(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 538 103**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/10 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2010 E 10784021 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2440543**

(54) Título: **Método de síntesis mejorado para la síntesis de pirfenidona**

(30) Prioridad:

03.06.2009 US 183588 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.06.2015

(73) Titular/es:

INTERMUNE, INC. (100.0%)
3280 Bayshore Boulevard
Brisbane, CA 94005-1021, US

(72) Inventor/es:

RADHAKRISHNAN, RAMACHADRAN;
CYR, MIKE y
BOUTET, SABINE MARIE-FRANCOISE BRIGITTE

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 538 103 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

Método de síntesis mejorado para la síntesis de pirfenidona

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a métodos para sintetizar pirfenidona. Más específicamente, la presente invención se refiere a un proceso para preparar pirfenidona usando un reactivo de bromobenceno que tiene menos de aproximadamente 0,15 % en peso de dibromobenceno y que usa óxido de cobre(I) como catalizador, en vez de un haluro de cobre (I) o (II).

Antecedentes de la invención

La pirfenidona es una molécula sintética no peptídica con un peso molecular de 185,23 Dalton. Su fórmula química se expresa como $C_{12}H_{11}NO$ y su estructura es conocida. La síntesis de pirfenidona está resuelta. La pirfenidona se produce y está siendo evaluada clínicamente como medicamento antifibrótico de amplio espectro. La pirfenidona tiene propiedades antifibróticas por: reducción de la expresión de TNF-α, reducción de la expresión de PDGF y reducción de la expresión de colágeno. Actualmente se encuentran presentadas varias solicitudes de Producto en fase de investigación clínica (PEI) ante la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Se han iniciado o completado ensayos de Fase II sobre fibrosis pulmonar, glomeruloesclerosis renal y cirrosis hepática. Se han realizado otros ensayos de Fase II utilizando pirfenidona para tratar LA hipertrofia benigna de la próstata, LA cicatrización hipertrófica (queloides) y la artritis reumatoide.

Se sabe que un uso importante de la pirfenidona es proporcionar beneficios terapéuticos a pacientes que padecen trastornos de fibrosis tales como la fibrosis pulmonar asociada al síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS) y la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). La pirfenidona muestra la capacidad farmacológica de prevenir o eliminar el excesivo tejido de cicatrización que aparece en la fibrosis asociada con tejidos lesionados incluyendo los de pulmones, piel, articulaciones, riñones, glándula prostática y del hígado. La investigación básica y clínica publicada y no publicada sugiere que la pirfenidona puede ralentizar o inhibir de manera segura el crecimiento progresivo de las lesiones fibróticas, eliminar lesiones fibróticas preexistentes y prevenir la formación de nuevas lesiones fibróticas debidas a lesiones de tejidos.

Se entiende que un mecanismo mediante el cual la pirfenidona ejerce su efecto terapéutico es por modulación de las acciones de las citoquinas. La pirfenidona es un potente inhibidor de las citoquinas fibrogénicas y del TNF-α. Está bien documentado que la pirfenidona inhibe la excesiva biosíntesis o liberación de diversas citoquinas fibrogénicas, tales como TGF-β1, bFGF, PDGF y EGF. Zhang S et al., Australian New Eng. J. Ophthal., 26:S74-S76 (1998). Los informes experimentales también muestran que la pirfenidona bloquea la síntesis y liberación de cantidades excesivas de TNF-α desde macrófagos y otras células. Cain et al., Int. J. Immunopharm., 20:685-695 (1998).

La pirfenidona ha sido estudiada en ensayos clínicos para su uso en el tratamiento de la FPI. Por lo tanto, existe la necesidad de un esquema de síntesis que proporcione pirfenidona con suficiente pureza como para ser un componente farmacéutico activo (API) y que implique procesos eficientes y económicos. Anteriormente, los lotes de pirfenidona han mostrado tener trazas residuales del disolvente acetato de etilo (por ejemplo, aproximadamente 2 ppm) y butanol.

Sumario

En la presente memoria se divulgan métodos para preparar pirfenidona. Más específicamente, en la presente memoria se divulga un método para sintetizar pirfenidona que comprende mezclar bromobenceno, 5-metil-2-piridona, óxido cuproso, y un disolvente orgánico en condiciones suficientes para formar pirfenidona, en el que el bromobenceno comprende menos de aproximadamente 0,15 % en peso de dibromobenceno. La mezcla se puede llevar a cabo a temperaturas elevadas, por ejemplo, por lo menos a aproximadamente 100 ºC. El disolvente orgánico puede comprender dimetilformamida.

En algunas realizaciones, el método también comprende lavar la pirfenidona con una solución salina. La solución salina puede comprender entre aproximadamente 10 % en peso y aproximadamente 15 % en peso de cloruro de sodio. En diversas realizaciones, el método también comprende extraer la pirfenidona con un disolvente de extracción. El disolvente de extracción puede comprender tolueno.

En diversas realizaciones, el método también comprende mezclar una base con el bromobenceno, 5-metil-2-piridona, óxido cuproso y disolvente orgánico. La base puede ser una base inorgánica. En una realización específica, la base inorgánica comprende un carbonato, y más específicamente, carbonato de potasio.

