

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 478**

51 Int. Cl.:

C07D 211/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2006 E 06820756 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015 EP 1940790**

54 Título: **Forma polimórfica del clorhidrato de lercanidipino y el proceso para su preparación**

30 Prioridad:

16.09.2005 IN MU11252005

20.12.2005 US 751834 P

17.01.2006 IN MU00752006

24.03.2006 IN MU04372006

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

06.10.2015

73 Titular/es:

**GLENMARK PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)**

**Glenmark House HDO-Corporate Bldg. Wing A,
B.D. Sawant Marg Chakala, Andheri (East)
Mumbai 400 099, IN**

72 Inventor/es:

**SAWANT, MANGESH SHIVRAM;
BISWAS, MALOYESH MATHURESH;
KHAN, MUBEEN AHMED;
SHINHA, SUKUMAR y
PRADHAN, NITIN SHARAD CHANDRA**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

Observaciones :

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

ES 2 547 478 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

Forma polimórfica del clorhidrato de lercanidipino y el proceso para su preparación

5 Antecedentes de la invención

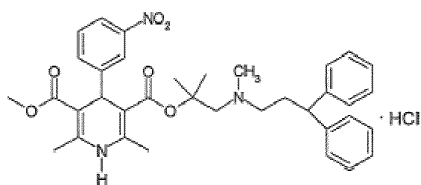
1. Campo técnico

10 La presente invención se refiere generalmente a un novedoso polimorfo de clorhidrato de lercanidipino y el proceso para su preparación. La presente invención se refiere generalmente además a un proceso para la purificación del clorhidrato de lercanidipino.

2. Descripción de la técnica relacionada

15 El clorhidrato de lercanidipino, conocido además como clorhidrato del ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridinadicarboxílico 2-[(3,3-difenilpropil)metilamino]-1,1-dimetiletilmetil éster o, se representa por la estructura de Fórmula I.

20



25

(I)

30 El clorhidrato de lercanidipino es un antihipertensivo sintético bloqueador del canal de calcio vendido bajo los nombres comerciales de Lercadip, Lerdip, Lertzam, Zanedip, y Zanidip[®]. El clorhidrato de lercanidipino es una dihidropiridina bloqueador del canal de calcio usada para el tratamiento de la hipertensión. Se puede reducir la presión sanguínea arterial sistémica con una acción de duración prolongada y se cree que retrasa la progresión de la aterosclerosis. Ver, por ejemplo, The Merck Index, trigésima edición, 2001, p. 973, monografía 5465.

35 La patente Europea núm. 0153016 ("la 'patente 016") y la patente de los Estados Unidos núm. 4.968.832 ("la 'patente 832") describen el clorhidrato de lercanidipino. Las patentes '016 y '832 describen además los procesos para la preparación del clorhidrato de lercanidipino y la forma amorfo del clorhidrato de lercanidipino. Inconvenientes asociados con estos procesos incluyen, por ejemplo, la producción de impurezas. Como consecuencia, puede ser ventajoso reducir el nivel de impurezas en la preparación del clorhidrato de lercanidipino.

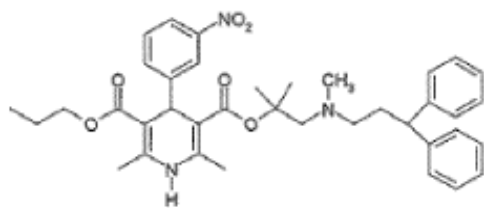
40 La patente de los Estados Unidos núm. 5.912.351 describe un proceso más simple para la preparación del clorhidrato de lercanidipino. Este implica la reacción del ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-5-meoxicarbonil-4-(3-nitrofenil)piridin-3-carboxílico con el cloruro de tionilo en diclorometano y dimetilformamida a una temperatura entre -4 y +1°C y la posterior esterificación del cloruro del ácido obtenido con el alcohol 2, N-dimetil-N-(3,3-difenilpropil)-1-amino-2-propilo a una temperatura entre -10 y 0°C. El proceso rinde clorhidrato de lercanidipino en una forma cristalina no higroscópica anhidra, y evita la formación de subproductos indeseados y la posterior purificación en columnas de cromatografía.

45 Una impureza que se cree está presente en la producción de clorhidrato de lercanidipino es el ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)piridina-3,5-dicarboxílico 2-[N-(3,3-difenilpropil)-N-metilamino]-1,1-dimetil etil propil diéster, como se determina a partir de un análisis por HPLC de diferentes lotes de clorhidrato de lercanidipino producido por la reacción del ácido butanoico, clorhidrato del 2-[(3-nitrofenil)metileno]-3-oxo-2-[(3,3-difenilpropil)metilamino]-1,1-dimetil etil éster y metil-3-amino crotonato en la presencia de ofrietil amina y n-propanol empleando el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16 de EP 0153016. La estructura del ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)piridina-3,5-dicarboxílico 2-[N-(3,3-difenilpropil)-N-metilamino]-1,1-dimetil etil propil diéster o se representa por la estructura de la Fórmula II.

55

60

65



(II)

La impureza se forma debido a la transesterificación del clorhidrato de lercanidipino en la posición 5 con n-propanol en presencia del HCl en n-propanol. Además, esta impureza es muy difícil de eliminar del clorhidrato de lercanidipino crudo.

La patente de los Estados Unidos núm. 6.852.737 ("la 'patente 737") describe las Formas I y II cristalinas y la Formas A y B en bruto del clorhidrato de lercanidipino y los procesos para su preparación. La Forma A crudo del clorhidrato de lercanidipino se describe en el Ejemplo 2 que tiene un pico calorimétrico diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) de 150-152°C. La Forma B crudo del clorhidrato de lercanidipino se describe en el Ejemplo 3 que tiene un pico DSC de 131-135°C. La patente '737 además describe que la patente de los Estados Unidos núm. 5.912.351 ("la 'patente 351") produce una tercera forma en crudo de clorhidrato de lercanidipino, denominada Forma C crudo. La Forma C crudo se informa que tiene un pico DSC de 186-192°C. Además, la patente '737 describe que los estudios termogravimétricos muestran que la Forma A crudo contiene 3-4% de acetato de etilo residual, la Forma B crudo contiene 0,3-0,7% de acetato de etilo residual y la Forma C crudo contiene 0-0,1% de disolventes residuales. Las Formas I y II cristalinas de clorhidrato de lercanidipino están bien caracterizadas por análisis XRD en la patente '737. El Ejemplo 12 de la patente ' 737 describe que la Forma I cristalina tiene una temperatura de fusión (pico T) de 198,7°C y una temperatura de inicio de 179,8°C, y la Forma II cristalina tiene una temperatura de fusión (pico T) de 209,3°C y una temperatura de inicio de 169,0°C.

WO 2006/089787 describe el clorhidrato de lercanidipino amorfo con una pureza de al menos 95% y un método para su preparación. El método incluye disolver el clorhidrato de lercanidipino cristalino en un disolvente orgánico para proporcionar una solución y aislar el clorhidrato de lercanidipino amorfo ya sea mediante (a) la adición de agua a la solución para formar un precipitado y recoger el precipitado o (b) la evaporación del disolvente orgánico. WO 03/014084 describe las Formas I y II cristalinas o el clorhidrato de lercanidipino. WO 96/35668 describe un proceso para la preparación del clorhidrato de lercanidipino en el cual el clorhidrato de lercanidipino se precipita a partir del etanol. EP1 423 367 describe solvatos del clorhidrato de lercanidipino y las Formas II y IV cristalinas del clorhidrato de lercanidipino.

El polimorfismo es la aparición de diferentes formas cristalinas de un único compuesto y es una propiedad de algunos compuestos y complejos. Así, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular, aunque, cada polimorfo pueden tener propiedades físicas distintas. Por lo tanto, un único compuesto puede dar lugar a una variedad de formas polimórficas donde cada forma tiene propiedades físicas diferentes y distintas, tales como diferentes perfiles de solubilidad, diferentes temperaturas de punto de fusión y/o diferentes picos de difracción de rayos x. Debido a que la solubilidad de cada polimorfo puede variar, identificar la existencia de polimorfos farmacéuticos es esencial para proporcionar productos farmacéuticos con perfiles de solubilidad predecibles. Se desea investigar todas las formas en estado sólido de un fármaco, incluyendo todas las formas polimórficas, y determinar las propiedades de estabilidad, disolución y flujo de cada forma polimórfica. Las formas polimórficas de un compuesto se pueden distinguir en un laboratorio mediante espectroscopía de difracción por rayos X y por otros métodos tales como, espectrometría de infrarrojo. Además, las formas polimórficas de la misma sustancia fármaco o ingrediente farmacéutico activo, se puede administrar por sí mismo o se formula como un producto farmacéutico (conocido también como la forma de dosificación final o terminada), y son bien conocidas en la técnica farmacéutica para afectar, por ejemplo, la solubilidad, estabilidad, fluidez, maleabilidad y compresibilidad de las sustancias fármacos y la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos.

