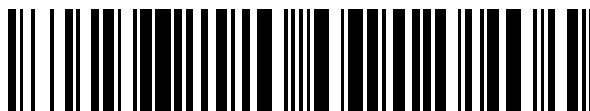


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 921**

51 Int. Cl.:

C07D 211/90 (2006.01)

A61K 31/4422 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2005** **E 05776228 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014** **EP 1799644**

54 Título: **Sales de Iercanidipino**

30 Prioridad:

24.08.2004 US 604149 P

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

26.05.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LEONARDI, AMEDEO;
MOTTA, GIANNI y
VON RAUMER, MARKUS

74 Agente/Representante:

MANRESA VAL, Manuel

ES 2 462 921 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).

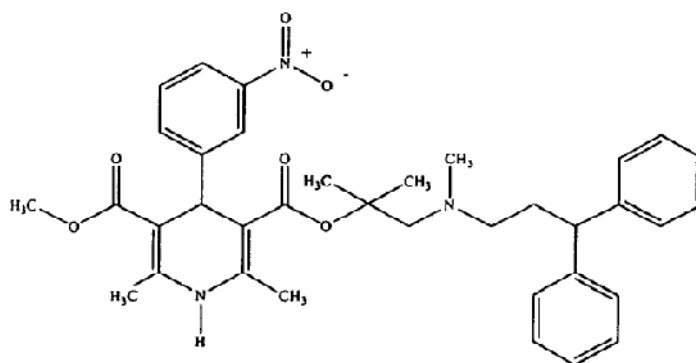
DESCRIPCIÓN

Campo de la invención

La presente invención se refiere a unas nuevas sales de lercanidipino con ácido bencenosulfónico, en particular a sales de lercanidipino amorfas y cristalinas, y a los procesos de fabricación de las mismas. La presente invención se refiere asimismo a nuevas sales de lercanidipino amorfas y cristalinas en formas hidratadas y solvatadas. Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen las nuevas sales de lercanidipino que se dan a conocer en la presente memoria.

Antecedentes de la invención

El 1,1-N-trimetil-N-(3,3-difenilpropil)-2-aminoetil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-piridina-3,5-dicarboxilato de metilo (INN: lercanidipino), representado a continuación, es un antagonista del calcio derivado de la dihidropiridina muy lipófilo con una larga duración y una selectividad vascular elevada.



La sal de clorhidrato de lercanidipino se encuentra disponible comercialmente en Recordati S.p.A. (Milán, Italia). Los procedimientos de realización de tanto la base libre de lercanidipino como de su sal de clorhidrato se han descrito anteriormente junto con los procedimientos de descomposición del lercanidipino en enantiómeros individuales en las patentes US n.º 4.705.797, US n.º 5.767.136, US n.º 4.968.832, US n.º 5.912.351 y US n.º 5.696.139.

Un inconveniente importante del que adolece el proceso de preparación de lercanidipino, tal como se describe en la patente US n.º 4.705.797, es que la reacción de ciclación que se da a conocer genera diversos subproductos, con lo que se obtiene un rendimiento inferior para el producto pretendido. La patente US n.º 5.912.351 describe un proceso más simple de preparación de clorhidrato de lercanidipino. El proceso genera clorhidrato de lercanidipino en una forma cristalina no higroscópica anhidra y evita la formación de subproductos no pretendidos y la posterior purificación en columnas cromatográficas.

Sin embargo, el aislamiento del clorhidrato de lercanidipino en forma cristalina resulta de nuevo bastante complejo. Además, el clorhidrato de lercanidipino puede existir como cualquiera de por lo menos cuatro polimorfos distintos, cada uno de los cuales presenta unas propiedades físicas distintas (véanse las solicitudes de patente US n.º 2003/0069285 y n.º 2003/0083355). Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de un proceso más simplificado de producción de sales de lercanidipino, en particular sales de lercanidipino cristalino. Existe asimismo la necesidad de que las sales de lercanidipino que presentan una solubilidad y/u otras propiedades físicas que son distintas de, y preferentemente más preferidas que, las formas aisladas previamente de clorhidrato de lercanidipino, entre ellas, pero sin limitarse a las mismas, una variabilidad inferior entre pacientes, un efecto menor de los alimentos y poco o ningún polimorfismo.

Definiciones y abreviaturas utilizadas en la presente memoria

"DSC": calorimetría de exploración diferencial

El término "amorfo" se utiliza para describir compuestos que no presentan una estructura sustancial de red cristalina, que es característica del estado sólido. Dichos compuestos presentan zonas de DSC con amplias transiciones endotérmicas características, definidas como de transición vítrea, en lugar de los picos exotérmicos más pronunciados característicos de los compuestos cristalinos.

El término "cristalino" se utiliza para describir compuestos que presentan una temperatura de fusión y unos espectros de rayos x característicos de las formas cristalinas. Dichos compuestos presentan zonas de DSC con picos exotérmicos pronunciados característicos.

"Besilato de lercanidipino": sal ácida del lercanidipino y el contraión del ácido bencenosulfónico con una relación molar 1 a 1.

"Polimórfico" o "polimorfismo": propiedad de un compuesto por la que existe en dos o más formas con estructuras distintas. Las distintas formas cristalinas se pueden detectar directamente mediante técnicas cristalográficas o indirectamente analizando diferencias en las propiedades físicas y/o químicas relacionadas con cada polimorfo particular.

La presente invención

En un aspecto, la presente invención proporciona sales de adición ácidas de lercanidipino, en las que el contraión ácido es el ácido bencenosulfónico.

La sal de lercanidipino preferida según la presente invención es el besilato de lercanidipino. Dicha sal se puede preparar en forma amorfa y en forma cristalina.

Las sales cristalinas de lercanidipino de la presente invención se pueden encontrar presentes como polimorfas.

