776322 P**  
**21.03.2006 US 784746 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.04.2011**

73 Titular/es: **SICOR Inc.**  
**19 Hughes**  
**Irvine, California 92618, US**

72 Inventor/es: **Mendez, Juana, Araceli;**  
**De la Mora, Marco, A.;**  
**Guillen, Alejandro y**  
**Herrera, Hugo**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 288 811 T3

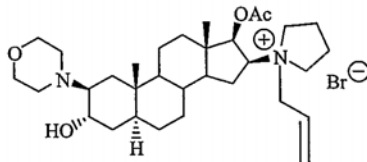
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

La invención comprende bromuro de rocuronio sustancialmente puro, el Compuesto I.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

5 El bromuro de 1-[17β-(acetiloxi)-3α-hidroxi-2β-(4-morfolinil)-5α-androstan-16β-il]-1-(2-propenil)pirrolidinio (bromuro de rocuronio, Compuesto I) presenta la estructura siguiente:

**I**

10 y una fórmula de  $C_{32}H_{53}BrN_2O_4$  y un peso molecular de 609,70. El bromuro de rocuronio se utiliza como un agente bloqueante neuromuscular no despolarizante, con un inicio entre rápido e producto intermedio, dependiendo de la dosis y de la duración promedio, y actúa compitiendo por los receptores colinérgicos en la placa motora terminal. Esta acción es antagonizada por los inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como la neostigmina y el edrofonio.

15 El bromuro de rocuronio está comercializado en Norteamérica con el nombre de ZEMURON<sup>R</sup> y en otros lugares con la denominación de ESMERON<sup>®</sup>. Se suministra como una solución estéril, no pirógena e isotónica que es transparente, entre incolora y amarillo-naranja, sólo para inyección intravenosa.

La preparación de bromuro de rocuronio se da a conocer en las patentes US n° 5.817.803 y n° 4.894.369, y en la publicación US n° 2005/0159398.

20 La patente US n° 4.894.369 da conocer la preparación de bromuro de rocuronio, que es purificado mediante cromatografía, seguido por cristalización a partir del diclorometano y el éter.

La publicación US n° 2005/0159398 da a conocer el bromuro de rocuronio preparado mediante un intermediario bis-acetilado, en el que el rocuronio, mediante HPLC, se obtiene con unos rendimientos de aproximadamente 87% y una pureza del área, del 98%.

25 Como cualquier compuesto sintético, la sal de bromuro de rocuronio puede contener compuestos extraños o impurezas de muchos orígenes posibles, tales como la degradación. Los compuestos extraños o impurezas pueden consistir en materias primas sin reaccionar, subproductos sintéticos, productos de reacciones secundarias, y/o productos de degradación. Las impurezas en la sal de bromuro de rocuronio, o cualquier principio farmacéutico activo (API) son indeseables y, en casos extremos, podrían incluso ser perjudiciales para un paciente que estuviera siendo tratado con formas de dosificación que contuvieran API.

30 Además de la estabilidad, que es un factor en la semivida biológica de los API, la pureza de los API obtenida durante los procedimientos comerciales de fabricación, constituye claramente una condición necesaria para la comercialización. Las impurezas que se introducen durante los procedimientos comerciales de fabricación, deben limitarse a cantidades muy pequeñas, resultando preferentemente sustancialmente inexistentes. Por ejemplo, la International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human USE (ICH Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients, de fecha 10 de noviembre de 2000), requiere que las impurezas del proceso se mantengan por debajo de límites que son fijados especificando la calidad de los materiales en bruto, controlando los parámetros del proceso, tales como temperatura, presión, tiempo, y

las proporciones estequiométricas, e incluyendo etapas de purificación, tales como cristalización, destilación, y extracción líquido-líquido, en el proceso de preparación.

5 La mezcla del producto de una reacción química no es habitualmente un único compuesto con una pureza suficiente para cumplir con los estándares farmacéuticos. Los productos secundarios y subproductos de la reacción y los reactivos adjuntos que se han utilizado en la reacción, se encontrarán también, en muchos casos, en la mezcla del producto. En ciertos estadios durante el tratamiento de los API, el bromuro de rocuroonio debe analizarse con respecto a la pureza, típicamente mediante HPLC, TLC o GC, para determinar si es apropiado para la continuación del proceso, y, finalmente, para la utilización en un producto farmacéutico. Los API no deben ser absolutamente puros, ya que la pureza absoluta constituye un ideal teórico que no puede, típicamente, alcanzarse. Por tanto, los estándares de pureza se fijan con la intención de asegurar que un API esté libre de impurezas en la medida de lo posible, y, de esta forma, sea tan seguro como sea posible para la utilización clínica. Tal como se menciona anteriormente, en los Estados Unidos, las directrices de la Food and Drug Administration recomendaron que las cantidades de algunas impurezas fueran limitadas a menos del 0,1%.

15 Generalmente, los productos secundarios, los subproductos, y los reactivos que se adjuntan, (colectivamente "impurezas"), se identifican espectroscópicamente y/o con otros procedimientos físicos, asociándolos entonces con una posición máxima, tal como en un cromatograma, o una mancha en una placa TLC. (Strobel, página 953, Strobel, H.A; Heineman, W.R, Chemical Instrumentation: A Systematic Approach, 3ª Edición, Willey & Sons, New York, 1989)). Entonces, a continuación, la impureza puede identificarse, por ejemplo, por su posición relativa en el cromatograma, en el que dicha posición se mide convencionalmente en minutos entre la inyección de la muestra en la columna y la elución del componente particular a través del detector. La posición relativa en el cromatograma se conoce como el "tiempo de retención".

