

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 407 993**

51 Int. Cl.:

C01F 17/00 (2006.01)

A61K 33/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2009** **E 09787591 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013** **EP 2429950**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de carbonato de lantano dihidrato**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.06.2013

73 Titular/es:

NATCO PHARMA LIMITED (100.0%)
Natco House, Road No. 2, Banjara Hills
Hyderabad 500 033, Andhra Pradesh, IN

72 Inventor/es:

MUDDASANI, PULLA REDDY;
TALASILA, SAMBASIVA RAO;
ADIBHATLA KALI SATYA, BHUJANGA RAO;
SATTI, VENKATA REDDY;
LINGAMANENI, ANIL KUMAR y
NANNAPANENI, VENKAIAH CHOWDARY

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 407 993 T3

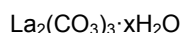
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Procedimiento para la preparación de carbonato de lantano dihidrato

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación y el uso farmacéutico de una forma dihidrato de carbonato de lantano. Los carbonatos de lantano hidratos seleccionados se usan para tratar hiperfosfatemia en pacientes con fallo renal. Se administran en el tracto gastrointestinal. Shire Pharmaceuticals, bajo licencia exclusiva de AnorMED, ha desarrollado y ha lanzado al mercado carbonato de lantano (Fosrenol, anteriormente Foznol), una sal de lantano de unión a fosfato, para el tratamiento oral de la hiperfosfatemia en pacientes de diálisis. El carbonato de lantano dihidrato tiene la fórmula que se proporciona a continuación.



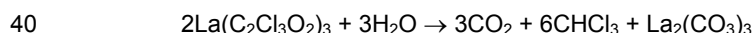
en la que $x = 2,0 \pm 0,2$.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los carbonatos de lantano hidratos seleccionados de fórmula $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, en la que x tiene un valor de 3-6 se indican en la patente de Estados Unidos 5968976 de AnorMED (Canadá) para el tratamiento de hiperfosfatemia mediante su administración en el tracto gastrointestinal. También se desvela un procedimiento para la preparación de carbonato de lantano tetrahidrato en esta patente. Los estudios de unión a fosfato en esta patente mostraron que las muestras de carbonato de lantano con 3,8 a 4,4 moles de hidratación eliminaban el fosfato más rápidamente.

La búsqueda de resúmenes de productos químicos muestra que el carbonato de lantano se indica por primera vez en 1923 (Z. Anaorg. Allgem. Chem., 131, 275-86, 1923). En el resumen no se desvela información con respecto a su preparación. La estructura de cristal del carbonato de lantano se indica en Geol. Nauk, N° 4, 157-95, 1954. No se menciona información con respecto a la preparación o el grado de hidratación en el resumen pertinente de esta referencia.

Se proporciona un procedimiento para la preparación de carbonato de lantano en J. Am. Chem. Soc., 72, 3306, 1950. Se menciona que los compuestos de tierras raras cristalinas puras son difíciles de preparar mediante los dos procedimientos usados comúnmente, concretamente la precipitación de los compuestos por carbonatos o bicarbonatos alcalinos a partir de soluciones salinas de tierras raras o la conversión, en una suspensión acuosa, de hidróxidos de tierras raras en carbonatos mediante dióxido de carbono. Para solucionar estos problemas, se toman tricloroacetatos de tierras raras de un medio acuoso y se calientan para obtener carbonatos puros. Aquí, los subproductos son agua y cloroformo.



Se desvela un procedimiento para la preparación de carbonato de lantano octahidrato en Izv. Akad. Nauk. SSSR, Neorgan. Materialy, 1(7), 1166-70 (1965). De acuerdo con este procedimiento, se hace reaccionar nitrato de lantano con amonio carbonato y el producto se aísla como octahidrato.

Se analiza un procedimiento para la preparación de carbonatos de tierras raras en J. Inorg. Nucl. Chem., 27, 1489-1493, 1965. De acuerdo con este procedimiento, las soluciones acuosas de cloruros de tierras raras se hacen reaccionar con tricloroacetato de amonio (preparado a partir de amoníaco y ácido tricloroacético) para conseguir carbonatos de tierras raras. El carbonato de lantano preparado de acuerdo con este procedimiento se aisló como octahidrato y su espectro IR, y se proporcionó la curva termogravimétrica. El producto se obtuvo con un rendimiento del 50%.

El principal inconveniente en este procedimiento es el uso del costoso ácido trifluoroacético y el bajo rendimiento.

Se desvela un procedimiento para la preparación de carbonato de lantano en la patente de Estados Unidos 5.968.976. De acuerdo con esta referencia, el óxido de lantano se convierte en nitrato de lantano usando ácido nítrico. La solución acuosa resultante se hace reaccionar con carbonato sódico para conseguir carbonato de lantano. Como alternativa, el óxido de lantano se hizo reaccionar con ácido clorhídrico para conseguir cloruro de lantano. La solución acuosa resultante se hizo reaccionar con carbonato sódico para conseguir carbonato de lantano.