En algunas realizaciones, el método también comprende cristalizar la pirfenidona en mezcla de disolventes que comprende heptanos y tolueno para obtener pirfenidona purificada. El método también puede comprender recristalizar la pirfenidona purificada disolviendo por lo menos una porción de la pirfenidona purificada en una

solución acuosa ácida a temperatura elevada para formar una solución de pirfenidona; añadir una solución básica a la solución de pirfenidona hasta que el pH sea por lo menos aproximadamente 11; y enfriar la solución básica de pirfenidona hasta una temperatura menor de aproximadamente 20 ºC para obtener la pirfenidona recristalizada. En algunos casos, la temperatura elevada es de por lo menos aproximadamente 40 ºC. En diversos casos, la solución acuosa ácida comprende ácido clorhídrico. En algunos casos, la solución básica comprende hidróxido de sodio. En diversos casos, la solución básica de pirfenidona se enfría hasta una temperatura menor de aproximadamente 10 ºC. En algunos casos, la purificación de la pirfenidona se lleva a cabo en ausencia de acetato de etilo y butanol. En un caso específico, la pirfenidona que se prepara por los métodos que se divulgan en la presente memoria tiene una pureza de por lo menos 98 % en peso o como proporción molar y está esencialmente libre de acetato de etilo y butanol o está totalmente libre de estos, donde esencialmente libre describe un producto donde no se añaden intencionalmente acetato de etilo ni butanol durante los procesos de síntesis, tal como se los describe en la presente memoria. Una composición de pirfenidona esencialmente libre de acetato de etilo y/o butanol puede permitir la presencia de cantidades traza de acetato de etilo y/o butanol que son impurezas de arrastre, por ejemplo pueden estar presentes en los reactivos o las materias primas que se utilizan en un proceso de síntesis tal como el que se describe en la presente memoria. La pirfenidona que se prepara puede tener una pureza de por lo menos 99 %, y más preferiblemente, por lo menos 99,9 % en peso o como proporción molar.

En otro aspecto, en la presente memoria se divulga pirfenidona que tiene menos de aproximadamente 0,1 % en peso o como proporción molar, de di(5-metil-2-piridona)benceno como impureza y preferiblemente menos de aproximadamente 0,05 % en peso o como proporción molar, de di(5-metil-2-piridona)benceno como impureza.

En otro aspecto más, en la presente memoria se divulga pirfenidona que tiene menos de aproximadamente 0,1 % en peso o como proporción molar, de una impureza que eluye en un tiempo de retención relativo de aproximadamente 1,95 en comparación con el tiempo de retención de la pirfenidona, cuando se la analiza por cromatografía líquida. Preferiblemente, la pirfenidona tiene menos de aproximadamente 0,05 % en peso o como proporción molar, de la impureza, con un tiempo de retención relativo de 1,95.

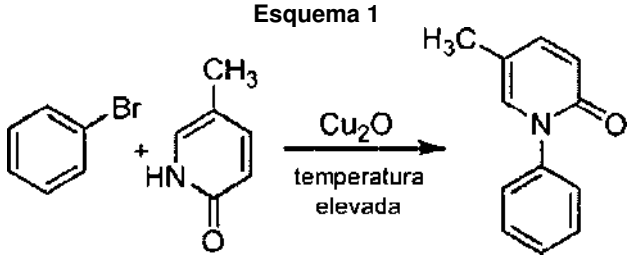
En otro aspecto más, en la presente memoria se divulga pirfenidona con menos de aproximadamente 0,1 % en peso o como proporción molar, de una impureza que eluye con un tiempo de retención relativo de aproximadamente 1,24 en comparación con el tiempo de retención de la pirfenidona, cuando se la analiza por cromatografía líquida. Preferiblemente, la pirfenidona tiene menos de aproximadamente 0,05 % en peso o como proporción molar, de la impureza con un tiempo de retención relativo de 1,24.

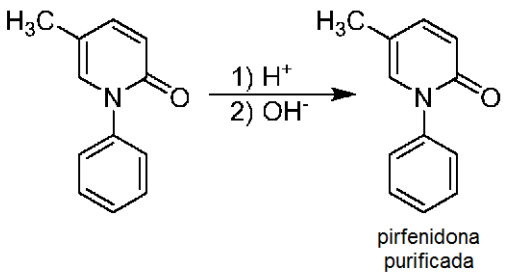
En otro aspecto, se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden pirfenidona como se las divulga en la presente memoria y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada

En la presente memoria se divulga un proceso mejorado para preparar pirfenidona. El proceso implica el uso de un catalizador de óxido cuproso para acoplar 5-metil-2-piridona y bromobenceno en un disolvente orgánico. Sin intención de estar limitados por ninguna teoría en particular, se cree que la pureza del bromobenceno es importante, ya que las cantidades de una impureza de dibromobenceno en el bromobenceno puede hacer que se obtengan subproductos del tipo dímeros, que pueden complicar la purificación de la pirfenidona resultante. Dichos subproductos del tipo dímeros no pueden estar presentes en un producto que se desea comercializar como componente farmacéutico activo (API) y son difíciles de eliminar del producto de pirfenidona que se desea. Por lo tanto, el bromobenceno que se utiliza en los procesos que se divulgan preferiblemente tiene una cantidad de dibromobenceno menor de aproximadamente 0,15 % en peso o como proporción molar, y más preferiblemente menor de aproximadamente 0,1 % en peso o como proporción molar o menor del 0,05 % en peso o como proporción molar. La síntesis de pirfenidona se muestra en el siguiente

