

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 523**

51 Int. Cl.:

C07D 211/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2007 E 07788151 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2046745**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de hidrocloreuro de lercanidipina amorfo**

30 Prioridad:

04.08.2006 IT MI20061576
04.08.2006 IT MI20061577

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.02.2014

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 2 443 523 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 hidrocloreuro de lercanidipina amorfo

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de hidrocloreuro de lercanidipina amorfo sustancialmente puro.

5 Antecedentes de la invención

La lercanidipina (metil 1,1,N-trimetil-N-(3,3-difenilpropil)-2-aminoetil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-piridina-3,5-dicarboxilato) es un antagonista de dihidropiridina calcio altamente lipófilo con una larga duración de acción y una alta selectividad vascular. La actividad biológica de la lercanidipina proviene de su capacidad para antagonizar de manera competitiva la subunidad de dihidropiridina del canal de calcio de tipo L.

10 La lercanidipina es de utilidad como un agente anti-hipertensivo. La lercanidipina disminuye la presión sanguínea al bloquear los canales de calcio del músculo liso arterial, disminuyendo así la resistencia vascular periférica. La lercanidipina no produce inotropismo cardiaco negativo y solo una suave taquicardia de reflejo ocasional, que generalmente es de corta duración. La lercanidipina ha sido aprobada para el tratamiento de la hipertensión y ha sido comercializada desde 1996 en varios países europeos con la marca registrada Zanidip™.

15 La sal hidrocloreuro de lercanidipina es suministrada comercialmente por Recordati S.p.A. (Milan, Italy). Métodos de preparación de hidrocloreuro de lercanidipina, así como métodos de resolución de lercanidipina en enantiómeros individuales, se describen en US 4705797, US 5767136, US 4968832, US 5912351, US 5696139, US 2003/0069285 y US 2003/0083355.

20 La US 4705797 describe un procedimiento para la preparación de lercanidipina, consistiendo la etapa final del procedimiento en una ciclación entre 1,1-N-trimetil-N-(3,3-difenilpropil)-2-aminoetil- α -acetil-3-nitrocinaurato y metil-3-aminocrotonato. La lercanidipina fue aislada como su hidrocloreuro por cristalización en agua conteniendo HCl y NaCl. Sin embargo, este procedimiento es costoso, de larga duración, y se tradujo en rendimientos relativamente bajos de hidrocloreuro de lercanidipina. El producto consistió en una mezcla en bruto mal definida, principalmente de hidrocloreuro de lercanidipina amorfo pero posiblemente conteniendo de 1% a 2% de hidrocloreuro de lercanidipina cristalino. El producto tenía una relación de hidratación de 0,3:1 a 0,5:1 aproximadamente y contenía menos de 95% de hidrocloreuro de lercanidipina (forma cristalina incluida).

25 Dicho producto es demasiado impuro para su uso en composiciones farmacéuticas y sería necesario efectuar una purificación adicional extensiva como por ejemplo, por cromatografía en diferentes fases, antes de ser adecuado para tal uso. Sin embargo, la purificación por estos métodos es demasiado costosa y de larga duración para su aplicación comercial.

30 La WO 2006/046830 describe que la lercanidipina tiene una solubilidad y biodisponibilidad mejoradas y se puede obtener a partir de lercanidipina cristalina.

35 La PCT/EP2006/001782, presentada el 24 de febrero de 2006, reivindicando una prioridad US de 25 de febrero de 2005, describe hidrocloreuro de lercanidipina amorfo y métodos para la preparación del mismo. El hidrocloreuro de lercanidipina amorfo es muy adecuado para incorporarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación sólidas, en particular formas de dosificación farmacéuticas de liberación modificada que comprenden una matriz cérica como un agente modificador de la liberación. El hidrocloreuro de lercanidipina amorfo también puede ser incorporado ventajosamente en composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que tienen propiedades farmacocinéticas mejoradas y proporcionan por tanto una producción rápida de la hipertensión cuando se administran a un paciente. El hidrocloreuro de lercanidipina amorfo comienza ejerciendo su actividad para reducir la presión sanguínea dentro de un periodo de tiempo después de su administración que es notablemente más corto que el tiempo requerido para obtener un efecto después de la administración de hidrocloreuro de lercanidipina cristalino.

