



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 787**

51 Int. Cl.:  
**C07D 211/90** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02708811 .1**

96 Fecha de presentación : **28.03.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1373207**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2004**

54 Título: **Nuevo camsilato de amlodipina y método para su preparación.**

30 Prioridad: **29.03.2001 KR 10-2001-0016514**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.06.2011**

73 Titular/es: **HANMI HOLDINGS Co., Ltd.**  
**No. 45, Bangi-dong**  
**Songpa-gu, Seoul 138-828, KR**

72 Inventor/es: **Moon, Young Ho;**  
**Kim, Nam Du;**  
**Lee, Kyung Ik;**  
**Lee, Gwan Sun y**  
**Woo, Jong Soo**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 360 787 T3

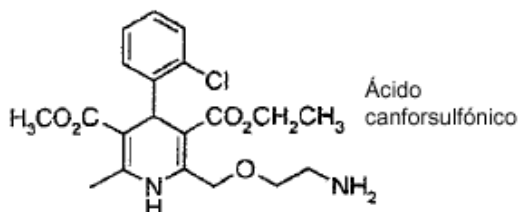
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Nuevo camsilato de amlodipina y método para su preparación

**Sector técnico de la invención**

La presente invención se refiere a camsilato de amlodipina de fórmula (1) y a un procedimiento para su preparación.

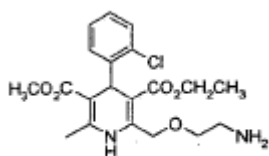


5

(1)

**Antecedentes de la invención**

La amlodipina, nombre genérico para el compuesto de fórmula (2), dicarboxilato de 3-etil-5-metil-2-(2-aminoetoximetil)-4-(2-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidro-3,5,-piridina es un bloqueador del canal del calcio a largo plazo, útil para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tales como estenocarditis, hipertensión y cardioplegia congestiva.



10

(2)

La publicación de patente europea nº 89167 da a conocer varios tipos diferentes de sales farmacéuticamente aceptables de amlodipina. Una sal farmacéuticamente aceptable es preparada por adición de un ácido farmacéuticamente aceptable para formar una sal no tóxica de amlodipina de tipo ácido y entre los ejemplos de la misma se incluyen el clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartarato, citrato y gluconato. Entre estas sales, el maleato es la más preferible.

15

La amlodipina en forma de base libre es útil para utilización farmacéutica. No obstante, dado que la amlodipina amorfa muestra baja estabilidad es preferible administrarla en forma de una sal de un ácido farmacéuticamente aceptable.

20

La publicación de patente coreana nº 95-6710 sugiere que una sal farmacéuticamente aceptable debe cumplir cuatro exigencias físico-químicas: alta solubilidad, buena estabilidad, no higroscopicidad y capacidad de proceso para formulación de tabletas.

25

La mayor parte de sales de amlodipina son amorfas y es difícil prepararlas en estado puro. Además, una sal de amlodipina por adición de ácido que cumple todas las exigencias antes mencionadas no ha sido desarrollada todavía. Por ejemplo, se ha descubierto que incluso el maleato de amlodipina, que se ha propuesto como la forma farmacéuticamente más preferible, tiene una solubilidad relativamente alta en agua, pero se degrada en una solución al cabo de varias semanas.

30

La patente coreana publicada nº 95-7228 y el documento EP 0244944 dan a conocer que el bencensulfonato de amlodipina (designado a continuación "besilato de amlodipina") muestra una elevada solubilidad y elevada estabilidad y tiene propiedades adecuadas para preparar formulaciones farmacéuticas. No obstante, el besilato de amlodipina se deriva de ácido bencensulfónico tóxico y, por lo tanto, existe una cuestión de seguridad.

Los presentes inventores se han propuesto desarrollar una nueva amlodipina cristalina que satisface todas las características requeridas.

**Resumen de la invención**

De acuerdo con ello, es un objetivo principal de la presente invención dar a conocer una nueva sal cristalina de amlodipina que es poco tóxica y tiene características farmacéuticamente aceptables.

5 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se da a conocer un método para la preparación de una sal cristalina de amlodipina utilizando ácido canforsulfónico relativamente poco tóxico en comparación con el ácido bencensulfónico.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer camsilato de amlodipina que tiene la estructura de la fórmula (1) preparado con el procedimiento de la invención.

