

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 213**

51 Int. Cl.:

C07D 211/90 (2006.01)

A61K 31/4422 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2002 E 09174609 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2157083**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen la forma cristalina (I) del clorhidrato de lercanidipino**

30 Prioridad:

06.08.2001 IT MI20011726

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

29.12.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BONIFACIO, FAUSTO;
CAMPANA, FRANCESCO;
DE IASI, GIANLUCA y
LEONARDI, AMEDEO**

74 Agente/Representante:

DURÁN BENEJAM, María Del Carmen

ES 2 555 213 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

Composiciones farmacéuticas que contienen la forma cristalina (I) del clorhidrato de lercanidipino

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina (I) del clorhidrato de lercanidipino o una mezcla de dicha forma con una forma amorfa del clorhidrato de lercanidipino y opcionalmente con una forma cristalina (II) del clorhidrato de lercanidipino.

10

Antecedentes de la invención

El lercanidipino (metil 1,1,N-trimetil-N-(3,3-difenilpropil)-2-aminoetil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-piridina-3,5-dicarboxilato) es un antagonista cálcico de la dihidropiridina muy lipófilo que presenta una larga duración de acción y una elevada selectividad vascular. Su mecanismo de actividad antihipertensora se atribuye al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, lo que disminuye la resistencia periférica total. La dosis inicial recomendada de lercanidipino como monoterapia es de 10 mg diarios mediante administración oral, con un ajuste de la dosis cuando sea necesario hasta 20 mg diarios. El lercanidipino se absorbe rápidamente tras la administración oral y los valores máximos en plasma se alcanzan al cabo de 2 a 3 horas tras la administración. La eliminación se realiza básicamente por la vía hepática.

20

Debido a su elevada lipofilia y a su elevado coeficiente de membrana, el lercanidipino combina una corta vida media en plasma con una larga duración de acción. De hecho, la distribución preferente del fármaco en las membranas de las células musculares lisas tiene como resultado una farmacocinética controlada por la membrana que se caracteriza por un efecto farmacológico prolongado. En comparación con otros antagonistas del calcio, el lercanidipino se caracteriza por una aparición gradual y una duración perdurable de acción a pesar de los niveles decrecientes en plasma. Los estudios *in vitro* demuestran que la respuesta de la aorta de rata a concentraciones elevadas de K^+ se puede atenuar con lercanidipino durante 6 horas, incluso después de que el fármaco se ha eliminado del entorno del tejido aórtico.

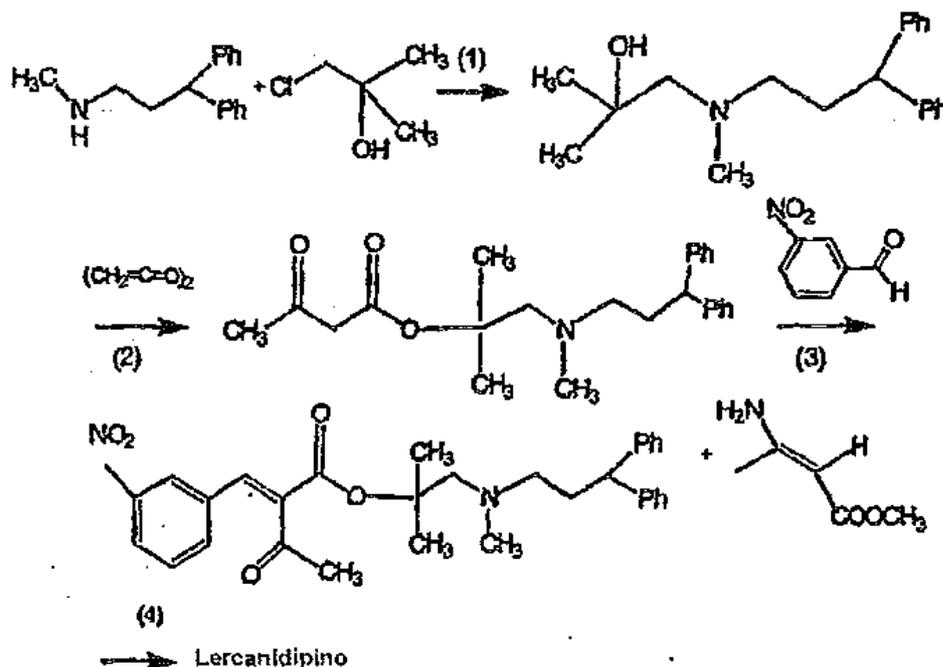
25

30

El lercanidipino se encuentra comercialmente disponible en Recordati S. p. A. (Milán, Italia) y se ha descrito junto con los métodos para sintetizarlo y para descomponerlo en enantiómeros individuales en las patentes US n.º 4.705.797, US n.º 5.767.136, US n.º 4.968.832, US n.º 5.912.351 y n.º US 5.696.139.

35

Se describe un procedimiento de preparación de lercanidipino en la patente US n.º 4.705.797 e implica el siguiente esquema:



40

(1): xileno a reflujo; (2) tolueno a 85 °C; (3) HCl + CHCl₃ a 0 °C; (4) HO-CH(CH₃)₂ a reflujo

El lercanidipino bruto es un residuo aceitoso que se ha de purificar mediante cromatografía flash utilizando

cloroformo, conteniendo unas cantidades cada vez superiores de acetona, como eluyente. A continuación se evapora el disolvente hasta secarlo y el residuo restante se disuelve en metanol añadiendo un pequeño suplemento de ácido clorhídrico en etanol. Después de la evaporación del disolvente se prepara la sal semihidratada del clorhidrato diluyendo el ácido clorhídrico en presencia de cloruro sódico, presentando dicho producto una forma amorfa.

Un inconveniente importante del procedimiento de preparación del lercanidipino, tal como se describe en la patente US n.º 4.705.797, es el hecho de que la reacción ciclación que se ha dado a conocer origina varios productos derivados, lo que supone un rendimiento inferior para el producto pretendido. Además, la purificación y el aislamiento del lercanidipino a partir de la mezcla de la reacción resultan bastante complejos, ya que se requieren numerosos tratamientos con distintos disolventes. Por último, las etapas de purificación y aislamiento resultan difíciles de realizar a escala industrial debido a la necesidad de purificar el producto mediante cromatografía en columna. La patente de Estados Unidos 5.912.351 describe un proceso más simple para la preparación de clorhidrato de lercanidipino. Este implica la reacción del ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-5-metoxicarbonil-4-(3-nitrofenil)-piridin-3-carboxílico con el cloruro de tionilo en diclorometano y dimetilformamida a una temperatura comprendida entre -4 y +1 °C y la posterior esterificación del cloruro ácido obtenido con alcohol 2,N-dimetil-N-(3,3-difenilpropil)-1-amino-2-propílico a una temperatura comprendida entre -10 y 0 °C. El procedimiento origina clorhidrato de lercanidipino en una forma cristalina no higroscópica anhidra y evita la formación de productos secundarios no pretendidos y la posterior purificación en las columnas de cromatografía.

Sin embargo, el aislamiento del clorhidrato de lercanidipino en forma cristalina es de nuevo bastante complejo. Después de evaporar el disolvente de la mezcla de la reacción y de disolver el residuo obtenido de este modo en acetato de etilo, la disolución se lava en primer lugar con agua salada, a continuación se lava de nuevo cinco veces con una disolución de carbonato sódico al 10 %, cinco veces con ácido clorhídrico 1 N y por último una vez más con agua salada. Por lo tanto, se necesita en la técnica un procedimiento de preparación del clorhidrato de lercanidipino en forma cristalina que evite uno más de los inconvenientes de los procedimientos actualmente utilizados.

Además, se observó que el lercanidipino, tal como se produce mediante el segundo procedimiento descrito anteriormente, presentó variabilidad de lote a lote a pesar del control meticuloso del procedimiento e incluso de la observación el punto de fusión que se consideraba característico del producto sólido obtenido mediante el procedimiento del Ejemplo 3 de la patente US n.º 5.767.136 de 186 a 188 °C. Dicha variabilidad se manifestó en diferencias que aparecían (y desaparecían) de forma aparentemente impredecible en el aspecto del producto (por ejemplo, el color), el punto de fusión y solubilidad. Esto originó dudas sobre la pureza y/o reproducibilidad y si se podía asegurar (por ejemplo, ante las autoridades de registro sanitario) que el producto es siempre el mismo.

Las investigaciones posteriores realizadas por los presentes inventores dieron a conocer diferencias lote a lote de biodisponibilidad en animales y diferencias en el tamaño de los cristales. A lo largo de la investigación de las causas del problema de la variabilidad, los presentes inventores descubrieron sorprendentemente nuevos polimorfos del clorhidrato de lercanidipino. También descubrieron unos procedimientos más aptos para la preparación y el aislamiento de los productos cristalinos del clorhidrato de lercanidipino a partir de la mezcla de la reacción. Se determinó sorprendentemente que el clorhidrato de lercanidipino presenta unas características polimórficas y que cristaliza en distintas formas cristalinas dependiendo del procedimiento que se ha seguido y de los disolventes que se han utilizado. Además, se ha hecho posible el aislamiento de cada uno de los polimorfos cristalinos determinados, disminuyendo de este modo la posibilidad de variabilidad lote a lote del lercanidipino, que los presentes inventores determinaron que se debía a las mezclas de distintas formas sólidas presentes en el mismo lote y a que tales mezclas de distinta composición presentaban puntos de fusión dentro del mismo estrecho intervalo de las formas individuales. Como resultado de ello, se necesitaron unos lotes reproducibles de lercanidipino más aptos para la fabricación a gran escala y control de calidad.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica antihipertensora como se define en la reivindicación 1.

La presente invención se refiere por lo tanto a una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina (I) del clorhidrato de lercanidipino que tiene el siguiente patrón de difracción de rayos X, en la longitud de onda $K\alpha$ como se representa en la Figura 11, en la que las distancias entre picos (D en X), las proporciones de intensidad relativa (I/I₀) y los ángulos 2θ de los picos significativos son:

D(X)	Intensidad relativa (I/I ₀)	Ángulo 2θ
16,3	83	5,4
6,2	47	14,2
4,78	29	18,6
4,10	63	21,7
4,06	36	21,9

3,90	100	22,8
------	-----	------

La forma cristalina (I) del clorhidrato de lercanidipino presenta un punto de fusión de aproximadamente 197 - 201 °C, cuando dicho punto de fusión se determina como DSC.

- 5 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica antihipertensora que comprende mezclas de la forma cristalina I del clorhidrato de lercanidipino y clorhidrato de lercanidipino amorfo y opcionalmente la forma cristalina (II) del clorhidrato que tiene el siguiente patrón de difracción de rayos X, en la longitud de onda $K\alpha$, como se representa en la Figura 12, en la que las distancias, proporciones (I/I₀) y los ángulos 2θ de los picos significativos son:

10

D (X)	Intensidad relativa (I/I ₀)	Ángulo 2θ
9,3	35	9,5
6,0	45	14,7
5,49	65	16,1
4,65	52	19,1
4,27	74	20,8
3,81	41	23,4
3,77	100	23,6
3,58	44	24,8
3,54	29	25,2

La forma cristalina (II) del clorhidrato de lercanidipino tiene un punto de fusión de aproximadamente 207 – 211 °C, cuando dicho punto de fusión se determina como pico DSC.

- 15 Las composiciones farmacéuticas comprenden (1) la forma cristalina (I) del clorhidrato de lercanidipino o la mezcla anteriormente mencionada de la forma cristalina (I) del clorhidrato de lercanidipino y clorhidrato de lercanidipino amorfo y opcionalmente la forma cristalina (II) del clorhidrato y (2) al menos un componente seleccionado entre el grupo que consiste en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un saborizante, un edulcorante, un conservante, un tinte, un aglutinante, un agente de suspensión, un agente de dispersión, un colorante, un desintegrante, un excipiente, un lubricante, un plastificante y un aceite comestible.

20

Estos y otros aspectos de la presente invención serán evidentes para los expertos ordinarios en la materia a la luz de la presente descripción, reivindicaciones y figuras.

25 Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** es un gráfico del análisis con el DSC realizado con la Forma cristalina (I), según las condiciones de trabajo descritas en el Ejemplo 3. Las ordenadas indican el flujo de calor en mW y las abscisas la temperatura en °C.

- 30 La **Figura 2** es un gráfico del análisis con el DSC realizado con la Forma cristalina (II), según las condiciones de trabajo descritas en el Ejemplo 3. Las ordenadas indican el flujo de calor en mW y las abscisas la temperatura en °C.

La **Figura 3** es un gráfico de los resultados de los análisis termogravimétricos realizados con la Forma (I) y la Forma (II), respectivamente, tal como se describe en el Ejemplo 4. Las abscisas indican la temperatura en °C y las ordenadas indican el porcentaje de la variación de masa.

35

La **Figura 4** es un gráfico de la solubilidad a 25 °C de las Formas (I) y (II) en etanol a unas concentraciones crecientes de agua. Los experimentos se describen en el Ejemplo 6. Las ordenadas indican el % de solubilidad expresado en p/p y las abscisas el % en peso de agua en etanol.

- 40 La **Figura 5** es un gráfico de la solubilidad a 40 °C de las Formas (I) y (II) en etanol a unas concentraciones crecientes de agua. Los experimentos se describen en el Ejemplo 6. Las ordenadas indican el % de solubilidad expresada en p/p y las abscisas el % en peso de agua en etanol.

La **Figura 6** muestra los espectros de RMN ¹³C en fase sólida de la Forma cristalina (I). Las señales y los atributos de los átomos de carbono correspondientes pueden encontrarse en la Tabla 4.

- 45 La **Figura 7** muestra los espectros de RMN ¹³C en fase sólida de la Forma cristalina (II). Las señales y los atributos de los átomos de carbono correspondientes pueden encontrarse en la Tabla 5.

