



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 518**

51 Int. Cl.:
C07C 217/34 (2006.01)
C07C 59/255 (2006.01)
C07C 51/41 (2006.01)
A61K 31/133 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05701093 .6**
96 Fecha de presentación : **14.01.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1708987**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.10.2006**

54 Título: **L-(-)-moprolol L-(+)-tartrato.**

30 Prioridad: **30.01.2004 IT MI04A0145**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.06.2011

73 Titular/es: **Aziende Chimiche Riunite Angelini
Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia, 70
00181 Roma, IT**

72 Inventor/es: **Pinza, Mario;
Maugeri, Caterina y
Cazzolla, Nicola**

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 361 518 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

L-(-)-moprolol L-(+)-tartrato.

- 5 La presente invención se refiere al L-(-)-moprolol L-(+)-tartrato (2:1), a un procedimiento para prepararlo y a una composición farmacéutica para utilización oftálmica que lo comprende.

El documento IT 1 113 029 describe un procedimiento para separar los dos isómeros ópticos del moprolol.

- 10 El documento EP-A-0 118 940 describe la utilización de L-(-)-moprolol o de una sal del mismo ácida de adición farmacéuticamente aceptable para preparar una composición oftálmica fluida para tratar el glaucoma. La sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable que se ilustra y ensaya específicamente en dicho documento, es el clorhidrato.

- 15 Se ha descubierto que el L-(+)-tartrato muestra una tolerancia local mejor que el clorhidrato.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere por lo tanto al L-(-)-moprolol L-(+)-tartrato (2:1).

- 20 La sal L-(-)-moprolol L-(+)-tartrato (2:1) se prepara fácilmente mediante técnicas conocidas, por ejemplo, la adición de ácido L-(+)-tartárico disuelto en un disolvente orgánico apropiado, al L-(-)-moprolol base, que se disuelve asimismo en un disolvente orgánico apropiado, en una proporción molar de 2:1. La sal así formada (L-(-)-moprololL-(+)-tartrato (2:1)) se aísla entonces mediante técnicas conocidas que incluyen la precipitación de la sal y su filtración o mediante la eliminación de los disolventes por evaporación.

- 25 En una forma de realización preferida, el disolvente orgánico mencionado anteriormente es el alcohol etílico y la sal se precipita a partir de la solución de acetona mediante la adición de éter etílico.

- 30 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere así a un procedimiento para preparar L-(-)-moprolol L-(+)-tartrato (2:1), caracterizado porque incluye la adición de ácido L-(+)-tartárico disuelto en un disolvente orgánico apropiado, a L-(-)-moprolol, también disuelto en un disolvente orgánico apropiado, en una proporción molar 2:1.

Debido a su mejor tolerancia local, se encuentra que el L-(-)-moprolol L-(+)-tartrato es particularmente útil para su utilización oftálmica.

- 35 En un tercer aspecto, la presente invención se refiere, así, a una composición farmacéutica para su utilización oftálmica, caracterizada porque incluye L-(-)-moprolol L-(+)-tartrato (2:1) junto a, por lo menos, un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 40 Los ejemplos típicos de situaciones patológicas que pueden beneficiarse del tratamiento con una composición farmacéutica según la presente invención, son la hipertensión ocular y el glaucoma.

- 45 Preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención estará en forma de un gel, de una pomada o de un colirio, pudiendo incluir asimismo otros vehículos que son apropiados para utilización oftálmica, por ejemplo, etilenglicol, PEG, carboximetilcelulosa, manitol, sorbitol, poloxámeros, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares.

La composición puede comprender asimismo otros ingredientes convencionales, por ejemplo: agentes conservantes, estabilizadores, surfactantes, tampones, sales para regular la presión osmótica, emulsificantes y similares.

- 50 Si se requiere para usos terapéuticos particulares, la composición farmacéutica según la presente invención puede comprender otros ingredientes farmacológicamente activos, cuya administración simultánea es útil.

- 55 La cantidad de L-(-)-moprolol L-(+)-tartrato en la composición farmacéutica de la presente invención puede variar según un amplio intervalo, dependiendo de factores conocidos, por ejemplo, del tipo particular de enfermedad que vaya a ser tratada, de la gravedad de la enfermedad y del número de administraciones diarias. Sin embargo, un experto en la materia, puede determinar fácil y rutinariamente la cantidad óptima.

- 60 Típicamente, la cantidad de L-(-)-moprolol en la composición farmacéutica de la presente invención se encuentra entre 0,01% y 20% en peso e incluso más preferentemente entre 1% y 8% en peso.