Las sales de lercanidipino de la presente invención se pueden encontrar presentes en formas solvatadas e hidratadas. Dichas formas solvatadas o hidratadas se pueden encontrar presentes como monosolvatos o disolvatos o hidratos. Los solvatos y los hidratos se pueden formar como resultado de que los disolventes utilizados durante la formación de las sales de lercanidipino quedan incrustados en la estructura reticular sólida. Debido a que la formación de los solvatos y los hidratos se produce durante la preparación de una sal de lercanidipino, la formación de una forma solvatada o hidratada en particular depende en gran medida de las condiciones y del método utilizado para preparar la sal. Los disolventes deben ser farmacéuticamente aceptables.

El besilato de lercanidipino cristalino presenta un color amarillo claro y presenta una buena estabilidad. Su solubilidad en HCl 0,1 M a 22 °C es de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 mg/l y más específicamente aproximadamente de 30 mg/l. Ello es comparable con la solubilidad del clorhidrato de lercanidipino cristalino en el mismo medio de aproximadamente 10 mg/l. La temperatura de fusión (pico en la DSC) del besilato de lercanidipino cristalino se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 170 °C a aproximadamente 175 °C, más específicamente, de aproximadamente 172 °C. En los ejemplos siguientes, no se ha obtenido besilato de lercanidipino cristalino en forma hidratada o solvatada, pero dichas formas entran dentro del alcance de la presente invención y se pueden obtener por recristalización a partir de disolventes polares que contengan cantidades variables de agua. Tal como se han preparado en los ejemplos siguientes, los cristales de besilato de lercanidipino se forman lentamente, con la producción de unos rendimientos elevados de cristales únicamente tras la adición de gérmenes de cristalización y no presentan polimorfismo.

Las sales cristalinas de lercanidipino de la presente invención se pueden preparar en una forma sustancialmente pura con poco disolvente residual. Particularmente, se puede preparar el besilato de lercanidipino cristalino de tal modo que el contenido de disolvente residual sea aproximadamente del 0,1% a aproximadamente el 0,5% (p/p) en masa y más particularmente inferior a aproximadamente el 0,2% en masa. Dichas formas cristalinas de sales de lercanidipino se pueden aislar con una pureza de hasta el 99,5% y un contenido residual de disolventes < 3000 ppm, pero se pueden obtener asimismo formas menos puras (y/o con un contenido superior en disolvente o en agua) mediante métodos muy conocidos en la técnica. Los niveles farmacéuticamente aceptables para cada impureza son generalmente < 0,1%; en el caso de los disolventes orgánicos se encuentran comprendidos entre 5.000 ppm y 2 ppm, en función de la toxicidad de cada disolvente. Las sales de lercanidipino de la presente invención se pueden purificar por cristalización a partir de distintos disolventes y se puede reducir el contenido de disolvente mediante secado en unas condiciones controladas o por eliminación azeotrópica.

Las propiedades de las sales de lercanidipino amorfas de la presente invención son distintas de las de las formas cristalinas, entre ellas el besilato y clorhidrato. Las sales de lercanidipino amorfas se caracterizan por la falta de material cristalino, incluso tras intentos de cristalización repetidos utilizando diversos disolventes y condiciones de cristalización. La falta de material cristalino se confirma por microscopía de polarización, espectroscopia FT-Raman y DSC. Se caracteriza como amorfa una muestra que no tiene birrefringencia bajo polarizadores cruzados, un espectro amplio por FT-Raman, o una curva de DSC que presenta una temperatura de transición vítrea y no existen picos de fusión distintos. Los límites de detección de material cristalino utilizando espectroscopia de FT-Raman están generalmente comprendidos entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 10% (p/p de la muestra) y el límite de detección utilizando DSC está comprendido generalmente entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 10% (p/p de la muestra).

En comparación con las formas cristalinas de las sales de lercanidipino, las sales de lercanidipino amorfas presentan una solubilidad superior en HCl 0,1 M y presentan temperaturas de transición vítrea (por ejemplo, curvas de DSC amplias) en lugar de transiciones de fase distintas. Las sales de lercanidipino amorfas de la presente invención

presentan asimismo unos espectros de FT-Raman que son distintos tanto de los de las nuevas sales cristalinas de la presente invención como de los del clorhidrato de lercanidipino cristalino.

La presente invención proporciona asimismo un procedimiento para la preparación de una sal cristalina de lercanidipino, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

(a) hacer reaccionar lercanidipino con ácido bencenosulfónico en un disolvente orgánico para formar una sal de lercanidipino;

(b) eliminar el disolvente orgánico, aislando de este modo la sal de lercanidipino resultante; y

(c) recrystalizar la sal de lercanidipino aislada en por lo menos una de dos etapas sucesivas, independientemente de la secuencia, a partir de una disolución de la sal de lercanidipino en

(i) un disolvente aprótico; y

(ii) un disolvente prótico;

aislando de este modo el lercanidipino como su sal cristalina sustancialmente pura.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una sal de adición ácida según la presente invención en mezcla con un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los excipientes pueden comprender diluyentes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, tinturas, aglutinantes, agentes de suspensión, dispersantes, colorantes, disgregantes, agentes formadores de película, lubricantes, plastificantes, aceites comestibles o cualquier combinación de dos o más de los anteriores.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden comprender además clorhidrato de lercanidipino, preferentemente clorhidrato de lercanidipino cristalino. Pueden comprender además asimismo o alternativamente otros principios activos tales como bloqueadores de los receptores de la angiotensina II y/o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y/o diuréticos.

