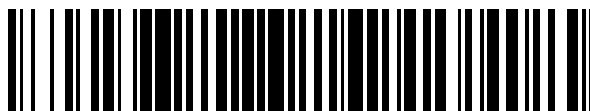


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 023**

51 Int. Cl.:
C07D 333/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07022263 .3**

96 Fecha de presentación: **16.11.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2060568**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.05.2009**

54 Título: **Polimorfos de erdoesteína enantiopura**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.11.2012

73 Titular/es:
**EDMOND PHARMA S.R.L. (100.0%)
VIA G. B. GRASSI 15
20157 MILANO, IT**

72 Inventor/es:
**GATTI, PIER ANDREA;
ZACCHE', MATTEO y
NICOLA, MASSIMO**

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 390 023 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

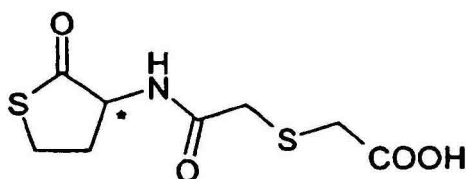
Polimorfos de erdosteína enantiopura

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere, en general, a Erdosteína, en particular a Erdosteína enantiopura en forma de polimorfos cristalinos, y a procedimientos para la preparación de la misma.

Antecedentes de la invención

La Erdosteína, (nombre químico ácido 2-[N-3-(2-oxotetrahydro tienil)]acetamido)-tioglicólico) de fórmula 1 fue desvelada por primera vez en los documentos FR 2.502.153 y US 4.411.909.



Fórmula 1

10

La R,S-Erdosteína racémica se usa en la terapia de enfermedades del tracto respiratorio gracias a sus propiedades mucolíticas. El racemato existe en una sola forma en estado sólido, cuya caracterización física se presenta en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1

| Caracterización de Erdosteína Racémica | | |
|--|--|--|
| Patrón de difracción de rayos X en polvo 2theta (grados) (FIG. IV) | Picos de absorción infrarroja Picos (FIG. V) | Curva de calentamiento de DSC (FIG. VI) |
| 18,2 | | |
| 19,7 | | |
| 20,1 | 1796 cm ⁻¹ | Pico de fusión en el intervalo 141-168 °C |
| | 1740 cm ⁻¹ | |
| 21,5 | 1686 cm ⁻¹ | |
| 25,9 | 1675 cm ⁻¹ | Comienzo a 156 °C |
| 27,4 | 1609 cm ⁻¹ | |
| 28,4 | 1561 cm ⁻¹ | |
| 31,3 | 1162 cm ⁻¹ | Pequeño saliente a 155 °C |
| 32,8 | | |
| 36,7 | | |

15

Un inconveniente asociado con el uso de Erdosteína racémica es su mala fluidez y solubilidad, que afecta negativamente a los procedimientos de fabricación de formas farmacéuticas terminadas y a su biodisponibilidad. De hecho, cuando un polvo no fluye fácilmente, es necesario añadir emolientes para preparar formas farmacéuticas sólidas, tales como comprimidos o cápsulas. Otras propiedades importantes de las formas farmacéuticas sólidas son la solubilidad y la velocidad de disolución en fluidos acuosos (en particular en jugos gástricos); estas propiedades influyen en la dosificación y la biodisponibilidad de principios activos. En el campo farmacéutico, los polimorfos de los principios activos a menudo permiten mejorar el procedimiento de fabricación de las formas farmacéuticas terminadas. Tanto la fluidez como la solubilidad dependen, de hecho, de la forma en estado sólido del principio activo, que a su vez está influido por la conformación y orientación de las moléculas en la celdilla cristalina unitaria. La celdilla cristalina define un polimorfo particular y puede dar lugar a un comportamiento térmico específico, patrón cristalográfico de rayos X y absorción infrarroja. Cada polimorfo, por lo tanto, puede poseer propiedades en estado sólido específicas, tales como fluidez y velocidad de disolución.

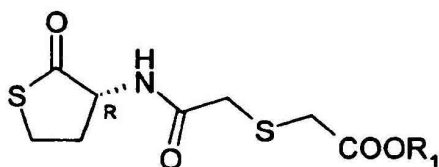
20

25

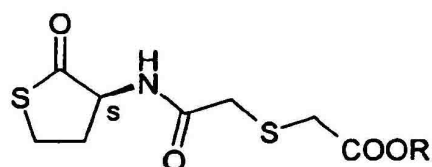
Por lo tanto, sería deseable proporcionar polimorfos de Erdosteína y procedimientos para la preparación de los mismos, para superar su escasa fluidez y solubilidad.