La **Figura 8** muestra los espectros de IR de la Forma (I). La señal y los atributos correspondientes pueden encontrarse en la Tabla 6.

La **Figura 9** presenta los espectros de IR de la Forma (II). La señal y los atributos correspondientes pueden encontrarse en la Tabla 7.

- 50 La **Figura 10** representa la concentración media en tanto por ciento del clorhidrato de lercanidipino en plasma de perro después de la administración de la Forma cristalina (I) y de la Forma cristalina (II) en una cantidad de 3 mg/kg, en la forma de una cápsula de gelatina dura. Las ordenadas indican el valor medio de la concentración en plasma y las abscisas indican el tiempo (en minutos).

Las **Figuras 11 y 12** representan los espectros de difracción de rayos X a una longitud de onda $K\alpha$ de las

Formas cristalinas (I) y (II), respectivamente. Las distancias (d) en X, las razones (I/I₀) y los valores de los ángulos 2θ de los máximos más significativos pueden encontrarse en las Tablas 1 y 2 a continuación. Las ordenadas indican el número de recuentos/segundo y las abscisas muestran los valores de los ángulos 2θ.

Las **Figuras 13 y 14** son diagramas de los cambios de masa en tanto por ciento como función del tiempo en los análisis de higroscopicidad realizados con las Formas (I) y (II) del clorhidrato de lercanidipino, respectivamente. Las ordenadas de la izquierda indican los cambios de masa en tanto por ciento y las ordenadas de la derecha, la humedad relativa en tanto por ciento; las abscisas indican el tiempo en minutos. El protocolo de los análisis de higroscopicidad se describe en el Ejemplo 14.

10 Descripción detallada de la invención

La forma cristalina (I) del clorhidrato de lercanidipino como se utiliza de acuerdo con la presente invención puede obtenerse a partir de las Formas brutas (A) y (B) del clorhidrato de lercanidipino y se denominan Forma (I) y Forma (II) cristalina del clorhidrato de lercanidipino. Ya sea la Forma aislada (I) o la Forma aislada (II) se pueden obtener de un modo reproducible a partir de los productos intermedios (A) y (B) variando las condiciones de cristalización tal como se describirá posteriormente. Las Formas (I) y (II) se pueden obtener asimismo utilizando otros materiales iniciales. Ambas Formas (I) y (II) se pueden obtener utilizando, por ejemplo, la Forma (C) del clorhidrato de lercanidipino bruto como material inicial, tal como se describe en la presente memoria. La Forma (II) también puede obtenerse utilizando la Forma (I) como material inicial, tal como se describe en la presente memoria.

Ambas Formas cristalinas (I) y (II) del clorhidrato de lercanidipino presentan una buena estabilidad. La Forma (I) se caracteriza por presentar un color amarillo más pálido, un tamaño de cristal inferior, una solubilidad superior en medio acuoso (todo ello en comparación con la Forma (II)) y un punto de fusión (máximo en el DSC) dentro de un intervalo de aproximadamente 197 °C y aproximadamente 201 °C, más específicamente, aproximadamente 198,7 °C y el patrón de difracción de rayos X expuesto, más arriba.

La Forma (II) se caracteriza por presentar un color amarillo más fuerte, un tamaño de cristal superior, una solubilidad ligeramente inferior en medio acuoso (todo ello en comparación con la Forma (I)) y un punto de fusión (máximo en el DSC) dentro de un intervalo de aproximadamente 207 °C-211 °C, más específicamente aproximadamente 209,3 °C.

La Forma (II) presentó una biodisponibilidad superior en el perro y también resultó no equivalente a la forma I en el hombre, presentando una concentración en plasma más elevada (AUC_{0-t}) y un período retardado de concentración máxima (t_{máx}), en comparación con la Forma (I).

Los métodos conocidos anteriormente para producir clorhidrato de lercanidipino cristalino eran incompatibles con la producción del clorhidrato de lercanidipino con características físicas y químicas predecibles. Por lo tanto, los métodos previamente conocidos presentaban la propiedad desventajosa de producir un clorhidrato de lercanidipino que variaba, por ejemplo, en las propiedades fisicoquímicas, de lote a lote, incluso entre lotes producidos mediante el mismo procedimiento y bajo las mismas condiciones. Los presentes inventores han descubierto que la fuente de incompatibilidad presentada por los métodos de producción conocidos anteriormente del clorhidrato de lercanidipino es la presencia de cantidades variables e impredecibles de la Forma (II) cristalina del clorhidrato de lercanidipino. A diferencia de los métodos conocidos anteriormente de producción del clorhidrato de lercanidipino, los métodos tal como se utilizan en la presente invención proporcionan la Forma cristalina (I), con una pureza y una uniformidad que no se ha obtenido con las formas cristalinas del clorhidrato de lercanidipino obtenidas anteriormente.

La pureza y la uniformidad de la Forma (I) permiten una mayor facilidad en la producción de las formas farmacéuticas de lercanidipino debido a, por ejemplo, unas características físico-químicas definidas de un modo más preciso, tales como, por ejemplo, una mayor uniformidad en el tamaño de la partícula después de la micronización y una solubilidad más reproducible. La Forma (I) también proporciona unas formas farmacéuticas con unas características farmacológicas definidas de un modo más preciso, por ejemplo, la biodisponibilidad, en comparación con las formas farmacéuticas conseguidas anteriormente que variaban de lote a lote con relación a sus características fisicoquímicas.

En un estudio realizado en seres humanos, en el que se determinaron los niveles de lercanidipino en plasma después de la administración de una dosis unitaria tanto de clorhidrato de lercanidipino de la Forma (I) como de la Forma (II), la Forma (I) presentó un período inferior en la obtención de la concentración máxima en plasma, en relación con la Forma (II). Por lo tanto, la Forma (I) resulta más apta para las formulaciones y formas farmacéuticas de liberación inmediata. Por consiguiente, la disponibilidad de las Formas puras (I) y (II) contempla la capacidad para combinar los dos polimorfos también en presencia del clorhidrato de lercanidipino amorfo en formas de dosificación con características novedosas controladas, por ejemplo, una forma de dosificación tanto con un inicio rápido y una acción biológica sostenida.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "forma bruta" se refiere a las formas sólidas precipitadas que comprenden los cristales de un compuesto que no se ha lavado y/o recristalizado para eliminar las impurezas (comprendiendo el disolvente, pero sin limitarse al mismo) que se pueden encontrar presentes. En la presente memoria, las formas brutas se refieren a las Formas (A) y (B) del clorhidrato de lercanidipino.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "forma cristalina" se refiere a los cristales de un compuesto que se ha lavado y recristalizado para eliminar las impurezas. En la presente invención, la expresión formas cristalinas se refiere a las Formas (I) y (II) del clorhidrato de lercanidipino. Estas formas cristalinas tienen una pureza de HPLC \geq 99,5 % y un contenido residual en disolventes de $<$ 3000 ppm.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "polimorfismo" se refiere a la propiedad de un compuesto de cristalizar en dos o más formas con estructuras distintas. Las distintas formas cristalinas pueden detectarse directamente mediante técnicas cristalográficas o indirectamente mediante la determinación de diferencias en las propiedades físicas y/o químicas asociadas a cada polimorfo particular.

Tal como se utiliza en la presente memoria, un "paciente que necesita tratamiento" es un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que padece o presenta el riesgo de desarrollar una enfermedad particular a tratar, por ejemplo, hipertensión arterial idiopática, hipertensión secundaria, hipertensión sistólica aislada, una cardiopatía coronaria (por ejemplo, una angina de pecho estable crónica, un infarto de miocardio), una insuficiencia cardíaca congestiva. Un paciente que necesita tratamiento para la hipertensión arterial puede identificarse utilizando métodos muy conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, mediante la determinación directa de la presión arterial empleando, por ejemplo, un esfigmomanómetro manual, dispositivos automáticos / electrónicos o mediante el seguimiento ambulatorio de la presión arterial.

La presente invención contempla cualquier método que pueda utilizarse para producir las nuevas formas brutas del clorhidrato de lercanidipino que se describen en la presente memoria. Dichas formas presentan distintas propiedades fisicoquímicas, por ejemplo, puntos de fusión (que pueden determinarse mediante análisis en el DSC), que las de la forma bruta del clorhidrato de lercanidipino producido mediante otros métodos conocidos, por ejemplo, mediante el método descrito en la patente US n.º 5.912.351; denominada Forma (C). La Forma (A) presenta un punto de fusión comprendido entre aproximadamente 150 °C y aproximadamente 152 °C (máximo en el DSC), la Forma (B) presenta un punto de fusión comprendido entre aproximadamente 131 °C y aproximadamente 135 °C (máximo en el DSC), y la Forma (C) presenta un punto de fusión comprendido entre aproximadamente 186 °C y aproximadamente 192 °C (máximo en el DSC). Además, los estudios termogravimétricos demuestran que la Forma (A) comprende entre el 3 y el 4 % de acetato de etilo residual y la Forma (B) comprende entre el 0,3 y el 0,7 % de acetato de etilo residual, en peso. Desde un punto de vista comparativo, el disolvente residual presente en la Forma (C) se ha determinado que se encontraba entre 0 y 0,1 %. Las Formas (A) y (B) se preparan mediante los procedimientos que se describen en la solicitud de patente europea EP 1432683. Se ha descubierto sorprendentemente que cada una de las Formas brutas (A) y (B) del clorhidrato de lercanidipino, cuando se las somete a distintos procedimientos de purificación, producen dos formas cristalinas distintas del clorhidrato de lercanidipino. Los estudios realizados indican que estas formas cristalinas presentan unas propiedades físicas y químicas distintas. El análisis en el DSC de la Forma cristalina (I) indica que presenta un máximo de fusión a una temperatura comprendida entre aproximadamente 197 °C y aproximadamente 201 °C, específicamente a aproximadamente 198,7 °C. El análisis en el DSC de la Forma cristalina (II) indica que presenta un máximo de fusión a entre aproximadamente 207 °C y aproximadamente 211 °C, específicamente a aproximadamente 209,3 °C.

Un procedimiento de purificación (procedimiento y), que produce la formación de una de las formas cristalinas (Forma (I)), comprende las siguientes etapas:

Procedimiento para sintetizar la Forma (I)

- a) adición de isopropanol al clorhidrato de lercanidipino bruto (Forma (A) o Forma (B)) y calentamiento bajo reflujo con agitación para producir una disolución (si la disolución no es clara, se ha de filtrar caliente);
- b) enfriamiento de la disolución de la etapa a) preferentemente a una temperatura comprendida 30 y 40 °C y agitación durante un período de tiempo comprendido preferentemente entre 12 y 48 horas para formar un sólido;
- y
- c) filtración del sólido obtenido en la etapa b), lavado del sólido con isopropanol, nueva filtración del sólido y secado del mismo (por ejemplo, en un horno) a una preferentemente 70 °C durante un período de tiempo comprendido entre 12 y 48 horas.

También se puede utilizar asimismo como material inicial la forma bruta (C) en la etapa a). En dicho caso, sin embargo, existe el riesgo de una disminución en el rendimiento del producto debido a que la disolución se ha de filtrar en caliente, lo que tiene como resultado la pérdida del clorhidrato de lercanidipino de la etapa a). En la etapa b), la cristalización se considera completa cuando el contenido de la disolución es \leq 2 % de HCl de lercanidipino. También se pueden utilizar otros alcoholes tal como el disolvente en la etapa a). De manera alternativa, un disolvente preferido es un alcohol C₁-C₅ que contiene un máximo de un 5 % de agua, por ejemplo, etanol anhidrico. La Forma cristalina (I) se puede añadir en la etapa (b) tal como semillas para promover adicionalmente la formación de cristales.

Procedimiento alternativo para sintetizar la Forma (I)

La presente solicitud también contempla un método alternativo para producir clorhidrato de lercanidipino que tiene la Forma cristalina (I) que comprende las etapas de:

- 5 a) añadir etanol al clorhidrato de lercanidipino bruto, preferentemente en una proporción peso/volumen de disolvente del clorhidrato de lercanidipino de 1:4 a 1:6, más preferentemente 1:4, calentando a reflujo en agitación para obtener una disolución (si la disolución no es clara debe preferentemente filtrarse en caliente), enfriándose en agitación, preferentemente a 20 °C y añadiendo semillas cristalinas de Forma (I);
 10 b) enfriando la mezcla sembrada de la etapa a'), preferentemente a una temperatura entre 10 y 15 °C, y agitando a esta temperatura durante un periodo de tiempo preferentemente entre 24 y 96 horas para formar un sólido; y
 c) filtrando y secando el sólido de la etapa b'), preferentemente en un horno a preferentemente 70 °C para obtener la Forma (I) del clorhidrato de lercanidipino.

15 En la etapa b'), la cristalización se considera completada cuando el contenido de la disolución es $\leq 2\%$ del clorhidrato de lercanidipino. Las semillas cristalinas de Forma (I) también se pueden añadir a la etapa b') para promover adicionalmente la formación de cristales.

20 El procedimiento preferido para preparar la Forma (I) es el procedimiento γ . Los solicitantes han determinado que la Forma (I) puede obtenerse cuantitativamente mediante el uso del alcohol anhidro C₁-C₅ (preferentemente etanol o isopropanol anhidro) o alcohol C₁-C₅ que contiene hasta el 5 % de agua en las condiciones controladas a'-c'). De hecho, los procesos anteriores, especialmente los procesos γ y δ se pueden usar para producir el polimorfo deseado de manera reproducible y consistente.

La Forma (II) se prepara mediante los procedimientos que se describen en el documento EP1432683.