Esquema 1





Tal como se las utiliza durante toda la presente invención, las impurezas y la pureza de los compuestos se dan como porcentajes (%). A no ser que se indique otra cosa, para casos específicos, dicho porcentaje se puede evaluar basándose en el peso de la muestra o composición (por ejemplo, un % en peso), o basándose en una proporción molar. Las proporciones molares (por ejemplo, porcentajes molares) se pueden medir usando dichas técnicas cromatográficas, como por ejemplo cromatografía líquida de alta presión/alto rendimiento (HPLC), cromatografía en fase gaseosa (GC) o electroforesis capilar (CE). Las proporciones molares son proporciones moleculares entre el compuesto que se especifica y el total de los compuestos presentes.

El bromobenceno preferiblemente es monobromobenceno puro. El bromobenceno preferiblemente está libre de 1,4-dibromobenceno. El bromobenceno preferiblemente está libre de todos los dibromobencenos (es decir, 1,2-dibromobenceno, 1,3- dibromobenceno y 1,4-dibromobenceno). El bromobenceno preferiblemente está libre de tribromobencenos (es decir, 1,2,3-tribromobenceno, 1,2,4-tribromobenceno y 1,3,5- tribromobenceno). El bromobenceno preferiblemente está libre de tetrabromobencenos (es decir, 1,2,3,4-tetrabromobenceno, 1,2,3,5-tetraclorobenceno y 1,2,4,5-tetrabromobenceno). El bromobenceno preferiblemente está libre de pentabromobenceno y hexabromobenceno.

El disolvente orgánico de la reacción de acoplamiento puede ser cualquier disolvente orgánico compatible, como por ejemplo un disolvente polar aprótico. Los ejemplos no limitantes incluyen tetrahidrofurano, dietil éter, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, diclorometano, dimetilsulfóxido, sulfolano y mezclas de los mismos. En una realización específica preferida, el disolvente orgánico comprende dimetilformamida. La selección del disolvente apropiado puede depender de la temperatura a la cual se realiza la reacción. Es preferible un disolvente que tiene un punto de ebullición mayor que la temperatura de reacción o aproximadamente igual a la misma.

La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas elevadas. Una temperatura elevada es cualquier temperatura mayor que la temperatura ambiente (aproximadamente 25 ºC) y puede ser de por lo menos aproximadamente 50 ºC, por lo menos aproximadamente 70 ºC, por lo menos aproximadamente 75 ºC, por lo menos aproximadamente 80 ºC, por lo menos aproximadamente 85 ºC, por lo menos aproximadamente 90 ºC, por lo menos aproximadamente 95 ºC, por lo menos aproximadamente 100 ºC, por lo menos aproximadamente 105 ºC, por lo menos aproximadamente 110 ºC, por lo menos aproximadamente 115 ºC, por lo menos aproximadamente 120 ºC, por lo menos aproximadamente 125 ºC, por lo menos aproximadamente 130 ºC, o por lo menos aproximadamente 135 ºC, por ejemplo.

La reacción se puede llevar a cabo en la presencia de una base. En algunos casos, la base puede ser una base inorgánica. Las bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y mezclas de los mismos. En una realización, la base comprende carbonato de potasio.

Al formarse la pirfenidona por la reacción de acoplamiento, la pirfenidona opcionalmente se puede lavar con una solución salina. Este paso de lavado puede eliminar las sales que se utilizan o se forman durante la reacción de acoplamiento. La solución salina puede ser una solución de cloruro de sodio, por ejemplo una solución de salmuera saturada. Una solución de cloruro de sodio altamente concentrada proporciona una baja pérdida del rendimiento en pirfenidona en la capa acuosa, pero una solución de cloruro de sodio en baja concentración proporciona una mejor compatibilidad con la dimetilformamida. Por lo tanto, una concentración óptima de la solución de cloruro de sodio es suficientemente alta como para minimizar la pérdida de pirfenidona en la capa acuosa, pero suficientemente baja como para permitir una cantidad máxima de dimetilformamida en la capa acuosa. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la solución de cloruro de sodio se encuentra dentro del intervalo de entre aproximadamente 10 % en peso y aproximadamente 20 % en peso de cloruro de sodio, basándose en el peso de la solución.

Adicionalmente, o como alternativa, la pirfenidona se puede extraer con un disolvente orgánico para eliminar las impurezas, como por ejemplo el disolvente orgánico residual de la reacción de acoplamiento (por ejemplo, dimetilformamida). Los ejemplos de un disolvente de extracción orgánico incluyen, pero no se limitan a, tolueno, dietil éter, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, y mezclas de los mismos. En una realización específica, la pirfenidona se extrae con tolueno. La extracción con tolueno puede permitir que la dimetilformamida residual

permanezca en la capa acuosa.