10 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer un compuesto farmacéutico para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares que comprende el camsilato de amlodipina como componente efectivo.

**Breve descripción de los dibujos**

Los anteriores y otros objetivos y características de la presente invención quedarán evidentes a partir de la siguiente descripción de la invención, considerada en relación con los dibujos adjuntos que muestran respectivamente;

15 Figura 1: escaneado por difracción por rayos X del camsilato de amlodipina de la presente invención;

Figura 2: escaneado por difracción por rayos X de besilato de amlodipina;

Figura 3: características adhesivas del camsilato de amlodipina de la invención y del besilato de amlodipina.

**Descripción detallada de la invención**

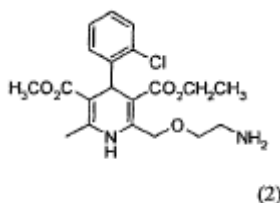
20 La presente invención da a conocer un procedimiento para la preparación de una sal cristalina de amlodipina utilizando ácido canforsulfónico de baja toxicidad.

De manera detallada, el procedimiento de la presente invención comprende las siguientes etapas:

1) disolver amlodipina de fórmula (2) en un disolvente orgánico;

2) añadir una solución de ácido canforsulfónico en un disolvente orgánico a la solución de amlodipina y agitar la mezcla durante un periodo suficiente para formar un sólido;

25 3) filtrar, lavar y secar el sólido.



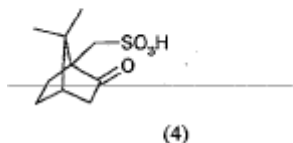
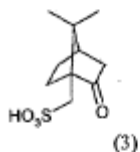
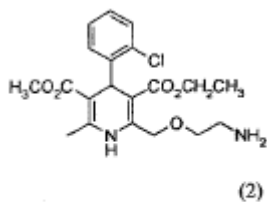
Una sal cristalina de amlodipina, de acuerdo con la presente invención, puede ser preparada por adición de un ácido a la solución de amlodipina o añadiendo un ácido a la mezcla de reacción para preparar la amlodipina.

30 Es preferible utilizar amlodipina, según la etapa 1) en la concentración de 3 a 60% en peso para favorecer de manera eficaz la cristalización, más preferentemente, de 10 a 30% en peso.

El ácido canforsulfónico, que se puede utilizar en la etapa 2) incluye, sin que sea limitativo, ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico de fórmula (3), ácido (1R)-(-)-10-canforsulfónico de fórmula (4) y ácido 10-canforsulfónico racémico. Es preferible utilizar ácido canforsulfónico en una cantidad de 0,1 a 5,0 equivalentes basándose en la cantidad de amlodipina, más preferentemente de 1,0 a 1,3 equivalentes.

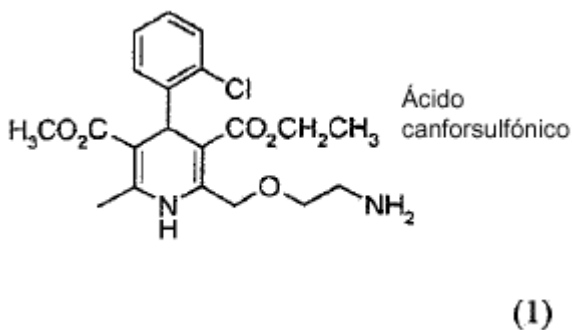
35 Un disolvente orgánico utilizado en las etapas 1) ó 2) incluye metanol, etanol, isopropanol y acetonitrilo.

El sólido en la etapa 2) se forma preferentemente a una temperatura de -10 a 50°C, más preferentemente de 0 a 25°C.



5 Además, la presente invención da a conocer camsilato de amlodipina preparado por el procedimiento de la invención que tiene baja toxicidad y características farmacéuticamente aceptables.

Se ha demostrado que la sal cristalina de amlodipina de la invención, camsilato de amlodipina, tiene una forma cristalina distinta con respecto al compuesto amorfo o besilato de amlodipina mediante escaneado de difracción por rayos X (ver figuras 1 y 2) y tiene una estructura de fórmula (1) mediante análisis NMR.