Resumen de la invención

45 La invención proporciona un procedimiento para la preparación de hidrocloreuro de lercanidipina amorfo sustancialmente puro por precipitación. El hidrocloreuro de lercanidipina amorfo preparado como aquí se describe es sustancialmente puro y tiene una mayor solubilidad acuosa y un inicio de mayor rapidez del efecto antihipertensivo cuando se administra a un paciente, en comparación con el hidrocloreuro de lercanidipina cristalino.

50 En particular, la invención proporciona un método para la preparación de hidrocloreuro de lercanidipina amorfo que comprende (a) disolver lercanidipina en un disolvente orgánico para formar una primera solución, (b) poner en

contacto dicha primera solución con una segunda solución acuosa y/u orgánica de HCl, (c) añadir opcionalmente agua y (d) recuperar el hidrocloreto de lercanidipina amorfo precipitado.

Descripción detallada de la invención

Tal y como aquí se emplean, los siguientes términos se definen como sigue:

5 El término "lercanidipina" se refiere a metil 1,1,N-trimetil-N-(3,3-difenilpropil)-2-aminoetil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-piridina-3,5-dicarboxilato, tanto en forma de la base libre como en forma salificada. El término "hidrocloreto de lercanidipina" se refiere a la sal hidrocloreto de metil 1,1,N-trimetil-N-(3,3-difenilpropil)-2-aminoetil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-piridina-3,5-dicarboxilato. La sal de lercanidipina puede estar presente como una o ambas de sus formas enantiomeras.

10 El término "amorfo" se refiere a compuestos sólidos que no tienen una estructura de red cristalina sustancial. Los compuestos amorfos proporcionan normalmente trazados DSC con amplias transiciones endotérmicas, definidas como transiciones cristalinas. Los compuestos cristalinos, en comparación, exhiben normalmente picos exotérmicos pronunciados.

15 Tal como aquí se emplea, la expresión "sustancialmente pura" se refiere a una composición que tiene una pureza de al menos 95%, con preferencia una pureza de al menos 97% aproximadamente, más preferentemente una pureza de al menos 99% aproximadamente y todavía más preferentemente una pureza de al menos 99,5% aproximadamente sobre una base en peso/peso con respecto a contaminantes, incluyendo disolventes procedentes de la preparación de la composición.

20 La invención proporciona un procedimiento para la preparación de hidrocloreto de lercanidipina amorfo. El procedimiento aquí descrito proporciona hidrocloreto de lercanidipina amorfo en un estado sustancialmente puro, teniendo una solubilidad mejorada y diferentes propiedades farmacocinéticas en comparación con las mostradas por otras formas conocidas de hidrocloreto de lercanidipina. El hidrocloreto de lercanidipina amorfo de la presente invención se incorpora fácilmente en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación sólidas.

25 En particular, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de hidrocloreto de lercanidipina amorfo sustancialmente puro, en particular un hidrocloreto de lercanidipina amorfo que tiene una pureza de al menos 95% aproximadamente y más preferentemente de al menos 97% aproximadamente, incluso más preferentemente de al menos 99% aproximadamente y todavía más preferentemente de al menos 99,5% aproximadamente. La pureza del hidrocloreto de lercanidipina amorfo de la presente invención puede ser determinada por cualquier método conocido en la técnica, incluyendo, pero no de forma limitativa, análisis de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

30 El procedimiento de acuerdo con la presente invención puede comprender (a) disolver la base libre de lercanidipina en un disolvente orgánico para formar una primera solución, (b) añadir a dicha primera solución una segunda solución acuosa y/u orgánica de HCl, (c) añadir opcionalmente agua y (d) recuperar el hidrocloreto de lercanidipina amorfo precipitado. La temperatura es normalmente del orden de 10° C a 60° C aproximadamente, con preferencia de 20 a 40° C aproximadamente.