25 Además de las diferencias en el punto de fusión, las dos formas cristalinas presentan diferencias en la estructura en los rayos X, la solubilidad y la biodisponibilidad. Los estudios sobre la solubilidad demuestran que la Forma (I) es más soluble que la Forma (II) en agua, etanol y mezclas de los mismos (véanse las Tablas 2 y 3). Los estudios sobre la biodisponibilidad en seres humanos indican que la Forma (II) resulta más biodisponible que la Forma (I). Este estudio indica, sin embargo, que la Forma (I) necesita un período más breve para alcanzar la concentración máxima y es por lo tanto apta para utilizar en formulaciones y formas farmacéuticas de liberación inmediata. Por último, los estudios de difracción de rayos X demuestran que dichas dos formas presentan unos espectros de difracción distintos (véanse Figuras 11 y 12 y el Ejemplo 11). La Forma (I) presenta unos cristales más pequeños y por lo tanto un tamaño de partícula inferior antes de la micronización y de este modo resulta más sencillo y más rápido de procesar que la Forma (II), que presenta unos cristales mayores.

35 La presente solicitud describe además formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias que comprenden la forma cristalina (I) del clorhidrato de lercanidipino o la mezcla anteriormente mencionada que contiene la forma cristalina (I), la forma amorfa y opcionalmente la forma (II).

40 **Composiciones farmacéuticas**

La composición farmacéutica según la presente invención también incluye aditivos, tales como un transportador o diluyente, un saborizante, un edulcorante, un conservante, un tinte, un aglutinante, un agente de suspensión, un agente dispersante, un colorante, un desintegrante, un excipiente, un agente pelculígeno, un lubricante, un plastificante, un aceite comestible, todos ellos farmacéuticamente aceptables, o cualquier combinación de dos o más de los anteriores.

50 Ambas formas cristalinas se someten a micronización, utilizando cualquier método conocido en la técnica. El tamaño medio de partícula producida mediante este procedimiento es preferentemente de D(50 %) 2 - 8 μm , D(90 %) \leq 15 μm .

Los transportadores o diluyentes farmacéuticamente aptos comprenden: el etanol; el agua; el glicerol, el propilenglicol, el gel de aloe vera; la alantoína; la glicerina; los aceites de la vitamina A y de la vitamina E; el petróleo; el propionato de miristilo de PPG2; el carbonato magnésico; el fosfato potásico; aceite vegetal; aceite animal y el solketal.

60 Los aglutinantes aptos comprenden: el almidón; la gelatina; los azúcares naturales, tales como la glucosa, la sacarosa y la lactosa; los edulcorantes de maíz; las gomas naturales o sintéticas, como la goma arábiga, la goma tragacanto, el mucílago vegetal y el alginato sódico; carboximetilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa; polietilenglicol; povidona; y ceras.

Los agentes desintegrantes aptos comprenden: el almidón, por ejemplo, almidón de maíz, la metilcelulosa, el agar, la bentonita, la goma de xantano, el glicolato sódico de almidón y la crospovidona.

65 Los lubricantes aptos comprenden, pero sin limitarse a los mismos, el oleato sódico, el estearato sódico, el estearilfumarato sódico, el estearato magnésico, el benzoato sódico, el acetato sódico y el cloruro sódico.

Un agente de suspensión apto es: la bentonita, los alcoholes de isoestearilo etoxilados, el sorbitol de polioxietileno y ésteres de sorbitano, la celulosa microcristalina, el metahidróxido de aluminio, el agar-agar y la goma de tragacanto, o mezclas de dos o más de estas sustancias.

5 Los agentes dispersantes y de suspensión aptos comprenden: las gomas naturales o sintéticas, tales como la goma vegetal, la goma de tragacanto, la goma arábiga, el alginato, el dextrano, la carmelosa sódica, la metilcelulosa, la povidona y la gelatina.

10 Los agentes pelliculígenos aptos comprenden: la hipromelosa, la etilcelulosa y los polimetacrilatos.

Los plastificantes aptos comprenden: los macrogoles de distintos pesos moleculares (por ejemplo, de 200 - 8000 Da) y el propilenglicol.

15 Los colorantes aptos comprenden: los óxido(s) férrico(s), el dióxido de titanio y las lacas naturales y sintéticas.

Los aceites comestibles aptos comprenden; el aceite de semilla de algodón, el aceite de sésamo, el aceite de coco y el aceite de cacahuete. Los ejemplos de aditivos adicionales comprenden: el sorbitol, el talco, el ácido esteárico, el fosfato dicálcico y la polidextrosa.

20 **Formas de dosificación unitaria**

La composición farmacéutica se puede formular como formas farmacéuticas unitarias, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, emboladas, polvos, gránulos, disoluciones parenterales estériles, suspensiones parenterales estériles, emulsiones parenterales estériles, elixires, tinturas, aerosoles o nebulizadores líquidos con dosificador, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios. Las formas farmacéuticas unitarias pueden emplearse en la administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o en la administración mediante inhalación o insuflación, parches transdérmicos y una composición liofilizada. En general, puede utilizarse cualquier administración de principios activos que dé como resultado una disponibilidad sistémica. Preferentemente, la forma farmacéutica unitaria es una forma farmacéutica oral, más preferentemente una forma farmacéutica oral sólida, por lo tanto, las formas farmacéuticas preferidas son los comprimidos, las píldoras, los comprimidos oblongos y las cápsulas. También se prefieren las preparaciones parenterales (por ejemplo, las preparaciones inyectables y las preparaciones para sistemas de chorro de polvo).

35 Las formas farmacéuticas unitarias sólidas se pueden preparar mezclando un principio activo de la presente invención con un transportador farmacéuticamente aceptable o cualquiera de los otros aditivos pretendidos descritos anteriormente. La mezcla habitualmente se va mezclando hasta que se obtiene una mezcla homogénea del principio activo de la presente invención y el transportador, y cualquiera de los otros aditivos, es decir, hasta que el principio activo se encuentra disperso uniformemente por toda la composición. En este caso, las composiciones pueden formarse como gránulos secos o húmedos.

Las formas farmacéuticas con cantidades predeterminadas del clorhidrato de lercanidipino pueden formularse a partir de composiciones con cantidades conocidas del clorhidrato de lercanidipino utilizando métodos bien conocidos en la técnica. En una realización preferida se obtiene una forma de dosificación mezclando composiciones que comprenden cantidades conocidas de clorhidrato lercanidipino cristalino, por ejemplo, la Forma (I) y opcionalmente la Forma cristalina (II), con clorhidrato de lercanidipino no cristalino. Se prefiere adicionalmente cuando una forma de dosificación con cantidades predeterminadas de clorhidrato de lercanidipino cristalino se formula mezclando composiciones que comprenden esencialmente la Forma cristalina (I) del clorhidrato de lercanidipino con la forma amorfa cristalina. Los comprimidos o las píldoras pueden revestirse o tratarse de otro modo para formar una forma farmacéutica unitaria de acción retardada y/o prolongada, tal como las formas farmacéuticas unitarias de liberación temporizada o de liberación sostenida. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, presentándose este último en forma de capa o funda recubriendo el primero. Los dos componentes pueden separarse mediante una capa entérica que sirve para hacer resistencia a la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Los polímeros biodegradables para controlar la liberación de los principios activos comprenden: el ácido poliláctico, poli-ε-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles reticulados o de bloque anfipático.

En el caso de las formas farmacéuticas líquidas, los principios activos o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos se elaboran como disoluciones, suspensiones o emulsiones, opcionalmente con las sustancias utilizadas habitualmente como solubilizantes, emulsionantes u otros coadyuvantes. Los disolventes para las combinaciones activas y sus correspondientes sales fisiológicamente aceptables pueden comprender el agua, las disoluciones salinas fisiológicas o alcoholes, por ejemplo el etanol, el propanodiol o la glicerina. Además, se pueden utilizar disoluciones de azúcares, tales como disoluciones de glucosa o de manitol. Se puede utilizar también una mezcla de varios de los disolventes mencionados en la presente invención.

Se contempla asimismo una forma farmacéutica transdérmica mediante la presente invención. Las formas transdérmicas pueden consistir en un sistema transdérmico de difusión (parche transdérmico) que utilice o bien un depósito fluido o un sistema de matriz adhesiva con el fármaco. Otras formas farmacéuticas transdérmicas comprenden geles tópicos, lociones, ungüentos, sistemas y dispositivos transmucosales, y sistemas de administración iontoforéticos (difusión eléctrica). Las formas farmacéuticas transdérmicas pueden utilizarse en la liberación temporizada y de liberación sostenida del principio activo de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas unitarias de la presente invención destinadas a la administración parenteral, y en particular para las inyecciones, habitualmente comprenden un transportador farmacéuticamente aceptable, tal como se ha descrito anteriormente. Un transportador líquido preferido es el aceite vegetal. Las inyecciones pueden ser, por ejemplo, intravenosas, intratecales, intramusculares, intraruminales, endotraqueales o subcutáneas.

El principio activo también puede administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas pequeñas unilamelares, vesículas grandes unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como el colesterol, la estearilamina o fosfatidilcolinas.

La forma cristalina (I) o la mezcla de la presente invención también se puede unir asimismo a polímeros solubles como transportadores dirigibles del fármaco. Dichos polímeros comprenden: la povidona, copolímeros de pirano, el polihidroxipropilmetacrilamidofenol, el polihidroxietilaspirtamidofenol y el óxido de polietileno, la polilisina substituida con residuos de palmitoilo.

Administración

La composición farmacéutica o las formas farmacéuticas unitarias de la presente invención pueden administrarse por diversas vías, tales como la intravenosa, endotraqueal, subcutánea, oral, parenteral mucosal, bucal, sublingual, oftálmica, pulmonar, transmucosal, transdérmica e intramuscular. Las formas farmacéuticas unitarias pueden administrarse asimismo en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales aptos, o por vías transdérmicas, empleando aquellas formas de parches cutáneos transdérmicos conocidos por los expertos en la técnica. Se prefiere la administración oral.

La composición farmacéutica o las formas farmacéuticas unitarias de la presente invención pueden administrarse a animales, preferentemente a los seres humanos, que necesiten un tratamiento antihipertensor. La composición farmacéutica o la forma farmacéutica unitaria de la presente invención puede administrarse según una pauta posológica y de administración definida por análisis sistemáticos siguiendo las directrices proporcionadas anteriormente a fin de obtener la actividad antihipertensora óptima y un descenso de la tensión arterial al mismo tiempo que se minimiza la toxicidad y los efectos secundarios para un paciente particular. Sin embargo, dicho ajuste fino de la farmacoterapia resulta rutinario siguiendo las directrices proporcionadas en la presente memoria.

La dosificación de la composición que contiene polimorfos o mezclas de la presente invención puede variar en función de diversos factores, tales como el estado de la enfermedad subyacente, el estado del paciente, el sexo y la edad y el modo de administración. Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse como formas farmacéuticas sólidas ranuradas o sin ranurar.

La composición farmacéutica según la presente invención comprende preferentemente (1) la Forma cristalina (I) de clorhidrato de lercanidipino o la mezcla anteriormente mencionada y (2) por lo menos un componente seleccionado de entre el grupo que consiste en un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable, un saborizante, un edulcorante, un conservante, un tinte, un aglutinante, un agente de suspensión, un agente dispersante, un colorante, un desintegrante, un excipiente, un diluyente, un lubricante, un plastificante y un aceite comestible. En una realización preferida, la composición farmacéutica comprende entre 0,1 y 400 mg de clorhidrato de lercanidipino (1). Preferentemente, la composición o forma farmacéutica comprende entre 1 y 200 mg de clorhidrato de lercanidipino (1). Más preferentemente, la composición o forma farmacéutica comprende entre 5 y 40 mg de clorhidrato de lercanidipino (1).

La composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria según la presente invención puede administrarse en una única dosis diaria, o el total de la dosificación diaria puede administrarse en dosis divididas. Además, se puede pretender la co-administración o la administración secuencial de otros principios activos. La forma polimorfa (I) o la mezcla según la presente invención se puede combinar con cualquier tratamiento farmacológico conocido, preferentemente para el tratamiento de la hipertensión. Por ejemplo, la terapia bimodal que implica además de un diurético, un bloqueador de los β -receptores, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina II se contempla en la presente invención (Documentos US n.º 2003/018035A1, US n.º 2004/0198789).

Para la terapia de combinación, los compuestos pueden proporcionarse inicialmente como formas farmacéuticas separadas hasta que se consigue una pauta posológica en la combinación y administración de la dosificación que se considere óptima. Por lo tanto, el/la paciente se puede valorar en relación con las dosificaciones apropiadas para su

proceso hipertensivo. Después de determinar que se consigue que la dosificación apropiada de cada uno de los compuestos disminuya la tensión arterial sin efectos secundarios adversos, el paciente puede después realizar un cambio a una forma farmacéutica única que contenga las dosificaciones apropiadas de cada uno de los principios activos, o puede continuar con una forma farmacéutica dual.

5 La dosis exacta y la administración utilizando la terapia de combinación de la presente invención se selecciona teniendo en cuenta diversos factores que comprenden el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y la enfermedad del paciente; la gravedad y la etiología de la hipertensión a tratar; la vía de administración; las funciones renal y hepática del paciente; la anamnesis del tratamiento del paciente; y el grado de respuesta del paciente. La precisión
10 óptima para conseguir concentraciones de compuestos dentro de los márgenes que permiten eficacia sin toxicidad requiere una pauta posológica que se basa en la cinética de la disponibilidad del fármaco en las zonas de actuación. Ello significa que se ha de considerar la absorción, la distribución, el metabolismo del fármaco y el grado de respuesta del paciente a la pauta posológica. Sin embargo, dicho ajuste fino de la farmacoterapia resulta rutinario siguiendo las directrices proporcionadas en la presente memoria.

