

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 287**

51 Int. Cl.:

**C07D 457/06** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2008 E 08708408 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2114939**

54 Título: **Nueva forma de cristal de cabergolina**

30 Prioridad:

**31.01.2007 EP 07101512**

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

**30.12.2013**

73 Titular/es:

**LEK PHARMACEUTICALS D.D. (100.0%)  
VEROVSKOVA 57  
1526 LJUBLJANA, SI**

72 Inventor/es:

**HAM, ZORAN y  
PREMRL, ANDREJ**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 436 287 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

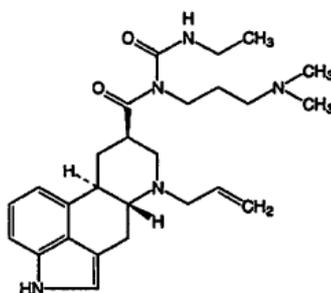
Nueva forma de cristal de cabergolina

## 5 Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con una nueva forma de cristal de cabergolina, con procesos para la preparación de la misma y con composiciones farmacéuticas que la contienen.

## Antecedentes de la Invención

10 La cabergolina es el nombre genérico del compuesto 1-((6- $\alpha$ -alilergolin-8 $\beta$ -il)-carbonil)-1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilurea (Fórmula 1),



Fórmula 1

que pertenece al campo de agentes farmacéuticos para el tratamiento de enfermedad de Parkinson, síndrome de  
 15 piernas inquietas, tratamiento de enfermedades como parálisis supranuclear progresiva y atrofia multisistémica. El compuesto primero se describe en la Patente Estadounidense No. 4,526,892, Eur. J. Med. Chem., 24, 421 y GB-2,103,603-B que también reporta la síntesis de cabergolina. El Farmaco, 50 (3), 175-178 (1995) primero describe la cabergolina cristalina, adelante denominado forma I de cabergolina, que es la forma de cristal no solvatada y se prepara como monocristal de éter de dietilo. La cabergolina se describe adelante en diversas formas cristalinas. La solicitud de patente WO 01/70740 describe la forma V como un solvato de tolueno y el proceso de su desolvatación  
 20 en la forma I, el documento WO 03/078392 describe la forma X como otro solvato de tolueno y el proceso de conversión en la forma I, el documento WO 01/72747 describe la forma II y su preparación. El documento WO 01/72746 describe la forma VII y el proceso para prepararla. El documento WO 04/101510 describe la cabergolina amorfa y diversas nuevas formas cristalinas de cabergolina tal como la forma VIII (solvato de metil tert-butil éter), forma XI (solvato de xileno), forma XII (solvato de o-xileno), forma XIV (solvato de tetrahidropirano), forma XV (solvato de ciclohexano), forma XVI (solvato de p-xileno), forma XVII (solvato de 1,2,4-trimetilbenceno), forma XVIII (solvato de etilbenceno) y su preparación. El documento WO 04/094368 describe una nueva forma de cabergolina (solvato forma A (solvato de metil tert-butil éter) y una forma amorfa, libre de cabergolina cristalina. El documento WO 05/105796 describe un solvato de etilbenceno y el documento WO 06/100492 diversos solvatos con solventes aromáticos para disueltos como intermedios para la preparación de la forma I. Un proceso para preparar la forma  
 30 cristalina I de cabergolina se describe en el documento WO 03/078433.

De acuerdo con la bibliografía mencionada anteriormente la forma I de cabergolina está en la forma de placas, mientras que los procedimientos de la bibliografía de repetición para preparar la forma II y forma VII produce aglomerados y cristales más gruesos. El triturado de los cristales gruesos duros puede conducir a temperaturas elevadas que pueden descomponer el material inestable. El molido del material más blando como la cabergolina amorfa frecuentemente provoca la pegajosidad de las partículas que conduce a aglomerados y material no homogéneo. De otra parte el molido de la sustancia cristalina en la forma de agujas que utiliza molinos mecánicos produce fácilmente material muy fino. Por lo tanto, cuando se utiliza el polvo inferior para molido, la temperatura de la sustancia durante molido permanece baja y evita la degradación del producto. No subsiste necesidad de micronización. Adicionalmente, cuando se utiliza la sustancia cristalina en la forma de agujas, esto incluso significa  
 35 no molido en general, debido a que la superficie no se mejora mucho al romper las agujas ya que el lado más largo del cristal que posee la parte crucial de la superficie completa de las agujas. La superficie de las partículas es responsable de contacto físico en el ambiente de reacción lo que influencia en el índice de disolución y posteriormente el perfil de disolución y los parámetros cinéticos de una forma de dosificación final.

Se sabe de manera general que el fenómeno de los aglomerados aparece raramente en el caso de la forma de cristal en donde los cristales están en la forma de agujas. Los aglomerados incluyen cavidades que mantienen solventes residuales e impurezas de licores madre. El retiro de solventes e impurezas de agujas mediante lavado y secado es más fácil y más rápido de partículas irregulares y aglomerados lo que asegura mejor calidad química.

- 5 La cabergolina en polvo y no aglomerada es muy adecuada para la preparación de las formas de dosificación finales debido a que se incorpora homogéneamente en excipientes que garantizan el perfil de solución repetible.

Para uso farmacéutico se presenta una necesidad permanente para la preparación de ingredientes activos tanto como sea posible libres de impurezas y solventes que son estables durante operaciones tecnológicas de preparación de dosificación final y durante almacenamiento hasta su uso para el tratamiento en pacientes. Por lo tanto los solvatos con solventes no amigables con el cuerpo no son adecuados para uso farmacéutico, pero solo la forma I, forma II y forma VII no se caracterizan como solvatos en la bibliografía. La forma de cristal termodinámicamente estable es la forma más deseable de ingrediente farmacéutico activo desde el punto de vista de estabilidad. Subsiste una necesidad constante para la preparación de cabergolina termodinámicamente estable con bajo contenido de solventes. Dicho problema se resuelve dentro de la descripción de la presente invención.

