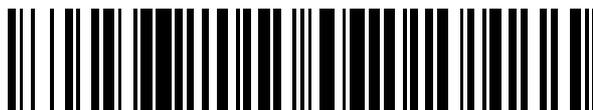


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 809**

51 Int. Cl.:

A61K 31/185 (2006.01)

C07C 309/15 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2009** **E 09778095 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015** **EP 2326322**

54 Título: **Nueva forma cristalina de 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio**

30 Prioridad:

24.09.2008 DE 102008048791

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

08.02.2016

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**MUERMANN, ANTJE;
KUEHN, CLEMENS;
BARTELS, MATTHIAS;
SAAL, CHRISTOPH y
BOSC, NATHALIE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 558 809 T3

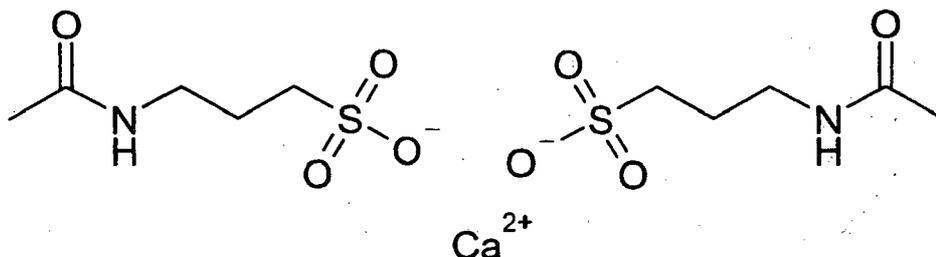
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nueva forma cristalina de 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio

La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina del 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio, a procedimientos para su producción así como a su uso en fármacos.

- 5 El 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio, que en lo sucesivo también se denominará "principio activo", tiene la siguiente estructura química



- 10 El 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio se describió por primera vez en el documento DE 3019350 A1 y se utiliza como principio activo para el tratamiento del alcoholismo. Igualmente se describe el uso de este principio activo para el tratamiento de los acúfenos.

Según el documento DE 3019350 A1, el 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio es un polvo incoloro cristalino con un punto de fusión de aproximadamente 270°C y un contenido en agua del 3,6%, como composición elemental se midieron un 9,7% de calcio y un 6,8% de nitrógeno (los valores teóricos son el 10% y el 7%).

- 15 Toffoli *et al.* describen la forma cristalina del 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio (P. Toffoli, N. Rodier, R. Ceolin, P. Ladure, G. Tran, Acta Crystallographica, Sect. C, Crystal Structure Communications, 1988, 44, 1493). Esta forma se denominará en lo sucesivo "forma cristalina I" o "forma I". Según Toffoli *et al.* la forma I está caracterizada por los siguientes parámetros: monoclinica, P2₁/c, a = 5,4584 Å, b = 18,949 Å, c = 8,550 Å, β = 105,49°, V = 852,2 Å³.

- 20 La forma cristalina del 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio descrita en Toffoli *et al.*, corresponde a la forma cristalina del 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio que está contenida en los fármacos comercializados.

Ahora se ha encontrado que el 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio también puede aparecer en otra forma cristalina, que se denomina en lo sucesivo también "forma II" o "forma cristalina II". El punto de fusión de la forma II asciende aproximadamente a 364°C y se encuentra por tanto claramente por encima del descrito en el documento DE 3019350 A1.

- 25 Sorprendentemente se ha demostrado para la nueva forma II hallada, que esta es termodinámicamente más estable que la forma I.

- 30 La velocidad de disolución de principios activos se determina entre otros a partir de su forma cristalina. Si un principio activo se encuentra en diferentes formas cristalinas y si está previsto como principio activo para un fármaco, es ventajoso que se use la forma termodinámicamente más estable del principio activo, puesto que de este modo puede descartarse básicamente que la forma termodinámicamente más inestable (metaestable) contenida en el fármaco, se transforme tras la producción del fármaco y hasta la utilización por parte del paciente, en particular durante el almacenamiento del fármaco, en la forma termodinámicamente más estable.

- 35 La transformación de una forma cristalina en otra conduce, entre otras cosas, a una variación de la velocidad de disolución del principio activo, de modo que la liberación original del principio activo desde el fármaco ya no es reproducible. La variación de la velocidad de disolución del principio activo tiene como consecuencia poco ventajosa que después de la toma por parte del paciente del fármaco, el principio activo contenido en el mismo ya no se libere del fármaco y se reabsorba, en la velocidad y la cantidad predeterminadas, en el tracto gastrointestinal, de modo que su biodisponibilidad y con ello también su eficacia, ya no está garantizada. Por consiguiente, se pone en duda el uso del fármaco que contiene el principio activo en conjunto.

- 40 Mientras que el principio activo según el documento DE 3019350 A1 contiene agua de cristalización (se menciona un 3,6%), en la forma II no está presente.

