

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 025**

51 Int. Cl.:

C07D 209/42 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2010** **E 10728525 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2012** **EP 2367791**

54 Título: **Tosilato de perindopril**

30 Prioridad:

20.06.2009 GB 0910692

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.02.2013

73 Titular/es:

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
(100.0%)
5 Basel Street P.O. Box 3190
49131 Petah Tiqva, IL

72 Inventor/es:

COSTI, SONIA;
KHAN, MUBEEN;
GHARPURE, MILIND;
PANDEY, ANAND, KUMAR;
YADAV, ROOP SINGH;
PATIL, PRAMOD VITTAL;
LAD, SACHIN y
PATLE, GIRISH

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 396 025 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

Tosilato de perindopril

5 Antecedentes de la invención

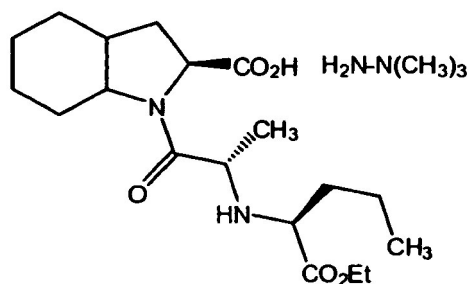
1. Campo técnico

La presente invención se refiere a una sal novedosa de perindopril, concretamente la sal de ácido paratoluensulfónico.

2. Descripción de la técnica relacionada

El perindopril y sus sales farmacéuticamente aceptables se conocen como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y se usan en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, en especial en el tratamiento de la hipertensión y de la insuficiencia cardíaca. La butilamina terciaria de perindopril (perindopril erbumina) es una sal aprobada y está disponible en el mercado en forma de comprimidos bajo el nombre comercial ACE ON® en las concentraciones de dosificación de 2 mg, 4 mg y 8 mg para su administración oral.

La perindopril erbumina se describe químicamente como el éster 1-etílico del ácido (2S,3aS,7aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-carboxi-butil]alanil]hexahidro-2-indolincarboxílico, compuesto con terc-butilamina (1:1) y se puede representar por la fórmula estructural:



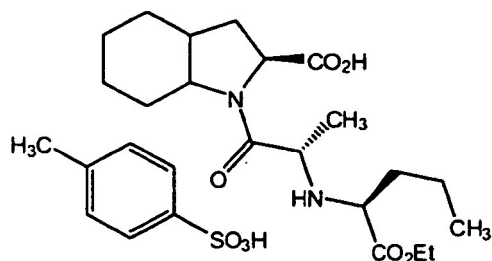
La patente de EE.UU. nº 4.508.729 y la patente europea nº 0049658 B1 describen perindopril como isómero ópticamente puro y en forma de sal de sodio, un proceso para la preparación del mismo, una composición farmacéutica y un método de uso. La patente de EE.UU. nº 6696481 B2 y la patente europea 1354873 B1 describen una sal de arginina de perindopril y un proceso para su preparación, una composición farmacéutica y un método de uso. La publicación de EE.UU. nº 20080139823 A1 y la publicación internacional WO 006097941 describen una sal de dicitohexilamina de perindopril y un proceso para su preparación, una composición farmacéutica y un método de uso. La publicación de EE.UU. nº 20080306135 A1 y la publicación de patente europea nº 1910287 A1 describen sales de octilamina terciaria y neopentilamina de perindopril y procesos para su preparación, una composición farmacéutica y un método de uso.

En vista de la fragilidad intrínseca del perindopril, se requieren formas de sal cada vez más estables.

Se ha encontrado que la sal de tosilato de perindopril tiene ciertas ventajas sobre otras sales informadas anteriormente. La síntesis de tosilato de perindopril también es sencilla, respetuosa con el medio ambiente, sólida, y muy adecuada a escala comercial.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención comprende tosilato de perindopril. El tosilato de perindopril se describe químicamente como el éster 1-etílico del ácido (2S,3aS,7aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-carboxibutil]alanil]hexahidro-2-indolincarboxílico, compuesto con ácido paratoluensulfónico (1:1) y se puede representar por la fórmula estructural:



En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende tosilato de perindopril y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención comprende un método de tratamiento de la hipertensión y/o la insuficiencia cardíaca que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de tosilato de perindopril.

En una realización, la presente invención se refiere al uso del tosilato de perindopril descrito anteriormente para la preparación de una formulación.

En otra realización más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende tosilato de perindopril y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de las figuras que se acompañan

Figura 1: Muestra el espectro de RMN de ^1H de tosilato de perindopril preparado de acuerdo con el ejemplo 2.

Figura 2: Muestra un espectro de RMN de protón (intercambio- D_2O) de tosilato de perindopril preparado de acuerdo con el ejemplo 2.

Figura 3: Muestra un espectro de masas de tosilato de perindopril preparado de acuerdo con el ejemplo 2.

Figura 4: Muestra un espectro de FTIR de tosilato de perindopril preparado de acuerdo con el ejemplo 2.

Figura 5: Muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X de tosilato de perindopril preparado de acuerdo con el ejemplo 2.

Figura 6: Calorimetría de barrido diferencial de tosilato de perindopril preparado de acuerdo con el ejemplo 2.

Figura 7: Muestra un termograma de análisis termogravimétrico de tosilato de perindopril preparado de acuerdo con el ejemplo 2.

Figura 8: Muestra un espectro de RMN de ^{13}C de estado sólido de tosilato de perindopril.

Figura 9: Muestra un espectro de RMN de ^{13}C de estado sólido de tosilato de perindopril.

Figura 10: Muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X de tosilato de perindopril preparado de acuerdo con el ejemplo 10.

Figura 11: Muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X de tosilato de perindopril preparado de acuerdo con el ejemplo 11.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a la sal de tosilato de perindopril. La presente invención también se refiere a procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en medicina, en particular en el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca.

En el presente documento se puede caracterizar que cualquier caso, por ejemplo una mezcla de reacción, a menos que se destaque de otro modo, está a, o se permite que alcance, la "temperatura ambiente". Esta expresión quiere decir que la temperatura del objeto está próxima a, o es igual a, la del espacio, por ejemplo, la sala o la campana extractora, en la que se coloca el objeto. Normalmente, la temperatura ambiente es de desde aproximadamente 20 °C hasta aproximadamente 30 °C, o de aproximadamente 25 °C.

En el presente documento se puede denominar que un proceso o parte del mismo se lleva a cabo "durante la

noche". Este término se refiere a un intervalo de tiempo, por ejemplo para llevar a cabo el proceso o parte del mismo, que abarca el tiempo durante la noche, cuando ese proceso o etapa no se puede observar de forma activa. Este intervalo de tiempo es de desde aproximadamente 8 horas hasta aproximadamente 20 horas, normalmente de aproximadamente 16 horas.

5

En un aspecto, la presente invención proporciona una sal de tosilato de perindopril.

10

La sal de tosilato de perindopril se puede caracterizar por un espectro de RMN de ^1H sustancialmente como se ilustra en la figura 1. La sal de tosilato de perindopril se puede caracterizar adicionalmente por el espectro de RMN de protón (intercambio- D_2O) sustancialmente como se ilustra en la figura 2. La sal de tosilato de perindopril se puede caracterizar adicionalmente por un espectro de masas (E/M) sustancialmente como se ilustra en la figura 3. La sal de tosilato de perindopril se puede caracterizar adicionalmente por un espectro de FTIR sustancialmente como se ilustra en la figura 4.

15

20

La presente invención proporciona tosilato de perindopril caracterizado por un espectro de RMN de ^{13}C de estado sólido con señales a aproximadamente 126,3, 128,4 y $168,3 \pm 0,2$ ppm; un espectro de RMN de ^{13}C de estado sólido que tiene diferencias de desplazamientos químicos entre la señal que presenta el menor desplazamiento químico y otra en el intervalo de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de aproximadamente $0,0$, $2,1$ y $42,0 \pm 0,1$ ppm, en la que la señal que presenta el menor desplazamiento químico en el área de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm normalmente es de aproximadamente $126,3 \pm 1$ ppm. Un espectro de RMN de ^{13}C para tosilato de perindopril se representa en las figuras 8 y 9.

25

El tosilato de perindopril tiene una conformación esférica. Contiene una distribución estrecha de partículas principales junto con agregados de un gran número de partículas pequeñas. El tamaño de partícula del material esférico, analizado con observación por microscopio es de hasta 10-15 μm . La conformación y la uniformidad de las partículas pueden tener una influencia importante sobre la tasa de disolución. Debido a esto, se pueden preferir las partículas unificadas y más pequeñas.

30

En otra realización más, la presente invención proporciona un proceso para preparar tosilato de perindopril que comprende:

(a) proporcionar una solución de perindopril y ácido paratoluensulfónico en uno o más disolventes de reacción;

35

(b) retirar el/los disolvente(s) de reacción de la solución; y

(c) recuperar el tosilato de perindopril.

40

La solución de perindopril y ácido paratoluensulfónico se puede obtener disolviendo perindopril y ácido paratoluensulfónico en un disolvente por agitación a temperatura ambiente o bien a temperaturas elevadas.

45

Como se usa en el presente documento, un disolvente de reacción es cualquier sustancia líquida que pueda disolver el perindopril y el ácido paratoluensulfónico. El disolvente de reacción puede incluir, pero no se limita a, agua, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol y alcohol butilico terciario y similares; disolventes cetónicos tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, 2-butanona y similares; disolventes clorados tales como cloruro de metileno; disolventes ésteres tales como acetato de etilo, hidrocarburo aromático tal como tolueno, disolventes de nitrilo tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; o mezclas de los mismos o sus mezclas acuosas en varias proporciones sin limitación. Preferentemente, el disolvente se selecciona de entre alcoholes, cetonas, nitrilos y sus mezclas acuosas y agua.