20 El tiempo de retención puede variar alrededor de un valor promedio que se basa en las condiciones de los instrumentos, así como también en muchos otros factores. Para mitigar los efectos que dichas variaciones ejercen sobre la identificación precisa de una impureza, los facultativos utilizan el "tiempo relativo de retención" ("RRT") para identificar las impurezas (Strobel pág. 922). El RRT de una impureza es su tiempo de retención dividido por el tiempo de retención de un marcador de referencia. Puede ser ventajoso seleccionar un compuesto distinto que el API que se añade a, o se encuentra en la mezcla, en una cantidad suficientemente copiosa como para que sea detectable, y suficientemente escasa como para que no sature la columna, y utilizar el compuesto como el marcador de referencia para la determinación del RRT.

25 Tal como es conocido por los expertos en la materia, el manejo de las impurezas del proceso está potenciado en gran parte por la comprensión de sus estructuras químicas y de sus vías de síntesis, y por la identificación de los parámetros que influyen la cantidad de impurezas del producto final.

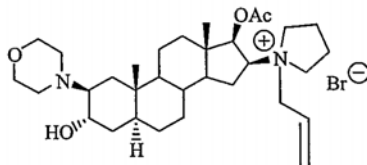
30 Según la European Pharmacopoeia, el bromuro de rocuroonio deberá contener un área no superior a 0,2% de impureza A mediante HPLC. Además, según las directrices de la guía ICH (Impurezas Q3C: Tablas y Lista, noviembre de 2003), el bromuro de rocuroonio no deberá contener más de 5.000 ppm, aproximadamente, de éter etílico y 600 ppm de diclorometano. La invención comprende el bromuro de rocuroonio que supera los límites expuestos por la European Pharmacopoeia, 5ª Edición, (Suplemento 5.4 págs. 4013-4014) y directrices de la guía ICH.

35 Como cualquier compuesto sintético, el bromuro de rocuroonio puede contener compuestos extraños y/o impurezas que pueden provenir de muchos orígenes. Pueden existir materias primas sin reaccionar, subproductos de la reacción, productos de reacciones secundarias, o productos de degradación. La invención evita estas circunstancias proporcionando bromuro de rocuroonio altamente

purificado.

### **SUMARIO DE LA INVENCION**

Una forma de realización de la invención comprende el bromuro de rocuronio, Compuesto I,



I

5 que presenta un ensayo potenciométrico en ácido acético y ácido perclórico de entre el 99% y el 101%, que presenta un área de la impureza A por HPLC, inferior a aproximadamente 0,2%, presentando uno, por lo menos, de los disolventes éter etílico y diclorometano, en una cantidad igual o inferior a aproximadamente 850 ppm y 600 ppm respectivamente. Preferentemente, el bromuro de rocuronio presenta un área de la impureza A por HPLC, inferior a aproximadamente 0,1%; y más preferentemente, un área de la impureza A por HPLC, de entre aproximadamente 0,1% y 0,02%; y, muy preferentemente, un área de la impureza A por HPLC de entre aproximadamente 0,07% y 0,02%. Preferentemente, el bromuro de rocuronio presenta una pureza de entre aproximadamente 99% y 100% de área por HPLC. Preferentemente, el bromuro de rocuronio posee un contenido total de disolventes inferior a 2.000 ppm.

15 Otra forma de realización de la invención comprende una formulación farmacéutica que comprende el bromuro de rocuronio, y por lo menos, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de la invención comprende un procedimiento para preparar la formulación farmacéutica, que comprende mezclar el bromuro de rocuronio y, por lo menos, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Todavía otra forma de realización de la invención comprende la utilización de la formulación farmacéutica para preparar un medicamento relajante muscular.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

25 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "sustancialmente puro", cuando se hace referencia a los bromuros de rocuronio, se refiere a bromuro de rocuronio con un ensayo potenciométrico en ácido acético y perclórico de entre el 99 y el 101%, con un área de la impureza A por HPLC, inferior a aproximadamente 0,2%, y con uno, por lo menos, de los disolventes éter etílico y diclorometano, en una cantidad igual o inferior a aproximadamente 850 ppm y 600 ppm respectivamente.

30 La invención comprende un procedimiento para preparar bromuro de rocuronio sustancialmente puro. En parte, el procedimiento reduce la cantidad de pirrolidina que se utiliza durante la síntesis del bromuro de rocuronio que, a su vez, reduce la cantidad de subproductos no deseados. Asimismo, en el proceso, el procedimiento de actuación durante la síntesis del bromuro de rocuronio, reduce la cantidad de disolventes residuales en el producto a un nivel aceptable por la European Pharmacopoeia y las directrices de las guías estándares ICH.

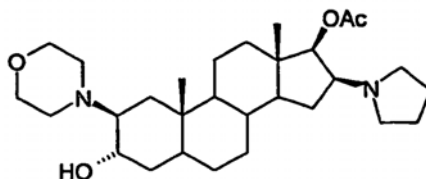
35 El ejemplo 23 de la patente US nº 4.894.369 da a conocer la preparación de bromuro de rocuronio mediante una reacción de (2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,16 $\beta$ ,17 $\beta$ )-2-(4-morfolinil)-16-(1-pirrolidinil)-androstano-3,17-diol 17-acetato y 8,1 equivalentes de bromuro de alilo. La reacción dura habitualmente 22 horas bajo presión a temperatura ambiente. Véase la patente US nº 4.894.369, col. 8, II, 27-46. El Ejemplo comparativo 1 a continuación, repitió el procedimiento expuesto en la patente US nº 4.894.369, y muestra que el proceso proporciona bromuro de rocuronio con 16519 ppm de éter etílico y 176 ppm de diclorometano. Por tanto, el procedimiento que se da a conocer en el Ejemplo 23 de la patente US nº

4.894.369 produce bromuro de rocuronio que contiene disolventes residuales (en exceso) de los permitidos por los estándares de pureza de las directrices ICH, aunque el procedimiento lleve incluso a cabo la purificación mediante cromatografía, seguida por cristalización.

