

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 772**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2009 E 09744401 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 2350082**

54 Título: **Sal de colina y trometamina de licofelona**

30 Prioridad:

31.10.2008 EP 08168127

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

28.04.2015

73 Titular/es:

**C-A-I-R BIOSCIENCES GMBH (100.0%)
Paul-Ehrlich-Strasse 15
72076 Tübingen, DE**

72 Inventor/es:

**ALBRECHT, WOLFGANG;
STRIEGEL, HANS-GÜNTER y
LAUFER, STEFAN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 534 772 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).

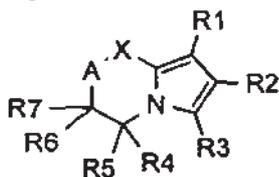
DESCRIPCIÓN

Sal de colina y trometamina de licofelona

- 5 La presente invención se refiere a sales de adición de base de Licofelona, a un procedimiento para su preparación, una preparación farmacéutica que contiene tales sales y su uso.

La Licofelona es una designación INN de un prometededor inhibidor de ciclooxigenasa y 5-lipoxigenasa el cual es adecuado para el tratamiento de enfermedades reumatoides y para el tratamiento preventivo de trastornos inducidos por alergia, respecto a lo cual véase, por ejemplo, *Drugs of the Future* 1995, 20 (10):1007-1009. Además, la Licofelona tiene propiedades condroprotectoras (WO-A 03/020267), gastroprotectoras (WO-A 03/097041) y antineoplásicas (WO-A 08/012110).

15 Ninguna de las referencias describe una sal de Licofelona. Se menciona simplemente que los compuestos de pirrol en forma de anillo representados por la fórmula general



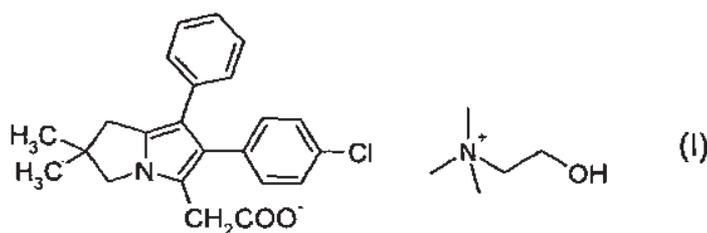
20 pueden formar sales de adición de base, por ejemplo, sales con bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio o de potasio o con bases orgánicas tales como mono-, di- o trietanolamina y similares.

La solubilidad de Licofelona y, por lo tanto, su biodisponibilidad es más bien baja. Además, la Licofelona experimenta degradación cuando se almacena a temperaturas elevadas durante varias semanas.

25 La presente invención se basa en el objetivo de proporcionar una forma adicional de Licofelona la cual sea mejorada en relación con su solubilidad. Un objetivo adicional es proporcionar una forma de Licofelona la cual también esté mejorada en relación a la estabilidad.

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que estos objetivos se consiguen por la sal de colina de Licofelona.

30 Por lo tanto, la presente invención se refiere a sales de colina y de ácido 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-5-ilacético de fórmula I



35 Breve descripción de las figuras

Se muestra lo siguiente:

40 La figura 1 es el difractograma de rayos X en polvo de (A) la sal de colina preparada en el ejemplo 1A y (B) la sal de colina preparada en el ejemplo 1B;

La figura 2 es el espectro IR de la sal de colina preparada en el ejemplo 1B;

y

45 La figura 5 es la suma de impurezas conocidas y desconocidas de Licofelona, sal de colina de Licofelona (preparada en el ejemplo 1B) y sal de trometamina de Licofelona (preparada en el ejemplo 2) después de almacenamiento a temperaturas elevadas durante (A) 4 semanas y (B) 8 semanas.

50 Las sales de colina de la invención se pueden caracterizar por su diagrama de difracción de rayos X (difractograma en polvo). De acuerdo con una realización, la invención se refiere a dos formas cristalinas a) y b) de la sal de colina cuyos diagramas de difracción de rayos X tienen los siguientes valores característicos $2\theta (\pm 0,2)$ determinados con

un difractómetro de rayos X en polvo Bruker-AXS D8 Advance (Bruker-AXS, Karlsruhe, Alemania), utilizando radiación $\text{CuK}\alpha 1$ monocromática y un detector Vantac (valores en $^{\circ} 2\theta (\pm 0,2)$):

- 5 a) 8,7, 12,3, 13,8, 14,2, 14,5, 15,5, 18,6, 21,5; o
b) 9,0, 9,4, 12,5, 15,4, 16,2, 17,1, 20,0, 20,3, 21,6.