50

El volumen del disolvente de reacción usado para solubilizar perindopril y ácido paratoluensulfónico pueden variar de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20 volúmenes con respecto al peso del ácido libre de perindopril tomado, preferentemente de desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 15 volúmenes.

55

La proporción molar de ácido paratoluensulfónico con respecto a perindopril es preferentemente de desde aproximadamente 1:0,8 hasta aproximadamente 1:1,2, lo más preferentemente de aproximadamente 1:1.

60

La temperatura para obtener una solución transparente y homogénea puede variar de desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 75°C o hasta aproximadamente el punto de ebullición del/de los disolvente(s) de reacción usados, preferentemente de desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 40°C .

La solución de reacción obtenida se filtra opcionalmente a través de tierra de diatomeas (por ejemplo, celite) para separar la materia extraña presente o formada en la solución usando técnicas de filtración convencionales conocidas en la técnica.

65

Los disolventes orgánicos inmiscibles que se pueden usar para extraer el compuesto formado incluyen, pero no se limitan a, disolventes inmiscibles en agua como disolvente halogenado tal como diclorometano, dicloruro de etileno,

cloroformo y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares; hidrocarburos tales como n-hexano, n-heptano, ciclohexano, tolueno y similares; y mezclas de los mismos. Un disolvente preferido es diclorometano.

- 5 La retirada del disolvente se puede realizar usando secado por pulverización o liofilización. El secado por pulverización se refiere ampliamente a procesos que implican dividir mezclas líquidas en pequeñas gotas (atomización), y retirar rápidamente el disolvente de la mezcla. En un aparato de secado por pulverización típico, existe una gran fuerza motriz para la evaporación del disolvente de las gotitas, que se puede proporcionar proporcionando un gas de secado. Los procesos y el equipo de secado por pulverización se describen en Perry's
- 10 Chemical Engineer's Handbook, p. 20-54 a 20-57 (6ª ed. 1984) y en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª ed., vol. II, p. 1627.

- Únicamente a modo de ejemplo no limitante, el aparato de secado por pulverización típico comprende una cámara de secado, medios de atomización para atomizar una alimentación que contiene el disolvente en la cámara de
- 15 secado, una fuente de gas de secado que fluye en la cámara de secado para retirar el disolvente de la alimentación que contiene el disolvente atomizado, una salida para los productos de secado, y medios de recogida del producto situados corriente abajo de la cámara de secado. Los ejemplos de estos aparatos incluyen los modelos PSD-1, PSD-2 y PSD-4 de Niro (Niro A/S, Soeborg, Dinamarca). Normalmente, el medio de recogida de producto incluye un ciclón conectado al aparato de secado. En el ciclón, las partículas producidas durante el secado por pulverización se
- 20 separan del gas de secado y del disolvente evaporado, lo que permite que se recojan las partículas. También se puede usar un filtro para separar y recoger las partículas producidas por el secado por pulverización.

- Los procesos de la presente invención pueden emplear preferentemente secado por pulverización con una temperatura de entrada de desde aproximadamente 50 °C hasta aproximadamente 200 °C. Lo más preferentemente,
- 25 la temperatura de entrada es de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 120 °C. El secado por pulverización se puede llevar a cabo preferentemente con una tasa de alimentación de solución de menos de aproximadamente 5 L/h, más preferentemente de aproximadamente 1 L/h.

- El secado por pulverización se puede llevar a cabo preferentemente con una temperatura de salida por debajo de la
- 30 temperatura de entrada, más preferentemente por debajo de aproximadamente 100 °C, y lo más preferentemente de aproximadamente 65 °C. El gas de secado usado en el proceso de la presente invención puede ser cualquier gas adecuado, aunque se prefieren gases inertes tales como nitrógeno, aire enriquecido en nitrógeno y argón.

- La liofilización se realiza por un proceso que comprende enfriar la solución para obtener una mezcla enfriada y
- 35 evaporar el disolvente mientras se mantiene la mezcla enfriada a temperaturas bajas.

- Preferentemente, la solución se enfría hasta una temperatura por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo, hasta aproximadamente 0 °C, y después adicionalmente hasta aproximadamente -40 °C proporcionando la mezcla
- 40 enfriada, que es una masa congelada.

- Normalmente, la masa congelada se somete después a una presión de menos de aproximadamente una atmósfera, para retirar el disolvente.

- Normalmente, la solución se proporciona combinando ácido libre de perindopirilo, agua y ácido toluensulfónico y
- 45 agitando la combinación; opcionalmente, la combinación se puede lavar con un disolvente orgánico inmiscible en agua, por ejemplo tolueno, hexano, diclorometano, acetato de etilo, metil etil cetona, etc.

- La retirada del disolvente de reacción y/o disolvente orgánico inmiscible en agua también se pueden lograr, por
- 50 ejemplo, por la evaporación sustancialmente completa del disolvente, concentrando la solución. De forma alternativa, el disolvente también se puede retirar por evaporación. La solución también se puede evaporar (completa o sustancialmente), por ejemplo, en un rotavapor de planta piloto, un secador de palas a vacío o en un reactor convencional a vacío por encima de aproximadamente 720 mmHg. Preferentemente, la retirada del/de los disolvente(s) es por evaporación por destilación a vacío.

- En una realización, se pueden usar técnicas de secado por pulverización para retirar el/los disolvente(s), en las que una solución de perindopirilo o su sal se pulveriza dentro del secador por pulverización a un caudal que varía de
- 55 desde aproximadamente 10 ml/h hasta aproximadamente 300 ml/h, preferentemente a un caudal de aproximadamente 40 ml/h a aproximadamente 200 ml/h. La temperatura de entrada de aire al secador por pulverización usado puede variar de desde aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 150 °C,
- 60 preferentemente de desde aproximadamente 60 °C hasta aproximadamente 110 °C y la temperatura del aire de salida usada puede variar de desde aproximadamente 30 °C hasta aproximadamente 90 °C, preferentemente de desde aproximadamente 35 °C hasta aproximadamente 50 °C.

- En una realización, también se puede usar tecnología de evaporación de película fina para la retirada del/de los
- 65 disolvente(s), lo que implica separar el componente volátil usando transferencia de calor indirecta acoplada con agitación mecánica de la película de flujo bajo condiciones controladas. En el secado por película fina agitada

vertical (o evaporación) (ATFD-V), se alimenta la solución de partida desde la parte superior en un espacio cilíndrico entre un agitador rotatorio centrado y una camisa de calefacción exterior. La rotación del rotor agita la solución que fluye por el lado inferior mientras la camisa de calefacción la calienta.

- 5 La recuperación del tosílato de perindopril obtenido en los procesos anteriores se puede realizar por cualquier método convencional, tal como filtración, decantación y centrifugación, conocidos en la técnica.

Preferentemente, la recuperación comprende filtrar, lavar y secar el sólido. Normalmente, el lavado se realiza con el mismo disolvente usado en la reacción.

- 10 El perindopril usado como material de partida en los procesos descritos en el presente documento anteriormente, puede ser de morfología indefinida, es decir, cristalina o amorfa o cualquier mezcla de las mismas, o incluso un perindopril bruto que resulta de la etapa de procesamiento sintético, incluyendo etapas de procesamiento sintético conocidas en la técnica. De forma ilustrativa, se mencionan las patentes de EE.UU. n° 4914214 y n° 7521566.

- 15 En una realización específica, en primer lugar, el proceso comprende la preparación del material de partida ácido libre de perindopril usado en el presente documento neutralizando una sal de perindopril con un ácido. Los ácidos adecuados incluyen pero no se limitan a ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y similares. El ácido más preferido es el ácido clorhídrico. La sal de perindopril que se puede usar como material de partida para preparar ácido libre de perindopril incluye pero no se limita a perindopril erbumina, sodio, HCl, arginina, diciclohexilamina, sal de octilamónio terciario o sal de perindoprilneopentilamina, preferentemente la sal es perindopril erbumina.

- 25 Preferentemente después de la combinación de la sal y el ácido, la mezcla de reacción se agita a continuación durante de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 1,5 horas, preferentemente durante aproximadamente una hora. Preferentemente, la mezcla de reacción se agita a una temperatura de desde aproximadamente 10 °C hasta a aproximadamente 55 °C, más preferentemente a temperatura ambiente. Opcionalmente, se puede añadir cloruro de sodio y la mezcla de reacción se agita adicionalmente durante aproximadamente 15 minutos.

- 30 Se añade un disolvente orgánico inmiscible en agua a la mezcla de reacción, preferentemente después de la neutralización. Los ejemplos de estos disolventes orgánicos incluyen ésteres de C₃ a C₇, hidrocarburos clorados de C₁ a C₃, hidrocarburos aromáticos de C₆ a C₁₀ o mezclas de los mismos. Los ejemplos específicos de estos disolventes incluyen acetato de etilo, diclorometano, tolueno, cloroformo o mezclas de los mismos. Preferentemente, diclorometano o una mezcla de tolueno y diclorometano.

- 35 Si se usa una solución acuosa de ácido con un disolvente orgánico inmiscible en agua, la mezcla de reacción formará capas acuosas y orgánicas. Las capas se separan preferentemente. Las capas orgánicas combinadas se pueden calentar a una temperatura de desde aproximadamente 15 °C hasta aproximadamente 55 °C, más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 35 °C.

- 40 La recuperación del ácido libre de perindopril se puede lograr concentrando la mezcla de reacción, por ejemplo, si la mezcla de reacción está demasiado diluida. La concentración se puede lograr retirando el disolvente, preferentemente por evaporación. La evaporación se puede llevar a cabo bajo una presión de menos de una atmósfera, o de menos de 700 mmHg. Se puede usar un evaporador rotatorio. Si no se produce la cristalización, se puede añadir disolvente adicional, y se pueden rayar las superficies internas de los recipientes de la mezcla de reacción. El precipitado resultante se puede separar de la mezcla de reacción por filtración.