El principal inconveniente en este procedimiento es el uso de una base inorgánica, carbonato sódico. La eliminación de las sales sódicas del carbonato de lantano es difícil. Además, el carbonato de lantano formado en la reacción es de origen viscoso y la filtración/lavado del nitrato sódico es tedioso.

Journal of South China University of Technology, 25 (10), 23-26, 1997, describe la precipitación de carbonato de lantano mediante la adición de una solución de dos veces el equivalente molar del bicarbonato de amonio a una solución 0,1 mol/l de cloruro de lantano. Las soluciones mezcladas se mantienen a 25 °C durante una semana, después el precipitado se elimina por filtración, se lava con agua repetidamente y se seca al aire. El carbonato de lantano obtenido es la forma de carbonato "normal", es decir, que tiene 8 moléculas de agua por mol de carbonato de lantano.

Teniendo presentes las dificultades de la comercialización de los procedimientos que se han mencionado anteriormente para la preparación de carbonato de lantano, el objetivo es desarrollar un procedimiento sencillo y económico para la producción comercial de carbonato de lantano de alta pureza.

RESUMEN DE LA PRESENTE INVENCION

El carbonato de lantano hidrato es propenso a la descarboxilación en ciertas condiciones estresantes, tales como una alta temperatura y humedad. El producto de descarboxilación es hidroxycarbonato de lantano. Se sabe que el hidroxycarbonato de lantano existe en dos formas polimórficas. Se desvela un procedimiento de ensayo para la cuantificación de hidroxycarbonato de lantano en carbonato de lantano hidrato por análisis de rayos X de polvo en el documento EP1852695.

En la preparación de carbonato de lantano desvelada en la patente de Estados Unidos 5.968.976, se produce carbonato de lantano octahidrato haciendo reaccionar cloruro o nitrato de lantano con carbonato sódico en un medio acuoso. El octahidrato resultante se seca cuidadosamente a 80 °C durante diversos períodos de tiempo para conseguir el derivado tetrahidrato del carbonato de lantano. En estas condiciones, la formación de hidroxycarbonato de lantano es inevitable.

Se observa que el carbonato de lantano dihidrato muestra un mejor rendimiento sobre el carbonato de lantano tetrahidrato convencional en estudios de unión a fosfato.

Un aspecto de la presente invención es el uso de carbonato de lantano dihidrato para la preparación de un medicamento para el tratamiento de hiperfosfatemia mediante administración en el tracto gastrointestinal.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende carbonato de lantano dihidrato mezclado o junto con un diluyente farmacéuticamente aceptable o un vehículo, en una forma adecuada para su administración en el tracto gastrointestinal para el tratamiento de hiperfosfatemia.

Ahora se ha observado que el carbonato de lantano hidrato puede prepararse haciendo reaccionar fácilmente el cloruro de lantano disponible con una base orgánica, tal como bicarbonato de amonio, para conseguir carbonato de lantano hidrato sin aglomerar y finamente cristalino. El carbonato de lantano hidrato puede aislarse fácilmente a partir de la masa de reacción mediante una filtración sencilla y lavado con una cantidad mínima de agua para retirar el subproducto, cloruro de amonio. Además, ahora se ha inventado que un dihidrato de carbonato de lantano seleccionado puede obtenerse fácilmente mediante secado en condiciones de destilación azeotrópica usando un disolvente hidrocarburo. El procedimiento para la preparación de dihidrato es resistente, sin requerir ninguna condición de secado especial/controlado como se menciona en la patente de Estados Unidos 5.968.976 para hidratos similares.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de carbonato de lantano dihidrato libre de impurezas de hidroxycarbonato de lantano, que comprende:

- (i) Hacer reaccionar cloruro de lantano hidrato con bicarbonato de amonio a 20-60 °C en un medio acuoso;
- (ii) filtrar el carbonato de lantano hidrato resultante;
- (iii) lavar el carbonato de lantano hidrato húmedo con agua para eliminar los cloruros;
- (iv) secar parcialmente el carbonato de lantano hidrato a 60-65 °C;
- (v) suspender el carbonato de lantano hidrato secado parcialmente en un disolvente hidrocarburo;
- (vi) calentar a reflujo el medio en condiciones de destilación azeotrópica en la presencia/ausencia de vacío para conseguir carbonato de lantano dihidrato;
- (vii) filtrar y secar el carbonato de lantano dihidrato resultante a 60-65 °C.