35 De acuerdo con una modalidad, la etapa (a) se efectúa disolviendo primero la base libre de lercanidipina en un disolvente orgánico oxigenado, seleccionado entre alcoholes (C₁-C₆), preferentemente metanol y etanol; cetonas (C₃-C₇), preferentemente cetonas (C₃-C₆), más preferentemente acetona.

40 De acuerdo con una modalidad preferida, se disuelve 1 parte en peso de base libre de lercanidipina en 1 a 40 volúmenes del disolvente orgánico (es decir, g/ml o kg/l); preferentemente, se emplean de 2 a 10 volúmenes cuando el disolvente es un alcohol y/o una cetona.

45 De acuerdo con otra modalidad preferida, la etapa (b) se efectúa añadiendo bajo agitación una solución de 1,0 a 1,5 equivalentes de HCl, con preferencia 1,1 equivalentes aproximadamente; el disolvente preferido se elige normalmente entre: agua; alcoholes (C₁-C₆), preferentemente EtOH; éteres (C₂-C₆), preferentemente Et₂O; en particular, normalmente se emplea agua cuando el disolvente de la etapa (a) es un alcohol y/o una cetona, mientras que se emplean alcoholes (C₁-C₆) y/o éteres (C₂-C₆) cuando el disolvente de la etapa (a) es un éter, tal como MTBE.

50 Cuando la etapa (b) se efectúa añadiendo una solución acuosa de HCl a una solución de lercanidipina en alcohol y/o cetona, normalmente se consigue una solución viscosa; en ese caso, es aconsejable efectuar la etapa (c) con el fin de lograr la precipitación del producto; esto se efectúa normalmente añadiendo de 10 a 100 volúmenes de agua, con preferencia de 20 a 40, con la formación posterior de un sólido gomoso. Por otro lado, si la etapa (b) se efectúa añadiendo una solución de HCl, alcohol (C₁-C₆) y/o éter (C₂-C₆) a una solución de lercanidipina en éter, se obtiene directamente un precipitado, haciendo así que la etapa (c) sea innecesaria.

De acuerdo con una modalidad, el producto de partida puede ser hidrocloreto de lercanidipina en cualquier forma sólida, es decir, en forma amorfa, cristalina o sus mezclas, preferentemente en forma cristalina. Se puede emplear cualquier polimorfo o mezcla de polimorfos.

5 La recuperación del hidrocloreto de lercanidipina amorfo o sólido así obtenido, es decir la etapa (d), se consigue por métodos conocidos en la técnica tales como centrifugado, filtración y/o secado.

El hidrocloreto de lercanidipina amorfo obtenible de acuerdo con el procedimiento de la presente invención se puede emplear para su incorporación en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación sólidas de acuerdo con la referencia PCT/EP2006/001782 anteriormente citada e incorporada aquí solo con fines de referencia.

EJEMPLOS

10 Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la naturaleza de los diversos aspectos de la presente invención y no han de ser considerados como limitativos en cualquier manera de la invención.

Ejemplo 1A:

15 Se añadieron bajo agitación continua 1,1 equivalentes de 1N HCl acuoso a una solución de 1 g de base libre de lercanidipina en 5 ml de acetona. A continuación, se añadieron gota a gota 20 ml de agua durante un periodo de 5 min a la solución viscosa obtenida. Se formó un sólido gomoso que fue aislado por centrifugado, enjuagado con agua, decantado y secado bajo vacío a 30° C (0,15 mmHg) durante 4 horas para proporcionar un polvo seco (rendimiento: 90%). Análisis HPLC: 99,6%.