Descripción de la invención

5 Se ha descubierto ahora que los enantiómeros de Erdosteína pura, es decir, R-Erdosteína (**Fórmula 2** a continuación) y S-Erdosteína (**Fórmula 3** a continuación) muestran un comportamiento polimórfico, dando lugar cada una de ellas a un polimorfo, denominado posteriormente en el presente documento Forma I (polimorfo I), caracterizado por un comportamiento térmico, patrón de difracción de rayos X y absorción infrarroja específicos.



Fórmula 2



Fórmula 3

10 Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona un polimorfo cristalino de Erdosteína sustancialmente enantioméricamente pura, denominada **Forma I**, caracterizada por las siguientes propiedades físicas:

- patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a aproximadamente 17,0, 20,1, 22,8, 23,4, 27,3, 28,0, 29,1, 30,6, $33,2 \pm 0,2$ grados dos-theta, sustancialmente como se representa en la **Figura I**;
- espectro de absorción infrarroja con picos a aproximadamente 1740, 1692, 1683, 1607 y 1576 cm^{-1} , sustancialmente como se representa en la **Figura II**;
- punto de fusión a aproximadamente 112-134 °C (comienzo a 123 °C), con un termograma de DSC sustancialmente como se representa en la **Figura III**.

Estos datos se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2

| Caracterización de la Forma I de Erdosteína | | |
|--|---|--|
| Patrón de difracción de rayos X en polvo 2theta (grados) (FIG. I) | Picos de absorción infrarroja (FIG. II) | Curva de calentamiento de DSC (FIG. III) |
| 17,0 | | |
| 20,1 | | |
| 22,8 | 1740 cm^{-1} | |
| 23,4 | 1692 cm^{-1} | Pico de fusión en el intervalo 112-134 °C |
| 27,3 | 1683 cm^{-1} | |
| 28,0 | 1607 cm^{-1} | |
| 29,1 | 1576 cm^{-1} | Comienzo a 123 °C |
| 30,6 | | |
| 33,2 | | |

20 La Forma I de R- o S- Erdosteína enantioméricamente pura puede prepararse mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

- a) proporcionar una solución de R- o S- Erdosteína enantioméricamente pura en un disolvente orgánico, preferentemente acetona;
- 25 b) añadir amoníaco gaseoso o acuoso para precipitar sal de amonio de R- o S- Erdosteína enantioméricamente pura;
- c) recuperar la sal de amonio;
- d) disolver la sal de amonio en agua;

e) acidificar la solución acuosa resultante con ácido clorhídrico;

f) enfriar la solución acuosa acidificada para precipitar la Forma I de R- o S- Erdosteína enantioméricamente pura;

g) recuperar la Forma I de R- o S- Erdosteína enantioméricamente pura.

5 De acuerdo con una realización preferida de la invención, el procedimiento se realiza a una temperatura entre 0 y 50 °C, más preferentemente a temperatura ambiente y la Forma I de Erdosteína enantioméricamente pura se recupera en la etapa f) enfriando la solución a una temperatura de aproximadamente 0 a 10 °C.

10 Los polimorfos de la invención poseen propiedades físico-químicas ventajosas respecto a la forma racémica amorfa, en particular en términos de fluidez y velocidad de disolución. Estas ventajas quedarán más claras al considerar la siguiente comparación entre la Forma I de S-Erdosteína y la forma racémica amorfa. El ensayo para la evaluación de fluidez mostró que la Erdosteína racémica no fluía a través del embudo. A la inversa, la Forma I tiene un tiempo de fluidez medio de aproximadamente 35 segundos, que permite manipular y transferir el polvo más fácilmente, y evitar el uso, o reducir la cantidad, de emolientes en la formulación farmacéutica terminada. Esta comparación se presenta en la *Tabla 3*.

15

Tabla 3

| Comparación de fluidez | |
|---------------------------------|-------|
| Tiempo de fluidez (valor medio) | |
| Erdosteína Racémica | ∞ |
| Forma I de Erdosteína | 35,6" |

20 Se realizó un ensayo de velocidad de disolución para definir la Velocidad de Disolución Intrínseca de la Forma I de Erdosteína y Erdosteína Racémica. Se prepararon seis comprimidos finos de 150 mg de la Forma I de S-erdosteína y seis comprimidos de 150 mg de Erdosteína racémica por compresión con una prensa de 10 ton, y se evaluó su perfil en ácido clorhídrico 0,1 M.

25 Los dos perfiles se muestran en la Figura VII, superpuestos en el mismo gráfico. Como puede verse claramente, el perfil de disolución de la Forma I es muy diferente de el de la Erdosteína racémica, no polimórfica. De hecho, después de 15 minutos más del 80% de la Forma I se había disuelto, mientras que son necesarios más de 25 minutos para disolver el 40% de la Erdosteína racémica. La mayor solubilidad de la Forma I permite obtener una forma farmacéutica mejorada en términos de dosificación y biodisponibilidad. La invención se ilustra ahora con mayor detalle en los ejemplos a continuación.

