

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 106**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4422 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2013 E 13715911 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 2831058**

54 Título: **Polimorfo de clorhidrato de barnidipina y procesos para su preparación**

30 Prioridad:

29.03.2012 IT MI20120513

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

11.04.2016

73 Titular/es:

LUSOCHIMICA S.P.A. (100.0%)

Via Giotto 1

23871 Lomagna (LC), IT

72 Inventor/es:

POMA, DAVIDE;

CAGLIO, DANIELE y

PORCELLONI, MARINA

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 566 106 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

Polimorfo de clorhidrato de barnidipina y procesos para su preparación

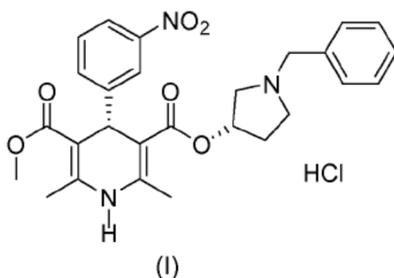
Campo de la Invención

- 5 La presente invención se relaciona con una novedosa forma cristalina de 5-metil 2,6-dimetil-(4S)-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 3-(3S)-1-bencilpirrolidin-3-ilo clorhidrato, conocido como clorhidrato de barnidipina, y con procesos para su preparación.

Estado de la técnica

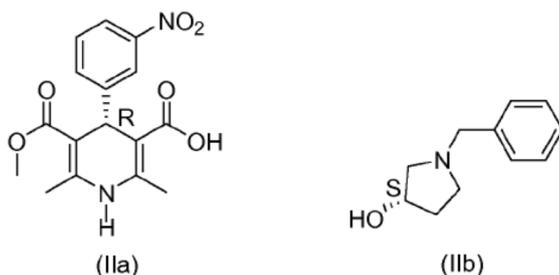
El clorhidrato de barnidipina es una 1,4-dihidropiridina antagonista/bloqueador del canal de calcio, que se utiliza ampliamente para el tratamiento de la hipertensión y la angina.

- 10 El clorhidrato de barnidipina de fórmula (I) [Número de registro CAS 104757-53-1], y los métodos para su preparación, se divulgaron originalmente en el documento US 4,220,649, asignado a Yamanouchi Pharmaceutical Co



- 15 El clorhidrato de barnidipina posee dos estereocentros que dan lugar a 4 diastereoisómeros diferentes, descritos en el documento EP 0 160 451, también asignado a Yamanouchi Pharmaceutical Co, que también informa los procedimientos para su separación por cristalización y/o cromatografía fraccionada.

- 20 La descripción de los procedimientos para la separación y/o resolución de los diastereoisómeros, y la caracterización cristalográfica del clorhidrato de barnidipina (3S,4S), también fueron publicados subsecuentemente por los mismos autores en el Journal Medicinal Chemistry, 1986, 29, 2504-2511. El clorhidrato de barnidipina se obtiene mediante una reacción de acoplamiento entre el ácido IIa y alcohol IIb en presencia de cloruro de tionilo como agente activador en DMF/DCM, y luego cristalizado en MeOH para dar el producto deseado.



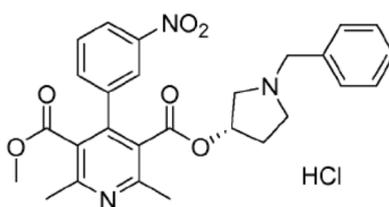
- 25 En el artículo, el producto clorhidrato de barnidipina (3S,4S) se caracteriza en términos de punto de fusión (226-228° C), la rotación específica ($[\alpha]_D^{20}$ (c 1, MeOH) = + 116.4°) y, por medio de análisis de rayos X en cristal individual, la estructura tridimensional de la molécula con los parámetros cristalográficos correspondientes. La molécula pertenece al grupo espacial $P2_1$ con las siguientes dimensiones: a = 14.429 (4) Å, b = 7.584 (2) Å, c = 12.661 (4) Å, β = 93.64 (2)°, V = 1383 Å³. Para el propósito de la presente invención, dicha molécula se denomina "forma I".

- 30 La existencia de diferentes formas cristalinas (polimorfismo) es una propiedad de algunas moléculas y complejos moleculares. Una molécula individual puede dar lugar a una variedad de formas sólidas que tienen distintas propiedades físicas tales como su punto de fusión, difractograma de rayos X y de absorción de infrarrojos. Las diferencias en las propiedades físicas de los polimorfos se derivan de la orientación y de las interacciones intermoleculares entre moléculas adyacentes en la red sólida.

En consecuencia, los polimorfos son sólidos distintos que tienen la misma fórmula molecular pero propiedades físicas diferentes a las de los otros polimorfos que pertenecen a la misma familia.

Las características físicas se ven influenciadas por la conformación y orientación de las moléculas en la celda unitaria, la cual define la forma polimórfica particular de una sustancia y es inequívocamente identificada por espectroscopía de rayos X. La forma polimórfica puede dar lugar a diferente comportamiento térmico de la del mismo material en la forma amorfa o de otra forma polimórfica. El comportamiento térmico se determina mediante técnicas tales como punto de fusión, análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría de barrido diferencial (DSC), y se puede utilizar para distinguir algunas formas polimórficas de otras. Un polimorfo particular también puede dar lugar a distintas propiedades espectroscópicas determinables por análisis de RMN en estado sólido y espectroscopia de infrarrojo.

Al igual que muchos otros antihipertensivos de 1,4 dihidropiridina, el clorhidrato de barnidipina es conocido por ser un compuesto fotosensible (Talenta 2009, 79, 1418-1424; Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry 2010, 215, 205-213; Il Farmaco 2000, 55, 128-133), cuya ruta de fotodegradación más común es el proceso oxidativo, lo que lleva al derivado de piridina correspondiente de fórmula (III), que no posee ningún efecto terapéutico.



(III)

El ingrediente farmacológicamente activo utilizado para preparar las composiciones farmacéuticas debe ser tan pura como sea posible, y su estabilidad de almacenamiento a largo plazo garantizada bajo diferentes condiciones ambientales.

Esto es esencial para prevenir el uso de una composición farmacéutica que contenga, además de la sustancia activa real, otros ingredientes tales como subproductos de oxidación. En estos casos, la cantidad real de sustancia activa en la composición final del medicamento sería menor que el especificado.

Una novedosa forma polimórfica de clorhidrato de barnidipina, llamado "forma II" para el propósito de la presente invención, se ha descubierto ahora sorprendentemente. Esto provee una nueva oportunidad para mejorar y facilitar la manipulación y el almacenamiento de clorhidrato de barnidipina como ingrediente activo, puesto que es una forma cristalina estable a la luz.

Resumen de la invención

El objeto de esta invención es una forma novedosa, termodinámicamente más estable de clorhidrato de barnidipina, denominada Forma II.

La forma II cristalina de clorhidrato de barnidipina se caracteriza por una célula ortorrómbico, grupo espacial $P2_12_12_1$, con las siguientes dimensiones: $a = 7.185(2) \text{ \AA}$, $b = 16.123(4) \text{ \AA}$, $c = 22.571(6) \text{ \AA}$, $V = 2614.7(12) \text{ \AA}^3$.

La forma II tiene el diagrama de DSC mostrado en la Figura 1, que se caracteriza por un pico endotérmico estrecho en 229.2°C en el diagrama de DSC.

La forma II tiene el espectro IR mostrado en la Figura 2, que se caracteriza por un sistema de picos principales de IR a 3382 , 2948 , 1665 , 1517 , 1425 , 1292 y 1191 cm^{-1} .

La forma II también tiene el espectro Raman mostrado en la Figura 3, que se caracteriza por un sistema de picos principales Raman en 1699 , 1642 , 1517 , 1342 , 1193 , 1004 , 849 y 582 cm^{-1} .

Finalmente, la forma II cristalina de clorhidrato de barnidipina tiene el difractograma en polvo de rayos X polvo (XRPD) mostrado en la Figura 4, caracterizado por un sistema de los picos de difracción principales expresados en grados 2-theta [$^\circ$] en 8.0 ± 0.2 , 13.01 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 y 24.1 ± 0.2 .

Otro objeto de la presente invención es un método para obtener la forma II del clorhidrato de barnidipina por medio de la cristalización de clorhidrato de barnidipina crudo calentándolo entre 60° y 90°C en un solvente orgánico adecuado.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Diagrama de DSC de clorhidrato de barnidipina, forma II

Figura 2: Espectro de FTIR de clorhidrato de barnidipina, forma II

Figura 3. Espectro Raman de clorhidrato de barnidipina, forma II

Figura 4: Difractograma en XRPD de clorhidrato de barnidipina, forma II

5 Figura 5. Diagrama de DSC de clorhidrato de barnidipina, forma I

Figura 6. Espectro de FTIR de clorhidrato de barnidipina, forma I

Figura 7. Espectro Raman de clorhidrato de barnidipina, forma I

Figura 8. Difractograma en XRPD de clorhidrato de barnidipina, forma I

10 Figura 9. Difractograma en polvo de rayos X calculado en el rango de $2\theta = 5-50^\circ$ de clorhidrato de barnidipina ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$) a partir de la literatura, obtenido con PowderCell, en comparación con el difractograma registrado para clorhidrato barnidipina forma I.

Descripción detallada de la invención

15 El clorhidrato de barnidipina crudo de fórmula (I) se puede obtener de acuerdo con métodos conocidos por tratamiento con ácido clorhídrico de la base libre, que a su vez se obtiene por tratamiento básico de la sal correspondiente (US 4,220,649, JMC, 1986, 29, 2504-2511).

Ahora se ha encontrado que, dependiendo de las condiciones de purificación del producto crudo, el clorhidrato de barnidipina puede obtenerse en dos formas polimórficas distintas, llamadas aquí forma I y forma II.

La forma I polimórfica de clorhidrato de barnidipina es la forma conocida por el experto en la materia que se cita en la literatura (Journal Medicinal Chemistry 1986, 29, 2504-2511), y es de color amarillo/blanco muy pálido.

20 Sin embargo, la forma II polimórfica de clorhidrato de barnidipina, que es el objeto de esta invención, tiene un color amarillo profundo.

Las dos modificaciones polimórficas diferentes son selectivamente obtenibles ajustando adecuadamente las condiciones aplicadas en el proceso de cristalización.

25 También se ha encontrado que los dos polimorfos diferentes se pueden interconvertir de la Forma I a la Forma II y viceversa mediante la aplicación de condiciones adecuadas de recristalización.

En particular, operando como se describe en J. Med. Chem., 1986, 29, 2504-2511, se obtiene un clorhidrato de barnidipina de color amarillo pálido con las siguientes características:

- un diagrama de DSC como se muestra en la Figura 5, que se caracteriza por un pico endotérmico estrecho en 230.13°C

30 - un espectro de IR como se muestra en la Figura 6, que se caracteriza por un sistema de picos de IR principales en $3242-2949-1715-1648-1622-1487-1429-1346-1269-1200-1066-807-697 \text{ cm}^{-1}$

- un espectro Raman como se muestra en la Figura 7, que se caracteriza por un sistema de picos Raman principales en $1695-1651-1614-1349-1209-1003-829, \text{ cm}^{-1}$

35 - un difractograma en XRPD como se muestra en la Figura 8, que se caracteriza por un sistema de picos principales expresado en grados $2\text{-theta } [^\circ]$ en $6.2 \pm 0.2, 7.1 \pm 0.2, 9.7 \pm 0.2, 15.2 \pm 0.2, 21.7 \pm 0.2$.