El descubrimiento de nuevas formas polimórficas de un compuesto farmacéuticamente útil proporciona una nueva oportunidad para mejorar las características de desempeño de un producto farmacéutico. Se adiciona además al material que una formulación científica tiene disponibilidad para el diseño, por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica de un fármaco con un perfil de liberación dirigida u otra característica deseada. Una nueva forma polimórfica del clorhidrato de lercanidipino se ha descubierto ahora.

Se hacen esfuerzos además para preparar productos farmacéuticos de un alto grado y con una mínima cantidad de impurezas presentes. El control de impurezas requiere un estudio de varias opciones para decidir sobre las condiciones de reacción y probar los protocolos necesarios para asegurar que los fármacos que se administran al público son prácticamente puros. En consecuencia, permanece la necesidad de un procedimiento mejorado para la preparación del clorhidrato de lercanidipino que elimina o reduce las impurezas de una manera conveniente y rentable para proporcionar formas prácticamente puras de clorhidrato de lercanidipino.

Resumen de la invención

5 De acuerdo con la invención, se proporciona clorhidrato de lercanidipino en forma polimórfica V y que tiene al menos una de las siguientes características: (a) que presenta picos de difracción de rayos X característicos (XRD) (expresados en grados $2\theta \pm 0,2^\circ$) en una o más de las posiciones: aproximadamente 17,2752 y aproximadamente 19,8836, y (b) un termograma calorimétrico diferencial de barrido (DSC) que presenta un pico predominante en aproximadamente 179,5°C.

10 Se describe además un proceso para la preparación de clorhidrato de lercanidipino prácticamente puro que comprende (a) disolver clorhidrato de lercanidipino en un disolvente que contiene alcohol para formar una solución, (b) añadir un disolvente a la solución que contiene éster alifático; y (c) recuperar el clorhidrato de lercanidipino prácticamente puro de la solución.

15 De acuerdo con una modalidad de la presente invención se proporciona un clorhidrato de lercanidipino prácticamente en forma polimórfica V.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, se proporciona un clorhidrato de lercanidipino prácticamente puro en forma polimórfica V.

20 De acuerdo con una modalidad de la presente invención, se proporciona un clorhidrato de lercanidipino prácticamente en forma polimórfica V y que tiene al menos una de las siguientes características (a) un patrón de difracción de rayos X (XRD) prácticamente de acuerdo con la Figura 1; y/o (b) un termograma calorimétrico diferencial de barrido (DSC) prácticamente de acuerdo con la Figura 2.

25 De acuerdo con una modalidad de la presente invención, se proporciona un clorhidrato de lercanidipino prácticamente en forma polimórfica V y que presenta picos característicos (expresados en grados $2\theta \pm 0,2^\circ$) en aproximadamente una o más posiciones: aproximadamente 17,2752 y aproximadamente 19,8836.

30 De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de clorhidrato de lercanidipino en forma polimórfica V.

35 De acuerdo con otra modalidad de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de clorhidrato de lercanidipino en forma polimórfica V, el proceso que comprende: (a) disolver clorhidrato de lercanidipino en metanol; (b) calentar la solución de 50°C a 55°C; (c) enfriar la solución a temperatura ambiente, (d) añadir acetato de isopropilo mientras que se mantiene la solución a temperatura ambiente con agitación; (e) filtrar el precipitado, y (f) lavar y secar el precipitado de clorhidrato de lercanidipino en forma polimórfica V.

40 De acuerdo con otra modalidad de la invención, se proporciona un proceso para la preparación pura de clorhidrato de lercanidipino en forma polimórfica V, el proceso que comprende:

(a) reaccionar una solución que comprende ácido butanoico, clorhidrato de 2-[(3-nitrofenil)metileno]-3-oxo-2-[(3,3-difenil propil)metilamino]-1,1-dimetil etil éster y dicloruro de metileno, con metil 3-amino crotonato y n-propanol y ajustar el pH de la solución de aproximadamente 8 a aproximadamente 9 con una base;

45 (b) destilar n-propanol para obtener un residuo;

(c) disolver el residuo en acetato de isopropilo;

(d) tratar la solución que contiene acetato de isopropilo con un agente clarificante para formar una solución clarificada;

(e) concentrar la solución clarificada para formar una solución clarificada concentrada;

50 (f) disolver la solución clarificada concentrada en metanol y acetato de isopropilo;

(g) sembrar la solución con un clorhidrato de lercanidipino en forma polimórfica V, y recuperar del clorhidrato de lercanidipino en forma polimórfica V.

Se describe además un proceso para la preparación de un clorhidrato de lercanidipino prácticamente en forma polimórfica V, el proceso que comprende:

55 (a) disolver el clorhidrato de lercanidipino en un disolvente que contiene alcohol para obtener una solución;

(b) añadir a la solución un disolvente que contiene éster alifático; y

(c) recuperar el clorhidrato de lercanidipino prácticamente en forma polimórfica V de la solución.

60 Las ventajas del proceso de las modalidades anteriormente mencionadas incluyen, al menos, lo siguiente:

1. El proceso es un proceso relativamente simple que es viable y eficiente a escala comercial y resulta en un clorhidrato de lercanidipino prácticamente puro.

2. El proceso se proporciona para mejorar la eficiencia, debido a que utiliza reactivos baratos y produce menos residuos y pocas impurezas.

65

Se describe además un proceso para preparar una forma amorfa de clorhidrato de lercanidipino, el proceso que comprende (a) disolver el clorhidrato de lercanidipino prácticamente en la forma polimórfica V en un disolvente orgánico; y (b) recuperar la forma amorfa del clorhidrato de lercanidipino.

Se describe además un proceso para preparar una forma amorfa de clorhidrato de lercanidipino, el proceso que comprende (a) disolver clorhidrato de lercanidipino prácticamente puro en un disolvente orgánico; (b) tratar la solución con un agente clarificante para formar una solución clarificada, y (c) recuperar la forma amorfa del clorhidrato de lercanidipino.

Las ventajas del proceso de esta modalidad incluyen, al menos, lo siguiente:

1. El proceso es un proceso relativamente simple que es viable y eficiente a escala comercial y resulta en una forma amorfa de clorhidrato de lercanidipino prácticamente pura
2. El proceso se proporciona para mejorar la eficiencia, debido a que utiliza reactivos baratos y produce menos residuos y pocas impurezas.

Definiciones

El término "tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección, como se usa en la presente significa: (1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrollan en un mamífero que puede estar aquejado con o predispuesto al estado, trastorno o afección pero aun no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección, (2) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos un síntoma clínico o subclínico de ésta, o (3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos. El beneficio para un sujeto de ser tratado es estadísticamente significativo o, al menos perceptible para el sujeto o para el médico.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en la presente significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar un estado, trastorno o afección, es suficiente para efectuar tal tratamiento. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, afección física y receptividad del mamífero que se trata.

El término "entrega" como se usa en la presente significa proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente activo en un lugar particular en un huésped significa provocar una concentración en sangre del ingrediente activo terapéuticamente eficaz en el lugar particular. Esto se puede lograr, por ejemplo, por administración tópica, local o sistémica del ingrediente activo en el huésped.

El término "agente amortiguador" como se usa en la presente pretende significar un compuesto usado para resistir un cambio de pH después de la dilución o adición de ácido, de álcali. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitarse a, metafosfato potásico, fosfato potásico, acetato sódico monobásico y citrato sódico anhidro y deshidratar y otro material de este tipo conocido por personas con experiencia en la técnica.

El término "agente edulcorante" como se usa en la presente pretende significar un compuesto usado para impartir dulzor a un preparado. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitarse a, aspartamo, dextrosa, glicerina, manitol, sacarina sódica, sorbitol, sacarosa, fructosa y otros materiales de este tipo conocidos por personas con experiencia en la técnica.

El término "aglutinantes" como se usa en la presente pretende significar sustancias usadas para provocar la adhesión de partículas de polvo en las granulaciones de tabletas. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitarse a, ácido algínico de la acacia, tragacanto, carboximetilcelulosa sódica, poli(vinilpirrolidona), azúcar comprimible (por ejemplo, NuTab), etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, povidona y almidón pregelatinizado, combinaciones de los mismos y otros materiales conocidos por personas con experiencia en la técnica.

Cuando sea necesario, otros aglutinantes se pueden incluir en la presente invención. Los aglutinantes ilustrativos incluyen almidón, poli(etilenglicol), goma de guar, polisacárido, bentonitas, azúcares, azúcares invertidas, poloxámeros (PLURONIC™ F68, PLURONIC™ F127), colágeno, albúmina, celulosas en disolventes no acuosos, combinaciones de los mismos y similares. Otros aglutinantes incluyen, por ejemplo, poli(propilenglicol), copolímero de polioxietileno-polipropileno, éster de polietileno, éster de sorbitán polietileno, poli(óxido de etileno), celulosa microcristalina, poli(vinilpirrolidona), combinaciones de los mismos y otros materiales conocidos por personas con experiencia en la técnica.