La pirfenidona se puede precipitar para obtener una forma más purificada de pirfenidona. La pirfenidona en bruto se puede disolver en una cantidad mínima de tolueno y heptanos y se calienta, por ejemplo, hasta entre aproximadamente 50 ºC y aproximadamente 100 ºC. La solución se enfría lentamente hasta entre aproximadamente -5 ºC y aproximadamente 5 ºC para permitir la precipitación de la pirfenidona. El precipitado de pirfenidona sólida resultante se puede recoger por filtración y secar.

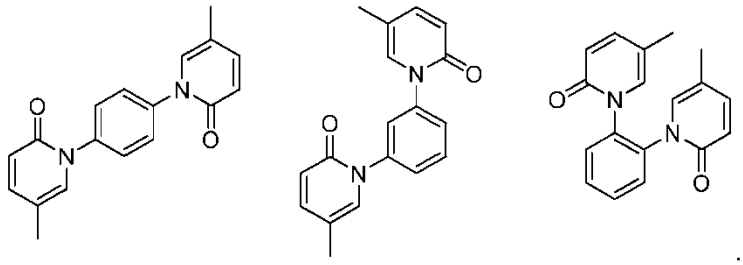
Adicionalmente, o como alternativa, la pirfenidona se puede cristalizar para obtener una pirfenidona más purificada. Para la cristalización, la pirfenidona se puede disolver o disolver parcialmente en una solución ácida a temperatura elevada, como por ejemplo por lo menos a aproximadamente 35 ºC, por lo menos aproximadamente 40 ºC, o aproximadamente 40 ºC y aproximadamente 50 ºC. La solución ácida puede comprender cualquier ácido inorgánico u orgánico compatible. La solución ácida preferiblemente comprende un ácido inorgánico. Los ejemplos no limitativos de ácidos inorgánicos que se contemplan incluyen ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y mezclas de los mismos. En una realización específica, la solución ácida comprende ácido clorhídrico.

A continuación, la solución ácida de pirfenidona resultante se puede tratar agregando una solución básica hasta que el pH de la solución de pirfenidona sea de por lo menos aproximadamente 11. La solución básica puede comprender cualquier base inorgánica u orgánica compatible. La solución básica es preferiblemente una base inorgánica. Los ejemplos no limitativos de bases inorgánicas que se contemplan incluyen hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y mezclas de los mismos. En una realización específica, la solución básica comprende hidróxido de sodio.

A continuación, la solución básica de pirfenidona se puede enfriar lentamente hasta menos de aproximadamente 10 ºC, o aproximadamente 0 ºC y aproximadamente 9 ºC. A continuación, la pirfenidona cristalizada resultante se puede recolectar por filtración y secar.

Para la pirfenidona que se utiliza en los ensayos clínicos y como API, es importante minimizar los niveles de trazas de disolvente, por ejemplo debido a requerimientos regulatorios. Por lo tanto, en un aspecto, la pirfenidona está esencialmente o totalmente libre de acetato de etilo o butanol, por ejemplo por haber sido preparada sin usar acetato de etilo ni/o butanol en ninguno de los pasos. En algunos casos, la pirfenidona tiene menos de aproximadamente 30 ppm de tolueno, heptanos, o ambos, y preferiblemente tiene menos de aproximadamente 20 ppm de tolueno, heptanos, o ambos. La pirfenidona preparada tiene una pureza de por lo menos 98 % en peso o como proporción molar, y puede tener una pureza de preferiblemente por lo menos 99 % en peso o como proporción molar o por lo menos 99,5 % en peso o como proporción molar o por lo menos 99,6 % en peso o como proporción molar, por lo menos 99,7 % en peso o como proporción molar, por lo menos 99,8 % en peso o como proporción molar, o por lo menos 99,9 % en peso o como proporción molar.

Adicionalmente o como alternativa, la pirfenidona de acuerdo con la presente divulgación, por ejemplo la que se prepara usando un método según se divulga en la presente memoria, puede tener menos de aproximadamente 0,1 % en peso o como proporción molar, menos de aproximadamente 0,05 % en peso o como proporción molar, menos de aproximadamente 0,04 % en peso o como proporción molar, menos de aproximadamente 0,03 % en peso o como proporción molar, menos de aproximadamente 0,02 % en peso o como proporción molar, o menos de aproximadamente 0,01 % en peso o como proporción molar, de di(5-metil-2- piridinona)benceno como impureza. Los ejemplos de dichas impurezas de di(5-metil-2-piridinona)benceno incluyen a uno o más de