Tanto las sales cristalinas como las amorfas de lercanidipino pueden someterse a micronización, utilizando cualquier método conocido en la técnica. En una forma de realización, la micronización se puede realizar mediante un proceso de molino de chorro utilizando un Micronette M300 (disponible comercialmente de Nuova Guseo, Villanova Sull'Arda -PC- Italia). Los parámetros son los siguientes: presión de inyección, 5 kg/cm²; presión de micronización, 9 kg/cm²; y presión de ciclón, 2,5 kg/cm². La capacidad de micronización es de 16 kg/h. El tamaño de partícula se determina mediante la dispersión de la luz láser usando un instrumento láser Galai Cis 1 (Galai, Haifa, Israel). Se realiza la micronización para obtener un tamaño de partícula medio de D(90%) < 15 µm, preferentemente, D(90%) < 15 µm, (50%) de 2 a 8 µm.

Los vehículos o diluyentes aptos farmacéuticamente aceptables comprenden etanol; agua; glicerol; propilenglicol; gel de aloe vera; alantoína; glicerina; vitamina A y aceites E; aceite mineral; PPG2 miristilpropionato; carbonato de magnesio; fosfato potásico; aceite vegetal; aceite de origen animal; y solcetal.

Los aglutinantes aptos comprenden almidón; gelatina; azúcares naturales, tales como glucosa, sacarosa y lactosa; edulcorantes de maíz; gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábica, goma de tragacanto, goma vegetal y alginato de sodio; carmelosa; hipromelosa; macrogol; povidona; ceras; y similares. Los aglutinantes preferidos son la lactosa, la hipromelosa y la povidona.

Los disgregantes aptos comprenden almidón (por ejemplo, almidón de maíz o almidón modificado), metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, glicolato sódico de almidón, crospovidona y similares. Un disgregante preferido es el glicolato sódico de almidón.

Los lubricantes aptos comprenden oleato sódico, estearato sódico, estearilfumarato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Un lubricante preferido es el estearato de magnesio.

Los agentes de suspensión aptos comprenden bentonita, alcoholes isoestearílicos etoxilados, sorbitol de polioxietileno y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, agar-agar y tragacanto, o mezclas de dos o más de dichas sustancias, y similares. Un agente de suspensión preferido es la celulosa microcristalina.

Los agentes dispersantes y de suspensión aptos comprenden gomas sintéticas y naturales, tales como goma vegetal, goma de tragacanto, goma arábica, alginato, dextrano, carmelosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y gelatina.

Los agentes pelculígenos aptos comprenden hipromelosa, etilcelulosa y polimetacrilatos.

Los plastificantes aptos comprenden macrogoles de distintos pesos moleculares (por ejemplo, de 200 a 8000 Da) y el propilenglicol. El preferido es el macrogol 6000.

- 5 Los colorantes aptos comprenden el/los óxido(s) de hierro, dióxido de titanio y lacas naturales y sintéticas. Se prefieren los óxidos de hierro y el dióxido de titanio.

Aceites comestibles aptos comprenden aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco y aceite de cacahuete.

- 10 Los ejemplos de aditivos adicionales comprenden sorbitol, talco, ácido esteárico, fosfato dicálcico y polidextrosa.

- 15 La composición farmacéutica se puede formular como formas de dosificación unitarias, tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, comprimidos oblongos, bolos, polvos, gránulos, soluciones parenterales estériles, suspensiones parenterales estériles, emulsiones parenterales estériles, elixires, tinturas, aerosoles dosificados o pulverizadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectables o supositorios. Las formas de dosificación unitarias se pueden utilizar para la administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración por inhalación o insuflación, parches transdérmicos y una composición liofilizada. En general, se puede utilizar cualquier administración de principios activos que proporcione una disponibilidad sistémica de los mismos. Preferentemente, 20 la forma de dosificación unitaria es una forma de dosificación oral, más preferentemente una forma de dosificación oral sólida, por lo tanto, las formas de dosificación preferidas son comprimidos, píldoras, comprimidos oblongos y cápsulas. Sin embargo, se prefieren asimismo las preparaciones parenterales, sobre todo en aquellas circunstancias en las que la administración oral es complicada o imposible.

- 25 Las formas de dosificación unitarias sólidas se pueden preparar mezclando los principios activos de la presente invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier otro aditivo pretendido tal como se ha descrito anteriormente. La mezcla se realiza normalmente mezclando hasta alcanzar una mezcla homogénea de los principios activos de la presente invención y el vehículo y cualesquiera otros aditivos pretendidos, es decir, hasta 30 que los principios activos se dispersan uniformemente en toda la composición. En este caso, las composiciones pueden formarse como gránulos secos o húmedos.

- Los comprimidos o píldoras se pueden recubrir o preparar de algún otro modo para realizar una forma de dosificación unitaria que presenta preferentemente un perfil de liberación modificado. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, 35 presentando este último forma de una capa o envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa modificadora de la liberación que sirve para permitir la disolución del principio activo a partir del componente del núcleo durante un período prolongado de tiempo. Alternativamente, el agente de modificador de la liberación es una matriz que se desintegra lentamente. Las formulaciones de liberación modificada adicionales resultarán evidentes para los expertos en la materia.

- 40 Los polímeros biodegradables destinados a controlar la liberación de los principios activos comprenden, pero sin limitarse a los mismos, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

- 45 En el caso de las formas de dosificación líquidas, los principios activos o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos disuelven, suspenden o emulsionan, opcionalmente con las sustancias utilizadas habitualmente tales como solubilizantes, emulsionantes u otros coadyuvantes. Los disolventes para las combinaciones activas y las sales fisiológicamente aceptables correspondientes pueden comprender agua, soluciones salinas fisiológicas o alcoholes, por ejemplo etanol, propanodiol o glicerol. Además, se pueden utilizar disoluciones glucídicas tales como 50 disoluciones de glucosa o manitol. Se puede utilizar asimismo en la presente invención una mezcla de los distintos disolventes mencionados.