10 Es bien conocido que el besilato de amlodipina es el más adecuado para una formulación farmacéutica, pero tiene el problema de la estabilidad debido a la utilización de ácido bencensulfónico que es tóxico. Para solucionar este problema, la presente invención utiliza ácido canforsulfónico relativamente menos tóxico que el ácido bencensulfónico.

15 La toxicidad del ácido canforsulfónico se compara con la del ácido bencensulfónico, según los datos del Registro de Efectos Tóxicos de Sustancias Químicas (RTECS) y los resultados comparativos se describen en la tabla 1.

&lt;Tabla 1&gt;

Sustancia	Ruta de administración	Sujeto animal	Dosis	Referencia
Ácido bencensulfónico	Oral	Rata	LD <sub>50</sub> 890 ml/kg	AIHAAP 23,95,1962
	Cutánea	Gato	LD <sub>LO</sub> 10 g/kg	JPETAB 84,358,1945
	Oral	Pájaros salvajes	LD <sub>50</sub> 75 mg/kg	TXAPA9 21,315,1972
Ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico	Subcutánea	Ratón	LD <sub>50</sub> 2502 mg/kg	PHARAT 1,150,1946
Ácido (±)-10-canforsulfónico	Oral	Codorniz	LD <sub>50</sub> >316 mg/kg	EESADV 6,149,1982
LD <sub>50</sub> : 50% dosis fetal, LD <sub>LO</sub> : dosis fetal mínima				

5 Tal como se ha mostrado en la tabla 1, dado que es imposible comparar el valor LD<sub>50</sub> de la misma especie entre ellas, es difícil comparar directamente la toxicidad del ácido canforsulfónico con la del ácido bencensulfónico, no obstante, se puede confirmar que el ácido canforsulfónico utilizado en la presente invención muestra menor toxicidad que el ácido bencensulfónico.

Además, la presente invención da a conocer un compuesto farmacéutico para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares que comprende el camsilato de amlodipina de la invención como ingrediente efectivo y excipientes, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

10 Una composición farmacéutica puede ser preparada de acuerdo con cualquiera de los procedimientos convencionales. En la preparación de la composición, el ingrediente activo es preferentemente mezclado o diluido con un portador o embebido dentro de un portador que puede adoptar la forma de una cápsula, bolsa u otro contenedor. Cuando el portador sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las formulaciones pueden adoptar la  
15 forma de una tableta, pastilla, polvo, bolsa, elixir, suspensión emulsión, solución, jarabe, aerosol, cápsulas blandas y duras de gelatina, solución inyectable estéril, polvo envasado estéril y similares.

20 Son ejemplos de portadores, excipientes y diluyentes apropiados la lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, alginatos, gelatina, fosfato cálcico, silicato cálcico, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, agua, metilhidroxibenzoatos, propilhidroxibenzoatos, talco, estearato magnésico y aceite mineral. Las composiciones pueden incluir además cargas, agentes antiaglutinantes, agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes de sabor, emulsionantes, conservantes y similares. Las composiciones de la invención se pueden formular para proporcionar una liberación rápida, mantenida o retardada del ingrediente activo después de su administración a un mamífero, utilizando cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica.

25 La composición farmacéutica de la presente invención puede ser administrada mediante varias rutas, incluyendo la ruta oral, transdérmica, subcutánea, intravenosa e intramuscular. En el caso de humanos, una dosis diaria típica de camsilato de amlodipina puede estar comprendida entre 1,0 y 10,0 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre 5,0 y 8,0 mg/kg de peso corporal, y se puede administrar en una dosis única o en dosis divididas.

30 No obstante, se debe comprender que la cantidad de ingrediente activo administrado realmente se debe determinar a la luz de varios factores relevantes, incluyendo el estado a tratar, la ruta escogida para la administración, la edad, sexo y peso corporal del individuo paciente, así como la gravedad de los síntomas del paciente y, por lo tanto, la dosis antes mencionada no debe estar destinada a limitar el ámbito de la invención en modo alguno.

Los siguientes ejemplos y ejemplos de pruebas se indican con el objetivo solamente ilustrativo de la invención.

