

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 570**

51 Int. Cl.:

C07D 211/90 (2006.01)

A61K 31/4422 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2009 E 09772245 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 2303842**

54 Título: **Un procedimiento para la producción de la forma V de HCl de lercanidipina**

30 Prioridad:

02.07.2008 EP 08159540

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

07.03.2013

73 Titular/es:

**RECORDATI IRELAND LIMITED (100.0%)
Raheens East
Ringaskiddy County Cork, IE**

72 Inventor/es:

**LEONARDI, AMEDEO;
MOTTA, GIANNI y
JACQUET, LUC**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 397 570 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

Un procedimiento para la producción de la forma V del HCl de lercanidipina

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para obtener la forma V cristalina del HCl de lercanidipina. El procedimiento incluye (i) la cristalización en una mezcla de iPrOAc y un disolvente orgánico polar aprótico tal como ACN, Me₂CO, DMF o DMA o (ii) suspender el HCl de lercanidipina en iPrOAc.

Glosario de términos técnicos

	CLAR	Cromatografía en fase Líquida de Alta Resolución
	CDB	Calorimetría Diferencial de Barrido
	DRXP	Difracción de Rayos X en Polvo
10	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
	DMF	Dimetilformamida
	DMA	Dimetilacetamida
	iPrOAc	Acetato de isopropilo
	Me ₂ CO	Acetona
15	EtOH	Etanol
	MeOH	Metanol
	ACN	Acetonitrilo
	T.A.	Temperatura ambiente (es decir, preferentemente, de 15 a 30°C, más preferentemente, de 20 a 25°C)
	FI	Forma I del HCl de lercanidipina
20	FII	Forma II del HCl de lercanidipina
	FV	Forma V del HCl de lercanidipina
	T	Temperatura

Antecedentes de la invención

La lercanidipina (1,1, *N*-trimetil-*N*-(3,3-difenilpropil)-2-aminoetil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)piridin-3,5-dicarboxilato de metilo) es un antagonista del calcio de la dihidropiridina muy lipófilo con una acción de larga duración y una alta selectividad vascular. La actividad biológica de la lercanidipina se debe a su capacidad para antagonizar competitivamente la subunidad de dihidropiridina del canal del calcio de tipo L.

La lercanidipina es útil como antihipertensivo. La lercanidipina hace descender la presión arterial bloqueando los canales del calcio del músculo liso arterial, disminuyendo así la resistencia vascular periférica. La lercanidipina no produce inotropismo cardíaco negativo y sólo produce, ocasionalmente, taquicardia refleja leve que, generalmente, es de corta duración. La lercanidipina se ha probado para tratar la hipertensión y se comercializa desde hace mucho tiempo en varios países europeos con la marca comercial Zanidip™.

La sal clorhidrato de lercanidipina se puede adquirir comercialmente en Recordati S.p.A (Milán, Italia). Los procedimientos para preparar HCl de lercanidipina, así como los procedimientos para resolver la lercanidipina en enantiómeros individuales se describen en los documentos US 4705797, US 5767136, US 4968832, US 5912351, US 5696139, US 2003/0069285 y US 2003/0083355.

El documento WO 2006/046830 revela lercanidipina amorfa con una mejor solubilidad y biodisponibilidad, y procedimientos para preparar la misma.

El documento WO 2006/089787 revela HCl de lercanidipina amorfo y procedimientos para preparar el mismo.

El documento US 6852737 revela las formas I y II cristalinas del HCl de lercanidipina, y procedimientos para sus preparaciones.

5 El documento WO2007/031865 revela la forma V cristalina del HCl de lercanidipina y un procedimiento para la preparación de la misma; más detalladamente, la forma V cristalina del HCl de lercanidipina se obtiene mediante recristalización en MeOH/iPrOAc.

Descripción de la invención

10 El objeto de la presente invención es un procedimiento para obtener una forma V cristalina del HCl de lercanidipina distinta de la revelada en el documento WO2007/031865, concretamente, mediante la recristalización en MeOH/iPrOAc.

Con este propósito, se ha llevado a cabo la determinación de la solubilidad a T.A. de FI, FII y FV en agua, HCl 0,1M y algunos disolventes orgánicos según lo descrito en el apartado experimental.