Breve descripción de los dibujos

- La **Figura I** es un espectro de difracción de rayos X en polvo característico de la Forma I de S-Erdosteína y R-Erdosteína;
- 30 • La **Figura II** es un espectro de absorción infrarroja (IR) característico de la Forma I de S-Erdosteína y R-Erdosteína;
- La **Figura III** es un termograma de DSC característico de la Forma I de S-Erdosteína y R-Erdosteína;
- La **Figura IV** es un espectro de difracción de rayos X en polvo característico de R,S-Erdosteína;
- La **Figura V** un espectro de absorción infrarroja (IR) característico de R,S-Erdosteína;
- 35 • La **Figura VI** es un termograma de DSC característico de R,S-Erdosteína;
- La **Figura VII** es una comparación entre la disolución de la Forma I de S-Erdosteína y Erdosteína Racémica.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Preparación de la Forma I de S-Erdosteína

40 Se disuelve S-Erdosteína enantioméricamente pura (300 g) en acetona (5 l). Se añade amoniaco acuoso al 28% (85 ml), precipitando de esta manera la sal de amonio del producto deseado, que se filtra y se seca al vacío. El sólido resultante se disuelve en agua (1 l) y se acidifica a pH 3 con la adición de ácido clorhídrico al 37%. La Forma I de S-Erdosteína obtenida de esta manera se filtra y se seca al vacío obteniendo 250 g de producto puro.

REIVINDICACIONES

1. Forma (I) cristalina de (R) o (S) Erdosteína, caracterizada por los siguientes parámetros físicos:

- patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 17,0, 20,1, 22,8, 23,4, 27,3, 28,0, 29,1, 30,6, 33,2 ± 0,2 grados dos-theta;

- 5
- espectro de absorción infrarroja con picos a 1740, 1692, 1683, 1607 y 1576 cm⁻¹;
 - punto de fusión a 112-134 °C, con comienzo a 123 °C y con un termograma de DSC.

2. Un procedimiento para la preparación del polimorfo (I) cristalino de R- o S- Erdosteína como se ha definido en la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:

- 10
- a) proporcionar una solución de Erdosteína enantioméricamente pura en un disolvente orgánico;
 - b) añadir amoníaco gaseoso o acuoso para precipitar sal de amonio de R- o S-Erdosteína;
 - c) recuperar la sal de amonio;
 - d) disolver la sal de amonio en agua;
 - e) acidificar la solución acuosa con ácido clorhídrico;
 - f) enfriar la solución acuosa acidificada para precipitar la Forma I de Erdosteína enantioméricamente pura;
 - 15 g) recuperar la Forma I de R- o S- Erdosteína enantioméricamente pura.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el disolvente orgánico es acetona.

4. El procedimiento de la reivindicación 2 o 3, que se realiza a una temperatura comprendida entre 0 y 50 °C.

5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en el que la etapa f) se realiza enfriando la solución a 0-10 °C.