Adicionalmente, o como alternativa, la pirfenidona puede tener menos de aproximadamente 0,1 % en peso o como proporción molar, menos de aproximadamente 0,05 % en peso o como proporción molar, menos de aproximadamente 0,04 % en peso o como proporción molar, menos de aproximadamente 0,03 % en peso o como proporción molar, menos de aproximadamente 0,02 % en peso o como proporción molar, o menos de aproximadamente 0,01 % en peso o como proporción molar, de una impureza que tiene un tiempo de retención relativo (TRR) de aproximadamente 1,95 en comparación con el tiempo de retención de la pirfenidona, cuando se la analiza por cromatografía líquida. Adicionalmente, o como alternativa, la pirfenidona puede tener menos de aproximadamente 0,1 % en peso o como proporción molar, menos de aproximadamente 0,05 % en peso o como

proporción molar, menos de aproximadamente 0,04 % en peso o como proporción molar, menos de aproximadamente 0,03 % en peso o como proporción molar, menos de aproximadamente 0,02 % en peso o como proporción molar, o menos de aproximadamente 0,01 % en peso o como proporción molar, de una impureza que tiene un tiempo de retención relativo (TRR) de aproximadamente 1,24 en comparación con el tiempo de retención de la pirfenidona, cuando se la analiza por cromatografía líquida.

Un método ilustrativo para el análisis por cromatografía líquida (CL) de la pirfenidona es usando un aparato para cromatografía de líquidos Hewlett-Packard 11000, equipado con un detector UV funcionando a 220 nm y 310 nm y una columna ZORBAX SB-Aq C-18, 5,0 µm, 250 mm x 4,6 mm. Las fases móviles son Fase móvil A (MPA) (200 µl de ácido fosfórico en 1000 ml de agua) y Fase móvil B (MPB) (acetonitrilo), que se bombean a través de la columna con un caudal de 1,0 ml/min y una temperatura de columna de 35 ºC. La mezcla de MPA y MPB fue un gradiente con el siguiente perfil durante el transcurso del análisis de 25 minutos:

Tiempo (minutos)	% MPA	% MPB
0	80	20
20	10	90
21	80	20
25	80	20

Composiciones farmacéuticas

Aunque es posible administrar sola la pirfenidona que se describe en la presente memoria, puede ser preferible formular la pirfenidona como composiciones farmacéuticas. En particular, las composiciones farmacéuticas pueden ser útiles para tratar o prevenir trastornos inflamatorios, por ejemplo, trastornos asociados con la actividad de p38 o la actividad de las citoquinas o cualquier combinación de las mismas. Una composición farmacéutica es cualquier composición que se pueda administrar in vitro o in vivo o ambos, a un sujeto para tratar o aliviar un trastorno. En una realización preferida, una composición farmacéutica se puede administrar in vivo. Un sujeto puede incluir una o más células o tejidos, u organismos. Un sujeto preferido es un mamífero. Un mamífero incluye cualquier mamífero, como por ejemplo a modo de ejemplo no limitativo, vacunos, cerdos, ovejas, cabras, caballos, camellos, búfalos, gatos, perros, ratas, ratones y seres humanos. Un sujeto muy preferido mamífero es un ser humano.

En una realización, las composiciones farmacéuticas se pueden formular con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como vehículos, disolventes, estabilizantes, coadyuvantes, diluyentes, etc., dependiendo del modo de administración y la forma farmacéutica en particular. Las composiciones farmacéuticas en general se deberían formular para conseguir un pH fisiológicamente compatible, y puede variar dentro del rango entre un pH de aproximadamente 3 y un pH de aproximadamente 11, preferiblemente entre aproximadamente pH 3 y aproximadamente pH 7, dependiendo de la formulación y la ruta de administración. En realizaciones alternativas, puede ser preferible ajustar el pH a un rango entre aproximadamente pH 5,0 y aproximadamente pH 8. Más en particular, las composiciones farmacéuticas pueden comprender una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de por lo menos un compuesto tal como los que se describen en la presente memoria, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente, las composiciones farmacéuticas pueden incluir un segundo principio activo útil en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana (por ejemplo, un conservante, como por ejemplo agentes antibacterianos o antimicrobianos).

Las formulaciones, por ejemplo, para administración parenteral u oral, más generalmente son sólidos, soluciones líquidas, emulsiones o suspensiones, mientras que las formulaciones inhalables para administración pulmonar son generalmente líquidos o polvos, donde en general se prefieren las formulaciones en polvo. Una composición farmacéutica preferida también se puede formular como un sólido liofilizado que se reconstituye con un disolvente fisiológicamente compatible antes de la administración. Se pueden formular composiciones farmacéuticas alternativas como jarabes, cremas, ungüentos, comprimidos y similares.

La expresión “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a un excipiente para la administración de un agente farmacéutico, como por ejemplo los compuestos que se describen en la presente memoria. El término se refiere a cualquier excipiente farmacéutico que se pueda administrar sin indebida toxicidad.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables están determinados en parte por la composición en particular que se esté administrando, así como por el método que se utilice en particular para administrar la composición. Por lo tanto, existe una amplia variedad de formulaciones apropiadas para las composiciones farmacéuticas (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences).