- Se prevé asimismo en la presente invención una forma de dosificación transdérmica. Las formas transdérmicas pueden ser un sistema transdérmico controlado por difusión (parche transdérmico) que utilice un depósito de fluido o 55 un sistema matriz del tipo fármaco en adhesivo. Otras formas de dosificación transdérmica comprenden, pero sin limitarse a las mismas, geles tópicos, lociones, ungüentos, sistemas y dispositivos transmucosa y sistema de administración iontoforético (difusión eléctrica). Las formas de dosificación transdérmica se pueden utilizar para la liberación temporizada y liberación sostenida de los principios activos de la presente invención.

- 60 Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitarias de la presente invención destinadas a la administración parenteral y, en particular, para inyección, comprenden habitualmente un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como se describió anteriormente. Un vehículo líquido preferido es el aceite vegetal. La inyección puede ser, por ejemplo, intravenosa, intratecal, intramuscular, intraluminal, endotraqueal o subcutánea.

El principio activo se puede administrar asimismo en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

- 5 Los compuestos cristalinos de la presente invención se pueden acoplar asimismo con polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Dichos polímeros comprenden, pero sin limitarse a los mismos, polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspártamidofenol y polietileneoxidopolilisina sustituidos con residuos de palmitoilo.

10 **Ejemplos**

La presente invención se ilustra mediante los ejemplos siguientes y con los dibujos adjuntos, de los que:

- 15 la figura 1 es un perfil de calorimetría de exploración diferencial del besilato de lercanidipino cristalino;
la figura 2 representa patrón de FT-Raman del besilato de lercanidipino cristalino;
la figura 3 representa patrón de difracción por rayos X del besilato de lercanidipino cristalino;
la figura 4 representa el patrón de FT-Raman comparando el besilato de lercanidipino amorfo con una mezcla equimolar en estado sólido de una base libre de lercanidipino y ácido bencenosulfónico; y
20 la figura 5 representa patrón de FT-Raman comparando el besilato de lercanidipino amorfo y cristalino.

20 **EJEMPLO 1: Preparación del besilato de lercanidipino amorfo**

Se preparó una disolución de partida de base libre de lercanidipino disolviendo 181,7 mg de base libre de lercanidipino (Recordati SpA, Milán, Italia) en 0,2 ml de tetrahidrofurano (THF). Se preparó una disolución de partida
25 ácida disolviendo 65,3 mg de ácido bencenosulfónico en 0,1 ml de THF. Se preparó una mezcla equimolar de la solución de partida de lercanidipino (0,2 ml) y la solución de partida ácida (0,072 ml). Se eliminó todo el disolvente al vacío. Tras eliminar el disolvente, se observó una película vítrea, característica del material amorfo. Se disolvió el material amorfo en metanol (MeOH) y se sembró con sólido cristalino, obteniéndose un material cristalino de color amarillo claro.

30 Se realizaron diversos intentos iniciales, utilizando diversas combinaciones de disolventes, para cristalizar el besilato de lercanidipino amorfo. Ninguno de dichos intentos resultó satisfactorio en la formación de besilato de lercanidipino cristalino (las dos únicas cristalizaciones satisfactorias de besilato de lercanidipino son las que se describirán a continuación en el ejemplo 2, la segunda de las cuales emplea la germinación que utiliza el producto del primer
35 procedimiento). El esquema experimental general para intentar cristalizar el besilato de lercanidipino amorfo implicó: (1) disolver aproximadamente 35 mg de besilato de lercanidipino amorfo (preparado tal como se ha descrito anteriormente) en aproximadamente 0,5 ml de un disolvente orgánico seleccionado de entre MeOH, acetonitrilo (MeCN), etanol (EtOH) o diclorometano (CH₂Cl₂), (2) evaporar lentamente el disolvente en condiciones ambientales durante por lo menos 20 días, (3) secar completamente la muestra al vacío, (4) disolver la muestra en
40 aproximadamente 0,025 ml de EtOH y (5) almacenar la muestra cerrada a -18 °C durante 5 días.

EJEMPLO 2: Preparación del besilato de lercanidipino cristalino

Se preparó una disolución de partida de base libre de lercanidipino disolviendo
45 212,3 mg de base libre de lercanidipino (Recordati SpA) en 1 ml de tetrahidrofurano (THF). Se preparó una disolución de partida ácida disolviendo 21,7 mg de ácido bencenosulfónico en 0,1 ml de THF. Se preparó una mezcla de la disolución de partida de lercanidipino (0,236 ml) y se preparó la disolución de partida ácida (0,06 ml) que se conservó cerrada a 25 °C durante 24 horas. A continuación, se almacenó la mezcla a -18 °C durante 24 horas y a 25 °C durante 24 horas adicionales. No se observó precipitado alguno en este punto.

50 Se dejó evaporar el disolvente en condiciones ambiente. Después de 4 días, se observó una película vítrea. Se disolvió la película vítrea en 0,15 ml de acetato de etilo (EtAc). Después de 8 días no se observó precipitado alguno. De nuevo, se evaporó el disolvente y se desarrolló una película vítrea. Se disolvió la película vítrea en 0,05 ml de terc-butilmetiléter (TBME) y se dejó reposar la muestra cerrada a temperatura ambiente durante 6 días. No se
55 observó precipitado alguno en este punto.

Se añadieron 0,05 ml adicionales de TBME y se sometió la muestra a ciclos de temperatura (5 ciclos de 20-40-20 °C, con 2 horas de tiempo de elevación y 2 horas de tiempo de caída, a 10 minutos de periodos de isoterma a 20 y
60 40 °C). No se observó precipitado alguno y el disolvente se evaporó bajo un flujo suave de nitrógeno.