15 Resumen de la Invención

El objeto de la invención es una nueva forma de cabergolina, la cabergolina cristalina en la forma de agujas, designada forma L de cabergolina.

Otro aspecto de la invención es un proceso para la preparación de la forma L de cabergolina que comprende las siguientes etapas:

- 20 (a) disolver cabergolina en un solvente aromático halogenado y opcionalmente en un co-solvente,  
(b) enfriar la solución por debajo de 0 °C para obtener la suspensión,  
(c) agregar un anti-solvente,  
(d) volver a calentar la solución por encima de 0 °C,  
(e) aislar el producto precipitado.

- 25 En una realización del aspecto anterior de la invención el proceso para la preparación de la forma L de cabergolina comprende las siguientes etapas:

(a) la preparación de cabergolina semi-sólida por medio de extracción de cabergolina cruda, primero se disuelve en la mezcla de agua/acetonitrilo de dicha mezcla en la fase orgánica de diclorometano y la evaporación de los solventes orgánicos para obtener la cabergolina semisólida

- 30 (b) disolver cabergolina semi-sólida en un solvente aromático halogenado y opcionalmente un co-solvente  
(c) enfriar la solución por debajo de 0 °C para obtener la suspensión  
(d) agregar un anti-solvente  
(e) volver a calentar la solución por encima de 0 °C  
(f) aislar el producto precipitado

- 35 De acuerdo con la invención la forma L de cabergolina se utiliza para la preparación de la composición farmacéutica.

De acuerdo con la invención se proporciona un método para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar una cantidad de la forma L de cabergolina y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

- 40 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende la forma L de cabergolina utilizada para un tratamiento de enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas y tratamiento de parálisis supranuclear progresiva y atrofia multisistémica y para tratar trastornos asociados con el receptor de dopamina D2.

Descripción de las Figuras

Figura 1: Dibujo SEM de la forma L de cabergolina preparada por el Ejemplo 2.

Figura 2: Patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma L de cabergolina preparada por el Ejemplo 2.

Figura 3: Espectro infrarrojo de la forma L de cabergolina preparada por el Ejemplo 2.

Figura 4: Patrón de calorimetría de exploración diferencial de la forma L de cabergolina preparada por el Ejemplo 2.

5 Figura 5: Patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma I de cabergolina preparada por el Ejemplo B.

Figura 6: Patrón de difracción de polvo de rayos X de 2-clorosolvato de tolueno de cabergolina preparada por el Ejemplo A.

Figura 7: Patrón de calorimetría de exploración diferencial del precipitado del Ejemplo B.

10 Figura 8: Pico característico de la forma L de cabergolina a  $3377\text{ cm}^{-1}$  (preparada por el Ejemplo 2) en el espectro IR comparado con la forma I (preparada por el Ejemplo B).

Descripción detallada de la invención

El objeto de la invención es una nueva forma de cristal bien definida y estable a largo plazo de cabergolina designada como la forma L de cabergolina. Es una forma no solvatada y exhibe mayor estabilidad termodinámica. Se conoce primero la forma de cabergolina que aparece en la forma de agujas.

15 La Forma L de cristal de cabergolina de acuerdo con la invención se caracteriza por valores de 4.1; 5.9; 6.1; 7.4; 8.4; 12.3 en el patrón de difracción de Rayos X. Los cristales de cabergolina de forma L de acuerdo con la invención también se pueden caracterizar por un patrón de difracción de rayos X mostrado en la Figura 2. La forma L de cristal de cabergolina de acuerdo con la invención también se puede caracterizar con un pico característico en el espectro IR a aproximadamente  $3377\text{ cm}^{-1}$ . La forma L de cristal de cabergolina de acuerdo con la invención también se  
20 puede caracterizar con el pico endotérmico con inicio entre 105 y 107 °C.

La presente invención también proporciona un proceso simple y eficiente para la preparación de la forma L de cabergolina con altos rendimientos y baja cantidad de impurezas.

25 La forma L de cabergolina se puede preparar mediante la precipitación de una mezcla de solventes aromáticos preferiblemente solventes aromáticos halogenados, e hidrocarburos alifáticos como anti-solventes. El material de partida puede ser cabergolina cruda o cabergolina en cualquier forma. La cabergolina semi-sólida se puede preparar mediante el procedimiento conocido descrito en la bibliografía (Eur. J. Med. Chem. 24 (1989), 421) y se puede purificar adicionalmente mediante cromatografía seguido por la evaporación de los solventes que eluyen para obtener, material amorfo, semi-sólido o aceite o mezcla de los mismos.

30 El solvente aromático halogenado se puede seleccionar de un grupo de fluoro-, difluoro- o cloro- benceno sustituido, preferiblemente benceno sustituido con cloro y tolueno, preferiblemente clorobenceno y 2-clorotolueno, más preferiblemente 2- clorotolueno.

Opcionalmente, dichos solventes aromáticos halogenados se pueden combinar con cantidades bajas de un solvente aprótico miscible en agua tal como acetonitrilo o acetona como co-solventes.

35 Se pueden utilizar como hidrocarburos alifáticos de anti-solvente tal como pentano, heptano o hexano (alcanos C5 - C7), que provocan la disminución de la solubilidad de cabergolina en los solventes aromáticos mencionados anteriormente con la adición opcional del co-solvente, a temperaturas ambiente.