- 45 Los cristales recuperados se pueden secar. Se puede llevar a cabo el secado bajo una presión de menos de una atmósfera, o de menos de 760 mmHg, lo más preferentemente de menos de 25 mmHg a de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C durante de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 24 horas.

Opcionalmente, los procesos descritos anteriormente se pueden llevar a cabo en un único recipiente.

- 55 La caracterización del tosílato de perindopril amorfo se analiza por difracción en polvo de rayos X realizada en un difractómetro X'pert PRO de Philips usando radiación Cu K α (Cu K α 1 = 1,54060 Å). La fuente de rayos X funciona a 45 kV y 40 mA. Los espectros se registran en el intervalo 2 θ de 2-50°, un tamaño de etapa 0,0167 °Con un "tiempo-por-etapa" optimizado a 1000 segundos.

- 60 La presente invención proporciona tosílato de perindopril obtenido por los procesos descritos anteriormente que tiene una pureza, medida por HPLC, de al menos aproximadamente un 98 %, más preferentemente, de al menos aproximadamente un 99 % y lo más preferentemente de al menos aproximadamente un 99,5 %.

- 65 Preferentemente, el tosílato de perindopril de la invención es sustancialmente puro de modo que la pureza química del tosílato de perindopril es de aproximadamente un 99 % o más, más preferentemente de aproximadamente un 99,5 % o más, más preferentemente de aproximadamente un 99,8 % o más, más preferentemente de aproximadamente un 99,9 % o más, medida por el área bajo la HPLC.

Preferentemente, el tosilato de perindopril es amorfo al menos en un 70 %, preferentemente amorfo al menos en un 80 %, más preferentemente amorfo al menos en un 90 %, aún más preferentemente amorfo al menos en un 95 %, lo más preferentemente amorfo al menos en un 99 %.

En una realización, la presente invención proporciona tosilato de perindopril que tiene menos de aproximadamente un 0,20 % de cualquier impureza individual medida por el área bajo los picos de la HPLC. Preferentemente, el perindopril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene menos de aproximadamente un 0,15 %, más preferentemente un 0,1 %, de cualquier impureza química individual medida por el área bajo los picos de la HPLC.

El tosilato de perindopril obtenido por el proceso descrito anteriormente, comprende menos disolventes orgánicos residuales o impurezas volátiles orgánicas que la cantidad recomendada para productos farmacéuticos, como se establece, por ejemplo, en las directrices de ICH y en la farmacopea de EE.UU.; por ejemplo, menos de aproximadamente 600 ppm de diclorometano, menos de aproximadamente 5000 ppm de etanol, acetona, acetato de etilo, alcohol isopropílico, menos de aproximadamente 890 ppm de tolueno y menos de aproximadamente 290 ppm de n-hexano.

La sal de tosilato de perindopril no formulada obtenida por el proceso de la presente invención que se usa como material de partida en la preparación de una composición farmacéutica tiene en general un tamaño de partícula D_{90} de menos de 400 micrómetros; preferentemente menos de aproximadamente 200 micrómetros; más preferentemente menos de 150 micrómetros; aún más preferentemente menos de aproximadamente 50 micrómetros; y aún más preferentemente menos de aproximadamente 15 micrómetros.

Cualquier método de molienda, trituración, micronización u otra reducción del tamaño de partícula conocido en la técnica se puede usar para llevar el tosilato de perindopril a cualquier intervalo de tamaño de partícula deseado, como se establece anteriormente.

También se describe en el presente documento una forma amorfa de tosilato de perindopril.

La forma amorfa de tosilato de perindopril se puede caracterizar por un patrón de XRD en polvo sustancialmente como se ilustra en la figura 5.

El tosilato de perindopril sustancialmente en una forma amorfa obtenido por los procesos anteriores se puede secar adicionalmente, por ejemplo, en un secador de bandejas a vacío, secador a vacío Rotocone, secador de palas a vacío o rotavapor de planta piloto, para reducir adicionalmente disolventes residuales. Cuando se implementa, el instrumento preferido es un secador de bandejas a vacío. La temperatura para secar puede variar de desde aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 55 °C, preferentemente de desde aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 40 °C a vacío. El secado se puede llevar a cabo durante cualquier tiempo deseado, los periodos de tiempo pueden variar de desde 1 hasta 20 horas, preferentemente de 5 a 10 horas.

La forma descrita anteriormente de tosilato de perindopril se puede usar para preparar formulaciones por cualquier método conocido en la técnica.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende tosilato de perindopril obtenido por los procesos descritos en el presente documento y a menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El proceso para la preparación de tosilato de perindopril de la presente invención es respetuoso con el medio ambiente y fácilmente escalable.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para permitir a un experto en la técnica la práctica de la invención y son meramente ilustrativos de la invención. Los ejemplos no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención como se define en las características y ventajas.

Ejemplos

A. Instrumentación y métodos

Difracción de rayos X en polvo:

Óptica del haz incidente:

Módulo PreFIX : Rendija de divergencia programable y rendija antidispersión (compensación 0,00°)

Filtro : Níquel

Rendija Soller : Soller 0,02 rad
 Máscara : 10 mm
 Rendija de divergencia : PDS Automatic, 10 mm de longitud irradiada, compensación 0,00 mm
 Rendija antidispersión : Rendija fijada a 1/2°
 Cuchilla de haz : Cuchilla de haz para sistemas MPD

Óptica del haz difractado:

Módulo PreFIX : X'Celerator (compensación 0.00°)
 Rendija Soller : Soller 0,02 rad
 Rendija antidispersión : Rendija antidispersión programable automática, longitud observada de 10 mm, 0,00 mm de compensación
 Detector : X'Celerator[1] modo de barrido, longitud activa (2Theta) = 2,122°

5 Parámetros de medida:

Eje de barrido : Gonio
 Modo de barrido : continuo
 Ángulo de inicio (°) : 2,0
 Ángulo final (°) : 50,0
 Tamaño de etapa (°) : 0,0167
 Tiempo por etapa (s) : 50,0

Preparación de muestra:

- 10 Tomar una cantidad adecuada de muestra para llenar el portamuestras usando la técnica de carga posterior. Después, se cargó la muestra entre la vía óptica de rayos X y se barrió usando los parámetros descritos anteriormente. Los perfiles de difracción de rayos X en polvo obtenidos se integraron usando el programa informático X'Pert HighScore.

15 Espectroscopía de RMN de ¹H: -

Se registró el espectro de RMN de ¹H en CDCL₃ usando el espectrómetro de RMN Varian de 300 MHz.

Preparación de muestra para RMN de ¹H:-

- 20 Tomar una muestra de 5 mg en un tubo de RMN y disolver en 0,7 ml de CDCL₃.

Espectroscopía de RMN de ¹³C: -

- 25 Se registró el espectro de RMN de ¹³C en CDCL₃ usando el espectrómetro de RMN Varian de 300 MHz.

Preparación de muestra para RMN de ¹³C: -

- Tomar una muestra de 45 mg en un tubo de RMN y disolver en 0,7 ml de CDCL₃.

- 30 i. RMN de ¹³C

RMN de ¹³C a 125 MHz usando Bruker Avance II+ 500

- 35 Sonda SB usando rotores de 4 mm

Se fijó el ángulo mágico usando KBr

Se comprobó la homogeneidad de campo magnético usando adamantano

- 40 Parámetros de polarización cruzada optimizados usando glicina

Referencia espectral fijada de acuerdo con glicina como estándar externo (176,03 ppm para señal de carboxilo de campo bajo)

Parámetros de barrido:

5

Velocidad de rotación de ángulo mágico: 11 kHz

Programa de pulsos: cp con tppm15 durante desacoplamiento

10 Tiempo de contacto: 2 ms

Tiempo de retraso: 2 s

Número de barridos: 2048

15

ii. Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

Se pesó con exactitud una muestra de aproximadamente 1-2 mg en una bandeja de DSC de aluminio con tapa de orificios de pasador y se colocó la muestra en el Mettler Toledo DSC822^e equipado con una unidad de refrigeración de nitrógeno y se dejó que se equilibrara a 30 °C hasta que se observó la referencia de flujo de calor estable. Se usó un gas de purgado de nitrógeno seco a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto para producir atmósfera inerte para evitar la oxidación de la muestra durante el calentamiento. Se barrió la muestra desde 30-350 °C a una velocidad de 10 °C/min y se midió la respuesta al flujo de calor resultante frente a la temperatura.

20

25 iii. Análisis termogravimétrico (TGA)

Se registró el análisis TGA en TGA Q500 V6.5. Se registró el termograma a 30-350 °C a la velocidad de 10 °C/min. El flujo de gas nitrógeno fue de 60 ml/min.

30

iv. Espectrometría de masas

Se preparó una solución de concentración conocida de tosilato de perindopril en metanol y se monitorizó usando la fuente ESI con modo positivo.

35

v. Análisis de infrarrojos de transformada de Fourier (FTIR)

Se pesó con precisión aproximadamente 200 mg de KBr, se secó previamente a 200 °C y se enfrió, en un mortero y se trituró hasta un polvo fino. Añadir 5,0 mg de muestra de prueba y triturar hasta un polvo fino. Tomar una pequeña cantidad de polvo y preparar una bolita semitransparente fina. Registrar el espectro de IR de la bolita desde 4000 cm⁻¹ hasta 450 cm⁻¹ tomando el aire como referencia.