La reacción entre cloruro de lantano y bicarbonato de amonio se da en la siguiente ecuación:



La cantidad de agua usada en la etapa (i) se selecciona entre 30-70 volúmenes con respecto al peso del cloruro de lantano, preferiblemente 50-70 volúmenes. La temperatura de reacción preferida en la etapa (i) es de 20-40 °C, más preferiblemente 25-35 °C. El disolvente hidrocarburo usado en la etapa (v) y (vi) se selecciona entre hexano,

heptano, ciclohexano, tolueno, xileno, etc., preferiblemente tolueno. El carbonato de lantano hidrato producido de acuerdo con la presente invención es de flujo libre en la naturaleza y la filtración fue muy rápida en comparación con el carbonato de lantano hidrato producido de acuerdo con el procedimiento de la patente de Estados Unidos 5.968.976. Además, el carbonato de lantano hidrato producido de acuerdo con la patente de Estados Unidos 5.968.976 es de origen viscoso. El carbonato de lantano dihidrato producido de acuerdo con la presente invención está libre de impurezas de hidroxicarbonato de lantano. Mientras que el carbonato de lantano producido de acuerdo con la patente de Estados Unidos 5968976 está siempre contaminado con aproximadamente el 0,5-1,0% de estas impurezas. Se ha descubierto que el carbonato de lantano dihidrato es estable a temperatura ambiente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: DRX de polvo del carbonato de lantano dihidrato.

Figura 2: IR (KBr) del carbonato de lantano dihidrato

Figura 3: Curva TGA del carbonato de lantano dihidrato

Figura 4: Superposición de DRX de polvo del carbonato de lantano con diversos porcentajes de impurezas de Forma I de hidroxicarbonato de lantano con referencia a un pico en un valor 2θ 24,4

Figura 5: Superposición de DRX de polvo del carbonato de lantano con diversos porcentajes de impurezas de Forma II de hidroxicarbonato de lantano con referencia a un pico en un valor 2θ 26,1

Figura 6: DRX de polvo de hidroxicarbonato de lantano (Forma I)

Figura 7: Capacidad de unión a fosfato de los carbonatos de lantano hidrato

Los detalles de la invención se dan en los Ejemplos dados a continuación que se proporcionan únicamente para ilustrar la invención y, por lo tanto, no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Preparación de carbonato de lantano dihidrato

En un matraz FR con tres bocas de 10 l se cargaron 7 l de agua desmineralizada. El cloruro de lantano heptahidrato (100 g) se cargó en el matraz y se agitó durante 30 min a 25-30 °C. La solución se filtró a través de un embudo Buchner y un matraz al vacío para conseguir una solución sin partículas. El filtrado se transfirió a un matraz FR con tres bocas de 10 l.

Se cargo bicarbonato de amonio (130 g) en un matraz FR con tres bocas de 2 l, y se añadieron 700 ml de agua desmineralizada. La solución resultante se filtró usando un embudo y un matraz para hacerla sin partículas. El filtrado se recogió en un embudo de adición y se añadió lentamente en 3-4 horas a una solución de cloruro de lantano a 25-30 °C. Después de la finalización de la reacción de adición, la masa se mantuvo durante 1 hora a 25-30 °C. La masa de reacción se filtró a través de un embudo Buchner y un matraz al vacío. La torta húmeda se lavó con 200 ml de agua desmineralizada. El material húmedo se transfirió en un matraz FR con tres bocas de 1 l, se añadieron 500 ml de agua desmineralizada y se agitó durante 15 min. La masa se filtró a través de un embudo Buchner y un matraz al vacío. Se comprobó el contenido de cloruro en el carbonato de lantano hidrato húmedo. El mismo procedimiento de lavado se repitió una vez más, si el contenido de cloruro está por encima de 500 ppm. El material húmedo se transfirió en una placa de Petri y se secó en un horno a 60-65 °C durante 4-6 horas.

El carbonato de lantano hidrato anterior (69 g) se cargó en un matraz FR con cuatro bocas de 1 l. El tolueno libre de partículas (400 ml) se cargó en el matraz y la masa de reacción se calentó a reflujo. Se recogió agua por destilación azeotrópica usando un aparato Dean-Stark. Cuando la recogida de agua se detuvo (casi 3-4 horas), la masa de reacción se enfrió a 30-35 °C. La masa se filtró a través de un embudo Buchner y un matraz al vacío, y finalmente se lavó con 100 ml de tolueno filtrado. El material húmedo se secó en un horno a 60-65 °C durante 4-6 h para conseguir carbonato de lantano dihidrato (60 g) en forma de un sólido cristalino de color blanco.

Ejemplo 2

Preparación de comprimidos de carbonato de lantano

Los comprimidos de carbonato de lantano se prepararon usando el carbonato de lantano dihidrato anterior.