Como ya se ha mencionado, la forma cristalina II del principio activo es termodinámicamente más estable que la de su forma cristalina I. Así, en ensayos de suspensión-transformación con la forma cristalina I se obtiene como resultado un reordenamiento a la forma cristalina II. Además se da el caso que para la forma II con $16,2 \pm 0,2$ J/g con respecto a $-23,1 \pm 0,2$ J/g en la forma I, se obtienen como resultado entalpías de disolución significativamente menores ($6,9 \pm 0,4$ J/g), medido en cada caso en agua a 25°C con un calorímetro de disolución 2225 de Thermometrics). Por consiguiente, la forma II presenta una entalpía libre de Gibbs menor y es termodinámicamente más estable que la forma I.

La forma II puede producirse agitando una suspensión de cristales de la forma I del 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio en un medio de suspensión adecuado y separando el residuo obtenido y secándolo. Como medios de suspensión son adecuados disolventes en los que el principio activo sea soluble, utilizándose el principio activo en una razón con respecto al respectivo disolvente en la suspensión, en una razón en peso en la se supere el límite de solubilidad del principio activo en el disolvente, de modo que el principio activo en la suspensión se encuentra mayoritariamente como sólido. Medios de suspensión adecuados son, por ejemplo, agua, metanol y/o tetrahidrofurano (THF), prefiriéndose especialmente el agua.

La forma I del principio activo puede obtenerse según el procedimiento descrito en el estado de la técnica.

Las formas cristalinas pueden determinarse según métodos convencionales, tal como se describe, por ejemplo, en C.W. Bunn, "Chemical Crystallography" 1948, Clarendon Press, London; o H.P. Klug, L.E. Alexander, "X-Ray Diffraction Procedures" 1974, John Wiley and Sons, Nueva York.

La figura 1 muestra un difractograma de rayos X de la forma I del principio activo, los parámetros que resultan del mismo se exponen en la siguiente tabla 1.

N.º	d [Å]	2 Θ ±0,1	I/I ₀ [%]
1	9,34	9,3	18
2	7,61	11,7	62
3	6,21	14,2	27
4	5,30	16,8	66
5	5,08	17,5	71
6	4,93	18,0	22
7	4,76	18,7	18
8	4,49	19,7	10
9	4,13	21,6	34
10	4,06	21,9	14
11	3,91	22,7	38
12	3,77	23,6	21
13	3,69	24,0	100
14	3,53	25,2	20

Tabla 1: Difractograma de rayos X de la forma I, medido con un difractómetro D5000 de Bruker, funcionamiento de transmisión, rendimiento de generador 40 kV/30 mA, radiación Cu-K α 1 ($\lambda = 1,54$ Å), detector sensible a la posición (3,3 kV), intervalo de medición: 3-65 °2 Θ , tamaño de paso: 0,05 °2 Θ , tiempo/paso: 1,4 s. Se realiza una corrección de fondo de los difractogramas en todo el intervalo de registro 3-65 °2 Θ y se determinan las intensidades de reflexión de las reflexiones más fuertes. La tolerancia de las posiciones angulares se encuentra a $\pm 0,1$ °2 Θ para la radiación Cu-K α 1 utilizada.

La figura 2 muestra un difractograma de rayos X de la forma II del principio activo, los parámetros que resultan del mismo se resumen en la siguiente tabla 2.

N.º	d [Å]	2 Θ ±0,1	I/I ₀ [%]
1	7,59	11,6	55
2	4,51	19,7	56
3	4,26	20,8	26
4	3,80	23,4	25
5	3,74	23,8	100
6	3,61	24,6	26
7	3,13	28,5	28

Tabla 2: Difractograma de rayos X de la forma II, la medición y evaluación tienen lugar como se describe con respecto a la tabla 1.

En una forma de realización preferida, la forma II se caracteriza por los datos de rayos X según la siguiente tabla 2a. Los datos según la tabla 2a contienen las reflexiones de la tabla 2 y adicionalmente 6 reflexiones adicionales de menor intensidad.

N.º	d [Å]	2 θ ±0,1	I/I ₀ [%]
1	9,04	9,8	19
2	7,59	11,6	55
3	5,01	17,7	15
4	4,51	19,7	56
5	4,40	20,2	17
6	4,26	20,8	26
7	3,80	23,4	25
8	3,74	23,8	100
9	3,61	24,6	26
10	3,42	26,0	15
11	3,33	26,7	13
12	3,13	28,5	28
13	2,24	40,2	15

5 Tabla 2a: Difractograma de rayos X de la forma II, la medición y evaluación tienen lugar como se describe con respecto a la tabla 1.

Por tanto, el objeto de la presente invención es la forma cristalina II del 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio caracterizada por las distancias interplanares de la red cristalina características indicadas en la tabla 2.

Igualmente es objeto de la presente invención la forma cristalina II del 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio caracterizada por las distancias interplanares de la red cristalina características indicadas en la tabla 2a.

10 Además es objeto de la presente invención la forma cristalina II del 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio caracterizada por los datos físicos según al menos uno de los procedimientos analíticos descritos anteriormente y a continuación.