De acuerdo con una realización particular, la invención se refiere a una sal de colina que tiene el diagrama de difracción de rayos X que se muestra en la figura 1A o la figura 1B.

- 10 Las sales de colina de la invención también se pueden caracterizar por su espectro IR. De acuerdo con una realización, la invención se refiere a una sal de colina que tiene un pico en el espectro IR a $1580 \pm 0,5$ y un pico a $1358 \pm 0,5 \text{ cm}^{-1}$. De acuerdo con una realización particular, la invención se refiere a una sal de colina que tiene el espectro IR que se muestra en la figura 2.

- 15 Las sales de colina se pueden producir al disolver Licofelona en etanolamina a 50°C agregando una solución de colina en metanol a la Licofelona disuelta mientras se calienta a 65°C , evaporando una parte del solvente mientras se permite que la mezcla se enfríe, agregando dietiléter y recuperando el precipitado.

- 20 De manera alternativa se pueden producir sales de colina al disolver Licofelona en etanol anhidro a 75°C , agregando una solución de colina en agua a la Licofelona disuelta mientras se mantiene la temperatura a 75°C , agitando hasta reflujo, permitiendo que la mezcla se enfríe a 35°C , agregando una primera porción de dietiléter en 15 minutos mientras se mantiene la temperatura a 35°C , agregar una segunda porción de dietiléter en 30 minutos mientras se mantiene la temperatura a 35°C , enfriando la suspensión durante 2 h a 23°C , agitando a esta temperatura durante aproximadamente 15 h, enfriando adicionalmente la suspensión en 2 h a -13°C , agitando a esta temperatura durante aproximadamente 2 h y recuperando el precipitado.

- 25 Las sales de colina de la invención muestran una solubilidad mejorada cuando se comparan con el ácido libre y también con las sales de trometamina. Las sales de colina de Licofelona son más estables que el ácido libre cuando se almacenan a temperaturas moderadamente elevadas durante varias semanas.

- 30 Las sales de Licofelona de la invención han demostrado ser potentes inhibidores de ciclooxigenasa y/o lipooxigenasa. Es notable para un efecto analgésico fuerte y para un efecto inhibidor similar sobre las enzimas ciclooxigenasa (CO) y lipooxigenasa (LO) (CI_{50} de LO/ CI_{50} de CO ~ 1). Por lo tanto, se pueden utilizar en el tratamiento de trastornos asociados con un cambio en el metabolismo de ácido araquidónico. Debe hacerse
35 mención particular a las enfermedades reumatoides y la prevención de trastornos inducidos por alergia. Las sales de Licofelona de la invención, por lo tanto, representan un agente eficaz antiinflamatorio, analgésico, antipirético y antialérgico y tienen actividad antibroncoconstrictora y adicionalmente se pueden utilizar en la profilaxis de trombosis y en la profilaxis de choque anafiláctico y septicémico y para el tratamiento de trastornos dermatológicos tales como psoriasis, urticaria, exantemas agudos y crónicos de origen alérgico y no alérgico. Además, se puede utilizar para el
40 tratamiento de hipercolesterolemia.

- Las sales de Licofelona de la invención se pueden administrar ya sea como un ingrediente activo terapéutico único o como una mezcla con otros ingredientes activos terapéuticos. Se pueden administrar tal cual, pero generalmente se administran en forma de una composición farmacéutica, es decir, como una mezcla del ingrediente activo con uno o
45 más excipientes farmacéuticamente aceptables, especialmente portadores, diluyentes y/o aditivos. El compuesto o la composición se pueden administrar, por ejemplo, por vía enteral, por ejemplo oral o rectalmente o parenteralmente, por ejemplo por vía subcutánea, intravenosa o intramuscular pero preferiblemente se administra en formas de dosificación oral.

- 50 La naturaleza de la composición farmacéutica y del portador farmacéutico del diluyente depende del modo de administración deseado. Las composiciones orales pueden estar en forma, por ejemplo, de comprimidos o cápsulas y pueden comprender excipientes convencionales tales como aglutinantes (por ejemplo jarabe, goma acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona), materiales de relleno (por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina), lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o dióxido de silicio), desintegrantes (por ejemplo almidón) o agentes humectantes (por ejemplo laurilsulfato de sodio). Los productos líquidos orales pueden estar en forma de suspensiones acuosas u oleosas, suspensiones,
55 emulsiones, jarabes, elixires o aspersiones, etc., o pueden estar en forma de polvos secos para reconstitución con agua u otro portador adecuado. Tales productos líquidos pueden comprender aditivos convencionales, por ejemplo agentes que mejoran la suspensión, saborizantes, diluyentes o emulsificantes. Las soluciones o suspensiones con portadores farmacéuticos convencionales se pueden utilizar para administración parenteral.