Las formas de dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención pueden prepararse según técnicas que son bien conocidas para los químicos farmacéuticos, que incluyen la mezcla, disolución, esterilización y similares.

- 65 Los ejemplos siguientes se proporcionan a título ilustrativo y no limitativo de la presente invención.

Ejemplo 1

Preparación de L-(-)-moprolol L-(+)-tartrato (2:1)

5 Etapa a

Se añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico 2N a una solución de clorhidrato de L-(-)-moprolol (10 g) en agua (100 ml), con agitación, hasta que ya no se formara un precipitado posterior.

10 Se extrajo el precipitado con diclorometano (100 ml). Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato sódico, eliminando finalmente el diclorometano mediante evaporación.

El residuo sólido que se obtuvo, estaba formado por base de L-(-)-moprolol (9,1 g).

15 Etapa b

Una solución de ácido L-(+)-tartárico (1,57 g; 0,01 mol) en etanol absoluto (15 ml), se añadió a una solución de base de L-(-)-moprolol (5,0 g, 0,02 mol) en etanol absoluto caliente (30 ml).

20 Después de agitar la solución a 60°C durante 10 minutos, se añadió entonces éter etílico hasta que se produjera una precipitación completa. El precipitado así obtenido (muy higroscópico), se separó mediante decantación y se cristalizó a partir de etanol absoluto (30 ml), para dar lugar al producto deseado (5,2 g).

Temperatura de fusión = 135°C. $[\alpha] = -1,1$ (c = 5 en H₂O)

25 Análisis elemental

para C ₃₀ H ₄₈ N ₂ O ₁₂	C	H	N
Calculado	57,31	7,70	4,46
Encontrado	57,16	7,79	4,38

Ensayo 1

30 Tolerancia ocular

Se utilizaron dos soluciones acuosas.

35 La primera contenía un 1% en peso de clorhidrato de L-(-)-moprolol (que correspondía al 0,87% en peso de L-(-)-moprolol). La segunda contenía 1,14% en peso de L-(-)-moprolol L-(+)-tartrato (2:1) (que correspondía al 0,87% en peso de L-(-)-moprolol).

40 Se utilizaron 12 conejos macho (blancos de Nueva Zelanda) con un peso promedio de 2 kg y una edad media de diez meses, divididos en dos grupos de seis conejos cada uno. El primer grupo se trató con 0,1 ml de la primera solución de ensayo, tres veces al día durante quince días. El segundo grupo se trató con 0,1 ml de la segunda solución de ensayo tres veces al día durante quince días.

45 La tolerancia se evaluó según J. Draize *et al.*, Pharmacol. Exp. Ther., 83, 377-390 (1944). Los resultados se presentan en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1

		Antes de la primera aplicación	Después de la última aplicación
		Clorhidrato de L-(-)-moprolol	L-(-)-moprolol L-(+)-tartrato
Conjuntiva	Enrojecimiento	1	0
	Hinchazón	2	0
	Lacrimación	2	1
Iris		0	0
Córnea	Opacidad	0	0
	Área de la córnea afectada con opacidad	0	0
	Clasificación total	5	1

REIVINDICACIONES

1. Sal L-(-)-moprolol L-(+)-tartrato (2:1).
- 5 2. Composición farmacéutica para su utilización oftálmica, caracterizada porque comprende L-(-)-moprolol L-(+)-tartrato (2:1), junto con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, caracterizada porque se encuentra en forma de un gel, una pomada o colirio.
- 10 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 2 ó 3, caracterizada porque la cantidad de L-(-)-moprolol se encuentra entre 0,01% y 20% en peso.
- 15 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 2 ó 3, caracterizada porque la cantidad de L-(-)-moprolol se encuentra entre 1% y 8% en peso.
- 20 6. Procedimiento para preparar el L-(-)-moprolol L-(+)-tartrato (2:1), caracterizado porque incluye la adición de L-(+)-ácido tartárico, disuelto en un disolvente orgánico apropiado, al L-(-)-moprolol base, disuelto también en un disolvente orgánico apropiado, en una proporción 2:1 molar.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque la sal así formada se aísla mediante precipitación y filtración.
- 25 8. Procedimiento según la reivindicación 6 ó 7, caracterizado porque el disolvente orgánico mencionado anteriormente es el alcohol etílico.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque la sal se precipita a partir de la solución etanólica mediante adición de éter etílico.