Tras la evaporación del disolvente, se obtuvo una muestra pegajosa. La muestra se almacenó al vacío durante 24 horas. La muestra se suspendió en 0,05 ml de metanol (MeOH) y se almacenó la muestra cerrada a 20 °C. La muestra produjo un líquido viscoso que contenía diversas partículas sólidas. La muestra se almacenó durante tres días a 20 °C tras lo cual la muestra era completamente sólida y presentaba birrefringencia bajo polarizadores
65 cruzados, lo que confirma la presencia de material cristalino.

El material cristalino se utilizó como germen en un segundo experimento para obtener unos rendimientos superiores de besilato de lercanidipino cristalino. Una vez más, se prepararon las disoluciones de partida de la base libre de lercanidipino (1,10 g de base libre disueltos en 2,2 ml de MeOH) y ácido (0,2844 g de ácido bencenosulfónico disueltos en 0,5 ml de MeOH) y se mezclaron entre sí. Se eliminó el disolvente de la solución bajo un flujo suave de nitrógeno. Cuando el volumen de la disolución se hubo reducido hasta 2 ml, se añadió a la disolución el besilato de lercanidipino cristalino obtenido como se ha descrito anteriormente. De nuevo, el disolvente se eliminó bajo una corriente suave de nitrógeno, hasta que el volumen de la disolución se hubo reducido hasta 1 ml. Se dejó reposar la muestra cerrada a temperatura ambiente durante 7 días. Se filtró la muestra en un filtro de vidrio y se secó al vacío.

Se obtuvo un rendimiento final de 1,21 g de besilato de lercanidipino cristalino de un color amarillo claro. El análisis elemental indicó que la sal cristalina presentaba una composición de $C_{42}H_{47}N_3O_9S$ (PM 755,9, no solvatada) que corresponde a una proporción entre ácido y base libre de 1:1 (mol/mol). La sal era no solvatada y no higroscópica y presentaba una pérdida de masa del 0,1% tal como se determinó por TG-FTIR.

Se realizó una producción a una escala superior del siguiente modo. Se añadió una disolución de 48 g de base libre de lercanidipino en 96 ml de metanol a 12,7 g de ácido bencenosulfónico en 22 ml de metanol a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión resultante y se evaporó a 55 °C hasta obtener un volumen final de 50 ml. A continuación, se sembró la disolución con besilato de lercanidipino cristalino y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras ello se almacenó a 5 °C durante 6 días. Se recogió la masa compacta de cristales resultante por aspiración, se lavó con 2 x 40 ml de metanol y se secó al vacío en presencia de P_2O_5 . Se obtuvieron 51,1 g de besilato de lercanidipino.

EJEMPLO 3: Composición química de las sales de lercanidipino amorfas y cristalinas

Se determinó la composición elemental de las sales de lercanidipino tanto amorfas como cristalinas mediante la combustión en seco / conductividad térmica y la detección de IR no dispersiva. Los resultados del análisis elemental se resumen en la tabla 1.

Se determinó el contenido en disolvente residual de las sales de lercanidipino tanto amorfas como cristalinas mediante análisis gravimétrico acoplado a un espectrómetro de infrarrojos (IR). Se utilizó en el análisis una termobalanza Netzsch TG-209 (Selb, Alemania, Selb) junto con un espectrómetro FTIR Bruker Vector 22 (Fällanden, Suiza). Se realizaron los análisis según las condiciones siguientes: 2 a 5 mg de la muestra calentada en crisoles de aluminio en una atmósfera de nitrógeno a una velocidad de calentamiento de 10 °C/minuto desde 25 °C hasta 250 °C. Los resultados del análisis gravimétrico se presentan en la tabla 1.

Se determinó la higroscopicidad de las sales de lercanidipino tanto amorfas como cristalinas mediante análisis DVS utilizando un analizador de absorción de agua (Surface Measurement System Ltd., Marion, Buckinghamshire, Reino Unido). Se realizaron los análisis según las condiciones siguientes: se dispusieron 10 a 15 mg de la muestra en un soporte de cuarzo o de platino, se colocó el soporte a su vez en una microbalanza y se sometió la muestra a ciclos de humedad entre el 0% y el 95% de humedad relativa (HR) a 25 °C (50-95-0-95-0-50% con una velocidad del 5% HR/h). Los resultados de los análisis de higroscopicidad se resumen en la tabla 1 a continuación.

TABLA 1

Composición química de las sales de lercanidipino amorfas y cristalinas			
Sal	Composición elemental	Disolvente residual	Higroscopicidad
Besilato amorfo	$C_{42}H_{47}N_3O_9S$	2,8%	no higroscópico
Besilato cristalino	$C_{42}H_{47}N_3O_9S$	0,2%	no higroscópico

EJEMPLO 4: Solubilidad de las sales cristalinas y amorfas de lercanidipino

Se analizó la solubilidad del besilato y del clorhidrato de lercanidipino cristalino, y del besilato de lercanidipino amorfo por espectroscopia UV - visible en HCl 0,1 M acuoso (pH 1) a 22 °C. Se prepararon unas suspensiones de aproximadamente 0,3 mg/ml de los compuestos respectivos en una de HCl 0,1 M acuoso y se equilibraron agitando durante 24 horas. Después del equilibrio, se filtraron las muestras (filtro de 0,1 µm) y se determinó fotométricamente la concentración utilizando un dispositivo Perkin Elmer Lambda 16 (Überlingen, Alemania). Las medidas de referencia se realizaron con acetonitrilo al 20% como un codisolvente.