20

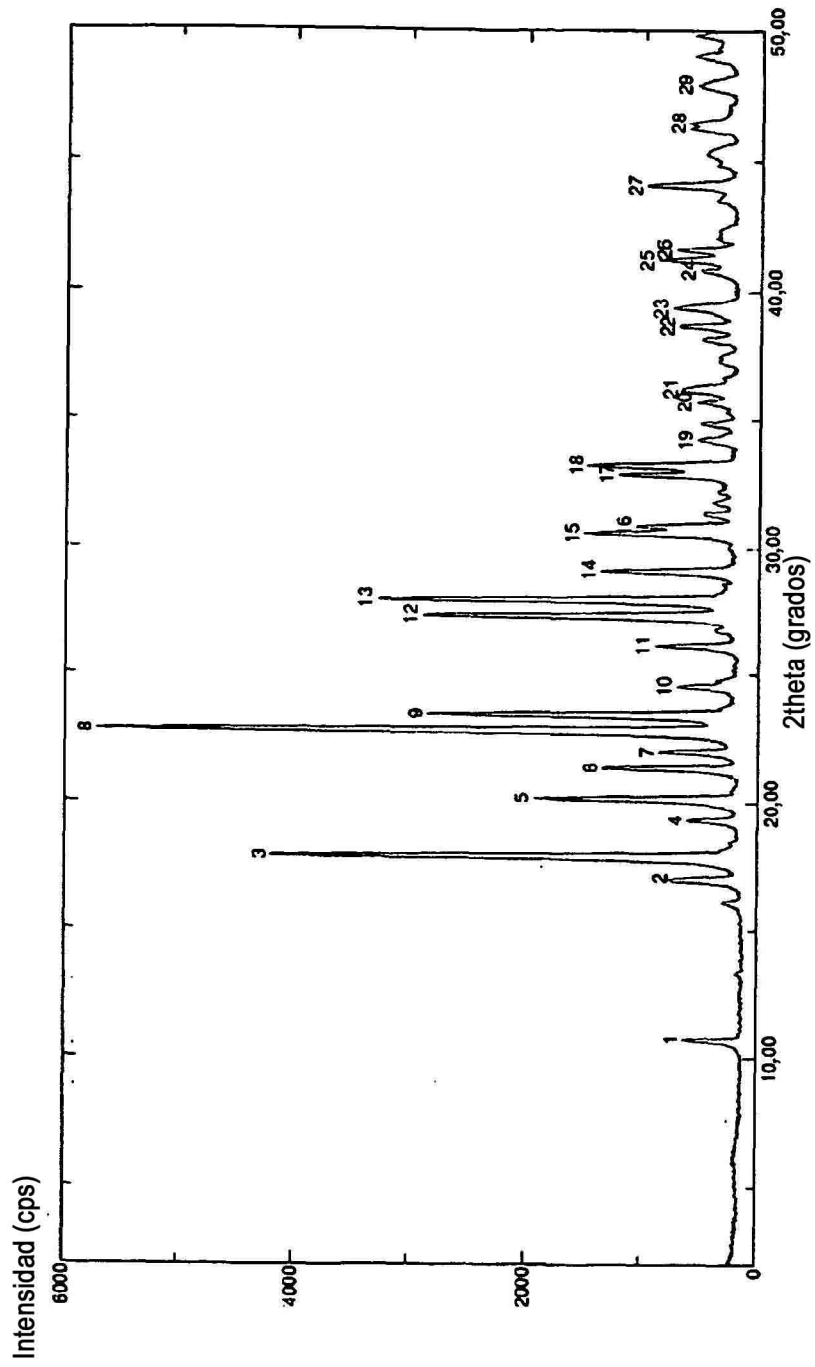


Figura I