Un proceso para la preparación de la forma L de cabergolina pura de acuerdo con la presente invención comprende las etapas de:

40 - la preparación de cabergolina semi-sólida por medio de extracción de cabergolina cruda, primero se disuelve en la mezcla de agua/acetonitrilo de dicha mezcla en la fase orgánica de diclorometano y la evaporación de los solventes orgánicos para obtener la cabergolina semisólida,

- disolver la cabergolina semi-sólida en el solvente aromático, preferiblemente solvente aromático de cloro por ejemplo 2-clorotolueno o en la mezcla de solventes aromáticos y de cloro aromáticos y disminuir la temperatura por debajo de  $-25\text{ °C}$  precipitando el material sólido para obtener la suspensión,

- la adición de alcano tal como pentano, heptano o hexano para disminuir la solubilidad de cabergolina en los solventes utilizados en la etapa (b) a temperatura baja seguido por calentamiento gradual de la mezcla a temperatura ambiente,

(a) aislar la forma L de cabergolina a temperatura ambiente.

5 La cabergolina cruda de partida se prepara mediante cualesquier proceso conocido, preferiblemente como se describe en el Ejemplo 1. La cabergolina se aísla mediante extracción y se purifica adicionalmente mediante cromatografía, por ejemplo en una columna de gel de sílice con fase móvil de cetonas, preferiblemente acetona o alcoholes inferiores preferiblemente etanol. La solución obtenida se evapora para el material semisólido, aceitoso o espumoso de cabergolina amorfa mediante evaporación. Alternativamente la cabergolina cruda se puede purificar  
10 mediante HPLC preparativo en la fase estacionaria inversa para producir la solución de acetonitrilo/agua o alcohol/agua de cabergolina preferiblemente acetonitrilo/agua que se concentra y se extrae con el solvente orgánico, preferiblemente diclorometano. El material de partida para el proceso de la invención se aísla mediante evaporación como material amorfo semi-sólido.

15 La cabergolina semi-sólida de partida se puede disolver en el solvente aromático tan rápido como sea posible después de la preparación debido a la inestabilidad del material amorfo.

El solvente aromático en el que se disuelve la cabergolina semi-sólida de partida es preferiblemente solvente aromático halogenado. El solvente aromático halogenado se selecciona de un grupo de fluoro-, difluoro- o benceno sustituido con cloro, preferiblemente benceno sustituido con cloro y tolueno, preferiblemente clorobenceno y 2-clorotolueno, más preferiblemente 2-clorotolueno. Dicho solvente aromático halogenado se puede mezclar  
20 opcionalmente con co-solvente. El co-solvente se selecciona de solventes inmiscibles en agua tal como ésteres, éteres e hidrocarburos aromáticos o solventes apróticos miscibles en agua tal como cetonas y nitrilos, preferiblemente acetona y acetonitrilo. Una cantidad del solvente aromático halogenado utilizado es de 2 a 5 ml de solvente por gramo de cabergolina. Una cantidad de los solventes adicionales está entre 0 y 10 p/p % por masa total de solventes, preferiblemente entre 0 y 5 %. Después de eso la solución obtenida se enfría por debajo de -10° C,  
25 preferiblemente de -15 a -30 °C, más preferiblemente de -25 °C y se deja reposar o se agita durante por lo menos 1 hora. Durante este periodo ocurre una precipitación. La mezcla se puede diluir mediante un anti-solvente que disminuye la solubilidad de cabergolina en un aromático previamente utilizado preferiblemente solventes aromáticos sustituidos con cloro. Este anti-solvente se selecciona de hidrocarburos alifáticos preferiblemente utilizados que se seleccionan del grupo de solventes tal como n-heptano, n-hexano, n-pentano, ciclopentano, ciclohexano o metilciclohexano, más preferiblemente de n-heptano y la cantidad utilizada de anti-solvente es 20 ml por gramo de  
30 cabergolina.

Después que se agrega el anti-solvente la mezcla se agita adicionalmente durante 2 a 12 horas, preferiblemente 2 horas a la temperatura de -10 a -30 °C, preferiblemente de -15 a -25 °C, más preferiblemente a -20 °C. La suspensión obtenida se calienta después de eso de 5 a 30 °C, preferiblemente a 10 °C y se deja agitar durante 2-3  
35 días, preferiblemente 1-24 horas, más preferiblemente 6 horas a dicha temperatura. La formación de la forma L de cabergolina se puede controlar por espectroscopía IR. Cuando el espectro IR muestra que toda la cabergolina está en forma L se puede aislar el producto. Los cristales obtenidos se aíslan mediante el retiro de los solventes preferiblemente mediante filtración, decantación o centrifugación, más preferiblemente mediante filtración a temperatura ambiente se lavan finalmente con dichos hidrocarburos alifáticos. La sustancia de cabergolina sólida obtenida se identifica como la forma L de cabergolina.

Otro proceso para la preparación de la forma L de cabergolina de acuerdo con la presente invención comprende las etapas de:

- disolver la cabergolina sólida de cualquier forma en solvente aromático, o en una mezcla de solvente aromático y una cantidad pequeña de co-solvente tal como acetonitrilo o acetona y disminuir la temperatura por  
45 debajo de -25 °C y precipitar el material sólido para obtener la suspensión

- la adición de alcano tal como pentano, heptano o hexano para disminuir la solubilidad de cabergolina en solventes utilizados en la etapa (a) a una temperatura baja seguido por el calentamiento gradual de la mezcla a temperatura ambiente

- aislar la forma L de cabergolina a temperatura ambiente.

50 Cualquier forma de cabergolina en la etapa (a) significa la cabergolina sólida seleccionada de un grupo de solvatos con solventes aromáticos, por encima de las formas de cristal conocidas mencionadas I, II y VII o también de la forma amorfa de cabergolina.