Ejemplo 1B:

20 Se añadieron bajo agitación continua 1,1 equivalentes de 1N HCl acuoso a una solución de 1 g de base libre de lercanidipina en 5 ml de acetona. La solución obtenida después de la adición HCl se añadió gota a gota bajo agitación a 40 ml de agua durante un periodo de 5 min, obteniendo así una suspensión. Después de 24 horas se formó un sólido gomoso que fue aislado por centrifugado, enjuagado con agua, filtrado y secado bajo vacío (0,15 mmHg) a 30° C durante 4 horas proporcionando un polvo seco (rendimiento: 85%), análisis HPLC: 99,6%.

Ejemplo 2:

25 Se añadieron 1,1 equivalentes de 1N HCl acuoso bajo agitación continua a una solución de 1 g de base libre de lercanidipina en 5 ml de EtOH. La solución obtenida después de la adición de HCl se añadió gota a gota bajo agitación a 40 ml de agua durante un periodo de 5 min. Se formó un sólido gomoso que fue aislado por centrifugado, enjuagado con agua, filtrado y secado bajo vacío (0,15 mmHg) a 30° C durante 4 horas proporcionando un polvo seco (rendimiento: 85%), análisis HPLC: 99,6%. El gráfico DSC de hidrocloreto de lercanidipina obtenido de acuerdo
30 con la presente invención se ofrece en la figura 1.

Ejemplo 3A:

35 Se añadieron 1,1 equivalentes de 2N HCl en EtOH gota a gota bajo agitación a una solución de 1 g de base libre de lercanidipina en 20 ml de metil-terc-butiléter (MTBE). El precipitado formado se filtró bajo vacío, se enjuagó con MTBE y se secó bajo vacío (0,15 mmHg) a 30° C durante 4 horas proporcionando un polvo seco (rendimiento: 90%), análisis HPLC: 99,6%.

Ejemplo 3B:

40 Se añadieron 1,1 equivalentes de 2N HCl en Et₂O gota a gota bajo agitación a una solución de 1 g de base libre de lercanidipina en 20 ml de MTBE. El precipitado obtenido se filtró bajo vacío se enjuagó con MTBE y se secó bajo vacío (0,15 mmHg) a 30° C durante 4 horas proporcionando un polvo seco (rendimiento: 90%), análisis HPLC: 99,6%.

Ejemplo 4:

45 Se disolvió 1 g de hidrocloreto de lercanidipina a temperatura ambiente en 2 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadieron 10 ml de agua gota a gota a la solución, bajo agitación continua, durante un periodo de 5 min. La suspensión resultante se filtró bajo vacío. El sólido obtenido se enjuagó con agua y se secó bajo vacío (0,15 mmHg) a 30° C durante 4 horas proporcionando un polvo seco (rendimiento: 85%), análisis HPLC: 99,6%. El gráfico DSC del hidrocloreto de lercanidipina obtenido de acuerdo con la presente invención se ofrece en la figura 2.

Ejemplo 5:

5 Se disolvió 1 g de hidrocloreuro de lercanidipina a temperatura ambiente en 2 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadieron rápidamente 40 ml de agua a la solución bajo agitación vigorosa. La mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró bajo vacío, el sólido se lavó con agua y se secó bajo vacío (0,15 mmHg) a 50° C durante 24 horas proporcionando un polvo seco (rendimiento: 70%). El gráfico DSC del hidrocloreuro de lercanidipina obtenido de acuerdo con la presente invención se ofrece en la figura 3.

Ejemplo 6:

10 Se disolvieron 10 g de hidrocloreuro de lercanidipina a temperatura ambiente en 20 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadieron rápidamente 40 ml de agua a la solución bajo agitación vigorosa. La mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró bajo vacío, el sólido se lavó con agua y se secó bajo vacío (0,15 mmHg) a 50° C durante 24 horas proporcionando un polvo seco (rendimiento: 72%). El gráfico DSC del hidrocloreuro de lercanidipina obtenido de acuerdo con la presente invención se ofrece en la figura 4.