El término "diluyente" o "rellenador", como se usa en la presente pretende significar sustancias inertes utilizadas como rellenos para crear el volumen deseado, propiedades de flujo y características de compresión en la preparación de tabletas y cápsulas. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitarse a, fosfato cálcico dibásico, caolín, sacarosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato cálcico precipitado, sorbitol, almidón, combinaciones de los mismos y otros materiales conocidos por personas con experiencia en la técnica.

5 El término "agente de deslizamiento" como se usa en la presente pretende significar agentes usados en formulaciones de tabletas y cápsulas para mejorar las propiedades de flujo durante la compresión de la tableta y para producir un efecto anti-aglutinante. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitarse a, sílice coloidal, silicato cálcico, silicato magnésico, hidrogel de silicio, almidón de maíz, talco, combinaciones de los mismos y otros materiales de este tipo conocidos por personas con experiencia en la técnica.

10 El término "lubricante" como se usa en la presente pretende significar sustancias usadas en las formulaciones de tabletas para reducir la fricción durante la compresión de la tableta. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitarse a, estearato cálcico, estearato mágnésico, aceite mineral, ácido esteárico, estearato de zinc, combinaciones de los mismos y otros materiales de este tipo conocidos por personas con experiencia en la técnica.

15 El término "desintegrante" como se usa en la presente pretende significar un compuesto usado en formas de dosificación sólidas para promover la ruptura de la masa sólida en partículas más pequeñas que son más fácilmente dispersables o disueltas. Los desintegrantes ilustrativos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitarse a, almidones tales como almidón de maíz, almidón de papa, pre-gelatinizados y almidonados modificados del mismo, edulcorantes, arcillas, tales como bentonita, celulosa microcristalina (por ejemplo Avicel™), cirsio (por ejemplo, Amberlite™), alginatos, glicolato sódico de almidón, gomas tales como agar, guar, algarrobo, karaya, pectina, tragacanto, combinaciones de los mismos y otros materiales de este tipo conocidos por personas con experiencia en la técnica.

20 El término "agente humectante" como se usa en la presente pretende significar un compuesto usado para ayudar en que se logre un contacto íntimo entre las partículas sólidas y líquidas. Agentes humectantes ilustrativos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitarse a, gelatina, caseína, lecitina (fosfátidos), goma arábiga, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato cálcico, monoestearato de glicerol, alcohol cetosteárico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, alquil éteres de polioxietileno (por ejemplo, éteres de macrogol tal como cetomacrogol 1000), derivados del aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de polioxietileno de ácidos grasos de sorbitán, (por ejemplo, TWEEN™s), polietilenglicoles, estearatos de polioxietileno de dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato sódico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, propilcelulosa de hidroxilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de magnesio y aluminio, trietanolamina, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona (PVP), tiloxapol (un polímero líquido no iónico del tipo alquil aril poliéter de alcohol, también conocido como superinona o triton), combinaciones de los mismos y otros materiales de este tipo conocidos por personas con experiencia en la técnica.

35 La mayoría de estos excipientes se describen en detalle en, por ejemplo, Howard C. Ansel y otros, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, (7ma Ed. 1999); Alfonso R. Gennaro y otros, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, (20da Ed. 2000); and

A. Kibbe, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, (3ra Ed. 2000).

40 Breve descripción de los dibujos

Figura 1 es una difracción de rayos X (XRD) en polvo característica de la forma polimórfica V de clorhidrato de lercanidipino.

45 Figura 2 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) característico de la forma polimórfica V del clorhidrato de lercanidipino.

Figura 3 es un patrón de difracción de rayos X en polvo característico del clorhidrato de lercanidipino en una forma amorfa.

50 Descripción detallada de las modalidades preferidas

Una modalidad de la presente invención se dirige a una nueva forma de polimorfo de clorhidrato de lercanidipino, denominada forma polimórfica V. La nueva forma polimórfica V de clorhidrato de lercanidipino se puede caracterizar mediante, por ejemplo, patrón de difracción de rayos X en polvo y/o punto de fusión. El espectro XRD en polvo para la forma polimórfica V se presenta en la Figura 1, y se expone en forma de cuadro en la Tabla 1 más abajo. La difracción de rayos X en polvo se midió mediante un difractómetro de rayos X en polvo equipado con un ánodo-Cu ($\lambda = 1,54$ Angstrom), fuente de rayos X operado a 45 kV, 40 mA y un filtro de Ni que se usa para quitar la radiación beta-K. La calibración dos-theta se realizó usando un estándar de Si 640c SRM NIST. La muestra se analizó usando los siguientes parámetros del instrumento: intervalo de medición=2-50° 2 θ .; ancho de paso=0,017°; y tiempo de medición por etapa=5 seg.

60

Tabla 1

	2θ	Intensidad relativa (%)
5	7,5567	24,60
	10,8095	25,08
	11,5702	44,58
10	11,7830	33,49
	12,9422	12,58
	13,4256	23,29
15	14,5405	12,60
	15,1595	100,00
	15,8627	20,42
20	16,5901	28,77
	16,9949	26,39
	17,2752	49,84
25	17,9432	35,18
	19,4545	20,72
	19,8836	55,07
30	20,7967	50,73
	21,4870	43,92
	22,5097	29,56
35	23,9261	8,41
	24,6309	43,50
	25,6598	27,78
	27,4245	11,03
40	29,0007	16,64
	30,1320	15,10
	30,7263	8,19
45	33,4079	5,76
	36,0060	8,13
	38,9590	6,69
50	39,8607	6,22
	41,6170	6,11

55 Como se muestra en la Figura 2, la forma polimórfica V de clorhidrato de lercanidipino presenta un pico endotérmico predominante a aproximadamente 179,5°C, según medido por un calorímetro de barrido diferencial (DSC 822, Mettler Toledo) a una velocidad de barrido de 10°C por minuto con un estándar de indio. En este sentido, se debe entender que la endoterma medida por un calorímetro diferencial de barrido en particular depende de una serie de factores, que incluyen la velocidad de calentamiento (es decir, velocidad de barrido), el estándar de calibración usado, la calibración del instrumento, humedad relativa, y después la pureza química de la muestra que se está probando.

60 Así, una endoterma medida por DSC en el instrumento identificado anteriormente puede variar hasta en un $\pm 1^\circ\text{C}$ o aun $\pm 11/2^\circ\text{C}$. Como consecuencia, el término "aproximadamente 179,5°C" pretende abarcar tales variaciones del instrumento.

65 En una modalidad, la forma polimórfica V de clorhidrato de lercanidipino se puede preparar mediante al menos:

- (a) disolver el clorhidrato de lercanidipino en un disolvente que contiene alcohol para obtener una solución;
 (b) añadir un disolvente a la solución de la etapa que contiene éster alifático a la solución de la etapa (a); y
 (c) recuperar el clorhidrato de lercanidipino prácticamente en forma polimórfica V de la solución.

5

En la etapa (a) del proceso de la presente invención, el clorhidrato de lercanidipino se disuelve en un disolvente que contiene alcohol. El clorhidrato de lercanidipino se puede preparar usando métodos bien conocidos en la técnica o de fuentes comerciales y no constituyen parte de la presente invención.

10

Disolventes adecuados que contienen alcohol incluyen alcoholes aromáticos y alifáticos C₁-C₁₂ y similares y mezclas de los mismos. Alcoholes alifáticos adecuados incluyen alcoholes C₁-C₈ tales como, por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol y similares, y mezclas de los mismos. Alcoholes aromáticos adecuados incluyen C₃-C₁₂alcoholes tales como, por ejemplo, alcohol bencílico, benciloxietanol, fenoxietanol y similares y mezclas de los mismos. Generalmente, el disolvente que contiene alcohol se puede presentar en una relación de aproximadamente 1:1 con respecto al clorhidrato de lercanidipino. El clorhidrato de lercanidipino y disolvente(s) que contiene(n) alcohol se puede calentar a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C, preferentemente de aproximadamente 45°C a aproximadamente 55°C, y con la máxima preferencia de aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C durante un período de tiempo en el intervalo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 40 minutos. La solución se enfría preferentemente a temperatura ambiente, una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C.

15

20

En la etapa (b) del proceso de la presente invención, se añade un disolvente que contiene éster alifático a la solución. Disolventes adecuados que contienen éster alifáticos incluyen grupos éster que tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono, por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares, y mezclas de los mismos. El disolvente alifático se puede presentar en una proporción de aproximadamente 10:1 con respecto al clorhidrato de lercanidipino.

25

El disolvente que contiene éster alifático se añade preferentemente a temperatura ambiente, una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C.

30

En la etapa (c) del proceso de la presente invención, el clorhidrato de lercanidipino prácticamente en la forma polimórfica V se recupera de la solución. La forma polimórfica V del clorhidrato de lercanidipino se puede recuperar mediante, por ejemplo, la cristalización de la solución de la etapa (b) para producir cristales de clorhidrato de lercanidipino prácticamente puros; y aislamiento de los cristales por técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, filtración, para obtener la forma polimórfica V de clorhidrato de lercanidipino. Los cristales aislados pueden secarse más aun después. La cristalización puede llevarse a cabo por agitación de la solución de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 revoluciones por minuto (rpm) durante un período de tiempo en el intervalo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 16 horas. La temperatura durante la agitación puede estar en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C. El sólido resultante se puede filtrar y lavar después con un disolvente que contiene éster, por ejemplo, acetato isopropílico (aproximadamente 1:1 v/v, disolvente del clorhidrato de lercanidipino) para proporcionar cristales de clorhidrato de lercanidipino. Los cristales se pueden secar después. Los cristales se pueden secar a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C hasta que se logra una pérdida por secado ("LOD") de menos de aproximadamente el 10%. El período de tiempo de secado puede estar en el intervalo de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 12 horas, y preferentemente de aproximadamente 8 horas.