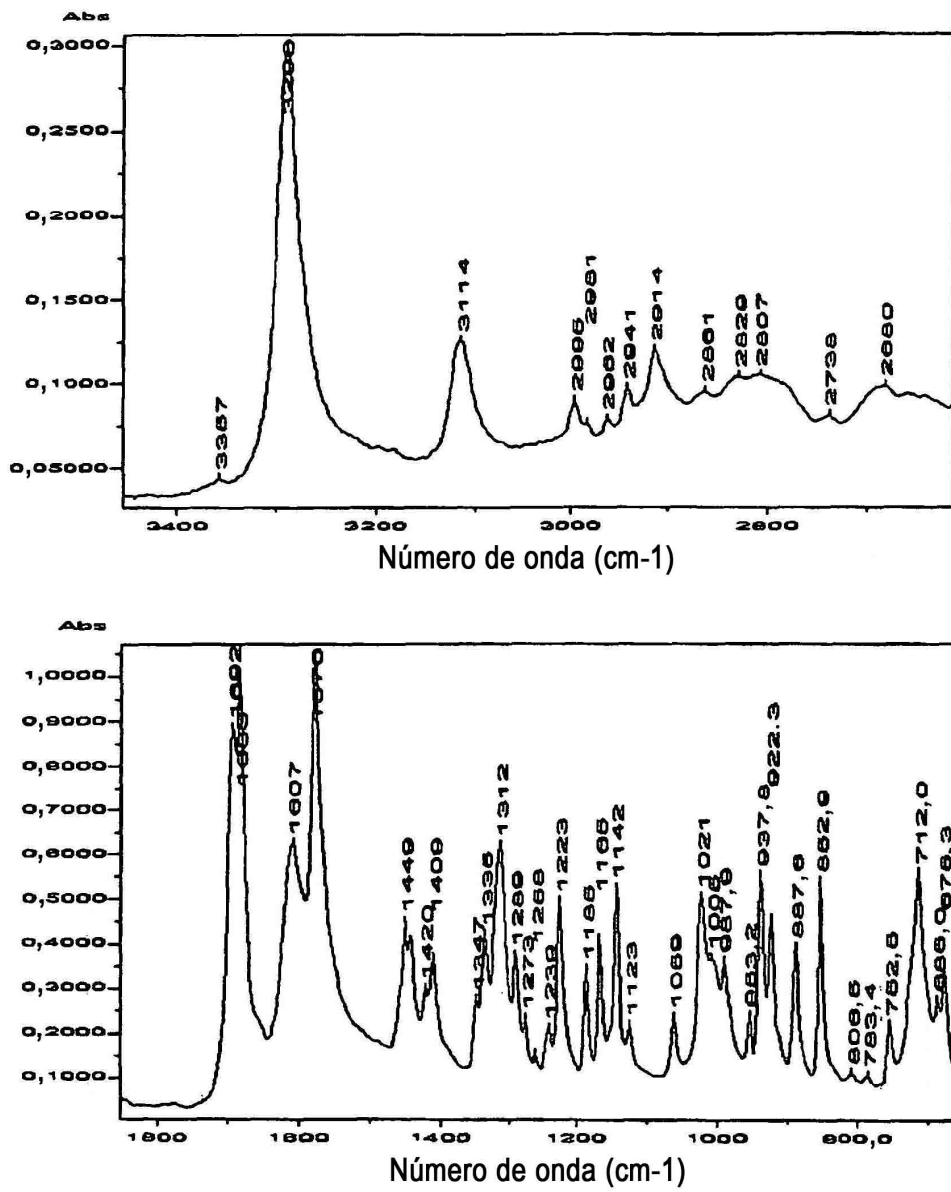


Figura II

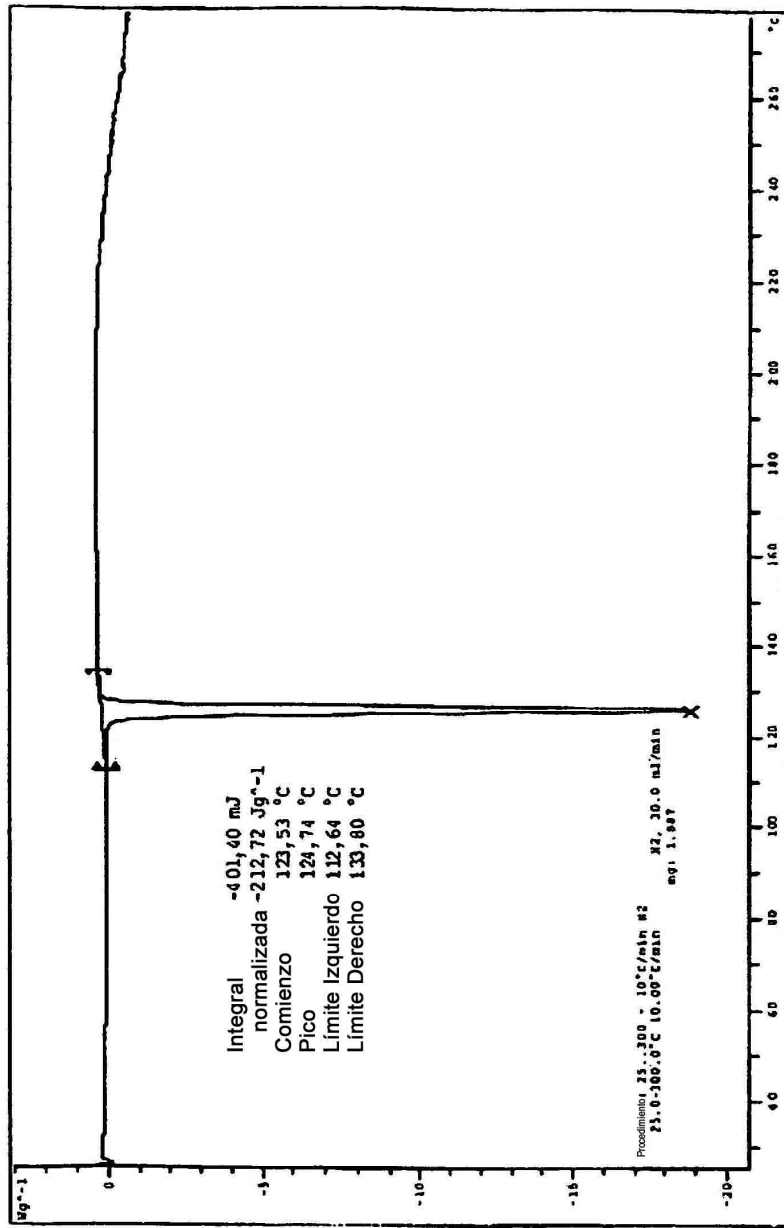