Tabla A

Ingrediente	Comprimido de 1.000 mg	Comprimido de 750 mg	Comprimido de 500 mg	Función
Carbonato de lantano dihidrato	1777,50 mg	1333,12 mg	888,75 mg	Principio activo
Dextratos (Hidratados) USP/NF	2102,50 mg	1576,88 mg	1051,25 mg	Diluyente
Talco USP	30,00 mg	22,50 mg	15,00 mg	Emoliente
Dióxido de silicio coloidal USP/NF	30,00 mg	22,50 mg	15,00 mg	Emoliente
Estearato de magnesio USP/NF	60,00 mg	45,00 mg	30,00 mg	Agente lubricante
Agua	Cs	Cs	Cs	Vehículo
Total	4000 mg	3000 mg	2000 mg	

Tabla B

Ingrediente	Comprimido de 1000 mg	Comprimido de 750 mg	Comprimido de 500 mg	Función
Carbonato de lantano dihidrato	1777,50 mg	1333,13 mg	888,75 mg	Principio activo
Dextratos (Hidratados) USP/NF	821,70 mg	616,27 mg	410,85 mg	Diluyente
Dextratos (Hidratados) USP/NF	105,80 mg	79,35 mg	52,90 mg	Aglutinante
Talco USP	30,00 mg	22,50 mg	15,00 mg	Emoliente
Dióxido de silicio coloidal USP/NF	25,00 mg	18,75 mg	12,50 mg	Emoliente
Estearato de magnesio USP/NF	40,00 mg	30,00 mg	20,00 mg	Agente lubricante
Agua	Cs	Cs	Cs	Vehículo
Total	2800 mg	2100 mg	1400 mg	

5 Ejemplo 3

Estudios de unión a fosfato de diversos carbonato de lantano hidratados

10 Para estudiar la actividad de unión a fosfato del carbonato de lantano dihidrato, se prepararon otros hidratos de carbonato de lantano (monohidrato, tetrahidrato y hexahidrato).

- 15 a) Se preparó una solución madre de fosfato convencional disolviendo 13,75 g de Na_2HPO_4 en 1 l de agua desionizada después de ajustar el pH a 3,0 con HCl conc.
- b) La solución madre anterior (5 ml) se diluyó con 90 ml de agua con el pH ajustado a 3,0 con HCl conc. y se compuso hasta 100 ml con agua.
- 20 c) Un exceso molar de dos veces de carbonato de lantano hidrato sobre fosfato se pesó con precisión de acuerdo con el peso molecular y se añadió a la solución b).
- d) El muestreo se realizó en diferencias intervalos de tiempo de 1, 3, 5, 7 y 10 min. Estos resultados se muestran en la Tabla C que se indica a continuación.

Los resultados muestran que:

- 25 1. La unión a fosfato es siempre relativamente muy rápida con el dihidrato en todos los puntos.
2. Se consigue una unión a fosfato máxima que excede el 99% con el dihidrato en aproximadamente 7 veces, mientras que sólo se consigue el 81% con el tetrahidrato.

Tabla C: Estudios de unión a fosfato con diversos hidratos de carbonato de lantano

Tiempo (minutos)	% de fosfato eliminado por			
	Monohidrato	Dihidrato	Tetrahidrato	Hexahidrato
1	82,73	94,00	64,05	57,10
3	90,05	93,00	73,64	60,10
5	87,10	93,00	87,20	79,73
7	91,72	99,45	81,21	76,12
10	98,30	99,17	82,80	81,15

Los resultados anteriores también se representan y se muestran en la figura 7.