40 Sobre la base de los datos de cristalografía publicados en JMC, 1996, 29, 2504-2511, y las referencias citadas aquí, en relación con clorhidrato de barnidipina producido de acuerdo con el estado de la técnica, se realizó una simulación de polvo de rayos X con PowderCell (para Windows, versión 2.4). El difractograma obtenido a partir de dicha simulación, superpuesto en el obtenido experimentalmente con nuestra muestra de clorhidrato de barnidipina, mostró una correlación muy alta (Figura 9), y las pequeñas variaciones observadas pueden ser atribuidas a la baja resolución en la adquisición experimental en comparación con las líneas de difracción calculadas.

Esto demuestra claramente que el producto se obtuvo siguiendo las indicaciones en la literatura corresponden con la forma I, conocida por la técnica anterior.

También es evidente que la forma I de clorhidrato de barnidipina obtenida difiere considerablemente de la otra forma que se obtuvo y llamada forma II, en términos de todas las propiedades físico-químicas analizadas (DSC, IR, Raman y difractograma de XRPD).

5 Específicamente, se ha encontrado que la forma II polimórfica de clorhidrato de barnidipina se puede obtener en forma cristalina pura, y es la forma más estable termodinámicamente de la molécula.

La forma II cristalina de clorhidrato de barnidipina se caracteriza por una célula ortorrómbica, grupo espacial $P2_12_12_1$, con las siguientes dimensiones: $a = 7.185(2) \text{ \AA}$, $b = 16.123(4) \text{ \AA}$, $c = 22.571(6) \text{ \AA}$, $V = 2614.7(12) \text{ \AA}^3$.

La forma II presenta el diagrama de DSC mostrado en la Figura 1, que se caracteriza por un pico endotérmico estrecho en $229.2 \pm 2^\circ \text{ C}$ en el diagrama de DSC.

10 La forma II tiene el espectro de IR mostrado en la Figura 2, que se caracteriza por un sistema de picos de IR principales a 3382, 2948, 1665, 1517, 1425, 1292 y 1191 cm^{-1} .

La forma II también tiene el espectro Raman mostrado en la Figura 3, que se caracteriza por un sistema de picos Raman principales en 1699, 1642, 1517, 1342, 1193, 1004, 849 y 582 cm^{-1} .

15 Finalmente, la forma II cristalina presenta el difractograma en polvo de rayos X (XRPD) mostrado en la Figura 4, caracterizado por un sistema de picos de difracción principales expresados en grados 2-theta $[\theta]$ en 8.0 ± 0.2 , 13.6 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 y 24.1 ± 0.2 . Los picos a 11.1 ± 0.2 , 17.1 ± 0.2 , 22.2 ± 0.2 y 26.7 ± 0.2 constituyen un grupo adicional de la caracterización de los picos de difracción expresados en grados 2-theta $[\theta]$. Los picos a 13.1 ± 0.2 , 16.8 ± 0.2 , 22.7 ± 0.2 y 30.1 ± 0.2 constituyen un grupo adicional de la caracterización de los picos de difracción expresados en grados 2-theta $[\theta]$.

20 Otro objeto de esta invención es un nuevo proceso para la obtención de la forma II de clorhidrato de barnidipina por medio de la cristalización de clorhidrato de barnidipina crudo por calentamiento a entre 60° y 90° C en un solvente orgánico adecuado.

25 En la preparación, el clorhidrato de barnidipina crudo, obtenido por métodos conocidos en la literatura (4,220,649, JMC, 1986, 29, 2504-2511), se disuelve en un solvente orgánico, tal como etanol, bajo agitación a la temperatura de reflujo o en cualquier evento a temperaturas que exceden 60° C , preferiblemente que exceden 70° C , hasta que el producto se haya disuelto completamente.

30 Parte del solvente se elimina por destilación hasta la formación incipiente de un precipitado; la suspensión resultante se mantiene a una temperatura entre 60° C y 90° C , preferiblemente entre 70° C y 85° C , o en cualquier caso a la temperatura de reflujo del solvente cuando dicha temperatura está en el rango entre 60° C y 90° C , durante 3 a 20 horas, preferiblemente de 5 a 18 horas, y lo más preferiblemente entre 8 y 14 horas, hasta la precipitación de la forma II de clorhidrato de barnidipina. La mezcla se deja entonces enfriar a temperatura ambiente durante entre 1 y 4 horas, preferiblemente entre 2 y 4 horas, y más preferiblemente durante 2.5 horas, hasta completar la cristalización.

35 La cristalización puede llevarse a cabo en diferentes solventes, seleccionados del grupo que comprende etanol, alcohol isopropílico, propanol, acetona, metil etil cetona, acetonitrilo, mezclas de los mismos y mezclas entre ellos y agua, los solventes en el grupo que comprende etanol, acetona acetona/agua y siendo preferidos etanol/agua, y siendo particularmente preferido el etanol.

40 El término "etanol" se usa para significar una de las formas en la que se encuentra comúnmente, seleccionados de etanol puro (95% de pureza), etanol absoluto (100% de pureza) y etanol desnaturalizado ($> 90\%$ de pureza). El etanol desnaturalizado que contiene 3-6% de metanol y 1 a 3% de ciclohexano también se utilizó para el propósito de la presente invención.

Un ejemplo típico de preparación de clorhidrato de barnidipina, forma II, es como sigue.

En un recipiente de reacción adecuado, 0.1 moles de clorhidrato de barnidipina crudo, obtenidos de acuerdo con métodos conocidos por la técnica anterior, se suspenden en etanol en una cantidad que varía de 0.67 kg a 1.0 kg, preferiblemente de 0.75 kg a 0.92 kg, y más preferiblemente 0.83 kg.

45 La mezcla resultante se calienta bajo agitación a una temperatura que excede 60° C , y preferiblemente que excede 70° C . La temperatura máxima de funcionamiento se determina por el punto de ebullición del sistema de solvente utilizado. El calentamiento hace que el producto se disuelva completamente.

Parte del solvente, preferiblemente de 0.33 kg a 0.66 kg, y más preferiblemente de 0.5 kg, se elimina por destilación, hasta que precipita el clorhidrato de barnidipina.

5 La suspensión se deja entonces bajo agitación, se calienta hasta una temperatura entre 60°C y 90°C, preferiblemente entre 70°C y 85°C, y lo más preferiblemente a la temperatura de reflujo de etanol a 78°C, durante 3 a 20 horas, preferiblemente de 5 a 18 horas, y más preferiblemente de 8 a 14 horas. La mezcla se deja entonces enfriar hasta temperatura ambiente durante entre 1 y 4 horas, preferiblemente entre 2 y 4 horas, y más preferiblemente durante 2.5 horas, para completar la cristalización. Los cristales obtenidos son aislados por filtración, se lavan con 0.05 kg a 0.10 kg, y preferiblemente de 0.08 kg, de etanol.

10 La forma I de clorhidrato de barnidipina, que constituye el compuesto de referencia, se puede preparar a partir de clorhidrato de barnidipina crudo obtenido de acuerdo con la técnica anterior (US 4,220,649, JMC, 1986, 29, 2504-2511). Se disuelve en caliente en un solvente orgánico, por ejemplo en metanol o etanol, se enfría y se deja bajo agitación durante 3 horas hasta que se obtiene la forma I de clorhidrato de barnidipina.

Un ejemplo típico de preparación de la forma I de clorhidrato de barnidipina, preparado como compuesto de referencia, se informa aquí.

15 0.1 mol de clorhidrato de barnidipina crudo se suspende en 0.67 – 0.83 kg de etanol; la mezcla resultante se calienta entonces bajo agitación a una temperatura que excede 60°C, en general, hasta punto de ebullición, hasta que el producto se ha disuelto por completo.

La solución obtenida se deja entonces enfriar lentamente en 1-3 horas, bajo agitación, hasta temperatura ambiente o inferior, hasta 0°C (baño de hielo), y se deja a esta temperatura durante 1-4 horas, hasta que la precipitación se completa. Los cristales obtenidos se aíslan por filtración, se lavan con 0.05 – 0.10 kg de etanol.

20 La forma I de clorhidrato de barnidipina se puede obtener, bajo condiciones adecuadas, en solventes o mezclas de los mismos seleccionados de metanol, etanol, acetona/agua y etanol/ agua.

Parte experimental

Características de la forma II de clorhidrato de barnidipina

DSC

25 La forma II de clorhidrato de barnidipina, obtenido de acuerdo con el método descrito, se analizó por calorimetría de barrido diferencial (DSC). El diagrama de DSC, registrado en una tasa de calentamiento fijado en 10°C/min bajo un flujo de nitrógeno a 30 mL/ min, muestra un pico endotérmico estrecho característico a 229.2°C que puede estar asociado con un punto de fusión del compuesto entre 221 y 237°C (Figura 1). Estos datos se obtuvieron con un instrumento 821 de Mettler-Toledo, mediante el depósito de la muestra en un recipiente de aluminio sellado herméticamente.

30 Espectroscopia de IR

La forma II de clorhidrato de barnidipina se caracterizó por espectroscopia de FTIR/ATR (Espectroscopia de Infrarrojo con Transformada de Fourier, con Reflectancia Total Atenuada). Los datos se obtuvieron con un instrumento Perkin Elmer Spectrum Two con sonda de diamante, con aire como fondo y una resolución de 4 cm⁻¹

35 El espectro de IR se registró en fase sólida. Se encontró que la forma II del clorhidrato de barnidipina tiene sustancialmente el mismo espectro de IR como se ilustra en la Figura 2. Las bandas características del espectro de IR y las asignaciones correspondientes se listan en la Tabla 1.

El espectro de IR informado en la Figura 2 presenta las bandas principales en los números de onda 3382, 2948, 1697, 1665, 1641, 1517, 1470, 1425, 1355, 1342, 1292, 1214, 1191, 1113, 1060 y 1021 cm⁻¹ *inter alia*.

Tabla 1. Forma II de FTIR: lista de bandas características y sus asignaciones	
Banda (cm ⁻¹)	Asignación
3382	Estiramiento superior >C=O
2948	Estiramiento de CH ₂
1697	Estiramiento > C=O

1665	Estiramiento de anillo -CH
1641	
1517	Anillo de -NH
1470	N-C Terciario
1425	
1355	Estiramiento de NO ₂
1342	Estiramiento de CH ₃
1292	Estiramiento de anillo -CN
1214	Estiramiento de -C-O-C-
1113	Estiramiento de CN
1021	Oscilación de CH

Espectroscopia Raman

5 La forma II del clorhidrato de barnidipina se caracterizó en la espectroscopia Raman usando un instrumento híbrido Kaiser Optical RXN2 con sonda láser y aire como fondo. La morfología de la muestra se estimó con un instrumento SEM (Microscopio Electrónico de Barrido) FEI S50 con acelerador de partículas que tiene un voltaje de 10 kV soportados sobre una placa de grafito adhesivo cubierto con hoja de oro. Las bandas características del espectro Raman y sus asignaciones se listan en la Tabla 2.