Ejemplo 7:

15 Se disolvió 1 g de hidrocloreuro de lercanidipina a temperatura ambiente en 2 ml de N,N-dimetilacetamida. Se añadieron rápidamente 40 ml de agua a la solución bajo agitación vigorosa. La mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró bajo vacío, el sólido se lavó con agua y se secó bajo vacío (0,15 mmHg) a 50° C durante 24 horas proporcionando un polvo seco (rendimiento: 63%). El gráfico DSC del hidrocloreuro de lercanidipina obtenido de acuerdo con la presente invención se ofrece en la figura 5.

Ejemplo 8:

20 Se disolvió 1 g de hidrocloreuro de lercanidipina a temperatura ambiente en 1,5 ml de N,N-metilpirrolidona. Se añadieron rápidamente 40 ml de agua a la solución bajo agitación vigorosa. La mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró bajo vacío, el sólido se lavó con agua y se secó bajo vacío (0,15 mmHg) a 50° C durante 24 horas proporcionando un polvo seco (rendimiento: 70%). El gráfico DSC del hidrocloreuro de lercanidipina obtenido de acuerdo con la presente invención se ofrece en la figura 6.

25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la preparación de hidrocloreto de lercanidipina amorfo que comprende (a) disolver lercanidipina en un disolvente orgánico oxigenado seleccionado entre alcoholes (C₁-C₆) y/o cetonas (C₃-C₇) para formar una primera solución, (b) poner en contacto dicha primera solución con una segunda solución acuosa y/u orgánica de HCl, (c) añadir opcionalmente agua y (d) recuperar el hidrocloreto de lercanidipina amorfo precipitado.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho alcohol (C₁-C₆) es EtOH y/o dicha cetona (C₃-C₇) es acetona.
- 10 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la temperatura es del orden de 10 a 60° C aproximadamente, con preferencia de 20 a 40° C aproximadamente.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha etapa (b) se efectúa con una solución de 1,0 a 1,5 equivalentes de HCl, con preferencia 1,1 equivalentes aproximadamente.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el disolvente para la etapa (b) se elige entre agua, alcoholes (C₁-C₆) y/o éteres (C₂-C₆).
- 15 6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque dicho alcohol (C₁-C₆) es EtOH y/o dicho éter (C₂-C₆) es Et₂O.
7. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se emplea agua cuando el disolvente de la etapa (a) es un alcohol y/o una cetona.
- 20 8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa (c) se efectúa con 10 a 100 volúmenes de agua, con preferencia de 20 a 40.
9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa (d) se efectúa mediante centrifugado, filtración y/o secado.
10. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el hidrocloreto de lercanidipina amorfo obtenido tiene una pureza de al menos 95%, con preferencia de al menos 99%, más preferentemente de al menos 99,5%.
- 25 11. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el hidrocloreto de lercanidipina amorfo obtenido está sustancialmente libre de hidrocloreto de lercanidipina cristalino.

