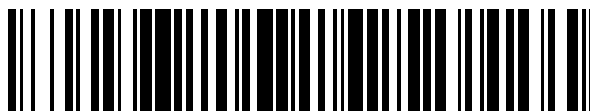


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 294**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2007** **E 07820533 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016** **EP 2078025**

54 Título: **Procedimiento para la síntesis de clopidogrel y nuevas formas de sales farmacéuticamente aceptables del mismo**

30 Prioridad:

22.09.2006 SI 200600220

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

14.07.2016

73 Titular/es:

**KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, D.D., NOVO MESTO
(100.0%)
SMARJESKA CESTA 6
8501 NOVO MESTO, SI**

72 Inventor/es:

**SIMONIC, IGOR;
BENKIC, PRIMOZ;
ZUPET, ROK;
SMRKOLJ, MATEJ y
STUKELJ, MITJA**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

Observaciones :

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

ES 2 577 294 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

Procedimiento para la síntesis de clopidogrel y nuevas formas de sales farmacéuticamente aceptables del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención pertenece al campo de la química orgánica y se refiere a un nuevo procedimiento para la síntesis de hidrogenosulfato de clopidogrel de la forma polimórfica I.

10 El clopidogrel -preferentemente sus sales farmacéuticamente aceptables- es utilizado para inhibir la agregación plaquetaria o disminuir la frecuencia de episodios ateroscleróticos (accidentes cerebrovasculares o infartos cardíacos, mortalidad debida a una enfermedad de los vasos sanguíneos) en pacientes con una forma sintomática de una enfermedad aterosclerótica tal como accidente cerebrovascular restablecido, infarto de miocardio y arteriopatía periférica.

15

Problema técnico

20 Existe la necesidad de un nuevo procedimiento económico para la síntesis de clopidogrel y de unas nuevas formas estables de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden utilizarse en la preparación de las formulaciones farmacéuticas. Existe asimismo la necesidad de un principio activo que presente unas propiedades adecuadas, tales como fluencia, tamaño de partículas, distribución de partículas, debido a que estas propiedades afectan a la elaborabilidad, contenido, estabilidad y calidad de las formulaciones farmacéuticas.

25 **Técnica anterior**

El clopidogrel, que presenta el nombre químico éster metílico de ácido (S)-(+)-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il acético, es descrito en la patente US nº 4.847.265.

30 **Descripción de la invención**

Un objeto de la invención es un procedimiento designado como procedimiento A para la preparación de una forma polimórfica I de un hidrogenosulfato de clopidogrel con unas propiedades adecuadas para la preparación de una formulación farmacéutica. Se ha descubierto sorprendentemente en el contexto de la presente invención que la temperatura y la duración de la adición de la disolución de ácido sulfúrico en un disolvente orgánico, que es añadida a la disolución de clopidogrel en el mismo disolvente orgánico afecta sustancialmente al tamaño de partícula del sulfato de clopidogrel obtenido. Para la preparación de una formulación farmacéutica controlable tecnológicamente y adecuadamente estable a la vista de la tecnología seleccionada, resultan necesarias unas partículas de propiedades morfológicas y fluencia adecuadas. Las propiedades morfológicas pueden caracterizarse por la distribución de tamaño de partícula, que puede ser por ejemplo bimodal o unimodal, o mediante el tamaño de partícula medio de la población total medido por difracción láser. Mediante el procedimiento de la presente invención pueden obtenerse las partículas con la distribución deseada controlando las condiciones de cristalización.

45 El procedimiento A según la invención para la preparación de la forma polimórfica I del hidrogenosulfato de clopidogrel comprende:

i) añadir una disolución de ácido sulfúrico en un disolvente orgánico a T2 a una disolución de clopidogrel en un disolvente orgánico a T1 para obtener una suspensión,

50 ii) agitar la suspensión tras completar la adición durante un tiempo determinado a T3,

iii) calentar la suspensión hasta T4 bajo control con una velocidad de calentamiento determinada y agitar a esta temperatura durante un tiempo determinado,

55 iv) aislar el producto precipitado,

en el que el hidrogenosulfato de clopidogrel de la forma polimórfica I está caracterizado por que presenta un tamaño de partícula medio superior a 20 µm, T1 a T3 son unas temperaturas que pueden ser iguales o diferentes y son seleccionadas de entre -20 a 40°C, y T4 es una temperatura de 15 a 40°C.