**Ejemplo 1: Preparación de camsilato de amlodipina 1**

5 Se disolvieron 12,25 g (0,03 mol) de amlodipina (Hanmi Pharm. Co. Ltd.) en 50 ml de metanol, se enfrió a 10°C y se añadió una solución de 7,8 g (0,336 mol) de ácido (1S)- (+)-10-canforsulfónico (Aldrich) en 19,5 ml de metanol de forma gradual. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, el compuesto sólido formado fue filtrado, lavado con 25 ml de metanol y secado obteniendo 16,7 g (rendimiento: 86,8%) del compuesto del título en forma de cristales de color blanco.

p.f: 198°C ~ 202°C

10 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ (ppm): 8,42 (s, 1H), 7,82 (br, 3H), 7,35~7,13 (m, 4H, ArH), 5,30 (s, 1H), 4,73~4,55 (d.d., 2H), 3,96 (q, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,90~2,35 (d.d., 2H), 2,70 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,28~2,21 (m, 1H), 1,95~1,77 (m, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,26 (t, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

**Ejemplo 2: Preparación de camsilato de amlodipina 2**

15 Se disolvieron 12,25 g (0,03 mol) de amlodipina en 50 ml de metanol, se enfrió a 10°C, y se añadió gradualmente una solución de 7,8 g (0,336 mol) de ácido (1R)-(-)-10-canforsulfónico (Aldrich) en 19,5 ml de metanol. Se obtuvieron 15,4 g (rendimiento: 80,0%) del compuesto del título en forma de cristales blancos, utilizando el mismo método descrito en el ejemplo 1.

p.f: 198°C ~ 204°C

20 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ (ppm): 8,42 (s, 1H), 7,82 (br, 3H), 7,35~7,13 (m, 4H, ArH), 5,30 (s, 1H), 4,73~4,55 (d.d., 2H), 3,96 (q, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,90~2,35 (d.d., 2H), 2,70 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,28~2,21 (m, 1H), 1,95~1,77 (m, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,26 (t, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,74 (s, 3H)

**Ejemplo 3: Preparación de camsilato de amlodipina 3**

25 Se disolvieron 12,25 g (0,03 mol) de amlodipina en 50 ml de metanol, se enfrió a 10°C, y se añadió gradualmente una solución de 7,8 g (0,336 mol) de ácido (±)-10- canforsulfónico (Aldrich) en 19,5 ml de metanol, de forma gradual. Se obtuvieron 16,0 g (rendimiento: 83,2%) del compuesto del título en forma de cristales blancos utilizando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1.

p.f: 198°C ~ 204°C

30 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ (ppm): 8,42 (s, 1H), 7,82 (br, 3H), 7,35~7,13 (m, 4H, ArH), 5,30 (s, 1H), 4,73~4,55 (d.d., 2H), 3,96 (q, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,90~2,35 (d.d., 2H), 2,70 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,28~2,21 (m, 1H), 1,95~1,77 (m, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,26 (t, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,74 (s, 3H)

**Ejemplo experimental 1: Prueba de solubilidad**

35 Una sal de amlodipina tiene preferentemente una solubilidad en agua superior a 1 mg/ml a pH de 1 a 7,5, en particular el pH de la sangre de 7,4. De acuerdo con ello, la solubilidad y saturación de pH de cada uno de los camsilato de amlodipina preparados en los ejemplos 1 y 2 fueron medidos y comparados con los del besilato de amlodipina (publicación de patente coreana nº 95-7228). La medición fue llevada a cabo de acuerdo con un procedimiento descrito en la farmacopea coreana (Ministerio Coreano de Salud y Bienestar, Principios generales de suministros médicos, Vol. 1, párrafo 20, 7ª revisión), que comprende las etapas de disolver cada compuesto en agua destilada hasta saturación, analizar la solución saturada mediante cromatografía líquida y medir la cantidad disuelta de cada compuesto basándose en la cantidad de amlodipina.

&lt;Tabla 2&gt;

Sal	Solubilidad (mg/ml)	Saturación pH
Besilato de amlodipina	1,398	6,2
Camsilato de amlodipina de ejemplo 1(S)	1,225	6,0
Camsilato de amlodipina de ejemplo 2(R)	1,250	6,2

5 Tal como se ha mostrado en la tabla 2, la saturación de pH del camsilato de amlodipina de la invención fue similar al del besilato de amlodipina, pero su solubilidad fue ligeramente menor que la del besilato de amlodipina, debido posiblemente a la diferencia de peso molecular entre el camsilato de amlodipina (P.M = 641, 18) y del besilato de amlodipina (P.M = 559,06).

