(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 369 876**

(51) Int. CI.:
A61K 31/555 (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01)
C07F 7/00 (2006.01)
C07F 7/22 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **07839341 .0**
(96) Fecha de presentación: **04.10.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2079472**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **22.07.2009**

(54) Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN A GRAN ESCALA DE ESTANSOPORFINA DE ALTA PUREZA.**

(30) Prioridad:
04.10.2006 US 849641 P
28.02.2007 US 904601 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.12.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.12.2011

(73) Titular/es:
InfaCare Pharmaceutical Corporation
8 Neshaminy Interplex, Suite 221
Trevose, PA 19053-6499 , US

(72) Inventor/es:
DRUMMOND, George, S.;
CAROSELLI, Robert;
COOKE, Keith, A.;
LEVIN, Daniel;
ROE, David, G. y
BOUCHER, Christopher, P.

(74) Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro**

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

Referencia a las solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de patente de los Estados Unidos No. 60/849,641, presentada el 4 de octubre de 2006, y de la solicitud provisional de patente de los Estados Unidos No. 60/904,601, presentada el 28 de febrero de 2007.

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a procedimientos para sintetizar estansoporfina (dicloruro de mesoporfirina IX de estaño (IV)) en grandes cantidades y con una alta pureza.

Antecedentes

La estansoporfina, o dicloruro de mesoporfirina IX de estaño (IV), es un inhibidor de la enzima hemo-oxigenasa. La estansoporfina ha sido propuesta para el uso terapéutico en varias enfermedades, como la hiperbilirrubinemia infantil (patente estadounidense 4,657,902; patente estadounidense 4,668,670; patente WO 94/28906) y psoriasis (patente estadounidense 4,782,049). Debido a su utilidad farmacéutica, los procedimientos para preparar la estansoporfina son de gran interés.

La hiperbilirrubinemia infantil (también conocida como ictericia infantil o hiperbilirrubinemia neonatal) ocurre en un recién nacido cuando el hígado es incapaz de conjugar la bilirrubina para excretarla a una velocidad proporcional a la formación de bilirrubina. La bilirrubina proviene de la liberación de hematina como parte de la conversión fisiológica de la hemoglobina fetal a adulta en el nacimiento. La enzima hemo-oxigenasa oxida la hematina a biliverdina; la enzima biliverdina reductasa luego reduce la biliverdina a bilirrubina. La bilirrubina en niveles elevados en suero es una sustancia neurotóxica. En seres humanos adultos, el hígado convierte rápidamente la bilirrubina en una forma excretable conjugada. En los humanos recién nacidos, el hígado aún se está desarrollando y la captación y conjugación por el hígado no es tan eficiente como en los adultos. Además, la hemólisis puede llevarse a cabo a una velocidad relativamente mayor que en los adultos. Todos estos factores pueden conducir al exceso de bilirrubina en el niño. Para algunos niños, los altos niveles de bilirrubina en suero pueden tener consecuencias fisiológicas perjudiciales. La bilirrubina es amarilla y los niños con exceso de bilirrubina tienen una pigmentación amarilla en su piel y en el blanco de sus ojos.

Los niños que tienen niveles muy elevados de bilirrubina en suero presentan el riesgo de desarrollar kernicterus, un trastorno neurológico poco común pero potencialmente devastador que puede resultar en incapacidades y complicaciones graves a lo largo de la vida como la atetosis, la pérdida de la audición, los problemas de visión y los problemas dentales. (Véase los centros mundiales de control y prevención de enfermedades Web.cdc.gov/ncbddd/dd/kernicterus.htm.). Por lo tanto, los niños deben ser sometidos a cuidadosos controles después del nacimiento y la intervención terapéutica debe comenzar si el nivel de bilirrubina de un niño es excesivo. La Academia Estadounidense de Pediatría publicó directrices de práctica clínica para evaluar a los recién nacidos para detectar la hiperbilirrubinemia y tratar a los recién nacidos en riesgo; véase Pediatrics 1 14:297-316 (2004). Como los costos de la atención médica han aumentado en los Estados Unidos, los recién nacidos aparentemente sanos y sus madres son dados de alta rápidamente, algunas transcurridas tan solo 24 a 48 horas después del nacimiento. No obstante, se cree que esta práctica puede haber contribuido a un aumento en los casos de kernicterus que habían sido prácticamente eliminados en los países desarrollados; véase Hansen TWR, Acta Paediatr. 89:1155-1157 (2000)). Debido a que el alta prematura puede retrasar la detección de la ictericia e hiperbilirrubinemia en los niños, es preferible aplicar medios eficaces para tratar rápidamente la hiperbilirrubinemia. El singular estado médico del recién nacido requiere además que todos los medios de tratamiento sean lo más seguros posibles ya que los efectos secundarios que son tolerables en los adultos pueden ser completamente inaceptables en los neonatos.

Entre los tratamientos de hiperbilirrubinemia actualmente aprobados y que se utilizan comúnmente se incluyen la fototerapia y la transfusión de intercambio. La fototerapia implica irradiar al recién nacido con luz en el rango de 430 a 490 nm (luz azul). La luz convierte a la bilirrubina en lumirrubina y fotobilirrubina, que se excreta más rápidamente el niño y de este modo puede resultar en una reducción de los niveles de bilirrubina.

Se demostró que la estansoporfina (dicloruro de mesoporfirina IX de estaño (IV)) presenta valor terapéutico para tratar la hiperbilirrubinemia; véase Valaes et al., Pediatrics 93:1-11 (1994) y Kappas et al., Pediatrics, 95:468-474 (1995). Otras indicaciones en las cuales la estansoporfina puede utilizarse se divulga en la patente estadounidense 4,692,440 (para aumentar la velocidad de excreción de hematina), la patente WO 89/02269 (para contrarrestar la toxicidad de la terapia contra el cáncer), patente estadounidense 4,782,049 (para tratar la psoriasis) y otras publicaciones.

En la patente estadounidense No. 6,818,763, la publicación de la solicitud de patente estadounidense 2004/0210048 y la solicitud de patente estadounidense No. 11/096,359 se divulgan procedimientos para sintetizar la estansoporfina.

En el documento WO 03/101999 A2 se divulga un proceso para la preparación de compuestos de haluro metálico de mesoporfirina. En el documento WO 2004/045546 A2 se divulga compuestos de mesoporfirina solubles en agua y los procedimientos para su preparación.

No obstante, sigue siendo deseable desarrollar procedimientos para producir estansoporfina de alta pureza, debido a las ventajas terapéuticas de utilizar una sustancia tan pura como sea posible y además debido a los rigurosos requisitos de las agencias reguladoras.

En la presente solicitud se divulgan procedimientos para sintetizar la estansoporfina a un nivel de pureza no alcanzado hasta el momento, así como las preparaciones de estansoporfina pura a gran escala. En la presente solicitud se divulga además un nuevo procedimiento de inserción de estaño y otros metales en los anillos de porfirina. Este nuevo procedimiento puede reducir de forma significativa el tiempo requerido para la síntesis de la estansoporfina.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar estansoporfina de conformidad con la reivindicación 1.

El procedimiento de la invención permite obtener una composición de sustancia que comprende estansoporfina de alta pureza a gran escala (o a granel). El procedimiento de la invención permite obtener una composición de sustancia que comprende estansoporfina de alta pureza a gran escala (o a granel) cuando se produce en un único lote, es decir, una estansoporfina de alta pureza a gran escala (o a granel) en un único lote. La estansoporfina de alta pureza puede ser al menos aproximadamente un 97% pura, al menos aproximadamente un 98% pura, al menos aproximadamente un 98,5% pura, al menos aproximadamente un 99% pura, al menos aproximadamente un 99,5% pura o al menos aproximadamente un 99,8% pura. La cantidad de cualquier impureza única en la estansoporfina de alta pureza puede ser menor que aproximadamente un 0,1%, menor que aproximadamente un 0,09%, menor que aproximadamente un 0,08% o aproximadamente un 0,07% o menos; en otra realización, cualquier impureza única es una impureza relacionada al producto. La cantidad de estansoporfina a gran escala (a granel) puede ser de al menos aproximadamente 10 gramos, al menos aproximadamente 25 gramos, al menos aproximadamente 50 gramos, al menos aproximadamente 100 gramos, al menos aproximadamente 200 gramos, al menos aproximadamente 500 gramos, al menos aproximadamente 1,0 kg, al menos aproximadamente 2,0 kg o al menos aproximadamente 5,0 kg. En una realización, la estansoporfina de alta pureza como se describe de forma variada anteriormente, se produce en un único lote.

El procedimiento de la invención permite obtener una cantidad a gran escala de estansoporfina que es al menos aproximadamente un 97% pura, al menos aproximadamente un 98% pura, al menos aproximadamente un 98,5% pura, al menos aproximadamente un 99% pura, al menos aproximadamente un 99,5% pura o al menos aproximadamente un 99,8% pura y no presenta impurezas en una cantidad mayor que aproximadamente un 0,2% y más preferentemente, no presenta impurezas en una cantidad mayor que aproximadamente un 0,15% y aún más preferentemente no presenta impurezas en una cantidad mayor que aproximadamente un 0,12%. En una realización, la estansoporfina de alta pureza se produce en un único lote.

En realizaciones adicionales, la cantidad de impurezas de paladio presentes en una cantidad a gran escala de estansoporfina de alta pureza es menor que aproximadamente 20 ppm, menor que aproximadamente 15 ppm, menor que aproximadamente 10 ppm o menor que aproximadamente 5 ppm. En una realización, la estansoporfina de alta pureza se produce en un único lote.

La invención abarca un procedimiento para preparar estansoporfina de alta pureza a gran escala de conformidad con la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas: a) exponer un catalizador de hidrogenación metálica a una atmósfera de hidrógeno para formar un catalizador prehidrogenado; y b) poner en contacto la hemina con el catalizador prehidrogenado y mantener la hemina y el catalizador en una o más combinaciones de temperatura, presión de hidrógeno y un tiempo suficiente como para extraer el hierro de la hemina y reducir los grupos vinilo de la hemina a grupos etilo, para de ese modo formar la mesoporfirina IX. La invención abarca un procedimiento para preparar estansoporfina de alta pureza a gran escala de conformidad con la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas: a) exponer un catalizador de hidrogenación metálica a una atmósfera de hidrógeno para formar un catalizador prehidrogenado; b) poner en contacto la hemina con el catalizador prehidrogenado y mantener la hemina y el catalizador en una o más combinaciones de temperatura, presión de hidrógeno y un tiempo suficiente para extraer el hierro de la hemina y reducir los grupos vinilo de la hemina a grupos etilo, para de ese modo formar la mesoporfirina IX; y c) hacer reaccionar la mesoporfirina IX con un óxido de estaño (II) para formar estansoporfina mediante el uso de una velocidad controlada de oxidación. En una realización, el catalizador de hidrogenación metálica comprende paladio, paladio sobre carbono, platino sobre carbono, níquel o un catalizador de níquel-aluminio. En

otra realización, el catalizador de hidrogenación metálica es paladio. En otra realización, el catalizador de hidrogenación metálica es paladio sobre carbono. El procedimiento puede producir una cantidad a gran escala de estansoporfina de alta pureza en un único lote.

En otra realización, la invención abarca un procedimiento para preparar estansoporfina de alta pureza a gran escala que comprende las siguientes etapas: a) exponer un catalizador de hidrogenación metálica a una atmósfera de hidrógeno para formar un catalizador prehidrogenado; b) poner en contacto la hemina con el catalizador prehidrogenado y mantener la hemina y el catalizador en una o más combinaciones de temperatura, presión de hidrógeno y un tiempo suficiente para extraer el hierro de la hemina y reducir los grupos vinilo de la hemina a grupos etilo, para de ese modo formar la mesoporfirina IX; y c) hacer reaccionar la mesoporfirina IX con un óxido de estaño (II) para formar estansoporfina. En una realización, el catalizador de hidrogenación metálica comprende paladio, paladio sobre carbono, platino sobre carbono, níquel o un catalizador de níquel-aluminio. En otra realización, el catalizador de hidrogenación metálica es paladio. En otra realización, el catalizador de hidrogenación metálica es paladio sobre carbono. El procedimiento puede producir una cantidad a gran escala de estansoporfina de alta pureza en un único lote.