15 Una composición farmacéutica para la administración parenteral contiene una cantidad superior al 0,1 %, preferentemente comprendida entre aproximadamente el 0,5 % y aproximadamente el 30 % en peso del polimorfo (I) o mezcla de la presente invención basándose en el peso total de la composición farmacéutica. Se prefieren los polimorfos aislados individuales para la administración parenteral.

20 Generalmente, las formas farmacéuticas transdérmicas contienen entre aproximadamente el 0,01 % y aproximadamente el 100 % en peso de los principios activos basándose en el 100 % del peso total de la dosificación.

25 En una realización preferida de la presente invención, la composición se administra diariamente al paciente. Preferentemente en dicha realización, la composición farmacéutica presenta una forma farmacéutica que contiene entre 0,1 y 400 mg del clorhidrato de lercanidipino. Más preferentemente, la composición o forma farmacéutica comprende entre 1 y 200 mg del clorhidrato de lercanidipino. Aún más preferentemente, la composición o forma farmacéutica comprende entre 5 y 40 mg del clorhidrato de lercanidipino.

30 Ejemplos

Los siguientes ejemplos de preparación de la forma cristalina (I) del clorhidrato de lercanidipino se dan ahora a conocer, con un propósito ilustrativo pero no limitativo, junto con los resultados de los análisis en el DSC y de solubilidad, y las pruebas de estabilidad e higroscopicidad; también se dan a conocer las pruebas de biodisponibilidad de la nueva forma cristalina y se comparan con las obtenidas con la forma (II).

EJEMPLO 1 Preparación de la Forma cristalina (I) del clorhidrato de lercanidipino

40 En unos experimentos representativos realizados por separado, se cargaron 100 g de las formas (A), (B) o (C) de clorhidrato de lercanidipino en un reactor, seguido de 400 ml de 2-propanol. La mezcla se calentó sometiéndola a un fuerte reflujo y con agitación, obteniéndose de este modo una disolución prácticamente completa de la sustancia bruta. La mezcla se filtró en caliente para eliminar una ligera opalescencia y la disolución clara mantenida en agitación se enfrió a 40 °C. A continuación se ajustó la temperatura a 35 °C. El conjunto se mantuvo durante 24
45 horas en agitación a 35 °C, y tras ello se ajustó a 30 °C, continuándose con la agitación a dicha temperatura durante otras 24 horas. Se filtró el sólido a 30 °C y se lavó con 50 ml de 2-propanol, a continuación se secó en un horno a 70 °C al vacío durante 24 horas. El peso del producto seco en cada caso fue de (HCl de lercanidipino (I)) 90 g (pureza del producto en la Forma (I) determinada por HPLC > 99,5 %).

50 **EJEMPLO 1A Preparación de la Forma (I) cristalina de clorhidrato de lercanidipino**

En unos experimentos representativos realizados por separado, se cargaron 100 g de las formas (A), (B) o (C) clorhidrato de lercanidipino en un reactor, seguido por 400 ml de 2-propanol. Se cargó la mezcla sometiéndola a un fuerte reflujo y con agitación, obteniéndose de este modo una disolución prácticamente completa de la sustancia
55 bruta. La mezcla se filtró en caliente para eliminar una ligera opalescencia y se mantuvo la disolución clara en agitación enfriándose hasta 40 °C. Tras ello se activó la precipitación con 100 mg de la Forma (I) de clorhidrato de lercanidipino y se ajustó la temperatura a 35 °C, manteniéndose la mezcla en agitación. El conjunto se mantuvo durante 24 horas en agitación a 35 °C y tras ello se ajustó a 30 °C, continuándose con la agitación a dicha temperatura durante otras 24 horas. Se filtró el sólido a 30 °C y se lavó con 50 ml de 2-propanol, a continuación se
60 secó en un horno a 70 °C al vacío durante 24 horas. El peso del producto seco en cada caso fue de (clorhidrato de lercanidipino (I)) 90 g (pureza del producto en la Forma (I) determinada por HPLC > 99,5 %).

EJEMPLO 2 Preparación de la Forma cristalina (I) del clorhidrato de lercanidipino

65 En preparaciones independientes, se cargaron 25 kg de clorhidrato de lercanidipino en bruto, la Forma (A) o (B) y después 100 l de etanol al 95 % y se llevaron a reflujo fuerte en agitación. La disolución se enfrió en agitación a

20 °C y después se cultivó con la Forma cristalina (I). Después se enfrió totalmente a una temperatura entre 10 y 15 °C, manteniendo la mezcla en agitación durante 4 días. El sólido obtenido de este modo se filtró y se lavó con etanol al 95 %, el precipitado se secó en un horno al vacío a 70 °C durante 24 horas. Se obtuvieron 20, 2 kg del producto, correspondientes a un rendimiento del 81 %; pureza HPLC en la Forma (I) > 99,5 %. Se obtienen resultados comparables con la Forma (C) como material inicial.

EJEMPLO 3 Análisis en el DSC de las Formas (I) y (II) del clorhidrato de lercanidipino cristalino

Los análisis en el DSC determinan los cambios que ocurren en una muestra determinada cuando se calienta, identificando los cambios las fases de transición. Las variaciones de entalpía que tienen lugar en una fase de transición se calculan basándose en el área por debajo de la curva. Las fases de transición más comunes son la de fusión y de sublimación. La temperatura a la que se inicia la transición, T de iniciación, viene dada por el punto en el que la curva empieza a desviarse de la línea de base (punto de inflexión).

DSC de la Forma (I): se colocaron 3,8 mg de la Forma (I) en un cuenco de oro del aparato Perkin Elmer DSC7. La velocidad de calentamiento durante el análisis fue de 10 °C/min.

DSC de la Forma (II): se colocaron 4,6 mg de la Forma (II) en un cuenco de oro del aparato Perkin Elmer DSC7. La velocidad de calentamiento durante el análisis fue de 10 °C/min.

Los datos se presentan en las Figuras 1 y 2 y los puntos característicos de las figuras se resumen brevemente en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1.

Compuesto	T. de fusión (máximo T) [°C]	T. de iniciación [°C]
Forma (I)	198,7	179,8
Forma (II)	209,3	169,0

Inmediatamente después de la fusión de la Forma (I) o (II) se puede observar un suceso exotérmico debido a la descomposición de la sal.

EJEMPLO 4 Termogravimetría

Se llevó a cabo un análisis gravimétrico asociado con un análisis de IR en ambas Formas cristalinas (I) y (II).

Los análisis se realizaron según las siguientes condiciones de trabajo: se calentaron entre 2 y 5 mg de la muestra en un crisol de acero en una atmósfera de nitrógeno, con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Los resultados obtenidos con las Formas cristalinas (I) y (II) se presentan en la Figura 3, a partir de la cual se puede deducir que en ambas formas cristalinas no se puede observar una pérdida de peso hasta su punto de fusión (es decir, hasta aproximadamente 190 - 200 °C). Durante la degradación, que tiene lugar tal como se ha indicado anteriormente después de la fusión, puede observarse una pérdida de CO₂.

EJEMPLO 5 Higroscopicidad de las Formas cristalinas (I) y (II)

La higroscopicidad de las Formas cristalinas (I) y (II) se determinó a partir del análisis DVS mediante un analizador de absorción de agua (SURFACE MEASUREMENT SYSTEM, Marion, Buckinghamshire, Reino Unido) según las siguientes condiciones de trabajo:

Se colocaron entre 10 y 15 mg de la Forma (I) y (II), respectivamente, en un soporte para muestras de cuarzo, colocado éste a su vez en una microbalanza, se sometió la muestra a ciclos de humedad comprendidos entre el 0 y el 95 %, comenzando a partir del 50 % de humedad relativa (25 °C, humedad relativa (HR): 50 - 95 - 0 - 95 - 0 - 50 % a una HR/h: 5 %).

Los resultados de los análisis se presentan en los diagramas de las Figuras 13 y 14.

14-1 Resultados obtenidos con la Forma cristalina (I)

La exposición de la Forma (I) a la humedad en el analizador DVS produce un cambio en la masa del +0,15 % a un 95 % de HR, y de un -0,3 % a un 0 % de HR, prácticamente sin histéresis durante el incremento y la pérdida de masa. Dichas variaciones ligeras se deben probablemente a una absorción superficial reversible del agua.

14-2 Resultados obtenidos con la Forma cristalina (II)

La exposición de la Forma (II) a la humedad en el analizador DVS produce una variación insignificante de la masa (< 0,05 %) en todo el intervalo de HR analizado.

EJEMPLO 6 Solubilidad de las Formas cristalinas (I) y (II)**6.1 Solubilidad en agua y en etanol a temperatura ambiente**

5 La solubilidad a 23 °C de ambas Formas cristalinas (I) y (II) se analizó mediante espectroscopia UV - visible en agua bidestilada (en valor de pH que el sistema alcanza espontáneamente) y alcohol absoluto. La absorbencia molar se había determinado previamente en acetonitrilo. La misma absorbencia molar se consideró en las determinaciones en agua y en etanol. La solubilidad en agua realmente depende del pH. La fase sólida residual obtenida por filtración de la suspensión se analizó inmediatamente mediante espectroscopia Raman. Los resultados se presentan en las
10 siguientes Tablas 2 y 3.

TABLA 2. Solubilidad en agua (aproximadamente 40 mg/ml como situación inicial).

Material inicial	Tiempo (min)	Solubilidad [mg/ml]	Material residual
Forma (I)	5/25/45/990	0,4/0,5/0,5/0,5	Forma (I)
Forma (II)	5/25/45/990	0,2/0,2/0,3/0,3	Forma (II)

TABLA 3. Solubilidad en etanol (100 mg/ml como situación inicial).

Material inicial	Tiempo (min)	Solubilidad [mg/ml]	Material residual
Forma (I)	15/45/120	28/27/27	Forma (I)
Forma (II)	15/45/120	11/12/12	Forma (II)

15

La Forma (II) es menos soluble que la Forma (I) en ambos disolventes.

6.2 Solubilidad en mezclas de agua y etanol a 25 °C y a 40 °C, con concentraciones crecientes de agua

20 Las Figuras 4 y 5 presentan la solubilidad en agua - etanol a 25 °C y a 40 °C de la Forma (I) y la Forma (II). La solubilidad máxima se alcanza para ambas formas, a ambas temperaturas, cuando la concentración de agua es del 20 %. También en este caso la solubilidad de la Forma cristalina (I) es superior a la de la Forma cristalina (II).

EJEMPLO 7 Estudio de la fase sólida mediante RMN ¹³C

25

Los espectros en fase sólida por RMN ¹³C de alta resolución se realizaron con el instrumento Bruker, ASX300 equipado con un accesorio Rotor de 7 mm, empleando varias técnicas combinadas:

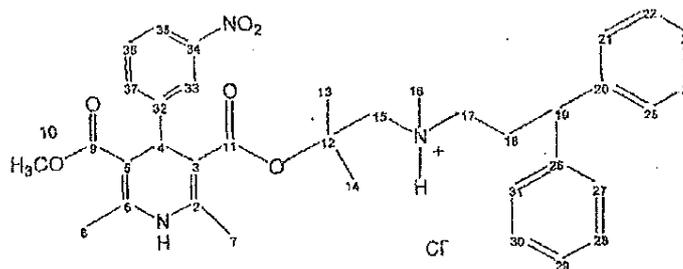
30 Giro al ángulo mágico (MAS). Se colocaron aproximadamente 300 mg de la muestra en un rotor que giraba a 4,3 kHz alrededor de un eje orientado en el ángulo mágico (54° 70") en relación con el campo magnético para superar el ensanchamiento dipolar provocado por la CSA (anisotropía de desplazamiento químico). Los experimentos se realizaron a temperatura ambiente.

35 Enlace dipolar. Puesto que buena parte del ensanchamiento lineal en el espectro ¹³C de los sólidos orgánicos se debe al enlace con protones, se eliminó mediante desacoplamiento heteronuclear (el nivel de energía del desacoplamiento fue de aproximadamente 1 kilovatio).

Polarización cruzada (CP). La polarización cruzada permitió la magnetización del carbono a partir de una mayor magnetización protónica mediante el enlace dipolar para aumentar la intensidad de la señal.

40 Supresión total de la banda lateral (TOSS). La TOSS se realizó utilizando ecos de rotación sincronizados con la rotación de la muestra para causar la alteración de la fase de las bandas laterales del giro, provocando su cancelación cuando se añadieron juntos espectros sucesivos.

45 Las Formas cristalinas (I) y (II) presentan distintos espectros RMN ¹³C en fase sólida. Las señales (desplazamiento químico) y la atribución de los correspondientes átomos de carbono (como se numeran en la fórmula del clorhidrato de lercanidipino que se muestra a continuación) se representan en las siguientes Tablas 4 y 5, respectivamente.

**Tabla 4.** Clorhidrato de lercanidipino cristalino de la Forma (I)

Desplazamiento químico (, ppm)	Atribución de átomos de carbono
--------------------------------	---------------------------------

Desplazamiento químico (, ppm)	Atribución de átomos de carbono
168,7; 167,7	9; 11 u 11; 9
150,1 a 120,4	2; 6 y 20 a 37
104,3; 100,9	3; 5 o 5; 3
79,7	12
63,0; 60,1 (débil)	15; 17 o 17; 15
48,6	10
47,7	16
45,4	19
41,1	4
31,6	18
27,7; 26,4	13: 14 o 14; 13
19,6; 18,0	7; 8 u 8; 7

Tabla 5. Clorhidrato de lercanidipino cristalino de la Forma (II)

Desplazamiento químico (, ppm)	Atribución de átomos de carbono
168,1; 166,6	9; 11 u 11; 9
151,9 a 121,9	2; 6 y desde 20 a 37
104,0; 102,8	3; 5 o 5; 3
79,0	12
66,0; 58,0 (débil)	15; 17 o 17; 15
49,7	10
48,8	16
44,3	19
40,5	4
29,8	18
27,6; 23,5	13: 14 o 14; 13
19,6; 18,3	7; 8 u 8; 7

EJEMPLO 8 Análisis IR

5

Los espectros IR (infrarrojos) se registraron en polvo de KBr mediante la técnica del factor de reflexión difusa utilizando un instrumento Perkin Elmer Spectrum-one. Los espectros IR, cuyas longitudes de onda y atribución correspondiente se presentan en las siguientes tablas 6 y 7, son claramente distintos para las nuevas Formas (I) y (II).