La cabergolina de cualquier forma se disuelve en el solvente aromático preferiblemente solvente aromático halogenado más preferiblemente solvente de cloro aromático, más preferiblemente 2-clorotolueno en un volumen de 2 a 5 ml de solvente por gramo de cabergolina. La cabergolina sólida se selecciona de solvatos con éteres y solvente aromáticos, formas no solvatadas I, II y VII y formas amorfas sólidas. Opcionalmente, se pueden utilizar los mismos co-solventes como se describe dentro del procedimiento previo. Una cantidad de co-solvente está entre 0 y 10 p/p % por masa total de solventes, preferiblemente entre 0 y 5 %, la temperatura del proceso de disolución es suficientemente alta para disolver la cabergolina sólida y está entre 0 y 80 °C, preferiblemente entre 10 y 30 °C. Después de esto la solución obtenida se enfría por debajo de -10 °C, preferiblemente de -15 a -30 °C, más preferiblemente a -25 °C y se deja reposar o agitar durante por lo menos 1 hora a dicha temperatura. Durante este periodo ocurre una precipitación. La mezcla se puede diluir mediante un anti-solvente que disminuye la solubilidad de cabergolina en un solvente de cloro aromático mencionado anteriormente. Este anti-solvente se selecciona de hidrocarburos alifáticos preferiblemente de solventes tal como n-heptano, n-hexano, n-pentano, ciclopentano, ciclohexano o metilciclohexano, preferiblemente de n-heptano en cantidad de 20 ml por gramo de cabergolina. Después que se agrega el anti-solvente a la mezcla se agita adicionalmente durante 2 a 12 horas, preferiblemente 2 horas a la temperatura de -10 a -30 °C, preferiblemente de -15 a -25 °C, más preferiblemente a -20 °C. La suspensión obtenida se calienta adicionalmente de 5 a 30 °C, preferiblemente 10 °C y se deja agitar durante 2-3 días, preferiblemente 1-24 horas, más preferiblemente 6 horas. Los cristales obtenidos se aíslan mediante el retiro de los solventes preferiblemente mediante filtración, decantación o centrifugación, más preferiblemente mediante filtración a temperatura ambiente con lavado con hidrocarburos. La sustancia de cabergolina sólida obtenida se identifica como la forma L de cabergolina.

Si siguiendo los procesos de acuerdo con la invención se aísla la forma L de cabergolina físicamente pura. El acortamiento del periodo de agitación a temperatura por encima de 0 °C o aislamiento de los sólidos a temperaturas por debajo de 5 °C o la relación de solvente/anti-solvente de cambio considerable puede provocar mezclas de diversas formas u otras formas. El Ejemplo A diferencial describe el aislamiento de un precipitado a -25 °C que se prueba es cabergolina 2-clorosolvato de tolueno. El Ejemplo B diferencial describe la captura de un precipitado entre 5 - 10 °C opcionalmente después de enfriar rápidamente a entre -15 y -30 °C en la se aíslan diversas mezclas de la forma I y forma L en las que el contenido de la forma I en la forma L es de 0 a 100 %.

La forma L de cabergolina físicamente pura se aísla en una forma de agujas finas que se muestra en el mismo dibujo SEM. El eje más corto promedio de las agujas está por debajo de 10 µm. El molido de la forma L de cabergolina aislada mediante el proceso de la invención mediante un molino de martillo da la distribución del tamaño de partícula de 0.9 por debajo de 10 µm.

La forma L de cabergolina aislada mediante el proceso de la invención se puede lavar mediante hidrocarburos alifáticos fríos o el material aislado previamente digerido en una suspensión de hidrocarburos alifáticos preferiblemente heptano para retirar impurezas y finalmente secar in vacuo a temperatura de 20 a 80 °C, preferiblemente de 30 a 50 °C, preferiblemente 30 a 40 °C para retirar los solventes residuales. La Tabla 1 muestra el contenido de solventes residuales de heptano y 2-clorotolueno después de secado comparable de la forma L y forma I a 35 °C a 5 mbar durante 48 h. Se aíslan la forma L y forma I de la misma mezcla de solvente, pero la forma I se captura como un precipitado temprano como se describe en el Ejemplo B y contiene por debajo de 5 % de la forma L. Los solventes se retiran más fácilmente si la cabergolina está en la forma de agujas.

Tabla 1

	Heptano	2-Clorotolueno
Forma L de cabergolina (agujas)	186 ppm	236 ppm
Forma I de cabergolina I (irregular)	764 ppm	333 ppm

En la Tabla 2 se muestra la caracterización de la forma L de cabergolina mediante los siguientes picos característicos en el difractograma XRD (Figura 2) con los valores.

Tabla 2

$^{\circ}2\theta$	d (Å)	Rel. Int. (%)
7.17	12.33	100
10.53	8.40	33
11.26	7.86	14
11.50	7.70	14
12.03	7.36	26
12.81	6.91	2
13.87	6.39	6
14.52	6.10	41
14.98	5.92	29
16.13	5.50	8
17.53	5.06	20
17.89	4.96	16
18.76	4.73	15
19.18	4.63	9
20.54	4.32	6
21.20	4.19	27
21.64	4.11	88
21.80	4.08	98
22.07	4.03	55
22.55	3.94	9
23.13	3.85	18
23.85	3.73	17
24.62	3.62	23
25.89	3.44	11

Estos valores no se confirman más exactamente al analizar un monocristal aislado de los licores madre en reposo y se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

$^{\circ}2\theta$	d (Å)
7.20	12.27
10.58	8.36
11.31	7.83
11.56	7.65
12.06	7.34
12.88	6.88
13.93	6.36
14.57	6.08
15.04	5.89
16.20	5.47
17.58	5.04
17.95	4.94
18.81	4.72
19.23	4.62
20.60	4.31
21.24	4.18
21.66	4.10
21.88	4.06
22.16	4.01
22.61	3.93
23.23	3.83
23.93	3.72
24.68	3.61
25.98	3.43

El punto de fusión de la forma L de cabergolina se determina con el método DSC con el pico endotérmico con inicio entre 105 y 111 °C, preferiblemente entre 105 y 107 °C. En un ejemplo específico 2 utilizando el aparato descrito por debajo del producto muestra el inicio a 106.4 °C y entalpía de 57.1 J/g.

- 5 El pico característico de la forma L de cabergolina en el espectro IR aparece a 3377  $\text{cm}^{-1}$ .