15 Con el estudio por medio de la difracción de rayos X con muestras monocristalinas para la forma cristalina II del 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio, se obtienen como resultado los siguientes parámetros característicos: triclinico, $P\bar{1}$, a = 5,54 Å, b = 8,15 Å, c = 9,76, α = 69,1°, β = 84,3°, γ = 89,4°, V = 409,66 Å³ (difractor Oxford Xcalibur (rayos Mo K α), monocromador de grafito, detector Sapphire CCD, evaluación de datos con el paquete de software SHELX-97).

20 Además es objeto de la presente invención la forma cristalina II del 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio caracterizada por los siguientes parámetros: $P\bar{1}$, a = 5,54 Å, b = 8,15 Å, c = 9,76, α = 69,1°, β = 84,3°, γ = 89,4°, V = 409,66 Å³.

La estructura cristalina que se obtiene como resultado se representa en la figura 3. Como resulta evidente a partir de la misma, la estructura cristalina de la forma II ni contiene agua ni otro disolvente.

25 Por "forma II, compuesta esencialmente por la forma II" se entiende anteriormente y a continuación, que la forma cristalina II contiene menos del 5% en peso, preferiblemente menos del 2% en peso y de manera especialmente preferible menos del 1% en peso de la forma I.

Por consiguiente, además es objeto de la presente invención el 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio, compuesto esencialmente por la forma cristalina II.

30 Además es objeto de la invención un procedimiento para la producción de la forma cristalina II del principio activo, que se caracteriza porque se agitan cristales de 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio en la forma cristalina I en un medio de suspensión y se separa y seca el residuo obtenido.

35 El principio activo puede utilizarse por supuesto también como mezcla de sus formas cristalinas II y I, pudiendo estar contenido en cada caso más del 10% en peso, el 20% en peso, el 30% en peso, el 40% en peso, el 50% en peso, el 60% en peso, el 70% en peso, el 80% en peso o el 90% en peso de la forma cristalina II. Según la invención se prefieren mezclas con más del 70% en peso, de manera especialmente preferible con más del 80% en peso y de manera especialmente preferible con más del 90% en peso de la forma cristalina II.

La forma cristalina II es, tal como ya se ha descrito, termodinámicamente estable y por tanto especialmente adecuada como fármaco. Por tanto, también es objeto de la invención la forma cristalina II como fármaco.

También es objeto de la invención una preparación farmacéutica que contiene la forma cristalina II.

Un objeto adicional de la presente invención es la forma cristalina II para la producción de un fármaco.

- 5 Los ejemplos de realización, sin limitarse a los mismos, explican la invención.

Ejemplo 1:

Producción de la forma cristalina II del 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio

Se suspenden 3 g de 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio en 2 ml de agua desmineralizada y se agita a lo largo de 7 días a temperatura ambiente. Se filtra y se seca la suspensión obtenida.

- 10 **Ejemplo 2:**

Caracterización analítica de la forma cristalina II obtenida según el ejemplo 1

Para la caracterización de la forma cristalina de los cristales (forma II) obtenida según el ejemplo 1 se registran los espectros infrarrojos (FTIR) y de Raman (FT-Raman). Los FT-IR y FT-Raman son procedimientos convencionales y se realizan tal como se describe en la Farmacopea Europea, 6ª edición, capítulo 2.02.24 y 2.02.48.

- 15 La espectroscopía FT-IR tiene lugar con pastillas de KBr. El espectro FT-IR medido se reproduce en la figura 4 y presenta las bandas típicas expuestas a continuación (se indican los números de onda de las bandas de IR ($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$) y sus intensidades relativas):

- 20 3311 cm^{-1} (m), 3106 cm^{-1} (m), 2955 cm^{-1} (m), 2888 cm^{-1} (m), 1637 cm^{-1} (s), 1568 cm^{-1} (s), 1470 cm^{-1} (m), 1449 cm^{-1} (m), 1417 cm^{-1} (m), 1380 cm^{-1} (m), 1302 cm^{-1} (m), 1274 cm^{-1} (m), 1223 cm^{-1} (s), 1191 cm^{-1} (s), 1172 cm^{-1} (s), 1076 cm^{-1} (s), 1066 cm^{-1} (s), 953 cm^{-1} (m), 804 cm^{-1} (m), 744 cm^{-1} (m), 706 cm^{-1} (m), 642 cm^{-1} (m), 611 cm^{-1} (m), 598 cm^{-1} (m), 556 cm^{-1} (m), 529 cm^{-1} (m), 424 cm^{-1} (m).

Condiciones de medición: Espectroscopía FT-IR, vector 22 de Bruker, resolución espectral de 2 cm^{-1} , 32 barridos.

Evaluación: Se realiza una corrección de fondo del espectro FT-IR obtenido (software OPUS de Bruker). Las bandas están divididas, debido a su transmisión, en
 s = fuertes (transmisión $\leq 20\%$),
 m = medias ($20\% < \text{transmisión} \leq 60\%$)
 w = débiles (*weak*) (transmisión $> 60\%$).