TABLA 2

Solubilidad en HCl 0,1 M a 22 °C		
Sal	Solubilidad [mg/ml]	pH de la disolución
Clorhidrato cristalino	10,0	1
Besilato cristalino	30,0	1
Besilato amorfo	155	1

- 5 Se puede observar en la tabla 2 que besilato cristalino presenta una solubilidad inferior a la sal amorfa. Se puede observar asimismo en la tabla 2 que el besilato cristalino es sustancialmente más soluble que el clorhidrato cristalino.

EJEMPLO 5: Espectros Raman de las nuevas sales de lercanidipino

- 10 Se analizaron las nuevas sales de lercanidipino mediante espectroscopia FT-Raman. Se utilizó un espectrofotómetro Bruker FT-Raman RFS100 en las condiciones normales siguientes: aproximadamente 10 mg de la muestra (sin tratamiento previo), 64 exploraciones de 2 cm^{-1} de resolución, potencia del láser de 100 mW, detector de Ge.
- 15 Las tablas siguientes 3 y 4 presentan los picos más significativos de los espectros Raman del besilato de lercanidipino cristalino y del besilato de lercanidipino amorfo.

TABLA 3

Espectro Raman del besilato de lercanidipino cristalino	
Número de onda (cm^{-1})	Intensidad del pico *
86,1	mf
177,4	m
227,3	m
318,3	m
812,1	m
1002,3	mf
1035,5	f
1126,6	m
1162,0	m
1178,9	m
1197,5	m
1351,8	mf
1438,2	m
1448,4	m
1485,7	f
1533,9	m
1583,6	f
1609,9	f
1647,8	f
1683,0	f
2925,7	f

2956,0	f
2972,9	m
2991,1	m
3000,0	m
3023,3	m
3042,1	m
3064,0	f
3075,4	f
* m = moderada; f = fuerte, mf = muy fuerte	

TABLA 4

Espectro Raman del besilato de lercanidipino amorfo	
Número de onda (cm ⁻¹)	Intensidad del pico *
84,1	mf
146,6	f
269,0	m
314,4	m
617,4	m
727,4	m
816,1	m
827,9	m
997,7	mf
1001,5	mf
1017,2	m
1034,0	m
1124,3	m
1156,5	m
1185,8	m
1191,2	m
1196,4	m
1227,2	m
1348,4	mf
1384,6	m
1453,5	m
1492,0	m
1527,5	m
1580,3	f
1588,4	m
1603,9	m

1646,4	f
1673,9	m
1700,5	m
2932,2	m
2950,2	m
2980,8	m
3002,6	m
3052,4	m
3063,6	f
* m = moderada; f = fuerte, mf = muy fuerte	

EJEMPLO 6: Patrones de difracción por rayos X de las nuevas sales de besilato de lercanidipino cristalino

- 5 Se obtuvo el espectro de difracción por rayos X del besilato de lercanidipino cristalino utilizando un difractómetro de polvo Philips X-pert PW 3040 o Philips PW 1710 (Eindhoven, Holanda) en las condiciones normales siguientes: 5 a 70 mg de muestra (sin tratamiento previo) con aplicación de una presión ligera para obtener una muestra plana, atmósfera de aire ambiente y radiación K α de cobre, 0,02 °2 θ , tamaño de paso, 2 segundos por paso, 2 a 50 °2 θ . El espectro obtenido se presenta en la figura 3, y los picos principales correspondientes se describen en la tabla 5. Los expertos en la materia reconocerán que los valores de 2 θ generalmente se podrán reproducir dentro de un intervalo de aproximadamente $\pm 0,10$ a aproximadamente $\pm 0,20$ grados, mientras que la intensidad relativa de los picos individuales puede variar entre muestras. Véase, por ejemplo, la Farmacopea Estadounidense XXV (2002), páginas 2088 a 2089.

TABLA 5

XRD del besilato de lercanidipino cristalino		
D(Å)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo 2 θ
14,0	100	6,31
10,4	7	8,54
9,7	2	9,13
8,1	24	10,92
7,2	21	12,31
6,9	34	12,77
6,6	39	13,50
6,5	17	13,73
6,2	22	14,23
5,71	77	15,52
5,41	36	16,40
5,18	19	17,12
4,95	34	17,92
4,85	40	18,30
4,78	43	18,55
4,67	93	19,00
4,49	17	19,78

4,42	23	20,08
4,36	29	20,35
4,18	16	21,24
4,03	31	22,07
3,96	72	22,47
3,83	53	23,22
3,79	29	23,45
3,70	19	24,05
3,53	10	25,24
3,45	10	25,81
3,42	11	26,04
3,26	7	27,36
3,23	6	27,62
3,11	16	28,73
3,00	7	29,77
2,95	4	30,32
2,91	4	30,74
2,84	8	31,52
2,74	3	32,70
2,71	6	33,09
2,54	6	35,32

EJEMPLO 7: Análisis de DSC del besilato de lercanidipino cristalino

5 Se analizaron las temperaturas de fusión del besilato de lercanidipino cristalino y del clorhidrato de lercanidipino cristalino mediante calorimetría de exploración diferencial (DSC). El análisis por DSC mide los cambios que se producen en una muestra determinada al calentar la misma y de este modo los cambios identifican las fases de transición. Se calculan las variaciones en la entalpía que se producen en una fase de transición basándose del área bajo la curva. Las fases de transición más comunes son la fusión y la sublimación. La temperatura a la que se inicia la transición, la T inicial, viene determinada por el punto en el que la curva empieza a desviarse de la línea basal (punto de flexión).

DSC del besilato de lercanidipino cristalino: se dispusieron 4,040 mg de besilato de lercanidipino cristalino en una bandeja de oro del aparato Perkin Elmer DSC7. La velocidad de calentamiento durante la prueba fue de 10 °C/min.

15 Los datos se presentan en la figura 1 y los puntos característicos de las figuras se resumen brevemente en la tabla 6.