10

Tabla 6. Espectro IR en polvo de KBr del clorhidrato de lercanidipino de la Forma(I)

Longitud de onda (cm ⁻¹)	Atribución
3186	Alargamiento de NH
3100-2800	Alargamiento de alquilo y fenilo
2565	Alargamiento de N ⁺ H
1673	Alargamiento de C=O
1525; 1348	Alargamiento asimétrico y simétrico del grupo NO ₂
1405; 1386	Curvatura de los grupos metilo germinales
785 - 685	Curvatura fuera de plano de los hidrógenos adyacentes 5 y 3 en los anillos aromáticos

Tabla 7. Espectro IR en polvo de KBr del clorhidrato de lercanidipino de la Forma (II)

Longitud de onda (cm ⁻¹)	Atribución
3183	Alargamiento de NH
3100-2800	Alargamiento de alquilo y fenilo
2684	Alargamiento de N ⁺ H
1705; 1675	Alargamiento de C=O
1526; 1350	Alargamiento asimétrico y simétrico del grupo NO ₂
1402; 1380	Curvatura de los grupos metilo germinales
800 - 680	Curvatura fuera de plano de los hidrógenos adyacentes 5 y 3 en los anillos aromáticos

EJEMPLO 9 Espectros Raman

15

Se utilizó un espectrómetro Bruker FT-Raman RFS100 bajo las siguientes condiciones habituales: aproximadamente 10 mg de muestra (sin tratamiento previo), 64 exploraciones con una resolución de 2 cm⁻¹, energía láser de 100 mW, detector Ge.

20

Las siguientes Tablas 8 y 9 presentan los máximos significativos del espectro Raman de la Forma (I) y la Forma (II)

respectivamente.

Tabla 8. Espectro Raman de la Forma cristalina (I)

Número de ondas (cm ⁻¹)	Intensidad máxima *
3054	M
3040	M
2981	M
2941	M
1675	F
1646	M
1583	M
1489	M
1349	MF
1236	M
1005	F
821	M
174	M
98	F
73	MF

* M = moderado; F = fuerte; MF = muy fuerte

Tabla 9. Espectro Rama de la Forma cristalina (II)

Número de ondas (cm ⁻¹)	Intensidad máxima *
3074	M
3064	M
3055	M
3048	M
3030	M
2973	M
2940	M
1675	F
1647	F
1630	M
1584	M
1489	M
1351	MF
1005	M
995	M
103	MF
85	F

* M = moderado; F - fuerte; MF = muy fuerte

5

EJEMPLO 10 Biodisponibilidad de las Formas cristalinas (I) y (II) en seres humanos

Se realizó un estudio en 16 pacientes voluntarios sanos para valorar la biodisponibilidad relativa del clorhidrato de lercanidipino de la Forma (I) y Forma (II). Ambas formas (I) y (II) se administraron como un comprimido de 10 mg preparado exactamente del mismo modo y con la misma composición del Zanedip^R 10 mg, partiendo de la Forma (II) micronizada que presentaba el mismo tamaño de partícula de la Forma I (prueba -T). Se tomaron muestras de sangre en 15 instantes a partir del tiempo 0 hasta 24 horas post-dosificación y se determinaron las concentraciones en plasma de lercanidipino con el método analítico estereoselectivo HPLC-MS/MS según la metodología que se describirá a continuación en la presente memoria. Se extrajo el lercanidipino del plasma del perro mediante una extracción líquido - líquido con una mezcla de n-hexano y éter etílico. Se recogió el residuo seco de la fase orgánica con una mezcla de metanol y agua, y se realizó una separación cromatográfica en fase líquida (LC); se separaron los dos enantiómeros de lercanidipino en una columna CHIROBIOTIC V (vancomicina) (tamaño de partícula 5 m, tamaño de columna 150 x 4,6 mm (ASTECC, NJ, EE.UU.)) y se detectaron con un espectrómetro de masas (MS/MS) utilizando la técnica de electroaspersión.

10

El método analítico se validó en un intervalo de concentración comprendido entre 0,1 y 20 ng/ml de plasma para ambos enantiómeros. Se ha demostrado que el método era específico con una precisión del 15 %. Las concentraciones medias de lercanidipino en las tablas representan las sumas de ambos enantiómeros. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos se presentan en la siguiente tabla:

15

	Forma (I) media mínimo-cuadrática geom.	Forma (II) media mínimo-cuadrática geom.	Estimación puntual (T/R)	C. I. 90 %
--	---	--	--------------------------	------------

AUCot (ng-h/ml)	8,82	10,36	1,17	0,93-1,48
C_{máx} (ng/ml)	3,18	3,22	1,01	0,73-1,42
t_{máx} (h)	1,50*	2,50*	0,75**	0,00-1,25
C_{máx}/AUC	0,386 [^]	0,329 [^]	0,85	0,69-1,02
* mediana				
** diferencia mediana				
□ media mínimo-cuadrática				

Los resultados obtenidos indicaron que el clorhidrato de lercanidipino de la Forma (II) no era bioequivalente a la Forma (I), obteniendo con la Forma (II) unos niveles plasmáticos superiores, que el clorhidrato de lercanidipino de la Forma (I) presenta un t_{máx} más breve que el de la Forma (II), sugiriendo su utilización en formulaciones de liberación inmediata.

EJEMPLO 11 Estudios de difracción de rayos X

Se utilizó un difractómetro de polvo (radiación K α de cobre) Philips PW 1710 y un Philips X pert PW 3040, bajo las siguientes condiciones habituales: aproximadamente entre 5 y 70 mg de muestra (sin tratamiento previo alguno) con aplicación de una ligera presión para obtener una superficie plana. Una atmósfera de aire ambiente. 0,02° 2 θ de paso de progresión, 2 segundos de paso - 1, 2-50 2 θ .

Los espectros obtenidos se presentan en las Figuras 11 y 12 y los picos principales correspondientes se describen en las Tablas 10 y 11. Los datos son claramente distintos para las nuevas Formas aisladas (I) y (II).

Tabla 10. Espectro de RD X del clorhidrato de lercanidipino de la Forma (I)

D(Δ)	Intensidad relativa (I/I ₀)	Ángulo 2 θ
16,3	83	5,4
6,2	47	14,2
4,78	29	18,6
4,10	63	21,7
4,06	36	21,9
3,90	100	22,8

Tabla 11. Espectro de RD X del clorhidrato de lercanidipino de la Forma (II)

D (Δ)	Intensidad relativa (I/I ₀)	Ángulo 2 θ
9,3	35	9,5
6,0	45	14,7
5,49	65	16,1
4,65	52	19,1
4,27	74	20,8
3,81	41	23,4
3,77	100	23,6
3,58	44	24,8
3,54	29	25,2

EJEMPLO 12 Determinación del punto de fusión de diversas mezclas del clorhidrato de lercanidipino cristalino de las Formas (I) y (II)

Los puntos de fusión de las composiciones que consisten en unas proporciones conocidas de las Formas cristalinas (I) y (II) del clorhidrato de lercanidipino se determinaron mediante capilaridad abierta. Las condiciones consistieron en utilizar un valor prefijado de 177 °C e introducir el capilar en el instrumento (Melting Point Apparatus modelo 535, Büchi Labortechnik AG, Flawil, Suiza) a aproximadamente 5 °C por debajo del punto de fusión. Los resultados se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12. Puntos de fusión de las composiciones que consisten en las proporciones conocidas de las Formas cristalinas (I) y (II) del clorhidrato de lercanidipino. Las muestras en la Serie A y en la Serie B se calentaron con un gradiente de 1 °C/min y 0,5 °C/min, respectivamente. Los resultados se presentan en °C.

Muestra	Forma pura (I)	Proporción Forma cristalina (I):Forma (II) del clorhidrato de lercanidipino					Forma pura (II)
		9:1	7:3	1:1	3:7	1:9	
Serie A	186,8	188,0	189,5	190,0	192,2	194,2	194,3
Serie B	185,9 -186,8	184,4-186,1	184,5-187,0	186,7-187,4	186,5-189,4	188,7-190,5	190,6 - 192,9

5 La patente US n° 5.767.136 da a conocer un clorhidrato de lercanidipino con un punto de fusión comprendido entre 186 y 188 °C. La tabla 14 demuestra que dicho punto de fusión se presenta en las mezclas de la Forma (I) y la Forma (II) en las que la proporción entre la Forma (I) y la Forma (II) varía entre 9:1 y 3:7. Bianchi et al. (Drugs of the Future ("Fármacos del futuro"), 1987, 12:1113-1115) publicaron un punto de fusión comprendido entre 186 y 188 °C (no DSC) para un lercanidipino que ellos caracterizaron como "cristales". De este modo, el punto de fusión de una preparación del clorhidrato de lercanidipino no resulta suficiente por sí mismo para distinguir la forma o formas particulares presentes en la misma y muchas mezclas de distintas composiciones presentan los mismos márgenes de punto de fusión.

10 **EJEMPLO 13. Micronización del clorhidrato de lercanidipino**

15 La micronización se lleva a cabo mediante un procedimiento de molinillo de chorro que utiliza un MICRONETTE M300 de la marca NUOVA GUSEO (Villanova sull'Arda -PC- Italia). Los parámetros son los siguientes: Presión de inyección, 5 kg/cmq; presión de micronización, 9 kg/cmq; y presión ciclónica, 2,5 kg/cmq. La capacidad de micronización es de 16 kg/h. El tamaño de partícula se determina por dispersión de la luz láser utilizando un aparato de láser GALAI CIS 1 (GALAI, Haifa, Israel). La micronización se realiza para obtener un tamaño de partícula medio de D (50 %) 2 -8 µm y D (90 %) <15 µm.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica antihipertensora que comprende, como el ingrediente activo, la Forma cristalina (I) del clorhidrato de lercanidipino que presenta un espectro de difracción de rayos X tal como se representa en la Figura 11; o
una mezcla de la Forma cristalina (I) del clorhidrato de lercanidipino como se ha definido anteriormente, y las siguientes formas del clorhidrato de lercanidipino:
- 10 (i) forma amorfa y opcionalmente
(ii) Forma cristalina (II) que presenta un espectro de difracción de Rayos X como se representa en la Figura 12;
- en asociación con al menos un componente seleccionado entre el grupo que consiste entre un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un saborizante, un edulcorante, un conservante, un tinte, un aglutinante, un agente de suspensión, un agente de dispersión, un colorante, un desintegrante, un excipiente, un lubricante, un plastificante y un aceite comestible.
- 15 2. La composición farmacéutica antihipertensora según la reivindicación 1, en la que dicha Forma cristalina (I) del clorhidrato de lercanidipino presenta un tamaño medio de partícula de D (50 %) 2-8 μm y D (90 %) < 15 μm .
- 20 3. Una forma de dosificación unitaria que comprende la composición farmacéutica antihipertensora como se ha definido en la reivindicación 1 o 2.
4. La dosificación unitaria según la reivindicación 3, en la que la forma de dosificación es una forma de dosificación de liberación inmediata de lercanidipino.
- 25 5. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 3, en la que la forma de dosificación es una forma de dosificación de liberación sostenida de lercanidipino.
- 30 6. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 3, en la que la forma de dosificación comprende una fase de liberación inmediata de lercanidipino y una fase de liberación sostenida de lercanidipino.
7. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 6, en la que la composición comprende de 0,1 a 400 mg de clorhidrato de lercanidipino.
- 35 8. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 7, en la que la composición comprende de 1 a 200 mg de clorhidrato de lercanidipino.
9. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 8, en la que la composición comprende de 5 a 40 mg de clorhidrato de lercanidipino.
- 40