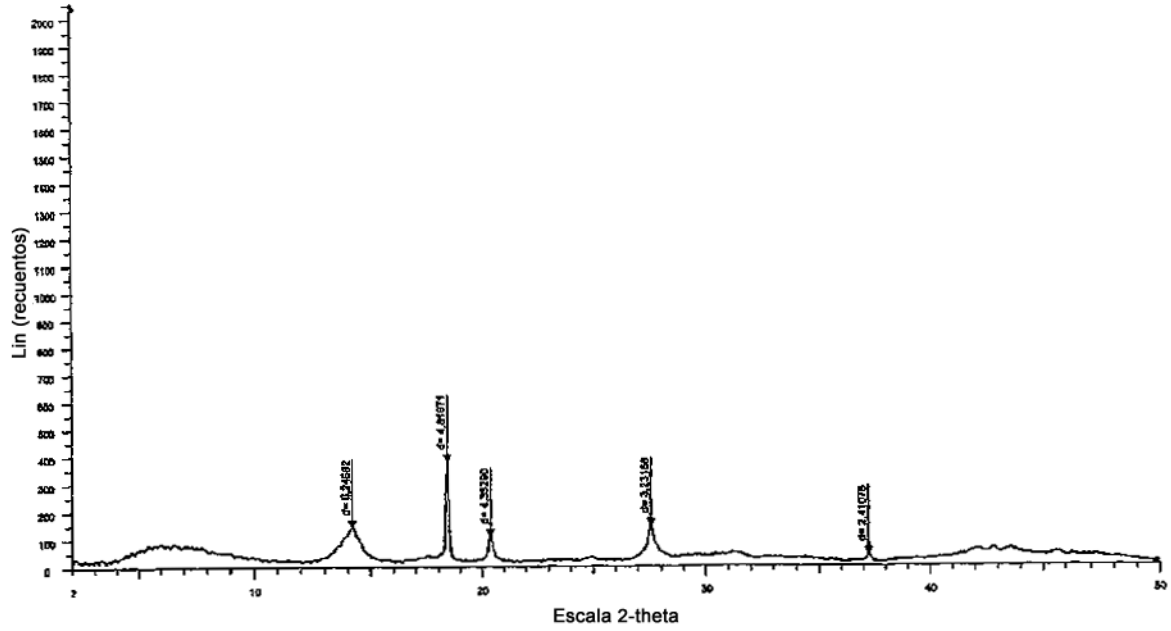
5 VENTAJAS DE LA PRESENTE INVENCION

1. La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de carbonato de lantano dihidrato libre de impurezas de hidroxycarbonato de lantano.
2. El carbonato de lantano dihidrato producido de acuerdo con el procedimiento de la presente invención muestre un mejor rendimiento sobre el carbonato de lantano tetrahidrato convencional en los estudios de unión a fosfato.
3. El carbonato de lantano dihidrato es útil para el tratamiento de hiperfosfatemia en pacientes con fallo renal.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de carbonato de lantano estable de la fórmula
5 $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$
en la que $x = 2,0 \pm 0,2$
que comprende:
10 (i) hacer reaccionar cloruro de lantano hidrato acuoso con bicarbonato de amonio acuoso a 20-60 °C;
(ii) aislar el carbonato de lantano hidrato resultante por filtración;
(iii) lavar el carbonato de lantano hidrato húmedo con agua para eliminar los cloruros;
(iv) secar parcialmente el carbonato de lantano hidrato a 60-65 °C
15 (v) suspender el carbonato de lantano hidrato secado parcialmente en un disolvente hidrocarburo;
(vi) calentar a reflujo el medio en condiciones de destilación azeotrópica en la presencia/ausencia de vacío para conseguir carbonato de lantano dihidrato;
(vii) filtrar y secar el carbonato de lantano dihidrato resultante a 60-65 °C.
20 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad de agua usada en la etapa (i) es de 30-70 volúmenes con respecto al peso del cloruro de lantano, preferiblemente 50-70 volúmenes.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que la temperatura de reacción en la etapa (i) es de 20-40 °C, preferiblemente 25-35 °C.
25 4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la cantidad de agua presente en el carbonato de lantano después del secado parcial es del 15-20% p/p.
5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el disolvente hidrocarburo usado en la etapa (v) y (vi) se selecciona entre hexano, heptano, ciclohexano, tolueno y xileno, y preferiblemente es tolueno.
30 6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la cantidad de agua presente en el producto de carbonato de lantano dihidrato es del $7,29 \pm 0,70\%$ p/p.
35 7. Un carbonato de lantano hidrato estable de fórmula $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, $x = 2,0 \pm 0,2$, que tiene una capacidad de unión a fosfato máxima de más del 99%.
8. Una composición farmacéutica que comprende un carbonato de lantano como se ha definido en la reivindicación 7.
40 9. Una composición farmacéutica para el tratamiento de hiperfosfatemia que comprende carbonato de lantano dihidrato de la fórmula
45 $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$
en la que $x = 2,0 \pm 0,2$.
10. Una composición farmacéutica como se ha definido en la reivindicación 9, en la que el carbonato de lantano dihidrato tiene una capacidad de unión a fosfato máxima de más del 99%.
50 11. Uso de un carbonato de lantano como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de hiperfosfatemia.

Fig. 1 DRX de polvo de carbonato de lantano dihidrato



Ángulo 2-theta °	Valor de d Angstrom	% de intensidad %
14,166	6,24682	37,1
18,405	4,81671	100,0
20,386	4,35290	28,0
27,580	3,23156	37,7
37,268	2,41076	9,2