5 El procedimiento de la invención produce bromuro de rocuronio que cumple con la European Pharmacopoeia y los estándares de pureza de las directrices ICH, sin las etapas adicionales de purificación requeridas en la técnica anterior.

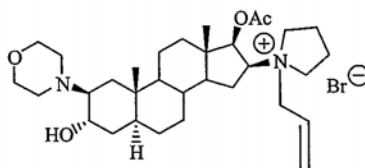
Tal como se utiliza en la presente memoria, si no se indica lo contrario, el término "húmedo" aplicado a un producto, se refiere a un producto que contiene más de aproximadamente 850 ppm de éter etílico y 600 ppm de diclorometano.

10 Tal como se utiliza en la presente memoria, si no se indica de otro modo, el término "impureza A" se refiere al Compuesto VIII, 2 $\beta$ -(4-morfolinil)-16 $\beta$ -(1-pirrolidinil)-5 $\alpha$ -androstano-3 $\alpha$ -ol-17 $\beta$ -acetato.



VIII

Una forma de realización de la invención comprende bromuro de rocuronio sustancialmente puro, el Compuesto I.



I

15 Preferentemente, el bromuro de rocuronio presenta un ensayo potenciométrico en ácido acético y ácido perclórico de entre el 99% y el 101%, que presenta un área de la impureza A por HPLC, inferior a aproximadamente 0,1%, presentando uno por lo menos de entre los disolventes éter etílico y diclorometano, en una cantidad igual o inferior a aproximadamente 850 ppm y 600 ppm respectivamente.

20 Más preferentemente, el bromuro de rocuronio presenta un ensayo potenciométrico en ácido acético y ácido perclórico de entre el 99% y el 101%, que presenta un área de la impureza A por HPLC de entre 0,1 y 0,02% aproximadamente, y con, por lo menos, uno de los disolventes éter etílico y diclorometano en una cantidad igual o inferior a aproximadamente 850 ppm y 600 ppm, respectivamente. Muy preferentemente,

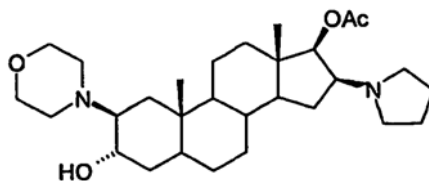
25 el bromuro de rocuronio presenta un ensayo potenciométrico de entre 99% a 101% en ácido acético y ácido perclórico, con un área de la impureza A por HPLC de entre aproximadamente 0,07% a 0,02%, y por lo menos, con uno de los disolventes éter etílico y diclorometano en una cantidad igual o inferior a aproximadamente 850 ppm y 600, respectivamente.

Preferentemente, el bromuro de rocuronio presenta una pureza (representada por un área HPLC) de entre aproximadamente el 99% y el 100%.

30 Preferentemente, el bromuro de rocuronio posee un contenido total de disolventes inferior a 2.000 ppm.

La HPLC utilizada está de acuerdo con el procedimiento de HPLC de la European Pharmacopoeia, del que se informa en la 5ª edición de la European Pharmacopoeia, (Suplemento 5.4, págs 4.013-4.014).

La invención comprende además un procedimiento para preparar bromuro de rocuronio sustancialmente puro, el Compuesto I, que comprende la combinación del 2β-(4-morfolinil)-16β-(1-pirrolidinil)-5α-androstano-3α-ol-17β-acetato (Compuesto VIII),



5 un disolvente orgánico aprótico polar, entre aproximadamente 1,3 y 3 equivalentes, de bromuro de alilo por mol del Compuesto VIII, y una base inorgánica; el aislamiento del bromuro de rocuronio; la disolución del bromuro de rocuronio aislado en un disolvente orgánico aprótico polar; la adición de un agente decolorante combinado opcionalmente con una base; la filtración de la mezcla para obtener un filtrado; añadir el filtrado a un antidisolvente y agitar a aproximadamente 840 rpm a 1.000 rpm para  
10 obtener una suspensión; la recuperación de un sólido húmedo del bromuro de rocuronio; y el secado del bromuro de rocuronio húmedo a una temperatura no superior a 35°C aproximadamente.

El bromuro de rocuronio que presenta un ensayo potenciométrico en ácido acético y ácido perclórico de entre el 99% y el 101%, que presenta un área de la impureza A por HPLC, inferior a aproximadamente 0,1%, presentando uno, por lo menos, de los disolventes éter etílico y diclorometano, en  
15 una cantidad igual o inferior a aproximadamente 850 ppm y 600 ppm respectivamente, puede prepararse combinando el 2β-(4-morfolinil)-16β-(1-pirrolidinil)-5α-androstano-3α-ol-17β-acetato (Compuesto VIII), de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 3 equivalentes, de bromuro de alilo por mol del Compuesto VIII, y un disolvente orgánico aprótico polar, en el que su contenido acuoso sea inferior a aproximadamente 0,1% por KF; y una base inorgánica; aislando el bromuro de rocuronio; disolviendo el bromuro de rocuronio de fórmula I en un disolvente orgánico aprótico polar; eliminando el disolvente orgánico aprótico polar a una temperatura inferior a aproximadamente 22°C, para obtener un residuo oleoso; disolviendo el residuo oleoso en un disolvente orgánico aprótico polar; añadiendo un agente decolorante combinado opcionalmente con una base para formar una mezcla; filtrando la mezcla para obtener un filtrado; añadiendo el filtrado a un antidisolvente y agitando a 840 rpm a 1.000 rpm para obtener una suspensión; recuperando el sólido húmedo de bromuro de rocuronio de fórmula I de la suspensión; y secando el bromuro de rocuronio a una temperatura no superior a aproximadamente 35°C.  
25