Se ha realizado otro rastreo manteniendo iPrOAc como antidisolvente y usando disolventes orgánicos polares apróticos como DMF, DMA, ACN y acetona. Los resultados de dicho rastreo se resumen en la Tabla 1.

15 **Tabla 1**

Ej.	Disolventes	T	Resultado	Disolventes residuales (% molar)
I	DMF	T.A.	FV	iPrOAc al 5,3%
1		0°C	FV	iPrOAc al 3,3%
2	DMA	T.A.	FV	iPrOAc al 2%
3	ACN	T.A.	FV	iPrOAc al 4%
3		0°C	FV	iPrOAc al 4%
4	Acetona	T.A.	FV	iPrOAc al 13%
4		DOC	FV	iPrOAc al 3%

20 Como se apreciará, al menos a pequeña escala, la formación de la forma V parece beneficiarse sorprendentemente de trabajar a T.A. Como se apreciará a partir del apartado experimental, la forma V también se ha obtenido suspendiendo HCl de lercanidipina en iPrOAc a T.A. El término "suspender" tiene el mismo significado normalmente extendido entre los expertos en la técnica de este campo, que es mantener un producto dado (en este caso, preferentemente, HCl de lercanidipina amorfo) en agitación en un disolvente en el que dicho producto no es o es muy poco soluble. Por tanto, el objeto de la presente invención está representado por un procedimiento para obtener la forma V cristalina del HCl de lercanidipina, que comprende: suspender el HCl de lercanidipina en iPrOAc.

25 Según otra realización, la mezcla se obtiene tras mantener la suspensión con iPrOAc en agitación, preferentemente, durante 12 a 36 horas, más preferentemente, durante 20 a 28 horas; la temperatura de agitación es normalmente de -5 a 30°C, preferentemente, de 15 a 30°C, más preferentemente, de 20 a 25°C.

Según una realización preferida, se usan de 5 a 50 litros de iPrOAc por mol de HCl de lercanidipina; preferentemente, de 6,5 a 32 litros de iPrOAc.

30 Según otra realización preferida, se suspende un mol de HCl de lercanidipina en de 5 a 10 litros de iPrOAc; preferentemente, de 6 a 7 litros de iPrOAc.

Según las pruebas preliminares, parece que la forma V cristalina del HCl de lercanidipina que se puede obtener según el procedimiento de la presente invención puede tener mejores propiedades con respecto a la obtenida según el procedimiento revelado en el documento WO2007/031865.

5 Los ejemplos presentados en el apartado experimental son ilustrativos de los diversos aspectos de la presente invención.

Apartado experimental

Ejemplo 1: Suspensión del HCl de lercanidipina amorfo en iPrOAc

10 Se dejaron en agitación magnética a T.A. 2 ml de una suspensión de 100 mg/ml de HCl de lercanidipina amorfo durante 24 h. Se recogió el sólido resultante mediante succión y se secó en un horno a 50°C durante aproximadamente 48 horas.

Ejemplo 2: Solubilidad

15 Se agitaron las suspensiones en diferentes disolventes, variando la concentración de 20 mg/ml a 400 mg/ml, en función de la solubilidad, con un termomezclador a 25°C, rpm = 9.000 durante 24 h. Se extrajo una alícuota, se centrifugó durante 5 minutos a 13.000 rpm, se transfirió el sobrenadante a viales de CLAR, oportunamente diluidos y analizados. Para el disolvente acuoso, se volvió a filtrar el sobrenadante con un filtro de PVDF de 0,2 µm y se centrifugó durante 5 minutos a 8.000 rpm.

En la Tabla 2, se reúnen los datos de solubilidad (mg/ml) obtenidos.

Tabla 2: solubilidad

Disolvente	FI	FII	FV
H ₂ O	1,6	0,30	0,96
HCl 0,1M	0,20	0,009	0,07
MeOH	263,9	83,9	221,9
EtOH	28,2	10,5	46,72
ACN	13,8	4,8	26,1
Acetona	9,4	2,7	18,5

20 Instrumentación

CDB

Termogramas de Mettler: se analizaron 10 mg de material en una bandeja de aluminio abierta, usando un instrumento DSC20 Mettler con una rampa de temperatura de 10°C/min de 25°C a 250°C, a menos que se mencione lo contrario.