El espectro Raman informado en la Figura 3 presenta las bandas principales a 1699, 1667, 1642, 1622, 1581, 1517, 1474, 1342, 1220, 1193, 1116, 1004, 949, 849, 834 and 582 cm⁻¹.

10 Tabla 2. Espectro Raman: lista de bandas características y sus asignaciones

Desplazamiento Raman (cm ⁻¹)	Asignación
1699	>C=O
1667	C=C
1642	O-C=O
1622	-NH ₂
1342	-CH ₃
1220	-CN
1004	-C-O
949	-C-O
849	-C-O-C-
834	

Difractograma en XRPD

15 La forma II del clorhidrato de barnidipina se caracterizó por análisis estructural de difracción en polvo de rayos X (XRPD). El diagrama en polvo de rayos X se registró con el instrumento MINIFLEX (Rigaku) depositando la muestra sobre un soporte estático con radio goniométrica (distancia entre el tubo de rayos X y el soporte o, el equivalente, entre el soporte y el detector) de 150 mm. La muestra de clorhidrato de barnidipina, la forma II, exhibió el espectro de XRPD con las principales bandas listadas en la Tabla 3.

Tabla 3: XRPD: lista de picos característicos

2 Θ [°]	Valor d [Å]	Intensidad	I/I ₀
----------------	-------------	------------	------------------

8.02	11.01	1523	39
11.16	7.92	684	18
13.10	6.75	874	23
13.66	6.47	738	19
15.90	5.56	1486	38
16.84	5.26	674	18
17.14	5.17	1327	34
18.46	4.80	2953	76
19.40	4.57	1936	50
20.22	4.39	1296	33
20.54	4.32	1906	49
21.20	4.18	1306	34
22.28	3.99	922	24
22.78	3.90	1637	42
23.06	3.85	1309	34
23.60	3.77	2265	58
24.14	3.68	1010	26
26.00	3.42	1529	39
26.34	3.38	3936	100
26.74	3.33	1629	42
27.46	3.24	1035	27
28.46	3.13	1436	37
28.86	3.09	1093	28
29.20	3.05	1327	34
30.16	2.96	871	23
32.56	2.75	985	26

En la Tabla 3, el valor " 2θ [°]" representa el ángulo de difracción en grados, y el "Valor d [Å]" representa los intervalos específicos entre los planos de red en Å.

El difractograma XRPD de la forma II se muestra en la Figura 4.

- 5 Es de destacar que el patrón para la forma II cristalina II es único, que exhibe un conjunto único de picos de difracción que se puede expresar como ángulo 2θ (°) y valor d (Å) y en segundo lugar, como la intensidad relativa de los picos. Se pueden observar amplias variaciones en la intensidad relativa debido a las diferentes orientaciones preferenciales resultantes de las diferencias morfológicas del cristal. La identificación de la forma cristalina exacta de un compuesto debe basarse en la observación de los ángulos 2θ y/o el valor de d.
- 10 Sin embargo, si se toman ambos parámetros (los ángulos 2θ y los valores de d) en consideración, el difractograma en polvo de rayos X (XRPD) mostrado en la Figura 4 se caracteriza por un sistema de los principales picos de difracción expresados en grados 2θ [°] en 8.0 ± 0.2 , 11.2 ± 0.2 , 13.1 ± 0.2 , 13.7 ± 0.2 y 15.9 ± 0.2 . Los picos a 18.5 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 , 26.0 ± 0.2 y 28.9 ± 0.2 constituyen un grupo adicional de la caracterización de los picos de difracción expresados en grados 2θ [°]. Los picos a 16.8 ± 0.2 , 20.5 ± 0.2 , 24.1 ± 0.2 y 30.2 ± 0.2 constituyen un grupo adicional de la caracterización de los picos de difracción expresados en grados 2θ [°].
- 15

5 Globalmente, la forma II del clorhidrato de barnidipina, se caracteriza consecuentemente por un diagrama en polvo de rayos X con valores característicos de $2\Theta = 8.0 \pm 0.2^\circ, 11.2 \pm 0.2^\circ, 13.1 \pm 0.2^\circ, 13.7 \pm 0.2^\circ, 15.9 \pm 0.2^\circ, 16.8 \pm 0.2^\circ, 17.1 \pm 0.2^\circ, 18.5 \pm 0.2^\circ, 19.4 \pm 0.2^\circ, 20.2 \pm 0.2^\circ, 20.5 \pm 0.2^\circ, 21.2 \pm 0.2^\circ, 22.3 \pm 0.2^\circ, 22.8 \pm 0.2^\circ, 23.1 \pm 0.2^\circ, 23.6 \pm 0.2^\circ, 24.1 \pm 0.2^\circ, 26.0 \pm 0.2^\circ, 26.3 \pm 0.2^\circ, 26.7 \pm 0.2^\circ, 27.5 \pm 0.2^\circ, 28.5 \pm 0.2^\circ, 28.9 \pm 0.2^\circ, 29.2 \pm 0.2^\circ, 30.2 \pm 0.2^\circ$ y $32.6 \pm 0.2^\circ$ y el valor $D = 11,01 \text{ \AA}, 7,92 \text{ \AA}, 6,75 \text{ \AA}, 6,47 \text{ \AA}, 4,80 \text{ \AA}, 3,85 \text{ \AA}, 3,38 \text{ \AA}$ y 3.24 \AA *inter alia*.

Difracción de cristal individual

10 La estructura molecular y cristalina de la forma II polimórfica de clorhidrato de barnidipina se determinó por análisis de difracción de rayos X en cristal individual. Un cristal individual con forma de aguja de clorhidrato de barnidipina se depositó sobre la fibra de vidrio, y los valores de difracción se registraron usando radiación $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) en un difractor CCD APEX2 a temperatura ambiente (293 K), aplicando correcciones polarización Lorentz y correcciones absorción. La estructura se resolvió por métodos directos utilizando el programa de SIR2004, y redefinido con un método FMLQ (matriz completa de mínimos cuadrados) en todo el F^2 utilizando el programa SHELXL 97 implementado en el paquete WingX. Los detalles experimentales de la resolución estructural cristalina se listan en la Tabla 4.

15 Tabla 4. Datos de cristalografía y adaptaciones estructurales para el clorhidrato de barnidipina, forma II

Fórmula empírica	$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_6$
Peso de la fórmula	527.99
Temperatura/K	293(2)
Sistema cristalino	Ortorrómico
Grupos espacial	$\text{P2}_1\text{2}_1\text{2}_1$
a/Å	7.185(2)
b/Å	16.123(4)
c/Å	22.571(6)
Volume/Å ³	2614.7(12)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{mg}/\text{mm}^3$	1.341
μ/mm^{-1}	0.193
F(000)	1112.0
intervalo de recolección de datos 2Θ	3.1 a 44.06°
Intervalos de índice	$-7 \leq h \leq 7, -17 \leq k \leq 17, -23 \leq l \leq 23$
No. de reflexiones	19015
reflexiones independientes	3212[R(int) = 0.0760]
Datos/restricciones/parámetros	3212/0/346
Exactitud en F^2	1.105
índices R finales [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0525, wR_2 = 0.1312$
índices R finales [todos los datos]	$R_1 = 0.0573, wR_2 = 0.1338$
Ancho $\Delta F_{\text{máx}}/\text{mín}/\text{y } \text{Å}^{-3}$	0.31/-0.32

El análisis de rayos X estructural ha demostrado que la forma II del clorhidrato de barnidipina pertenece al sistema cristalino ortorrómico, grupo espacial $\text{P2}_1\text{2}_1\text{2}_1$, con las siguientes dimensiones: $a = 7.185(2) \text{ \AA}, b = 16.123(4) \text{ \AA}, c = 22.571(6) \text{ \AA}, V = 2614.7(12) \text{ \AA}^3$.

20 Las coordenadas atómicas determinados por el análisis estructural descrito más arriba se listan en la Tabla 5.

Tabla 5. Coordenadas atómicas (X104) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para clorhidrato de barnidipina.				
U(eq) se define como 1/tercio de la traza del tensor ortogonal UIJ				
Átomo	x	y	z	U(eq)
Cl	2901.4(18)	9948.0(8)	9873.9(6)	65.7(4)
N1	1901(6)	5666(2)	7768.7(19)	48.3(10)
N2	2363(5)	8916(2)	7246.7(17)	45(1)
N3	7235(6)	10015(2)	9864.7(17)	53.8(10)
O1	4729(6)	7873(3)	5665.8(15)	74.8(11)
O2	7029(4)	7462(2)	6249.9(14)	60.8(9)
O3	732(5)	5950(2)	7429.8(18)	67.8(10)
O4	1693(5)	5026(2)	8059.2(16)	66.6(10)
O5	8314(4)	8767.2(19)	8126.2(15)	52.5(8)
O6	6366(4)	9774.1(17)	8425.3(12)	41.3(7)
C1	5799(5)	8125(2)	7267.6(17)	33.3(10)
C2	4675(6)	8223(2)	6699.8(18)	38.1(10)
C3	2930(6)	8566(2)	6721.8(19)	39.5(10)
C4	3522(6)	9135(2)	7706.8(19)	36.6(10)
C5	5305(5)	8819(2)	7702.8(17)	33.2(10)
C6	5402(6)	7856(3)	6151(2)	43.8(11)
C7	7873(8)	7042(4)	5750(2)	72.1(16)
C8	1574(7)	8635(3)	6220(2)	58.9(14)
C9	5564(5)	7276(2)	7553.6(18)	33.7(10)
C10	7035(6)	6902(3)	7860(2)	44.7(11)
C11	6834(7)	6139(3)	8137(2)	53.7(13)
C12	5149(7)	5730(3)	8120(2)	48.8(12)
C13	3714(6)	6105(3)	7813.0(19)	40.3(11)
C14	3861(6)	6857(3)	7538.2(19)	38.5(10)
C15	6779(6)	9089(3)	8103.1(18)	36.2(10)
C16	7787(6)	10084(3)	8822.6(18)	41.3(10)
C17	7093(7)	10919(3)	9051(2)	50.6(12)
C18	7475(7)	10899(3)	9712.2(19)	51.0(12)
C19	7986(8)	9543(3)	9367.4(19)	50.6(12)
C20	7859(8)	9789(3)	10464.6(19)	53.7(13)
C21	7689(7)	8877(3)	10596.5(19)	49.6(12)
C22	9205(9)	8356(4)	10552(3)	75.0(17)
C23	9006(14)	7522(5)	10672(4)	106(3)
C24	7269(17)	7214(5)	10849(3)	112(3)
C25	5739(11)	7734(4)	10902(3)	88(2)
C26	5964(9)	8556(4)	10776(2)	69.1(16)

C27	2648(6)	9718(3)	8143(2)	49.7(12)
-----	---------	---------	---------	----------

Se ha encontrado que la forma II polimórfica de clorhidrato de barnidipina es estable después de la exposición de al menos un mes a la luz solar y/o a la luz artificial. Los estudios de HPLC han demostrado que después de la exposición a un mes a la luz solar bajo las condiciones ambientales de nuestro sitio de fabricación en Lomagna (Italia), la forma II de clorhidrato barnidipina en el estado sólido no experimenta degradación de ningún tipo, y, en particular, no experimenta la oxidación que lleva a la formación de la impureza de fórmula III. La Tabla 6 contiene una selección de los resultados del análisis por HPLC obtenidos mediante el análisis de las muestras de las dos formas I y II cristalinas del clorhidrato de barnidipina expuestas a la luz. Como se verá, la forma I exhibe degradación oxidativa sustancial con formación de la impureza de fórmula III después de la exposición a solamente dos horas. Por otra parte, la formación de otros productos de degradación siempre pueden observarse en los cromatogramas, aunque en cantidades más pequeñas. Sin embargo, en el cromatograma relacionado con la forma II del clorhidrato de barnidipina, no se observó formación de ninguna impureza después de la exposición a un mes a la luz ambiente. Por otra parte, mientras que se observa un cambio definitivo en color desde el amarillo/blanco muy pálido al ocre para la forma I después de solamente dos horas, el color amarillo profundo de la forma II permanece sin cambio, incluso después de la exposición de un mes a la luz.

