



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 520**

51 Int. Cl.:
C07C 219/28 (2006.01)
C07C 57/145 (2006.01)
C07C 51/41 (2006.01)
A61K 31/222 (2006.01)
A61P 27/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05706914 .8**
96 Fecha de presentación : **13.01.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1708988**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.10.2006**

54 Título: **Maleato de ibopamina, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que lo contienen.**

30 Prioridad: **30.01.2004 IT MI04A0146**

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 2 361 520 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

Maleato de ibopamina, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que lo contienen.

5 La presente invención se refiere a la sal maleato de ibopamina (1:1), a un procedimiento para prepararla y a una composición farmacéutica, que la contiene, para utilización oftálmica.

La patente US nº 4.218.470 describe la ibopamina (epinina 3,4-O-diisobutirato) como un medicamento que resulta útil en el tratamiento sistémico de dolencias cardiovasculares.

10 El documento EP-A-0 205 606 describe la utilización de ibopamina y de sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables como midriáticos. La sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable que se ilustra y ensaya específicamente en dicho documento, es el clorhidrato.

15 El documento EP-A-0 442 958 describe una solución acuosa farmacéutica para utilización oftálmica, que comprende una sal ácida de adición de ibopamina farmacéuticamente aceptable, en la que dicha solución es tamponada a un pH 4,5, comprendiendo desde 0,1 a 0,5 partes en peso de hidroxipropilmetilcelulosa por una parte en peso de dicha sal de ibopamina. También en este caso, la sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable que se ilustra y ensaya específicamente es el clorhidrato.

20 Se ha descubierto que el maleato muestra una tolerancia local mejor que el clorhidrato.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere, pues, al maleato de ibopamina (1:1).

25 La sal de maleato de ibopamina (1:1) se prepara fácilmente mediante técnicas conocidas, por ejemplo, la adición de ácido maleico, disuelto en un disolvente orgánico apropiado, a la base de ibopamina, que se disuelve asimismo en un disolvente orgánico apropiado, en una proporción molar de 1:1.

30 Dicha adición se lleva a cabo preferentemente en una atmósfera de un gas inerte, y a temperatura ambiente.

La sal así formada (maleato de ibopamina 1:1) se aísla entonces mediante técnicas conocidas que incluyen la precipitación y la filtración de la sal o la eliminación de los disolventes mediante evaporación.

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

40 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere así a un procedimiento para preparar maleato de ibopamina (1:1), caracterizado porque incluye la adición de ácido maleico, disuelto en un disolvente orgánico apropiado, a la base de ibopamina, también disuelta en un disolvente orgánico apropiado, en una proporción molar 1:1.

Debido a su mejor tolerancia local, se encuentra que el maleato de ibopamina es particularmente útil para utilización oftálmica con propósitos diagnósticos y terapéuticos.

45 En un tercer aspecto, la presente invención se refiere, así, a una composición farmacéutica para utilización oftálmica, caracterizada porque incluye maleato de ibopamina (1:1) junto a, por lo menos, un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 Un ejemplo típico de una situación patológica que puede beneficiarse con el tratamiento con una composición farmacéutica según la presente invención, es la hipotonía ocular.

Con propósitos diagnósticos, la composición farmacéutica según la presente invención se utiliza ventajosamente como midriático.

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

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

65 Si se requiere para usos diagnósticos o terapéuticos particulares, la composición farmacéutica según la presente invención puede comprender otros ingredientes farmacológicamente activos, cuya administración simultánea es útil, por ejemplo, el ácido hialurónico.

La cantidad de maleato de ibopamina en la composición farmacéutica de la presente invención puede variar según un amplio intervalo, dependiendo de factores conocidos, por ejemplo, la utilización diagnóstica particular del tipo específico de enfermedad que vaya a ser tratada, la gravedad de la dolencia y el número de administraciones diarias. Sin embargo, un experto en la materia, puede determinar fácil y rutinariamente la cantidad óptima.