El bromuro de rocuronio que presenta un ensayo potenciométrico en ácido acético y ácido perclórico de entre el 99% y el 101%, que presenta un área de la impureza A por HPLC, de entre 0,1% y 0,02%, presentando uno, por lo menos, de los disolventes éter etílico y diclorometano en una cantidad igual o inferior a aproximadamente 850 ppm y 600 ppm respectivamente, puede prepararse combinando el 2β-(4-morfolinil)-16β-(1-pirrolidinil)-5α-androstan-3α-ol-17β-acetato (Compuesto VIII), de aproximadamente 1,3 a 3 equivalentes, de bromuro de alilo por mol del Compuesto VIII, y un disolvente orgánico aprótico polar, que se selecciona de entre el grupo constituido por: hidrocarburos halogenados, ésteres, cetonas y sus mezclas, en las que su contenido acuoso es inferior a 0,05% aproximadamente, por KF; y una base inorgánica, seleccionada de entre un grupo constituido por óxido de aluminio, carbonato sódico, bicarbonato sódico y carbonato potásico; aislando el bromuro de rocuronio; disolviendo el bromuro de rocuronio de fórmula I en un disolvente orgánico aprótico polar seleccionado a partir de entre el grupo constituido por: hidrocarburos halogenados, ésteres, cetonas y sus mezclas; eliminando el disolvente orgánico aprótico polar a una temperatura inferior a aproximadamente 25°C para obtener un residuo oleoso; disolviendo el residuo oleoso en un disolvente orgánico aprótico polar seleccionado del grupo formado por un grupo de hidrocarburos halogenados, ésteres, cetonas y sus mezclas; añadiendo un  
30  
35  
40

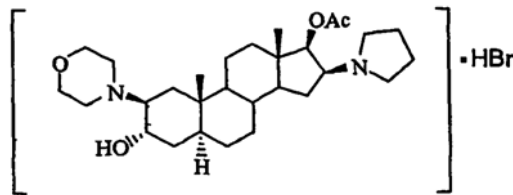
agente decolorante seleccionado de entre óxido de aluminio, carbón vegetal activado y gel de sílice combinado opcionalmente con una base, seleccionado de entre un grupo constituido por carbonato sódico, bicarbonato sódico y carbonato de potasio; filtrando; añadiendo el filtrado a un antidisolvente seleccionado de entre el grupo constituido por hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, hidrocarburos aromáticos y sus mezclas; agitando a 840 rpm a 1.000 rpm para obtener una suspensión; recuperando el sólido húmedo de bromuro de rocuronio de fórmula I; y secando el bromuro de rocuronio a una temperatura no superior a aproximadamente 35°C.

El bromuro de rocuronio que presenta un ensayo potenciométrico en ácido acético y ácido perclórico de entre el 99% y el 101%, que presenta un área de la impureza A por HPLC, de entre aproximadamente 0,07% y 0,02% presentando uno, por lo menos, de los disolventes éter etílico y diclorometano en una cantidad igual o inferior a aproximadamente 850 ppm y 600 ppm respectivamente, puede prepararse combinando el 2β-(4-morfolinil)-16β-(1-pirrolidinil)-5α-androstan-3α-ol-17β-acetato (Compuesto VIII), aproximadamente 2 equivalentes de bromuro de alilo por mol del Compuesto VIII, y un disolvente orgánico aprótico polar, que se selecciona de entre el grupo constituido por diclorometano, etilacetato, acetona y sus mezclas, en las que su contenido acuoso es menor que 0,03% por KF; y una base inorgánica, seleccionada a partir de un grupo formado por óxido de aluminio, carbonato sódico, bicarbonato sódico y carbonato potásico; aislando el bromuro de rocuronio; disolviendo el bromuro de rocuronio de fórmula I en un disolvente orgánico aprótico polar seleccionado de entre el grupo constituido por diclorometano, etilacetato, acetona, y sus mezclas; eliminando el disolvente orgánico aprótico polar a una temperatura inferior a aproximadamente 25°C, para obtener un residuo oleoso; disolviendo el residuo oleoso en un disolvente orgánico aprótico polar seleccionado del grupo formado por diclorometano, etilacetato, acetona y sus mezclas; añadiendo un agente decolorante seleccionado a partir de óxido de aluminio, carbón vegetal activado y gel de sílice combinado opcionalmente con una base, seleccionado de entre el grupo constituido por carbonato sódico, bicarbonato sódico y carbonato de potasio; filtrando; añadiendo el filtrado a un antidisolvente seleccionado de entre el grupo constituido por diclorometano, éter dietílico, éter diisopropílico, etilacetato, tolueno y sus mezclas; agitando a 840 rpm a 1.000 rpm para obtener una suspensión; recuperando el sólido húmedo de bromuro de rocuronio de fórmula I; y secando el bromuro de rocuronio a una temperatura no superior a aproximadamente 35°C.