Tabla 6

Clorhidrato de barnidipina	Tiempo	% de impureza de la fórmula III
Forma I	0	0.02
Forma I	2 horas	1.24
Forma I	5 horas	2.03
Forma I	3 días	9.73
Forma I	1 mes	10.25
Forma II	0	nd
Forma II	2 horas	nd
Forma II	3.5 horas	nd
Forma II	5 horas	nd
Forma II	3 días	nd
Forma II	1 mes	nd

Caracterización de clorhidrato de barnidipina, forma I

20 DSC

La forma I de clorhidrato de barnidipina, obtenida de acuerdo con el método descrito más arriba, se analizó por calorimetría de barrido diferencial (DSC) registrados a una tasa de calentamiento fijado en 10° C/min bajo un flujo de nitrógeno a 30 mL/min. El diagrama de DSC mostrado en la Figura 5 exhibe un característico pico endotérmico estrecho a 230.1°C, que puede estar asociado con un punto de fusión del compuesto entre 213-237° C (Figura 5). Estos datos se obtuvieron con un instrumento 821 de Mettler-Toledo, mediante el depósito de la muestra en un recipiente de aluminio sellado herméticamente.

Espectro de IR

La forma I del clorhidrato de barnidipina se caracterizó mediante espectroscopía de FTIR/ATR (Espectroscopia de Infrarrojo con Transformada de Fourier, con Reflectancia Total Atenuada). Los datos se obtuvieron con un instrumento Perkin Elmer Spectrum Two con sonda de diamante, con aire como fondo y una resolución de 4 cm⁻¹.

El espectro de IR se registró en fase sólida. La forma I del clorhidrato de barnidipina tiene el espectro de IR ilustrado en la Figura 6, mientras que las bandas características con las asignaciones correspondientes se listan en la Tabla 7.

Tabla 7. Forma I de FTIR: lista de bandas características y sus asignaciones

Banda (cm ⁻¹)	Asignación
3242-3069	Estiramiento parte superior >C=O
2949	Estiramiento de CH ₂
1715	C=O-O-
1694	Estiramiento >C=O
1648	Estiramiento de anillo -CH
1622	
1529	Anillo -NH
1487	N-C Terciario
1428	
1346	Estiramiento de -CH ₃
1269	Estiramiento de anillo -CN
1200	Estiramiento de -C-O-C-
1113	Estiramiento de CN
1095	Oscilación de CH

Espectro Raman

5 La forma I del clorhidrato de barnidipina se caracterizó mediante espectroscopía Raman utilizando un instrumento Kaiser Optical RXN2 híbrido con sonda láser y aire como fondo. La morfología de la muestra se estimó con un instrumento SEM (Microscopio Electrónico de Barrido) FEI S50 con acelerador de partículas que tiene un voltaje de 10 kV soportado sobre una placa de grafito adhesivo cubierto con hoja de oro. Las bandas características del espectro Raman y sus asignaciones se listan en la Tabla 8.

Tabla 8. Espectro Raman: lista de bandas características y sus asignaciones

Desplazamiento Raman (cm ⁻¹)	Asignación
1695	>C=O
1651	C=C
1614	-NH ₂
1349	-CH ₃
1209	-CN
1003	-C-O
829	-C-O-C-

10 El espectro Raman se informa en la Figura 7

Difractograma XRPD

15 La forma I del clorhidrato de barnidipina se caracterizó mediante análisis estructural de difracción en polvo de rayos X (XRPD). El diagrama de polvo de rayos X para la presente invención se registró con el instrumento MINIFLEX (Rigaku) depositando la muestra sobre un soporte estático con radio goniométrico (distancia entre el tubo de rayos X y el soporte o, el equivalente, entre el soporte y el detector) de 150 mm. La Figura 8 muestra un difractograma XRPD de una muestra de la forma I de clorhidrato de barnidipina.

Tabla 9. XRPD: lista de los picos característicos

2 θ [°]	Valor d [Å]	Intensidad	I/I ₀
6.26	14.11	1485	53
7.12	12.40	2605	93
9.14	9.67	548	20
9.72	9.09	1976	71
12.40	7.13	1170	42
14.14	6.26	624	23
15.22	5.82	1486	53
17.08	5.19	1415	51
18.20	4.87	1103	40
18.80	4.71	478	17
19.48	4.55	1329	48
20.30	4.37	445	16
21.20	4.19	764	28
21.68	4.09	2727	97
22.04	4.03	880	32
22.70	3.91	1377	49
23.58	3.77	1115	40
23.92	3.72	513	19
24.72	3.60	606	22
25.42	3.50	871	31
26.28	3.39	709	26
26.84	3.32	596	22
27.36	3.25	2099	75
27.82	3.20	2813	100
28.34	3.15	848	31
28.68	3.11	892	32
29.44	3.03	904	33
29.86	2.99	692	25
30.28	2.95	914	33
31.04	2.88	517	19
31.72	2.82	680	25
32.54	2.75	549	20
33.92	2.64	767	28
35.10	2.55	550	20
35.80	2.50	640	23
36.56	2.45	478	17
37.10	2.42	480	18

2 θ [°]	Valor d [Å]	Intensidad	I/I ₀
37.76	2.38	491	18
38.58	2.33	625	23
39.72	2.27	595	22

En la Tabla 9, el valor "2 θ [°]" representa el ángulo de la difracción en grados, y el "valor d [Å]" representa los intervalos específicos entre los planos de la red en Å.

5 La forma I del clorhidrato de barnidipina, utilizada para el propósito de la presente invención como comparador, se caracteriza por lo tanto por un diagrama de polvo de rayos X con valores característicos de 2 θ = 6.3 ± 0.2°, 7.1 ± 0.2°, 9.1 ± 0.2°, 9.7 ± 0.2°, 12.4 ± 0.2°, 14.1 ± 0.2°, 15.2 ± 0.2°, 17.1 ± 0.2°, 18.2 ± 0.2°, 18.8 ± 0.2°, 19.5 ± 0.2°, 20.3 ± 0.2°, 21.2 ± 0.2°, 21.7 ± 0.2°, 22.0 ± 0.2°, 22.7 ± 0.2°, 23.6 ± 0.2°, 23.9 ± 0.2°, 24.7 ± 0.2°, 25.4 ± 0.2°, 26.3 ± 0.2°, 26.8 ± 0.2°, 27.4 ± 0.2°, 27.8 ± 0.2°, 28.3 ± 0.2°, 28.7 ± 0.2°, 29.4 ± 0.2°, 29.9 ± 0.2°, 30.3 ± 0.2°, 31.0 ± 0.2°, 31.7 ± 0.2°, 32.5 ± 0.2°, 33.9 ± 0.2°, 35.1 ± 0.2°, 35.8 ± 0.2°, 36.6 ± 0.2°, 37.1 ± 0.2°, 37.8 ± 0.2°, 38.6 ± 0.2° y 39.7 ± 0.2° y el valor de $d = 14.11$ Å, 12.40 Å, 9.67 Å, 9.09 Å, 6.26 Å, 4.87 Å, 4.19 Å, 3.72 Å and 3.03 Å *inter alia*.

15 Sobre la base de los datos de cristalografía publicados (JMC, 1996, 29, 2504-2511), en relación con clorhidrato de barnidipina producido de acuerdo con el estado de la técnica, una simulación de polvo de rayos X se realizó con PowderCell (para Windows, versión 2.4) (W. Kraus and G. Nolze, PowderCell for Windows - Version 2.4 -Structure Visualisation/Manipulation, Powder Pattern Calculation and Profile Fitting, (2000) Federal Institute for Materials Research and Testing, Berlin, Alemania). El difractograma obtenido a partir de que la simulación, superpuesta en la obtenida experimentalmente con nuestra muestra de la forma I de clorhidrato de barnidipina, mostró una correlación muy alta (Figura 9). Las pequeñas variaciones observadas pueden atribuirse a la baja resolución en la adquisición experimental en comparación con el de las líneas de difracción calculadas.

20 Esto demuestra claramente que el producto se obtuvo siguiendo las indicaciones en la literatura se corresponde con la forma conocida por la técnica anterior, denominada aquí forma I.

25 Esto se confirma por el hecho de que la célula cristalina correspondiente se extrajo del difractograma en polvo de rayos X de la forma I del clorhidrato de barnidipina que se obtuvieron experimentalmente (Figura 8) usando los programas DASH (W.I.F. David, K Shankland, J. van de Streek, E. Pidcock, W.D.S. Motherwell, J.C. Cole, DASH: a program for Crystal Structure Determination from Powder Diffraction Data. J. Appl. Cryst., 2006, 39, 910-915) y McMaille (Monte Carlo and grid search powder pattern indexing program, A. Le Bail, Powder Diffraction 19 (2004) 249-254)). El DASH se utilizó para seleccionar los picos más significativos en el rango 2-theta de 5-30° en el difractograma en polvo de rayos X, y McMaille para determinar la célula elemental. La célula extraída con el programa McMaille resultó pertenecer al sistema de cristal monoclinico, con las siguientes dimensiones: $a = 14.3074$ Å, $b = 7.5624$ Å, $c = 12.5271$ Å, $V = 1352$ Å³, $\beta = 93.92^\circ$. Alternativamente, la misma célula se extrajo por el programa DASH y demostró que pertenecen al sistema de cristal monoclinico, grupo espacial P2₁, con las siguientes dimensiones: $a = 14.2955$ Å, $b = 7.5641$ Å, $c = 12.5229$ Å, $V = 1351$ Å³, $\beta = 93.87^\circ$.

35 Los datos obtenidos, informados más arriba, coinciden con los informados en la literatura para la forma I. En J. Med Chem, 1986, 29, 2504-2511, se ha informado de que la forma I del clorhidrato de barnidipina tiene el grupo espacial P2₁ y las siguientes dimensiones: $a = 14.429(4)$ Å, $b = 7.584(2)$ Å, $c = 12.661(4)$ Å, $V = 1383$ Å³, $Z = 2$, $d_{\text{calc}}(\text{g/cm}^3) = 1.27$.