35

40

45

Ciertos pasos operativos son bien conocidos en la técnica y, a menos que se indique de cualquier otra forma, cualquier método conocido para la realización de estas funciones se pueden usar en los procesos de esta invención. Por ejemplo, los disolventes se pueden eliminar por destilación en atmósfera o al vacío. El secado se puede llevar a cabo mediante evaporación, secado por aspersión, secado al vacío, y liofilización. La agitación significa cualquier método para el mezclado o mezclar una mezcla de reacción.

50

En otra modalidad, el clorhidrato de lercanidipino altamente purificado se puede obtener por

- (a) reaccionar una solución que comprende ácido butanoico, clorhidrato de 2-[(3-nitrofenil)metileno]-3-oxo-2-[(3,3-difenil propil)metilamino]-1,1-dimetil etil éster y dicloruro de metileno, con metil 3-amino crotonato y n-propanol y ajustar el pH de la solución de aproximadamente 8 a aproximadamente 9 con una base;
 (b) enfriar la masa de reacción a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C, destilar n-propanol para obtener un residuo, disolver el residuo en n-propanol, ajustar el pH de la masa de reacción usando n-propanol/HCl y separar por destilación el n-propanol para obtener un residuo;
 (c) disolver el residuo en acetato de isopropilo, lavar con agua, pirolizar la solución y separar por destilación el acetato de isopropilo para obtener un residuo;
 (d) disolver el residuo en metanol y acetato de isopropilo, sembrar la solución con la forma polimórfica V de clorhidrato de lercanidipino, y filtrar y lavar los sólidos; y
 (e) secar los sólidos obtenidos en la etapa (d) para obtener clorhidrato de lercanidipino prácticamente puro.

60

65

5 En la etapa (a) del proceso de la presente invención, ácido butanoico, solución de clorhidrato de 2-[(3-nitrofenil)metileno]-3-oxo-2-[(3,3-difenil propil)metilamino]-1,1-dimetil etil éster (aproximadamente 77% p/v) en un disolvente hidrocarburo halogenado, por ejemplo, dicloruro de metileno, se pone a reaccionar con metil 3-amino crotonato y n-propanol. La solución de clorhidrato se pone a reaccionar con el metil 3-amino crotonato en aproximadamente una relación molar de 1:1. La reacción puede tener lugar a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 70°C a aproximadamente 90°C, y preferentemente de aproximadamente 75°C a aproximadamente 80°C. El período de tiempo para la reacción puede estar en el intervalo de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 12 horas, y preferentemente durante aproximadamente 10 horas. Después de la reacción, el pH de la masa de reacción se puede ajustar de aproximadamente 8 a aproximadamente 9 usando una base adecuada, por ejemplo, una trietilamina tal como trietilamina.

15 En la etapa (b) del proceso de la presente invención, la masa de reacción se enfría a una temperatura adecuada y se elimina después el n-propanol, por ejemplo, por destilación. Una temperatura adecuada estará normalmente en el intervalo de aproximadamente 40°C a aproximadamente 70°C y preferentemente de aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C. El residuo así obtenido se puede re-disolver después en n-propanol. Esta disolución puede tener lugar a temperatura ambiente, una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C. El pH de la masa de reacción se puede ajustar de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 usando una solución de n-propanol/HCl (20%) y el n-propanol se destila. Esta destilación puede tener lugar a una temperatura por debajo de aproximadamente 35°C.

20 En la etapa (c) del proceso de la presente invención, el residuo se disuelve en acetato de isopropilo y se lava con agua. La solución se piroliza después con un agente de pirólisis adecuado tal como carbón activado. El acetato de isopropilo se destila después.

25 Esta destilación puede tener lugar a una temperatura por debajo de aproximadamente 35°C y puede estar en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 35°C.

30 En la etapa (d) del proceso de la presente invención, el residuo se disuelve en una solución de metanol y acetato de isopropilo. Esta disolución puede tener lugar a temperatura ambiente. Si se desea, la solución puede sembrarse con la forma polimórfica V de clorhidrato de lercanidipino. La forma polimórfica V del clorhidrato de lercanidipino se puede obtener por el proceso descrito anteriormente. Durante la siembra, la solución puede agitarse de aproximadamente 15 a aproximadamente 18 rotaciones por minuto (rpm). La cristalización puede tener lugar a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 horas a aproximadamente 28 horas, y preferentemente durante aproximadamente 24 horas. Los sólidos se filtraron después y, opcionalmente, se lavaron con acetato de isopropilo.

35 En la etapa (e) del proceso de la presente invención, los sólidos se secan para obtener el clorhidrato de lercanidipino prácticamente puro. Los sólidos se pueden secar a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C.

40 Otra modalidad de la presente invención proporciona un proceso para purificar el clorhidrato de lercanidipino. Se ha encontrado que el uso de un disolvente que contiene alcohol, por ejemplo, metanol, y un disolvente que contiene éster, por ejemplo, acetato de isopropilo, puede ser muy eficaz para eliminar prácticamente las impurezas que se encuentran en el clorhidrato de lercanidipino, particularmente la impureza ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil) piridina-3,5-dicarboxílico 2-[N-(3,3-propilo difenil)-N-metilamino]-1,1-dimetil etil propil diéster discutido anteriormente. El proceso incluye al menos disolver clorhidrato de lercanidipino crudo en un disolvente que contiene alcohol tal como metanol, añadir un disolvente alifático que contiene éster tal como acetato de isopropilo y después recuperar el clorhidrato de lercanidipino prácticamente puro mediante, por ejemplo, cristalización, como se discutió anteriormente.

50 En aun otra modalidad de la presente invención, un proceso de purificación de clorhidrato de lercanidipino incluye al menos las etapas de (a) una primera disolución, (b) una segunda disolución, (c) cristalización, y (d) secado. En la etapa (a) del proceso de purificación de esta modalidad de la presente invención, el clorhidrato de lercanidipino se disuelve prácticamente en un disolvente que contiene alcohol tal como un alcohol C₁-C₈ por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, butanol y similares, y mezclas de los mismos. Generalmente, el disolvente que contiene alcohol está presente en una relación de aproximadamente 1:1 v/p con respecto al clorhidrato de lercanidipino. El clorhidrato de lercanidipino y disolvente que contiene alcohol se pueden calentar a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40°C a aproximadamente 65°C durante un período de tiempo en el intervalo de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 1 hora. La solución, se puede enfriar después a temperatura ambiente, una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C.

60 En la etapa (b) del proceso de purificación de esta modalidad de la presente invención, la dilución adicional incluye añadir a la solución un disolvente que contiene éster alifático tal como un grupo éster que tiene aproximadamente de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono, por ejemplo, acetato de isopropilo. El disolvente que contiene éster alifático puede estar presente en una relación de aproximadamente 10:1 v/p con respecto al clorhidrato de lercanidipino. El éster alifático se puede añadir a temperatura ambiente, una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C.

