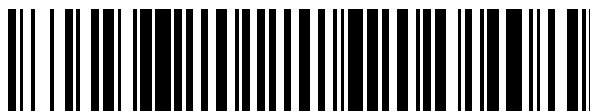


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 500 292**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4422 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2004 E 04705547 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014 EP 1587792**

54 Título: **Camsilato de amlodipina amorfo, estable, procedimiento para la reparación del mismo y composición para su administración oral**

30 Prioridad:

27.01.2003 KR 2003005227

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

30.09.2014

73 Titular/es:

**HANMI SCIENCE CO., LTD. (100.0%)
550 Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon,
Hwaseong-si
Gyeonggi-do 445-813, KR**

72 Inventor/es:

**MOON, YOUNG HO;
KIM, NAM DU;
LEE, KYUNG IK;
LEE, GWAN SUN;
WOO, JONG SOO y
CHANG, YOUNG KIL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 500 292 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

Camsilato de amlodipina amorfo, estable, procedimiento para la preparación del mismo y composición para su administración oral.

Sector de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una forma amorfa del camsilato de amlodipina, que tiene una elevada solubilidad y buena estabilidad de almacenamiento, haciendo referencia también a una composición para la administración oral del mismo.

Antecedentes de la invención

- 10 La amlodipina, nombre genérico para el compuesto (3-etil-5-metil-2-(2-aminoetoxi-metil)-4-(2-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidro-3,5-piridina dicarboxilato), es un bloqueador del canal del calcio de larga duración útil para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como angina de pecho, hipertensión y cardioplegia congestiva.

La amlodipina en forma de base libre es útil para uso farmacéutico, pero muestra estabilidad reducida. Por lo tanto, se administra preferentemente en forma de una sal de un ácido farmacéuticamente aceptable.

- 15 La publicación de la patente coreana nº 1995-6710 sugiere que una sal farmacéuticamente aceptable debe cumplir cuatro exigencias fisicoquímicas: elevada solubilidad, buena estabilidad, no higroscopicidad y capacidad de proceso para formulación en tabletas.

La publicación de la patente coreana nº 1995-7228 da a conocer que el bencensulfonato de amlodipina (a continuación, designado "besilato de amlodipina") muestra características adecuadas para formulación farmacéutica, incluyendo elevada solubilidad y buena estabilidad.

- 20 Los presentes inventores han sugerido también en el documento WO 02/079158 A1, que un camsilato de amlodipina cristalino es farmacéuticamente estable.

Resumen de la invención

Es un objetivo principal de la presente invención dar a conocer una forma mejorada del camsilato de amlodipina, que tiene una estabilidad y solubilidad más elevadas que las sales convencionales de amlodipina.

- 25 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer camsilato de amlodipina amorfo preparado por disolución del camsilato de amlodipina cristalino en un disolvente orgánico, y eliminando el disolvente de la solución resultante, de acuerdo con la reivindicación 1.

- 30 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se da a conocer una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares que comprende el camsilato de amlodipina amorfo como ingrediente activo, de acuerdo con la reivindicación 2.

Breve descripción de los dibujos

Los anteriores y otros objetivos y características de la presente invención quedarán evidentes de la siguiente descripción de la misma en conjunción con los dibujos siguientes que se acompañan, que muestran respectivamente:

- 35 La figura 1, una exploración por difracción de rayos X del camsilato de amlodipina cristalino;

La figura 2, una exploración por difracción de rayos X del camsilato de amlodipina amorfo de la invención;

La figura 3, una exploración por calorimetría de barrido diferencial (DSC) del camsilato de amlodipina cristalino; y

La figura 4, una exploración por calorimetría de barrido diferencial (DSC) del camsilato de amlodipina amorfo de la invención.

- 40 Descripción detallada de la invención

El camsilato de amlodipina de la invención es sustancialmente amorfo y termodinámicamente estable, y tiene elevada solubilidad en agua y buena estabilidad de almacenamiento.

5 El camsilato de amlodipina amorfo de la invención puede ser preparado por solución de una forma cristalina de camsilato de amlodipina en un disolvente orgánico, y eliminando el disolvente de la solución resultante para obtener una forma amorfa del camsilato de amlodipina.

Se incluyen entre los ejemplos de disolvente orgánico que se puede utilizar de manera adecuada en la presente invención, la acetona, metanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano y dioxano, acetato de etilo o de metilo, cloruro de metileno, cloroformo y una mezcla de los mismos, preferentemente una mezcla de etanol y cloruro de metileno.