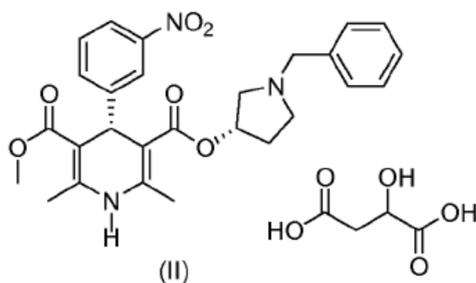
También es evidente que la forma I del clorhidrato de barnidipina obtenido difiere considerablemente de la otra forma obtenida, descrita como la forma II, en términos de todas las propiedades fisicoquímicas analizadas (DSC, IR, Raman y difractograma XRPD).

Ejemplos de síntesis

40 Los siguientes no son ejemplos limitantes de la invención

Ejemplo 1 (clorhidrato de barnidipina crudo)

45 Se coloca malato de barnidipina crudo (II) (247g, 0.39 mmol, 1.0 eq.) en un matraz de 3 L de 4 bocas equipado con termómetro, agitador mecánico y refrigerante, y se agrega etanol (250 mL). Una solución de HCl en etanol, previamente preparada burbujeando HCl gaseoso (15.8 g, 0.434 mmol, 1.1 eq.) en etanol (1,0 L), se agrega a la suspensión así obtenida, se coloca bajo agitación a 15 ± 5°C. La suspensión resultante se mantiene bajo agitación constante a 1.5 ± 5°C durante 4 h. El sistema se enfría entonces en un baño de hielo y el sólido es aislado por filtración a través de un septum poroso, se lava con etanol (300 mL). Se obtienen 187 g (90%) de clorhidrato de barnidipina crudo.



Ejemplo 2 (forma II del clorhidrato de barnidipina, a partir de etanol anhidro)

Se coloca clorhidrato de barnidipina crudo (50 mg, 94.6 mmol) en un matraz de 2 L, y se agrega etanol anhidro (1 L). La suspensión resultante, colocada bajo agitación, se calienta hasta temperatura de reflujo del solvente. El producto sólido se disuelve completamente. Parte del solvente se elimina por destilación (600 mL). Se observa el comienzo de la precipitación. La mezcla se somete a reflujo bajo agitación durante 12 h. La suspensión amarilla así obtenida se enfría a temperatura ambiente en 2.5 h. El sólido amarillo obtenido se aísla por filtración a través de un septum poroso y se lava con etanol (100 mL). Rendimiento: 45.5 g (91%). Pureza por HPLC: >99.9%. IR (cm⁻¹): 3382, 2948, 1697, 1665, 1641, 1517, 1470, 1425, 1355, 1342, 1292, 1214, 1191, 1113, 1060 y 1021 *inter alia*.

10 Forma II del clorhidrato de barnidipina.

Nota: Si se utiliza etanol desnaturalizado que contiene 3-6% de metanol y 1-3% de ciclohexano, NO se encuentra variación.

Ejemplo 3 (forma II del clorhidrato de barnidipina, a partir de 95% de etanol)

Se coloca clorhidrato de barnidipina crudo (50 mg, 94.6 mmol) en un matraz de 1 L, y se agrega etanol al 95% (750 mL). La suspensión resultante, colocada bajo agitación, se calienta hasta la temperatura de reflujo del solvente hasta que tiene lugar la disolución total. Parte del solvente se elimina por destilación (550 mL). Se observa el comienzo de la precipitación. El sistema se somete a reflujo bajo agitación durante 11 h. La suspensión amarilla así obtenida se enfría a temperatura ambiente en 2.5 h. El sólido amarillo obtenido se aísla por filtración a través de un septum poroso, se lava con etanol (100 mL). Rendimiento: 45 g (90%). Pureza por HPLC: >99.9%. IR (cm⁻¹): 3382, 2948, 1697, 1665, 1641, 1517, 1470, 1425, 1355, 1342, 1292, 1214, 1191, 1113, 1060 y 1021 *inter alia*.

Forma II del clorhidrato de barnidipina.

Ejemplo 4 (forma II del clorhidrato de barnidipina, a partir de acetona/agua)

Se coloca clorhidrato de barnidipina crudo (10 g) en un matraz de 250 mL, y se agrega acetona (50 mL). La suspensión resultante, colocada bajo agitación, se calienta hasta la temperatura de reflujo del solvente. Se agrega agua (8.0 mL), y se observa la disolución total. La solución así obtenida se somete a reflujo durante 30 min. Se agrega acetona (60 mL), y se observa la precipitación del producto. El sistema se deja entonces bajo reflujo y agitación durante 12 h. La suspensión amarilla así obtenida se enfría hasta temperatura ambiente durante 2.5 h. El sólido obtenido se aísla por filtración a través de un septum poroso y se lava con etanol (15 mL). Rendimiento: 7,5 g (75%). Pureza por HPLC: >99.9%. IR (cm⁻¹): 3382, 2948, 1697, 1665, 1641, 1517, 1470, 1425, 1355, 1342, 1292, 1214, 1191, 1113, 1060 y 1021 *inter alia*.

Forma II del clorhidrato de barnidipina

Ejemplo 5 (forma I del clorhidrato de barnidipina, a partir de etanol anhidro) – producto de comparación

Se coloca clorhidrato de barnidipina crudo (50 mg, 94.6 mmol) en un matraz de 2 L, y se agrega etanol anhidro (850 L). La suspensión resultante, colocada bajo agitación, se calienta hasta la temperatura de reflujo del solvente. La suspensión se disuelve completamente. La solución obtenida, mantenida bajo agitación, se enfría lentamente hasta temperatura ambiente en 2 h y se deja bajo agitación a esa temperatura durante 2 h adicionales. Finalmente, el sistema se enfría en un baño de hielo y el precipitado se aísla por filtración a través de un septum poroso, se lava con etanol (100 mL). Rendimiento: 45,5 g (91%). Pureza por HPLC: > 99.9%. IR (cm⁻¹): 3170, 2949, 2480, 1715, 1649, 1529, 1429, 1346, 1307, 1299, 1270, 1094, 907 y 752 cm⁻¹ *inter alia*.

40 Forma I del clorhidrato de barnidipina.

Ejemplo 6 (forma I del clorhidrato de barnidipina, a partir de etanol al 95%) – producto de comparación

5 Se coloca clorhidrato de barnidipina crudo (50 mg, 94.6 mmol) en un matraz de 1 L, y se agrega una mezcla de etanol al 95% (550 L). La suspensión resultante, colocada bajo agitación, se calienta hasta la temperatura de reflujo del solvente. La suspensión se disuelve completamente. La solución obtenida, mantenida bajo agitación, se enfría hasta 55-60°C en 1 h. Se observa la precipitación del producto. La suspensión resultante se deja bajo agitación a 55-60°C durante 2 h, y luego se enfría hasta temperatura ambiente en 2 h. El sistema se enfría entonces en un baño de hielo y el precipitado se aísla por filtración a través de un septum poroso, se lava con etanol (100 mL). Rendimiento: 45,5 g (91%). Pureza por HPLC:> 99,9%. IR (cm⁻¹): 3170, 2949, 2480, 1715, 1649, 1529, 1429, 1346, 1307, 1299, 1270, 1094, 907 y 752 cm⁻¹ *inter alia*.

Forma I del clorhidrato de barnidipina.

10 Ejemplo 7 (Forma I del clorhidrato de barnidipina, a partir de acetona/agua) – producto de comparación

15 Se coloca clorhidrato de barnidipina crudo (10 g) en un matraz de 250 mL, y se agrega acetona (50 mL). La suspensión resultante, colocada bajo agitación, se calienta hasta la temperatura de reflujo del solvente. Se agrega agua (8.0 mL), y se observa la disolución total. La solución resultante se somete a reflujo durante 30 min. Se agrega acetona (50 mL), y se observa la precipitación del producto. La suspensión obtenida se enfría hasta 50°C, se deja bajo agitación durante 2 h, luego se enfría a temperatura ambiente en 2.5 h. El sólido obtenido se aísla por filtración a través de un septum poroso, se lava con etanol (15 mL). Rendimiento: 7.5 g (75%). Pureza por HPLC:> 99.9%. IR (cm⁻¹): 3170, 2949, 2480, 1715, 1649, 1529, 1429, 1346, 1307, 1299, 1270, 1094, 907 y 752, *inter alia*.

Forma I del clorhidrato de barnidipina.

Ejemplo 8 (forma I del clorhidrato de barnidipina, a partir de metanol) – producto de comparación

20 Se coloca clorhidrato de barnidipina crudo (10 g) en un matraz de 250 mL, y se agrega metanol (70 mL). La suspensión resultante, colocada bajo agitación, se calienta hasta la temperatura de reflujo del solvente y se mantiene hasta que se observa la disolución total. La solución resultante se enfría y se deja bajo agitación durante 3 h. El sólido obtenido se aísla por filtración a través de un septum poroso, se lava con etanol (15 mL). Rendimiento: 7.5 g (75%). Pureza por HPLC:> 99.9%. IR (cm⁻¹): 3170, 2949, 2480, 1715, 1649, 1529, 1429, 1346, 1307, 1299, 1270, 1094, 907 y 752, *inter alia*.

Forma I de clorhidrato de barnidipina.

Ejemplo 9 (clorhidrato de barnidipina, conversión de la forma I a la forma II)

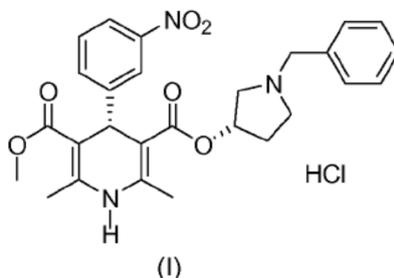
30 La forma I del clorhidrato de barnidipina (50 g, 94.6 mmol) se coloca en un matraz de 1 L, y se agrega etanol al 95% (750 L). La suspensión resultante, se coloca bajo agitación, se calienta hasta la temperatura de reflujo del solvente. Se observa la disolución total. Parte del solvente se elimina por destilación (550 mL). Se observa el comienzo de la precipitación. La mezcla se somete a reflujo durante 12 h. La suspensión amarilla así obtenida se enfría hasta temperatura ambiente en 2.5 h. El sólido amarillo obtenido se aísla por filtración a través de un septum poroso, se lava con etanol (100 mL). Rendimiento: 45 g (90%). Pureza por HPLC:> 99.9%. IR (cm⁻¹): 3382, 2948, 1697, 1665, 1641, 1517, 1470, 1425, 1355, 1342, 1292, 1214, 1191, 1113, 1060 y 1021, *inter alia*.

35 Forma II del clorhidrato de barnidipina.

En los valores numéricos dados en el texto de la presente solicitud, el punto decimal se utiliza en lugar de la coma decimal.