- 60 Las sales de Licofelona de la presente invención son particularmente adecuadas para preparar soluciones de Licofelona para administración parenteral. Por ejemplo, las sales se pueden proporcionar como un polvo el cual se disuelve en un solvente adecuado antes de su administración. Los solventes adecuados son bien conocidos en el ámbito e incluyen, por ejemplo, solución salina $0,9\%$ con etanol 10% . De manera adicional, la solución puede contener agentes auxiliares adicionales tales como aquellos usados habitualmente para formulaciones parenterales,

por ejemplo, alcoholes de azúcares y similares.

5 El tratamiento con Licofelona se lleva a cabo al administrar una cantidad eficaz de Licofelona, habitualmente formulada de acuerdo con la práctica farmacéutica al individuo que va a ser tratado, preferiblemente un mamífero, en particular un humano. Que el tratamiento esté indicado y la forma en la cual se lleve a cabo, dependen del caso individual y se somete al criterio del médico (diagnóstico) el cual toma en consideración los signos, síntomas y/o disfunciones presentes así como el riesgo de desarrollar signos, síntomas y/o disfunciones particulares y factores adicionales.

10 El tratamiento habitualmente se lleva a cabo por una administración única o administración diaria múltiple opcionalmente junto, o de manera alternativa con otros ingredientes activos o productos que contienen ingredientes activos de manera que se suministra una dosis diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg y en particular de 10 mg a aproximadamente 1000 mg al individuo que va a ser tratado.

15 Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitarla.

20 Los difractogramas de polvo de rayos X se registraron en un difractómetro de rayos X de polvo Bruker-axs D8 Advance (Bruker-AXS, Karlsruhe, Alemania). El sujetador de la muestra se hace girar en un plano paralelo a su superficie a 20 rpm durante la medición. Las condiciones de medición son las siguientes: radiación: fuente de Cu K α 40 kV/40 mA, ranura de divergencia 0,6 mm, ranura de antidispersión 5,59 mm, ranura detectora 10,28 mm, ángulo de inicio 2°, ángulo final 55°, etapa 0,016°, 2 θ . Los datos sin tratar se evalúan utilizando el programa EVA (Bruker-AXS, Karlsruhe, Alemania).

25 Los espectros IR se registraron en un equipo Thermo Nicolet's Avatar 330 FT-IR equipado con una unidad de rendimiento inteligente Diamond ATR para mediciones directas (modo de medición: intervalo 4000,0-500,0 cm⁻¹, límite de detección (absoluto) 0,075; sensibilidad 50).

Ejemplo 1

30 A. Preparación de la sal de colina del ácido 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-ilacético

35 Se disuelven 0,25 moles (94,97 g) de Licofelona en 1,050 ml de etanol a 50 °C. Se agregan 74,02 ml de una solución 45 % de alcohol en metanol (que corresponde a 0,2625 moles de colina) y la mezcla se calienta a 65 °C y se mantiene a esta temperatura durante 30 min. Posteriormente, se retira el baño de aceite y se retiran por evaporación aproximadamente 950 ml de solvente, se agregan 500 ml de dietiléter y se filtra el precipitado blanco, se lava con 200 ml de dietiléter y se seca a 30 °C al vacío.
Rendimiento: 97,9 g (=81 %), pureza química (CLAR): 99,7 % (contenido de agua: 2,2 %)

40 En la figura 1A se muestra un diagrama de difracción de rayos X de la sal de colina.

B. Preparación de la sal de colina del ácido 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-ilacético

45 Se suspende Licofelona (2,45 kg) en etanol (6,6 l). La suspensión se calienta a 75 °C, se introduce colina acuosa 50 % (1,65 kg) manteniendo la temperatura a 75 °C y la línea se enjuaga con 3,2 l de etanol. La solución resultante se agita a reflujo (77 °C) durante 30 min, se filtra en un filtro de cartucho de 0,3 μ m y el filtro se enjuaga con etanol tibio (2,5 l). La solución se enfría a 35 °C y se agrega dietiléter (19,3 l) en 15 min manteniendo la temperatura a 35 °C. Se agrega dietiléter (30,9 l) en 30 min manteniendo la temperatura a 35 °C. La suspensión se enfría durante 2 h a 23 °C, se agita a esta temperatura durante aproximadamente 15 h, se enfría adicionalmente a -13 °C en 1 h y se agita a esta temperatura durante 2 h. El producto se centrifuga y la torta se lava con dietiléter frío (7,7 l). La torta fría se seca a aproximadamente 30 °C durante 72 h.
50 Rendimiento: 2,7 kg (=87 %), pureza química (CLAP): 99,84 % (contenido de agua: 3,5 %)

55 El diagrama de difracción de rayos X y el espectro IR de la sal de colina se muestran en la figura 1B y 2, respectivamente.