En otra realización, la invención abarca un procedimiento para preparar mesoporfirina IX, que comprende las siguientes etapas: a) exponer un catalizador de paladio sobre carbono a una atmósfera de hidrógeno para formar un catalizador de paladio prehidrogenado; y b) poner en contacto la hemina con el catalizador prehidrogenado y mantener la hemina y el catalizador a una o más combinaciones de temperatura, presión de hidrógeno y un tiempo suficiente para extraer el hierro de la hemina y reducir los grupos vinilo de la hemina a grupos etilo, para de ese modo formar la mesoporfirina IX. En realizaciones adicionales, la etapa b) se lleva a cabo a aproximadamente 80 a 100°C, preferentemente a aproximadamente 85 a 90°C, con presión de hidrógeno a aproximadamente 50 a 70 psi, preferentemente a aproximadamente 55 a 60 psi, durante aproximadamente 1 a 3 horas, preferentemente aproximadamente 1 a 1,5 horas; luego a aproximadamente 40 a 60°C, preferentemente a aproximadamente 45 a 50°C, con presión de hidrógeno a aproximadamente 50 a 70 psi, preferentemente a aproximadamente 55 a 60 psi, durante aproximadamente 18 a 48 horas, preferentemente aproximadamente 24 horas.

En otra realización, la invención abarca una preparación de dihidrocloruro de mesoporfirina IX rápidamente filtrable, donde al menos aproximadamente 10 gramos pueden filtrarse en menos de aproximadamente 90 minutos, menos que aproximadamente 60 minutos, menos que aproximadamente 45 minutos, menos que aproximadamente 35 minutos, menos que aproximadamente 25 minutos o menos que aproximadamente 10 minutos, a partir de una solución donde la cantidad de solvente se encuentra presente en al menos aproximadamente una proporción 50-a-l en peso con respecto a la cantidad de dihidrocloruro de mesoporfirina IX. En otra realización, la invención abarca una preparación de dihidrocloruro de mesoporfirina IX rápidamente filtrable, donde al menos aproximadamente 1.000 gramos pueden filtrarse en menos de aproximadamente 1 día, menos que aproximadamente 12 horas, menos que aproximadamente 6 horas, menos que aproximadamente 4 horas, menos que aproximadamente 3 horas o menos que aproximadamente 2 horas, a partir de una solución donde la cantidad de solvente se encuentra presente en al menos aproximadamente una proporción 50-a-l en peso con respecto a la cantidad de dihidrocloruro de mesoporfirina IX. En una realización, el solvente es una mezcla de agua, ácido clorhídrico y ácido fórmico; el ácido clorhídrico puede ser ácido clorhídrico a aproximadamente el 31% antes de la mezcla.

En otra realización, la invención abarca un procedimiento para preparar una preparación de dihidrocloruro de mesoporfirina IX fácilmente filtrable, que comprende la etapa de agregar una solución acuosa de ácido clorhídrico a una solución de formato de mesoporfirina IX en ácido fórmico. En una realización, la concentración de ácido clorhídrico en la solución acuosa es de aproximadamente 0,5 a 2,0 N. En otra realización, la concentración de ácido clorhídrico en la solución acuosa es de aproximadamente 0,75 a 1,25 N. En otra realización, la concentración de ácido clorhídrico en la solución acuosa es de aproximadamente 1,0 N.

En otra realización, la invención abarca un procedimiento para insertar estaño en la mesoporfirina IX, que comprende hacer reaccionar la mesoporfirina IX con una sal de estaño en ausencia de un depurador de protones.

En otra realización, la invención abarca un procedimiento para insertar estaño en la mesoporfirina IX, que comprende hacer reaccionar la mesoporfirina IX con una sal de estaño a una velocidad controlada de oxidación. En una realización, la mesoporfirina IX se hace reaccionar con una sal de estaño en un recipiente de reacción que tiene un espacio de aire y la velocidad de oxidación se controla mediante la introducción de un gas que contiene oxígeno en el espacio de aire del recipiente de reacción. En otra realización, el gas que contiene oxígeno introducido en el espacio de aire del recipiente de reacción tiene aproximadamente de un 3 a un 22% de oxígeno en un gas inerte como el nitrógeno. En otra realización, el gas que contiene oxígeno introducido en el espacio de aire del recipiente de reacción es aire. En otra realización, el gas que contiene oxígeno introducido en el espacio de aire del recipiente de reacción tiene aproximadamente de un 4 a un 15% de oxígeno en un gas inerte como el nitrógeno. En otra realización, el gas que contiene oxígeno introducido en el espacio de aire del recipiente de reacción tiene aproximadamente de un 5 a un 10% de oxígeno en un gas inerte como el nitrógeno. En otra realización, el gas que contiene oxígeno introducido en el espacio de aire del recipiente de reacción tiene aproximadamente un 6% de oxígeno en un gas

inerte como el nitrógeno. En otra realización, el gas que contiene oxígeno introducido en el espacio de aire del recipiente de reacción es aproximadamente un 6% de oxígeno en nitrógeno.

En cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, la cantidad a gran escala de estansoporfina de alta pureza puede producirse en un único lote.

En cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, los reactivos, intermediarios y/o productos pueden someterse a etapas adicionales de purificación. En algunas realizaciones, la purificación adicional comprende tratar el reactivo, intermediario o producto con tierra de diatomeas y/o carbono activado. En una realización, el tratamiento del reactivo, intermediario o producto con tierra de diatomeas y/o carbono activado comprende disolver o suspender el reactivo, intermediario y/o producto en un solvente, agregar tierra de diatomeas y/o carbono activado, retirar por destilación la tierra de diatomeas y/o carbono activado y recuperar el reactivo, intermediario o producto del filtrado. En algunas realizaciones, la purificación adicional comprende triturar el reactivo, intermediario o producto con ácido caliente, como aproximadamente HCl 0,1 a 6N de en agua, preferentemente aproximadamente HCl 3N en agua. En algunas realizaciones, una, dos o tres etapas para tratar con tierra de diatomeas, tratar con carbono activado y triturar con ácido caliente se realizan secuencialmente, en cualquier orden y pueden repetirse como se desee.

La invención abarca un procedimiento para insertar estaño en un compuesto de porfirina o su sal mediante el uso de óxido de estaño (II). En otra realización, el compuesto de porfirina es una mesoporfirina o su sal o una protoporfirina o su sal o una hematoporfirina o su sal. En otra realización, el compuesto de porfirina es mesoporfirina IX o su sal. En otra realización, el compuesto de porfirina es dihidrocloruro de mesoporfirina IX. En otra realización, el producto resultante es porfirina de estaño (IV) o su sal. En otra realización, el producto resultante es mesoporfirina de estaño (IV) o su sal o protoporfirina de estaño (IV) o su sal o hematoporfirina de estaño (IV) o su sal. En otra realización, el producto resultante es mesoporfirina IX de estaño (IV) o su sal.

En otra realización, la invención abarca un procedimiento para insertar estaño en un compuesto de porfirina o su sal mediante el suministro de un compuesto de porfirina o su sal, el suministro de óxido de estaño (II) y poner en contacto el óxido de estaño (II) con el compuesto de porfirina o su sal en condiciones ácidas, por el cual el óxido de estaño (II) se inserta en el anillo de porfirina para proporcionar un compuesto de porfirina de estaño (IV). En otra realización, el óxido de estaño (II) se disuelve o se suspende en ácido acético o ácido fórmico, preferentemente ácido acético. En otra realización, el compuesto de porfirina o su sal se disuelve o se suspende en ácido fórmico o ácido acético, preferentemente ácido fórmico. En otra realización, la proporción equivalente de la cantidad total de óxido de estaño (II) utilizada con respecto a la cantidad total de compuesto de porfirina o su sal utilizada es de aproximadamente dos a seis, preferentemente aproximadamente cuatro. En otra realización, la solución o suspensión de compuesto de porfirina o su sal se agrega por goteo a la solución de óxido de estaño (II). La adición por goteo puede llevarse a cabo durante un periodo de aproximadamente tres a nueve horas, preferentemente más de aproximadamente seis horas. La solución o suspensión de óxido de estaño (II) se mantiene a una temperatura de aproximadamente 25-115°C, preferentemente de aproximadamente 50-75°C, más preferentemente aproximadamente 60-65°C.

En otra realización, la invención abarca un procedimiento para insertar estaño en un compuesto de porfirina o su sal (como mesoporfirina IX o su sal, como dihidrocloruro de mesoporfirina IX) mediante el suministro de un compuesto de mesoporfirina o su sal (como mesoporfirina IX o su sal, como dihidrocloruro de mesoporfirina IX), el suministro de óxido de estaño (II) y poner en contacto el óxido de estaño (II) con el compuesto de mesoporfirina o su sal (como mesoporfirina IX o su sal, como dihidrocloruro de mesoporfirina IX) en condiciones ácidas, por medio de lo cual el óxido de estaño (II) se inserta en el anillo de porfirina (como un anillo de mesoporfirina IX) para producir un compuesto de porfirina de estaño (IV). En otra realización, el óxido de estaño (II) se disuelve o se suspende en ácido acético o ácido fórmico, preferentemente ácido acético. En otra realización, el compuesto de mesoporfirina o su sal (como mesoporfirina IX o su sal, como dihidrocloruro de mesoporfirina IX) se disuelve o se suspende en ácido fórmico o ácido acético, preferentemente ácido fórmico. En otra realización, la proporción equivalente de la cantidad total de óxido de estaño (II) utilizada con respecto a la cantidad total de compuesto de mesoporfirina o su sal (como mesoporfirina IX o su sal, como dihidrocloruro de mesoporfirina IX) utilizada es de aproximadamente dos a seis, preferentemente aproximadamente cuatro. En otra realización, la solución o suspensión del compuesto de porfirina o su sal (como mesoporfirina IX o su sal, como dihidrocloruro de mesoporfirina IX) se agrega por goteo a la solución de óxido de estaño (II). La adición por goteo puede llevarse a cabo durante un periodo de aproximadamente tres a nueve horas, preferentemente más de aproximadamente seis horas. La solución o suspensión de óxido de estaño (II) se mantiene a una temperatura de aproximadamente 25-115°C, preferentemente de aproximadamente 50-75°C, más preferentemente aproximadamente 60-65°C. Después de la finalización de la adición por goteo, la mezcla de reacción puede mantenerse a una temperatura de aproximadamente 60 a 65°C durante aproximadamente 18 a 24 horas adicionales. La mezcla de reacción puede enfriarse y filtrarse después del tiempo de reacción adicional.

En otra realización, la invención abarca un procedimiento para producir un compuesto de porfirina de estaño (IV) o su sal que comprende a) preparar una solución o suspensión de un compuesto de porfirina no metalado o su sal; b) preparar una solución o suspensión de óxido de estaño (II), donde las etapas (a) y (b) pueden ocurrir en cualquier orden o simultáneamente; y c) poner en contacto la solución o suspensión de óxido de estaño (II) con la solución o suspensión del compuesto de porfirina no metalado o su sal en condiciones adecuadas para formar el compuesto de

porfirina de estaño (IV) o su sal. La solución o suspensión de óxido de estaño (II) y la solución o suspensión del compuesto de porfirina no metalado o su sal pueden prepararse de forma independiente con ácido fórmico o ácido acético; por ejemplo, la solución o suspensión de óxido de estaño (II) puede prepararse con ácido acético y la solución o suspensión del compuesto de porfirina no metalado o su sal puede prepararse con ácido fórmico. El compuesto de porfirina no metalado se selecciona de mesoporfirinas, protoporfirinas, hematoporfirinas y sus sales, como mesoporfirina IX o su sal, como dihidrocloruro de mesoporfirina IX. La etapa de contacto c) puede comprender agregar la solución o suspensión del compuesto de porfirina no metalado o su sal por goteo a la solución o suspensión de óxido de estaño (II) en condiciones adecuadas para formar el compuesto de porfirina (IV) o su sal. La adición por goteo puede completarse entre aproximadamente 3 a 9 horas, como aproximadamente 6 horas. La solución o suspensión de óxido de estaño (II) puede mantenerse a una temperatura de aproximadamente 60 a 65ºC durante la adición por goteo. Después de la finalización de la adición de la solución o suspensión del compuesto de porfirina no metalado o su sal por goteo a la solución o suspensión de óxido de estaño (II), la mezcla de reacción puede mantenerse a una temperatura de aproximadamente 60 a 65ºC durante aproximadamente 18 a 24 horas adicionales. La mezcla de reacción puede enfriarse y filtrarse después del tiempo de reacción adicional. En otra realización, el procedimiento para producir un compuesto de porfirina de estaño (IV) o su sal se realiza en ausencia de un depurador de protones o esponja de protones.