- 5 En la etapa (c) del proceso de purificación de esta modalidad de la presente invención, la solución se puede agitar a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C. La solución se puede agitar a aproximadamente 60 rpm a aproximadamente 100 rpm durante un período de tiempo en el intervalo de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 20 horas. El sólido resultante se puede aislar después mediante técnicas convencionales, por ejemplo, filtración, y opcionalmente lavar con un disolvente adecuado tal como acetato de isopropilo (aproximadamente 1:1 v/p, acetato de isopropilo: clorhidrato de lercanidipino), para proporcionar cristales de clorhidrato de lercanidipino.
- 10 En la etapa (d) del proceso de purificación de esta modalidad de la presente invención, los cristales se pueden secar a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C hasta que la LOD es menos que aproximadamente 10%, durante un período de tiempo de aproximadamente 6 a aproximadamente 12 horas, y preferentemente en aproximadamente 8 horas.
- 15 Al realizar los procesos de purificación de la presente invención, el clorhidrato de lercanidipino prácticamente puro se puede preparar con un grado de pureza mayor que o igual a aproximadamente 98,5%, preferentemente mayor que o igual a aproximadamente 99,5% y con mayor preferencia mayor que o igual a aproximadamente 99,7%. La pureza del clorhidrato de lercanidipino de la presente invención se puede determinar por cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC).
- 20 Además se describe en la presente un proceso para la preparación de una forma amorfa de clorhidrato de lercanidipino. Se ha encontrado que el clorhidrato de lercanidipino purificado en un disolvente orgánico adecuado tal como un disolvente que contiene alcohol, por ejemplo, metanol que se combina con un agente clarificante, tal como carbón activado y se mezcla después con agua es favorablemente eficaz en la preparación de clorhidrato de lercanidipino amorfo prácticamente con ningún cambio en el perfil de impurezas. Generalmente, el proceso incluye al menos (a) disolver clorhidrato de lercanidipino purificado como se obtuvo anteriormente en un disolvente orgánico, (b) tratar la solución con un agente clarificante para formar una solución clarificada, y (c) recuperar la forma amorfa de clorhidrato de lercanidipino. En una modalidad, el clorhidrato de lercanidipino purificado para el uso en la formación de clorhidrato de lercanidipino purificado amorfo de la presente invención es clorhidrato de lercanidipino prácticamente en la forma polimórfica V como se discutió anteriormente.
- 25 El proceso para la preparación de clorhidrato de lercanidipino amorfo incluye las etapas de (a) disolución, (b) tratamiento con un agente clarificante, (c) concentración, (d) redisolución, (e) adición y (f) recuperación.
- 30 En la etapa (a) del proceso, el clorhidrato de lercanidipino prácticamente puro o clorhidrato de lercanidipino prácticamente en la forma polimórfica V se disuelve en un disolvente orgánico tal como un disolvente que contiene alcohol como se discutió anteriormente. El disolvente orgánico puede estar presente en la relación de aproximadamente 10:1 v/p con respecto al clorhidrato de lercanidipino. La solución clara de clorhidrato de lercanidipino y el disolvente orgánico se puede preparar a temperatura ambiente, una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C.
- 35 En la etapa (b) del proceso, un agente clarificante adecuado se puede añadir a la solución clara. Se pueden emplear cualquiera de muchos de tales agentes que se conocen que son útiles para adsorber las impurezas en los regímenes de purificación sintéticos. En una modalidad preferida, el agente clarificante es carbón activado. El agente clarificante puede estar presente en la relación de aproximadamente 0,05:1 p/p con respecto al clorhidrato de lercanidipino. La solución se puede agitar a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C durante un período de tiempo en el intervalo de aproximadamente 2 minutos a aproximadamente 10 minutos, y preferentemente de aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 5 minutos. La solución se puede filtrar después, por ejemplo, a través de un lecho hyflow, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C. El lecho hyflow se puede lavar con un alcohol (por ejemplo, aproximadamente 2:1 v/p con respecto al clorhidrato de lercanidipino).
- 40 En la etapa (c) del proceso, la concentración se puede llevar a cabo por cualquier medio conveniente usado para concentrar una solución, por ejemplo destilación a presión atmosférica. En una modalidad, la concentración se puede llevar a cabo por destilación de la solución filtrada clara a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C al vacío (no menos de aproximadamente 700 mm) hasta que prácticamente no se observa ningún destilado.
- 45 En la etapa (d) del proceso, la redisolución incluye disolver el residuo obtenido después de la concentración en el mismo o diferente disolvente orgánico tal como un disolvente que contiene alcohol como se discutió anteriormente. El disolvente orgánico puede estar presente en una relación de aproximadamente 1 : 1 v/p con respecto al clorhidrato de lercanidipino. La solución clara de clorhidrato de lercanidipino y el disolvente que contiene alcohol se pueden preparar a temperatura ambiente, una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C.
- 50 En la etapa (e) del proceso, se añade agua a la solución transparente. El agua puede estar presente en la relación de
- 55
- 60
- 65

aproximadamente 50:1 v/p con respecto al clorhidrato de lercanidipino purificado. La adición se puede hacer durante un período de tiempo en el intervalo de aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 60 minutos. La adición de la solución clara de clorhidrato de lercanidipino y disolvente que contiene alcohol al agua se puede agitar a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C a aproximadamente 35°C durante un período de tiempo normalmente en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 minutos después de la adición de la solución transparente al agua.

En la etapa (f) del proceso, el clorhidrato de lercanidipino amorfo se puede recuperar mediante, por ejemplo, recogiendo el precipitado del clorhidrato de lercanidipino amorfo. Esto se puede lograr mediante técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, filtración. Alternativamente, el clorhidrato de lercanidipino amorfo se puede recuperar por cristalización. La cristalización se puede llevar a cabo mediante, por ejemplo, el enfriamiento de la solución acuosa a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C. La mezcla de reacción se puede mantener adicionalmente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C durante un período de tiempo normalmente en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas, y preferentemente aproximadamente 3 horas. Los sólidos resultantes se pueden filtrar después y lavar con agua (por ejemplo, aproximadamente 2:1 v/p con respecto al clorhidrato de lercanidipino). Los cristales resultantes se pueden secar, por ejemplo, al vacío (no menos de aproximadamente 700 mm) a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60°C a aproximadamente 65°C hasta que el contenido de humedad es menor de aproximadamente 2%, durante un período de tiempo de aproximadamente 6 a aproximadamente 12 horas, y preferentemente de aproximadamente 8 horas.

Mediante la modalidad de este proceso de la presente invención, el clorhidrato de lercanidipino amorfo prácticamente puro se puede preparar con un grado de pureza mayor que aproximadamente 95%, preferentemente mayor que aproximadamente 97% y con la máxima preferencia mayor que aproximadamente 99,75%. La forma amorfa del producto se puede determinar por Difractometría de rayos X de polvo como se discutió anteriormente.

Otra modalidad de la presente invención proporciona clorhidrato de lercanidipino prácticamente libre de ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil) piridina-3,5-dicarboxílico 2- [N-(3,3-difenil propil)-N-metilamino]-1,1-dimetil etil propil diéster. El término "clorhidrato de lercanidipino prácticamente libre de ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil) piridina-3,5 dicarboxílico 2-[N-(3,3-difenil propil)-N-metilamino]-1,1-dimetil etil propil diéster" como se usa en el presente descripción se entenderá que significa clorhidrato de lercanidipino formado con poco o ningún contenido de ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil) piridina-3,5- dicarboxílico 2- [N-(3,3-difenil propil)-N-metilamino] - 1,1 - dimetil etil propil diéster. En este sentido, la cantidad de ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3 - nitrofenil) piridina-3, 5 dicarboxílico 2- [N- (3, 3 difenil propil) -N-metilamino]- 1,1 -dimetil etil propil diéster, si está presente, que resulta del proceso para preparar clorhidrato de lercanidipino se presentará en cantidades relativamente menores, por ejemplo, menos de aproximadamente 0,15 por ciento en peso, preferentemente menos de aproximadamente el 0,1 por ciento en peso y con la máxima preferencia 0 por ciento en peso con respecto al clorhidrato de lercanidipino.

Aún otra modalidad de la presente invención se dirige a composiciones farmacéuticas que contienen al menos una cantidad terapéuticamente eficaz del clorhidrato de lercanidipino de la presente invención. Tales composiciones farmacéuticas se pueden administrar a un paciente mamífero en cualquier forma de dosificación, por ejemplo, líquido, polvo, elixir, solución inyectable, etc. Las formas de dosificación se pueden adaptar para la administración al paciente por las vías de administración oral, bucal, parenteral, oftálmica, rectal y transdérmica o cualquier otra vía aceptable. Las formas de dosificación oral incluyen, pero sin limitarse a, tabletas, píldoras, cápsulas, trociscos, bolsitas, suspensiones, polvos, pastillas, elixires y similares. El clorhidrato de lercanidipino de la presente invención puede administrarse además en forma de supositorios, ungüentos oftálmicos y suspensiones, y suspensiones parenterales, que se administran por otras vías. Las formas de dosificación pueden contener el clorhidrato de lercanidipino de la presente invención tal como está o, alternativamente, puede contener el clorhidrato de lercanidipino de la presente invención como parte de una composición. Las composiciones farmacéuticas pueden contener además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes adecuados y las cantidades a usar se pueden determinar fácilmente por la formulación científica basada en la experiencia y consideración de procedimientos estándar y trabajos de referencia en el campo, por ejemplo, los agentes amortiguadores, agentes edulcorantes, agentes aglutinantes, diluyentes, rellenos, lubricantes, agentes humectantes y desintegrantes descritos anteriormente.

Las dosificaciones en la cápsula contendrán el clorhidrato de lercanidipino de la presente invención dentro de una cápsula que se puede recubrir con gelatina. Las tabletas y polvos se pueden recubrir además con un recubrimiento entérico. Las formas de polvos con recubierta entérica pueden tener recubrimientos que contienen al menos ácido ftálico acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de alcohol polivinílico, carboxi metil etil celulosa, un copolímero de estireno y ácido maleico, un copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo, y materiales similares, y si se desea, se pueden emplear con plastificantes y/o agentes extensores adecuados. Una cápsula o tableta recubierto puede tener un recubrimiento sobre la superficie del mismo o pueden ser una cápsula o tableta que comprende un polvo o gránulos con un recubrimiento entérico.