Ejemplo 2 (ejemplo de referencia)

Preparación de la sal de trometamina del ácido 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-ilacético

60 Se suspende Licofelona (2,25 kg) en etanol (59,2 l). La suspensión se calienta a 47 °C hasta disolución. Se introduce trometamol (0,79 kg) manteniendo la temperatura a 47 °C y la suspensión resultante se agita a 47 °C durante 1 h. Se agrega diisopropiléter (14,8 l) durante 15 min manteniendo la temperatura a 47 °C. La suspensión se enfría durante 3 h a 27 °C, se agita a esta temperatura durante aproximadamente 1 h, se enfría adicionalmente a -13 °C en 1 h y se agita a esta temperatura durante 2 h. El producto se centrifuga y la torta se lava con diisopropiléter (7,1 l) frío. La torta fría se seca a aproximadamente 80 °C durante 15 h.
65 Rendimiento: 2,73 kg (= 92 %), pureza química (CLAP): > 99,9 % (contenido de agua: 0,1 %)

Ejemplo 3

Composición farmacéutica que comprende la sal de colina del ácido 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-ilacético

- 5 Se preparan de una manera convencional comprimidos que contienen los siguientes ingredientes.
 127,2 mg de sal de colina de Licofelona (que corresponde a 100 mg de ácido libre de Licofelona)
 20 mg de carboximetilcelulosa de sodio
 90 mg de celulosa microcristalina
- 10 116 mg de Sepistab
 16 mg de Kollidon
 5 mg de talco
 3 mg de estearato de magnesio.
- 15 Se preparan de una manera convencional comprimidos que contienen los siguientes ingredientes.
 63,6 mg de sal de colina de Licofelona (que corresponde a 50 mg de ácido libre de Licofelona)
 8 mg de Kollidon VA 64
 120 mg de Pharmaburst
 25 mg de Kollidon CL
- 20 290 mg de manitol
 5 mg de estearato de magnesio

Ejemplo 4

- 25 Solubilidad de la sal de colina del ácido 6-(4- clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-ilacético y la sal trometaminica del ácido 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-ilacético en comparación con el ácido 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-ilacético.

4.1. Solubilidad en 2-pirrolidona

- 30 Se suspenden aproximadamente 500 mg de Licofelona (ácido libre) o la sal correspondiente (ejemplos 1A y 2) en 1 ml de 2-pirrolidona y se mezclan durante 30 min. Se mantiene la temperatura a 25 °C. Después de centrifugación la concentración de Licofelona en el sobrenadante se determina por CLAP con detección UV. Los resultados se resumen en la tabla 1.

35

Tabla 1:

compuesto	solubilidad [mg/ml]
Licofelona (ácido libre)	47
sal de trometamina de Licofelona	66
sal de colina de Licofelona	274

4.2 Solubilidad de fluido intestinal simulado en estado de ayuno (FaSSIF)

- 40 Se prepara FaSSIF de acuerdo con la literatura (por ejemplo Marques M, Dissolution Technologies, mayo 2004). Se prepara un blanco de FaSSIF al disolver 1,74 g de pellas de NaOH, 19,77 g de Na₂HPO₄-H₂O y 30,93 g de NaCl en 5 l de agua. Se ajusta el valor de pH a 6,5 utilizando NaOH 1 N. Se prepara el FaSSIF listo para usarse al disolver 3,3 g de taurocolato de sodio en 500 ml de FaSSIF blanco. Después, se agregan 11,8 ml de una solución de 100 mg/ml de lecitina en diclorometano y posteriormente el solvente de diclorometano se separa al vacío a 40 °C.
- 45 Posteriormente, la solución clara se transfiere a un matraz graduado de 2 l y se afora a un volumen con FaSSIF blanco.