Los excipientes apropiados pueden ser moléculas de vehículo que incluye macromoléculas grandes, que se metabolizan lentamente, tales como proteínas, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácidos, y partículas inactivas de virus. Otros excipientes ilustrativos incluyen antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico), agentes quelantes (por ejemplo, EDTA), carbohidratos (por ejemplo, dextrina, hidroxialquilcelulosa y/o

hidroxialquilmetilcelulosa), ácido esteárico, líquidos (por ejemplo, aceites, agua, solución salina, glicerol y/o etanol) agentes humectantes o emulsionantes, sustancias tamponadoras de pH y similares. Los liposomas también están incluidos dentro de la definición de excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria se pueden formular en cualquier forma apropiada para un método de administración deseado. Cuando es para uso oral, por ejemplo, se pueden preparar comprimidos, pastillas para disolver en la boca, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones no acuosas, polvos o gránulos dispersables (incluyendo partículas o nanopartículas micronizadas), emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar un preparado de sabor aceptable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que son particularmente apropiados para utilizar en conjunto con los comprimidos, incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes, como por ejemplo celulosas, carbonato de calcio o de sodio, lactosa, fosfato de calcio o de sodio; agentes disgregantes, como por ejemplo povidona reticulada, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, como por ejemplo povidona, almidón, gelatina o acacia y agentes lubricantes, como por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

Los comprimidos pueden ser no recubiertos o se pueden recubrir usando técnicas conocidas que incluyen microencapsulación para la disgregación y adsorción retardada en el tracto gastrointestinal y de esa manera proporcionar una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, un material para retrasar en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera se puede emplear como recubrimiento o como una matriz.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, celulosas, lactosa, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda donde el principio activo se mezcla con medio no acuoso u oleoso, como por ejemplo glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones que comprenden un compuesto de las realizaciones mezclado con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado para la fabricación de una suspensión.

En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como polvos y gránulos dispersables, apropiados para preparación de una suspensión por adición de excipientes apropiados.

Los excipientes apropiados para utilizar en conexión con las suspensiones incluyen agentes de suspensión (por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto, goma de acacia); agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo, un fosfátido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán)); y agentes espesantes (por ejemplo, carbómero, cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetílico). Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes (por ejemplo, ácido acético, p-hidroxi-benzoato de metilo o n-propilo); uno o más agentes colorantes; uno o más agentes saborizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en la forma de emulsiones aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, como por ejemplo aceite de oliva o aceite de maní, un aceite mineral, como por ejemplo parafina líquida, o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes apropiados incluyen gomas de origen natural, como por ejemplo goma de acacia y goma tragacanto; fosfátidos de origen natural, como por ejemplo lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos; anhídridos de hexitol, como por ejemplo monooleato de sorbitán; y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, como por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saborizantes. Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes, como por ejemplo glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, un saborizante o un agente colorante.

Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de un preparado estéril inyectable, como por ejemplo una emulsión o suspensión estéril inyectable acuosa u oleosa. Esta emulsión o suspensión puede ser formulada por una persona con una experiencia normal en la técnica usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión que sean apropiados, incluyendo a aquellos mencionados anteriormente. El preparado estéril inyectable también puede ser una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, como por ejemplo una solución en 1,2-propano-diol.

El preparado estéril inyectable también se puede preparar como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear figuran el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden emplear aceites fijos estériles como disolventes o medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, de manera similar, en la preparación de inyectables se pueden utilizar ácidos grasos (por ejemplo, ácido oleico).

Para obtener una forma de dosis soluble en agua estable de una composición farmacéutica, se puede disolver una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en la presente memoria en una solución acuosa de un ácido orgánico o inorgánico, como por ejemplo una solución 0,3 M de ácido succínico, o más preferiblemente, ácido cítrico. Si no hay disponible una forma de sal soluble, el compuesto se puede disolver en un co-disolvente o combinación de co-disolventes apropiados. Los ejemplos de co-disolventes apropiados incluyen alcohol, propilenglicol, polietilenglicol 300, polisorbato 80, glicerina y similares, en concentraciones dentro del rango de aproximadamente 0 a aproximadamente 60 % del volumen total. En una realización, el compuesto activo se disuelve en DMSO y se diluye con agua.

La composición farmacéutica también puede estar en la forma de una solución de una forma de sal del principio activo en un vehículo acuoso apropiado, como por ejemplo agua o solución salina isotónica o una solución de dextrosa. También se contemplan los compuestos que han sido modificados por sustituciones o adiciones de restos químicos o bioquímicos que las hace más apropiadas para la administración (por ejemplo, aumento de la solubilidad, bioactividad, sabor aceptable, reducción de las reacciones adversas, etc.), por ejemplo por esterificación, glicosilación, PEGilación, etc.

En una realización preferida, la pirfenidona descrita en la presente memoria se puede formular para la administración oral en una formulación a base de lípidos apropiada para compuestos de baja solubilidad. Las formulaciones a base de lípidos generalmente pueden aumentar la biodisponibilidad oral de dichos compuestos.

Como tal, la composición farmacéutica de pirfenidona preferida comprende una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva descrita en la presente memoria, junto con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que se selecciona entre el grupo que consiste en ácidos grasos de cadena media y ésteres de propilenglicol de los mismos (por ejemplo, ésteres de propilenglicol de ácidos grasos comestibles, como por ejemplo ácidos grasos caprílico y cáprico) y tensioactivos farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo aceite de ricino polioxil 40 hidrogenado.