Las composiciones para la formación de tabletas pueden tener pocos o muchos componentes, dependiendo del método de formación de tabletas usado, la velocidad de liberación deseada y otros factores. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden contener diluyentes, tales como materiales derivados de la celulosa como celulosa en

5 polvo, celulosa microcristalina, celulosa microfina, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, sales de carboximetilcelulosa y otras celulosas sustituidas y no sustituidas; almidón; almidón pregelatinizado; diluyentes inorgánicos tales carbonato cálcico y difosfato cálcico y otros diluyentes conocidos por un experto en la técnica. Todavía otros diluyentes adecuados incluyen ceras, azúcares (por ejemplo lactosa) y alcoholes de azúcar como manitol y sorbitol, polímeros y copolímeros de acrilato, así como pectina, dextrina y gelatina.

10 Otros excipientes contemplados por la presente invención incluyen aglutinantes, tales como goma de acacia, almidón pregelatinizado, alginato sódico, glucosa y otros aglutinantes usados en la granulación en húmedo y en seco y procesos de formación de tabletas por compresión directa; desintegrantes tales como glicolato sódico de almidón, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y otros; lubricantes como estearato de magnesio y cálcico y estearil fumarato sódico; aromas; edulcorantes; conservantes; colorantes farmacéuticamente aceptables y agentes de deslizamiento tal como dióxido de silicio.

15 En una modalidad, el clorhidrato de lercanidipino descrito en la presente descripción para el uso en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden tener un tamaño de partícula D50 y D90 de menos de aproximadamente 400 micras, preferentemente menos de aproximadamente 200 micras, con mayor preferencia menos de aproximadamente 150 micras, aún con mayor preferencia menos de aproximadamente 50 micras y con la máxima preferencia menos de aproximadamente 15 micras. Se señala que la notación D_x significa que X% de las partículas tienen un diámetro menos de un diámetro especificado D. Así, un D_{50} de aproximadamente 400 micras significa que 20 50% de las partículas micronizadas en una composición tienen un diámetro inferior a aproximadamente 400 micras. El término "micronización" usado en la presente descripción significa cualquier proceso o métodos por los que se reduce el tamaño de las partículas. Por ejemplo, los tamaños de las partículas del clorhidrato de lercanidipino de la presente invención se pueden obtener por cualquier molienda, trituración, micronización u otro método de reducción de tamaño de partícula conocidos en la técnica para llevar la forma de estado sólido del clorhidrato de lercanidipino de la presente 25 invención a cualquier intervalo de tamaño de partícula anterior deseado. Como se usa además en la presente descripción, las partículas de clorhidrato de lercanidipino con tamaño reducido se conocen como "partículas micronizadas de clorhidrato de lercanidipino" o "clorhidrato de lercanidipino micronizado".

30 Los niveles actuales de dosificación del clorhidrato de lercanidipino de la presente invención se pueden variar para obtener una cantidad del clorhidrato de lercanidipino de la presente invención que es eficaz para obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición y forma de administración particular. El nivel de dosificación seleccionado por lo tanto depende de factores tales como, por ejemplo, el efecto terapéutico deseado, la vía de administración, la duración deseada del tratamiento, y otros factores. La dosis diaria total de los compuestos de esta invención se administra a un huésped en una dosis única o dividida y puede variar ampliamente dependiendo de una variedad de 35 factores que incluyen, por ejemplo, el peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo y vía de administración, velocidades de absorción y excreción, combinación con otros fármacos, la gravedad de la afección particular que se trata, etc. Las composiciones farmacéuticas en la presente descripción pueden formularse de cualquier forma de liberación, por ejemplo, liberación inmediata, liberación sostenida, liberación controlada, etc.

40 Los siguientes ejemplos se proporcionan para permitir a una persona con experiencia en la técnica practicar la invención y son meramente ilustrativos de la invención.

Experimental

45 La pureza se midió por HPLC bajo las siguientes condiciones:
 Columna: C₈ symmetry de Waters, 250 X 4,6 mm, 5 μ
 Temperatura de la columna: 25°C
 Fase en movimiento: Tampón Acetonitrilo (48:52, v/v)
 Amortiguador: 0,15 M de perclorato sódico en agua. Ajustar el pH a 4,0 con ácido perclórico al 1%
 50 Detector: UV, 220 nm
 Régimen de flujo: 1,5 ml/min.
 Volumen de inyección: 20 ml
 Tiempo de ejecución: 60 minutos
 Tiempo de retención: 15,5 minutos

55 EJEMPLO 1

Preparación de Clorhidrato de Lercanidipino

60 En un frasco de fondo redondo de 2L de 4 bocas, ácido butanoico, clorhidrato de 2-[(3-nitrofenil) metileno]-3-oxo-2-[(3,3-difenil propil) metilamino] - 1,1-dimetil etil éster (30 g) en dicloruro de metileno (39 ml) y n-propanol (300 ml), se cargaron a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C. Se añadió trietilamina (15 g) para ajustar el pH a aproximadamente 8 a aproximadamente 9, como se probó con el papel de pH. Se añadió metil 3-amino crotonato (6,28 g). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura en el intervalo de 65 aproximadamente 75°C a aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 10 horas. La mezcla de reacción

se enfrió y el n-propanol se destiló al vacío por completo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C. El residuo se disolvió en n-propanol (150 ml) a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C a aproximadamente 35°C y se enfrió después a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C. El n-propanol/HCl (10 ml, 20% HCl) se añadió lentamente mientras que se mantiene la masa de reacción a temperatura ambiente para ajustar el pH a aproximadamente 3 a aproximadamente 4, como se probó en el papel de pH. La mezcla de reacción se mantuvo durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente. El n-propanol se eliminó con acetato de isopropilo (60 ml) a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C a aproximadamente 35°C. El residuo se disolvió en acetato de isopropilo (180 ml) y lavó con agua (2 X 180 ml).

El carbón activado (3 g) se añadió a la capa orgánica y se agitó durante aproximadamente 15 minutos a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C. La capa orgánica se filtró a través de un lecho hyflow y se lavó con acetato de isopropilo (30 ml). El acetato de isopropilo se destiló completamente al vacío a una temperatura por debajo de aproximadamente 35°C y se desgasificó durante aproximadamente 2 horas a una temperatura por debajo de aproximadamente 35°C. El residuo se disolvió en metanol (15 ml) y acetato de isopropilo (300 ml) a temperatura ambiente. La solución se sembró con clorhidrato de lercanidipino puro en la forma polimórfica V (30 g) y se agitó con aproximadamente 15 rpm a aproximadamente 18 rpm durante aproximadamente 24 horas. Los sólidos se filtraron y lavaron con acetato de isopropilo (30 ml). La pastilla húmeda pesó aproximadamente 25 gramos. El producto se secó en un horno a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C durante aproximadamente 8 horas en donde la pérdida por desecación (LOD) fue menos de aproximadamente 10,0%. El producto seco fue clorhidrato de lercanidipino que pesa aproximadamente 15 gramos, con un rendimiento de aproximadamente 42% y pureza de aproximadamente 98,5%, determinado por HPLC.

EJEMPLO 2

Preparación de la Forma Polimórfica V de Clorhidrato de Lercanidipino

En un frasco de fondo redondo de 2 L de 4 bocas, se añadieron clorhidrato de lercanidipino (110 g; pureza de aproximadamente 98,5%) del Ejemplo 1 y metanol (110 ml) a temperatura ambiente, una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C, en agitación. La mezcla de reacción se calentó después a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C y se mantuvo durante unos 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente. El acetato de isopropilo (1100 ml) se añadió a la solución enfriada a temperatura ambiente y se mantuvo durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente con una velocidad de agitación de aproximadamente 60 rpm a aproximadamente 100 rpm. El sólido precipitado se filtró y se lavó con acetato de isopropilo (110 ml). La pastilla húmeda pesó aproximadamente 132 g.

El producto se secó en un horno a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C durante aproximadamente 8 horas en donde el LOD fue menor que aproximadamente 10,0%. El producto seco pesó aproximadamente 86,9 gramos, con un rendimiento de aproximadamente 79% y pureza mayor que aproximadamente 99,7%, determinado por HPLC. Todas las impurezas individuales estuvieron por debajo de aproximadamente 0,07 % en peso.

La XRD y DSC del producto final se exponen en las Figuras 1 y 2 y se registraron e identificaron como la forma polimórfica V de clorhidrato de lercanidipino.

EJEMPLO 3

Purificación de la Forma Polimórfica V de Clorhidrato de Lercanidipino

En un frasco de fondo redondo de 2 L de 4 bocas, se añadieron clorhidrato de lercanidipino (110 g; pureza de aproximadamente 98,5%) del Ejemplo 1 y metanol (110 ml) a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C bajo agitación. La mezcla de reacción se calentó después a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C y se mantuvo durante aproximadamente 30 minutos. El agua fría se circuló al condensador. A continuación, la masa de reacción clara se llevó a temperatura ambiente. Esto se siguió por la adición de acetato de isopropilo (1100 ml) a temperatura ambiente y se mantuvo durante aproximadamente 16 horas a aproximadamente 60 a aproximadamente 100 rpm. El sólido precipitado se filtró y se lavó con acetato de isopropilo (110 ml). La pastilla húmeda pesó aproximadamente 132,0 g.