Preferentemente, el 2β-(4-morfolinil)-16β-(1-pirrolidinil)-5α-androstan-3α-ol-17β-acetato se disuelve en un disolvente orgánico aprótico polar, antes de combinarlo con el bromuro de alilo y la base inorgánica. Entonces, 1/3 del volumen del disolvente se elimina a una temperatura inferior a aproximadamente 35°C, para obtener una solución, con un contenido inferior a aproximadamente 0,1% de agua medido mediante Karl Fisher. Esta etapa puede repetirse, por lo menos, dos veces. Preferentemente, el disolvente se elimina mediante destilación. De modo opcional, la etapa de adición de un disolvente y de su eliminación, puede reemplazarse utilizando procedimientos convencionales conocidos en la técnica, que pueden permitir un contenido acuoso, determinado mediante Karl Fisher, inferior a aproximadamente 0,1%. Preferentemente, la mezcla del compuesto VIII, del disolvente orgánico aprótico polar y del bromuro de alilo, posee un bajo contenido acuoso, más preferentemente, inferior a aproximadamente 0,1% de contenido en agua (obtenido mediante Karl Fisher), y más preferentemente, inferior a un contenido en agua de aproximadamente 0,05% (Karl Fisher), y muy preferentemente, inferior a un contenido acuoso de aproximadamente 0,03% (Karl Fisher).

Opcionalmente, el Compuesto VIII, el bromuro de alilo y el disolvente orgánico aprótico polar, pueden tratarse separadamente con una base inorgánica, antes de combinarlos. Preferentemente, la base inorgánica se añade cuando se combinan las sustancias reactivas. La adición de la base evita reacciones de competición que producen productos secundarios no deseados, como las especies protónicas

(Fórmula 1).



1

Preferentemente, se utilizan 2 equivalentes de bromuro de alilo por mol del Compuesto VIII.

5 Preferentemente, la mezcla que se obtiene después de combinar el Compuesto VIII, un disolvente orgánico aprótico no polar, de aproximadamente 1,3 a 3 equivalentes del bromuro de alilo, y una base inorgánica, se agita a una temperatura de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 40°C, más preferentemente, a una temperatura de entre aproximadamente 35 y 40°C.

10 Preferentemente, la mezcla se agita entre aproximadamente 20 y 24 horas. Más preferentemente, la mezcla se agita aproximadamente 22 y 24 horas.

El disolvente orgánico aprótico polar se selecciona de entre un grupo constituido por hidrocarburos halogenados, ésteres, cetonas y sus mezclas. Preferentemente, el hidrocarburo halogenado es el diclorometano. Un éster preferido es el acetato de etilo. Preferentemente, la cetona es la acetona. Más preferentemente, el disolvente orgánico aprótico polar es el diclorometano.

15 Las bases inorgánicas comprenden de manera no limitativa óxido de aluminio, carbonato sódico, bicarbonato sódico, o carbonato potásico. Preferentemente, la base inorgánica es el carbonato sódico.

Preferentemente, después de aislar el bromuro de rocuronio, se disuelve en un disolvente orgánico aprótico polar, eliminándose éste, para obtener un resto oleico. La disolución y evaporación pueden repetirse cuantas veces sea necesario, con objeto de eliminar el exceso de bromuro de alilo.

20 El agente de decoloración comprende de manera no limitativa óxido de aluminio, carbón vegetal activado o gel de sílice. Cuando el agente de decoloración no es básico, puede utilizarse entonces una base en combinación con el agente de decoloración. Preferentemente, el agente de decoloración es el óxido de aluminio. Preferentemente, la base es el bicarbonato sódico.

25 La filtración puede llevarse a cabo utilizando cualquier procedimiento utilizado habitualmente en la técnica. Típicamente, la filtración se realiza en un filtro cerrado provisto de una entrada de nitrógeno y provisto de vacío. Preferentemente, después de la filtración, el filtrado se añade al antidisolvente mediante un flujo de entre aproximadamente 0,55 a 0,61 l/min, y preferentemente, de aproximadamente 0,58 l/min.

30 Preferentemente, la adición del filtrado al antidisolvente se lleva a cabo mientras se agita vigorosamente para evitar un alto contenido de disolventes residuales en el bromuro de rocuronio. Preferentemente, la agitación es del orden de 850 rpm. Preferentemente, el antidisolvente se selecciona a partir de un grupo formado por: hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, hidrocarburos aromáticos y sus mezclas. Preferentemente, el hidrocarburo halogenado es el diclorometano. Un éter preferido es el dietil éter o el diisopropiléter. Preferentemente, el éster es el acetato de etilo. Un hidrocarburo aromático preferido es el tolueno. Preferentemente, el disolvente en el filtrado es el diclorometano y el antidisolvente es el dietiléter. Típicamente, cuando el disolvente es diclorometano y el antidisolvente es el dietiléter, la reacción proporciona aproximadamente de 112 a 118% peso/peso de bromuro de rocuronio.

35 Preferentemente, el bromuro de rocuronio es secado al vacío durante, por lo menos, 5 días, a una temperatura no superior a aproximadamente 35°C. Sin vincularse a la teoría, sin embargo, se cree que este procedimiento de secado constituye un factor para prevenir la formación de la impureza A.

40 Todavía otra forma de realización de la invención, comprende una formulación farmacéutica que comprende un bromuro de rocuronio sustancialmente puro y, por lo menos un excipiente



farmacéuticamente aceptable. La selección de los excipientes y de las cantidades que se deben utilizar, pueden determinarse fácilmente por el científico de formulación, basándose en la experiencia y la consideración de los procedimientos estándares, así como en las publicaciones que constituyen una referencia en este ámbito. Los excipientes pueden comprender de manera no limitativa diluyentes, aglomerantes, desintegrantes, deslizantes, lubricantes, conservantes, potenciadores de la viscosidad, agentes tampón, agentes saborizantes, y agentes colorantes.

La formulación farmacéutica puede suministrarse en una forma de dosificación líquida o sólida. Las formas sólidas de dosificación comprenden de manera no limitativa comprimidos, polvos, cápsulas, bolsitas, y pastillas. Las formas líquidas de dosificación, comprenden de manera no limitativa formas apropiadas para inyección intravenosa. En las formas líquidas de dosificación, el bromuro de rocuronio y cualquier otro excipiente sólido, se disuelven o se suspenden en un transportador líquido.