Reivindicaciones

1. Una forma cristalina, nombrada forma II, de clorhidrato de barnidipina (S, S) de fórmula (I)



- 5 caracterizada por una célula elemental ortorrómbica que tiene las siguientes dimensiones: $a = 7.185(2) \text{ \AA}$, $b = 16.123(4) \text{ \AA}$, $c = 22.571(6) \text{ \AA}$, $V = 2614.7(12) \text{ \AA}^3$, determinada por análisis estructural por rayos X de cristal individual.
2. La forma cristalina de clorhidrato de barnidipina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada además por un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos principales, expresados en grados 2-theta [°], en 8.0 ± 0.2 , 11.2 ± 0.2 , 13.1 ± 0.2 , 13.7 ± 0.2 y 15.9 ± 0.2 .
- 10 3. La forma cristalina de clorhidrato de barnidipina de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada además por un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene también picos característicos expresados en grados 2-theta [°] en 18.5 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 , 26.0 ± 0.2 y 28.9 ± 0.2 .
4. La forma cristalina de clorhidrato de barnidipina de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, caracterizada además por un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene también picos característicos expresados en grados 2-theta [°] en 16.8 ± 0.2 , 20.5 ± 0.2 , 24.1 ± 0.2 y 30.1 ± 0.2 .
- 15 5. La forma cristalina de clorhidrato de barnidipina de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, caracterizada por un espectro de IR con picos característicos en 3382 , 2948 , 1697 , 1665 , 1641 , 1517 , 1470 , 1425 , 1342 , 1292 , 1214 , 1191 , 1060 y 1021 cm^{-1} .
6. La forma cristalina de clorhidrato de barnidipina de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, caracterizada por un diagrama de DSC que tiene un pico endotérmico característico a 229.2°C .
- 20 7. La forma cristalina de clorhidrato de barnidipina de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, caracterizada por un espectro Raman con picos característicos de desplazamiento Raman en 1699 , 1642 , 1622 , 1517 , 1342 , 1220 , 1116 , 949 y 849 cm^{-1} .
8. Un proceso para obtener la forma II del clorhidrato de barnidipina, de acuerdo con la reivindicación 1, por medio de la recrystalización del clorhidrato crudo en un solvente o una mezcla de solventes, caracterizado porque, después de la solubilización del clorhidrato crudo en el solvente o mezcla de solventes en el punto de ebullición:
- 25 a) parte del solvente se evapora por destilación hasta la cristalización incipiente de un precipitado mientras se calienta
- b) la suspensión se mantiene entonces calentada, a una temperatura entre 60° y 90°C , durante un tiempo de 3 a 20 horas
- 30 c) la suspensión se deja entonces enfriar hasta la temperatura ambiente durante un tiempo que varía de 1 a 4 horas con el fin de completar la cristalización.
9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde, en la etapa b), se mantiene la temperatura entre 70° y 85°C .
10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde, en la etapa b), la suspensión se mantiene caliente durante 5 a 18 horas.
- 35 11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde, en la etapa b), la suspensión se mantiene caliente durante 8 a 14 horas.

12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8 en donde el solvente o mezcla de solventes se selecciona de etanol, alcohol isopropílico, propanol, acetona, metil etil cetona, acetonitrilo o mezclas de los mismos, o mezclas de entre ellos y agua.
- 5 13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12 en donde el solvente o mezcla de solventes se selecciona de etanol, acetona, etanol/agua y acetona/agua.
14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13 en donde el solvente es etanol.
15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde, con el fin de completar la cristalización, la suspensión se enfría y se deja a temperatura ambiente durante 1-4 horas antes de recolectar la forma II final del clorhidrato de barnidipina por filtración.
- 10 16. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8 en donde el clorhidrato de barnidipina crudo se obtiene partiendo de la sal de malato correspondiente por intercambio aniónico de la sal *in situ*, con ácido clorhídrico en acetona.

Figura 1

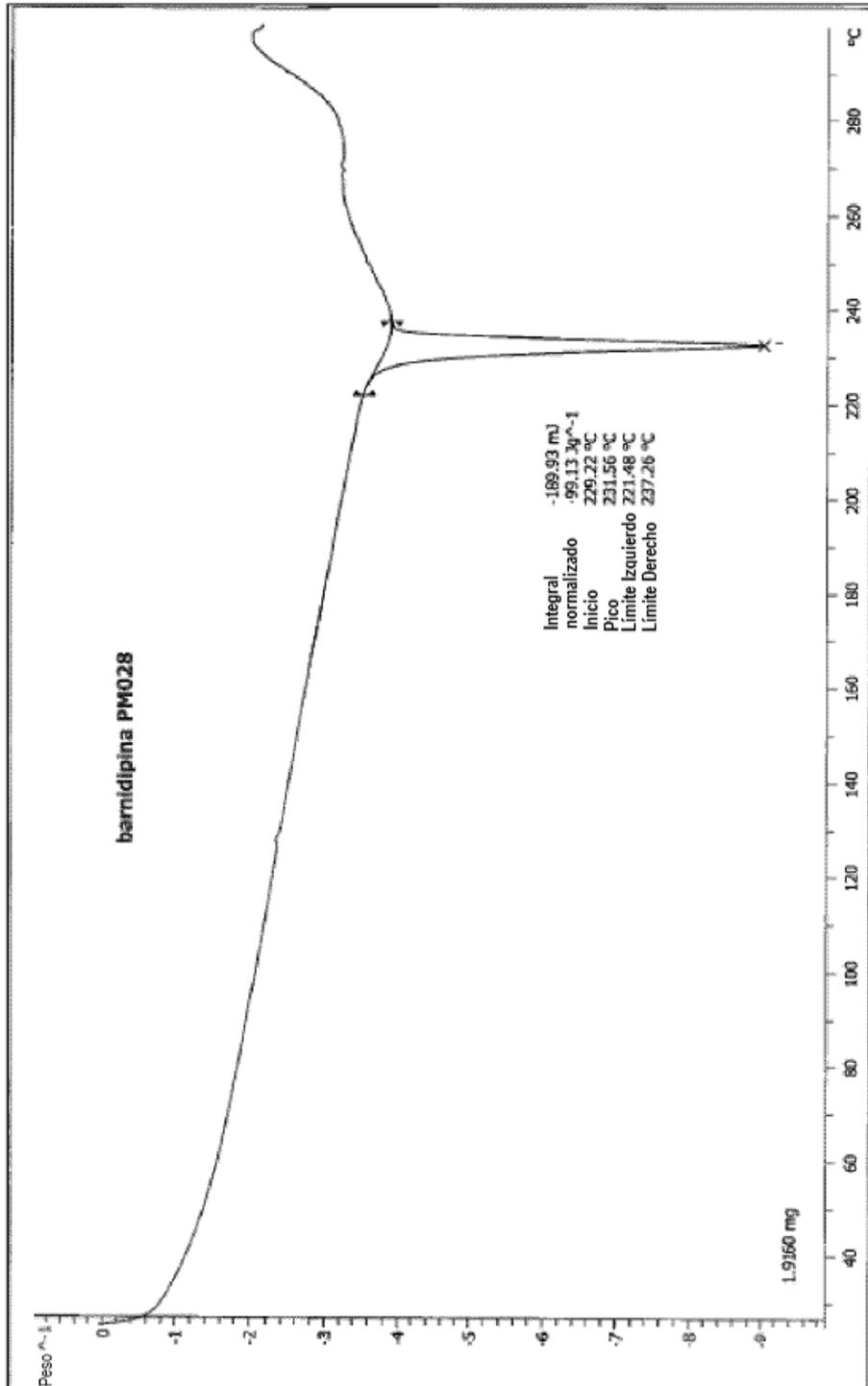
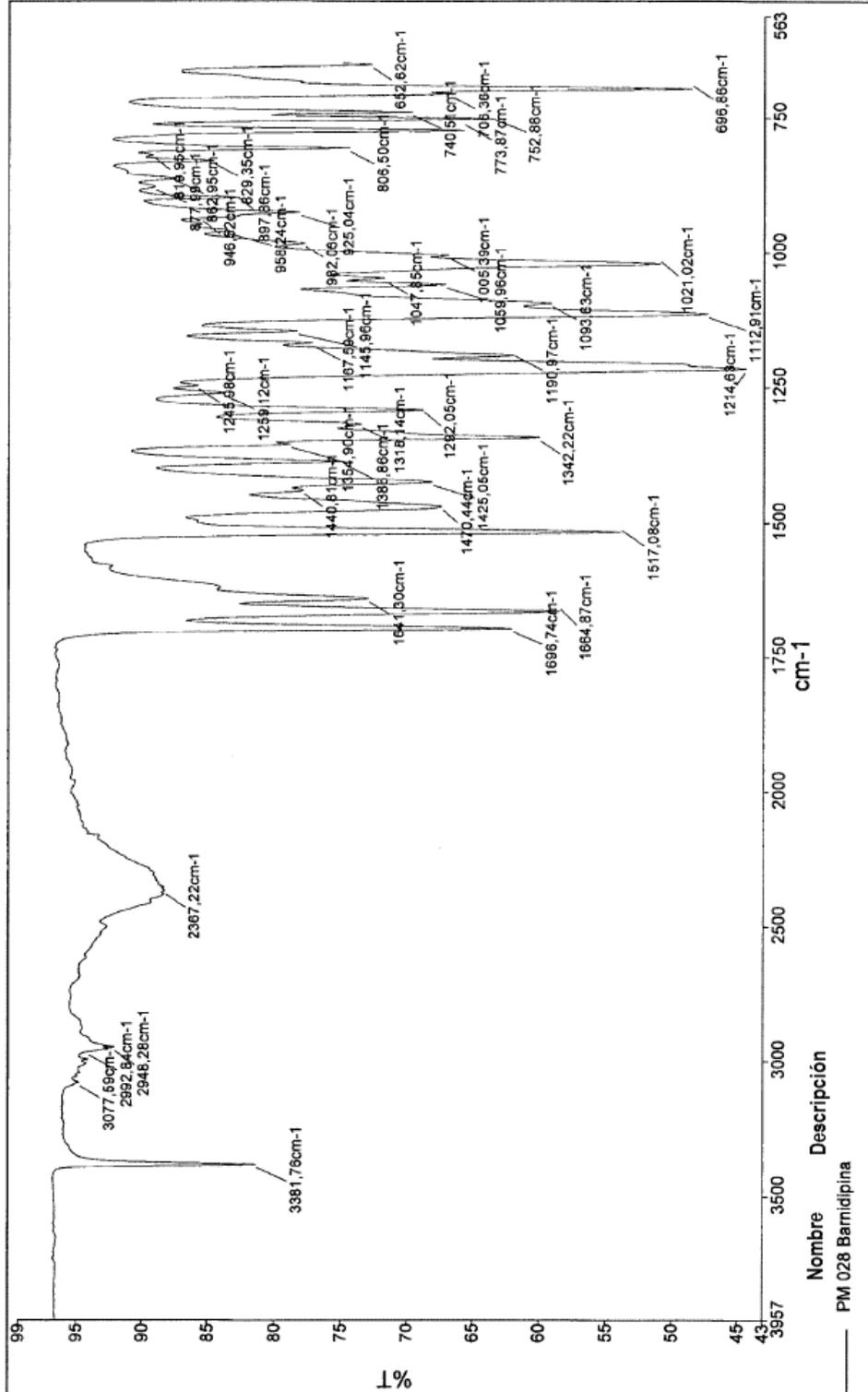