Figura III

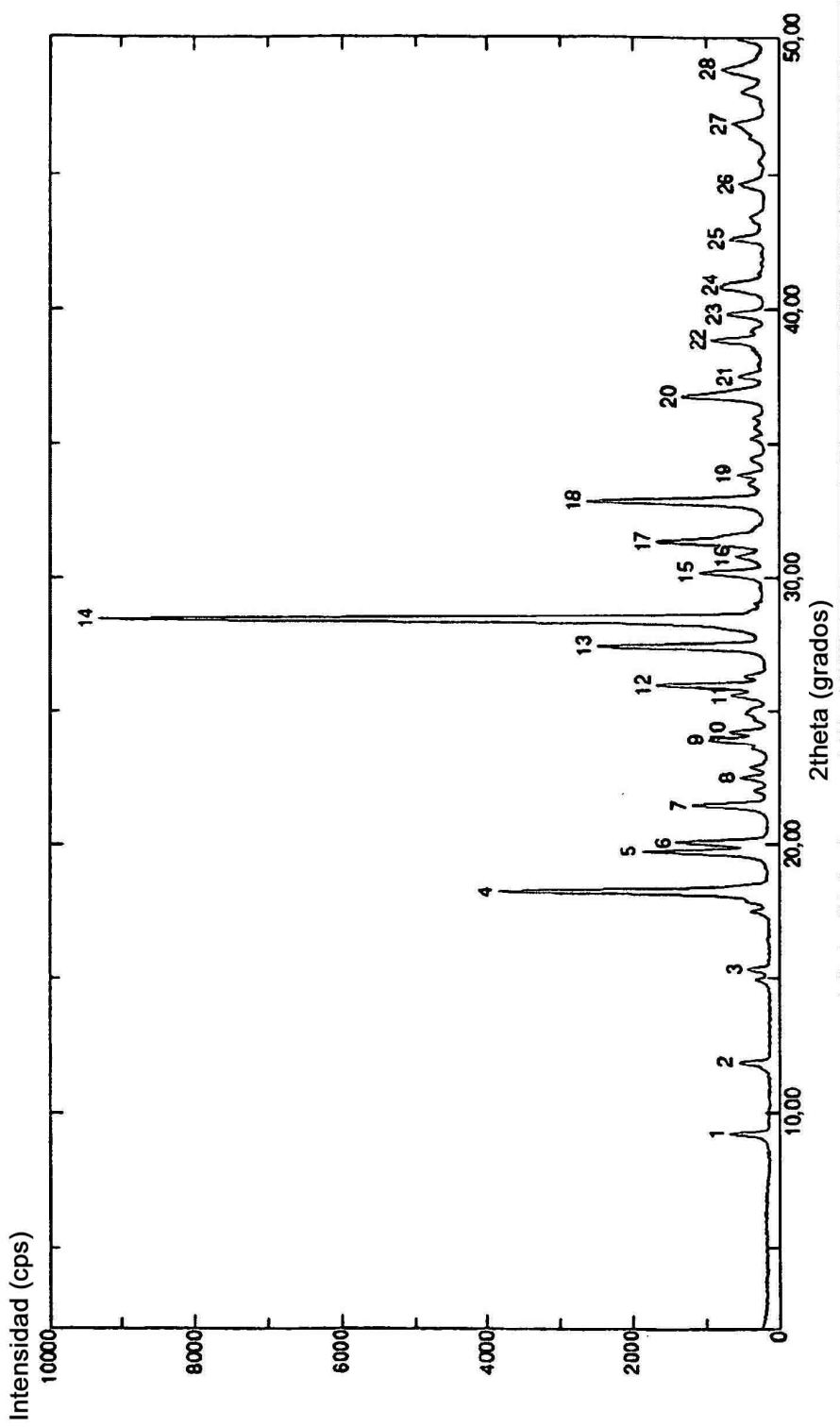


Figura IV