Todavía en otra forma de realización, la invención comprende un procedimiento para preparar la formulación farmacéutica que comprende la mezcla del bromuro de rocuronio sustancialmente puro y, por lo menos, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Todavía en otra forma de realización, la invención comprende la utilización de la formulación farmacéutica en la preparación de un medicamento para la relajación muscular.

**EJEMPLOS**

Procedimiento GC para determinar el contenido del disolvente residual

El procedimiento de cromatografía gaseosa comprende la utilización de una columna y el empaquetamiento de cianopropilfenil al 6%-Metilpolisiloxa al 94% (Zebtron-624, parte N° 7HM-G005-31) o equivalente, con una longitud de 30, un diámetro de 0,32 mm, y un grosor de capa de 1,8 µm. La temperatura del inyector fue de 140°C, la temperatura del detector fue de 250°C, y la estufa se calentó a 50°C durante 20 minutos, calentándose entonces a 220°C con una tasa de 15° C/min y se mantuvo durante 2 minutos antes de la inyección de la muestra (inyector de modo dividido). Se utilizó un volumen de inyección de 1 µl y el gas transportador fue el helio, a una presión constante de 5,53 psi. Se utilizó un detector FID con un flujo de hidrógeno de 30 ml/min, y un flujo de aire de 300 ml/min.

Se preparó el estándar interno (ISS) mezclando 25 µl de benceno a 250 ml con DMSO. Se prepararon las soluciones de almacenamiento de la forma siguiente: Solución 1 de almacenamiento: Después de añadir 30 ml de ISS y 1 ml de metanol en un matraz volumétrico de 50 ml, se diluye a volumen con ISS. Solución 2 de almacenamiento: Después de añadir 50 ml de ISS a 1 ml de acetonitrilo y 1 ml de diclorometano en un matraz volumétrico de 100 ml, se diluye a volumen con ISS. Solución 3 de almacenamiento: Después de añadir 15 ml de ISS y 4 ml de éter dietílico en un matraz volumétrico de 25 ml, se diluye a volumen con ISS. La solución estándar de almacenamiento se obtuvo mezclando 4 ml de la solución 1 de almacenamiento, 1 ml de la solución 2 de almacenamiento, y 1 ml de la solución 3 de almacenamiento en un matraz volumétrico de 25 ml y diluyendo a volumen con ISS. La Tabla siguiente presenta la concentración final para cada disolvente en la solución estándar de almacenamiento.

Disolvente	mg/ml
metanol	2,531
éter dietílico	4,544
acetonitrilo	0,314
diclorometano	0,532

La solución de la muestra se preparó añadiendo 200 mg de muestra a 2 ml de ISS. La Tabla siguiente presenta los tiempos de retención (RT) y los tiempos relativos de retención (RRT) de los

disolventes.

Disolvente	RT	RRT
metanol	6,7'	0,30
éter dietílico	8,7'	0,39
acetonitrilo	10,9'	0,49
diclorometano	11,3'	0,51
benceno (IS)	22,3'	1,00

5 La muestra se inyectó según la secuencia siguiente: (a) 1 µl de la solución estándar interna; (b) 1 µl de la solución estándar de trabajo (tres veces); (c) 1 µl de la solución estándar interna; (d) 1 µl de la primera preparación de la solución de la muestra; y (e) 1 µl de la segunda preparación de la solución de la muestra.

La cantidad de la muestra (en ppm) se calculó utilizando el procedimiento siguiente: integrando todos los picos, ignorando los picos de blanco y calculando de la manera siguiente:

$$\text{ppm} = \frac{R_{spl}}{R_{std}} \times \frac{C_{std}}{C_{spl}} \times 100 \times 10000$$

10 en la que:

R<sub>spl</sub> es la relación del área del pico de cada disolvente con el área del pico del estándar interno en la solución de la muestra.

R<sub>std</sub> es la relación del área del pico de cada disolvente con el área del pico del estándar interno en la solución estándar de trabajo.

15 C<sub>spl</sub> es la concentración de la muestra.

C<sub>std</sub> es la concentración estándar (mg/ml)

#### Metodología de HPLC

Cada HPLC se llevó a cabo según la 5ª edición de la European Pharmacopoeia (Suplemento 5.4, págs. 4013-4014)

20 Se utilizaron las condiciones siguientes:

Solución de prueba: 0,100 g del producto que se iba a analizar se disolvieron en la mezcla del disolvente (agua:acetonitrilo, 10:90 v/v), y se diluyeron a 10,0 ml.

Solución de referencia: 1,0 ml de la solución de prueba se diluyó a 100,0 ml con la mezcla del disolvente (agua:acetonitrilo, 10:90 v/v. 1,0 ml de esta solución se diluyó a 10,0 ml con la fase móvil.

Columna:	Sílice Hypersil 5 µm, 250x4,6 mm.
Temperatura:	30°C
Fase móvil:	Mezcla de 100 partes (v/v) de una solución preparada con 4,53 g de hidróxido de tetrametilamonio ajustado a un pH de 7,4, y 900 partes (v/v) de acetonitrilo.
Velocidad de flujo:	2,0 ml/min.
Detección:	UV de funcionamiento a 210 nm.
Volumen de inyección:	5 µl.
Tiempo de tratamiento:	2,5 veces el tiempo de retención del rocuronio.
Límites:	El área del pico de impurezas se multiplicó por el factor de corrección correspondiente. Factor de corrección del Compuesto

VIII= 0,47.

Metodología del ensayo

0,400 g en 40 ml de ácido acético glacial R, el titrato fue disuelto en ácido perclórico R 0,1 M. El punto final se determinó potenciométricamente.