40

B. Ejemplos de trabajo

Ejemplo 1: Preparación de ácido libre de perindopril

45

Se añadió perindopril erbumina (250,0 g, 0,566 moles) a 750 ml de agua purificada, y se enfrió la mezcla resultante hasta aproximadamente 10-15 °C. Se añadió solución de ácido clorhídrico (113 ml, 50 %v/v) a la masa de reacción a aproximadamente 10-15 °C. Se añadió diclorometano (1250 ml) y se calentó la mezcla resultante hasta aproximadamente 25-30 °C. Se agitó la masa de reacción resultante durante 30 min. a 25-30 °C. Se separaron las capas orgánica y acuosa y se extrajo la capa acuosa con porciones de 750 ml y 375 ml de diclorometano (DCM). Se combinaron todas las capas orgánicas y se secó sobre 25,0 g de sulfato de sodio anhidro. Se destiló el disolvente completamente a aproximadamente de 25 a 30 °C a vacío. Se añadió n-hexano (250 ml) al residuo resultante y se concentró esta mezcla. Se cargó n-hexano (2,0 l) y se agitó esta mezcla durante 2 h a 25-30 °C bajo nitrógeno. Se separó un sólido y se filtró. Se lavó el sólido filtrado con 250 ml de n-hexano bajo una atmósfera de nitrógeno. Se secó el sólido obtenido a aproximadamente 30-35 °C a vacío durante aproximadamente 12 h para proporcionar 166 g del compuesto del título. % de rendimiento: 80 % p/p. Pureza por HPLC: 99,8 % Todas las impurezas conocidas y desconocidas = por debajo de un 0,1 %.

50

55

Ejemplo 2: Preparación de tosilato de perindopril usando agua

60

Se cargaron el ácido libre de perindopril (25 g) obtenido en el ejemplo 1, ácido p-toluensulfónico (13 g) y 112,5 ml de agua en un matraz de fondo redondo de 4 bocas transparente y seco (RBF) y se agitó esta mezcla durante aproximadamente 3-4 h. Se cargaron cloruro de sodio (16,8 g) y 125 ml de DCM seguido de agitación durante aproximadamente 25-30 min. Se separaron las capas orgánica y acuosa y se extrajo la capa acuosa con 2x75 ml de DCM. Se combinaron todas las capas orgánicas y se lavó con 100 ml de agua purificada. Se separaron las capas orgánica y acuosa y se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Se destilaron los disolventes

65

completamente a aproximadamente 35-40 °C a vacío. Al residuo, se le añaden 100 ml de éter de petróleo y se agitó la mezcla resultante durante 1 h a aproximadamente 25-30 °C bajo atm. de nitrógeno. Se separó un sólido y se filtró bajo atmósfera de nitrógeno y se lavó el sólido filtrado con 50 ml de éter de petróleo. Se secó el sólido obtenido a aproximadamente 40 °C a vacío durante aproximadamente 6 horas para proporcionar 30 g del compuesto del título.

5 % de rendimiento = 82 % p/p. Pureza por HPLC: 99,8 % Todas las impurezas conocidas y desconocidas = por debajo de un 0,1 %. SOR [α] 20 : -37,79° (como tal) (C= 1 % en EtOH a 589 nm); -38,92° (en base anhidra) MASS (E/M): 369,2; Ensayo por HPLC (% p/p) : 31,85; Contenido de PTSA (% p/p por valorimetría) : 30,47.

Ejemplo 3: Preparación de tosilato de perindopril usado etanol

Se cargaron el ácido libre de perindopril (15 g) obtenido del ejemplo 1 y ácido paratoluensulfónico (9,38 g) y etanol en un RBF de 4 bocas limpio y seco seguido de agitación durante aproximadamente 3-4 h. Se destiló completamente el disolvente a aproximadamente 40-45 °C a vacío. Se cargaron 30 ml de agua purificada y 75 ml de DCM y se agitó la mezcla resultante durante 25-30 min. Se separaron las capas orgánica y acuosa y se extrajo la capa acuosa con 45 ml de DCM. Se combinaron las capas orgánicas y se lavó con 30 ml de agua purificada. Se separaron las capas orgánica y acuosa y se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Se destiló completamente el disolvente a aproximadamente 35-40 °C a vacío. Se cargó éter de petróleo (75 ml) y se agitó esta mezcla a 25-30 °C durante aproximadamente 1 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se separó un sólido y se filtró bajo nitrógeno y se lavó el sólido con 30 ml de éter de petróleo bajo nitrógeno. Se secó el sólido obtenido a aproximadamente 40 °C a vacío durante aproximadamente 6 h para proporcionar 18,2 g del compuesto del título. % de rendimiento = 83 % p/p. Pureza por HPLC: 99,8 %; Todas las impurezas conocidas y desconocidas = por debajo de un 0,1 %. SOR [α] 20: -35,87° (como tal) (C= 1 % en EtOH a 589 nm); -37,04° (en base anhidra) MASS (E/M): 369,2; Ensayo por HPLC (% p/p) : 32 % p/p; Contenido de PTSA (% p/p por valorimetría): 30,29 % p/p.

Tabla 1: Asignaciones de RMN de ^1H de la sal de tosilato de perindopril

Nº de espectro	Desplazamiento químico (δ ppm)	Multiplicidad de pico	Número asignado al protón
1	0,892--0,915	3 H (m)	16
2	1,105-1,271	8 H (m)	18, 11 y 15
3	1,614-2,221	14 H (m)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 14
4	4,239	2 H (q)	17
5	2,288	1 H (s)	25
6	7,098-7,481	4 H (m)	20, 21, 23 y 24
7	9,359	1 H (NH, b)	12
8	12,542	1 H (COOH, b)	9

Tabla 2: Asignaciones de bandas de FTIR de la sal de tosilato de perindopril

Nº de espectro	Frecuencia de banda observada (cm^{-1})	Asignación
1	816,1	Estiramiento S-O
2	1140,6	Estiramiento S=O
3	1219,5	Estiramiento C-N
4	1383,6	Flexión CH_3
5	1560,3	N-H (flexión)
6	1742,3	Estiramiento C=O (éster etílico)
7	2860,1	Estiramiento C-H (CH_3 -CH-NH)
8	2931,3	Estiramiento C-H (NH-CH-propilo)
9	3447,1	Estiramiento O-H (-COOH)

Ejemplo 4: Preparación de tosilato de perindopril

Se disolvió parcialmente perindopril erbumina (40 g) en 80 ml de agua. Se enfrió la mezcla hasta 10 °C y se añadió gota a gota HCl diluido (preparado a partir de 10 ml de HCl al 32 % y 10 ml de agua). Se agitó la solución durante 30 min a 10 °C, se calentó hasta 25 °C y se añadió NaCl (18,67 g). Se agitó la mezcla durante 15 min y se extrajo con tolueno/DCM (96 ml/24 ml y 64 ml/16 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 (21 g) y se retiró el DCM secando a presión reducida. Después, se añadió agua (240 ml) y PTSA (16,82 g) y se agitó la mezcla

resultante durante 3 horas a temperatura ambiente, formando una mezcla de tres fases. A la mezcla de tres fases se le añadió heptano (16 ml), formando una mezcla bifásica. Se extrajo la fase acuosa con tolueno/heptano (180 ml/18 ml) y con heptano (120 ml). Se secó por pulverización la fase acuosa para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco.

5

Ejemplo 5: Preparación de tosilato de perindoprilo

Se disolvió perindopril erbumina (30 g) en 60 ml de agua. Se enfrió la mezcla hasta 10 °C y se añadió gota a gota HCl (32 %, 7,5 ml) durante 10-15 min. Se agitó la solución resultante durante 30 min a 10 °C. Después, se calentó la solución hasta 25 °C y se añadió NaCl (13,96 g). Se agitó la mezcla durante 15 min y se extrajo con tolueno/DCM (72 ml/18 ml y 48 ml/12 ml), y después se retiró el DCM a presión reducida. Se filtró la mezcla resultante a vacío para la retirada de las sales. Después, se añadieron agua (180 ml) y PTSA (11,88 g) al filtrado, y se agitó la mezcla resultante durante 3 horas a temperatura ambiente para formar una mezcla de tres fases. A la mezcla de tres fases se le añadió heptano (18 ml) para formar una mezcla bifásica. Se lavó la mezcla bifásica con tolueno/heptano (135 ml/14 ml) y con heptano (90 ml). Después, se secó la fase acuosa en SD para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco.

10

15

Ejemplo 6: Preparación de tosilato de perindoprilo

Se disolvió perindopril erbumina (30 g) en 90 ml de agua. Se enfrió la mezcla hasta 10 °C y se añadió gota a gota HCl diluido (preparado a partir de 7,6 ml de HCl al 32 % y 7,6 ml de agua). Se agitó la solución durante 30 min a 10 °C, después se calentó hasta 25 °C y se añadió NaCl (20 g). Se agitó la mezcla resultante durante 15 min y se extrajo con DCM (90 ml y 60 ml). Después, se añadió tolueno (60 ml) y se destiló el DCM. Se filtró la mezcla resultante sobre Hyflo (10 g). Se añadieron agua destilada (180 ml) y PTSA (13 g) y se agitó la mezcla resultante durante 3 horas a temperatura ambiente para formar una mezcla de tres fases. Se añadió heptano a la mezcla de tres fases y se lavó la mezcla bifásica formada de este modo con tolueno/heptano (90 ml/18 ml) y después con heptano (90 ml). Después, se secó la fase acuosa en SD para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco.

20

25

Ejemplo 7: Preparación de tosilato de perindoprilo

Se añadió gota a gota una solución de PTSA (3,6 g) en EtOAc (30 ml) a una solución turbia de perindopril erbumina (3 g) en tolueno (30 ml). La solución turbia se volvió transparente y de inmediato turbia de nuevo. Después se agitó la solución durante la noche a temperatura ambiente. Se formó un precipitado y se retiró por filtración por succión. Después, se evaporó el licor madre para proporcionar un aceite ligeramente amarillo.