La mesoporfirina de estaño (IV) producida mediante cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente puede someterse a etapas adicionales de purificación. En algunas realizaciones, la purificación adicional comprende tratar la mesoporfirina de estaño (IV) con tierra de diatomeas y/o carbono activado. En una realización, el tratamiento de la mesoporfirina de estaño (IV) con tierra de diatomeas y/o carbono activado comprende disolver o suspender la mesoporfirina de estaño (IV) en un solvente, agregar tierra de diatomeas y/o carbono activado, retirar por destilación la tierra de diatomeas y/o carbono activado y recuperar la mesoporfirina de estaño (IV) del filtrado. En algunas realizaciones, la purificación adicional comprende triturar la mesoporfirina de estaño (IV) con ácido caliente, como aproximadamente HCl 0,1 a 6N en agua, preferentemente aproximadamente HCl 3N en agua, a una temperatura de aproximadamente 60 a 95ºC, preferentemente aproximadamente 80 a 95°C, más preferentemente aproximadamente 85 a 90°C. En algunas realizaciones, una, dos o las tres etapas para tratar con tierra de diatomeas, tratar con carbono activado y triturar con ácido caliente se realizan secuencialmente, en cualquier orden y pueden repetirse como se desee.

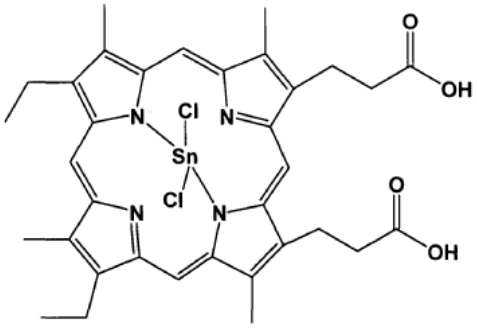
El procedimiento de la invención permite proporcionar estansoporfina de alta pureza en una cantidad a gran escala (o a granel), donde dicha estansoporfina de alta pureza es estable durante al menos aproximadamente tres meses o al menos aproximadamente seis meses en almacenamiento. En otra realización, la estansoporfina de alta pureza producida en grandes cantidades se prepara como un lote único. En otra realización, el procedimiento de la invención permite proporcionar estansoporfina de alta pureza en una cantidad a gran escala (o a granel), donde dicha estansoporfina de alta pureza retiene su alta pureza durante al menos aproximadamente tres meses o al menos aproximadamente seis meses en almacenamiento. En otra realización, las condiciones de almacenamiento son de aproximadamente un 25°C y aproximadamente un 60% de humedad relativa. En otra realización, las condiciones de almacenamiento son de aproximadamente 40°C y aproximadamente un 75% de humedad relativa. En otra realización, la estansoporfina se almacena en una bolsa de polietileno. En otra realización, la estansoporfina se almacena en una bolsa de polietileno dentro de otra bolsa de polietileno. En otra realización, la estansoporfina almacenada dentro de dos bolsas se almacena en un tambor de polietileno de alta densidad. En otra realización, cada bolsa de polietileno tiene un espesor de aproximadamente 4 mils (aproximadamente 4/1000 de una pulgada o aproximadamente 0,1 milímetros).

El procedimiento de la invención permite proporcionar estansoporfina para su uso en un procedimiento para tratar la hiperbilirrubinemia infantil, que comprende administrar estansoporfina a un paciente que necesita dicho tratamiento, donde la estansoporfina se produjo con una alta pureza y a gran escala. En otra realización, la estansoporfina se produce como un lote único.

El procedimiento para prevenir la hiperbilirrubinemia infantil comprende administrar estansoporfina a un paciente que necesita dicha prevención, donde la estansoporfina se produjo con una alta pureza y a gran escala. En otra realización, la estansoporfina se produce como un lote único.

Descripción detallada de la invención

En una realización de la presente invención, la estansoporfina se prepara en grandes cantidades y con una alta pureza. En otra realización de la presente invención, la estansoporfina se prepara en grandes cantidades con una alta pureza, donde la gran cantidad se prepara como un lote único. La estansoporfina (dicloruro de mesoporfirina IX de estaño (IV)); número de registro de Chemical Abstracts 106344-20-1) se conoce también por el nombre comercial Stanate®, que es una marca registrada de InfaCare Pharmaceutical Corp., Plymouth Meeting, Pensilvania. La estansoporfina tiene la siguiente estructura:



tiene la fórmula molecular $C_{34}H_{36}Cl_2N_4O_4Sn$ y un peso molecular de 754,29.

Los términos "grandes cantidades", “a gran escala” o “a granel” se refieren a al menos aproximadamente 10 gramos. Otras cantidades para la producción de estansoporfina a gran escala son de al menos aproximadamente 25 gramos, al menos aproximadamente 50 gramos, al menos aproximadamente 100 gramos, al menos aproximadamente 200 gramos, al menos aproximadamente 500 gramos, al menos aproximadamente 1,0 kg, al menos aproximadamente 2,0 kg o al menos aproximadamente 5,0 kg.

El término “lote único” se refiere a que la cantidad del producto especificado se sintetiza una única vez. El lote único generalmente se produce después de que una reacción (o una serie de reacciones) se lleva a cabo una vez (nótese que una preparación única del compuesto sometido como un todo a una o más reacciones repetidamente, como purificaciones repetidas, se considera un lote único). Por tanto, el lote único excluye las preparaciones múltiples de un compuesto realizadas en ocasiones separadas o en cantidades divididas que después se combinan.

El término “alta pureza” se refiere a una preparación que cumple con los dos siguientes criterios: 1) el nivel total de pureza es de al menos aproximadamente un 97%, es decir, el producto deseado (estansoporfina) representa al menos un 97% de la preparación; y 2) cualquier impureza individual presente relacionada con el producto se encuentra presente en una cantidad menor que aproximadamente un 0,1% de la preparación. La pureza se mide preferentemente mediante análisis HPLC. La impureza “relacionada al producto” es una impureza que requiere una caracterización por las directrices de la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos; por consiguiente, los componentes del producto de fármaco como el agua no se consideran una impureza.

El término "porfirina no metalada” se refiere a una porfirina que carece de un ion metálico coordinado por uno o más nitrógenos de pirrol. La “porfirina metalada” es una porfirina que tiene un ion metálico coordinado por al menos un nitrógeno de pirrol.

El término “estado de oxidación intermedio” se refiere a un elemento, como un metal, que se encuentra presente en un estado de oxidación intermedio entre su estado neutral (sin carga o estado de oxidación nulo) y su estado más altamente oxidado. A modo de ejemplo no limitativo, el hierro generalmente forma estados de oxidación de (0), (II), y (III); el estado de oxidación (II) (estado ferroso) es un estado de oxidación intermedio.

La pureza de la preparación es importante para el uso del compuesto como un producto farmacéutico. El nivel general de pureza puede ser de al menos aproximadamente un 97%, al menos aproximadamente un 98%, al menos aproximadamente un 98,5%, al menos aproximadamente un 99% o al menos aproximadamente un 99,5%. También se define una preparación de alta pureza, como se establece anteriormente, como una preparación con la condición adicional de que cualquier impureza individual presente se encuentra presente en una cantidad menor que aproximadamente un 0,1% de la preparación. (Nótese que la cantidad total de las impurezas puede superar el 0,1% — por ejemplo, una impureza puede encontrarse presente en un 0,08% y otra en un 0,07%, lo que asciende a un total de un 0,15% — pero cuando se las mide individualmente, ninguna impureza se encuentra presente en cantidades iguales o superiores a aproximadamente un 0,1%). En otra realización, cualquier impureza individual presente, se encuentra presente en una cantidad menor que aproximadamente un 0,09%. En otra realización, cualquier impureza individual presente se encuentra presente en una cantidad menor que aproximadamente un 0,08% o menos. En otra realización, cualquier impureza individual presente se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente un 0,07% o menos. El agua puede estar presente en la preparación aun en cantidades significativas (al menos aproximadamente un 1% a un 5%), pero no se considera una impureza. Otros solventes residuales, como la acetona, el ácido fórmico y el ácido acético, tampoco se consideran impurezas, especialmente si se encuentran en los niveles permitidos descritos en las directrices de la conferencia internacional sobre la armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano, directriz tripartita armonizada ICH – Impurezas: Directriz para solventes residuales, Q3C(R3), Etapa 4 versión, noviembre de 2005 (www.ich.org/LOB/media/MEDIA423.pdf) o por debajo de los niveles.

En una realización alternativa, la estansoporfina no tiene impurezas presentes en una cantidad mayor que aproximadamente un 0,2% y más preferentemente no tiene impurezas presentes en una cantidad mayor que aproximada-

mente un 0,15% y aun más preferentemente no tiene impurezas presentes en una cantidad mayor que aproximadamente un 0,12%.

La síntesis actual produce estansoporfina que cumple con los dos criterios enumerados anteriormente respecto de la alta pureza (pureza total de al menos aproximadamente un 97%, sin tratar el agua o los solventes residuales como impurezas y cualquier impureza individual presente se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% o menor). El segundo criterio con relación al nivel de las impurezas individuales, es de interés debido a los requisitos regulatorios. La Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos generalmente exige una caracterización detallada de las impurezas a un nivel igual al 0,1%, mientras que las impurezas presentes en un nivel por debajo del 0,1% no necesitan caracterizarse en detalle a menos que tengan efectos farmacológicos o tóxicos inusualmente potentes a un nivel menor que el 0,1% (véanse las publicaciones de *Guidance for Industry: ANDAs: Impurities in Drug Substances*, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), noviembre de 1999; disponible en www.fda.gov/cder/guidance/2452fnl.htm; y *Guidance for Industry, Q3A Impurities in New Drug Substances*, United States Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologies Evaluation and Research (CBER), febrero de 2003 ICH, Revision 1, disponible en www.fda.gov/cder/guidance/4164fnl.pdf). Al cumplir con las condiciones de umbral establecidas por la Administración de Fármacos y Alimentos, el material de alta pureza presenta ventajas significativas con respecto al material de menor pureza desde el punto de vista regulatorio.

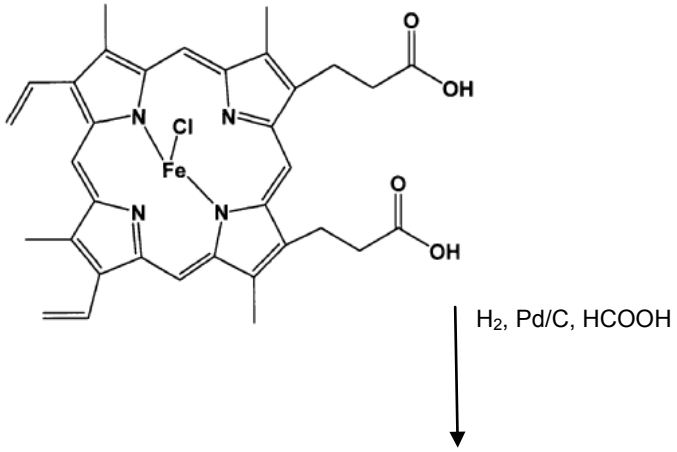
Otra ventaja de la invención como se describe en la presente, es la reproducibilidad esperada de la síntesis, lo que proporciona la habilidad de generar lotes repetidos de la estansoporfina de alta pureza en grandes cantidades. Otra ventaja de la invención como se describe en la presente es la habilidad del proceso y del producto de cumplir con los requisitos de las buenas prácticas de fabricación (GMP), como se define por ley, normas o en los requisitos de las agencias reguladoras en varios países (por ejemplo, las buenas prácticas de fabricación indicadas en el código de disposiciones federales de los Estados Unidos, título 21, secciones 210 y 211).

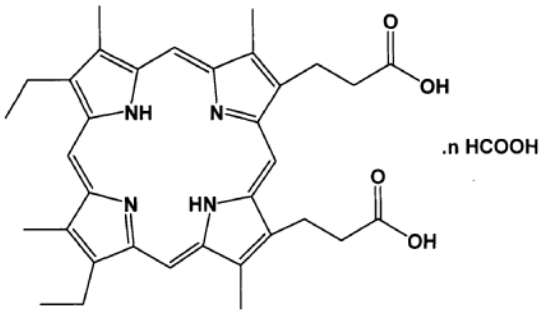
Otra ventaja de la invención como se describe en la presente es la producción de estansoporfina de alta pureza en cantidades a granel en un lote único, con ventajas concomitantes de aumento en la homogeneicidad, un menor costo sintético y una facilidad relativa de caracterización.

Síntesis de la estansoporfina de alta pureza

Como las porfirinas son compuestos sensibles a la luz, los materiales de partida, intermedios, productos y soluciones o sus suspensiones deben protegerse de la exposición a la luz y almacenarse en una ubicación oscura en contenedores que los protejan de la luz.