FIG. 1

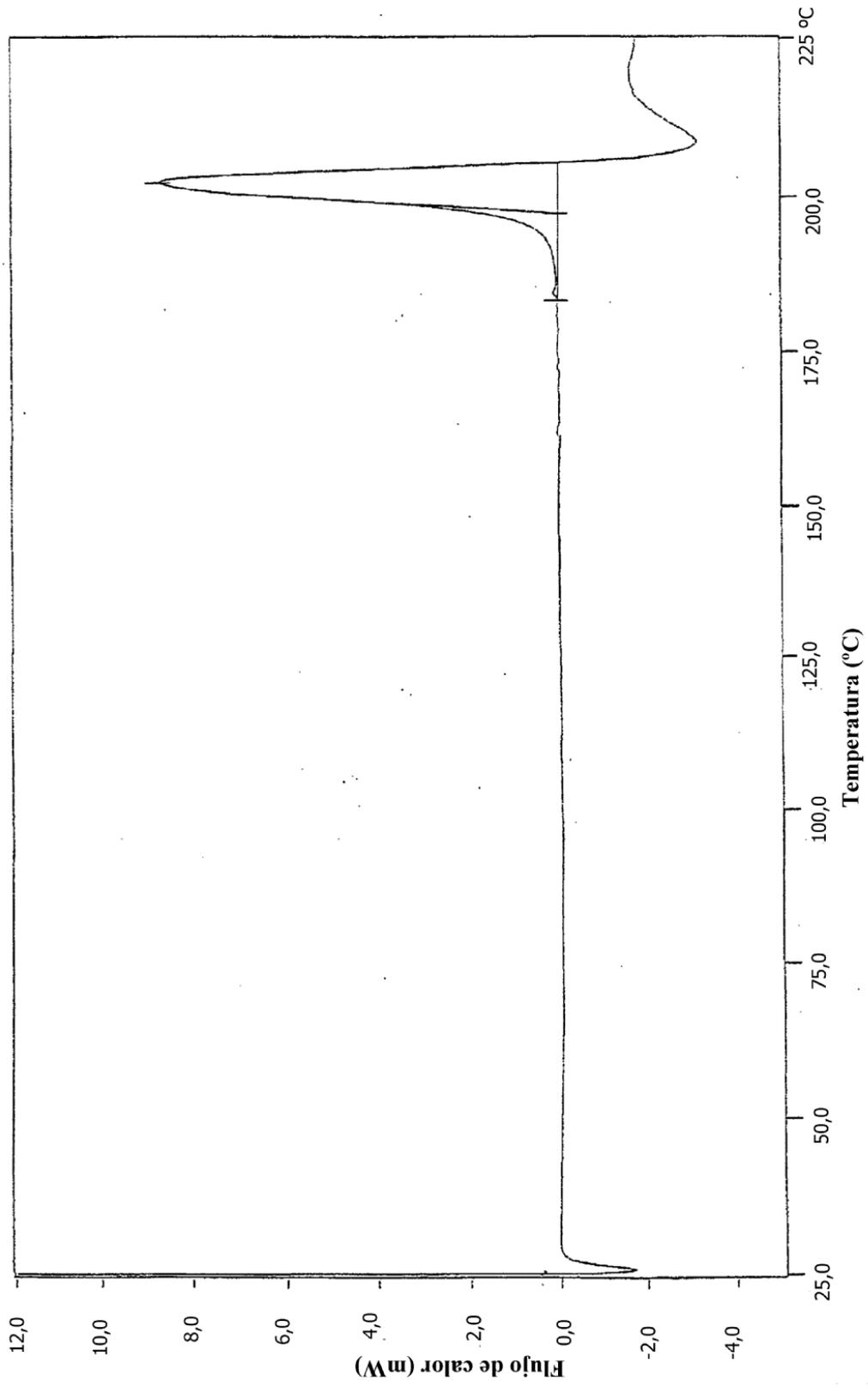
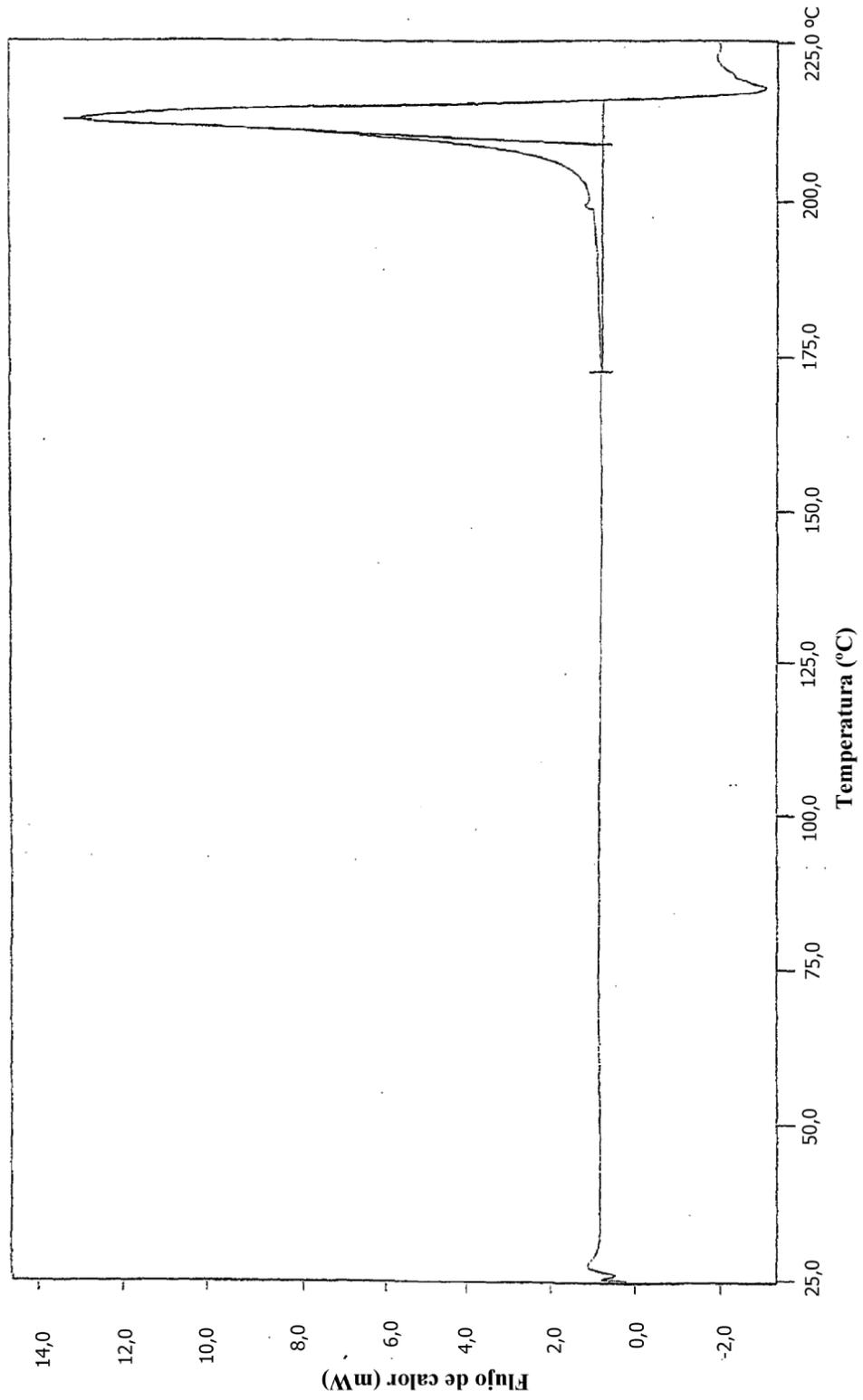
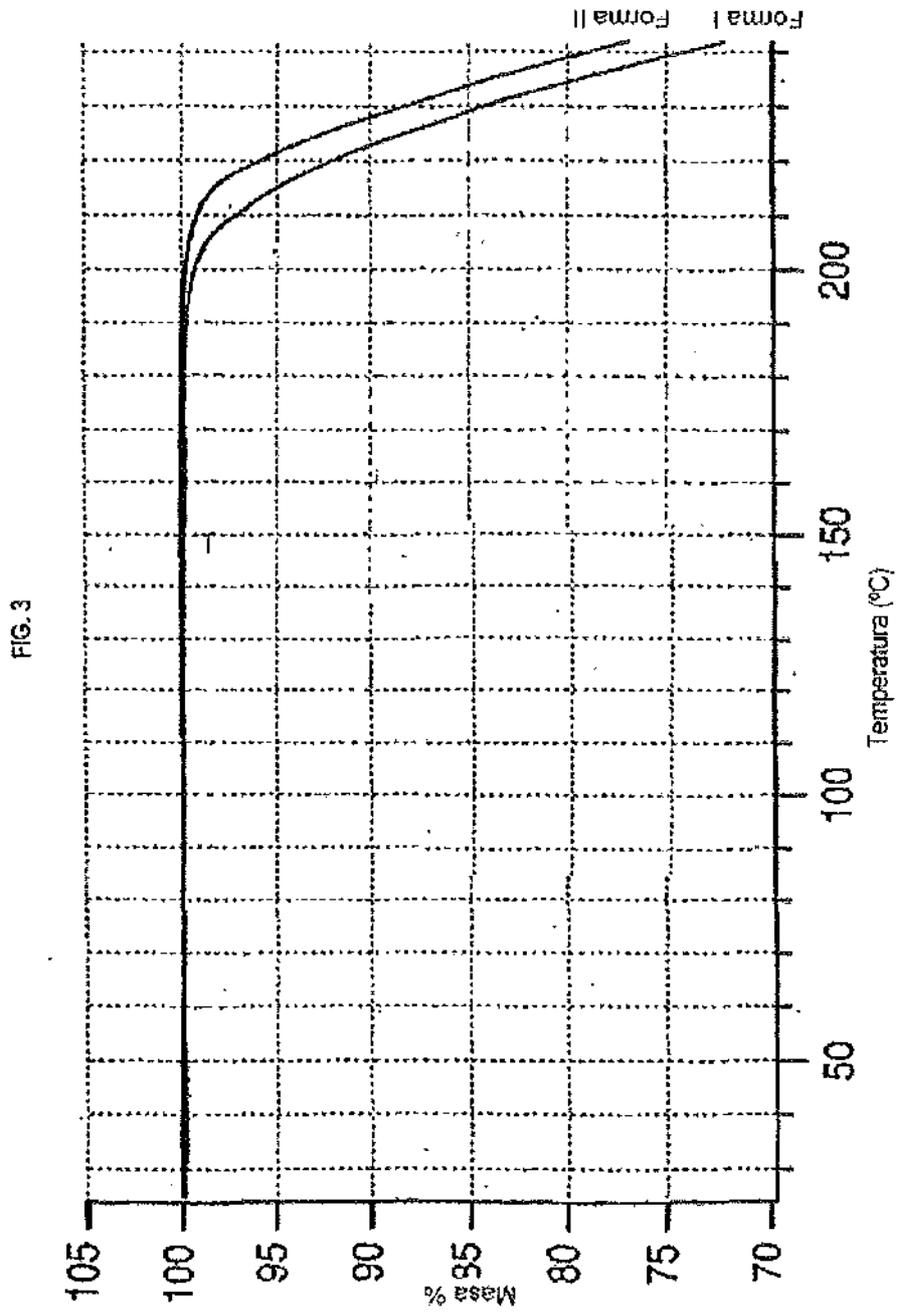