35

Ejemplo 8: Preparación de tosilato de perindoprilo

Se disolvió perindopril erbumina (75 g) en 225 ml de agua. Se enfrió la mezcla hasta 10 °C y se añadió gota a gota HCl diluido (preparado a partir de 19 ml de HCl al 32 % y 19 ml de agua). Se agitó la solución resultante a 10 °C durante 30 min, después se calentó hasta 25 °C y se añadió NaCl (50 g). Se agitó la mezcla resultante durante 15 min y se extrajo con DCM (225 ml y 60 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM (150 ml) y se evaporó la fase orgánica con binada hasta sequedad. Se añadieron tolueno (225 ml), agua destilada (450 ml) y PTSA (ácido paratoluensulfónico) (323 g). Se agitó la mezcla resultante durante 3 horas a temperatura ambiente. Se separó la capa de tolueno y se lavó la fase acuosa con tolueno (225 ml) y hexano (250 ml X 2). Se liofilizó la fase acuosa para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco.

40

45

Ejemplo 9: Preparación de tosilato de perindoprilo

Se disolvió perindopril erbumina (15 g) en agua (30 ml). Se enfrió la mezcla hasta 10 °C y se añadió gota a gota HCl diluido (preparado a partir de 7,6 ml de HCl al 32 % y 7,6 ml de agua). Se agitó la solución resultante a 10 °C durante 40 min. Se añadió EtOAc (100 ml) para formar una mezcla de 2 fases y se separaron las capas. Se añadieron NaCl y EtOAc a la fase acuosa y se separaron las capas. Se añadió PTSA (6,75 g) a la fase orgánica combinada y se agitó la mezcla resultante durante 3 horas a temperatura ambiente. Después, se retiró el disolvente en SD (secado por pulverización) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco.

50

55

Ejemplo 10: Preparación de tosilato de perindoprilo

Se mezcló la fase acuosa obtenida en el ejemplo 4 con lactosa monohidratada (19,47 g) y se añadió agua (370 ml para disolución), y después se secó la solución en SD (secado por pulverización).

60

Ejemplo 11: Preparación de tosilato de perindoprilo

Se mezcló la fase acuosa obtenida en el ejemplo 6 con NaHCO₃ (0,28 g) y se añadió agua (90 ml para disolución) y se secó la solución en SD (secado por pulverización).

65

Ejemplo 12: Preparación de tosilato de perindopril

5 Se suspendió ácido libre de perindopril (50 g) en agua (150 ml) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml a 25-30 °C, se añadió ácido p-toluensulfónico (27,7 g) y se agitó para obtener una solución transparente. Se lavó la solución transparente con tolueno (2 X 50 ml) y hexano (2 X 50 ml). Se filtró la masa de reacción acuosa a través de un lecho de Hyflo-supercel y se lavó con agua (50 ml). Se enfrió la masa filtrada hasta -40 °C y se sometió a liofilización. En la liofilización, se obtuvieron 68,5 g de tosilato de perindopril como un polvo blanco.

Ejemplo 13: Preparación de tosilato de perindopril

10 Se suspendió ácido libre de perindopril (50 g) en agua (150 ml) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml a 25-30 °C, se añadió ácido p-toluensulfónico (27,7 g) y se agitó para obtener una solución transparente. Se filtró la masa de reacción acuosa a través de un lecho de Hyflo-supercel y se lavó con agua (50 ml). Se enfrió la masa filtrada hasta -40 °C y se sometió a liofilización. En la liofilización, se obtuvieron 70 g de tosilato de perindopril como un polvo blanco.

15

REIVINDICACIONES

1. Sal de tosilato de perindopril.
- 5 2. El tosilato de perindopril de la reivindicación 1, en forma amorfa.
3. El tosilato de perindopril de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque datos seleccionados del grupo consisten en: un espectro de RMN de ^1H sustancialmente como se ilustra en la figura 1; un espectro de RMN de protón (intercambio D_2O) sustancialmente como se ilustra en la figura 2; un espectro de masas sustancialmente como se ilustra en la figura 3; un espectro de FTIR sustancialmente como se ilustra en la figura 4; un espectro de RMN de ^{13}C de estado sólido con señales a aproximadamente 126,3, 128,4 y 168,3 $\pm$ 0,2 ppm; y una combinación de los mismos.
- 10 4. El tosilato de perindopril de la reivindicación 3, caracterizado adicionalmente porque datos seleccionados del grupo consisten en: un espectro de RMN de ^{13}C de estado sólido que tiene diferencias de desplazamientos químicos entre la señal que presenta el menor desplazamiento químico y otra en el intervalo de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de aproximadamente 0,0, 2,1 y 42,0 $\pm$ 0,1 ppm; un espectro de RMN de ^{13}C sustancialmente como se ilustra en la figura 8; un espectro de RMN de ^{13}C de estado sólido sustancialmente como se ilustra en la figura 9; y una combinación de los mismos.
- 15 5. El tosilato de perindopril de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente como se ilustra en la figura 5.
- 20 6. Una composición farmacéutica, que comprende tosilato de perindopril de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 7. Tosilato de perindopril de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en medicina.
8. Tosilato de perindopril de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en el tratamiento de la hipertensión y/o la insuficiencia cardíaca.
- 30 9. Un proceso para preparar tosilato de perindopril de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende:
 - (a) proporcionar una solución de perindopril y ácido paratoluensulfónico en uno o más disolventes de reacción;
 - (b) retirar el/los disolvente(s) de reacción de la solución; y
 - (c) recuperar el tosilato de perindopril.
- 35