La forma L de cabergolina preparada de acuerdo con esta invención se puede utilizar para la preparación de la composición farmacéutica. Una composición farmacéutica se puede preparar de la forma L de cabergolina y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica que comprende la forma L de cabergolina preparada de acuerdo con esta invención se puede utilizar para un tratamiento de enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas y tratamiento de parálisis supra-nuclear progresiva y atrofia multisistémica y para tratar trastornos asociados con el receptor de dopamina D2.

La realización de la invención se caracteriza pero no se limita mediante los siguientes ejemplos experimentales.

#### Ejemplo 1: Preparación de cabergolina cruda

Se suspenden 17 g de ácido (9R)-7-alil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidroindolo[4,3-fg]quinolina-9-carboxílico en 300 ml de dimetilformamida. Se agregan 20.6 g de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida y se agregan lentamente en forma de gotas 18.2 ml de etilidiisopropilamina en el recipiente del reactor. La mezcla se agita durante 30 horas a temperatura ambiente. El solvente se evapora cuando se finaliza la reacción. Se agrega 60 ml adicionales de diclorometano y la solución obtenida se lava mediante 2 porciones de 40 ml de 2 % de solución acuosa de amoníaco, 2 porciones de 40 ml de agua y 40 ml de 10 % de solución acuosa de NaCl. Primero se extraen dos soluciones alcalinas de nuevo con otros 30 ml de diclorometano y se evaporan. La cabergolina cruda obtenida se purifica en la columna RP-18 con fase móvil de acetonitrilo/agua. La solución obtenida se extrae con diclorometano a pH=7. La fase orgánica se evapora al material aceitoso, espuma o semi-sólido de cabergolina amorfa con 0.2 % (p/p) de impurezas totales.

#### Ejemplo 2: Preparación de la forma L de cabergolina

Se disuelven 6.1 g de la cabergolina obtenida en el Ejemplo 1 en 12 ml de 2-clorotolueno al agitar a temperatura ambiente. La solución se enfría a -30 °C mientras se agita. El material similar a gel se forma después de 60 minutos. Adicionalmente se agregan 150 ml de n-heptano y se deja agitar 1 hora a -20 °C. El solvente adicional se intercambia con 100 ml de n-heptano fresco, se pre-enfría a -20 °C y se deja agitar 1 hora a -20 °C. Después de esto la temperatura se eleva a 10 °C (0.5 K/min) y se agita adicionalmente durante 1 hora. La temperatura se eleva a 20 °C (0.5 K/min) seguido por agitación durante 5 horas. La suspensión densa obtenida se filtra y se lava con 50 ml de n-heptano y se seca a 40 °C y 5 mbar durante 24 horas. El producto similar a agujas obtenido (5.5 g) se identifica como la forma L de cabergolina. La distribución del tamaño de partícula del producto del Ejemplo 2 es el siguiente: d 0.1 = 0,4 µm; d 0.5 = 4,2 µm; d 0.9 = 33 µm.

#### Ejemplo 3: Preparación de cristales únicos de la forma L de cabergolina

Los cristales únicos similares a agujas de la forma L de cabergolina se cultivan en el licor madre (con solvente saturado de cabergolina (intercambiado) en Ejemplo 2), que permanece a temperatura ambiente durante 24 horas. La estructura de la nueva forma L de cabergolina se resuelve con difracción de rayos X de cristal único.

#### Ejemplo 4: Preparación de la forma L de cabergolina de la forma I de cabergolina

Se disuelve 3.0 g de la forma I de cabergolina en 6 ml de 2-clorotolueno al agitar a temperatura ambiente. La solución se enfría a -30 °C mientras se agita. El material similar a gel después de 60 minutos. Adicionalmente se agregan 70 ml de n-heptano y se deja agitar 1 hora a -20 °C. El solvente adicional se intercambia de 50 ml de n-heptano frío fresco y se deja agitar 1 hora a -20 °C. Después de esto la temperatura se eleva a 10 °C (0.5 K/min) y se agita adicionalmente durante 1 hora. La temperatura se eleva a 20 °C seguido por agitación durante 5 horas. La suspensión densa obtenida se filtra y se lava con 20 ml de n-heptano y se seca a 40 °C y 5 mbar durante 24 horas. Para obtener aproximadamente 2.6 g la forma L de cabergolina.

#### Ejemplo 5: Preparación de la forma L de cabergolina de 2-clorosolvato de tolueno de cabergolina

Se disuelve 8 g de cabergolina 2-clorosolvato de tolueno en 12 ml de 2-clorotolueno al agitar a temperatura ambiente. La solución se enfría a -27 °C mientras se agita. El material similar a gel se forma después de 35 minutos luego se agregan 160 ml de n-heptano y se deja agitar 1 hora a -20 °C. Adicionalmente el solvente se intercambia con 100 ml de n-heptano fresco, se enfría a -20 °C y se deja agitar 1 hora a -20 °C. Después de esto la temperatura se eleva a 10 °C (0.5 K/min) y se agita adicionalmente durante 1 hora. La temperatura se eleva a 10 °C (0.5 K/min) seguido por agitación durante 5 horas. La suspensión densa obtenida se filtra y se lava con 50 ml de n-heptano y se seca a 40 °C y 5 mbar durante 24 horas. El producto similar a agujas obtenido 5.3 g tiene propiedades físico-químicas idénticas como en el Ejemplo 2.

**Ejemplo 6: Preparación de comprimidos con el ingrediente activo de la forma L de cabergolina**

Componentes de composición:

Forma L de cabergolina	0.5 mg
Lactosa	75.9 mg
Leucina	3.6 mg

Los ingredientes se mezclan, se tamizan (0.7 mm) y se comprimen en un comprimido del peso de comprimido prescrito 80 mg.