**EJEMPLO COMPARATIVO 1: Preparación del compuesto I, bromuro de 1-[17β-acetiloxi-3α-hidroxi-2β-(4-morfolinil)-5α-androstan-16β-il]-1-(2-propenil)pirrolidinio, según el Ejemplo 23 de la patente**

**US nº 4.894.369**

A una solución de (2α,3α,5α,16β,17β)-2-(4-morfolinil)-16-(1-pirrolidinil)-androstano-3,17-diol 17-acetato (1,36 g, 2,76 mmoles) en diclorometano (27 ml), se le añadió bromuro de alilo (1,95 ml), precintándose la solución en un recipiente de presión (con una capacidad de 125 ml), durante 22 horas, a temperatura ambiente (IP mediante TLC). Se eliminó el disolvente bajo presión reducida a 15°C y el sólido en bruto (2,44 g) se sometió a cromatografía en óxido de aluminio (tipo Fluka 5016A), eluyéndose con diclorometano. Se combinaron las fracciones puras, se concentraron mediante evaporación del disolvente, y se tomaron en diclorometano (15 ml). El éter dietílico (100 ml) se añadió a 20°C para precipitar el bromuro de rocuroonio puro, que se recuperó mediante filtración bajo atmósfera de nitrógeno y se lavó con éter dietílico (13,5 ml). El compuesto obtenido se secó al vacío a 32-33°C durante 5 días. A las 17 horas, el producto se pulverizó, secándose entonces continuamente para obtener 1,15 g (un rendimiento de 1,88 mmoles, 85,2% peso/peso, un rendimiento molar del 68,1%) de una crema ligera sólida. Temperatura de fusión=164-165°C y Secado  $[\alpha]_D^{20} + 29,0^\circ$  (c=según el procedimiento de PharmaEurope). En la patente US nº 4.894.369, se informa de una temperatura de fusión =161-169°C, y  $[\alpha]_D^{20} + 18,7^\circ$  (c=1,03 en  $\text{CHCl}_3$ ). El área HPLC de pureza fue del 98,2%, con un contenido de impureza A del 0,1% por área. El éter etílico se encontraba en una cantidad de 1106 ppm y el diclorometano, en 7.073 ppm. Ensayo potenciométrico 93%.

**EJEMPLO 2: Preparación del compuesto I, bromuro de 1-[17β-acetiloxi-3α-hidroxi-2β-(4-morfolinil)-5α-androstan-16β-il]-1-(2-propenil)pirrolidinio**

Un reactor de vidrio de 185 l provisto de un tipo de anclaje para agitación (1750-840 rpm) se cargó con el compuesto VIII, 2β-(4-morfolinil)-16β-(1-pirrolidinil)-5α-androstan-3α-17β-diol 17-acetato (8,65 Kg, 17,7 moles) y diclorometano (130 l), a 20-22°C, en atmósfera de  $\text{N}_2$ . Entonces, se destilaron 40 l de diclorometano a 32-35°C a presión atmosférica, permitiendo que la solución alcanzara 20-25°C. Se reemplazó el volumen con 40 l de diclorometano, y el mismo volumen se separó a 32-35°C, enfriándose la mezcla hasta 20-25°C. Se añadió carbonato sódico (8,65 Kg) al reactor, y la mezcla resultante se agitó (840 rpm) durante 5 minutos, seguido por la adición de bromuro de alilo (4,3 Kg, 35,5 moles). La suspensión resultante se agitó (840 rpm) durante 24 horas a 32-35°C. Se enfrió entonces la mezcla a temperatura ambiente (20-25°C), filtrándose en un filtro cubierto al vacío (11 mm Hg) para eliminar la sal que fue enjugada con diclorometano (8,65 l). La mezcla del disolvente se eliminó al vacío, manteniendo la temperatura inferior a 20°C. El producto oleico obtenido se disolvió con diclorometano (45 l) y se concentró al vacío manteniendo la temperatura inferior a 20°C; este procedimiento se repitió dos veces. Se disolvió otra vez el residuo a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno en diclorometano (86,5 l), añadiéndose óxido de aluminio (4,3 Kg). La mezcla resultante se agitó a 20-22°C durante 30 minutos, filtrándose entonces. La solución (52,77 l), mediante un flujo de 0,58 l/min, se añadió lentamente (durante 90 min) contra el reactor de vidrio (destinado a aguantar el rompimiento del agua), de 1500 l, que contenía éter dietílico (452 l) a 20-22°C y estaba provisto de un propulsor tipo agitador (1680 rpm) y que llevaba mientras a cabo, continuamente, una agitación (840 rpm). La suspensión resultante se agitó (840 rpm) durante 30 minutos, filtrándose el sólido en un filtro cerrado bajo atmósfera de nitrógeno (2 Kg/m<sup>2</sup> máx), lavándose con éter dietílico (2 x 3 l) y drenándolo durante, por lo menos, 24 horas. El

sólido que se obtuvo se secó al vacío (11 mm Hg), a 35°C durante, por lo menos, 5 días, para proporcionar 9,70 Kg (0,016 moles, un rendimiento ponderal (peso/peso) del 112,13%, y un rendimiento molar del 89,88%) de un sólido blanco amarillento. La temperatura de fusión húmeda fue de 218°C, y el Humidificado de  $[\alpha]_D^{20} + 17,9^\circ$  (c=1,0 en  $\text{CHCl}_3$ ). La temperatura de fusión del material seco fue de 210°C y el Secado de  $[\alpha]_D^{20} + 18,9$  (c=1,0 en  $\text{CHCl}_3$ ).

El área HPLC de pureza fue de 99,9%, con un contenido de impureza A de 0,07% por área. Los disolventes residuales presentes eran el metanol (30 ppm), el éter etílico (850 ppm), el acetonitrilo (27 ppm) y el diclorometano (19 ppm).