La síntesis de estansoporfina procede con la hemina (cloruro de protoporfirina IX de hierro (III)) como material de partida. Las cantidades requeridas para la síntesis a gran escala se obtienen a partir de glóbulos rojos porcinos. El DMF de hemina se obtiene en Harimex (Loenen, Países Bajos); el material se utiliza sin purificación antes de su uso (la pureza con la que se proporciona es mayor que aproximadamente un 98% por HPLC). La hemina se calienta en un solvente orgánico con un catalizador de hidrogenación sobre carbono bajo una atmósfera de hidrógeno. Esta etapa reductiva sirve tanto para extraer el ion Fe del anillo de porfirina como para reducir los grupos vinilo de protoporfirina IX a grupos etilo (lo que de ese modo convierte a la protoporfirina IX en mesoporfirina IX), como se indica en el siguiente esquema.





Un catalizador de hidrogenación preferido es el paladio sobre carbono, utilizado en una cantidad de aproximadamente 0,0135 a 0,0165 equivalentes, preferentemente aproximadamente 0,015 equivalentes. Pueden utilizarse otros catalizadores adecuados, que incluyen partículas metálicas de paladio, platino sobre carbono, partículas metálicas de platino, níquel o un catalizador níquel-aluminio, siempre que las cantidades de catalizador en el producto cumplan con las especificaciones farmacéuticas. El catalizador níquel-aluminio puede ser el níquel RANEY (RANEY es una marca registrada de W.R. Grace & Co., Nueva York, Nueva York). Un solvente orgánico preferido es el ácido fórmico.

Se descubrió que el tratamiento previo del catalizador Pd/C con gas hidrógeno antes de la adición de la hemina a la reacción reduce las impurezas del paladio y de esa forma contribuye a la pureza total del producto de estansoporfina final. Sin la hidrogenación previa del catalizador antes de la adición de hemina, se detectaron niveles de residuos de paladio de 50 ppm en el producto, lo que se encuentra significativamente por encima de las especificaciones del producto de paladio residual de menos de aproximadamente 20 ppm. Con la etapa de hidrogenación previa, el paladio residual se redujo a niveles indetectables (paladio residual de menos que aproximadamente 5 ppm). Por lo tanto, la síntesis mejorada proporciona niveles de paladio residual en el producto dicloruro de mesoporfirina IX de estaño (IV) menores que aproximadamente 20 ppm de paladio, preferentemente menores que aproximadamente 15 ppm de paladio, más preferentemente menores que aproximadamente 10 ppm de paladio, aún más preferentemente menores que aproximadamente 5 ppm de paladio. La hidrogenación previa del catalizador puede realizarse bajo una atmósfera de hidrógeno de aproximadamente 15 a 75 psi (aproximadamente 1 a 5 bar; aproximadamente 100.000 a 500.000 Pascales), preferentemente aproximadamente 30 a 50 psi (aproximadamente 2 a 3,5 bar; aproximadamente 200.000 a 350.000 Pascales), más preferentemente aproximadamente 40 psi (aproximadamente 2,75 bar o 275.000 Pascales). La temperatura para la hidrogenación previa del catalizador puede variar entre aproximadamente 25 y 60°C, preferentemente aproximadamente 35 a 50°C, más preferentemente aproximadamente 40 y 45°C. El periodo de tiempo para la hidrogenación previa del catalizador puede oscilar entre aproximadamente 2 y 48 horas, preferentemente de aproximadamente 6 a 24 horas, más preferentemente de aproximadamente 8 a 16 horas, aún más preferentemente aproximadamente 12 horas.

Por tanto, generalmente el catalizador se agrega en primer lugar al reactor químico, seguido por el solvente de ácido fórmico (por ejemplo, aproximadamente 17,5 a 22,5 partes de solvente, preferentemente aproximadamente 20 partes de solvente). Antes de la adición del solvente, el hidrógeno puede evacuarse y el reactor puede llenarse con una atmósfera de nitrógeno por razones de seguridad. Después de finalizar la adición de ácido fórmico, la atmósfera de nitrógeno se reemplaza por una atmósfera de hidrógeno a, por ejemplo, aproximadamente 40 libras por pulgada cuadrada (aproximadamente 2,75 bar o 275.000 Pascales). La temperatura después se ajusta a aproximadamente 35 a 50ºC preferentemente aproximadamente 40 a 45°C durante aproximadamente 8 a 24 horas, preferentemente aproximadamente 12 horas, antes de la introducción del material de partida de hemina en el reactor. La suspensión de catalizador previamente hidrogenada después se enfría y a continuación se agrega hemina (en solvente) al reactor. La atmósfera de hidrógeno se evacua durante la introducción de hemina por razones de seguridad y se deja únicamente el hidrógeno asociado en el catalizador Pd/C. El reactor se vuelve a presurizar a aproximadamente 30 a 35psi con hidrógeno y la reacción se agita a aproximadamente 20 a 25°C durante aproximadamente 30 minutos. La reacción se calienta después a aproximadamente 80 a 100°C, preferentemente a aproximadamente 85 a 90°C, con agitación vigorosa y la presión del hidrógeno se aumenta a aproximadamente 50 a 70 psi (aproximadamente 3,4 a 4,8 bar o aproximadamente 340.000 a 480.000 Pascales), preferentemente aproximadamente 55 a 60 psi (aproximadamente 3,8 a 4,2 bar o aproximadamente 380.000 a 420.000 Pascales). La temperatura de reacción se mantiene durante aproximadamente 1 a 3 horas, preferentemente aproximadamente 1 a 1,5 horas. La reacción se enfría después a aproximadamente 40 a 60ºC, preferentemente a aproximadamente 45 a 50°C y la presión del hidrógeno se mantiene y la hidrogenación continúa durante aproximadamente 18 a 48 horas, preferentemente 20 a 30 horas, más preferentemente aproximadamente 24 horas.

La reacción después se enfría y se despresuriza con evacuación de hidrógeno del reactor. La tierra de diatomeas (como HYFLO SUPERCEL, marca registrada de Celite Corp., Santa Barbara, California), el carbono activado (como DARCO KB, marca registrada de NORIT Americas, Inc., Marshall, Texas) y el solvente se agregan al reactor. La suspensión se filtra y la torta de filtrado se lava con solvente. Este tratamiento sirve para extraer el hierro residual y el paladio residual del material.

El filtrado se concentra mediante destilación al vacío (que puede realizarse a temperatura ambiente o a temperaturas más bajas, como a aproximadamente 10 a 15ºC) para extraer el exceso de solvente. Después se agrega un precipitante, por ejemplo, un éter como metil t-butil éter (MTBE), durante un periodo de al menos aproximadamente 30 segundos a al menos aproximadamente 3 horas, preferentemente durante un periodo de al menos aproximadamente 1 hora a la solución concentrada. Cuando se agrega el MTBE, puede agregarse en aproximadamente 17,5 a 22,5 partes, preferentemente en aproximadamente 20 partes.

La suspensión puede enfriarse a una temperatura de aproximadamente -15 a -30ºC, preferentemente a aproximadamente -20 a -25°C.

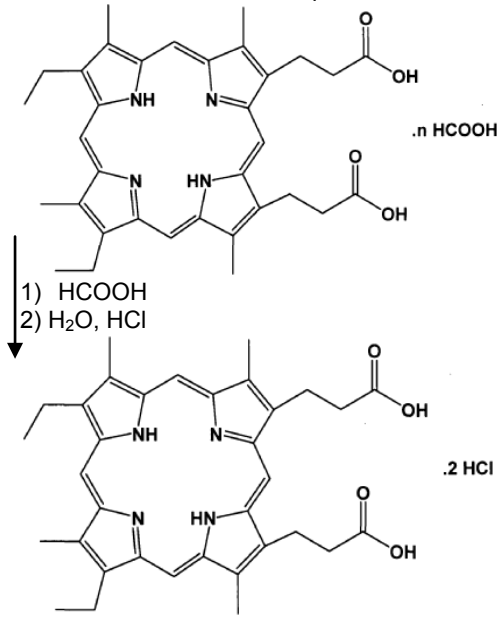
La suspensión se filtra y la torta de filtrado se lava con un solvente orgánico, como éteres, que incluyen metil t-butil éter (MTBE), dietil éter o diisopropil éter. Después del fin de la filtración y que la torta se encuentra enjuagada, el material se seca después en un horno al vacío a una temperatura que no supere aproximadamente los 60ºC, por ejemplo de aproximadamente 45 a 60ºC.

Cuando se prepara mediante el uso de ácido fórmico como solvente, el producto resultante, mesoporfirina IX, precipita como una sal de formato; esta es la forma preferida para el aislamiento de la mesoporfirina IX después de la etapa de hidrogenación. Después de las etapas adicionales de purificación, el formato de mesoporfirina IX se convierte en una sal de hidrocloruro. Esta etapa proporciona una purificación adicional del intermediario. Asimismo, se ha mostrado que la presencia de depuradores de protones como el formato (u otros aniones orgánicos, como el acetato) durante la etapa siguiente de inserción de estaño resulta en niveles más altos de impurezas que si dichos depuradores hubiesen sido excluidos. Por lo tanto, se prefiere reemplazar el anión formato de formato de mesoporfirina IX con un anión menos capaz de depurar los protones o regular la solución durante la etapa de inserción de estaño; tales aniones incluyen cloruro y otros aniones haluros como el bromuro o yoduro.

Cuando el intermediario aislado de la etapa de hidrogenación es el formato de mesoporfirina IX, se coloca en un recipiente de reacción con tierra de diatomeas, carbono activado y ácido fórmico (por ejemplo, con aproximadamente un 10% p/p de tierra de diatomeas, aproximadamente un 20% p/p de carbono activado y aproximadamente 10 partes de ácido fórmico) para someterlo a purificación adicional. La suspensión se agita a, por ejemplo, aproximadamente 20 a 30ºC, preferentemente a aproximadamente 20 a 25ºC, durante aproximadamente 1,5 a 2,5 horas. Después la suspensión se filtra y la torta de filtrado se lava con ácido fórmico, por ejemplo, aproximadamente 5 partes de ácido fórmico. Después la solución de filtrado resultante se concentra a aproximadamente un volumen de 5 a 6 partes. Otro recipiente se carga con agua purificada y ácido clorhídrico al 31% para preparar aproximadamente 15 partes de aproximadamente ácido clorhídrico 1N. Aproximadamente 6 partes de esta solución de HCl se transfieren al recipiente que contiene aproximadamente 6 partes del filtrado, preferentemente a una temperatura de aproximadamente 20 a 25ºC durante un periodo de al menos aproximadamente 60 minutos. Después la solución se siembra con dihidrocloruro de mesoporfirina IX (disponible de la síntesis anterior) y se agita, preferentemente durante al menos aproximadamente 2 horas. Las 9 partes restantes de ácido clorhídrico 1N se transfieren al recipiente con agitación vigorosa, preferentemente durante un periodo de al menos 60 minutos. La suspensión se agita de forma adicional a aproximadamente 20 a 30ºC, preferentemente a aproximadamente 20 a 25ºC, durante aproximadamente 2 a 3 horas. Después se filtra y se lava con agua purificada. El producto se seca sobre el filtro bajo una corriente de nitrógeno.