25 Termogramas de Perkin Elmer: se analizaron 2 mg de material en una bandeja de aluminio abierta, usando un instrumento Diamond de Mettler con una rampa de temperatura de 10°C/min de 25°C a 250°C, a menos que se mencione lo contrario.

CLAR

30 CLAR con detección por diodos en serie: módulo de separación HP 1050 controlado por el programa HP Chemstation.

ES 2 397 570 T3

Procedimiento:

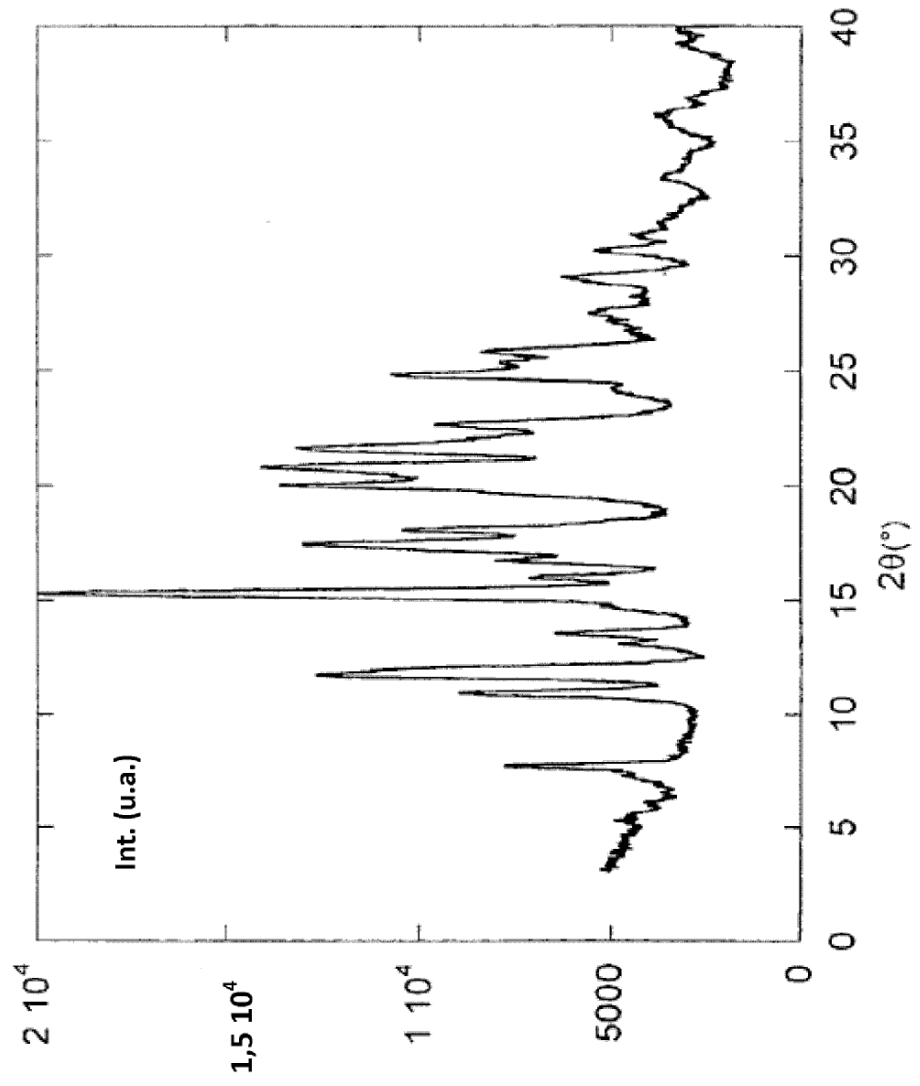
Columna	Xterra RP 18 5 μ m 4,6 x 50 mm		
Temperatura	Temperatura ambiente		
Fase móvil	A: Acetonitrilo B: NH ₄ HCO ₃ 20mM pH 8		
Caudal	1,8 ml/min		
Gradiente	TIEMPO (min)	% A	% B
	0	10	90
	4	100	0
	4,5	100	0
	4,6	10	90
	6	10	90
Detector	λ : 280 nm		