#### Ejemplo A: Preparación de 2-clorosolvato de tolueno de cabergolina

- 5 Se disuelven 6.1 g de cabergolina obtenida en el ejemplo 1 en 12 ml de 2-clorotolueno al agitar a temperatura ambiente. La solución se enfría a -30 °C mientras se agita. Después de 60 minutos se obtiene la suspensión cristalina agitada y se agrega 150 ml de n-heptano y se deja agitar 1 hora a -20 °C. Adicionalmente el solvente se intercambia con 100 ml de n-heptano fresco, se pre-enfría a -20 °C y se deja agitar 1 hora a -20 °C. El precipitado obtenido se filtra y se obtiene 2-clorosolvato de tolueno de cabergolina que se identifica por datos XRD.

#### Ejemplo B: Capturar el precipitado de la forma I de cabergolina

- 10 Se disuelven 6.1 g de cabergolina obtenido del ejemplo 1 en 12 ml de 2-clorotolueno al agitar a temperatura ambiente. La solución se enfría a -30 °C mientras se agita. El material similar a gel se forma después de 60 minutos. Adicionalmente se agregan 150 ml de n-heptano y se deja agitar 1 hora a -20 °C. El solvente adicional se intercambia con 100 ml de n-heptano fresco, se pre-enfría a -20 °C y se deja agitar 1 hora a -20 °C. Después de esto la temperatura se eleva lentamente a 0 °C (0.5 K/min) y se analizan muestras pequeñas. El análisis DSC muestra la desaparición gradual de 2-clorosolvato de tolueno y aparece de la forma I y finalmente a temperatura mayor aparece de la forma L. El precipitado capturado entre -5 - 0 °C después de 30 min que la temperatura gradual se eleva y después se seca a 35 °C a 5 mbar durante 48 h muestra principalmente la forma I con menos de 5 % de la forma L de acuerdo con el análisis DSC.

Los productos se analizan mediante los siguientes métodos:

- 20 Se mide la distribución del tamaño de partícula mediante el método Malvern.

Método de difracción de polvo de rayos X:

- 25 Las condiciones para obtener los patrones de difracción de rayos X en polvo (XRD): Los patrones de difracción de rayos x en polvo se obtienen mediante métodos conocidos en la técnica utilizando el difractómetro Philips X'Pert PRO con detector X'Celerator utilizando radiación CuK $\alpha$  (tubo que opera a 45 kV y 40 mA) en la geometría Bragg-Brentano (reflexión). Los datos se registran de 2 a 40 °2 $\theta$  en las etapas de 0.033 °2 $\theta$  y el tiempo de medición de 50 segundos por etapa. Se utilizan divergencia variable y ranuras anti-dispersión para mantener 12 mm de la longitud de la irradiada.

Método de espectroscopía IR:

- 30 Las condiciones para obtener el espectro infrarrojo: se registran los espectros infrarrojos de transformación Fourier (FTIR) con un espectrómetro Nicolet Nexus. Se registran los espectros sobre un rango de 4000 a 400 cm<sup>-1</sup> con una resolución de 2 cm<sup>-1</sup> (16 exploraciones) en comprimidos KBr.

Calorimetría de Exploración Diferencial:

- 35 Las condiciones para obtener termogramas DSC: Los termogramas se obtienen con calorímetro de exploración diferencial Mettler Toledo DSC822e. La muestra (4-6 mg) se pone en una bandeja de aluminio no sellada con un agujero y se calienta a 5 °C/min en el rango de temperatura de 30 °C a 200 °C.

**REIVINDICACIONES**

1. Forma L de cristal de cabergolina, que exhibe un patrón de difracción de rayos X con valores d de 4.1, 5.9, 6.1, 7.4, 8.4, 12.3.
- 5 2. La cabergolina de la reivindicación 1, en donde el patrón de difracción de rayos X es como se muestra en la Figura 2.
3. La cabergolina de la reivindicación 1, caracterizado por un pico de absorción en el espectro IR a 3377 cm<sup>-1</sup>.
4. La cabergolina de la reivindicación 1, caracterizado por el pico endotérmico con inicio entre 105 °C y 107 °C.
5. Forma L de cristal de cabergolina de la reivindicación 1 en la forma de agujas.
- 10 6. Un proceso para la preparación de la forma L de cabergolina que comprende las siguientes etapas:
  - (a) disolver cabergolina en un solvente aromático halogenado y opcionalmente en un co-solvente,
  - (b) enfriar la solución por debajo de 0 °C para obtener la suspensión,
  - (c) agregar un anti-solvente,
  - (d) volver a calentar la solución por encima de 0 °C, y
  - 15 (e) aislar el producto precipitado.
7. El proceso para la preparación de la forma L de cabergolina de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la cabergolina utilizada en la etapa (a) se ha preparado como cabergolina semi-sólida por medio de extracción de cabergolina cruda, que se disuelve en una mezcla de agua/ acetonitrilo, de dicha mezcla en la fase orgánica de diclorometano, y la evaporación de los solventes orgánicos para obtener cabergolina semi-sólida.
- 20 8. El proceso para la preparación de la forma L de cabergolina de acuerdo con la reivindicación 6 en donde cabergolina de la etapa (a) es solvato de cabergolina, cabergolina amorfa o forma I de cabergolina.
9. El proceso para la preparación de la forma L de cabergolina de acuerdo con la reivindicación 6 o 7 en donde el compuesto aromático halogenado es 2-clorotolueno.
10. El proceso para la preparación de la forma L de cabergolina de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en donde el co-solvente es acetonitrilo en el volumen de 0-10 % (p/p) de masa de solvente total.
- 25 11. El proceso para la preparación de la forma L de cabergolina de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en donde enfriar la solución por debajo de 0 °C significa enfriar por debajo de -25 °C.
12. El proceso para la preparación de la forma L de cabergolina de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en donde el anti-solvente es n-heptano.
- 30 13. El proceso para la preparación de la forma L de cabergolina de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en donde la solución se vuelve a calentar a 10 - 20 °C.
14. Una composición farmacéutica que comprende Forma L de cristal de cabergolina de la reivindicación 1 y portador farmacéuticamente aceptable.