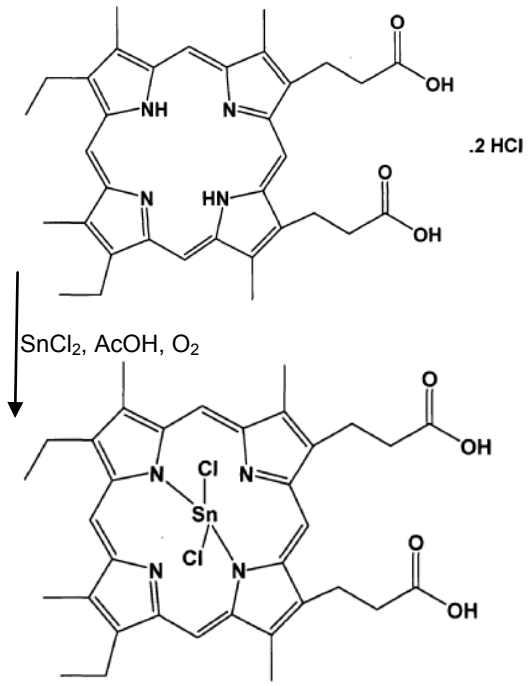
En los procesos anteriores, la etapa anterior se llevó a cabo mediante redisolución del formato de mesoporfirina IX sólido en ácido fórmico y después se agregó la solución de ácido fórmico al ácido clorhídrico para convertir el formato de mesoporfirina IX en el dihidrocloruro de mesoporfirina IX. No obstante, se halló que la filtración del dihidrocloruro de mesoporfirina IX producido era bastante lenta en una escala de planta piloto y requirió hasta cinco días para completarse y el secado posterior sobre el filtro llevó entre aproximadamente dos a tres semanas. Se desarrolló una mejora en el proceso; como se describe anteriormente, la solución de ácido clorhídrico 1N se agrega a la solución de ácido fórmico de formato de mesoporfirina IX. Se descubrió que esto resulta en el dihidrocloruro de mesoporfirina IX que puede filtrarse más rápidamente. La adición del material de cuentas puede realizarse además durante el procedimiento, por ejemplo, al comienzo de la adición del HCl 1N a la solución de ácido fórmico de formato de mesoporfirina IX o durante la adición de HCl 1N a la solución de ácido fórmico de formato de mesoporfirina IX, como cuando se agregó aproximadamente un 10%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 30%, aproximadamente un 40%, aproximadamente un 50%, aproximadamente un 60%, aproximadamente un 70%, aproximadamente un 80% o aproximadamente un 90% del HCl 1N a la solución de ácido fórmico de formato de mesoporfirina IX. Preferentemente, como en el proceso que se describe anteriormente, el material de cuentas se agrega después de que se agregó un 40% del HCl 1N a la solución de ácido fórmico de formato de mesoporfirina IX. La adición del material de cuentas puede ayudar además en la formación de un producto que puede filtrarse más rápidamente. Dado que el dihidrocloruro de mesoporfirina IX que resulta de estas mejoras en el proceso puede filtrarse mucho más rápidamente, en el orden de horas o incluso minutos en lugar de días, se logra un ahorro significativo en términos de tiempo y costos. Por tanto, en otra realización, el tiempo para la filtración de al menos aproximadamente 10 gramos de dihidrocloruro de mesoporfirina IX se reduce a menos de aproximadamente 90 minutos, menos de aproximadamente 60 minutos, menos de aproximadamente 45 minutos, menos de aproximadamente 35 minutos, menos de aproximadamente 25

minutos o menos de aproximadamente 10 minutos. En una realización adicional, el tiempo para la filtración de al menos aproximadamente 1000 gramos de dihidrocloruro de mesoporfirina IX se reduce a menos de aproximadamente 1 día, menos de aproximadamente 12 horas, menos de aproximadamente 6 horas, menos de aproximadamente 4 horas, menos de aproximadamente 3 horas o menos de aproximadamente 2 horas.



Conversión del hidrocloruro de mesoporfirina IX a estansoporfina (mesoporfirina IX de estaño (IV)) mediante el tratamiento con sal de estaño (II), que no es una realización del procedimiento de la invención.

El hidrocloruro de mesoporfirina IX después se trata con una sal de estaño (II), como $SnCl_2$ en un solvente orgánico, como ácido acético, en condiciones de oxidación, lo que proporciona el producto deseado, dicloruro de mesoporfirina IX de estaño (IV) (estansoporfina). Por ejemplo, el dihidrocloruro de mesoporfirina IX y el cloruro de estaño (II) se colocan en un recipiente y se agrega ácido acético a aproximadamente 20 a 30ºC, preferentemente a aproximadamente 20 a 25ºC. Los reactivos suspendidos se agitan durante al menos aproximadamente 30 minutos. La mezcla se calienta con agitación vigorosa bajo una atmósfera inerte (como nitrógeno o argón) a reflujo.



Una vez iniciado el reflujo, se introduce una atmósfera de aproximadamente un 6% de oxígeno en nitrógeno en el espacio de aire del recipiente. El gas puede ser de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 22% de oxígeno; se prefiere aproximadamente un 6% para minimizar el riesgo de explosión. La mezcla se mantiene a reflujo du-

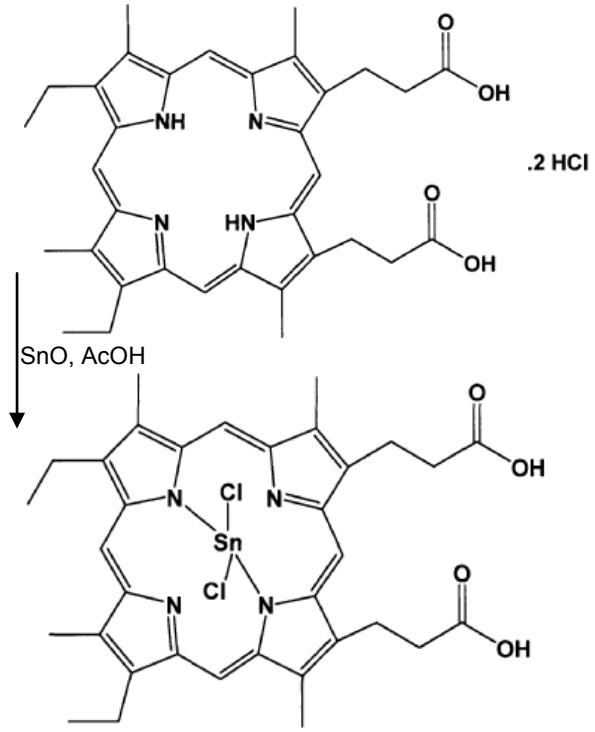
rante aproximadamente 100 a 130 horas. Se encontró que el uso de un 6% de oxígeno en una atmósfera de nitrógeno en el espacio de aire en lugar de rociar o insuflar la mezcla de gas a través del líquido resulta ventajoso para aumentar el rendimiento del dicloruro de mesoporfirina IX de estaño (IV). El estaño (II) puede entrar en el anillo de porfirina para formar complejos con los nitrógenos y puede además dejar el anillo de porfirina.

No obstante, el estaño (IV) que aún no se encuentra unido a los nitrógenos del anillo de porfirina no puede entrar en el anillo para unirse a los nitrógenos. Para generar la mesoporfirina IX de estaño (IV), el ion de estaño (II) debe entrar en el anillo de porfirina y después someterse a oxidación al estaño (IV) in situ. La oxidación excesivamente rápida del ion de estaño (II) hará que la acción de inserción se detenga, lo que puede disminuir significativamente el rendimiento. Por lo tanto, es necesario un control adecuado de la velocidad de oxidación. La introducción de oxígeno en la mezcla a través de la interfaz entre el solvente y la atmósfera oxígeno/nitrógeno del espacio de aire proporciona este control y conduce a una velocidad razonable de reacción con una buena producción del producto final.

Opcionalmente, se pueden tomar muestras de la mezcla de reacción durante la etapa de inserción de estaño mediante el descenso de la temperatura a aproximadamente 50 a 70ºC, preferentemente aproximadamente 55 a 60ºC mediante la extracción de una muestra y el retorno de la reacción a reflujo.

Después de la etapa de inserción de estaño, la mezcla de reacción se enfría y se agrega WFI (agua para inyección). La suspensión después se filtra y la torta de filtrado se lava con agua para inyección. La torta de filtrado después se coloca bajo vacío durante un mínimo de 4 horas para extraer el agua residual.

Conversión de dihidrocloruro de mesoporfirina IX en estansoporfina (mesoporfirina IX de estaño (IV)) mediante el tratamiento con óxido de estaño (II) de conformidad con la invención



El estaño también puede insertarse en el anillo de mesoporfirina IX mediante el tratamiento del dihidrocloruro de mesoporfirina IX con óxido de estaño (II). Esta reacción puede proceder hasta su finalización en un período de tiempo tan breve como 2 horas, en comparación con los cuatro días a tres semanas requeridos para la inserción de estaño mediante el uso del procedimiento de la sal de estaño (II) descrito anteriormente. Se agrega una solución/suspensión de dihidrocloruro de mesoporfina IX en un solvente adecuado, por ejemplo, ácido fórmico o acético, a una solución/suspensión de óxido de estaño (II) en un solvente adecuado, por ejemplo, ácido acético o ácido fórmico. A continuación y en los Ejemplos se describe un procedimiento ejemplar.

El dihidrocloruro de mesoporfirina IX se disuelve/suspende en ácido fórmico a temperatura ambiente. Como la solución o suspensión tendrá un color púrpura intenso, resulta ventajoso pulverizar el dihidrocloruro de mesoporfirina IX en un polvo tan fino como sea posible para ayudar a la disolución.

El óxido de estaño (II) se suspende en ácido acético a temperatura ambiente y se agita. Después de una agitación prolongada, la suspensión de óxido de estaño puede transformarse en un gel, lo cual no parece afectar a la reacción de forma adversa. El gel se separa una vez que comienza la adición de dihidrocloruro de mesoporfirina IX. La cantidad de óxido de estaño (II) es aproximadamente dos equivalentes a aproximadamente seis equivalentes por equiva-

lente de dihidrocloruro de mesoporfirina IX; preferentemente, aproximadamente cuatro equivalentes de óxido de estaño (II) se utilizan por equivalente de dihidrocloruro de mesoporfirina IX. (En esta reacción, la proporción equivalente es la misma que la proporción molar).

La solución de óxido de estaño (II) se mantiene a una temperatura de aproximadamente 25-115ºC, preferentemente de aproximadamente 50-75°C, más preferentemente aproximadamente 60-65°C. La solución de dihidrocloruro de mesoporfirina IX se agrega después durante un período de aproximadamente tres a nueve horas, preferentemente durante un período de aproximadamente seis horas. La solución de dihidrocloruro de mesoporfirina IX puede encontrarse a temperatura ambiente durante la adición o puede mantenerse a una temperatura de aproximadamente 50-75°C, como aproximadamente 60-65°C durante la adición. La mezcla de reacción se mantiene a aproximadamente 25-115°C, preferentemente aproximadamente 50-75°C, más preferentemente aproximadamente 60-65°C, durante aproximadamente unas 2 a 48 horas adicionales, preferentemente aproximadamente unas 16 a 30 horas adicionales, más preferentemente aproximadamente unas 18 a 24 horas adicionales, como aproximadamente unas 18 horas adicionales o aproximadamente unas 24 horas adicionales. Después del tiempo de reacción adicional, la suspensión se enfría a temperatura ambiente (aproximadamente 20-25°C), se agita durante al menos aproximadamente 5 minutos, preferentemente al menos aproximadamente una hora y se filtra.

Inserción general de metales en las porfirinas mediante el uso de óxidos metálicos

El procedimiento utilizado para la inserción de estaño en los anillos de porfirina mediante el uso de óxidos metálicos puede aplicarse además a la inserción de otros metales mediante el uso de óxidos metálicos. Los óxidos metálicos particularmente útiles son los óxidos metálicos donde el catión metálico del óxido metálico se encuentra en un estado de oxidación intermedio. El procedimiento puede utilizarse para compuestos de porfirina o sus sales, que incluyen, a modo no taxativo, mesoporfirina o su sal, mesoporfirina IX o su sal, dihidrocloruro de mesoporfirina IX, protoporfirina o su sal, hematoporfirina o su sal o deuteroporfirina o su sal, para proporcionar el compuesto de porfirina metalado (o su sal).

Los óxidos metálicos que pueden utilizarse incluyen, a modo no taxativo, óxido de estaño, óxido de zinc, óxido de cobre, óxido de cadmio, óxido de cobalto, óxido de cromo, óxido de hierro, óxido de aluminio, óxido de titanio, óxido de níquel, óxido de manganeso, óxido de plata, óxido de oro, óxido de vanadio, óxido de platino, óxido de antimonio, óxido de arsénico, óxido de estaño (II), óxido de zinc (II), óxido de cobre (I), óxido de cobre (II), óxido de cadmio (II), óxido de cobalto (II), óxido de cobalto (III), óxido de cobalto (IV), Co_3O_4, óxido de cromo (II), óxido de cromo (III), óxido de cromo (IV), óxido de cromo (V), óxido de cromo (VI), óxido de hierro (II), óxido de hierro (III), Fe_3O_4, óxido de aluminio (III), óxido de titanio (II), óxido de titanio (III), óxido de titanio (IV), óxido de níquel (II), óxido de manganeso (II), óxido de manganeso (III), óxido de manganeso (IV), óxido de manganeso (VII), óxido de plata (I), óxido de plata (II), óxido de oro (I), óxido de oro (III), óxido de vanadio (II), óxido de vanadio (III), óxido de vanadio (IV), óxido de vanadio (V), óxido de platino (II), óxido de platino (IV), óxido de antimonio (III), óxido de antimonio (IV), óxido de antimonio (V), óxido de arsénico (III) u óxido de arsénico (V).

Otros compuestos de porfirina y tetrapirroles pueden además metalarse mediante el uso de procedimientos descritos en la presente, que incluyen, a modo no taxativo, porfirinas como deuteroporfirinas y deuteroporfirina IX 2,4-bis(etilenglicol) (ácido 8,13-bis(l,2-dihidroxietil)-3,7,12,17-tetrametil-21H,23H-porfina-2,18-dipropiónico). Los compuestos adicionales de porfirina que pueden metalarse mediante el uso de los procedimientos descritos en la presente incluyen, a modo no taxativo, coproporfirina, citoporfirinas, etioporfirinas, hematoporfirinas, mesoporfirinas, filoporfirinas, protoporfirinas, pirroporfirinas, rodoporfirinas, uroporfirinas y fitoporfirinas. Se proporciona una lista exhaustiva de compuestos de porfirina en www.chem.qmul.ac.uk/iupac/tetrapyrrole/; las porfirinas descritas allí se incorporan en la presente como referencia como porfirinas que pueden metalarse mediante el uso de los procedimientos descritos en la presente.