En una realización alternativa preferida, las ciclodextrinas se pueden agregar como mejoradores de la solubilidad en agua. Las ciclodextrinas preferidas incluyen derivados hidroxipropilo, hidroxietilo, glucosilo, maltosilo y maltotriosilo de α-ciclodextrina, β-ciclodextrina y γ-ciclodextrina. Una ciclodextrina mejoradora de la solubilidad particularmente preferida es la hidroxipropil-o-ciclodextrina (BPBC), que se puede agregar a cualquiera de las composiciones descritas anteriormente para mejorar adicionalmente las características de solubilidad en agua de los compuestos de las realizaciones. En una realización, la composición comprende aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 % de hidroxipropil-o-ciclodextrina, más preferiblemente de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 % de hidroxipropil-o- ciclodextrina, y aún más preferiblemente de aproximadamente 2,5 % y aproximadamente 10 % de hidroxipropil- o-ciclodextrina. La cantidad de mejorador de la solubilidad que se emplea dependerá de la cantidad del compuesto de la invención en la composición.

Una composición farmacéutica contiene una cantidad total del o de los principios activos suficiente para conseguir un efecto terapéutico que se desea cuando se utiliza con un régimen posológico apropiado. Más específicamente, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica contiene una cantidad terapéuticamente efectiva. Las cantidades totales de pirfenidona que se pueden combinar con los materiales vehículo para producir una forma farmacéutica unitaria variarán dependiendo del hospedador que esté siendo tratado y del modo de administración en particular. Preferiblemente, las composiciones se formulan teniendo en mente los regímenes posológicos que se contemplan de tal manera que se administra una dosis de entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día de pirfenidona a un paciente que recibe las composiciones. La dosis total diaria se puede suministrar en dosis diarias divididas (por ejemplo dos veces por día, tres veces por día, cuatro veces por día), y se pueden administrar como formas farmacéuticas múltiples que contienen cantidades de dosis subterapéuticas (por ejemplo, 267 mg por forma farmacéutica, administradas como tres formas farmacéuticas tomadas tres veces por día hasta administrar un total de nueve formas farmacéuticas, por ejemplo 2403 mg/día de pirfenidona).

Ejemplos

<u>Acoplamiento de bromobenceno y 5-Metil-2-piridona</u>

Se cargaron 5-Metil-2-piridona (1.0 equivalentes), carbonato de potasio (1.2 equivalentes), óxido de cobre(I) (0,05 equivalentes), bromobenceno (1,8 equivalentes, con una pureza de por lo menos 98 %, preferiblemente por lo menos 99 %, o por lo menos 99,8 %) y dimetilformamida (2,0 volumen equivalentes) en un reactor inerte. Esta mezcla se calentó hasta 125 ºC durante aproximadamente 18 horas. Se recogió una muestra y se analizó para ver si la reacción se había completado. Si la reacción no estaba completa de manera satisfactoria, la reacción se mantuvo

a 125 ºC durante otras 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a 25 ºC para formar una suspensión espesa.

La suspensión espesa resultante se filtró en un filtro Nutsche para eliminar las sales. La torta de filtrado se enjuagó dos veces con tolueno. Las aguas madres y el agua del proceso se recolectaron en el Recipiente (A) . En la solución de producto se cargó una solución de cloruro de sodio (15 %). El pH se ajustó a un valor mayor o igual a 11,5 usando una solución de hidróxido de sodio al 32 %. Luego se agitó la mezcla. Una vez detenida la agitación, la mezcla se dejó sedimentar durante por lo menos 30 minutos para permitir que se separen las dos fases. Se separó la fase orgánica y la capa acuosa se extrajo con tolueno. El extracto en tolueno se agregó a la fase orgánica. A continuación, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio al 15 % y se agitó durante por lo menos 15 minutos. Se detuvo la agitación y las capas se dejaron sedimentar durante por lo menos 30 minutos. La fase orgánica se separó de la capa acuosa, y luego se trató con carbón haciéndola fluir a través de filtros Zeta Carbon durante 2 horas a 20-25 ºC. A continuación, la solución tratada con carbón se concentró al vacío para eliminar toda el agua y gran parte del tolueno.

Seguidamente, se añadieron heptanos a la solución concentrada, y se calentó hasta aproximadamente 80 ºC. La solución se enfrió lentamente hasta aproximadamente 0 ºC durante por lo menos 7 horas. La pirfenidona se separó de la solución por precipitación, se recogió por filtración y se secó, usando un filtro/secadora Nutsche. La torta de pirfenidona se lavó dos veces con una mezcla de tolueno y heptanos (a 0 ºC), luego se secó al vacío a una temperatura de aproximadamente 42 ºC. La pirfenidona en bruto se formó con un rendimiento de aproximadamente 85 %.