10 El disolvente orgánico puede ser eliminado por evaporación rápida de disolventes, secado por pulverización, secado por rodillos, precipitación de disolvente o liofilización, entre los que es preferible el secado por pulverización, dado que el camsilato de amlodipina amorfo resultante es termodinámicamente estable. De modo más preferente, se puede utilizar un sistema de secado por pulverización en ciclo cerrado que puede reciclar el medio de secado en términos de seguridad y eficiencia económica del procedimiento.

15 En el secado por pulverización, un gas inerte, tal como argón, nitrógeno y dióxido de carbono o aire puede ser utilizado como gas de secado. Las temperaturas de entrada y salida del mismo pueden depender del punto de ebullición del disolvente utilizado. Por ejemplo, la temperatura de entrada puede variar entre 50 y 140°C, preferentemente entre 60 y 125°C, y la temperatura de salida puede variar entre 45 y 100°C, preferentemente entre 50 y 80°C. Utilizando condiciones de secado por pulverización apropiadas, se puede formar un producto que tiene un tamaño de partículas uniforme.

20 En el secado por pulverización o por rodillos se utiliza, preferentemente, un disolvente que tiene un punto de ebullición (p.e) inferior al punto de coagulación del producto de la invención. Cuando se lleva a cabo el secado a presión atmosférica, se puede utilizar preferentemente un disolvente que tiene un punto de ebullición de 80°C o menor. Si el secado es llevado a cabo a presión reducida, se puede utilizar un disolvente que tiene un punto de ebullición superior a 80°C.

25 En la precipitación de disolvente, se puede disolver camsilato de amlodipina cristalino en un disolvente orgánico adecuado, seguido de la adición de un disolvente no polar en una cantidad adecuada al mismo, para inducir la precipitación del producto de la invención. Entre los disolventes no polares preferentes utilizados en la precipitación se incluyen éteres tales como isopropileter, o hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno. El disolvente no polar debe ser, por lo menos parcialmente, miscible con el disolvente orgánico adecuado. Un ejemplo
30 representativo de la combinación de disolvente es diclorometano/metanol/isopropileter. El sólido precipitado es sometido preferentemente a filtrado rápido y secado, para evitar la formación de cristales. Asimismo, se puede utilizar un gas portador, tal como aire, para generar burbujas en solución.

Asimismo, la precipitación de disolvente puede ser aplicada directamente a la mezcla de reacción obtenida después de la formación de camsilato de amlodipina cristalino.

35 Por su parte, el secado por congelación puede ser llevado a cabo a una temperatura adecuada, dependiendo del punto de congelación del disolvente utilizado, por ejemplo, unos 12°C cuando se utiliza dioxano como disolvente.

El camsilato de amlodipina cristalino utilizado para la presente invención se puede fabricar de acuerdo con el procedimiento que se da a conocer en el documento WO 02/079158 A1.

40 La presente invención da a conocer asimismo un compuesto amorfo de camsilato de amlodipina, preparado por disolución de camsilato de amlodipina cristalino, tensoactivos, portadores inorgánicos insolubles en agua u otros aditivos en un disolvente orgánico apropiado, y eliminando el disolvente de la solución resultante.

Además, la presente invención da a conocer además una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares que comprende el camsilato de amlodipina amorfo de la invención como ingrediente activo y excipientes, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

45 La composición farmacéutica de la presente invención puede ser formulada de acuerdo con cualquiera de los procedimientos convencionales. La formulación puede adoptar forma de tabletas, pastillas, polvos, bolsas, elixir, suspensión, emulsión, solución, jarabe, aerosol, cápsulas de gelatina blanda o dura, solución estéril inyectable o polvo envasado estéril.

50 Se incluyen entre los portadores excipientes y diluyentes adecuados, los almidones, sacarosa, lactosa, dextrosa, gelatina, sorbitol, manitol, silicato cálcico, celulosa, metil celulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, agua, metilhidroxibenzoatos, propilhidroxibenzoatos, talco, estearato magnésico y aceite mineral. Las formulaciones

pueden incluir además materiales de carga, agentes anti-aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, agentes humectantes, agentes de sabor, emulsificantes, conservantes y similares. Las composiciones de la invención se pueden formular a efectos de facilitar una liberación rápida, mantenida o retardada del ingrediente activo después de su administración a un mamífero, utilizando cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica.