Purificación del dihidrocloruro de mesoporfirina IX de estaño (IV): trituración de ácido caliente

En este punto, el dihidrocloruro de mesoporfirina IX de estaño (IV) crudo luego se tritura con ácido caliente para extraer las impurezas. El material se vuelve a suspender en ácido clorhídrico (aproximadamente 0,5 N a 2,0 N, preferentemente 1 N) y la temperatura se eleva a aproximadamente 75 a 100°C o aproximadamente 80 a 100°C, preferentemente aproximadamente 85 a 95°C, más preferentemente a aproximadamente 85 a 90°C, durante aproximadamente una a dos horas con agitación moderada. La suspensión luego se enfría a aproximadamente 20 a 30ºC, preferentemente a aproximadamente 20 a 25ºC y se filtra; la torta de filtrado se lava con agua purificada y se seca sobre el filtro bajo una corriente de nitrógeno.

Purificación de dihidrocloruro de mesoporfirina IX de estaño (IV): tratamiento a pH elevado

El material de la etapa de trituración de ácido caliente se combina con tierra de diatomeas, carbono activado, agua e hidróxido de amonio. La temperatura se ajusta a aproximadamente 20 a 30ºC, preferentemente a aproximadamente 20 a 25ºC y luego se agita preferentemente durante aproximadamente 1 a 2 horas. Se toma una muestra para asegurarse que el pH es de aproximadamente 9 o mayor. La mezcla después se agita, preferentemente durante 1 a 2

horas adicionales. La mezcla luego se filtra. Cualquier material que permanezca en el filtro se lava con agua; se desecha la torta de filtrado.

Reacidificación del dihidrocloruro de mesoporfirina IX de estaño (IV):

El filtrado luego se transfiere a una mezcla de ácido acético y ácido clorhídrico al 31% y la mezcla se ajusta a aproximadamente 20 a 30ºC, preferentemente a aproximadamente 20 a 25ºC. La suspensión resultante se agita, preferentemente durante aproximadamente 15 minutos, se toman muestras para asegurarse que el pH sea menor o igual a aproximadamente 1 y después se agita nuevamente, preferentemente durante aproximadamente 1 a 2 horas adicionales. Se filtra la suspensión y la torta de filtrado se lava con agua seguida de la extracción del agua residual bajo vacío.

En esta etapa, se toma una muestra de la torta de filtrado para detectar el material de partida residual, dihidrocloruro de mesoporfirina IX. Si el nivel es superior a aproximadamente un 0,1%, el tratamiento con pH elevado seguido de la reacidificación se repite como fuera necesario (por ejemplo, unas 1, 2 ó 3 veces adicionales).

Trituración adicional con ácido caliente de dicloruro de mesoporfirina IX de estaño (IV)

La torta de filtrado de la etapa anterior se vuelve a suspender en una mezcla de aproximadamente dos partes en peso de agua para inyección (WFI) y aproximadamente una parte en peso de HCl al 31%, a aproximadamente 20 a 30ºC, preferentemente a aproximadamente 20 a 25ºC. Bajo agitación moderada, la mezcla se ajusta a aproximadamente 80 a 100ºC, preferentemente a aproximadamente 85 a 90ºC, durante aproximadamente 6 a 48 horas, preferentemente aproximadamente 12 a 24 horas, más preferentemente aproximadamente 16 a 18 horas, seguida de enfriamiento a aproximadamente 20 a 30ºC, preferentemente a aproximadamente 20 a 25°C, durante al menos aproximadamente 1 hora. La suspensión se filtra, la torta de filtrado se lava con una solución acuosa de ácido clorhídrico (por ejemplo, aproximadamente 1 parte de HCl al 31% a 25 partes de agua para inyección (WFI) p/p) y se seca bajo una corriente de nitrógeno (a 50ºC o menos, aproximadamente).

El tratamiento final de ácido caliente sirve para reajustar la forma de la estansoporfina a monómero. En la solución neutral, la estansoporfina se encuentra en un equilibrio monómero-dímero; el tratamiento con ácido fuerte hace que el equilibrio se desplace pronunciadamente a la forma de monómero.

El trabajo de desarrollo en la síntesis de estansoporfina indica que para obtener resultados óptimos, el catalizador de hidrogenación debería pre-hidrogenarse antes de la introducción del material de partida hemina; el aislamiento del dihidrocloruro de mesoporfirina IX a partir del formato de mesoporfiarina IX en ácido fórmico debería proceder a través de la adición de la solución de HCl a la solución de ácido fórmico; debería evitarse la presencia de depuradores de protones durante la etapa de inserción de estaño; y la introducción de oxígeno durante la etapa de inserción de estaño debería proceder mediante la introducción de la mezcla de oxígeno/nitrógeno al espacio de aire de la reacción, en lugar de rociar o insuflar el gas a través de la solución. Con estos parámetros óptimos en mente, otras variables como la temperatura, el tiempo de reacción, la concentración de reactivo y el orden de la adición de reactivos pueden manipularse en cierto modo, por ejemplo, la concentración y tiempo de reacción pueden variar entre aproximadamente un 50 y un 200% de los valores indicados o dentro de aproximadamente un 75 y un 150% de los valores indicados y la temperatura puede variar de aproximadamente 5 a 10°C de los valores indicados, de forma tal que la variación no resulte en una síntesis a gran escala de estansoporfina con una pureza menor que la alta pureza definida en la presente. Las etapas de purificación y precipitación pueden repetirse según sea necesario para mantener la alta pureza de la preparación de estansoporfina a gran escala.

Uso terapéutico de la estansoporfina para el tratamiento o prevención de la hiperbilirrubinemia infantil y otras enfermedades

La estansoporfina como se produce con el procedimiento de la invención puede utilizarse para el tratamiento o prevención de la hiperbilirrubinemia infantil (ictericia infantil) (véanse las patentes estadounidenses 4,657,902 y 4,668,670; y el documento WO 94/28906). Otros procedimientos para utilizar la estansoporfina se divulgan en la patente estadounidense 4,692,440 (para aumentar la velocidad de excreción de hematina), el documento WO 89/02269 (para contrarrestar la toxicidad de la terapia contra el cáncer), la patente 4,782,049 (para tratar la psoriasis) y otras publicaciones. El tratamiento o prevención de la hiperbilirrubinemia infantil se logra mediante la disolución de estansoporfina en un portador farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la estansoporfina se proporciona en una solución que puede regularse para mantener un pH adecuado. Los reguladores de pH que pueden utilizarse incluyen fosfato, citrato, gluconato, lactato, tartrato, glicinato, glicilglicinato, bicarbonato, carbonato, maleato o acetato, con sodio, potasio, magnesio, calcio o aluminio presentes como catión. La histidina y el imidazol también pueden utilizarse como reguladores de pH. Se prefieren los reguladores de pH fosfato, particularmente el regulador de pH fosfato de sodio. Los reguladores de pH deben ser farmacéuticamente aceptables para su uso como agentes inyectables en neonatos. El pH de la solución para la administración es preferentemente entre aproximadamente 7,0 a 8,0, más preferentemente aproximadamente 7,2 a 7,9, aun más preferentemente aproximadamente 7,4. La osmolaridad de la solución es preferentemente la osmolaridad fisiológica o cercana a esta;

un intervalo preferido es entre aproximadamente 280 mOsm/L y 310 mOsm/L. La estansoporfina se administra preferentemente mediante inyección, más preferentemente mediante inyección intramuscular. La estansoporfina se administra en una cantidad suficiente para tratar o prevenir la hiperbilirrubinemia infantil, generalmente aproximadamente 4,5 mg/kg peso al nacimiento; mediante el uso de dosis más bajas de estansoporfina, como 1,5 mg/kg peso al nacimiento o 3,0 mg/kg peso al nacimiento.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no tienen la finalidad de limitar la invención de forma alguna.

Ejemplos

Ejemplo de referencia 1

Síntesis ejemplar de la estansoporfina de alta pureza

Conversión inicial de la hemina a mesoporfirina IX

Un recipiente revestido de cristal de 200L, presión calculada a 150 psi, se carga con 0,6 kg de paladio sobre carbono al 5% y 73 kg de ácido fórmico. El reactor se presuriza con hidrógeno a 60-65 psi con agitación vigorosa y se calienta a 40-45ºC durante un mínimo de 12 horas. La reacción se enfría a 20-25°C con agitación moderada, la atmósfera de hidrógeno se evacua y el reactor se carga con 6,0 kg de hemina (grado DMF) y 73 kg de ácido fórmico. El reactor se presuriza a 30-35 psi con hidrógeno y se agita a 20-25°C durante 30 minutos.

La reacción se calienta a 85-90°C con agitación vigorosa. La presión de hidrógeno luego se eleva a 55-60 psi. La presión y la temperatura se mantienen durante un periodo de 1-1,5 horas.

La reacción se enfría a 45-50°C y se continúa con la hidrogenación a 55-60 psi durante 24 horas. La reacción a continuación se enfría a 20-25°C, se despresuriza y se toman muestras.

La reacción se calienta a 45-50ºC, se presuriza a 55-60 psi con hidrógeno y se agita durante unas 6 horas adicionales. La reacción después se enfría a 20-25°C, se despresuriza y se toman muestras nuevamente.

El hidrógeno se evacua del recipiente que luego se carga con 3,0 kg de HYFLO SUPERCEL, 2,3 kg de DARCO KB y 42 kg ácido fórmico. La suspensión se filtra y la torta de filtrado se lava con 122 kg de ácido fórmico.

Una porción del filtrado se transfiere a un recipiente revestido de cristal de 200L, se enfría a 10 - 15°C y se destila bajo vacío para extraer el ácido fórmico. Una vez que el volumen residual descendió a 25-35L, el resto del filtrado se transfiere y la destilación continúa a un volumen residual de 25-30L.

La temperatura de reacción se ajusta a 20-25°C y se agregan 89 kg de metil tert-butil éter durante un mínimo de 1 hora. La suspensión resultante se agita a 20-25°C durante 2 horas antes del enfriamiento a -25 a -20°C durante un periodo de 4 horas.

La suspensión se filtra y se lava con 12 kg de metil tert-butil éter. El producto intermedio se seca en un horno al vacío a 60ºC o menos.

Purificación del formato de mesoporfirina IX con tierra de diatomeas y carbono activado; conversión del formato de mesoporfirina IX a dihidrocloruro de mesoporfirina IX

El intermediario se transfiere a un recipiente revestido de cristal de 50L con un 10% p/p de DARCO KB, 20% p/p de HYFLO SUPERCEL y 10 partes de ácido fórmico. La suspensión se agita a 20 - 25°C durante un periodo de 1,5 – 2,5 horas.

La suspensión se filtra en un segundo recipiente revestido de cristal de 50L. La torta de filtrado se lava con 5 partes de ácido fórmico y se desecha. La solución de filtrado se destila al vacío a un volumen residual de 5-6 partes.

Un tercer recipiente se carga con agua purificada y ácido clorhídrico al 31% para preparar 15 partes de ácido clorhídrico 1N. Seis partes de la solución de filtrado se transfieren al reactor a 20-25ºC durante un mínimo de 60 minutos. La solución se siembra con dihidrocloruro de mesoporfirina IX y se agita durante un mínimo de 2 horas. Las 9 partes restantes de ácido clorhídrico 1N se transfieren con agitación vigorosa a un recipiente durante un mínimo de 1 hora. La suspensión resultante se agita a 20-25°C durante un periodo de 2-3 horas antes del aislamiento mediante filtración. La torta de filtrado se lava con 4 partes de agua purificada. El producto intermediario de dihidrocloruro de mesoporfirina IX se seca sobre el filtro bajo una corriente de nitrógeno.

Conversión del dihidrocloruro de mesoporfirina IX al dihidrocloruro de mesoporfirina IX de estaño (IV) (estansoporfina)

Se carga un recipiente revestido de cristal de 50L con 1,57 kg de dihidrocloruro de mesoporfirina IX, 1,862 kg de cloruro de estaño (II) y 40,9 kg de ácido acético a 20-25°C. La suspensión se mantiene a 20-25°C con agitación moderada durante un mínimo de 30 minutos.

La mezcla se calienta bajo nitrógeno con agitación vigorosa hasta reflujo (aproximadamente 115°C). Una vez que se ha alcanzado el reflujo, se introduce una atmósfera de oxígeno en nitrógeno en el espacio de aire del recipiente. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante un periodo de 100-130 horas.