5 Típicamente, la cantidad de ibopamina en la composición farmacéutica de la presente invención está entre el 0,01% y el 6% en peso e incluso más preferentemente entre el 0,1% y el 5% en peso.

10 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.

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

15 **Ejemplo 1**

Preparación del Maleato de Ibopamina

20 Etapa a

Se añadió una solución saturada de carbonato sódico a una solución de clorhidrato de ibopamina (4 g) en agua (10 ml), hasta que ya no se formara un ulterior precipitado.

25 Se extrajo el precipitado con éter etílico (50 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato sódico, filtrándose rápidamente a través de un embudo Büchner. Finalmente, se eliminó el éter mediante evaporación a temperatura ambiente y bajo presión reducida.

El residuo sólido que se obtuvo, estaba formado por ibopamina base (3 g).

30 Etapa b

Se añadió una solución de ácido maleico (674 mg; 0,005 mol) en acetona (5 ml), bajo una atmósfera inerte y sin calentamiento, a temperatura ambiente, a una solución de ibopamina base (1,78 g; 0,005 mol) en acetona (10 ml).

35 La solución se dejó bajo agitación a temperatura ambiente (20 minutos). Se añadió entonces gota a gota éter etílico para que se formara opalescencia, continuándose la agitación hasta que la precipitación fue completa (30 minutos a partir del comienzo de la opalescencia).

40 El sólido se recuperó mediante filtración y se lavó con éter etílico. Se obtuvo así el producto deseado (1 g). Temperatura de fusión= 107-108°C.

Análisis elemental

para C ₂₁ H ₂₉ N ₁ O ₈	C	H	N
Calculado	59,56	6,90	3,31
Encontrado	59,53	6,92	3,27

45 Ensayo 1

Tolerancia ocular

Se utilizaron dos soluciones acuosas.

50 La primera contenía un 2% en peso de clorhidrato de ibopamina que correspondía a 1,79% en peso de ibopamina) tamponada a un pH de 7,0.

55 La segunda contenía 2,46% en peso de maleato de ibopamina (que correspondía a 1,79% en peso de ibopamina) tamponada a un pH de 7,0.

60 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.

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

Tabla 1

		Antes de la primera aplicación	Después de la última aplicación
		clorhidrato de ibopamina	maleato de ibopamina
Conjuntiva	Enrojecimiento	1	1
	Hinchazón	1	0
	Lacrimación	2	1
Iris		1	0
Córnea	Opacidad	1	0
	Área de la córnea afectada con opacidad	2	1
	Clasificación total	8	3

REIVINDICACIONES

1. Sal maleato de ibopamina (1:1).
- 5 2. Composición farmacéutica para utilización oftálmica, caracterizada porque comprende maleato de ibopamina (1:1), conjuntamente con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, caracterizada porque está en forma de una pomada o de colirio.
- 10 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 2 ó 3, caracterizada porque la cantidad de ibopamina se encuentra entre 0,01% y 6% en peso.
- 15 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 2 ó 3, caracterizada porque la cantidad de ibopamina se encuentra entre 0,1% y 5% en peso.
- 20 6. Procedimiento para preparar la sal de maleato de ibopamina (1:1), caracterizado porque incluye la adición de ácido maleico, disuelto en un disolvente orgánico apropiado, a ibopamina base, disuelta asimismo en un disolvente orgánico apropiado, en una proporción molar 1:1.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque la adición mencionada anteriormente se lleva a cabo en una atmósfera de un gas inerte.
- 25 8. Procedimiento según la reivindicación 6 ó 7, caracterizado porque la adición mencionada anteriormente se lleva a cabo a temperatura ambiente.
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 6 a 8, caracterizado porque la sal formada, se aísla mediante precipitación y filtración.
- 30 10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 6 a 9, caracterizado porque el disolvente orgánico mencionado anteriormente es la acetona.
11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque la sal se precipita a partir de la solución de acetona añadiendo éter etílico.