El espectro FT-Raman medido se representa en la figura 5 y tiene las bandas típicas expuestas a continuación:

- 25 3310 cm^{-1} (w), 2981 cm^{-1} (m), 2937 cm^{-1} (s), 2877 cm^{-1} (m), 1637 cm^{-1} (m), 1480 cm^{-1} (m), 1453 cm^{-1} (m), 1419 cm^{-1} (m), 1392 cm^{-1} (m), 1345 cm^{-1} (m), 1310 cm^{-1} (m), 1300 cm^{-1} (w), 1244 cm^{-1} (w), 1226 cm^{-1} (m), 1169 cm^{-1} (m), 1109 cm^{-1} (m), 1070 cm^{-1} (s), 955 cm^{-1} (m), 805 cm^{-1} (m), 649 cm^{-1} (m), 595 cm^{-1} (m), 553 cm^{-1} (m), 534 cm^{-1} (m), 487 cm^{-1} (m).

Números de onda de las bandas Raman ($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$) y sus intensidades relativas

Condiciones de medición: Espectroscopía FT-Raman, RFS 100 de Bruker, excitación a 1064 nm, 500 mW, resolución espectral de 1 cm^{-1} , 500 barridos.

Evaluación: Se realiza una normalización vectorial del espectro Raman obtenido en el rango espectral de 3600 - 250 cm^{-1} . Las bandas se dividen, debido a su intensidad, en
 s = fuertes (intensidad Raman rel. $\geq 0,1$)
 m = medias ($0,1 < \text{intensidad Raman rel.} \geq 0,025$)
 w = débiles (*weak*) (intensidad Raman rel. $< 0,025$).

Ejemplo 3:

Caracterización analítica de la forma I

- 30 Con fines comparativos se caracteriza analíticamente y se evalúa la forma I del principio activo (material de partida

del ejemplo 1) de manera análoga al ejemplo 2.

El espectro FT-IR de la forma I se representa en la figura 6 y presenta los siguientes parámetros:

5 3312 cm^{-1} (m), 3123 cm^{-1} (w), 2980 cm^{-1} (w), 2937 cm^{-1} (m), 2878 cm^{-1} (w), 2864 cm^{-1} (w), 1658 cm^{-1} (s), 1577 cm^{-1} (s), 1453 cm^{-1} (m), 1441 cm^{-1} (m), 1370 cm^{-1} (m), 1298 cm^{-1} (s), 1234 cm^{-1} (s), 1219 cm^{-1} (s), 1199 cm^{-1} (s), 1160 cm^{-1} (s), 1083 cm^{-1} (m), 1064 cm^{-1} (s), 1018 cm^{-1} (m), 946 cm^{-1} (m), 850 cm^{-1} (w), 789 cm^{-1} (m), 744 cm^{-1} (m), 625 cm^{-1} (m), 596 cm^{-1} (s), 545 cm^{-1} (m), 521 cm^{-1} (m), 490 cm^{-1} (w), 418 cm^{-1} (m).

El espectro FT-Raman de la forma I se representa en la figura 7 y está caracterizado por los siguientes parámetros:

10 3304 cm^{-1} (w), 2980 cm^{-1} (m), 2958 cm^{-1} (m), 2934 cm^{-1} (s), 2879 cm^{-1} (w), 1661 cm^{-1} (w), 1454 cm^{-1} (w), 1442 cm^{-1} (w), 1408 cm^{-1} (w), 1369 cm^{-1} (w), 1316 cm^{-1} (w), 1298 cm^{-1} (m), 1227 cm^{-1} (w), 1187 cm^{-1} (w), 1165 cm^{-1} (w), 1103 cm^{-1} (w), 1084 cm^{-1} (w), 1068 cm^{-1} (s), 1051 cm^{-1} (w), 946 cm^{-1} (w), 929 cm^{-1} (w), 790 cm^{-1} (m), 627 cm^{-1} (w), 616 cm^{-1} (w), 598 cm^{-1} (w), 542 cm^{-1} (m), 524 cm^{-1} (m), 490 cm^{-1} (w).

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina II del 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio, caracterizada por las siguientes distancias interplanares de la red cristalina características en Å:

N.º	d [Å]	2 θ ±0,1
1	7,59	11,6
2	4,51	19,7
3	4,26	20,8
4	3,80	23,4
5	3,74	23,8
6	3,61	24,6
7	3,13	28,5

5 2. Forma cristalina II del 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio según la reivindicación 1, caracterizada por las siguientes distancias interplanares de la red cristalina características en Å:

N.º	d [Å]	2 θ ±0,1
1	9,04	9,8
2	7,59	11,6
3	5,01	17,7
4	4,51	19,7
5	4,40	20,2
6	4,26	20,8
7	3,80	23,4
8	3,74	23,8
9	3,61	24,6
10	3,42	26,0
11	3,33	26,7
12	3,13	28,5
13	2,24	40,2

3. 3-Acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio que contiene la forma cristalina II según la reivindicación 1 y/o 2.