Figura 1

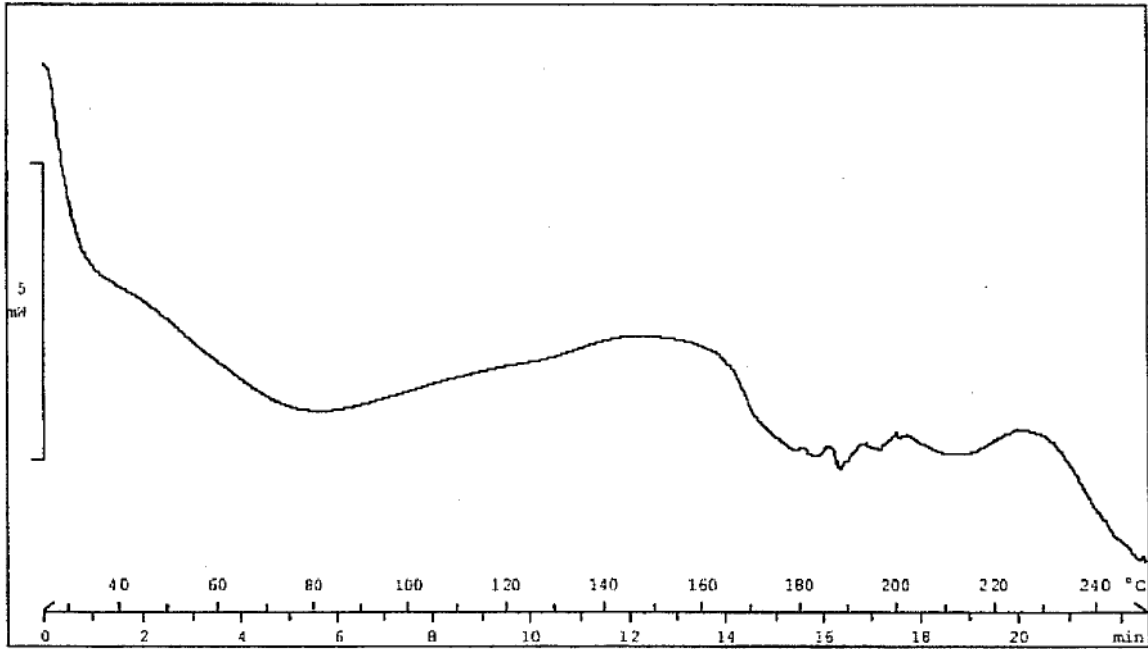


Figura 2

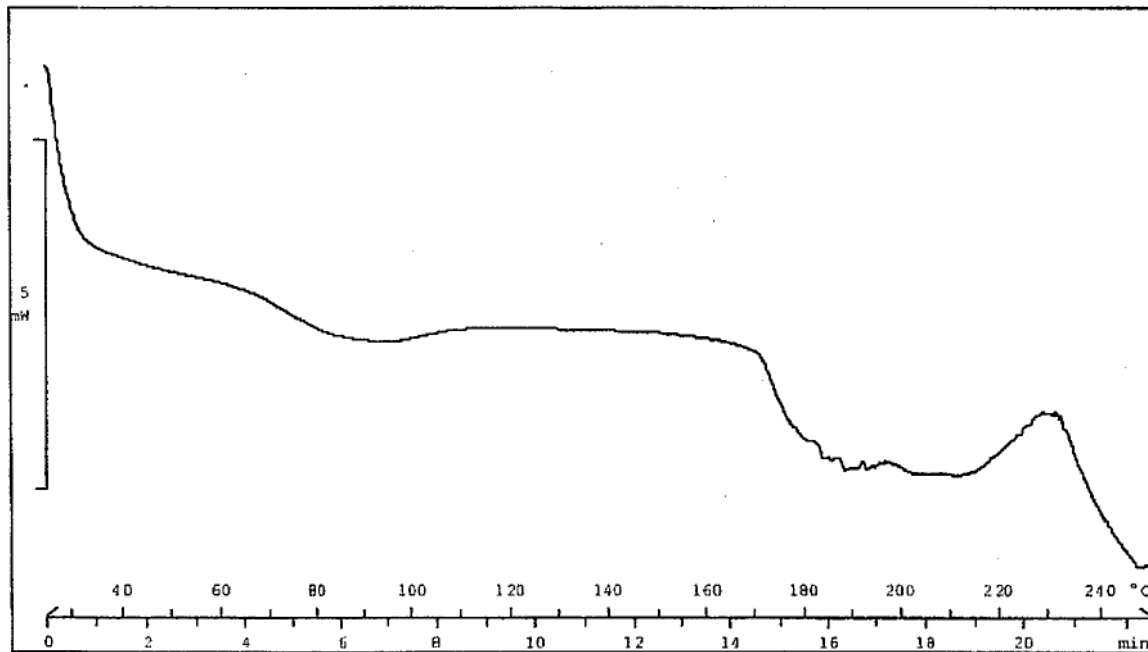