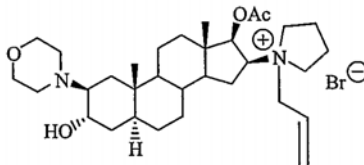
**EJEMPLO 3: Preparación del compuesto 1, base *in situ*, bromuro de 1-[17β-acetiloxi-3α-hidroxi-2β-(4-morfolinil)-5α-androstan-16β-il]-1-(2-propenil)pirrolidinio**

En un matraz de tres cuellos, provisto de manguito calentado, termómetro y agitador magnético, se cargaron diclorometano (20 ml), carbonato sódico (2,0 g, 0,081 moles) y lentamente, bromuro de alilo (0,692 ml, 0,00818 moles) a 20-22°C en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó durante 5 minutos, añadiéndose 2,0 g y  $4,09 \times 10^{-3}$  del compuesto VIII 2β-(4-morfolinil)-16β-(1-pirrolidinil)-5α-androstan-3α-17β-diol 17-acetato. La mezcla resultante se agitó durante 5-10 minutos. La solución resultante se agitó bajo reflujo durante 22 horas. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente (20-25°C), filtrándose, (membrana de 0,45 micrones) en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se eliminó al vacío manteniendo una temperatura inferior a 20°C. La espuma obtenida se disolvió con diclorometano (10 ml) y se concentró al vacío, manteniendo la temperatura inferior a 20°C; este procedimiento se repitió dos veces. Otra vez se disolvió el residuo en diclorometano (22 ml), a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno.

La muestra se dividió en dos partes (11 ml, cada una); tratándose cada una con óxido de aluminio (1,0 g), se agitó durante 30 minutos y se filtró entonces (membrana de 0,45 micrones). La solución se añadió lentamente a un matraz que contenía éter dietílico (74 ml) con una agitación continua y vigorosa. La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos a 20-25°C, filtrándose bajo atmósfera de nitrógeno, y lavándose con éter etílico (10 ml). El sólido obtenido se sometió a drenaje al vacío y a una atmósfera de nitrógeno durante 10-15 minutos, se secó a por lo menos 40°C durante 40 horas, para proporcionar 1,04 g ( $1,70 \times 10^{-3}$  mol, rendimiento peso/peso del 104%, rendimiento molar del 83,1%) de un sólido amarillento-blanco, con una pureza del área HPLC del 99,86% (factor de corrección incluido), que contenía un área de impureza A de 0,02% (incluido el factor de corrección por HPLC).

## REIVINDICACIONES

1. Bromuro de rocuronio, Compuesto I



I

que presenta un ensayo potenciométrico de desde 99% a 101% en ácido acético y ácido perclórico, que presenta un área inferior a aproximadamente 0,2% por HPLC de impureza A que es 2β-(4-morfolinil)-16β-(1-pirrolidinil)-5α-androstan-3α-ol-17β-acetato, y que presenta por lo menos uno de entre los disolventes éter etílico y diclorometano en una cantidad igual o inferior a aproximadamente 850 ppm, y 600 ppm, respectivamente.

2. Bromuro de rocuronio según la reivindicación 1, que presenta un área inferior a aproximadamente 0,1% por HPLC de impureza A.

3. Bromuro de rocuronio según la reivindicación 1 ó 2, que presenta un área de aproximadamente 0,1% a un área de aproximadamente 0,02% por HPLC de impureza A.

4. Bromuro de rocuronio según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que presenta un área de aproximadamente 0,07% a un área de aproximadamente 0,02% por HPLC de impureza A.

5. Bromuro de rocuronio según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que presenta un contenido de disolvente total inferior a 2.000 ppm.

6. Formulación farmacéutica que comprende el bromuro de rocuronio según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

7. Procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica según la reivindicación 6, que comprende mezclar el bromuro de rocuronio y dicho por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. Utilización de la formulación farmacéutica según la reivindicación 6, en la preparación de un medicamento para la relajación muscular.

9. Procedimiento para la preparación de bromuro de rocuronio según la reivindicación 2 que comprende las etapas siguientes:

- (i) disolver el bromuro de rocuronio en un disolvente orgánico aprótico polar;
- (ii) añadir un agente decolorante combinado opcionalmente con una base;
- (iii) filtrar la mezcla para obtener un filtrado;
- (iv) añadir el filtrado a un antidisolvente y agitar de a aproximadamente 840 rpm a 1.000 rpm para obtener una suspensión;
- (v) recuperar el sólido húmedo del bromuro de rocuronio; y
- (vi) secar el bromuro de rocuronio húmedo a una temperatura no superior a aproximadamente 35°C.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el bromuro de rocuronio utilizado en la etapa (i) es preparado combinando 2β-(4-morfolinilo)-16β-(1-pirrolidinilo)-5α-androstan-3α-ol-17β-acetato (Compuesto VIII), un disolvente orgánico aprótico polar, aproximadamente 1,3 a aproximadamente 3 equivalentes de bromuro de alilo por mol del Compuesto VIII y una base inorgánica; y aislando el bromuro de rocuronio.

11. Procedimiento según la reivindicación 9 ó 10, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona de entre un grupo constituido por hidrocarburos halogenados, ésteres, cetonas y las mezclas

de los mismos.

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que el agente decolorante es seleccionado de entre un grupo constituido por óxido de aluminio, carbón activado y gel de sílice.

5 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que la base se selecciona de entre un grupo constituido por carbonato sódico, bicarbonato sódico y carbonato potásico.

14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que el antisolvente se selecciona de entre un grupo constituido por hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, hidrocarburos aromáticos y las mezclas de los mismos.