- 5 La composición farmacéutica de la presente invención puede ser administrada a través de diversas rutas que comprende la ruta oral, transdérmica, subcutánea, intravenosa e intramuscular. En el caso de seres humanos, una dosis diaria típica del camsilato de amlodipina puede variar desde aproximadamente 1,0 a 10,0 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 5,0 a 8,0 mg/kg de peso corporal, y se puede administrar en una dosis única o en dosis divididas.
- 10 No obstante, se debe comprender que la cantidad de ingrediente activo realmente administrado se debe determinar a la luz de varios factores relevantes, incluyendo la enfermedad a tratar, la ruta escogida para la administración, edad, sexo y peso corporal del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente y, por lo tanto, la dosis antes indicada no se debe considerar que limite el alcance de la invención en modo alguno.
- 15 La presente invención se describirá de manera más detallada haciendo referencia a ejemplos. No obstante, se debe comprender que la presente invención no queda restringida a los ejemplos específicos.

Ejemplo

Preparación 1: Preparación de camsilato de amlodipina cristalino

- 20 12,25 g (0,03 mol) de amlodipina (Hanmi Pharm. Co. Ltd.) fueron disueltos en 50 ml de metanol, enfriados a 10°C, y se añadió gradualmente una solución de 7,8 g (0,336 mol) de ácido (1S)-(+)-10-camforsulfónico (Aldrich) en 19,5 ml de metanol. Después, la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, el sólido formado fue filtrado, lavado con 25 ml de metanol y secado obteniendo 16,7 g (rendimiento: 86,8%) del compuesto del título en forma de cristales de color blanco.

Preparación de camsilato de amlodipina amorfo

Ejemplo 1

- 25 7,841 mg de camsilato de amlodipina cristalino obtenidos de la preparación 1, fueron disueltos en una solución mixta de etanol/cloruro de metileno (20/80 (peso/peso)) a una concentración de unos 100 mg/ml. La solución resultante fue sometida a secado por pulverización en las condiciones indicadas a continuación, seguido de secado a 60°C durante 1 hora y almacenamiento en un contenedor que contiene gel de sílice como secante para obtener camsilato de amlodipina amorfo y seco:
- 30 < Condiciones de Secado por Pulverización >
- 1) Secador por pulverización: secador Buchi Minispray B-191
 - 2) Temperaturas de entrada y salida: 80°C y 52°C, respectivamente,
 - 3) Caudal de aire: 500 NI/h, y
 - 4) Bombeo: 12% (unos 120 ml de pulverización por hora)

- 35 Preparación del compuesto de camsilato de amlodipina amorfo

Ejemplo 2

Se repitió el procedimiento del ejemplo 1, excepto que se utilizaron 1,159 mg de sílice anhidro conjuntamente con 7,841 mg de camsilato de amlodipina cristalino, obteniendo el compuesto de camsilato de amlodipina amorfo seco.

Ejemplo 3

- 40 Se repitió el procedimiento del ejemplo 1, excepto que se utilizaron 1,159 mg de Tween 80 conjuntamente con 7,841 mg de camsilato de amlodipina cristalino, obteniendo el compuesto de camsilato de amlodipina amorfo seco.

Ejemplo 4

Se repitió el procedimiento del ejemplo 1, excepto que se utilizaron 1,159 mg de Tween 80 y 1,000 mg de sílice anhidro conjuntamente con 7,841 mg de camsilato de amlodipina cristalino, obteniendo el compuesto de camsilato de amlodipina amorfo seco.

Ejemplo 5

5 Se repitió el procedimiento del ejemplo 1, excepto que se utilizaron 2,159 mg de hidroxipropilmetilcelulosa conjuntamente con 7,841 mg de camsilato de amlodipina cristalino, obteniendo el compuesto de camsilato de amlodipina amorfo seco.

Ejemplo 6

10 Se repitió el procedimiento del ejemplo 1, excepto que se utilizaron 2,159 mg de hidroxipropilmetilcelulosa y 1,000 mg de sílice anhidro conjuntamente con 7,841 mg de camsilato de amlodipina cristalino, obteniendo el compuesto de camsilato de amlodipina amorfo seco.