- 50 Se realizan estudios de solubilidad con Licofelona (ácido libre), sal trometamónica de Licofelona (ejemplo 2) y sal de colina de Licofelona (ejemplo 1A). Los artículos de prueba se colocan en un vaso de precipitados, se agregan FaSSIF y un agitador magnético y la mezcla se agita utilizando el agitador magnético. Después de 15 min se extraen las muestras, se filtran y el filtrado transparente se analiza por CLAP para determinar la concentración de Licofelona.

La prueba de disolución se realiza en 100 ml de FaSSIF y 30 ml de FaSSIF. Se selecciona un volumen menor con el fin de simular la relación fisiológica entre el medicamento y el volumen de fluido intestinal.

55

compuesto	solubilidad en 100 ml de FaSSIF		solubilidad en 30 ml de FaSSIF	
	peso* [mg]	concentración [mg/ml]	peso* [mg]	concentración [mg/ml]
Licofelona (ácido libre)	51,4	0,007	50,8	0,007

ES 2 534 772 T3

sal de trometaminica de Licofelona	49,7	0,165	50,2	0,149
sal de colina de Licofelona	50,6	0,228	50,3	0,222
*: en relación a Licofelona (ácido libre).				

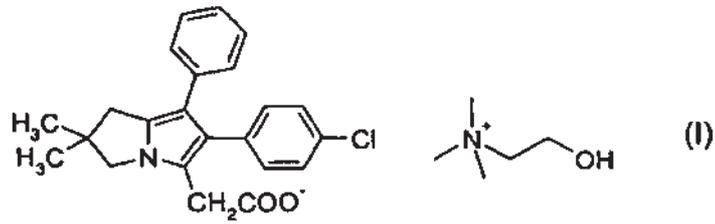
Ejemplo 5

- 5 Estabilidad de la sal de colina del ácido 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-ilacético y la sal de trometamina del ácido 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-ilacético en comparación con el ácido 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-ilacético

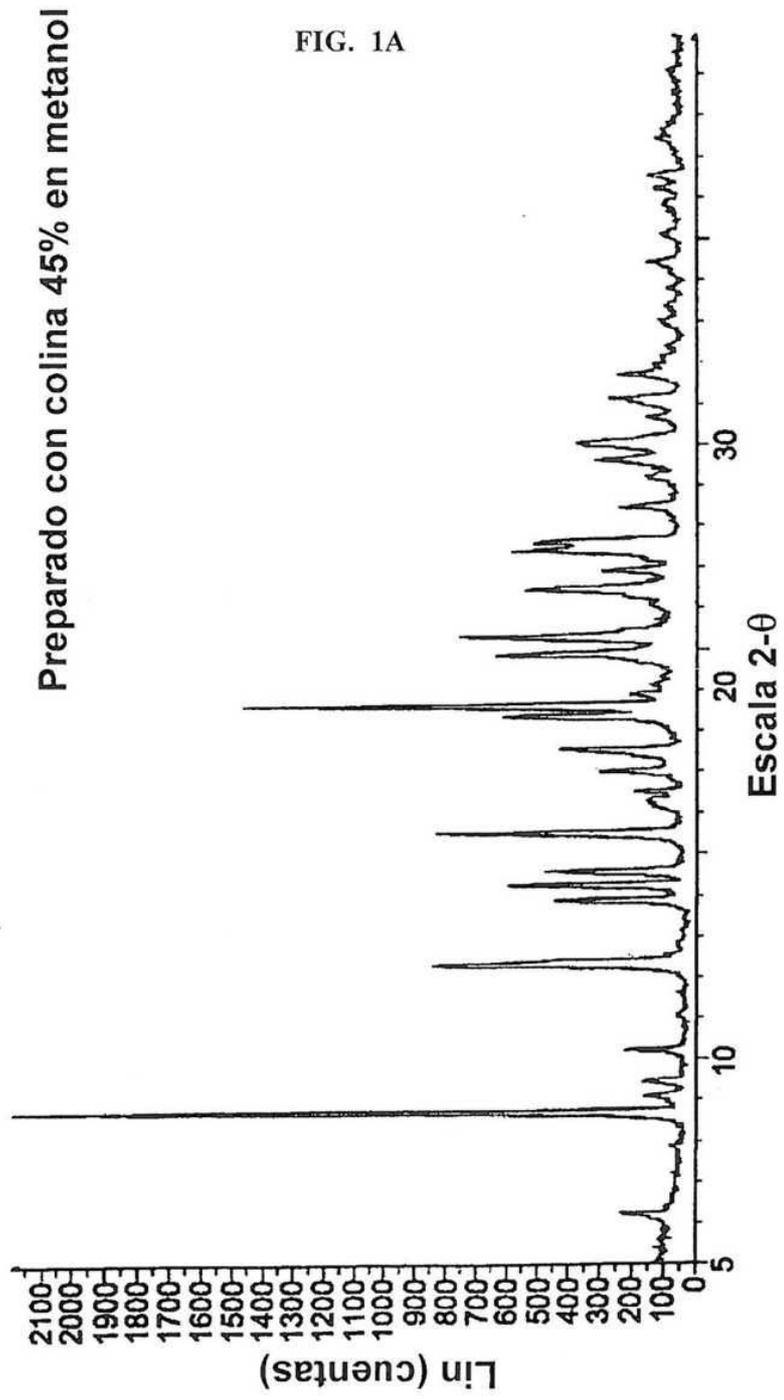
- 10 Las materias sin tratar (a) Licofelona, (b) sal de colina de Licofelona (ejemplo 1A) y (c) sal de trometamina de Licofelona (ejemplo 2) se almacenan en contenedores abiertos a 40, 50, 60 y 70 °C, así como a 40 °C con 75 % de humedad relativa. Las muestras se analizan después de periodos de almacenamiento de 4 y 8 semanas. Se aplica un método validado para cuantificación de las cinco impurezas conocidas así como de impurezas desconocidas. Los resultados se muestran en las figuras 5A y 5A.