El producto se secó en un horno a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C durante aproximadamente 8 horas en donde la LOD fue menos de aproximadamente 10,0%. El producto seco fue la forma polimórfica V de clorhidrato de lercanidipino que pesa aproximadamente 86,9 g, con un rendimiento de aproximadamente 79% y la pureza mayor que aproximadamente 99,7%, determinado por HPLC. Todas las impurezas individuales están por debajo de aproximadamente 0,07 % en peso.

EJEMPLO 4 DE REFERENCIA

Preparación de Clorhidrato de Lercanidipino Amorfo

5 En un frasco de fondo redondo de 2L de 4 bocas limpio y seco, se cargaron a temperatura ambiente clorhidrato de lercanidipino purificado (100,0 g, pureza de aproximadamente 99,7%) obtenido en el Ejemplo 3 y metanol (1,0 L). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una solución clara. Se añadió carbón activado (5,0 g) y se agitó durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho hyflow y se lavó con metanol (200,0 ml). El filtrado claro se recogió en un frasco de fondo redondo de 2L limpio y seco. El metanol se destiló al vacío (no menos de 700 mm) completamente a temperatura ambiente. El residuo se volvió a disolver en metanol (100,0 ml) a temperatura ambiente.

15 En un frasco limpio de fondo redondo de 10 L de 4 bocas, se cargó agua desmineralizada (DM) (5,0 L). La solución de metanol que contiene el residuo se añadió al agua DM lentamente con agitación durante un periodo de aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 60 minutos a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C a aproximadamente 35°C. La masa de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos a una temperatura en el intervalo entre aproximadamente 30°C a aproximadamente 35°C. La masa de reacción se enfrió a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C. La masa de reacción se agitó a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C durante aproximadamente 3 horas. Los sólidos se filtraron y lavaron con agua DM (200,0 ml). La pastilla húmeda pesó aproximadamente 175,0 g.

20 A continuación, el producto se secó en un horno de vacío (vacío no menos de 700 mm) a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60°C a aproximadamente 65°C durante aproximadamente 8 horas en donde el contenido de humedad fue por debajo de 2%. La Figura 3 es un patrón de difracción de rayos X de polvo característico que muestra que el producto seco fue el clorhidrato de lercanidipino amorfo purificado. El clorhidrato de lercanidipino amorfo purificado pesó aproximadamente 70,0 gramos, con un rendimiento de aproximadamente 70% y pureza de aproximadamente 99,7%, determinado por HPLC.

25 Se entenderá que se pueden hacer varias modificaciones a las modalidades descritas en la presente descripción. Por lo tanto, la descripción anterior no debe interpretarse como limitante, sino meramente como ejemplificaciones de modalidades preferidas. Por ejemplo, las funciones descritas anteriormente e implementadas como el mejor modo para el funcionamiento de la presente invención son sólo para propósitos ilustrativos.

Reivindicaciones

- 5
1. Clorhidrato de lercanidipino en la forma polimórfica V que tiene al menos una de las siguientes características: (a) que presenta picos de difracción de rayos X (XRD) característicos (expresados en grados $2\theta \pm 0,2^\circ$) en una o más de las posiciones: aproximadamente 17,2752 y aproximadamente 19,8836, y (b) un termograma calorimétrico diferencial de barrido (DSC) que presenta un pico predominante a aproximadamente 179,5°C.
- 10
2. El clorhidrato de lercanidipino en la forma polimórfica V de la reivindicación 1, **caracterizado además por** picos XRD característicos (expresados en grados $2\theta \pm 0,2^\circ$) aproximadamente en una o más de las posiciones: aproximadamente 11,5702, aproximadamente 15,1595, aproximadamente 17,2752, aproximadamente 19,8836, aproximadamente 20,7967, aproximadamente 21,4870 y aproximadamente 24,6309.
- 15
3. El clorhidrato de lercanidipino en la forma polimórfica V de la reivindicación 1, **caracterizado por** picos XRD (expresados en grados $2\theta \pm 0,2^\circ$) en las posiciones aproximadamente 17,2752 y aproximadamente 19,8836.
- 20
4. El clorhidrato de lercanidipino en la forma polimórfica V de la reivindicación 1, **caracterizado por** picos XRD en posiciones aproximadamente 11,5702, aproximadamente 15,1595, aproximadamente 17,2752, aproximadamente 19,8836, aproximadamente 20,7967, aproximadamente 21,4870 y aproximadamente 24,6309.
- 25
5. El clorhidrato de lercanidipino en la forma polimórfica V de la reivindicación 1, que tiene un patrón XRD de acuerdo con la Figura 1.
 6. El clorhidrato de lercanidipino en la forma polimórfica V de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que tiene un termograma DSC de acuerdo con la Figura 2.
- 30
7. El clorhidrato de lercanidipino en la forma polimórfica V de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que tiene una pureza igual o mayor que aproximadamente 98,5%, medida por cromatografía líquida de alta eficacia.
 8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de clorhidrato de lercanidipino en la forma polimórfica V de cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
- 35
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde el clorhidrato de lercanidipino en la forma polimórfica V es un clorhidrato de lercanidipino micronizado en la forma polimórfica V que tiene un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 150 micras.
- 40
10. Un proceso para la preparación de clorhidrato de lercanidipino en la forma polimórfica V de la reivindicación 1, el proceso que comprende: (a) disolver clorhidrato de lercanidipino en metanol; (b) calentar la solución de 50°C a 55°C; (c) enfriar la solución a temperatura ambiente, (d) añadir acetato de isopropilo mientras se mantiene la solución a temperatura ambiente con agitación; (e) filtrar el precipitado, y (f) lavar y secar el precipitado de clorhidrato de lercanidipino en la forma polimórfica V.
- 45
11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10 en donde en la etapa (f) el precipitado se lava con un disolvente que contiene éster.
 12. Un proceso para la preparación de clorhidrato de lercanidipino puro en la forma polimórfica V de la reivindicación 1, el proceso que comprende:
 - (a) reaccionar una solución que comprende ácido butanoico, clorhidrato de 2-[(3-nitrofenil) metileno]-3-oxo-2-[(3,3-difenil propil) metilamino] -1,1-dimetil etil éster y dicloruro de metileno, con crotonato de metilo 3-amino y n-propanol y ajustar el pH de la solución a aproximadamente 8 a aproximadamente 9 con una base;
 - (b) destilar n-propanol para obtener un residuo ;
 - (c) disolver el residuo en acetato de isopropilo;
 - (d) tratar la solución que contiene acetato de isopropilo con un agente clarificante para formar una solución clarificada;
 - (e) concentrar la solución clarificada para formar una solución clarificada concentrada;
 - (f) disolver la solución clarificada concentrada en metanol y acetato de isopropilo;
 - (g) sembrar la solución con un clorhidrato de lercanidipino en la forma polimórfica V, y
 - (h) recuperar el clorhidrato de lercanidipino en la forma polimórfica V
- 55
13. El proceso de la reivindicación 12, que comprende además:
 - enfriar la masa de reacción a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C;
 - destilar n-propanol para obtener un primer residuo;
- 60

disolver el primer residuo en n-propanol,
ajustar el pH de la masa de reacción usando n-propanol/HCl y destilar n-propanol para obtener un segundo residuo;

5 disolver el segundo residuo en acetato de isopropilo y lavar con agua para obtener una solución;
pirolizar la solución y destilar el acetato de isopropilo para obtener un tercer residuo; disolviendo el tercer residuo en metanol y acetato de isopropilo
sembrar la solución con la forma polimórfica V de clorhidrato de lercanidipino y filtrar los sólidos; y
secar los sólidos para obtener clorhidrato de lercanidipino prácticamente en la forma polimórfica V.

10 **14.** El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde en la etapa (h) el clorhidrato de lercanidipino recuperado se lava con un disolvente que contiene éster.

15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 14 donde el disolvente que contiene éster es acetato de isopropilo.