La mezcla de reacción se enfría a 55-60ºC y se toman muestras para detectar la mesoporfirina residual; mientras se esperan los resultados, la mezcla de reacción se vuelve a calentar a reflujo. Una vez completa, la reacción se enfría a 60-70ºC y se carga con 15,7 kg de agua para inyección. La temperatura de la suspensión se ajusta a 20-25°C durante 30 minutos y se agita durante una hora.

La suspensión se filtra y el recipiente y la torta se lavan con 6,3 kg de agua para inyección. Una vez finalizado el lavado, la torta se coloca bajo vacío durante un mínimo de 4 horas para extraer el agua residual.

Se carga un recipiente revestido de cristal de 50L con la torta de filtrado húmeda, 22,4 kg de agua purificada y 3,7 kg de ácido clorhídrico al 31% a 20-25ºC. Con agitación moderada, la temperatura de la mezcla se ajusta a 85-90°C durante un período de 1-2 horas y a continuación se enfría a 20-25°C. La suspensión se filtra y la torta de filtrado se lava con 6,3 kg de agua purificada. El producto se seca sobre el filtro bajo una corriente de nitrógeno y se envasa.

Purificación del dicloruro de mesoporfirina IX de estaño (IV) (estansoporfina) a pH elevado con tierra de diatomeas y carbono activado

Se carga un recipiente revestido de cristal de 50L con 1,448 kg de dicloruro de mesoporfirina IX de estaño (IV), 0,194 kg de HYFLO SUPERCEL, 0,066 kg de DARCO KB, 14,5 kg de agua para inyección y 1,0 kg de hidróxido de amonio 26 Be. La temperatura de la mezcla de reacción se ajusta a 20-25°C y se agita durante un período de 1-2 horas. Se toma una muestra para verificar que el pH sea > 9. La mezcla después se agita unas 1-2 horas adicionales. La mezcla se filtra a través de un receptor de vidrio. La torta se lava con 2,9 kg de agua y se desecha.

Un segundo recipiente revestido de cristal de 50L se carga con 38,2 kg de ácido acético y 2,6 kg de HCl al 31%. La temperatura se ajusta a 20-25ºC. El filtrado del receptor de vidrio se transfiere al segundo recipiente de 50L durante un mínimo de 45 minutos a 20-25ºC. El receptor de vidrio y el aparato de transferencia se lavan con 2,1 kg de agua para inyección en el recipiente. La suspensión resultante se agita a 20-25ºC durante 15 minutos antes de tomar la muestra para verificar que el pH sea ≤ 1. La suspensión luego se agita por unas 1-2 horas adicionales.

La suspensión se filtra y el recipiente y la torta se lavan con 1,3 kg de agua para inyección. Una vez finalizado el lavado, la torta se coloca bajo vacío durante un mínimo de 4 horas para extraer el agua residual.

Se toma una muestra de la torta de filtrado para prueba. Si el material de partida residual (dihidrocloruro de mesoporfirina IX) se encuentra en un nivel aceptable, la reacción procede a la siguiente etapa, de lo contrario el tratamiento se repite (es decir, la torta de filtrado se vuelve a disolver mediante el uso de hidróxido de amonio como se establece anteriormente).

Tratamiento de dicloruro de mesoporfirina IX de estaño (IV) (estansoporfina) a un pH bajo para configurarlo en la forma monomérica

La torta de filtrado húmeda se vuelve a colocar en el recipiente revestido de cristal de 50L que después se carga con 20,4 kg de agua para inyección y 10,2 kg de ácido clorhídrico al 31% a 20-25°C. Con agitación moderada, la temperatura de la mezcla se ajusta a 85-90ºC durante un período de 16-18 horas, seguido de enfriamiento a 20-25ºC durante un mínimo de 1 hora. La suspensión se filtra y la torta de filtrado se lava con una solución premezclada de 0,5 kg de ácido clorhídrico al 31% en 12,8 kg de agua para inyección. El producto se seca sobre el filtro a <50°C bajo una corriente de nitrógeno y se envasa.

Ejemplo inventivo 2

Etapa alternativa de inserción de estaño mediante el uso de óxido de estaño (II) como fuente de estaño

La inserción de estaño en la mesoporfirina IX para producir la estansoporfina puede llevarse a cabo a través de una vía sintética alternativa mediante el uso de óxido de estaño (II) como reactivo para la introducción de estaño.

Se cargó un matraz oscuro de fondo redondo, de tres cuellos, de 1.000 ml, equipado con un agitador magnético, un cabezal Claisen, un embudo de adición, un termómetro, un condensador y un insuflador de nitrógeno con 8,4 g de óxido de estaño (II) y 200 ml de ácido acético, a 20-25ºC para formar una suspensión gris. La suspensión se calentó a 60-65°C bajo nitrógeno.

Otro matraz de fondo redondo de un cuello y de 250 ml equipado con un agitador se cargó con 10 g de dihidrocloruro de mesoporpfirina IX y 50 ml de ácido fórmico. La mezcla se agitó a 20-25ºC durante 30 minutos para efectuar la disolución, lo que resulta en aproximadamente 60 ml de una suspensión/solución púrpura intenso a 20-25ºC. (Debido al color de la solución, es difícil observar la disolución completa visualmente; el dihidrocloruro de mesoporfirina IX debe triturarse minuciosamente antes de la adición de ácido fórmico).

La solución de dihidrocloruro de mesoporfirina IX se cargó al embudo de adición y se agregó por goteo a la solución/suspensión de óxido/ácido acético de estaño (II) durante un período de 6 horas, mientras se mantiene la temperatura de la suspensión/solución de óxido/ácido acético de estaño (II) a 60-65ºC. El volumen en el matraz se aumenta de 200 ml a 250 ml; la apariencia de la reacción cambia de una suspensión gris (o gel blanco) a una suspensión púrpura, a una suspensión roja.

Una vez completada la adición, la reacción se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a 60-65°C durante unas 18-24 horas adicionales. Después se agregan 100 ml de agua por goteo durante unos 20-40 minutos, mientras se mantiene la temperatura a 60-65ºC. La suspensión roja resultante (aproximadamente 360 ml) se enfrió a 20-25ºC durante unos 30 minutos y se agitó por un mínimo de 1 hora y a continuación se filtró a presión reducida (el tiempo total de filtración fue de aproximadamente 10-20 minutos). La torta de filtrado se lavó con dos porciones de 20 ml de agua. El volumen de filtrado de aproximadamente 400 ml fue una solución de color rojo oscuro; la masa de la torta de filtrado de aproximadamente 50 g también presentó un color rojo oscuro.

La torta de filtrado húmeda se partió cuidadosamente en trozos y se volvió a cargar en el matraz de reacción con 100ml de HCl 1N. La suspensión resultante de color rojo oscuro se calentó a 85-95ºC durante 1 hora. La suspensión luego se enfrió a 20-25ºC y se filtró a presión reducida (el tiempo total de filtración fue de aproximadamente 20-30 minutos); el filtrado presentó un color rojo oscuro a marrón. La torta de filtrado de color rojo oscuro se enjuagó con dos porciones de 20 ml de agua, se secó bajo una corriente de nitrógeno y se secó además a alto vacío a 80-90ºC durante 24 horas. En varias repeticiones de la síntesis, el rendimiento del producto varió de 16,5-21,2 g (70-90%).

Ejemplo 3

Análisis de la estansoporfina de alta pureza realizado mediante síntesis ejemplar mediante el uso de cloruro de estaño (II) como fuente de estaño

Los lotes de estansoporfina se prepararon mediante el uso de síntesis ejemplar básicamente como se describe anteriormente en el ejemplo 1, así como en los procedimientos anteriores (véanse las patentes estadounidenses 6,818,763 y 2004/0210048).

El análisis básico HPLC se realiza mediante el uso de una columna C-18 (Zorbax Extend C-18, 4,6 x 150 mm, tamaño de partícula de 3,5 um o el equivalente). El detector se configura a 400 nm. Los solventes (acetonitrilo, metanol y agua) son de calidad para HPLC. La fase móvil es acetronitrilo al 16%: metanol al 40%: acetato de amonio 0,5M al 44%, pH 5,15. (La solución de acetato de amonio se prepara mediante la disolución de 38,5 g de acetato de amonio en 440 mL de H_2O y el ajuste del pH a 5,15 con ácido acético. Tanto el acetato de amonio como el ácido acético son reactivos. Después se agregan 160 mL de acetonitrilo y 400 mL de metanol; la solución de fase móvil se mezcla, se filtra y se desgasifica antes de su uso). La velocidad de flujo es de 1,0 ml/minuto. Las muestras y estándares de estansoporfina se preparan para la inyección a una concentración de 0,04 mg/mL en NaOH 1N. Como la estansoporfina y compuestos relacionados son sensibles a la luz, las soluciones que contienen estansoporfina, los materiales de partida o estándares de impureza deben conservarse en contenedores opacos y su manipulación y análisis deberían realizarse en condiciones de luz reducida. Las muestras y soluciones estándar deben utilizarse dentro de las 12 horas de preparación. Se inyectan 5 uL de solución de analito y se utiliza un tiempo de ejecución de 10 minutos. El tiempo de retención de la estansoporfina generalmente es de aproximadamente 4,8 minutos. La temperatura de columna se mantiene a 60ºC. Después del análisis, la columna se lava con metanol al 80% y agua al 20% durante al menos 1 hora a 1,0 mL/min.

El análisis HPLC para la cuantificación de las impurezas se realiza mediante el uso de una columna ACE 5 C-18, 4,6 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 um, con detección a 400 nm. La protección de las muestras y estándares sensibles a la luz se realiza como se describe anteriormente. Las fases móviles utilizadas son A: metanol al 30%, agua al 70% con acetato de amonio 0,02M, pH 9,1 y B: metanol al 80%, agua al 20% con acetato de amonio 0,02M, pH 9,1 (la fase móvil A se prepara mediante la disolución de 3,0 g de acetato de amonio en 1.400 mL de agua, el ajuste del pH a 9,1 con NH_4OH y la adición de 600 mL de metanol; la fase móvil B se prepara mediante la disolución de 3,0 g de acetato de amonio en 400 mL de agua, el ajuste del pH a 9,1 con NH_4OH y la adición de 1.600 mL de metanol; las fases móviles se mezclan, se filtran y se desgasifican antes de su uso). Las muestras se disuelven en 0,5% p/p

de TEA en agua a una concentración de aproximadamente 0,2 mg/mL. Las muestras y soluciones estándar deben utilizarse dentro de las 12 horas de preparación.

El análisis se realiza mediante el uso de las siguientes condiciones de gradiente:

Tiempo	%A	%B
0	100	0
50	70	30
65	70	30
90	0	100
110	0	100
111	100	0
120	100	0

donde las concentraciones se cambian linealmente entre los puntos mostrados.

La tabla 1 contiene una comparación del análisis de HPLC del producto de la síntesis en curso, columna C, en comparación con los análisis de los productos de la síntesis anterior de la columna A y la columna B. Los picos detectados se enumeran en orden de tiempo de retención con relación a la estansoporfina, con el tiempo de retención de la estansoporfina configurado en 1. El lote analizado en la columna A se produjo en una cantidad de 1,1 kg; el lote analizado en la columna C también se produjo en una cantidad de 1,1 kg.

Tabla 1. Análisis de varias preparaciones de estansoporfina

Tiempo de retención relativa	A	B	C
0,33	0,06%		
0,51	0,05%	0,05%	0,07%
0,55			0,06%
0,73	0,14%	0,05%	0,06%
0,76	0,07%		0,05%
0,83	0,05%		
0,84	0,05%		
0,92	0,26%	0,06%	
0,95	0,30%		0,05%
0,96		0,22%	
1	98%	99%	100%
1,05	0,09%		
1,26	0,06%		

Como se observa en la tabla 1, la síntesis en curso de estansoporfina en la columna C resultó en el material que resultó en un producto de alta pureza, de pureza total > 99% y que no contiene ninguna impureza en un 0,1% o mayor.

Ejemplo 4

Análisis de la estansoporfina de alta pureza preparada mediante síntesis ejemplar mediante el uso de óxido de estaño (II) como fuente de estaño

Se produjeron tres lotes de estansoporfina mediante el uso de la etapa de inserción de estaño como se describe en el ejemplo 2. El análisis de los tres lotes indicó que la pureza de la estansoporfina producida fuera de un 99,7%, y 99,6% (el contenido total de estansoporfina fue de un 96,4%, 99,1% y 97,2%, respectivamente).