Fig. 2 IR (KBr) de carbonato de lantano dihidrato

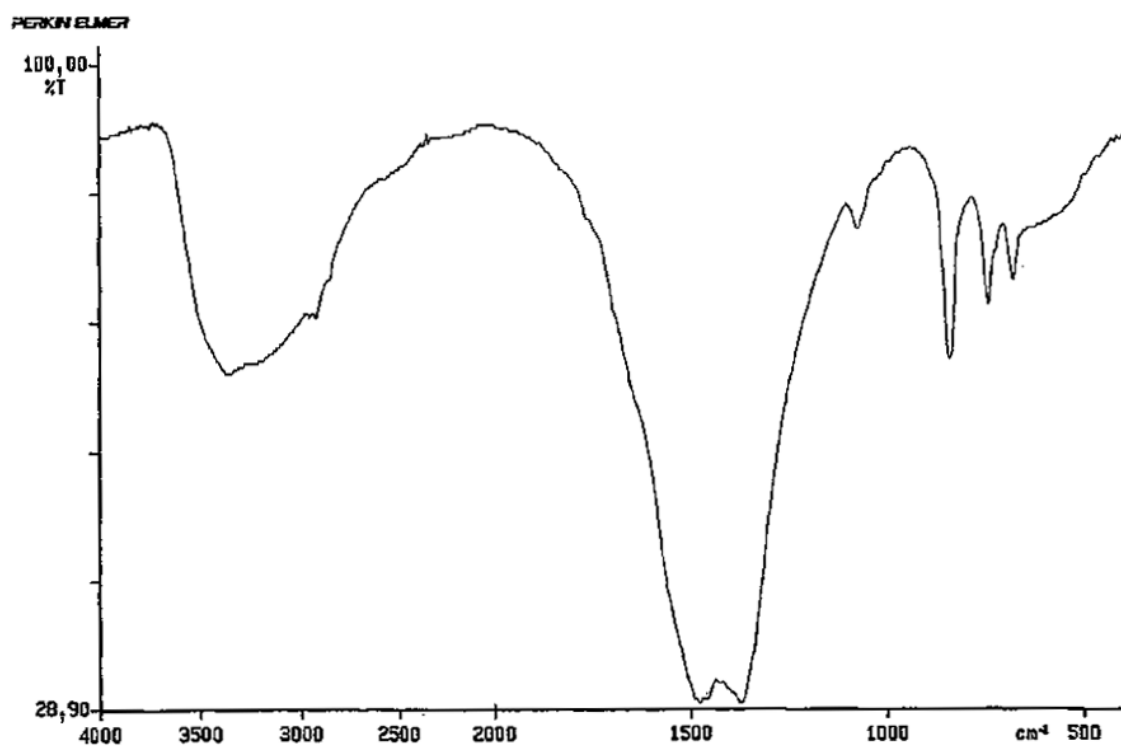


Fig. 3 Curva TGA de carbonato de lantano dihidrato

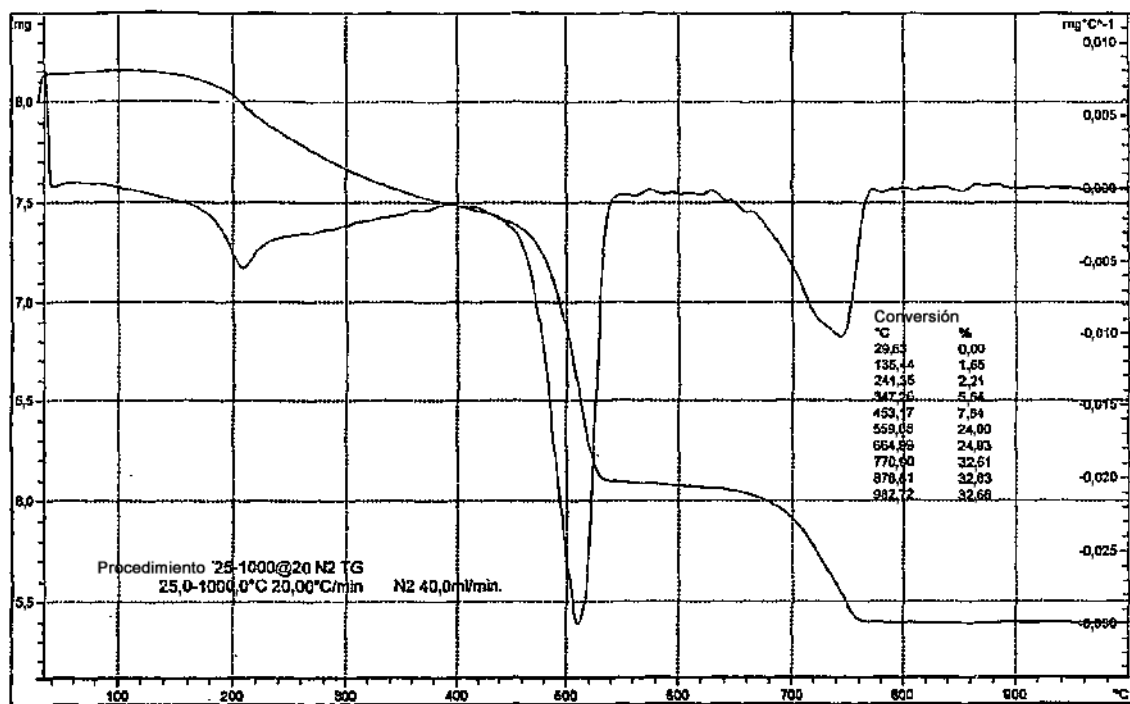


Fig. 4 Superposición de DRX de polvo de carbonato de lantano con diversos porcentajes de impurezas de Forma I de hidroxicarbonato de lantano con referencia a un pico en un valor 2θ de $24,4 \pm 0,1$ (El espectro inicial es de carbonato de lantano dihidrato que no muestra impurezas).