FIG. 2





SOLUBILIDAD EN AGUA - ETANOL

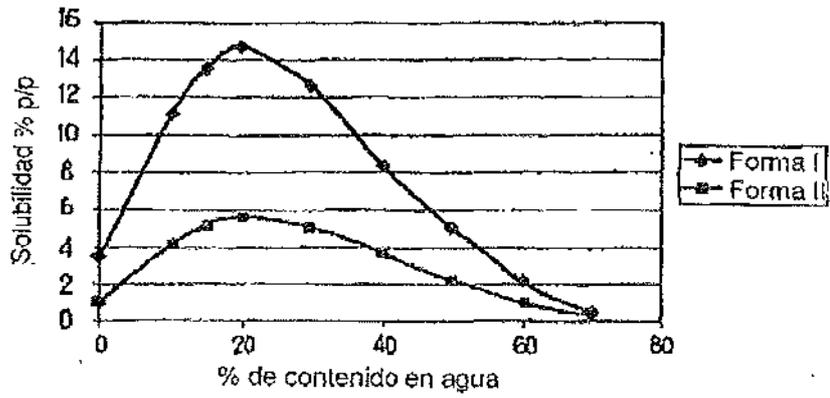


Fig. 4

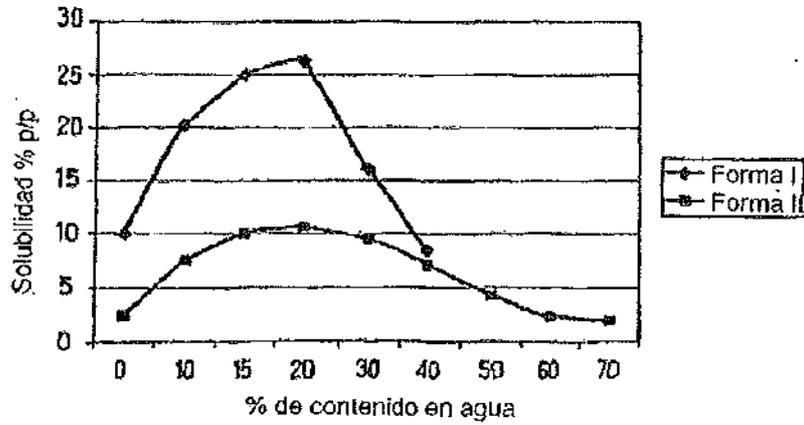


Fig. 5

FIG. 6

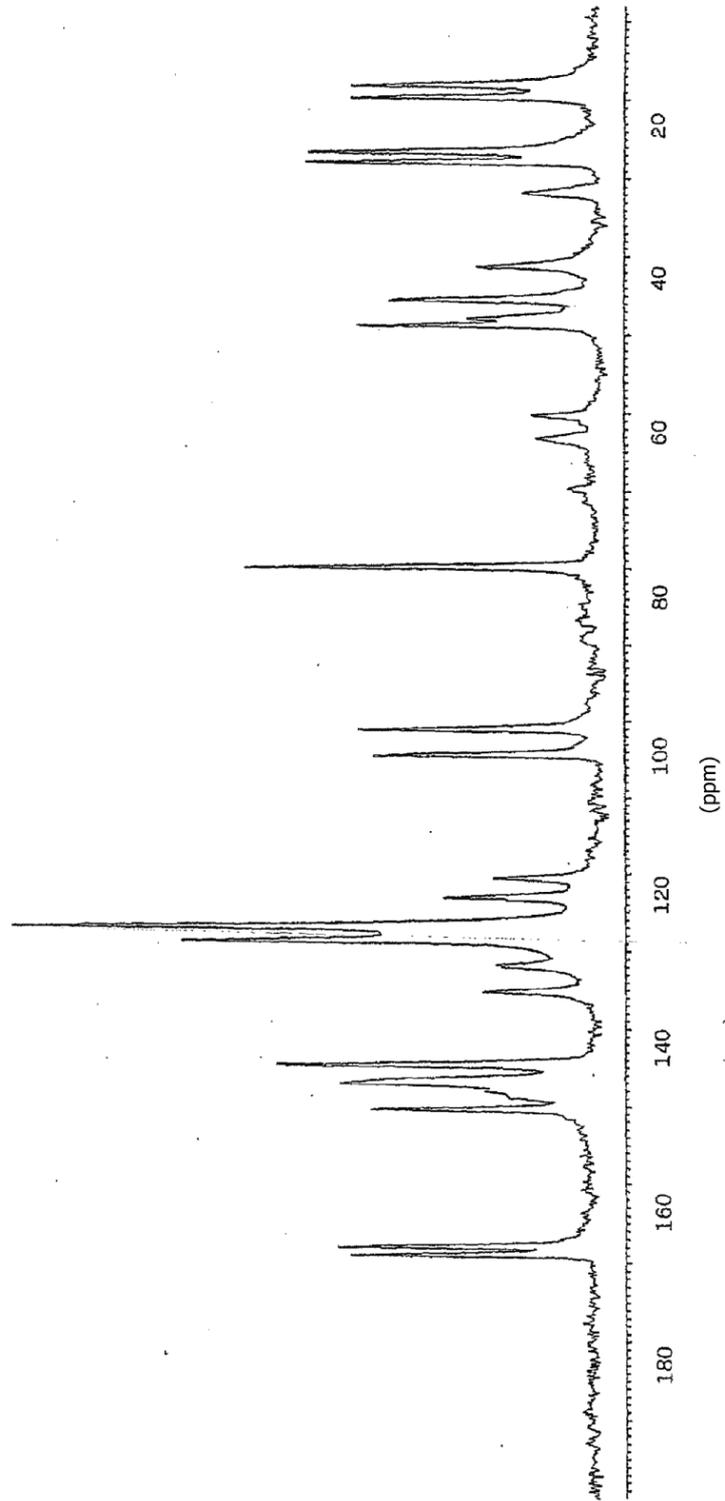


FIG. 7

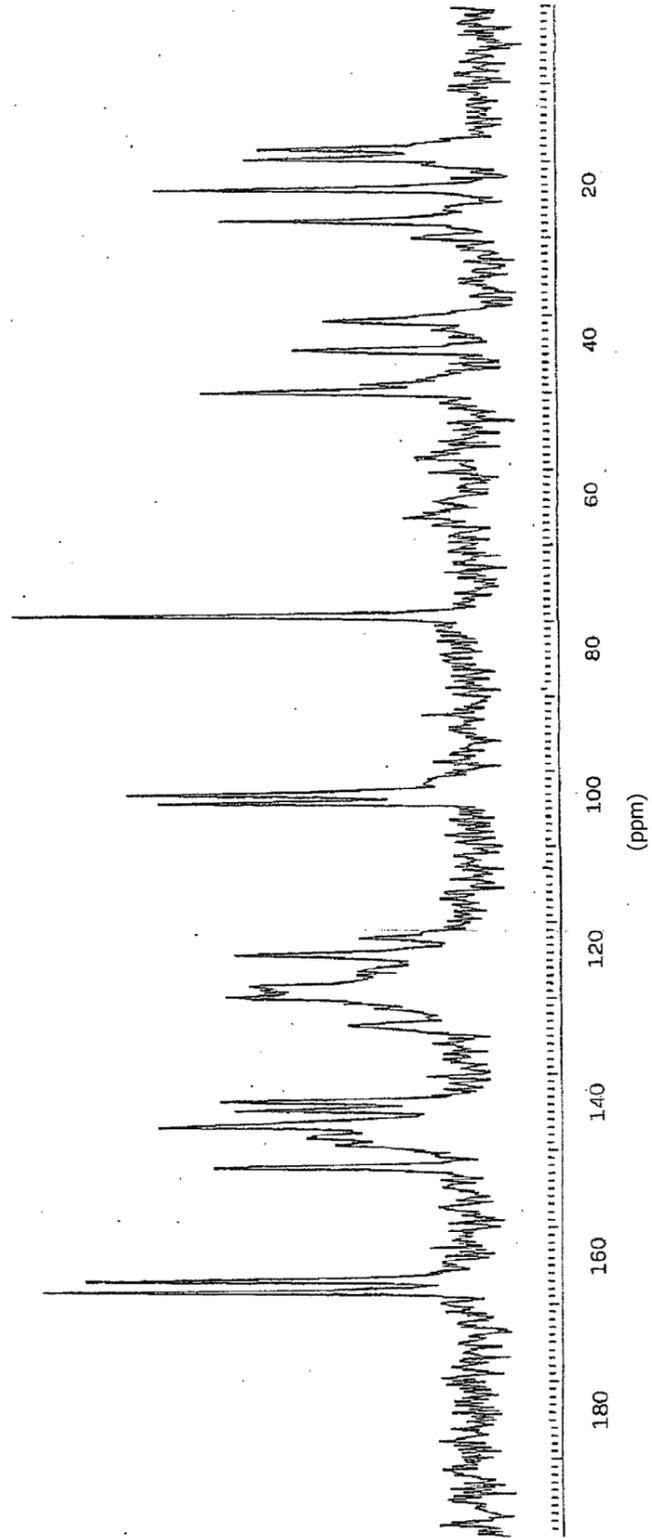


Fig. 8
Espectro IR de la sustancia farmacéutica de la Forma I