#### **Ejemplo experimental 2: Prueba de estabilidad**

10 La estabilidad dependiente del tiempo del camsilato de amlodipina de la invención preparado en los ejemplos 1 y 2 fue medida y comparada con el del besilato de amlodipina. De manera específica, cada compuesto fue almacenado a 55°C con una humedad relativa aproximada del 50% y se determinó mediante cromatografía líquida después de 1, 2, 3 y 4 semanas la cantidad restante de amlodipina activa.

&lt;Tabla 3&gt;

Sal	Inicial	1 semana	2 semanas	3 semanas	4 semanas
Besilato de amlodipina	1	0,992	0,996	0,993	0,993
Camsilato de amlodipina de ejemplo 1(S)	1	1	0,998	1	1
Camsilato de amlodipina de ejemplo 2(R)	1	1	1	1,002	1

15 Tal como se ha mostrado en la tabla 3, si bien el besilato de amlodipina mostró una ligera pero significativa degradación después de 1 semana, el camsilato de amlodipina según la invención fue estable durante el periodo de 4 semanas. Por lo tanto, el camsilato de amlodipina, objeto de la invención, es más estable que el besilato de amlodipina.

#### **Ejemplo experimental 3: Prueba de no higroscopicidad**

20 Cuando se tiene que formular una forma sólida de un medicamento, es importante que el medicamento no sea higroscópico. De acuerdo con ello, se midió la higroscopicidad del camsilato de amlodipina de la invención y se comparó con la del besilato de amlodipina.

25 Cada compuesto fue expuesto a dos situaciones: 37°C por debajo del 75% de humedad relativa durante 24 horas (situación 1) y 30°C bajo el 95% de humedad relativa durante 3 días (estado 2), y a continuación el contenido de humedad de cada compuesto fue medido de acuerdo con el método descrito en la publicación de patente coreana n° 1995-7228.

&lt;Tabla 4&gt;

Sal	Humedad inicial (%)	Estado 1 (%)	Estado 2 (%)
Besilato de amlodipina	0,05	0,05	0,15
Camsilato de amlodipina de ejemplo 1(S)	0,05	0,05	0,15
Camsilato de amlodipina de ejemplo 2(R)	0,05	0,05	0,15

Los resultados de la tabla 4 muestran que ni el camsilato de amlodipina de la invención ni el besilato de amlodipina eran higroscópicos.

#### 5 **Ejemplo experimental 4: Prueba comparativa de adherencia**

La característica de adherencia del camsilato de amlodipina de la invención fue medida y comparada con la del besilato de amlodipina del modo siguiente.

10 Cada uno de los compuestos fue sometido a preparación de tabletas, de acuerdo con el procedimiento descrito en la publicación de patente coreana nº 95-7228, y el compuesto que permaneció adherido al punzón de la tableta fue extraído con metanol en varias cantidades para la fabricación de tabletas y la cantidad del mismo fue medida con un espectrómetro. Se determinó el valor medio de múltiples mediciones de las pendientes de la líneas de la figuras 3.

&lt;Tabla 5&gt;

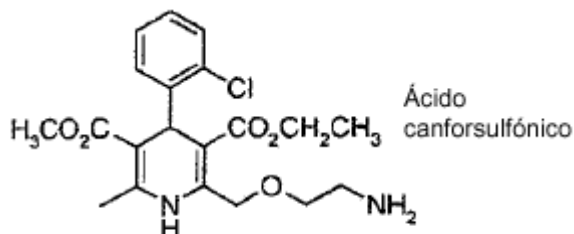
Cantidad de la tableta	Cantidad absorbida de tableta (µg)					
	Besilato de amlodipina		Camsilato de amlodipina		Camsilato/besilato	
	Prom.	D.E (S.D)	Prom.	D.E (S.D)	Prom.	D.E (S.D)
50	32,9	5,6	33,0	8,2	1,00	0,08
100	60,6	2,5	60,6	9,1	0,99	0,11
150	102,7	15,7	101,1	14,6	0,99	0,01
220	183,8	1,1	177,1	2,1	0,96	0,01
250	235,1	5,3	234,8	13,3	1,00	0,03
300	242,7	2,6	235,4	1,4	0,97	0,02

15 Tal como se puede apreciar en la tabla 5, el camsilato de amlodipina de la invención y el besilato de amlodipina son iguales en términos de características de inhibición de la adherencia (figura 3).