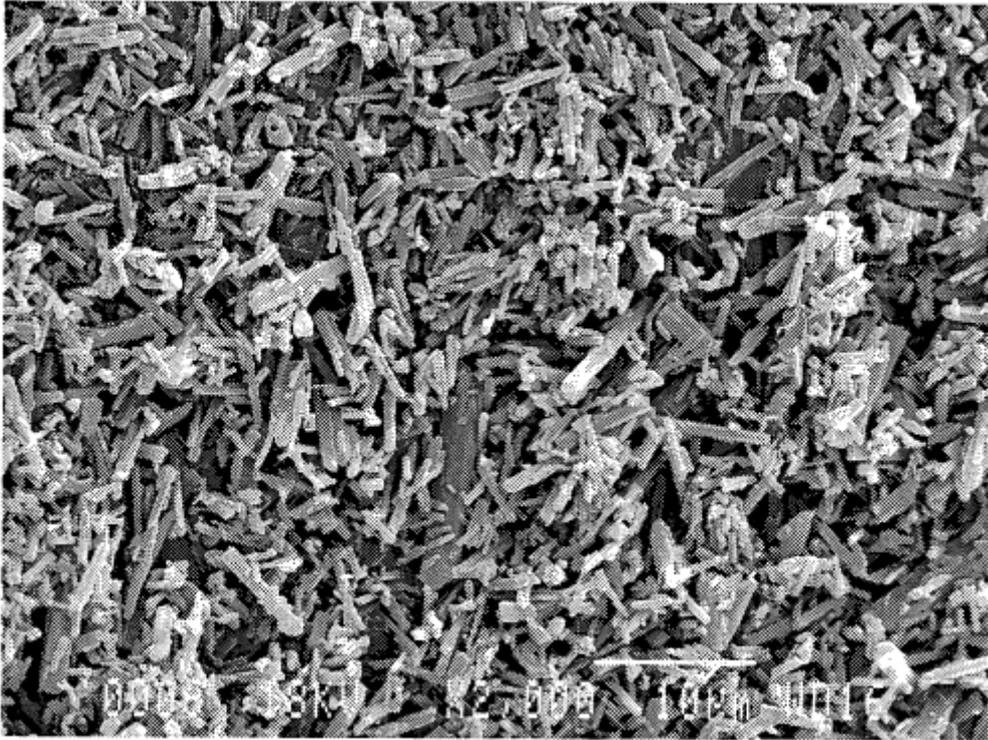


Figura 1

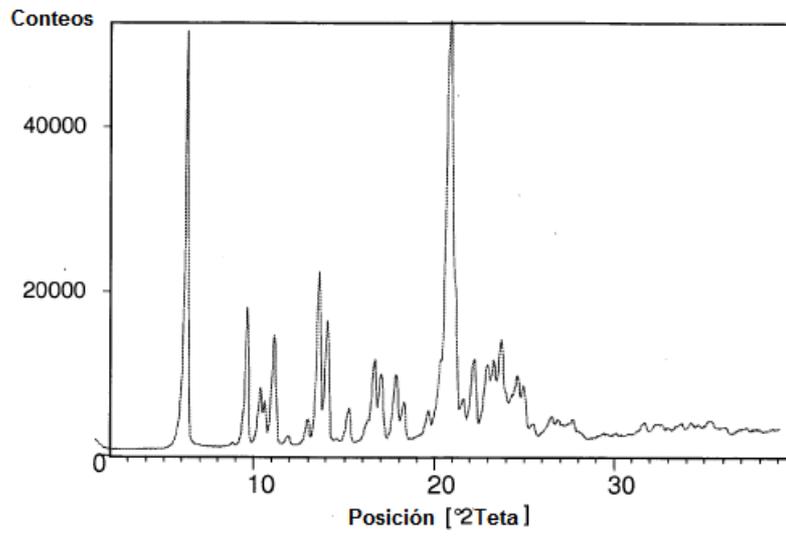


Figura 2

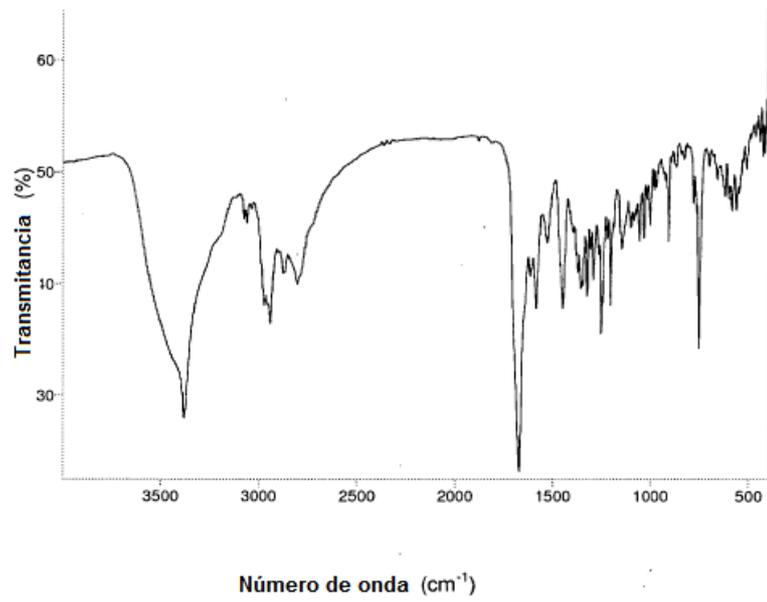


Figura 3

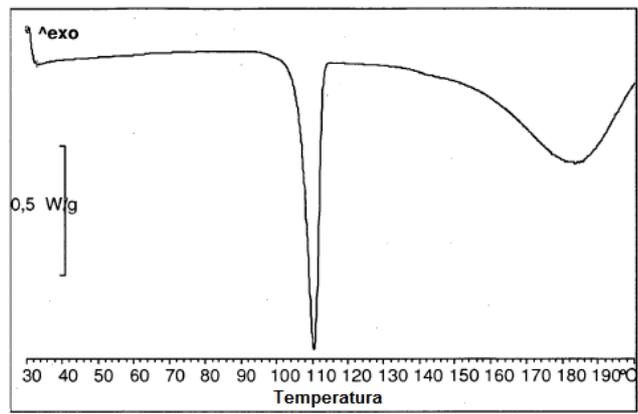


Figura 4