Cristalización de pirfenidona

Se cargaron pirfenidona, a solución de clorhidrato al 32 % y agua desionizada en un reactor inerte. La mezcla se calentó hasta aproximadamente 45 ºC y después se valoró la mezcla con una solución de hidróxido de sodio al 32 % hasta que el pH fue de por lo menos 11. La temperatura de la mezcla se mantuvo en aproximadamente 45 ºC durante la valoración. Una vez alcanzado un pH de al menos 11, la mezcla se enfrió lentamente a 5 ºC, durante el transcurso de por lo menos 2 horas. La pirfenidona cristalizó de esta solución enfriada y se aisló en un filtro/secadora Nutsche. La torta de pirfenidona se lavó dos veces con agua desionizada (a 5 ºC). Seguidamente, la pirfenidona se secó al vacío en el filtro/secadora a una temperatura de aproximadamente 45 ºC. La pirfenidona también se molió a través de un circuito de molienda para reducir el tamaño de partícula hasta menos de 150 µm.

Se analizó la pirfenidona resultante y los únicos residuos de disolventes que se observaron fueron tolueno y heptanos, entre aproximadamente 10 y 13 ppm. En la pirfenidona no se detectó acetato de etilo ni butanol. La cantidad de bis-conjugado en la pirfenidona purificada fue de 0,03 % o menor. La cantidad total de impurezas de la pirfenidona purificada fue menor de aproximadamente 0,05 %.

La descripción anterior se da solo para que se comprenda claramente, y de la misma no deberían surgir limitaciones innecesarias, ya que pueden surgir modificaciones dentro del alcance de la invención que sean evidentes para aquellos con una experiencia normal en la técnica.

A no ser que se lo describa de otra manera, a lo largo de toda la memoria descriptiva, donde se describe que los métodos incluyen pasos, componentes, o materiales, se contempla que las composiciones también pueden consistir esencialmente o consistir en cualquier combinación de los pasos, componentes o materiales mencionados, o pueden consistir en estos.

La práctica del método que se divulga en la presente memoria y los pasos individuales del mismo, se pueden llevar a cabo manualmente y/o con la ayuda de equipo electrónico. Aunque los procesos se han descrito con referencia a realizaciones en particular, una persona con una experiencia normal en la técnica apreciará fácilmente que se pueden usar otras maneras de llevar a cabo las acciones asociadas a los métodos. Por ejemplo, el orden de varios de los pasos se puede cambiar sin apartarse del alcance del método, a no ser que se lo describa de otra manera. Además, algunos de los pasos individuales se pueden combinar, omitir, o subdividir adicionalmente en pasos adicionales.

REIVINDICACIONES

1. Un método de síntesis de pirfenidona, que comprende
mezclar bromobenceno, 5-metil-2-piridona, óxido de cobre y un disolvente orgánico en condiciones suficientes para formar pirfenidona,
en el que el bromobenceno comprende menos de aproximadamente el 0,15 % en peso o como proporción molar de dibromobenceno.

2. El método de la reivindicación 1, que comprende además lavar la pirfenidona con una solución salina.

3. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que comprende además extraer la pirfenidona con un disolvente orgánico de extracción.

4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el mezclado se realiza a temperaturas elevadas.

5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además mezclar una base con el bromobenceno, la 5-metil-2-piridona, el óxido de cobre y el disolvente orgánico.

6. El método de la reivindicación 5, en el que la base es una base inorgánica.

7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el disolvente orgánico comprende dimetilformamida.

8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende además cristalizar la pirfenidona partir de una mezcla de disolventes que comprende heptanos y tolueno para formar pirfenidona purificada.

9. El método de la reivindicación 8, que comprende además recristalizar la pirfenidona purificada
disolviendo al menos una porción de la pirfenidona purificada en una solución acuosa ácida, que comprende opcionalmente ácido clorhídrico, a una temperatura de al menos 35 ºC, para formar una solución de pirfenidona;
añadiendo una solución básica, que comprende opcionalmente hidróxido de sodio, a la solución de pirfenidona hasta que el pH es al menos aproximadamente 11; y
enfriando la solución básica de pirfenidona a una temperatura por debajo de aproximadamente 20 ºC, opcionalmente por debajo de 10 ºC, para formar la pirfenidona recristalizada.

10. El método de las reivindicaciones 8 o 9, que comprende realizar la purificación en ausencia de acetato de etilo y butanol.

11. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el bromobenceno comprende menos de aproximadamente el 0,1 % en peso o como proporción molar de dibromobenceno.

12. El método de la reivindicación 15, en el que el bromobenceno comprende menos de aproximadamente el 0,05 % en peso o como proporción molar de dibromobenceno.

13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12
que comprende además formular la pirfenidona en una composición farmacéutica mediante la combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. El método de la reivindicación 13
en el que la composición farmacéutica está en forma de un sólido, una solución líquida, una emulsión, una suspensión, un polvo, un jarabe, un elixir, una crema, una pomada, un comprimido, una cápsula, trocisco, una gragea o un gránulo.

15. El método de la reivindicación 13
en el que la composición farmacéutica es adecuada para administración oral.

16. El método de la reivindicación 15
en el que la composición farmacéutica está en la forma de un gránulo, una cápsula o un comprimido.