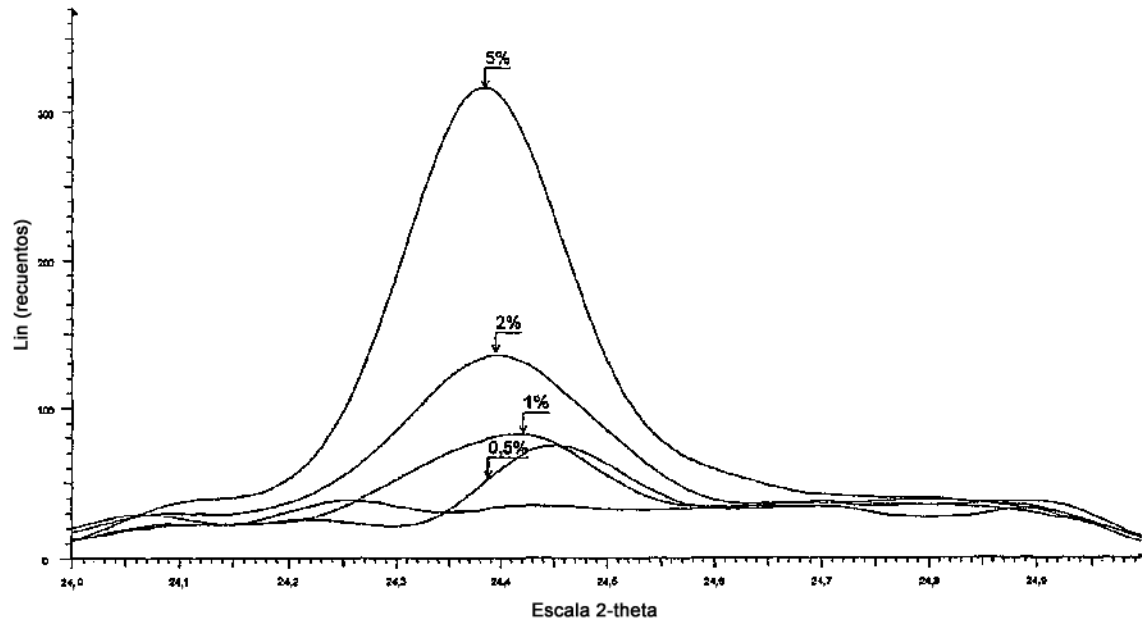


Fig. 5 Superposición de DRX de polvo de carbonato de lantano con diversos porcentajes de impurezas de Forma II de hidroxicarbonato de lantano con referencia a un pico en un valor 2θ de $26,1 \pm 0,1$ (El espectro inicial es de carbonato de lantano dihidrato que no muestra impurezas).

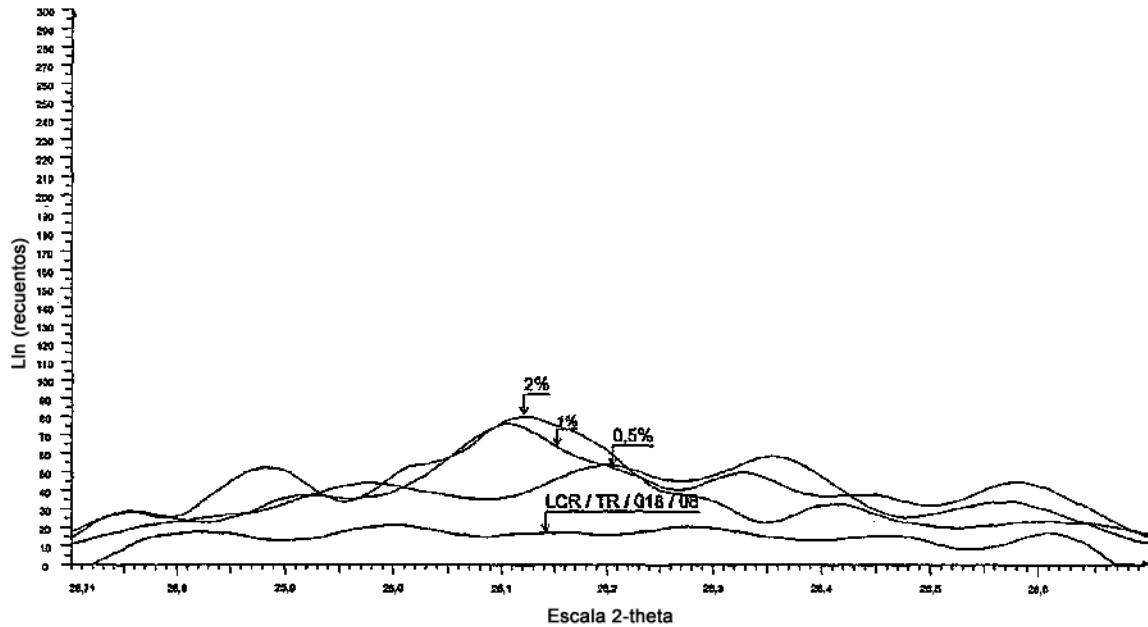


Fig. 6A DRX de polvo de hidroxicarbonato de lantano (Forma I)