Figura 2



Nombre Descripción
PM 028 Barnidipina

Figura 3

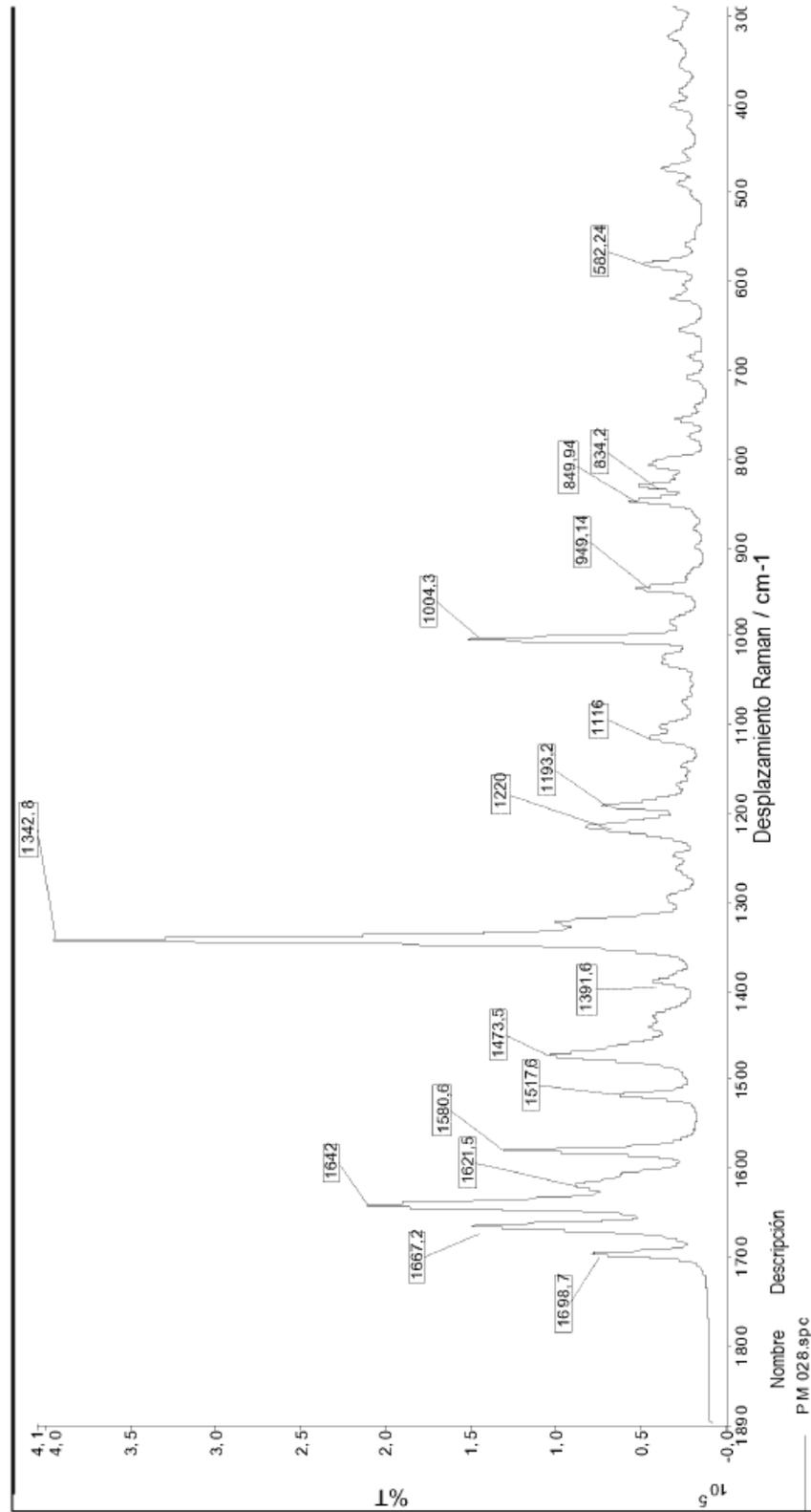


Figura 4

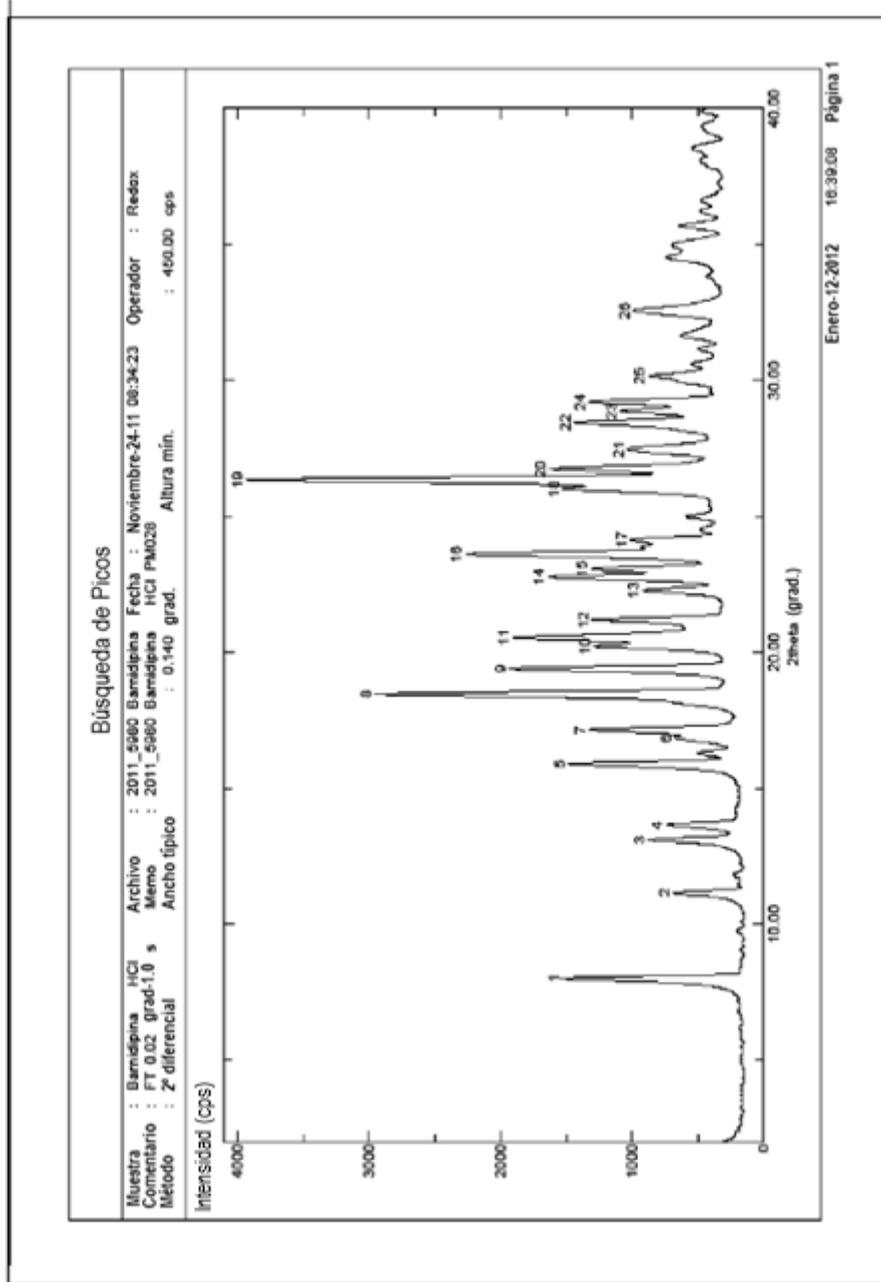


Figura 5

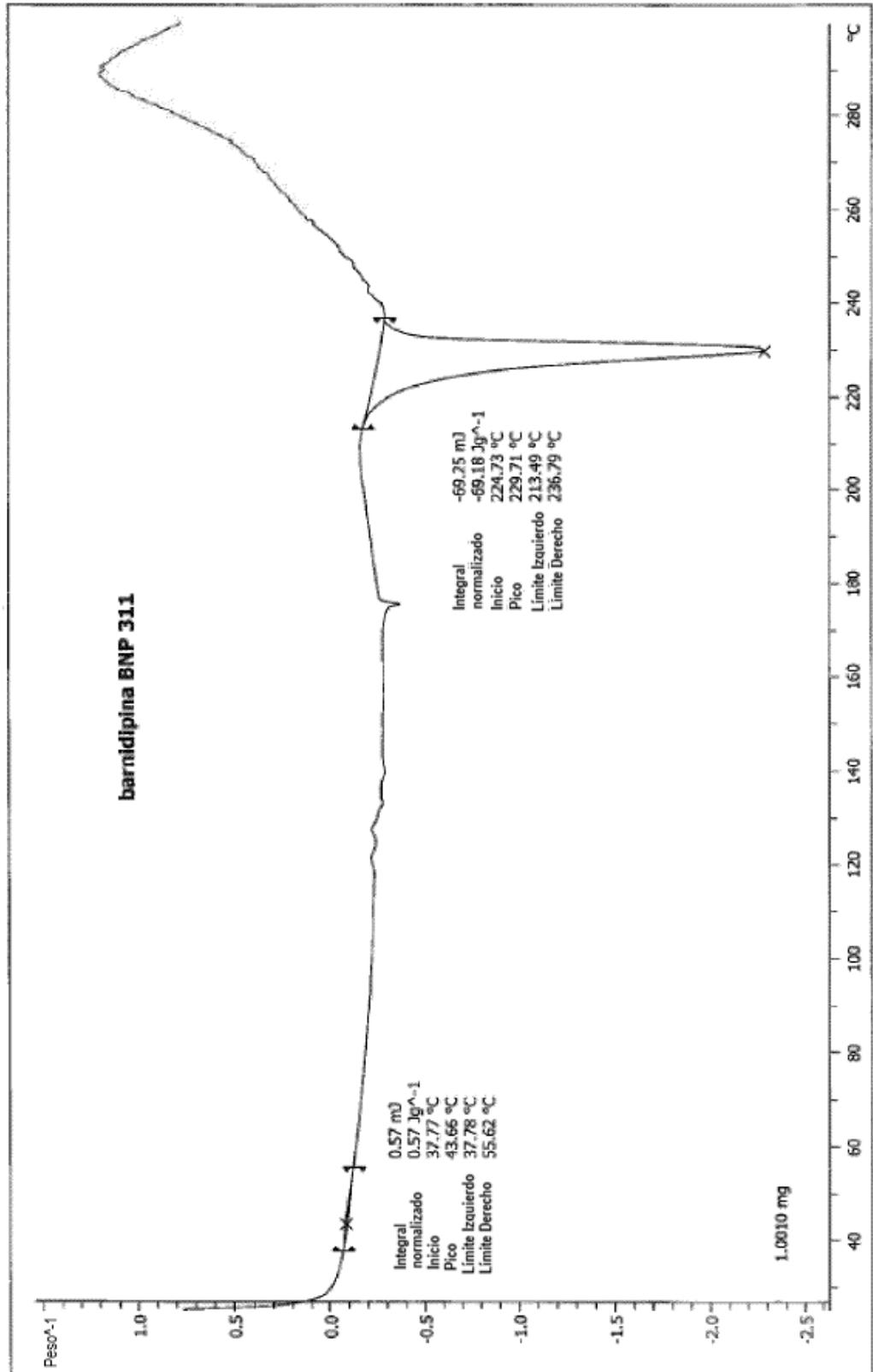