60

Según el procedimiento A con la selección de unos parámetros técnicos particulares de cristalización según la presente invención son obtenidas las partículas con unas características morfológicas y de fluencia adecuadas. Los parámetros técnicos clave para la preparación de una sustancia controlada tecnológicamente fácilmente y estable adecuada para la preparación de la composición farmacéutica son preferentemente los siguientes, que pueden ser seleccionados independientemente de entre los mismos, y conforman las formas de realización preferidas del procedimiento:

65

- a) la concentración de clopidogrel en un disolvente orgánico, que es de entre 0,1 mol/l a 1 mol/l,
- b) la concentración de ácido sulfúrico, que es de entre 1 mol/l a 4 mol/l, o ácido sulfúrico concentrado,
- c) la temperatura de la disolución de ácido sulfúrico añadido - T2,
- d) la temperatura de la disolución de clopidogrel en el disolvente orgánico - T1,
- e) el perfil de temperatura de la etapa de cristalización definido por las temperaturas T3 a T4,
- f) el tiempo de duración de la adición de la disolución en ácido sulfúrico en la etapa i) y el tiempo de agitación de la suspensión en la etapa ii), que es inferior a 1 hora,
- g) el contenido de humedad en las etapas desde i) a iv) durante la cristalización, que es de entre 0,1 % en p a 1 % en p.

Se extrae la base de clopidogrel utilizada en la fase i) del procedimiento A mediante un procedimiento general conocido en el mismo disolvente tal como se utiliza en las etapas i) a iv). La ventaja consiste en que no se requiere una evaporación completa del disolvente durante la etapa de extracción que ejerce una gran influencia sobre el tiempo de producción y la pureza del producto final. Al mismo tiempo el agua sobrante es retirada mediante una destilación parcial respecto al contenido de humedad tal como se define en el párrafo g).

Los parámetros técnicos seleccionados como se definen anteriormente aumentan la fortaleza del procedimiento con el objetivo de preparar unas partículas mayores del producto final.

Dichos parámetros técnicos seleccionados permiten la preparación de unas partículas con unas características de fluencia extraordinarias, en la que es reducida la tendencia de las sales de clopidogrel hacia la carga electrostática debido a los efectos triboeléctricos, con al mismo tiempo la reducción del volumen aparente por debajo de 6 ml/g.

Las temperaturas T1 a T3 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionadas dentro de las temperaturas desde -20°C a 40°C, preferentemente desde -10°C a 10°C. La temperatura T4 puede ser desde 15°C a 40°C, preferentemente desde 15°C a 25°C, y más preferentemente desde 20°C a 25°C.

Los disolventes orgánicos pueden ser alcoholes C₃-C₁₀ alifáticos, ésteres C₃-C₈, cetonas C₃-C₁₅ o cetona C₄ a C₁₅, preferentemente cetonas superiores, más preferentemente metilisobutilcetona.

La proporción molar entre el ácido añadido y la base de clopidogrel es de preferentemente entre 0,8 y 1,2, particularmente entre 0,95 y 1,05.