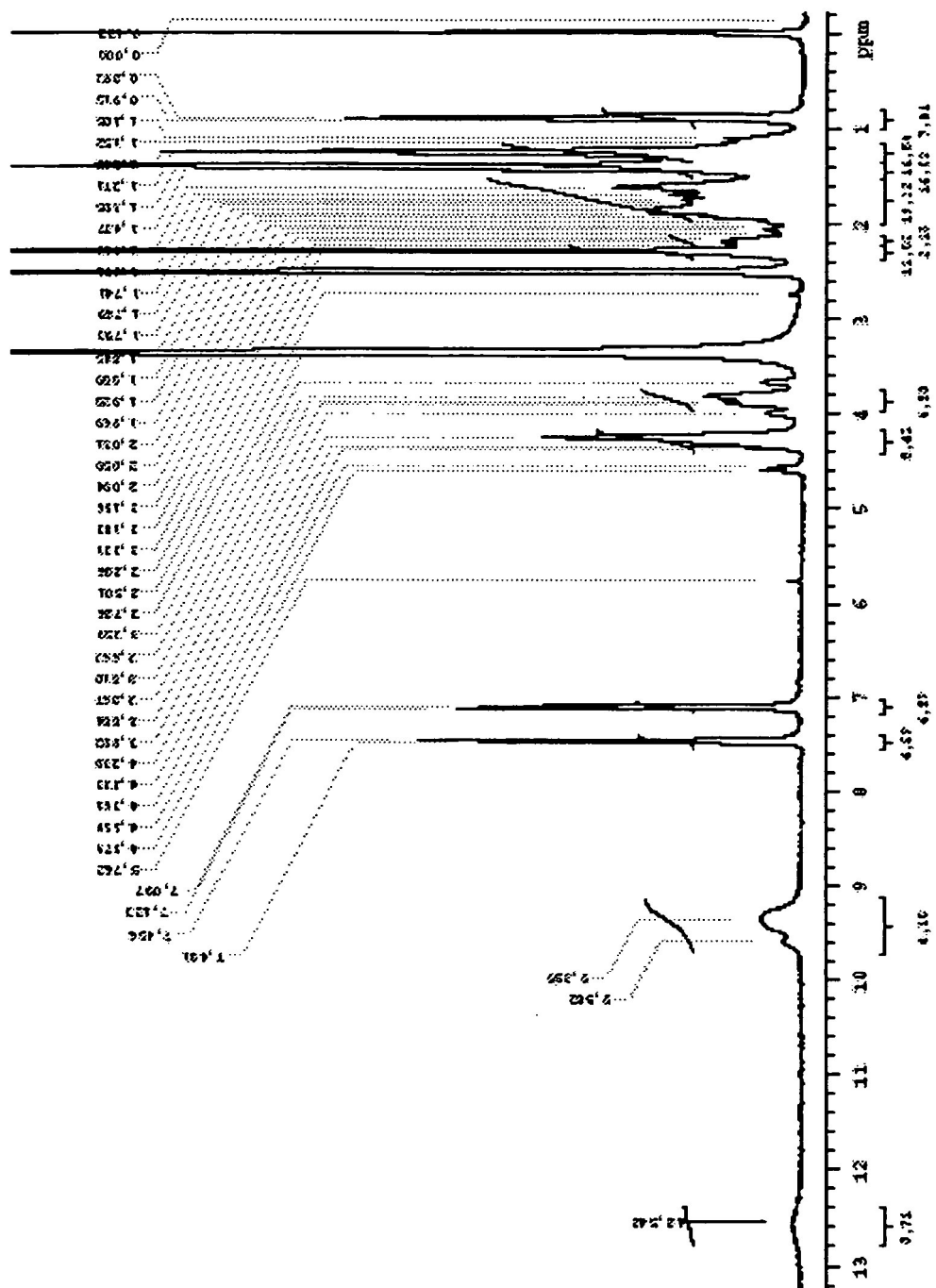


Figura 1

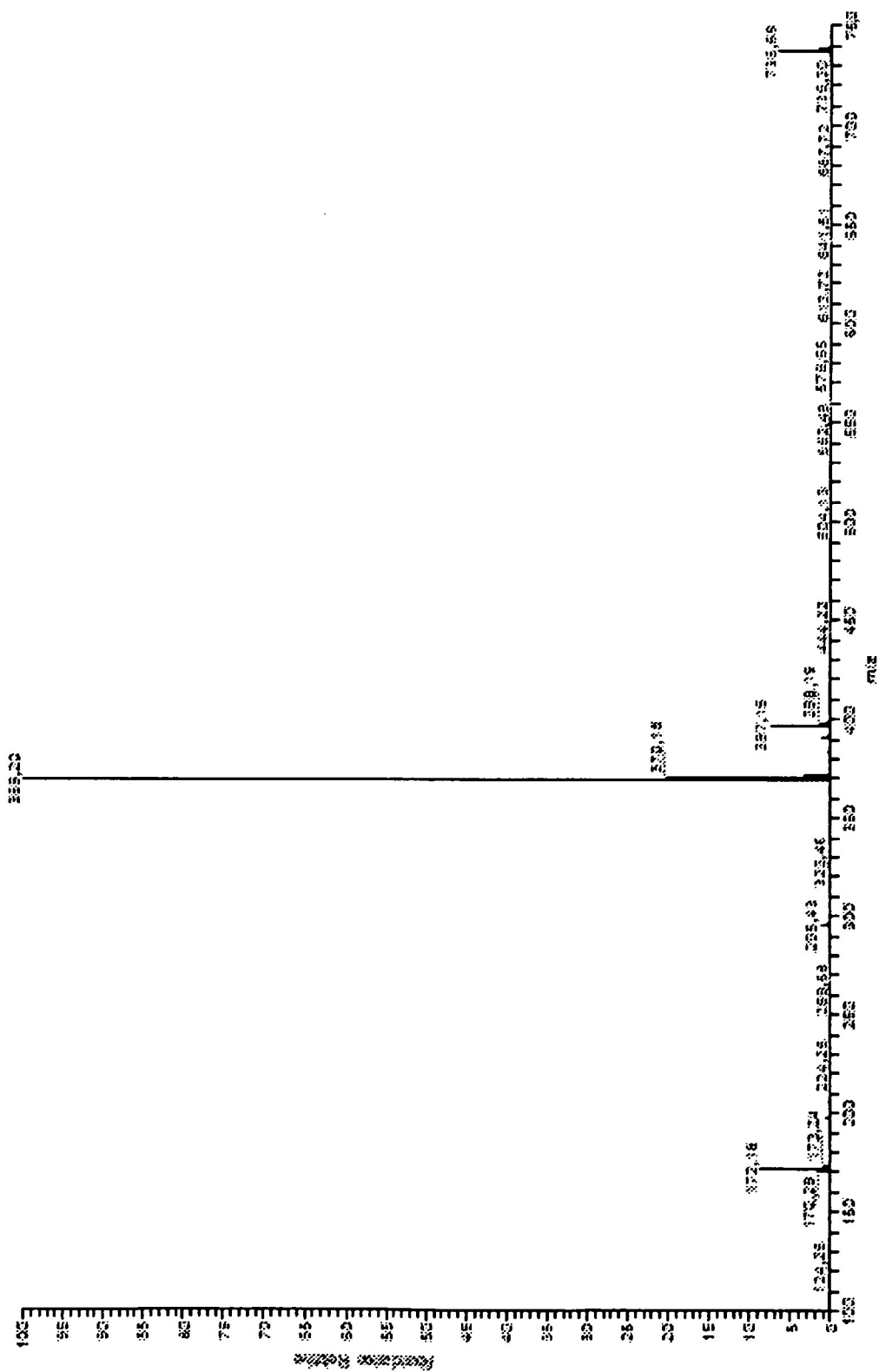


Figura 3

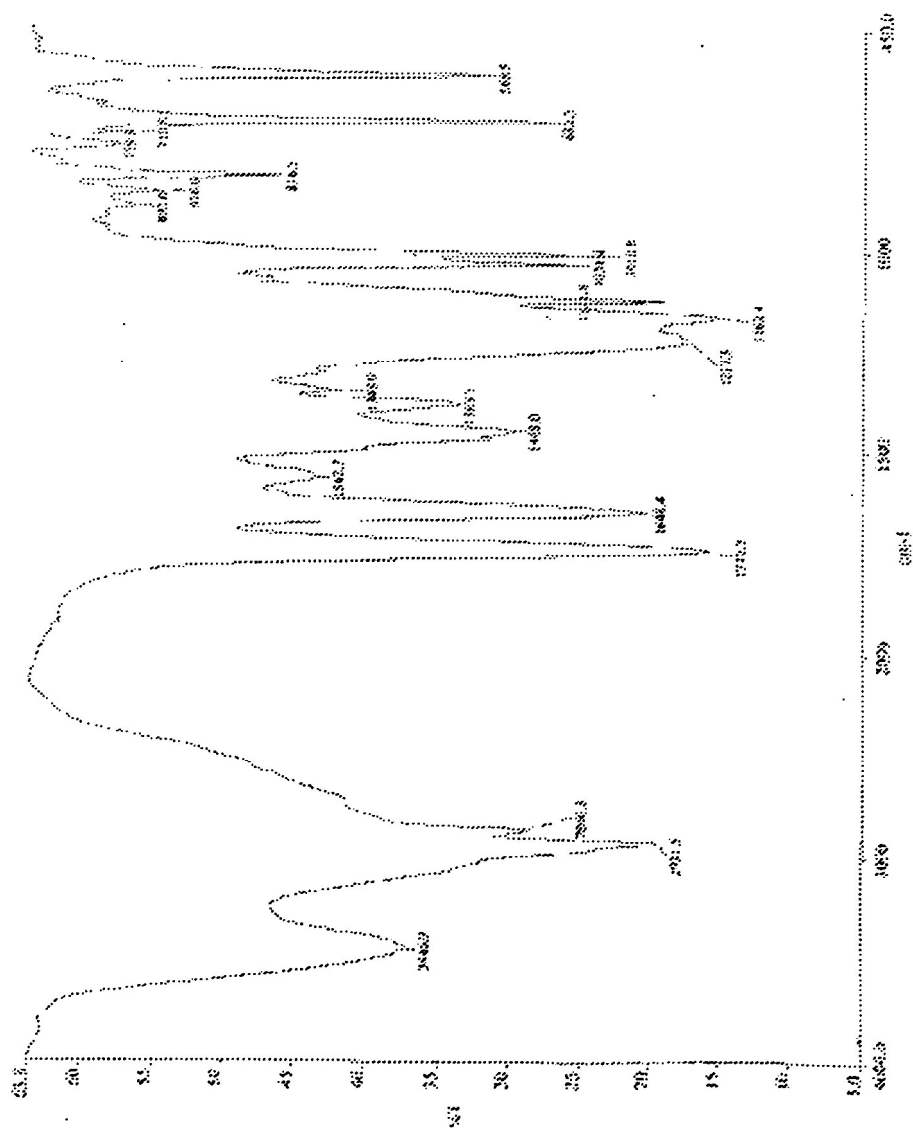


Figura 4

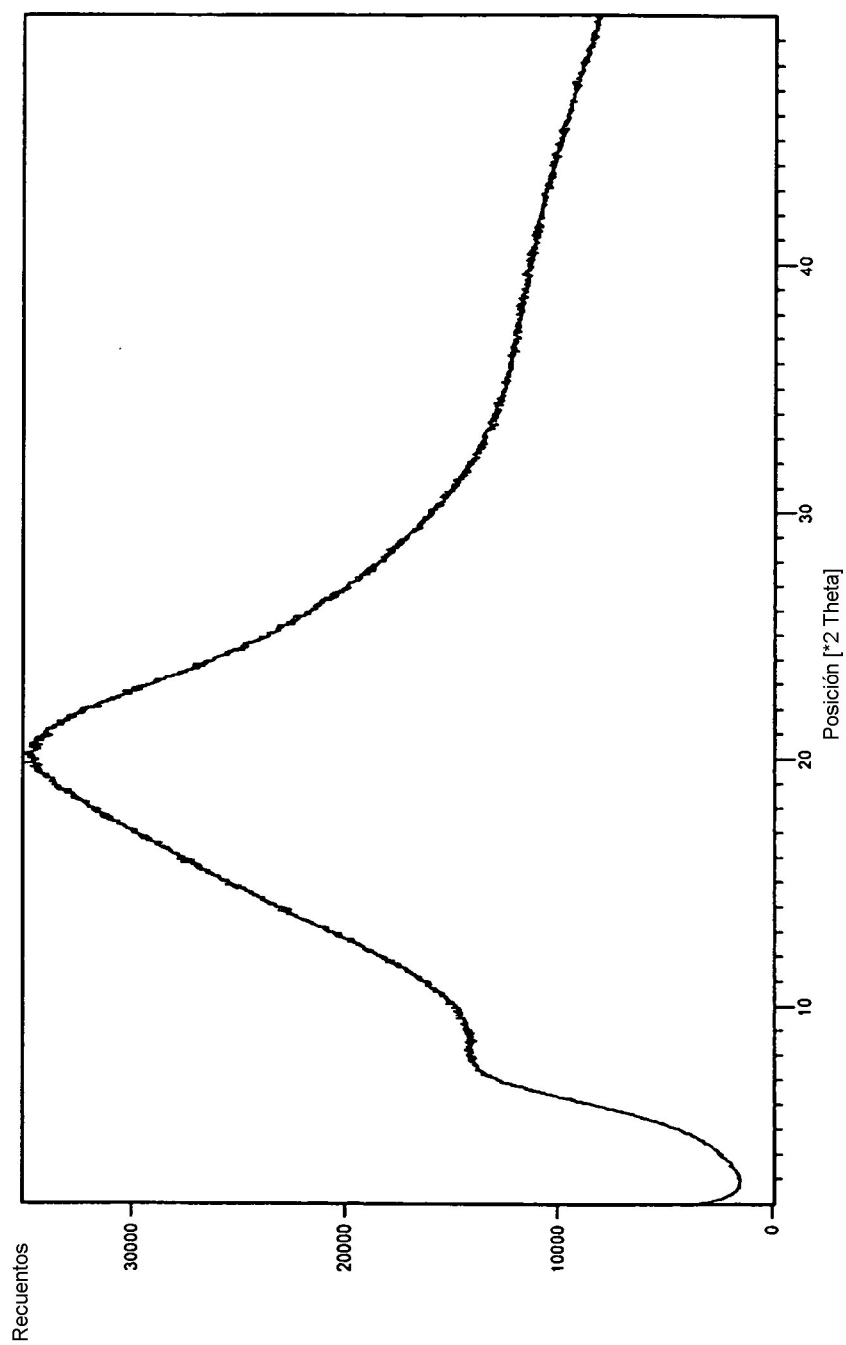


Figura 5

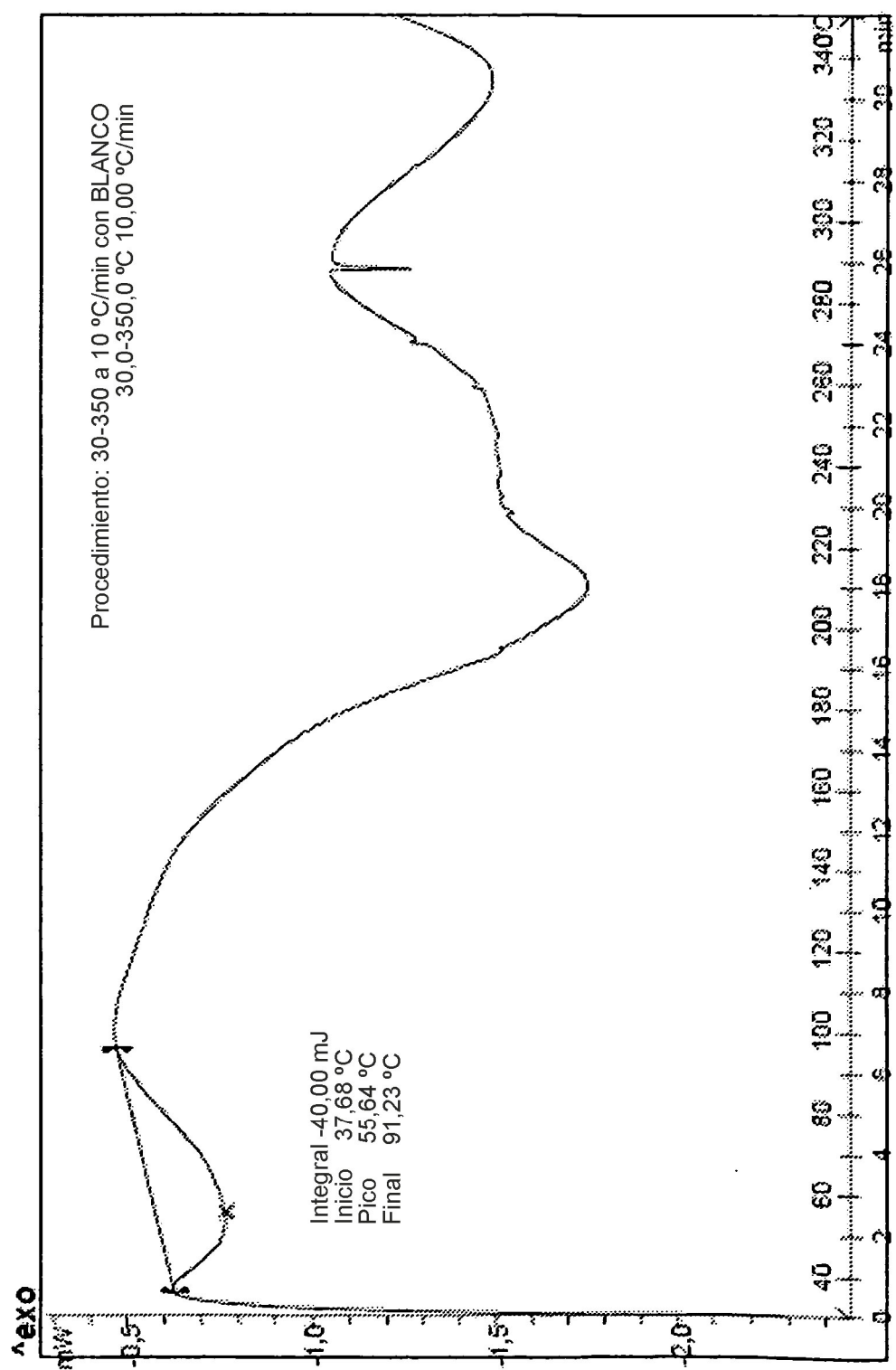