15

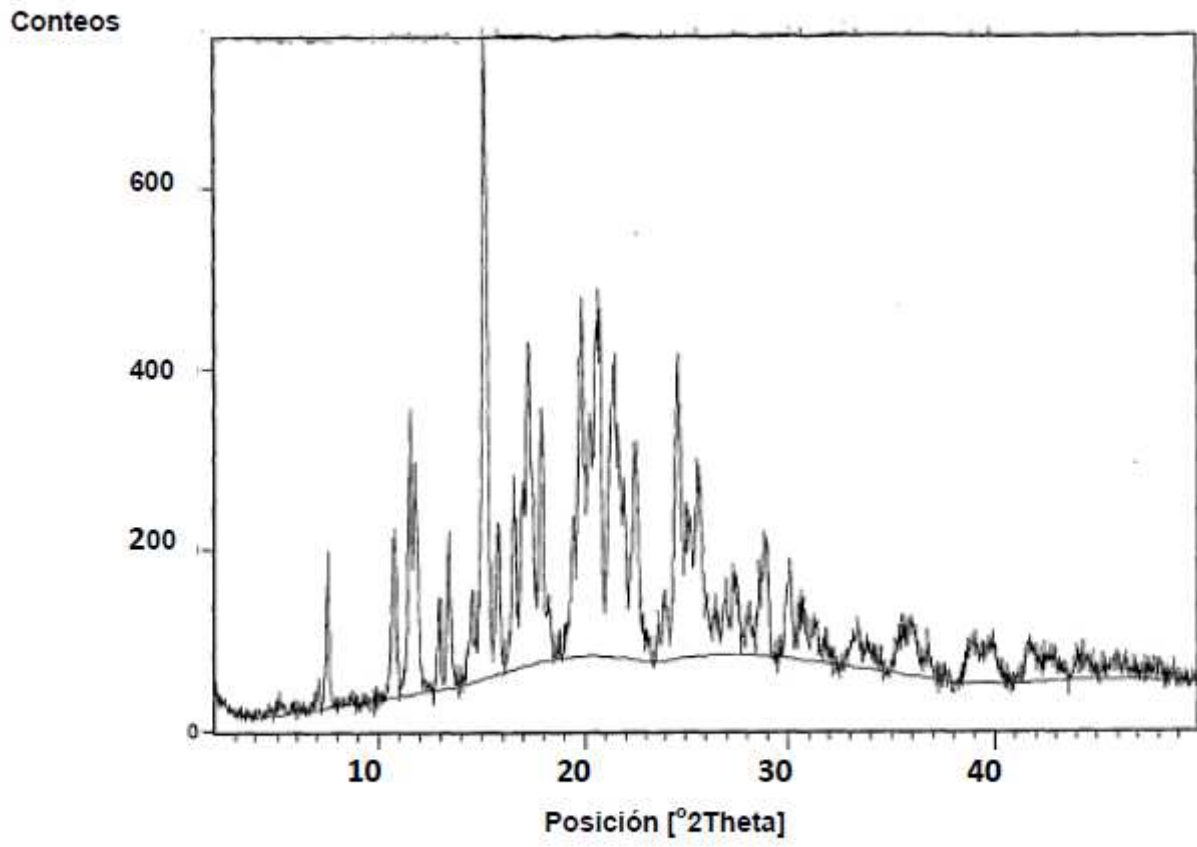


FIGURA 1

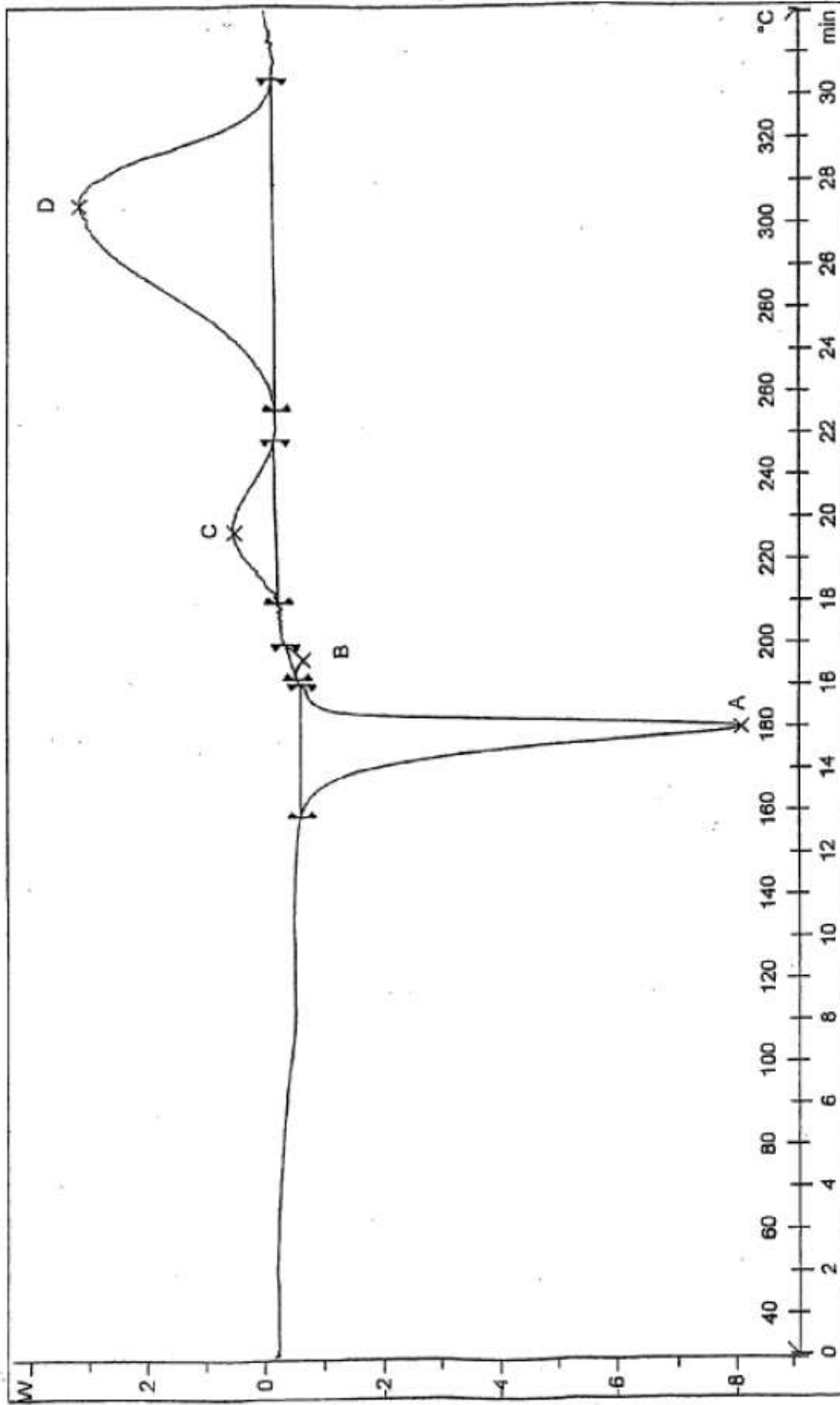


FIGURA 2

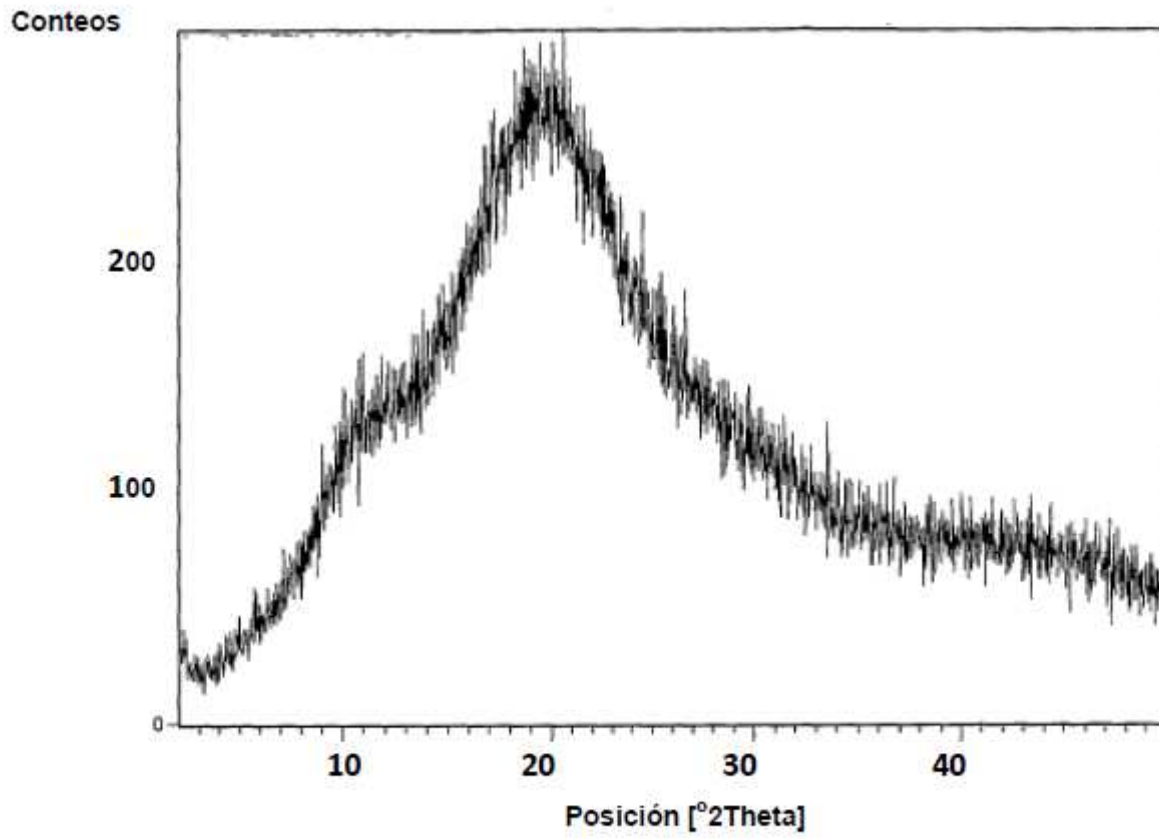


FIGURA 3