TABLA 6

Análisis de la temperatura de fusión por DSC		
Sal	T de fusión (Tpico) [°C]	T inicial [°C]
Besilato de lercanidipino cristalino	172,6	148
Clorhidrato de lercanidipino cristalino - Forma (I)	198,7	179,8
Clorhidrato de lercanidipino cristalino - Forma (II)	209,3	169,0

REIVINDICACIONES

1. Sal de adición ácida de lercanidipino, en la que el contraión ácido es ácido bencenosulfónico.
- 5 2. Sal de adición ácida según la reivindicación 1, en la que la sal es un bencenosulfonato amorfo de lercanidipino en una proporción molar 1:1 (denominada asimismo besilato de lercanidipino).
3. Sal de adición ácida según la reivindicación 1, en la que la sal es un bencenosulfonato cristalino de lercanidipino en una proporción molar 1:1 (denominada asimismo besilato de lercanidipino).
- 10 4. Sal de adición ácida según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la sal está hidratada o solvatada.
- 5 15 5. Composición farmacéutica que comprende una sal de adición ácida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en mezcla con un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, que comprende además clorhidrato de lercanidipino.
- 20 7. Procedimiento para la preparación de una sal cristalina de lercanidipino, comprendiendo el procedimiento las etapas de:
 - (a) hacer reaccionar lercanidipino con ácido bencenosulfónico en un disolvente orgánico para formar una sal de lercanidipino;
 - 25 (b) eliminar el disolvente orgánico, aislando de este modo la sal de lercanidipino resultante; y
 - (c) recristalizar la sal de lercanidipino aislada en por lo menos una de dos etapas sucesivas, independientemente de la secuencia, a partir de una disolución de la sal de lercanidipino en
 - (i) un disolvente aprótico; y
 - 30 (ii) un disolvente prótico;aislando de este modo el lercanidipino como su sal cristalina sustancialmente pura.