Ejemplo 7

15 Se repitió el procedimiento del ejemplo 1, excepto que se utilizaron 1,159 mg de Tween 80 y 2,000 mg de hidroxipropilmetilcelulosa y 1,000 mg de sílice anhidro conjuntamente con 7,841 mg de camsilato de amlodipina cristalino, obteniendo el compuesto de camsilato de amlodipina amorfo seco.

Ejemplo 8

Se repitió el procedimiento del ejemplo 1, excepto que se utilizaron 2,159 mg de celulosa microcristalina, conjuntamente con 7,841 mg de camsilato de amlodipina cristalino, obteniendo el compuesto de camsilato de amlodipina amorfo seco.

Ejemplo 9

Se repitió el procedimiento del ejemplo 1, excepto que se utilizaron 2,159 mg de celulosa microcristalina, 1,000 mg de Tween 80 y 1,000 de sílice anhidro, conjuntamente con 7,841 mg de camsilato de amlodipina cristalino, obteniendo el compuesto de camsilato de amlodipina amorfo seco.

Preparación de tabletas que contienen camsilato de amlodipina amorfo

Ejemplo 10

7,841 mg de camsilato de amlodipina amorfo seco obtenidos en el ejemplo 1, 119,159 mg de celulosa microcristalina, 63 mg de fosfato cálcico, 6 mg de glicolato sódico de almidón y 2 mg de estearato magnésico fueron mezclados, y la mezcla resultante fue prensada formando tabletas utilizando maquinaria convencional de fabricación de tabletas.

Ejemplo 11

Se repitió el procedimiento del ejemplo 10, excepto que se utilizaron adicionalmente 40 mg de Tween 80.

Ejemplo Experimental 1: Análisis por Difracción por rayos X y por Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC)

35 Se analizaron el camsilato de amlodipina cristalino obtenido en la preparación 1 y el camsilato de amlodipina amorfo de la invención obtenido en el ejemplo 1 con un difractómetro de rayos X y DSC. Los resultados se muestran en las figuras 1 a 4.

De las figuras 1 y 2, que muestran exploraciones por difracción de rayos X del camsilato de amlodipina cristalino y del camsilato de amlodipina de la invención, se puede apreciar que el camsilato de amlodipina es amorfo.

40 De modo general, un material amorfo tiene picos de absorción a baja temperatura debido a la inestabilidad, pero tal como se puede apreciar en las figuras 3 y 4, la temperatura del pico de absorción del camsilato de amlodipina amorfo de la invención es similar al del camsilato de amlodipina cristalino. Es decir, el camsilato de amlodipina amorfo de la invención tiene suficiente estabilidad termodinámica.

Ejemplo Experimental 2: Prueba de solubilidad

5 Una sal de amlodipina tiene, preferentemente, una solubilidad en agua de más de 1 mg/ml a un pH de 1 a 7,5, particularmente al valor del pH de la sangre de 7,4. De acuerdo con ello, los pH de solubilidad y de saturación de los camsilatos de amlodipina amorfos preparados en el ejemplo 1 se midió y se comparó con los del besilato de amlodipina (Publicación de Patente Coreana No. 1225-2228) y el camsilato de amlodipina cristalino obtenido en la preparación 1 (WO 02/079158 A1). La medición fue llevada a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en la Farmacopea Coreana (Ministerio Coreano de Salud y Bienestar, Principios generales de suministros médicos, Vol. 1, párrafo 29, 7a revisión) que comprende las etapas de disolver cada compuesto en agua destilada hasta la saturación, analizar la solución saturada por cromatografía líquida y medir la cantidad disuelta de cada compuesto basándose en la cantidad de amlodipina. Los resultados se muestran en la tabla 1.

10 Tabla 1

Sal	Solubilidad (mg/ml)	Saturación pH
Besilato de amlodipina cristalino	2,35	6,2
Camsilato de amlodipina cristalino	1,42	6,2
Camsilato de amlodipina amorfo	6,59	6,2

Tal como se muestra en la tabla 1, la solubilidad del camsilato de amlodipina amorfo de la invención es de 3 a 5 veces superior al del besilato de amlodipina cristalino y al camsilato de amlodipina cristalino al mismo pH de saturación.