Patrón y calibración: calibración automática de tres puntos (0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml), incluyendo el cero, usando el programa HP Chem-station.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para obtener la forma V cristalina del HCl de lercanidipina, que comprende suspender HCl de lercanidipina en iPrOAc.
- 5 2. El procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el HCl de lercanidipina amorfo se suspende en iPrOAc.
3. El procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la mezcla obtenida tras mezclar con iPrOAc se mantiene en agitación.
4. El procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado porque** la agitación se realiza durante 12 a 36 horas.
5. El procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado porque** la agitación se realiza durante 20 a 28 horas.
- 10 6. El procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado porque** la agitación se realiza de -5 a 30°C.
7. El procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado porque** la agitación se realiza de 15 a 30°C.
8. El procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado porque** la agitación se realiza de 20 a 25°C.
9. El procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** se suspende un mol de HCl de lercanidipina en de 5 a 10 litros de iPrOAc.
- 15 10. El procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado porque** se suspende un mol de HCl de lercanidipina en de 6 a 7 litros de iPrOAc.

Figura 1



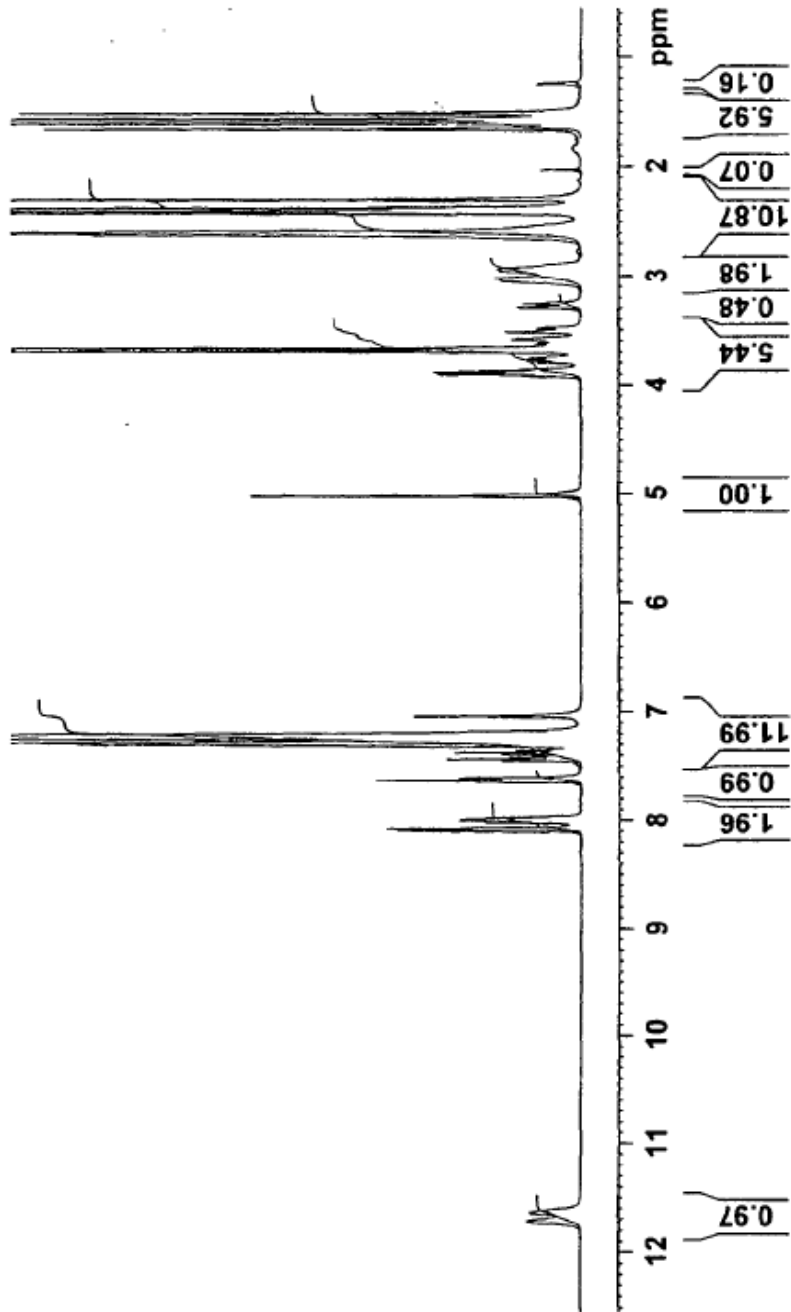


Figura 2