REIVINDICACIONES

1. Sal de colina del ácido 6-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-ilacético de fórmula I



- 5
2. Composición farmacéutica que comprende la sal de la reivindicación 1 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 3. Uso de la sal de la reivindicación 1 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad reumatoide.
4. Sal de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una enfermedad reumatoide.



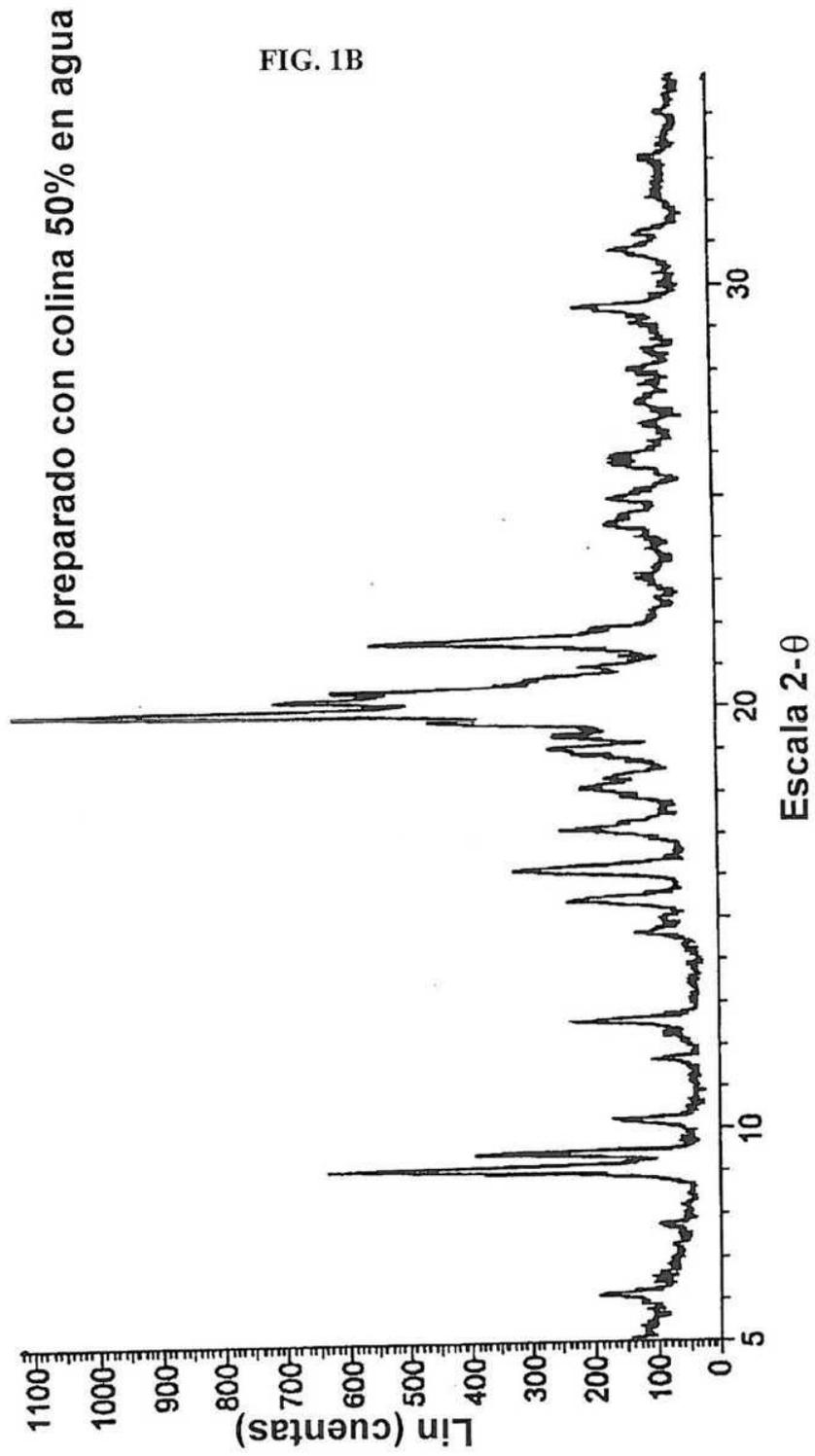


FIG. 2

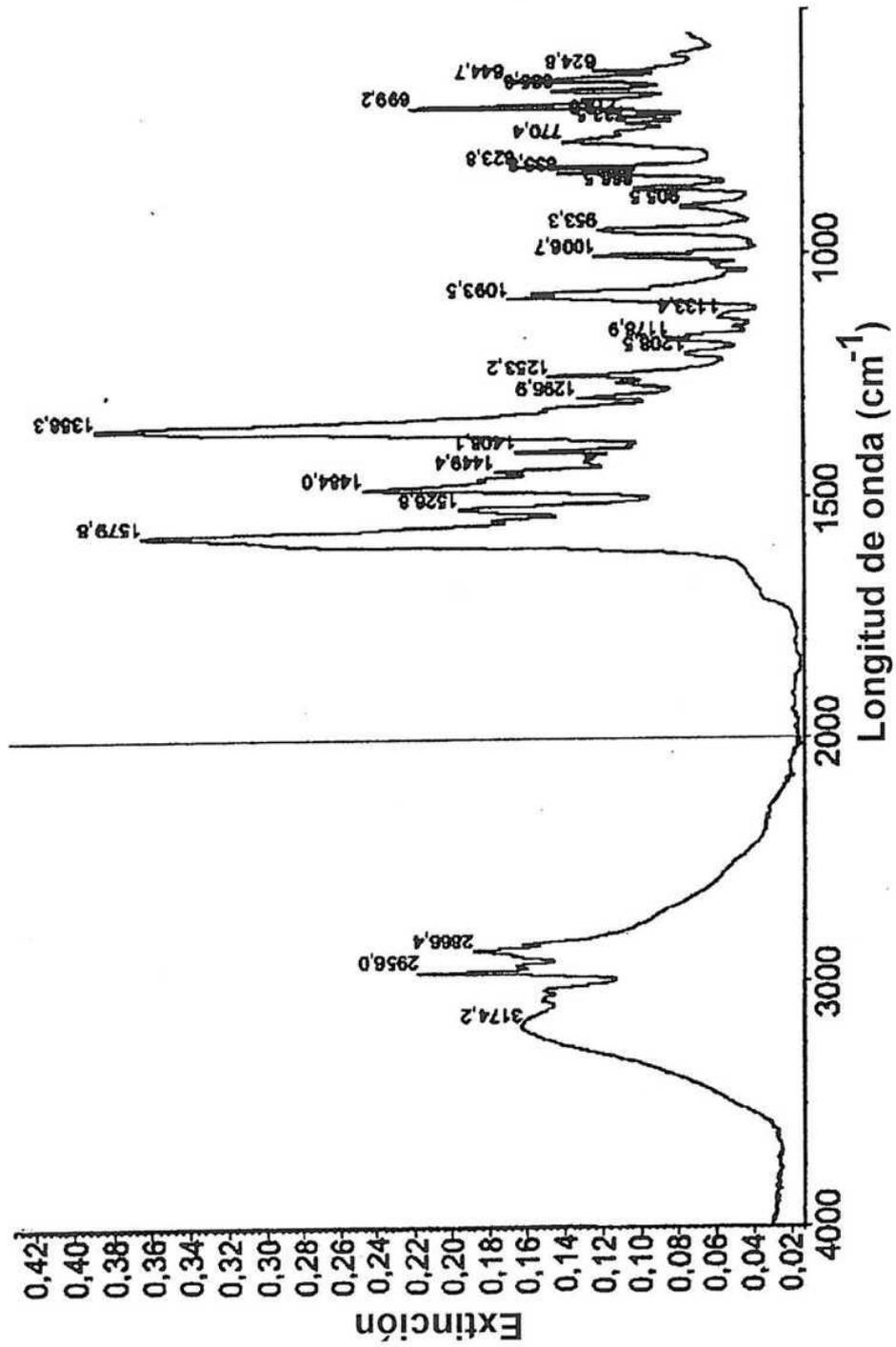


FIG. 5A

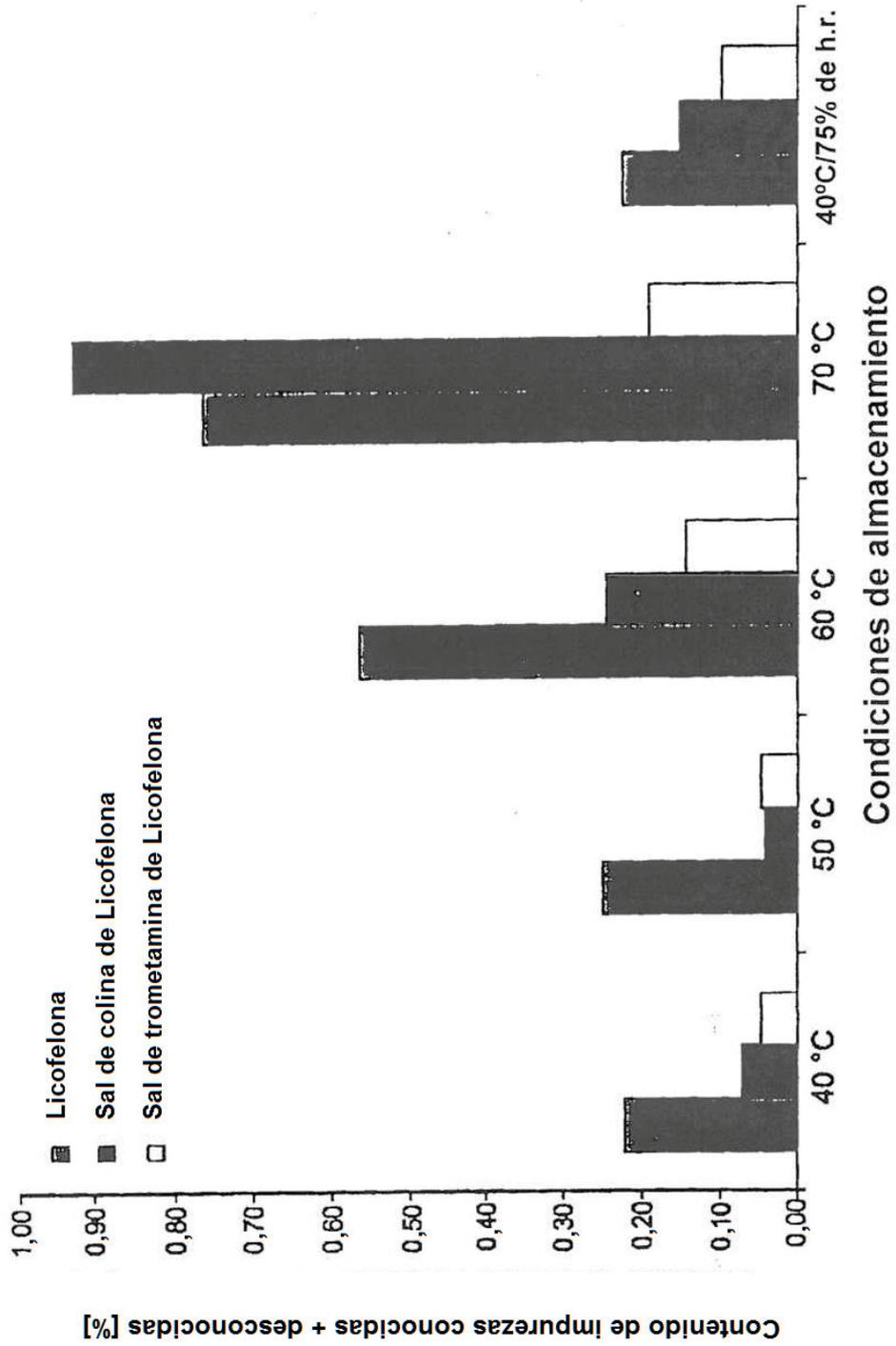


FIG. 5B