## REIVINDICACIONES

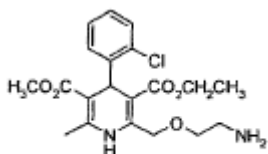
1. Camsilato de amlodipina que tiene la estructura de la fórmula (1)



(1)

5 2. Procedimiento para la preparación de camsilato de amlodipina, según la reivindicación 1, que comprende las etapas:

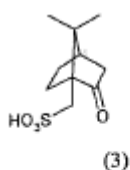
- 1) disolver amlodipina de fórmula (2) en un disolvente orgánico;
- 2) añadir una solución de ácido canforsulfónico en un disolvente orgánico a la solución de amlodipina y agitar la mezcla durante un periodo suficiente para formar un sólido;
- 3) filtrar, lavar y secar el sólido.



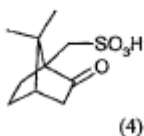
(2)

10

3. Procedimiento, según la reivindicación 2, en el que el ácido canforsulfónico es seleccionado del grupo que consiste en ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico de fórmula (3), ácido (1R)-(-)-10-canforsulfónico de fórmula (4) y ácido racémico 10-canforsulfónico.



(3)



(4)

15 4. Procedimiento, según la reivindicación 2, en el que la concentración de amlodipina de la mezcla utilizada en la etapa 2) es de 3 a 60% en peso.

5. Procedimiento, según la reivindicación 2, en el que el ácido canforsulfónico es utilizado en una cantidad de 0,1 a 5,0 equivalentes basándose en la cantidad de amlodipina.

20 6. Procedimiento, según la reivindicación 2, en el que el disolvente orgánico utilizado en las etapas 1) ó 2) es seleccionado entre el grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol y acetonitrilo.

7. Procedimiento, según la reivindicación 2, en el que el sólido es formado a una temperatura de -10 a 50°C.

8. Composición farmacéutica para tratar una enfermedad cardiovascular que comprende camsilato de amlodipina de la reivindicación 1 como un ingrediente efectivo.