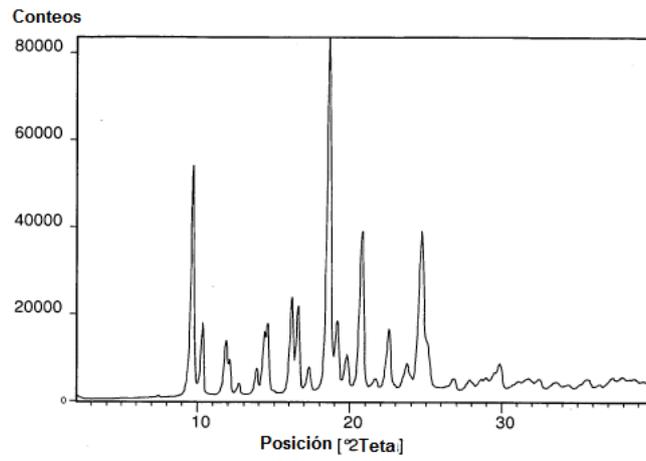


Figura 5

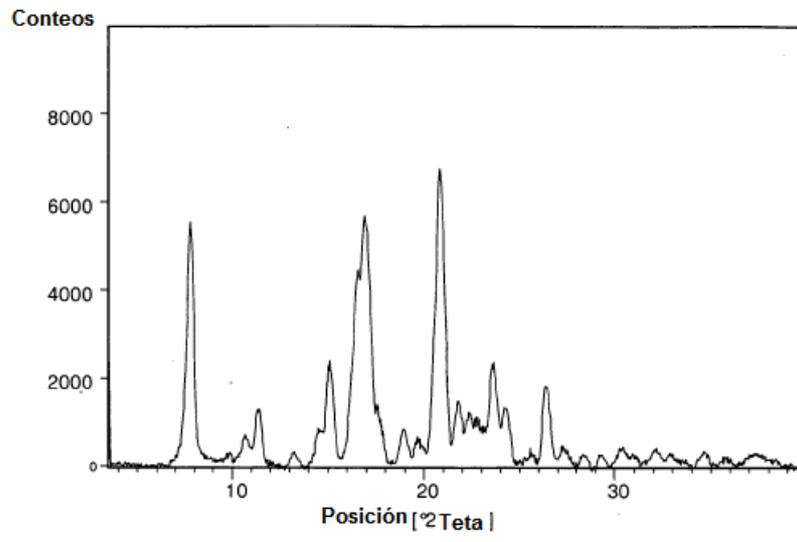


Figura 6

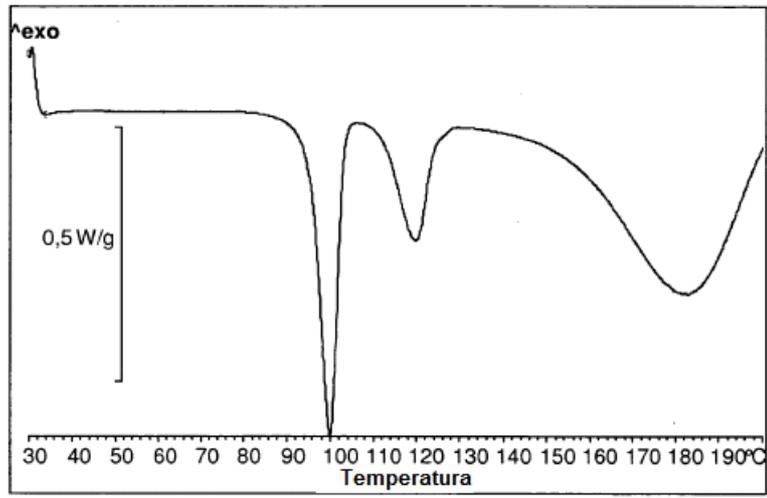


Figura 7

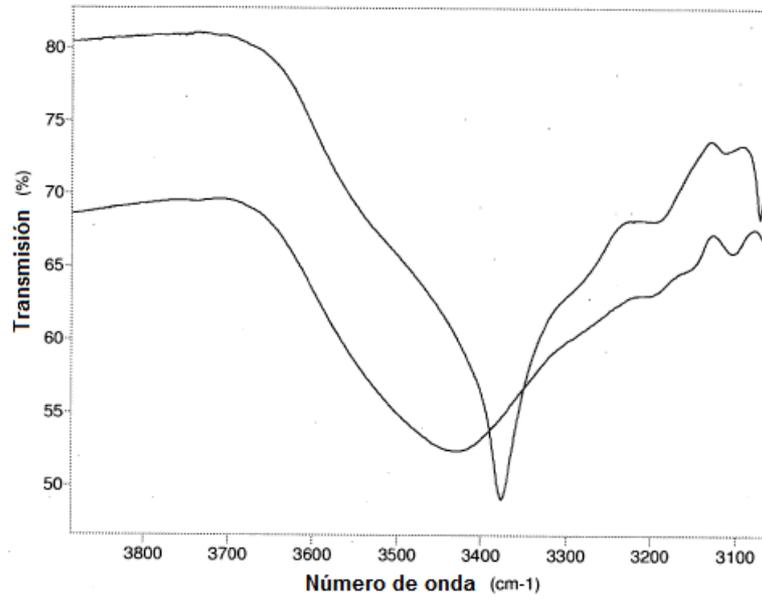


Figura 8