Figura 6

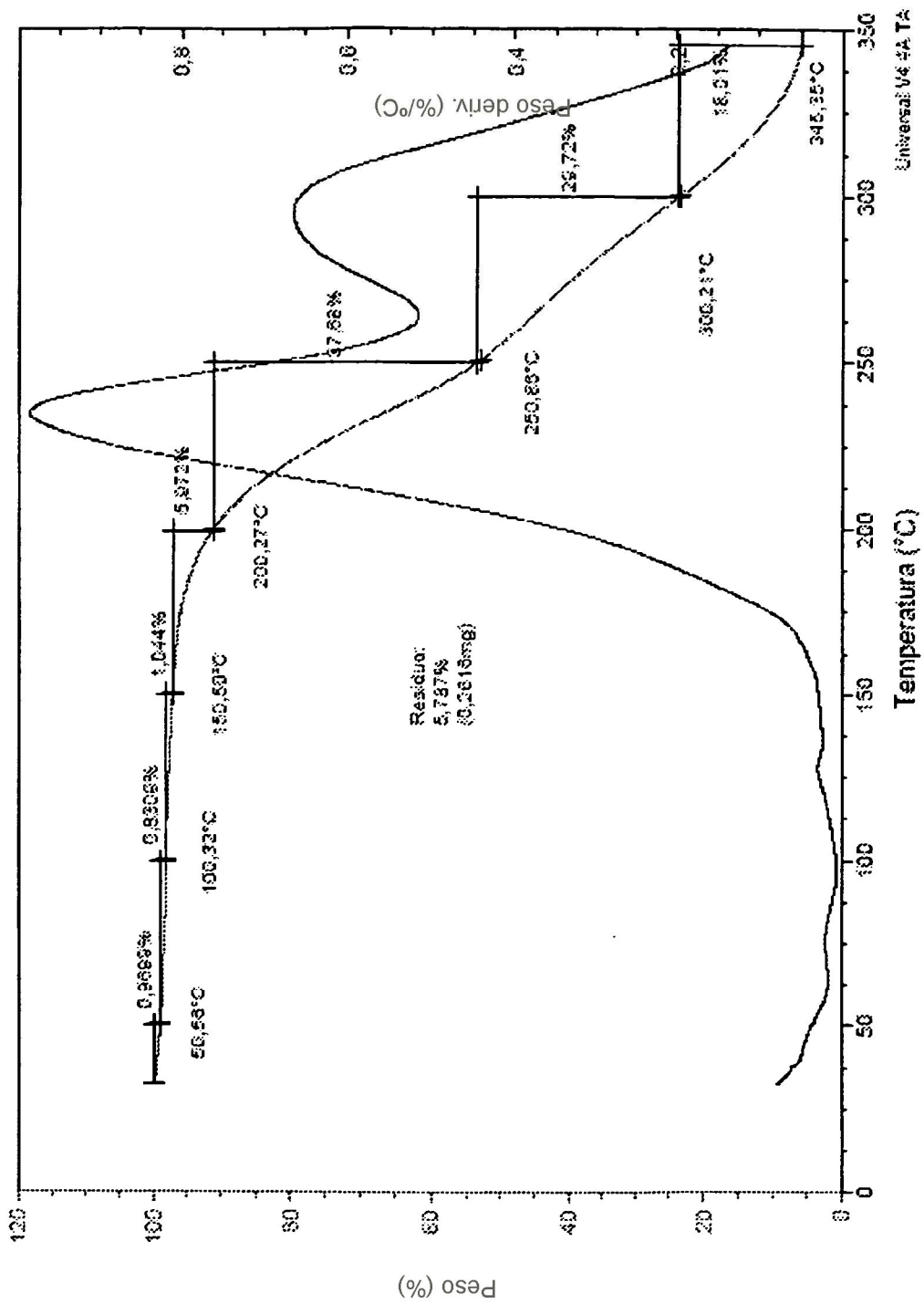


Figura 7

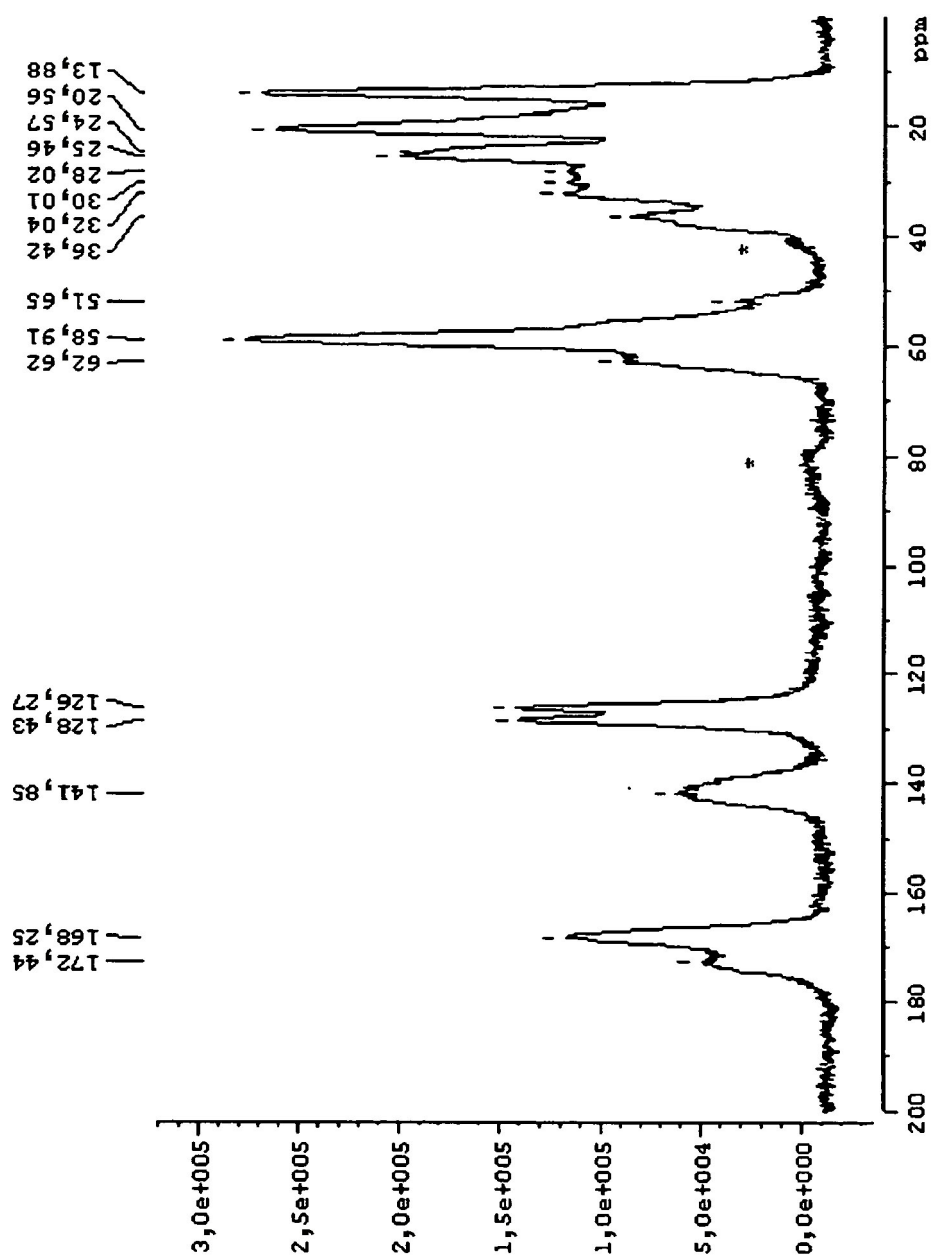


Figura 8: Espectro de RMN de ^{13}C de tosilato de prindopril en el intervalo de 0-200 ppm

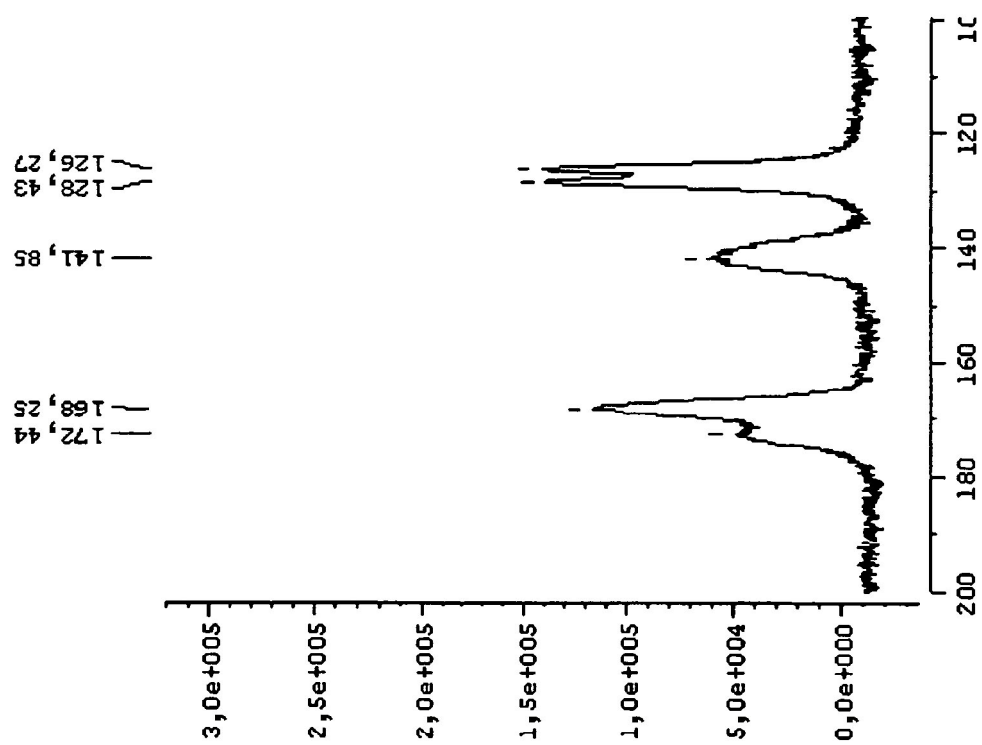