15 **Ejemplo Experimental 3: Prueba de Estabilidad**

20 Una tableta o cápsula debe ser estable en estado sólido. De acuerdo con ello, se midió la estabilidad dependiente del tiempo de la tableta obtenida en el ejemplo 10, en comparación con la de una tableta de besilato de amlodipina amorfo. De manera específica, cada una de las tabletas fue almacenada en condiciones de envejecimiento acelerado (una temperatura de $40 \pm 2^\circ\text{C}$ y humedad relativa de $75 \pm 5\%$), y después de 2 y 4 meses, la cantidad restante de amlodipina activa fue determinada por cromatografía líquida. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Tableta de prueba	Inicial	2 meses	4 meses
Tableta de camsilato de amlodipina amorfo	100,3 \pm 0,9%	99,0 \pm 0,7%	98,0 \pm 1,3%
Tableta de besilato de amlodipina amorfo	102,7 \pm 1,3%	92,7 \pm 1,8%	

25 Tal como se ha mostrado en la tabla 2, la tableta de besilato de amlodipina amorfo sufrió aproximadamente 10% de degradación durante 2 meses, mientras que la tableta de camsilato de amlodipina amorfo de la invención fue estable.

Aunque la invención ha sido descrita con respecto a realizaciones específicas, se debe reconocer que diversas modificaciones y cambios pueden ser hechos en la invención por los expertos en la materia, que también estarán comprendidos dentro del alcance de la invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Camsilato de amlodipina amorfo, preparado por disolución de camsilato de amlodipina cristalino en un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo que comprende acetona, metanol, etanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, acetato de metilo, acetato de etilo, cloruro de metileno, cloroformo y una mezcla de los mismos, y eliminando el disolvente de la solución resultante.
2. Compuesto farmacéutico para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular, que comprende el camsilato de amlodipina amorfo de la reivindicación 1 como ingrediente activo y un portador farmacéuticamente aceptable.