En el contexto de la presente invención se ha descubierto que la temperatura a la que una disolución de ácido sulfúrico en un disolvente orgánico reacciona con una disolución de clopidogrel en el mismo disolvente orgánico define de manera definitiva la cinética de nucleación y aglomeración del precipitado, que junto con la manera y la turbulencia de la agitación define directamente el tamaño de partícula del hidrogenosulfato de clopidogrel. Por ejemplo, la adición de una disolución de ácido sulfúrico fría en un disolvente orgánico dentro de una disolución de clopidogrel fría en un disolvente orgánico conlleva unos aglomerados y partículas mayores, mientras que la adición de una disolución de ácido sulfúrico que es calentada a temperatura ambiente antes de la adición en la disolución de clopidogrel en un disolvente orgánico conlleva generalmente unas partículas menores, aunque dicho ejemplo no es limitativo. Sobre la base de la experiencia y un conocimiento preciso de las propiedades de sistema, pueden prepararse de una manera controlada unas partículas de hidrogenosulfato de clopidogrel de la forma I con un tamaño medio superior a 20 µm, preferentemente superior a 30 µm, más preferentemente superior a 50 µm y todavía más preferentemente superior a 70 µm.

Por lo tanto, el procedimiento anterior puede producir dichas partículas que conforman una forma de realización de la invención.

Es divulgada asimismo la preparación de la forma polimórfica I del hidrogenosulfato de clopidogrel en la que es preparada mediante el procedimiento A y el producto es lavado durante la fase de aislamiento mediante unos disolventes orgánicos que contienen ácido sulfúrico disuelto, en la que los disolventes orgánicos pueden ser hidrocarburos ramificados, de cadena lineal y/o cíclicos, preferentemente ésteres C₃-C₈, cetonas C₄-C₁₅ o C₃ a C₁₅, preferentemente cetonas superiores, todavía más preferentemente acetato de etilo y metilisobutilcetona. La concentración de ácido sulfúrico puede ser de 0-4 mg/ml, preferentemente de 0-2 mg/ml.

Por lo tanto, es divulgado asimismo el hidrogenosulfato de clopidogrel de forma polimórfica cristalina I que presenta un volumen aparente inferior a 3 ml/g.

Son divulgadas asimismo unas formulaciones farmacéuticas que contienen el hidrogenosulfato de clopidogrel descrito anteriormente preparadas según la invención que presentan un tamaño de partícula medio superior a 20 μm . Como coadyuvantes farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse sustancias conocidas generalmente por el experto en la materia de farmacia.

Las composiciones farmacéuticas sólidas presentan preferentemente un perfil de disolución no inferior a 70% (Q) en ácido clorhídrico de 0,1 M en 30 minutos.

Las formulaciones de las sales de clopidogrel pueden prepararse mediante la utilización de los procedimientos técnicos conocidos tales como compresión directa, granulación por vía húmeda (con disolventes orgánicos por ejemplo MeOH, EtOH, acetona, alcohol isopropílico o sus mezclas), granulación termoplástica, granulación por vía seca o liofilización.

Descripción de las figuras

Figura 1: imagen microscópica de las partículas obtenidas según el ejemplo 1A,

Figura 2: imágenes microscópicas de las partículas obtenidas según el ejemplo 1B.

Se registraron unos difractogramas de polvo de rayos X en un difractómetro PW3040/60 X'Pert PRO de Philips mediante la utilización de radiación $\text{CuK}\alpha$ 1,541874, y espectros de FT-IR en un aparato Perkin-Elmer Spectrum 1000 con el método KBr.

Las imágenes microscópicas son registradas con un microscopio Olympus BX 50, provisto de una cámara Olympus DP70. Los tamaños de partícula medios son medidos en un dispositivo Mastersizer 2000, de Malvern, en aceite como medio de dispersión. Se realizan las mediciones del volumen aparente según la European Pharmacopeia, capítulo 2.9.15., Bulk volumes.

La presente invención es ilustrada mediante los ejemplos no limitativos siguientes.