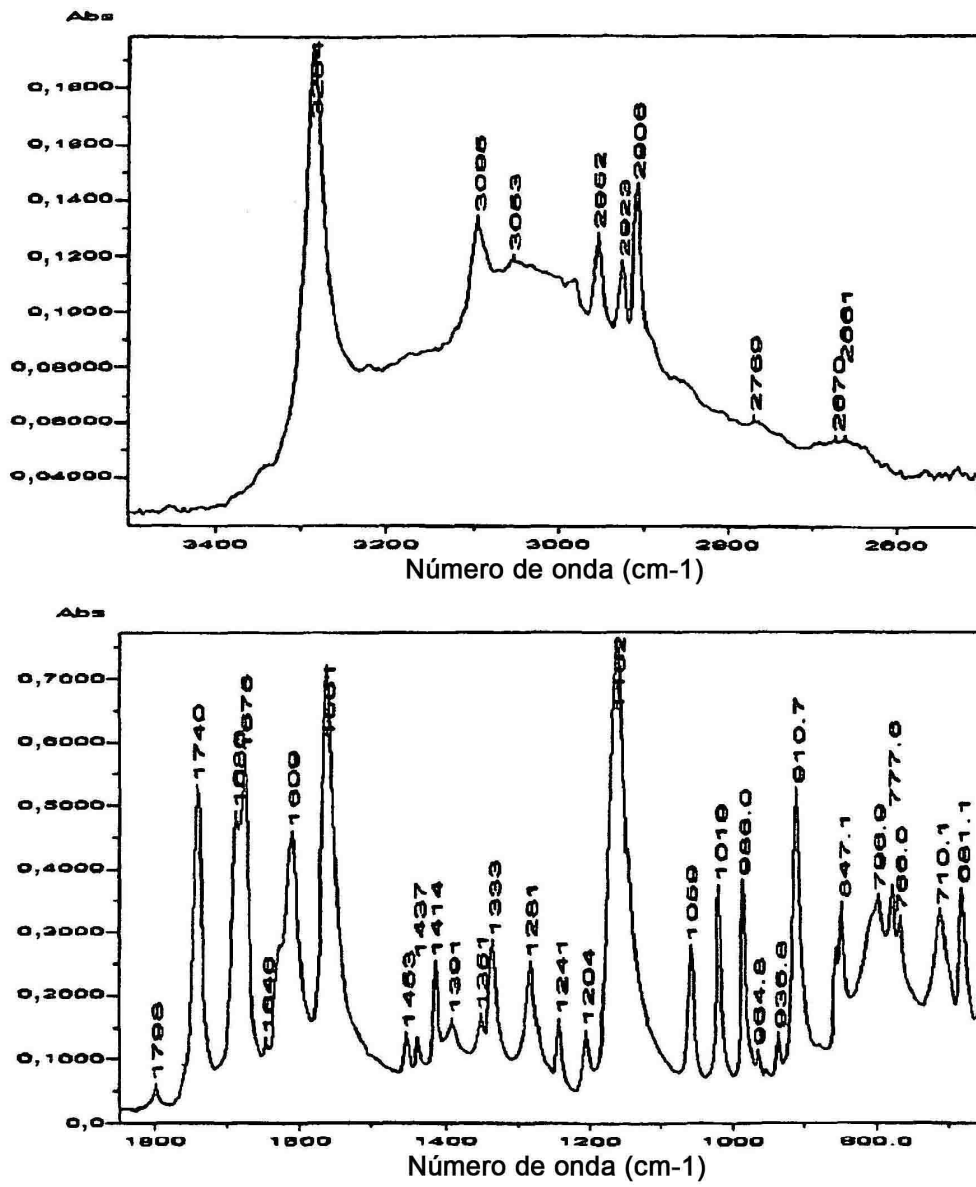


Figura V

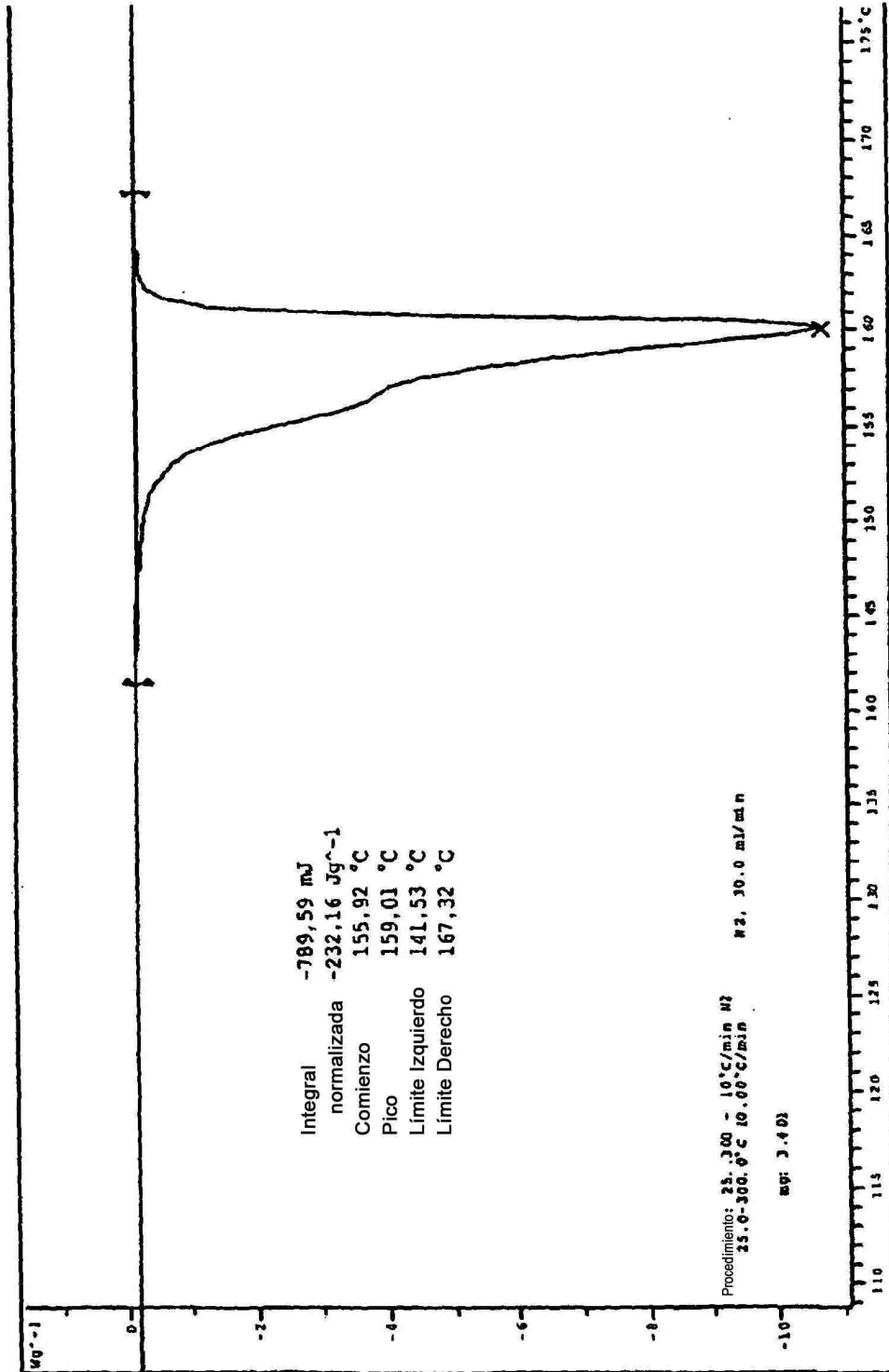