El análisis de HPLC se realizó en una columna Zorbax Extend C-18, 4.6x150 mm y 5 µm de espesor. Los eluyentes utilizados fueron: A: Acetato de amonio 0,05 M al 80%, pH 5,15 con ácido acético: acetonitrilo al 20%; B: metanol al 90%: acetonitrilo al 10%. La temperatura utilizada fue de 40ºC. Se utilizó una velocidad de flujo de 1,2 ml/min. con una detección de 400 nm. El tiempo de retención de la estansoporfina fue de 8,8 min., mientras que el de la mesoporfirina IX fue de 23,1 min., con el uso de los siguientes gradientes listados en la tabla 2.

Tabla 2

Tiempo	A	B
0,0	60	40
10,0	25	75
30,0	25	75
31,0	60	40
40,0	60	40

Se realizaron análisis más extensivos de dos lotes de estansoporfina producida mediante el uso del procedimiento de inserción de óxido de estaño. Estos análisis se detallan en la tabla 3 (peso del lote 0,840 kg) y la tabla 4 (peso del lote 1,364 kg) a continuación (donde a/a indica la proporción de área de los picos de HPLC).

Tabla 3

Prueba	Método	Resultados
Pureza total	HPLC	Total de impurezas < 1% a/a; impureza a RRt 0,72 = 0,06% a/a; ninguna otra impureza > 0,05% a/a
Contenido de agua	Karl Fischer, coulómetro	Traza < 1% p/p
Solventes residuales - acetona	Cromatografía (GC – espacio de aire)	Sin detección < 0,1 % p/p
Contenido orgánico – ácido fórmico + ácido acético	HPLC	0,1 % p/p
Contenido inorgánico – paladio y hierro	Plasma acoplado inductivamente – espectroscopia de emisión óptica	Pd = 5 ppm Fe = 5 ppm
Contenido inorgánico – estaño libre	Polarografía de pulso diferencial	< 0,1 estaño libre
Contenido inorgánico – estaño	Plasma acoplado inductivamente – espectroscopia de emisión óptica	144500 ppm

Contenido inorgánico – cloruro	Análisis elemental	104100 ppm

Tabla 4

Prueba	Método	Resultados
Pureza total	HPLC	Total de impurezas < 1% a/a; impureza a RRt 0,72 = 0,06% a/a; ninguna otra impureza > 0,05% a/a
Contenido de agua	Karl Fischer, coulómetro	Traza < 1% p/p
Solventes residuales - acetona	Cromatografía (GC – espacio de aire)	Sin detección < 0,1 % p/p
Contenido orgánico – ácido fórmico + ácido acético	HPLC	Sin detección < 0,1 % p/p
Contenido inorgánico – paladio y hierro	Plasma acoplado inductivamente – espectroscopia de emisión óptica	Pd=5ppm Fe = 67 ppm
Contenido inorgánico – estaño libre	Polarografía de pulso diferencial	< 0,1% estaño libre
Contenido inorgánico – estaño	Plasma acoplado inductivamente – espectroscopia de emisión óptica	165000 ppm
Contenido inorgánico – cloruro	Análisis elemental	103300 ppm

Ejemplo 5

Estabilidad de las preparaciones de estansoporfina de alta pureza

La estabilidad a largo plazo del compuesto se estudió en dos condiciones de almacenamiento diferentes: 25ºC (+/- 2°C) y 60% de humedad relativa (+/- 5%); y 40°C (+/- 2ºC) y 75% de humedad relativa (+/- 5%). El embalaje primario para el compuesto fue una bolsa de polietileno de 4 mils y el embalaje secundario para el compuesto fue una bolsa de polietileno de 4 mil. La estansoporfina almacenada en dos bolsas se colocó en un tambor de polietileno de alta densidad (CurTec®).

En la tabla 5 y la tabla 6 figuran los datos de estabilidad para el lote descrito en la tabla 3, en condiciones de 25°C/60% RH y 40°C/75% RH, respectivamente. La tabla 7 y la tabla 8 muestran los datos de estabilidad para el lote descrito en la tabla 4, en condiciones de 25°C/60% RH y 40°C/75% RH, respectivamente. Los datos para el punto de tiempo de mes cero se tomaron del análisis de liberación de lote (el punto de tiempo de mes cero representa la fecha real en que las muestras se colocaron en las cámaras de prueba de estabilidad). Las muestras se analizaron a aproximadamente 3 meses y aproximadamente 6 meses después de que las muestras se colocaron en condiciones de almacenamiento.

Tabla 5

Prueba	0 meses	3 meses	6 meses
Apariencia	Polvo rojo libre de indicios visuales de contaminación	Polvo rojo libre de indicios visuales de contaminación	Polvo rojo libre de indicios visuales de contaminación
Pureza de HPLC (total de impurezas)	0,3	0,22	0,24
Pureza de HPLC (pico de impureza al tiempo de retención RRt 0,72-0,73)	0,06%	<0,05%	0,07%

Ensayo de HPLC (p/p, base anhidra libre de solvente)	100,7%	99,8%	98,4%
Ensayo de HPLC (p/p sin cambiar)	100,4%	99,6%	98,2%
Contenido de agua (Karl Fischer, coulómetro)	Traza < 1%	< 1% (0,1%)	< 1% (0,1%)

Tabla 6

Prueba	0 meses	3 meses	6 meses
Apariencia	Polvo rojo libre de indicios visuales de contaminación	Polvo rojo libre de indicios visuales de contaminación	Polvo rojo libre de indicios visuales de contaminación
Pureza de HPLC (total de impurezas)	0,3	0,28	0,26
Pureza de HPLC (pico de impureza al tiempo de retención RRt 0,72-0,73)	0,06%	<0,05%	0,06%
Ensayo de HPLC (p/p, base anhidra libre de solvente)	100,7%	101,2%	99,8%
Ensayo de HPLC (p/p sin cambiar)	100,4%	100,9%	99,6%
Contenido de agua (Karl Fischer, coulómetro)	Traza < 1%	< 1% (0,2%)	< 1% (0,1%)

Tabla 7

Prueba	0 meses	3 meses	6 meses
Apariencia	Polvo rojo libre de indicios visuales de contaminación	Polvo rojo libre de indicios visuales de contaminación	Polvo rojo libre de indicios visuales de contaminación
Pureza de HPLC (total de impurezas)	0,22	0,29	0,19
Pureza de HPLC (pico de impureza al tiempo de retención RRt 0,72-0,73)	0,06%	0,05%	0,05%
Ensayo de HPLC (p/p, base anhidra libre de solvente)	102,3%	102,1%	98,5%
Ensayo de HPLC (p/p sin cambiar)	102,3%	102,0%	98,4%
Contenido de agua (Karl Fischer, coulómetro)	Traza < 1%	< 1% (0,1%)	< 1% (0,1%)

Tabla 8

Prueba	0 meses	3 meses	6 meses
Apariencia	Polvo rojo libre de indicios visuales de contaminación	Polvo rojo libre de indicios visuales de contaminación	Polvo rojo libre de indicios visuales de contaminación
Pureza de HPLC (total de impurezas)	0,22	0,29	0,24
Pureza de HPLC (pico de impureza al tiempo de retención RRt	tiempo 0,72-0,73) 0,06%	<0,05%	0,06%

Ensayo de HPLC (p/p, base anhidra libre de solvente)	102,3%	101,1%	97,8%
Ensayo de HPLC (p/p sin cambiar)	102,3%	101,0%	97,7%
Contenido de agua (Karl Fischer, coulómetro)	Traza < 1%	<1% (0,1%)	< 1% (0,1%)

La divulgación de todas las publicaciones, patentes, solicitudes de patente y solicitudes de patente publicadas a las cuales se hace referencia en la presente mediante una cita identificadora se incorporan como referencia en la presente en su totalidad.

De conformidad con una realización preferida de la composición de la reivindicación 1, la composición comprende al menos aproximadamente 100 gramos de estansoporfina.

De conformidad con otra realización preferida de la composición de la reivindicación 1, dicha estansoporfina es al menos un 99% pura;
donde preferentemente cualquier impureza individual presente se encuentra presente en una cantidad menor que aproximadamente un 0,09%;
donde además preferentemente dicha composición comprende al menos aproximadamente 100 gramos de estansoporfina.

De conformidad con una realización preferida de la composición de la reivindicación 1, dicha estansoporfina es una preparación de estansoporfina en un lote único.

De conformidad con una realización preferida del procedimiento de la reivindicación 4, en la etapa a) el paladio sobre carbono se expone a una atmósfera de hidrógeno de aproximadamente 30 a 50 psi a una temperatura de aproximadamente 45-50ºC durante aproximadamente 8 a 16 horas.

De conformidad con una realización preferida del procedimiento de la reivindicación 3, la reacción de la mesoporfirina IX con una sal de estaño (II) se lleva a cabo en la ausencia de depuradores de protones.

De conformidad con una realización preferida del procedimiento de la reivindicación 5, el gas que contiene oxígeno es aproximadamente un 6% de oxígeno en nitrógeno.

De conformidad con una realización preferida del procedimiento de la reivindicación 9, el dihidrocloruro de mesoporfirina IX es fácilmente filtrable.

De conformidad con una realización preferida del procedimiento de la reivindicación 12, la solución o suspensión de óxido de estaño (II) se prepara con ácido acético.

De conformidad con una realización preferida del procedimiento de la reivindicación 12, la solución o suspensión del compuesto de porfirina no metalado o su sal se prepara con ácido fórmico.

De conformidad con otra realización preferida del procedimiento de la reivindicación 12, el compuesto de porfirina no metalado es mesoporfirina IX o su sal.

De conformidad con otra realización preferida del procedimiento de la reivindicación 12, el compuesto de porfirina no metalado es dihidrocloruro de mesoporfirina IX.

De conformidad con una realización preferida del procedimiento de la reivindicación 15, la adición por goteo se completa entre aproximadamente 3 y 9 horas;
donde preferentemente la solución o suspensión de óxido de estaño (II) se mantiene a una temperatura de aproximadamente 60 a 65ºC durante la adición por goteo,
donde además preferentemente después de la finalización de la adición de la solución o suspensión del compuesto de porfirina no metalado o su sal por goteo a la solución o suspensión de óxido de estaño (II), la mezcla de reacción puede mantenerse a una temperatura de aproximadamente 60 a 65ºC durante aproximadamente 18 a 24 horas adicionales.

De conformidad con otra realización preferida del procedimiento de la reivindicación 12, la etapa de poner en contacto la solución o suspensión de óxido de estaño (II) con la solución o suspensión del compuesto de porfirina no metalado o su sal en condiciones adecuadas para formar el compuesto de porfirina de estaño (IV) o su sal se lleva a cabo en ausencia de un depurador de protones o esponja de protones.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un compuesto de mesoporfirina de estaño (IV) o su sal que comprende:
a) preparar una solución o suspensión de dihidrocloruro de mesoporfirina IX o su sal mediante:
1) la exposición de un catalizador de hidrogenación metálico a una atmósfera de hidrógeno para formar el catalizador prehidrogenado; y
2) poner en contacto la hemina con el catalizador prehidrogenado y mantener la hemina y el catalizador en una o más combinaciones de temperatura, presión de hidrógeno y tiempo para extraer el hierro de la hemina y reducir los grupos vinilo de la hemina a grupos etilo y de ese modo formar la mesoporfirina IX:
3) aislar la mesoporfirina IX como formato de mesoporfirina IX;
4) purificar el formato de mesoporfirina IX aislado;
5) convertir el formato de mesoporfirina IX purificado en dihidrocloruro de mesoporfirina IX;
6) tratar el dihidrocloruro de mesoporfirina IX con tierra de diatomeas y carbono activado y agregar HCl 0,1 a 6N al dihidrocloruro de mesoporfirina IX;
b) preparar una solución o suspensión de óxido de estaño (II), donde las etapas (a) y (b) pueden ocurrir en cualquier orden o simultáneamente;
c) poner en contacto la solución o suspensión de óxido de estaño (II) con la solución o suspensión de dihidrocloruro de mesoporfirina IX o su sal mediante la adición por goteo de la solución o suspensión de dihidrocloruro de mesoporfirina IX o su sal para formar el compuesto de mesoporfirina de estaño (IV) o su sal; y
d) purificar el dicloruro de mesoporfirina IX de estaño (IV) mediante la trituración de ácido caliente, seguido de tratamiento a un pH elevado, como un pH de 9 o mayor, seguido de reacidificación y trituración posterior con ácido caliente.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, donde la solución o suspensión de óxido de estaño (II) y la solución o suspensión del compuesto de porfirina no metalado o su sal se preparan de forma independiente con ácido fórmico o ácido acético.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, donde el compuesto de porfirina no metalado se selecciona de mesoporfirinas, protoporfirinas, hematoporfirinas y sus sales.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, donde el catalizador de hidrogenación metálica es paladio sobre carbono.