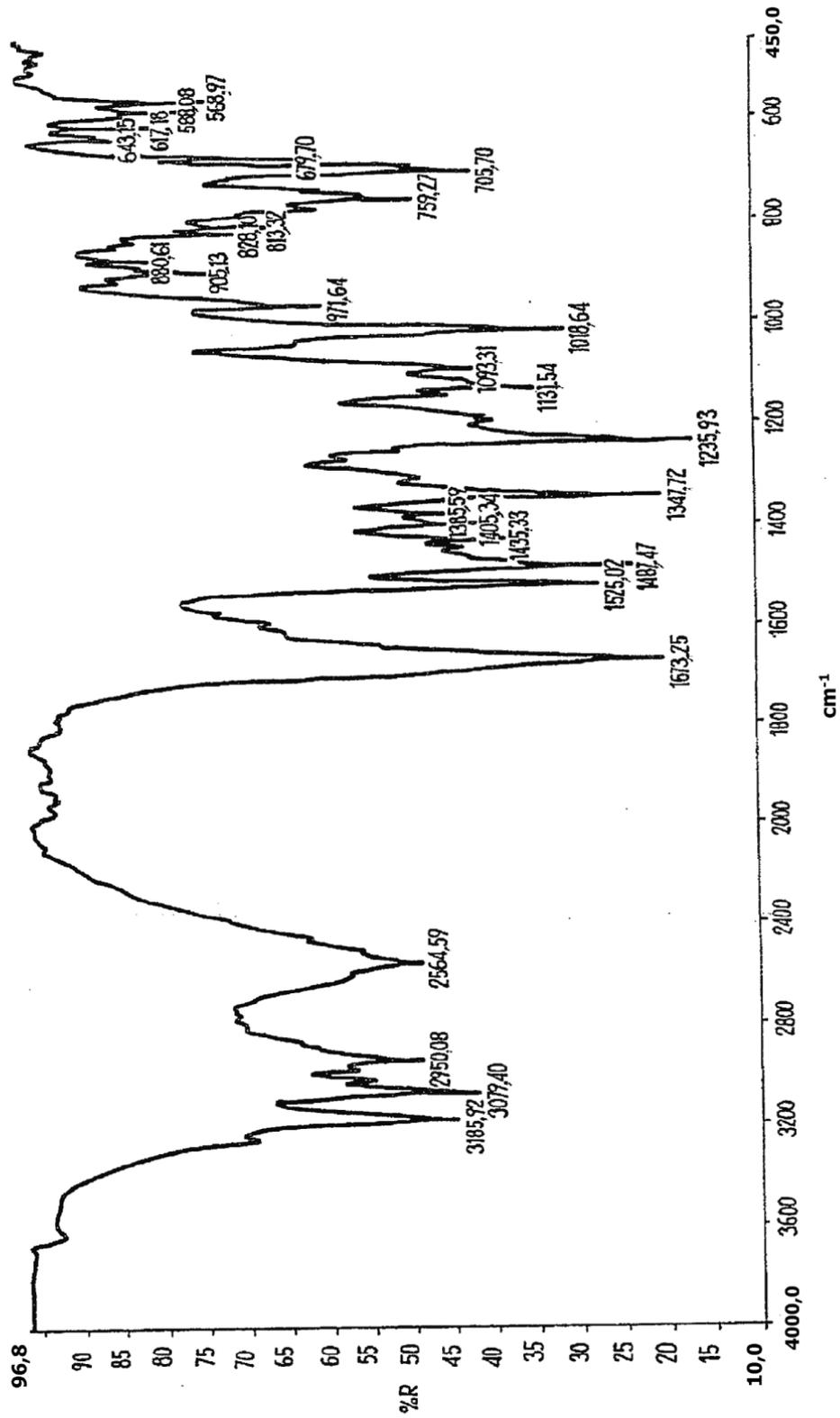


FIG. 9
 ESPECTRO IR DE LA SUSTANCIA FARMACÉUTICA DE LA FORMA II

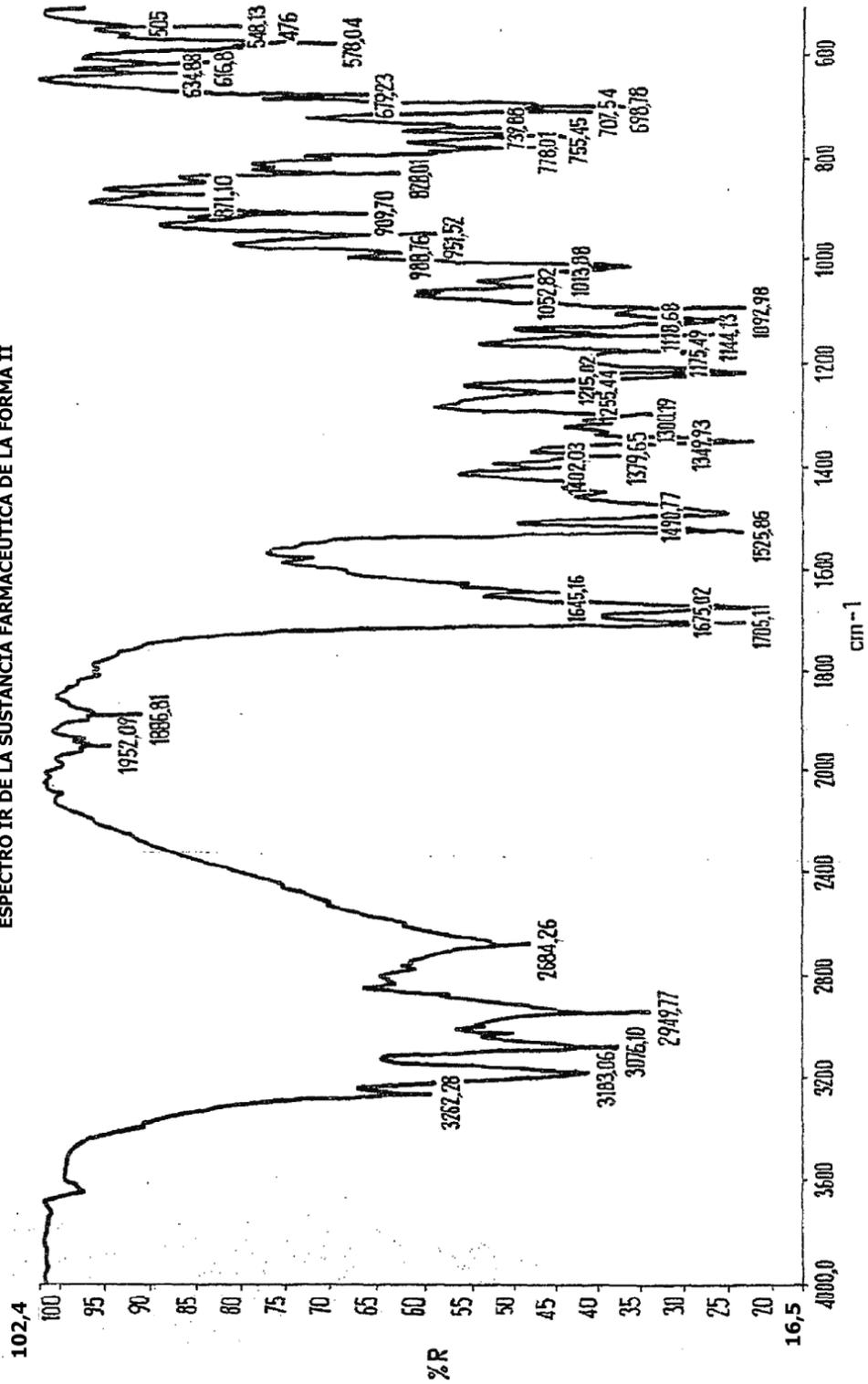
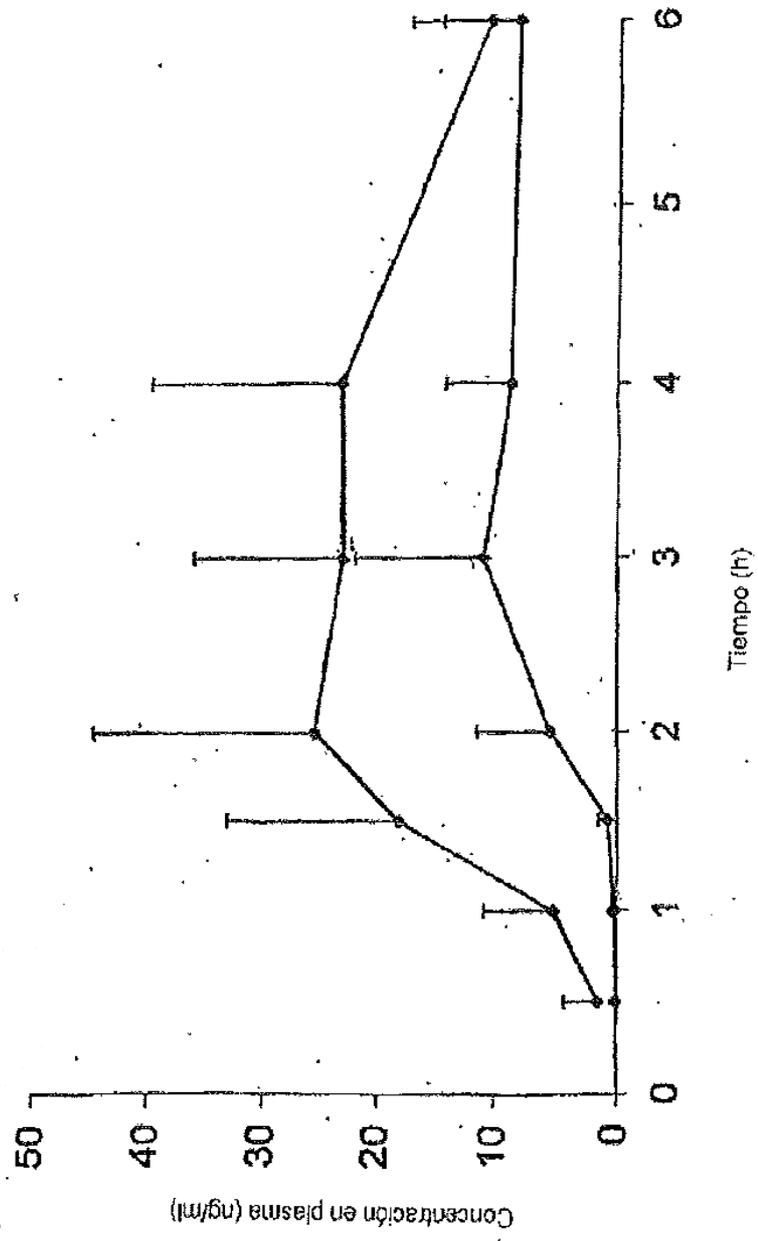
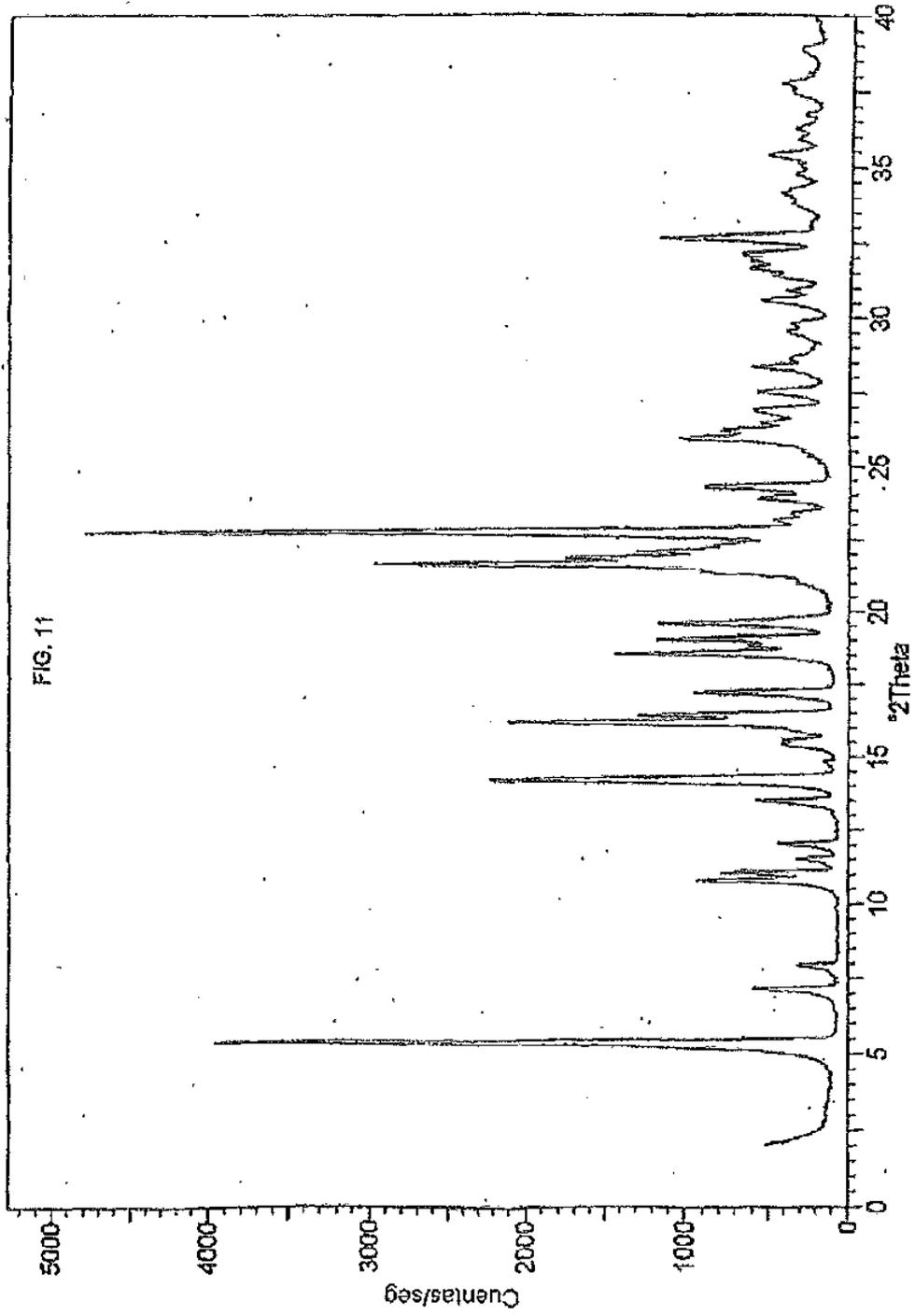
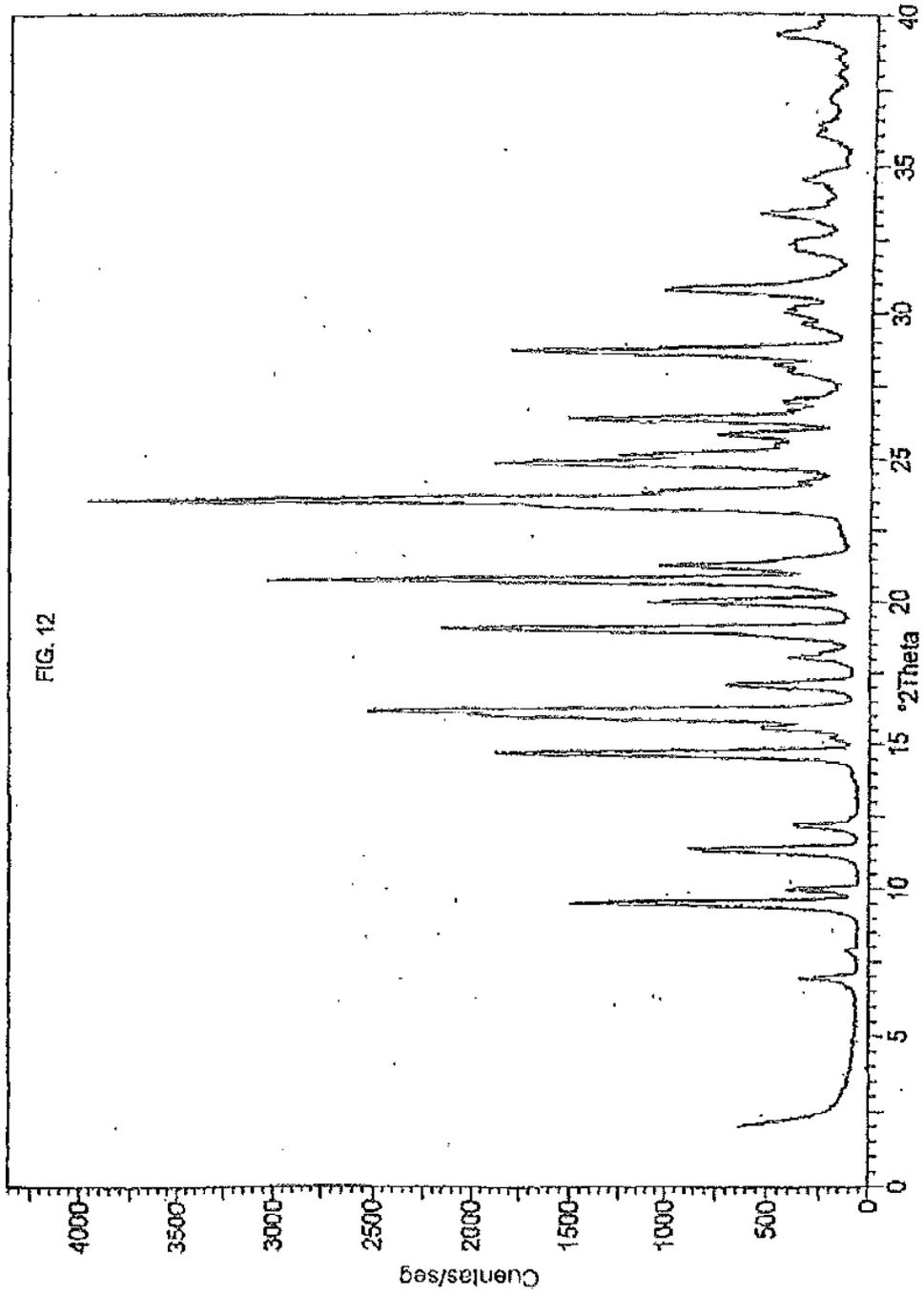


FIG. 10







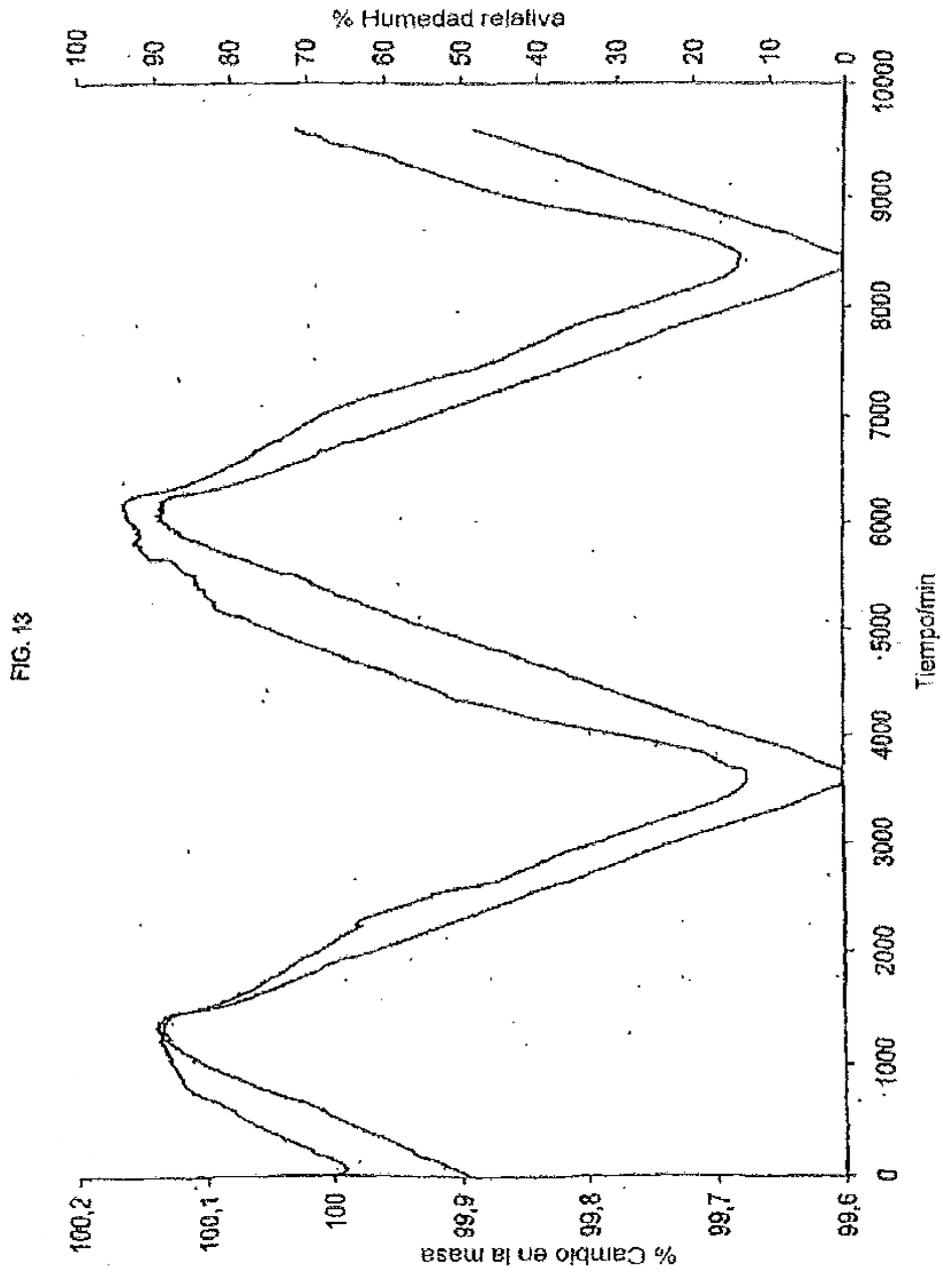


FIG. 14