Figura 3

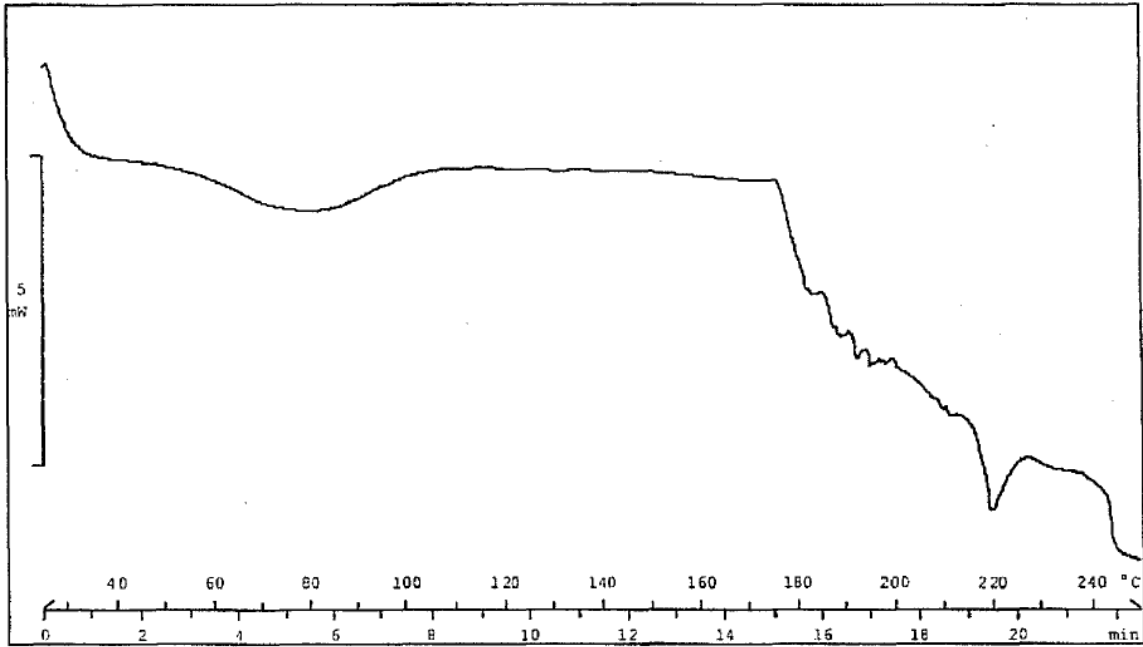


Figura 4