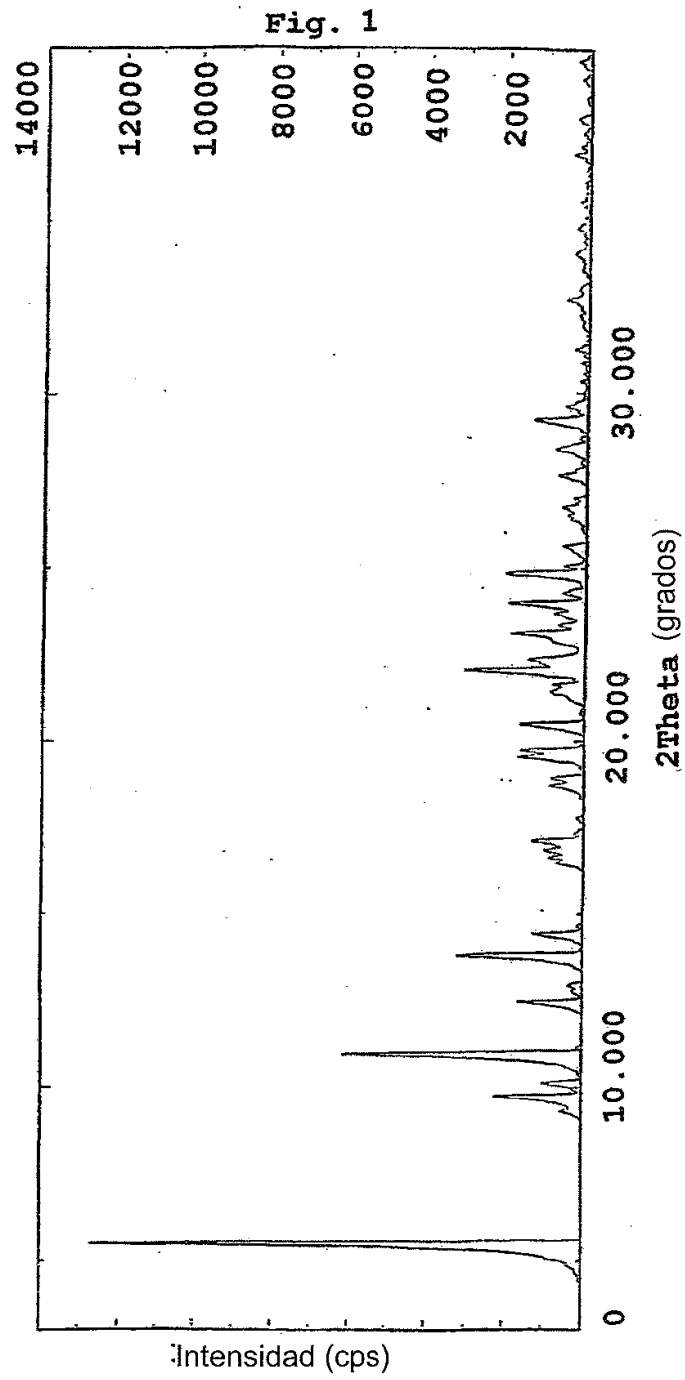


Fig. 2

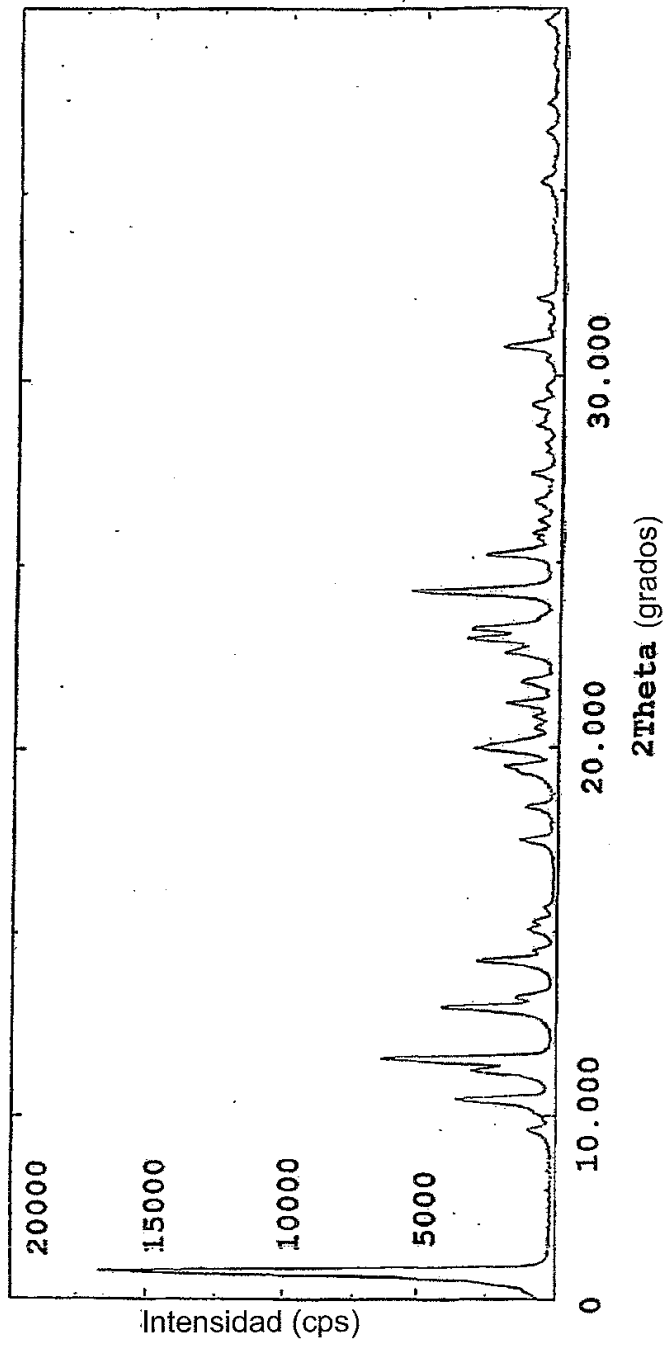


Fig. 3