4. 3-Acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio compuesta por la forma cristalina II según la reivindicación 1 y/o 2.

10 5. Procedimiento para la producción de la forma cristalina II según la reivindicación 1 y/o 2, caracterizado porque se agitan cristales de 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio en la forma cristalina I, caracterizada por las siguientes distancias interplanares de la red cristalina características en Å:

N.º	d [Å]	2 θ ±0,1	I/I ₀ [%]
1	9,34	9,3	18
2	7,61	11,7	62
3	6,21	14,2	27
4	5,30	16,8	66
5	5,08	17,5	71
6	4,93	18,0	22
7	4,76	18,7	18
8	4,49	19,7	10
9	4,13	21,6	34
10	4,06	21,9	14
11	3,91	22,7	38
12	3,77	23,6	21
13	3,69	24,0	100
14	3,53	25,2	20

en un medio de suspensión, seleccionándose el medio de suspensión de agua, metanol y/o tetrahidrofurano (THF), y se separa y se seca el residuo obtenido.

6. Forma cristalina según una o varias de las reivindicaciones anteriores como fármaco.

7. Preparación farmacéutica que contiene la forma cristalina II según una o varias de las reivindicaciones anteriores

y uno o varios excipientes.

8. Uso de la forma cristalina II según una o varias de las reivindicaciones anteriores para la producción de un fármaco.

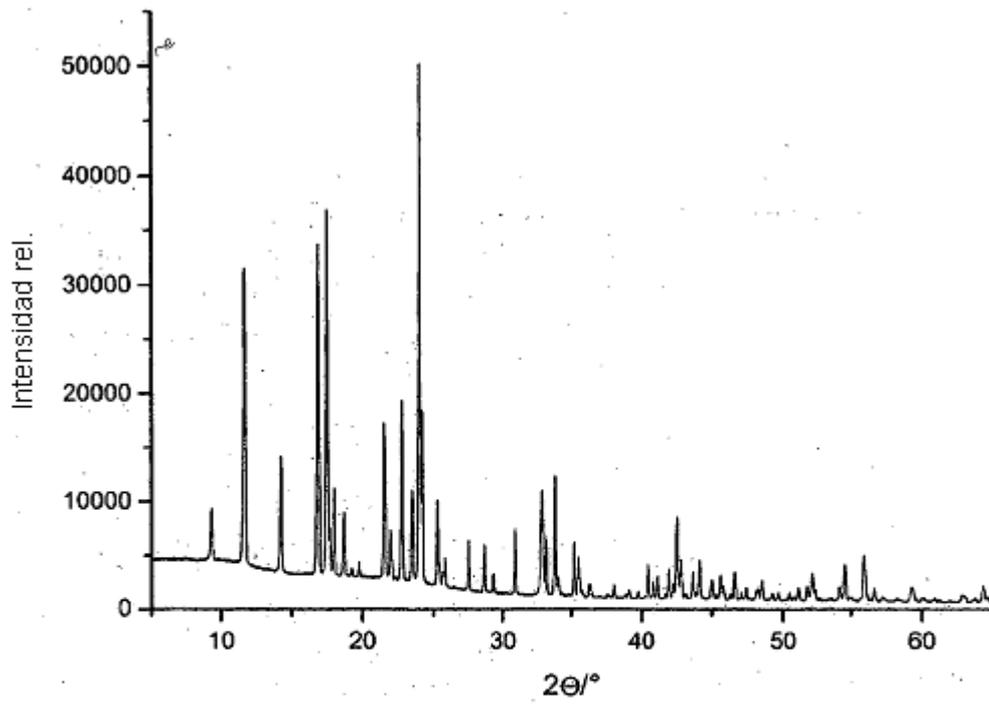


Fig. 1: Difractograma de polvo de rayos X de la forma cristalina I de 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio

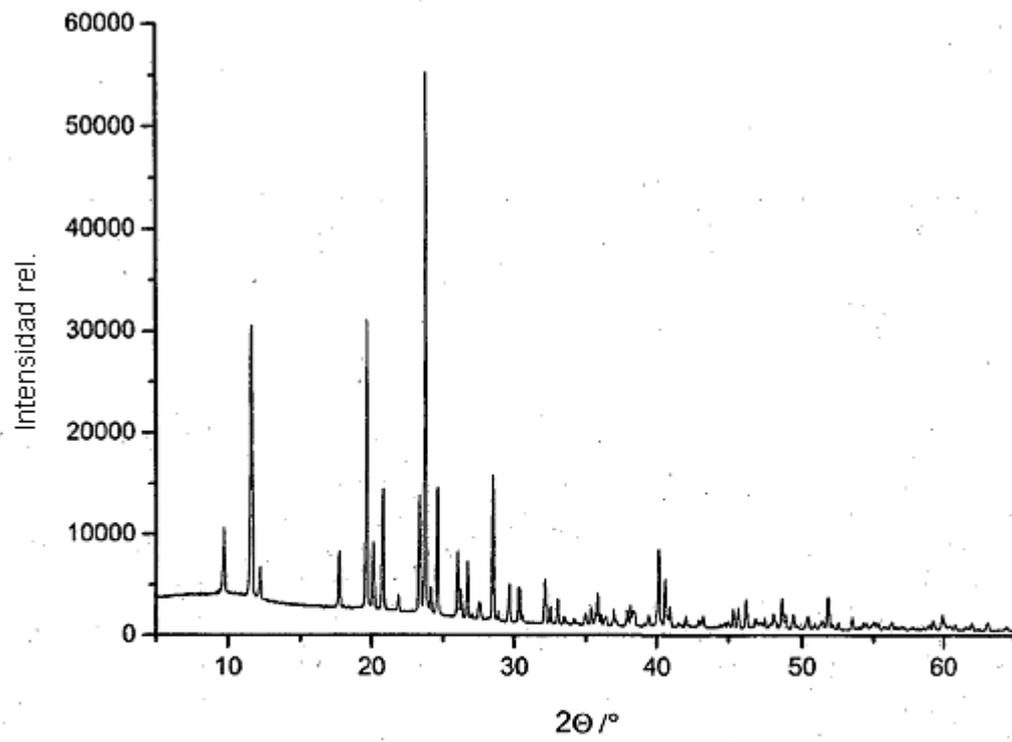


Fig. 2: Difractograma de polvo de rayos X de la forma cristalina II de 3-acetilaminopropano-3-sulfonato de calcio

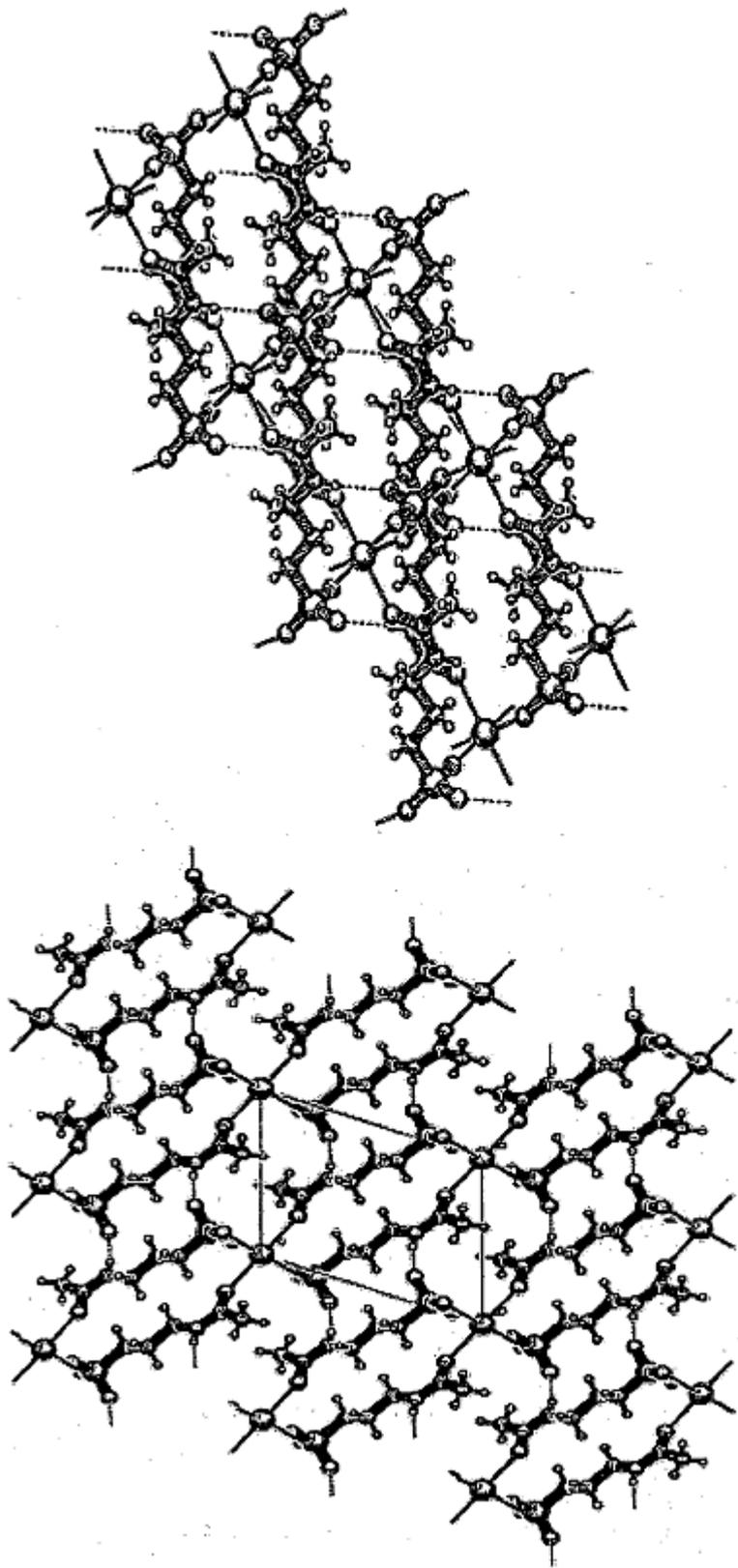


Fig. 3: Estructura cristalina individual de 3-acetilaminopropano-1-sulfonato; izquierda: vista a lo largo del eje a; derecha: vista a lo largo del eje c