FIG. 1

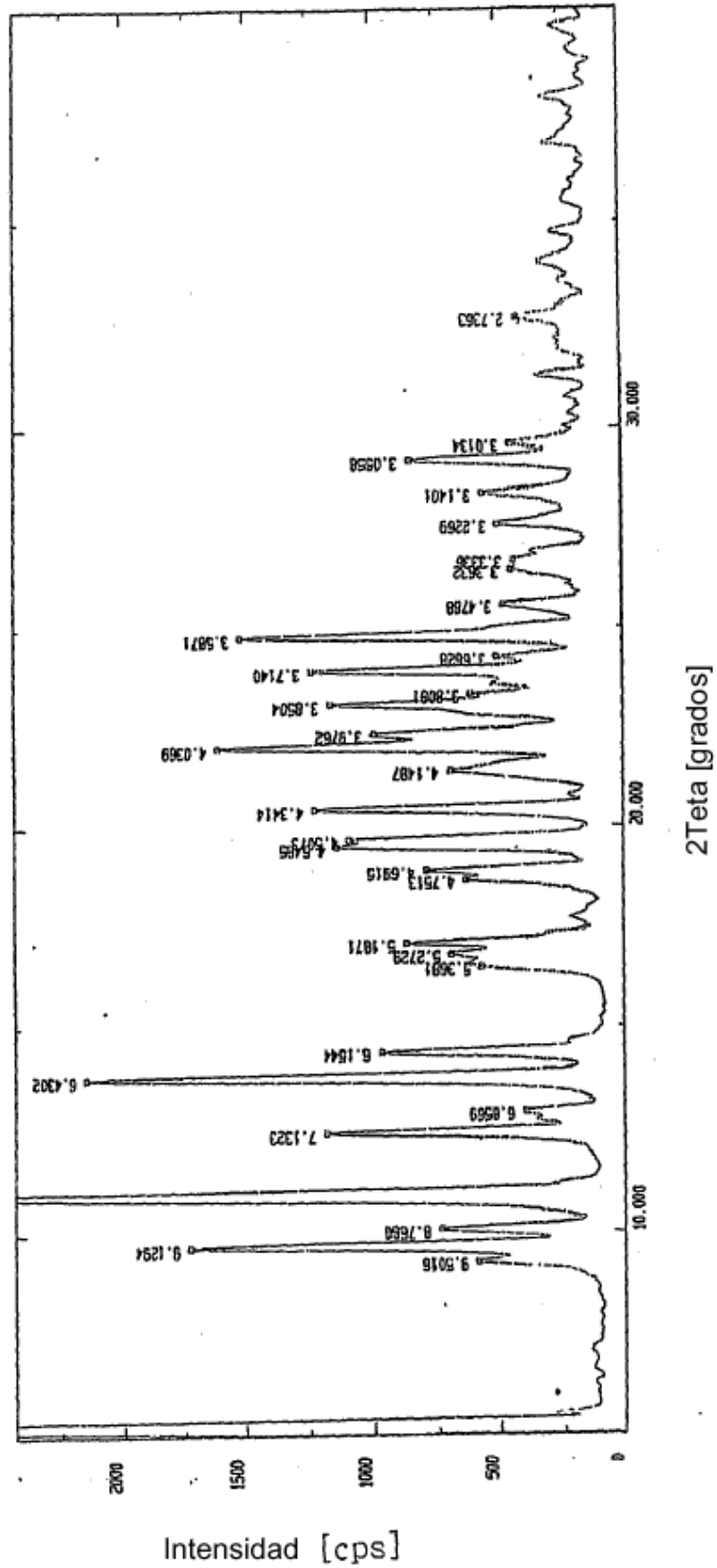


FIG. 2

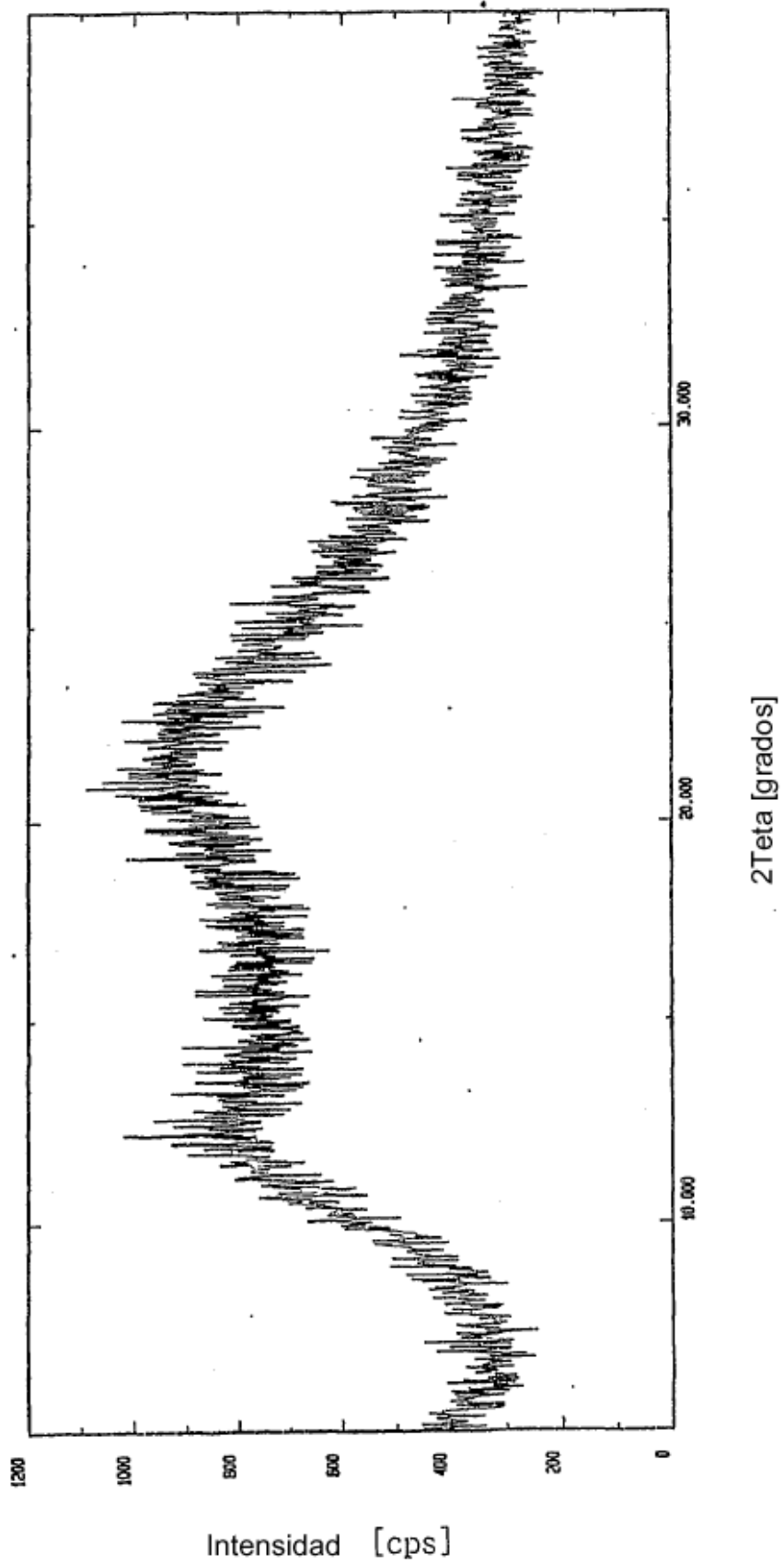