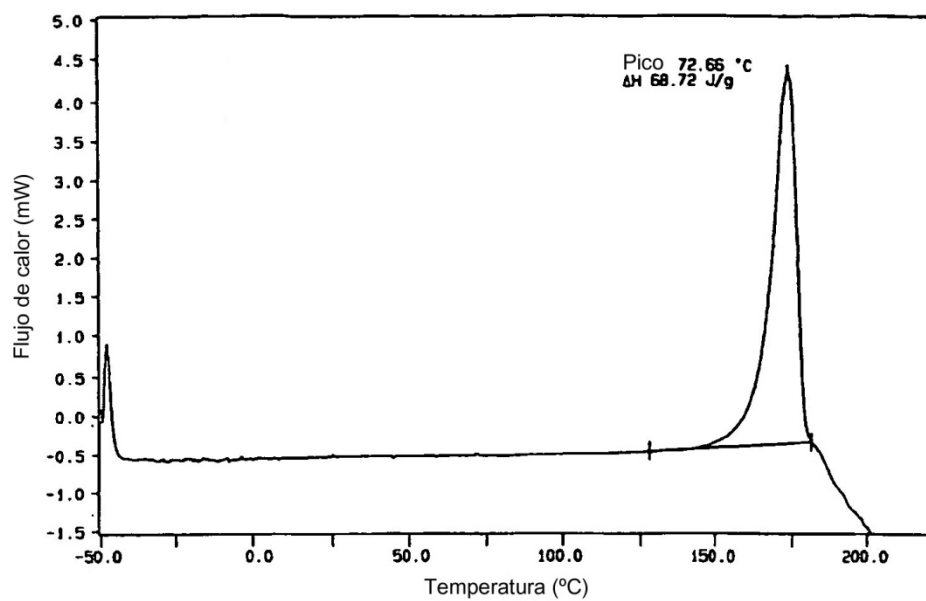


Figura 1

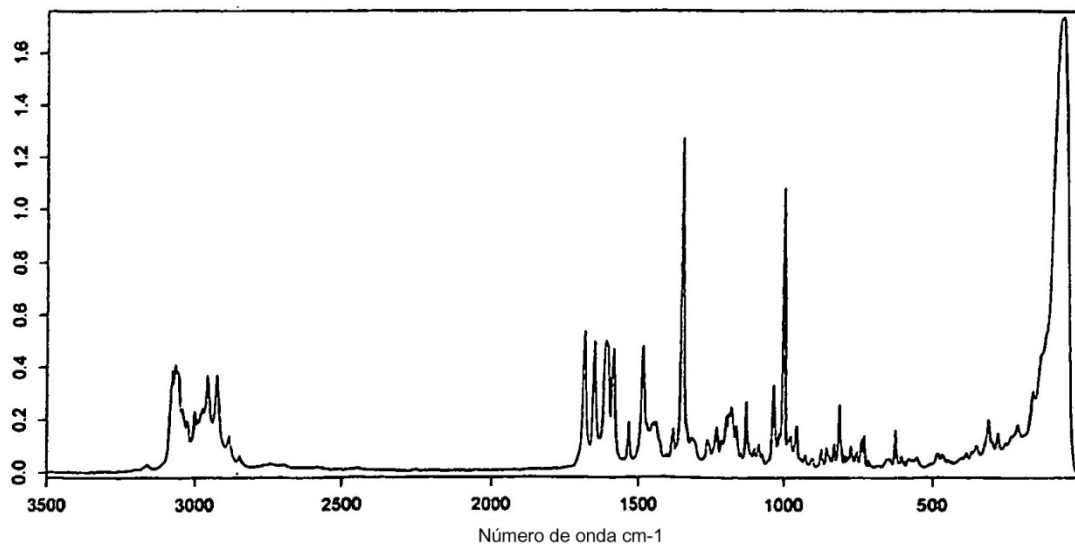


Figura 2

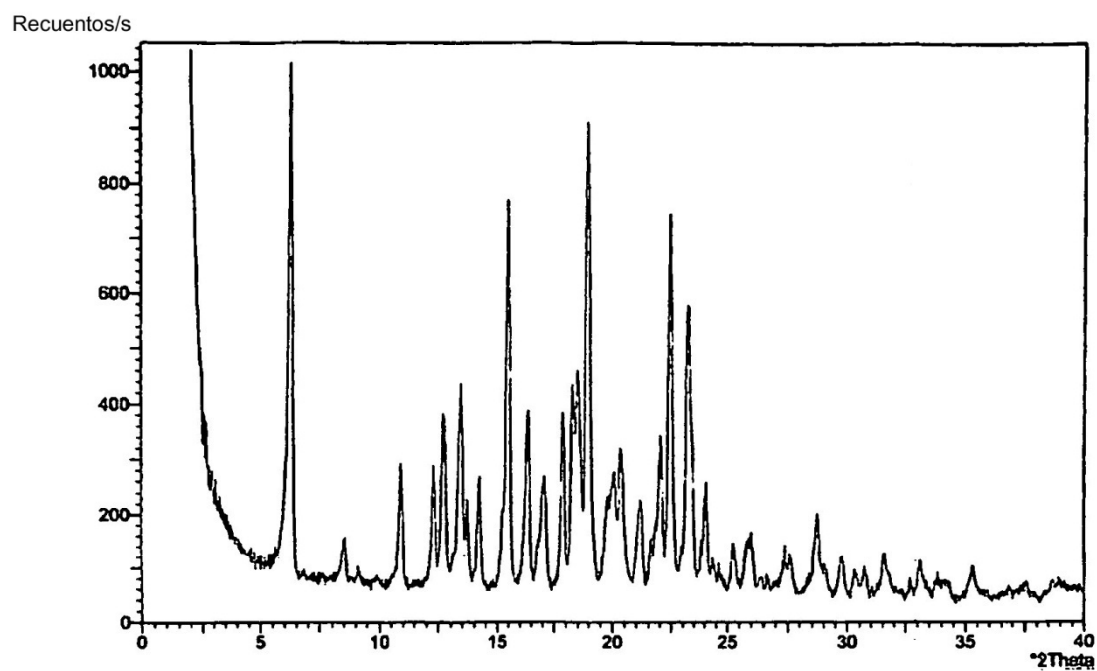


Figura 3

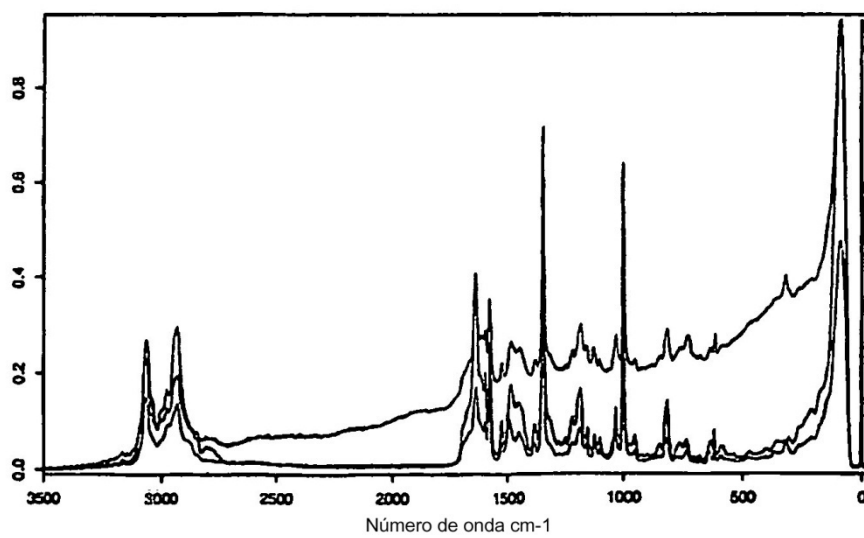


Figura 4

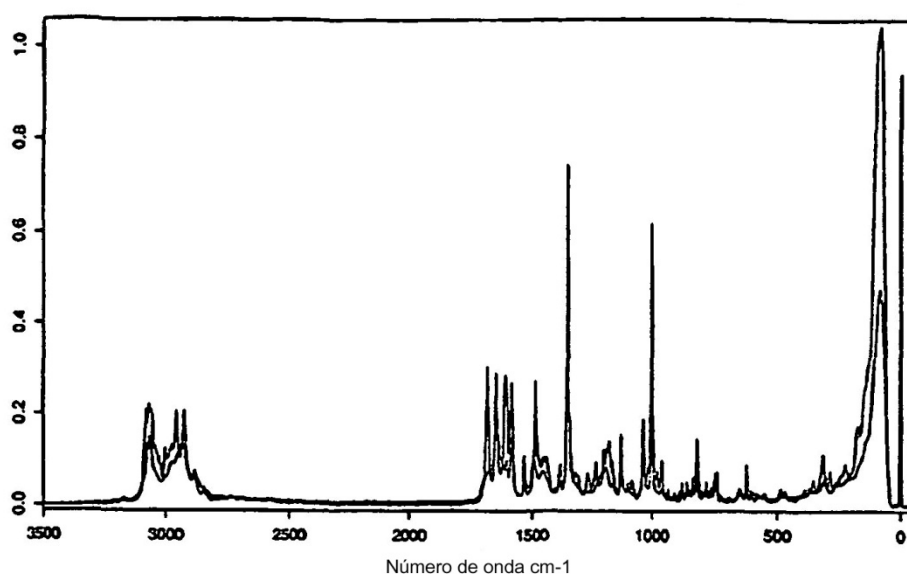


Figura 5