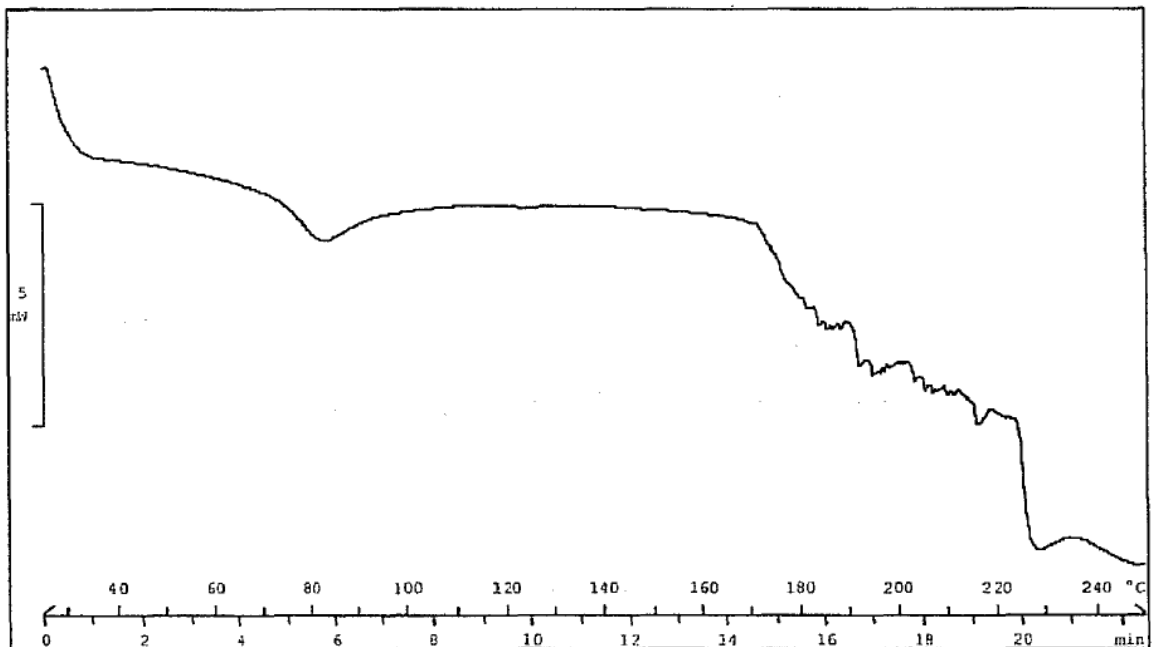


Figura 5

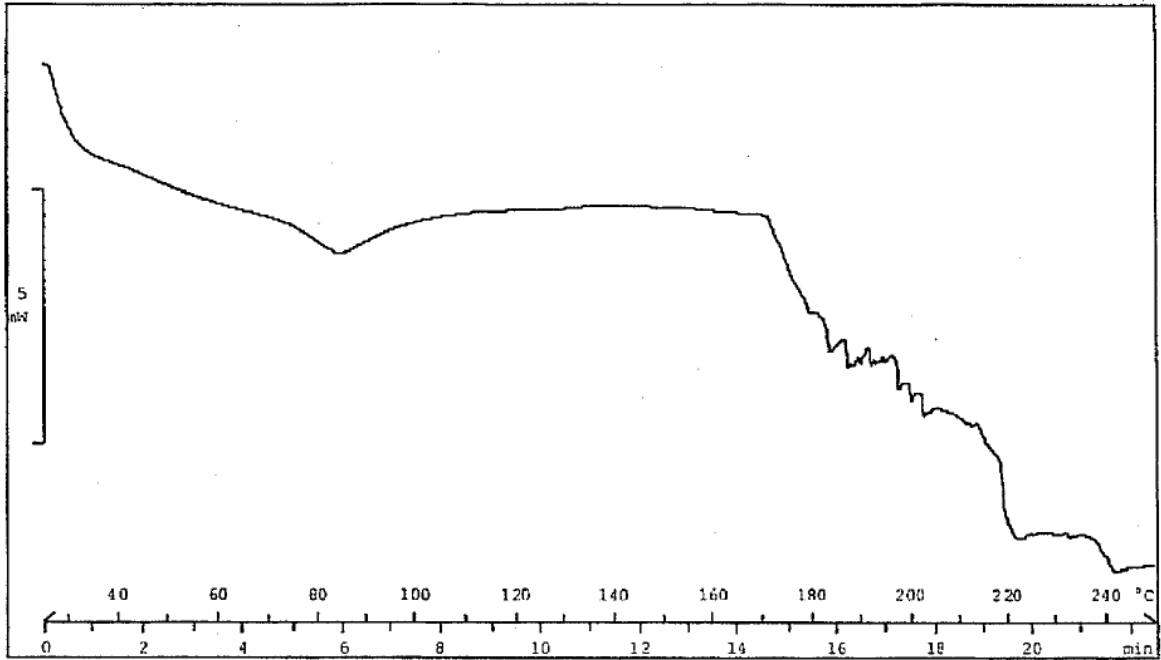


Figura 6