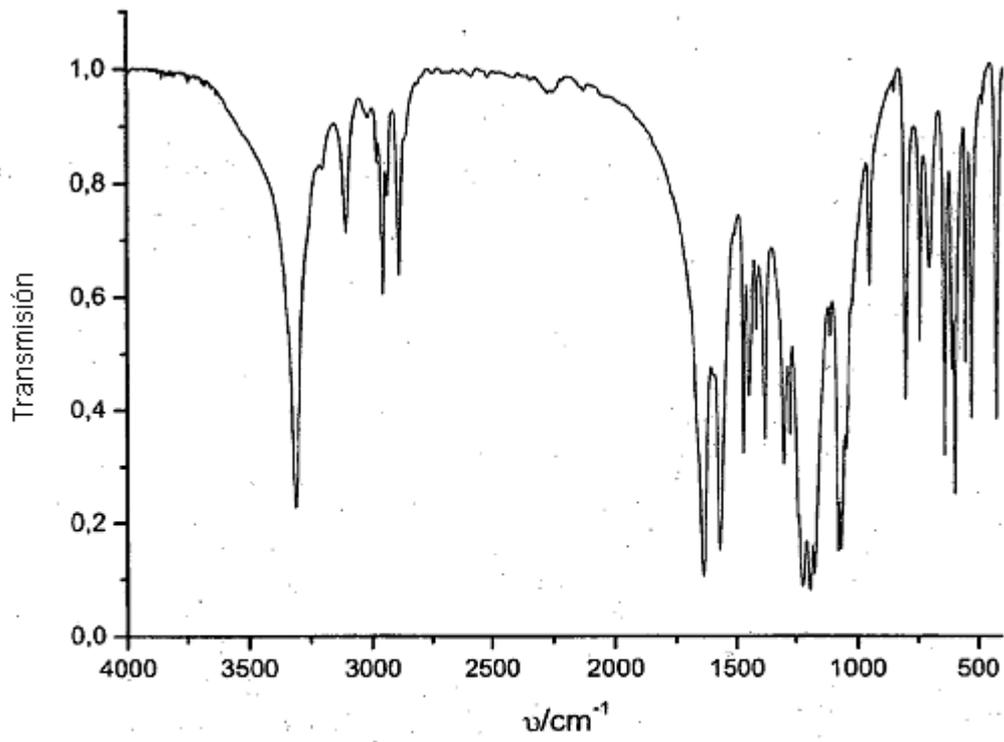


Fig. 4: Espectro FT-IR de la forma II de 3-acetilaminopropano-1-sulfato de calcio

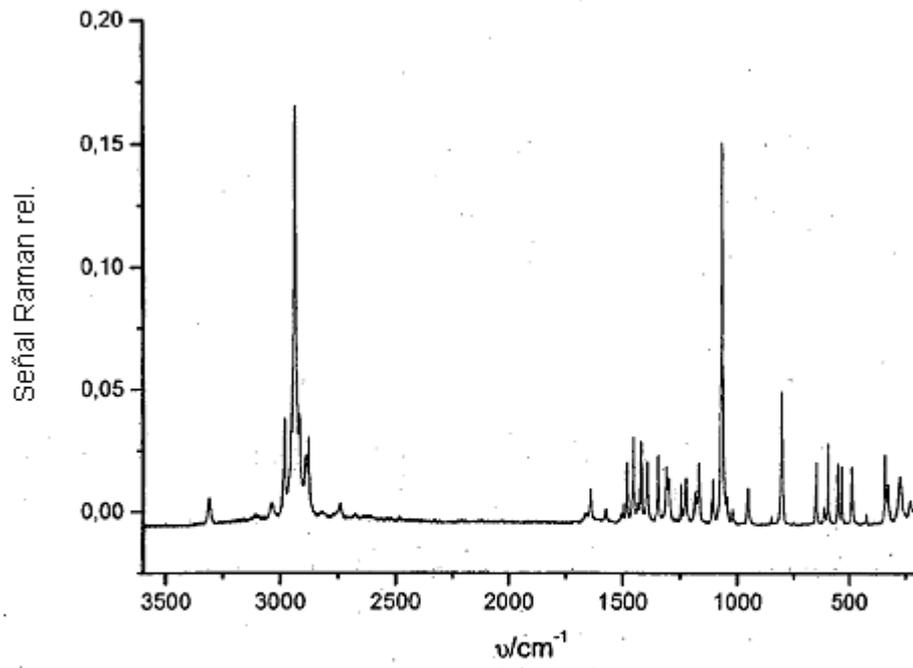


Fig. 5: Espectro FT-Raman de la forma II de 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio

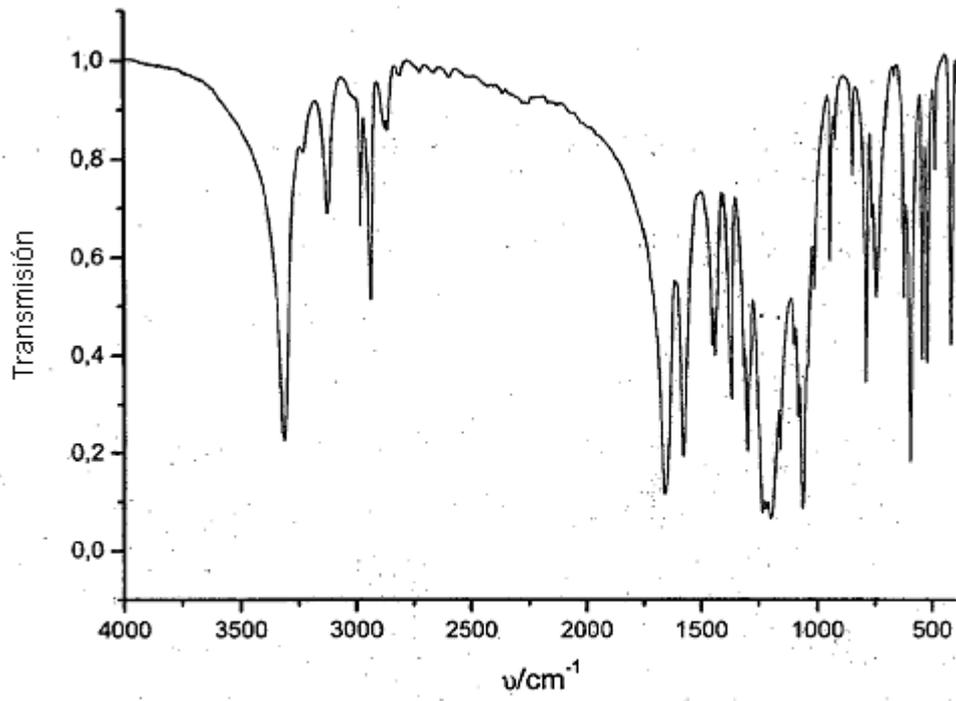


Fig. 6: Espectro FT-IR de la forma I de 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio

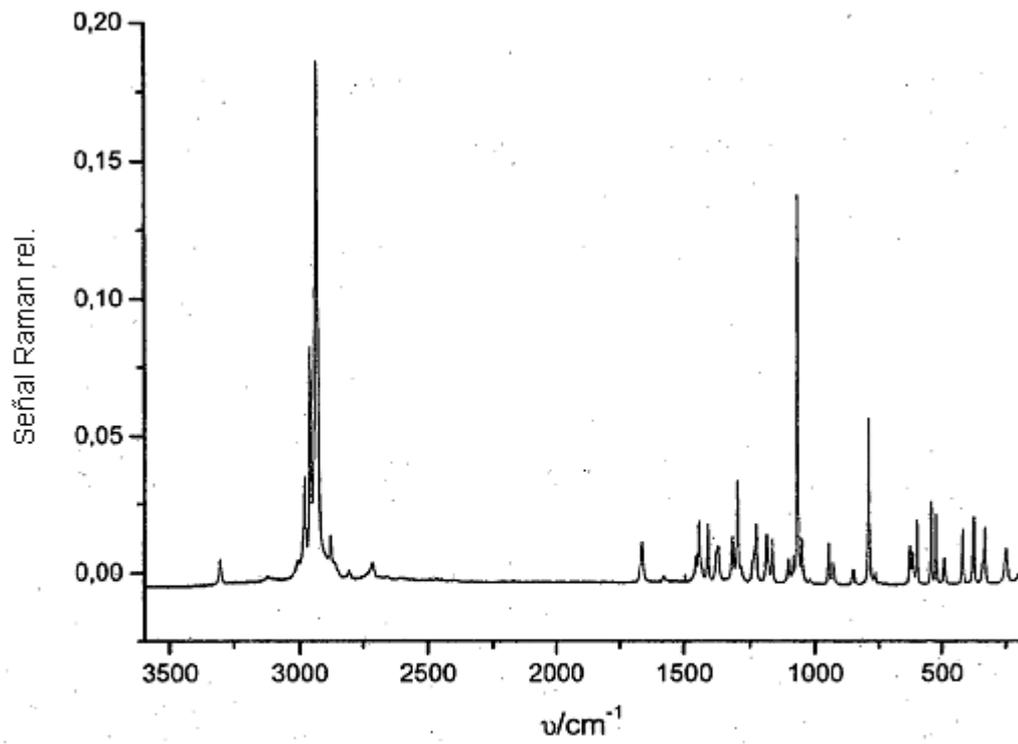


Fig. 7: Espectro FT-Raman de la forma I de 3-acetilaminopropano-1-sulfonato de calcio