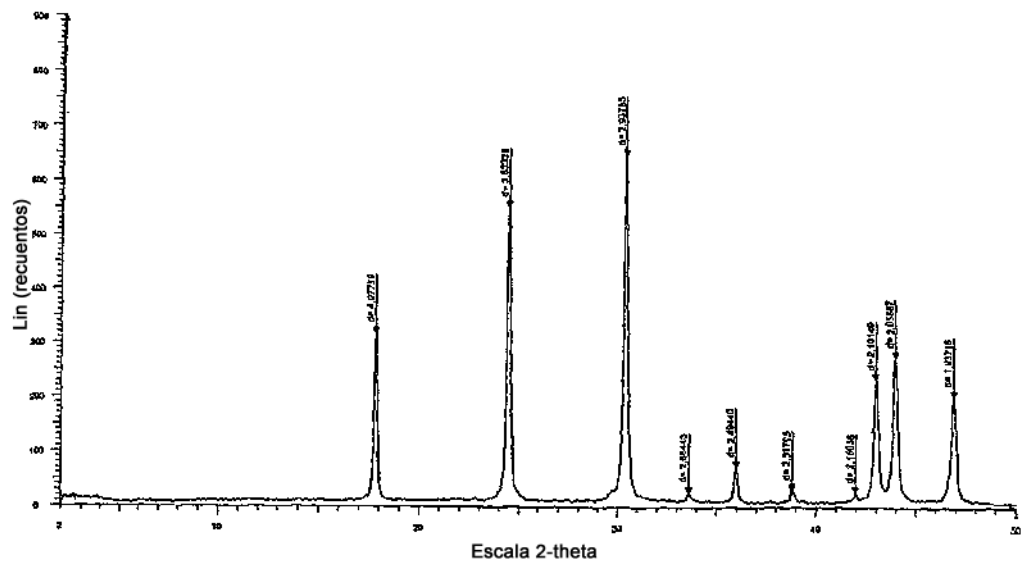


Fig. 6B DRX de polvo de hidroxicarbonato de lantano (Forma II)

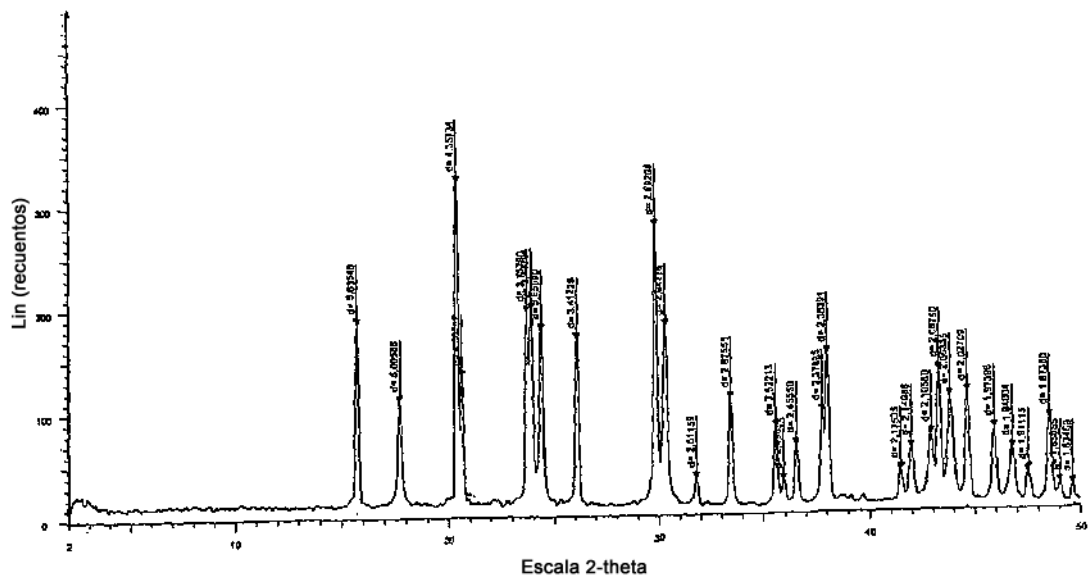


Fig. 7 Estudio de unión a fosfato de diversos hidratos de carbonato de lantano