Figura 9: Espectro de RMN de ^{13}C de estado sólido de tosilato de prindopril en el intervalo de 100-200 ppm.

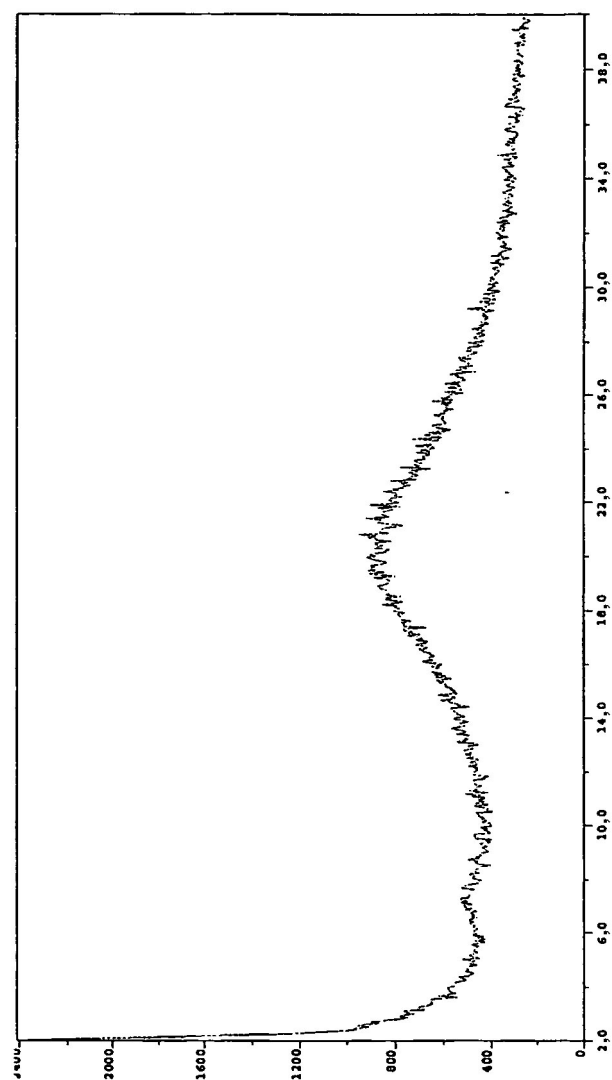


Figura 10

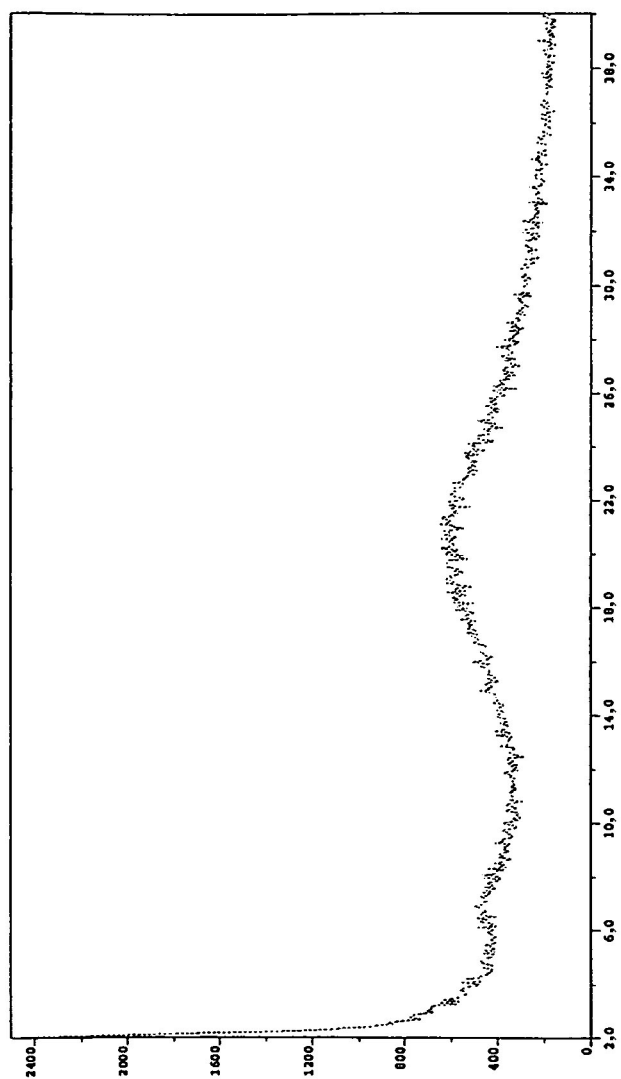


Figura 11