FIG. 3

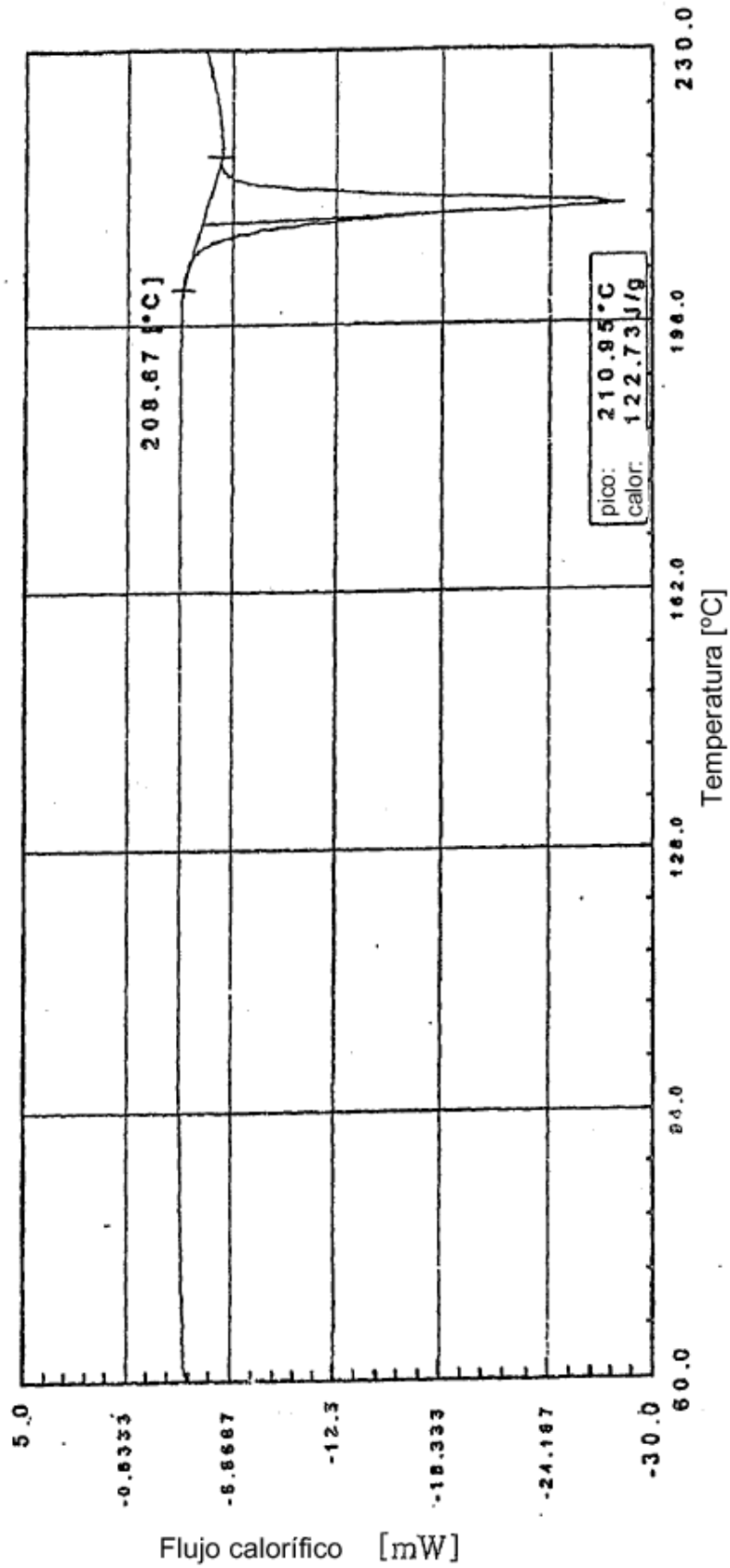


FIG. 4