Figura VI

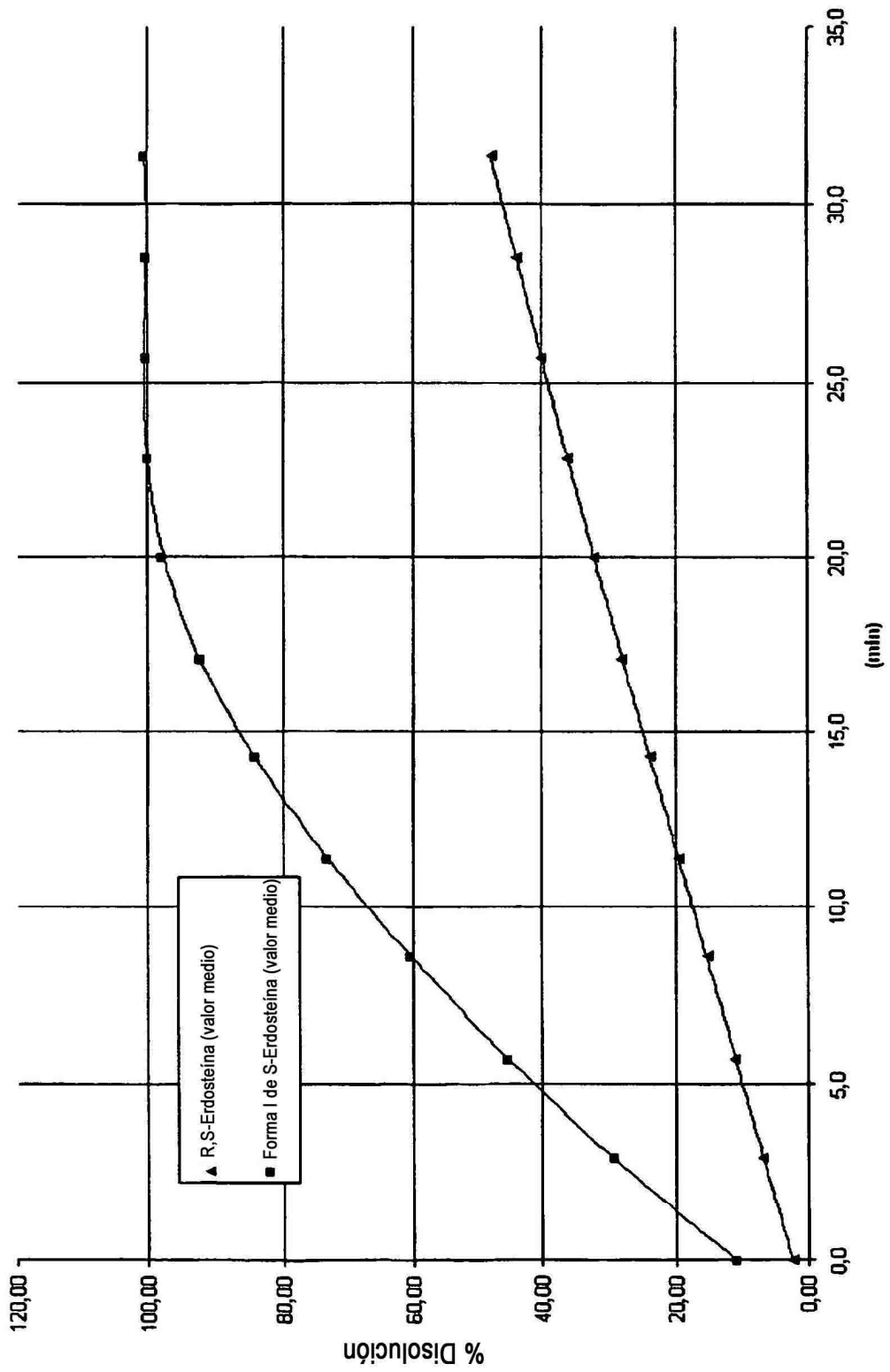


Figura VII