Figura 6

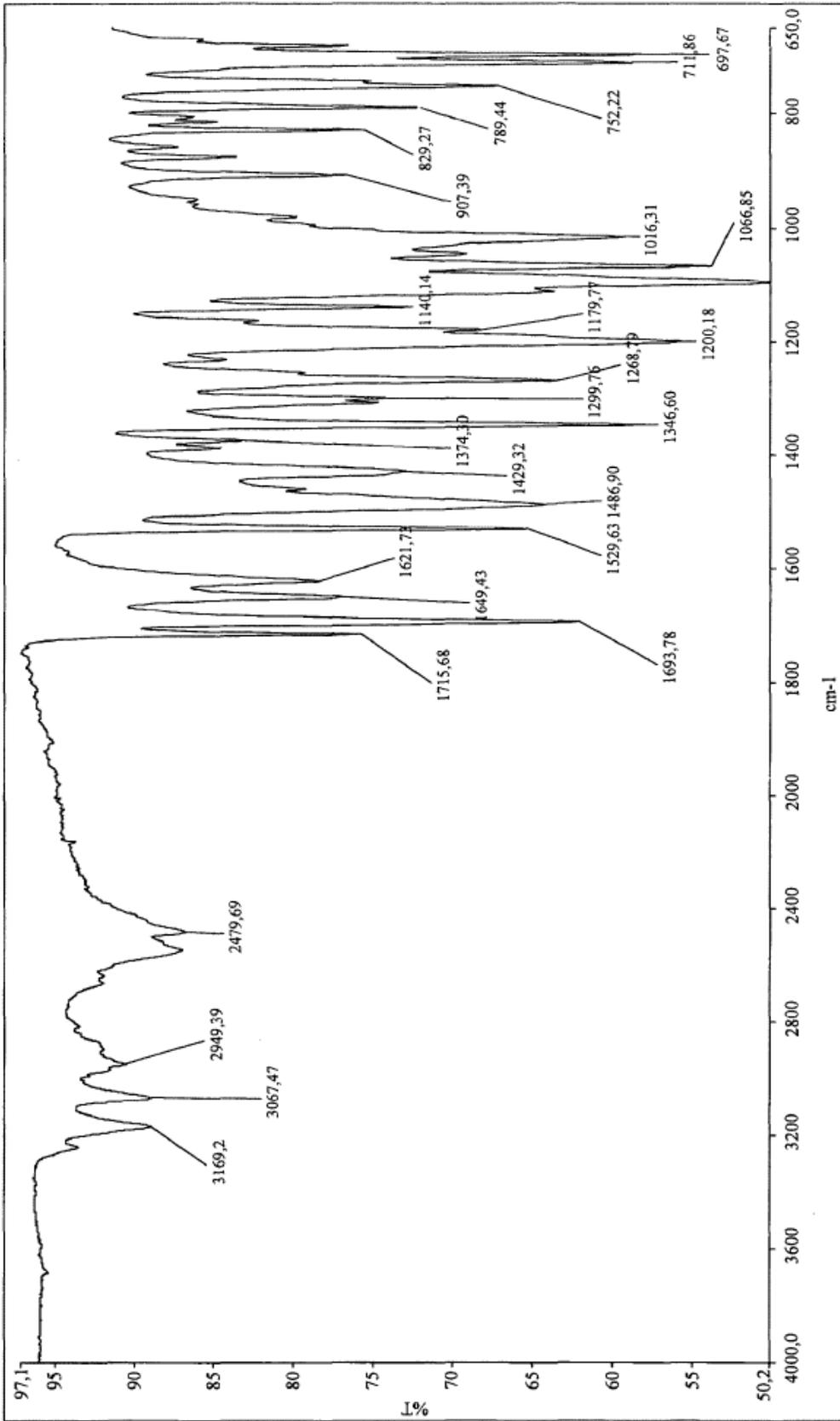


Figura 7

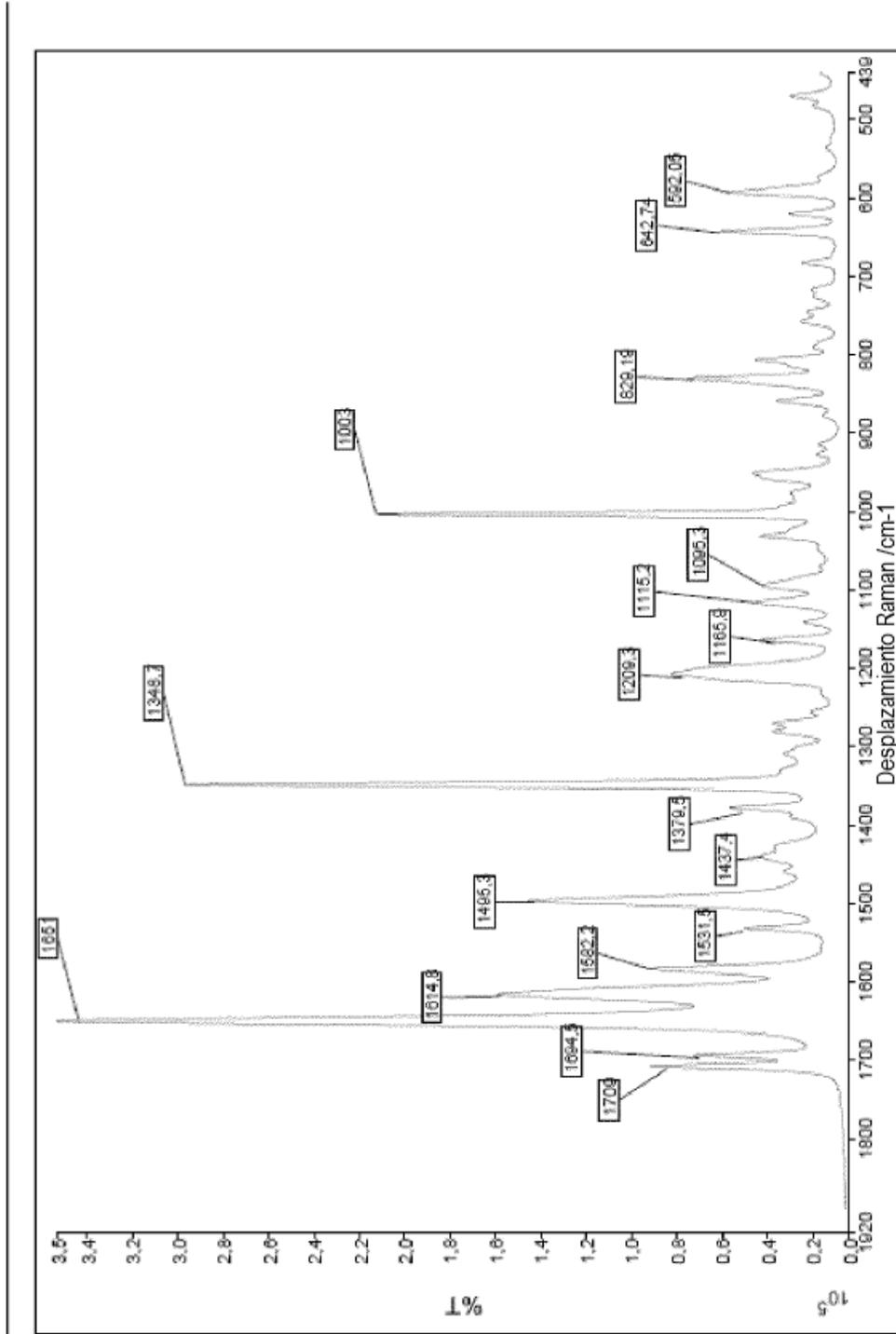


Figura 8

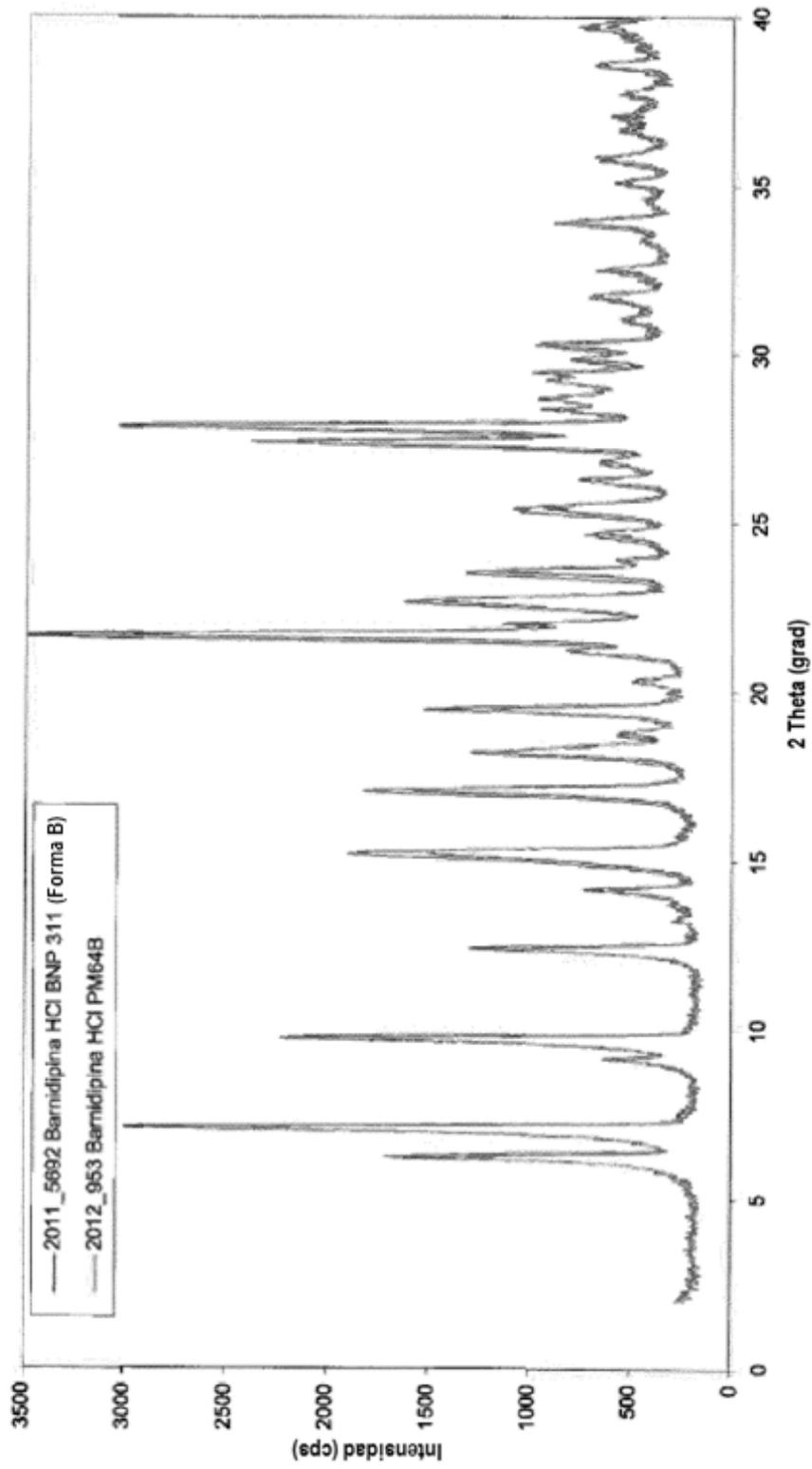


Figura 9