Ejemplos

Hidrogenosulfato de clopidogrel

Ejemplo 1A

Son disueltos 7,05 g de base de clopidogrel en 100 ml de metilisobutilcetona (MIBK), se le añaden 1,1 ml de diclorometano y se enfría la disolución hasta -7°C . Es preparada una disolución de ácido sulfúrico a -10°C añadiendo 2,5 ml de ácido sulfúrico al 98% a 100 ml de MIBK en aproximadamente 30 minutos. Son añadidos 40 ml de la disolución de ácido sulfúrico preparada a la disolución de base de clopidogrel a -7°C en 2 horas. En el momento de adición a la disolución de base de clopidogrel, la disolución de ácido sulfúrico es calentada desde una temperatura entre -5°C y 5°C a una temperatura de 20°C . Se agita la suspensión a -7°C durante 3 horas, calentándose a continuación hasta 17°C en 8 horas y a continuación hasta 20°C en 10 horas adicionales. Se filtra el producto en un filtro de vacío y se lava con MIBK. El producto es secado en un flujo de aire seco durante algunas horas y calentado a continuación hasta 50°C y secado en vacío durante 3 horas. Se obtienen 7,48 g de un producto seco (rendimiento de 82%). En la figura 10 se representa una imagen microscópica de las partículas del producto obtenido. El tamaño de partícula medio es de 35 μm con la distribución de tamaño de partícula siguiente: 10% de partículas inferiores a 12,2 μm , 50% de partículas superiores a 31,7 μm y 90% de las partículas inferiores a 60,8 μm .

Ejemplo 1B

Son suspendidos 3 kg de hidrogenosulfato de clopidogrel en 13 l de MIBK. Se le añaden 20 l de una disolución de NaHCO_3 saturada y se extrae la base de clopidogrel con MIBK. Se repite la extracción de la fase de agua con 8 l de MIBK. Las capas orgánicas son combinadas, lavadas con agua y evaporadas hasta un residuo oleaginoso. El residuo oleaginoso es disuelto con 32 l de MIBK y son añadidos 0,32 l de cloruro de metileno al mismo, enfriándose así la disolución hasta -7°C . Son disueltos en otro recipiente 0,34 l de ácido sulfúrico al 98% en 13 l de MIBK a -10°C en 1 hora. La disolución ácida es mantenida a la temperatura de -7°C y es añadida a continuación a la disolución de base de clopidogrel en 3 horas. En el momento de adición se mantiene la temperatura de la disolución de ácido sulfúrico por debajo de 0°C . Tras completar la adición ácida la suspensión es agitada durante 3 horas, calentada a continuación hasta 17°C en 8 horas, elevándose así la temperatura hasta 25°C en las 10 horas siguientes. La suspensión es filtrada en un filtro de vacío y lavada dos veces con 10 l de MIBK. El producto es secado bajo el flujo de nitrógeno seco durante 3 horas y cribado. A continuación el producto es secado a $50-60^{\circ}\text{C}$ durante 5 horas y cribado de nuevo. Se obtienen 2,165 kg del producto. Es representada en la figura 11 una imagen microscópica de las partículas del producto obtenido. El tamaño de partícula medio es de 75 μm con la distribución de tamaño de partícula siguiente: 10% de las partículas inferiores a 8,6 μm , 50% de las partículas inferiores superiores a 52,3 μm y

90% de las partículas inferiores a 130,5 µm.

Ejemplo 1C

- 5 Se disuelve 1 g de hidrogenosulfato de clopidogrel en 1 ml de metanol y se añaden a la disolución 1,5 ml de dietil cetona. La disolución es evaporada lentamente hasta la sequedad bajo una presión reducida a una temperatura de 50°C. El producto obtenido está caracterizado por que presenta un espectro de FT-IR: espectro de IR (cm⁻¹): 590, 721, 761, 884, 1.043, 1.079, 1.189, 1.223, 1.321, 1.436, 1.479, 1.652, 1.750, 2.560 y 2.924 cm⁻¹. La pureza de HPLC cromatográfica es superior a 99,5%.

Ejemplo 1D

- 10 Son suspendidos 260 g de 2-propil sulfato de clopidogrel en 2.100 ml de metilisobutilcetona y son añadidos 780 ml de agua. La suspensión es agitada y se establece el pH de 7,5 a 8 con una adición lenta de NaOH de 1M. La mezcla obtenida es agitada y las fases son separadas. Se lava de manera exhaustiva la capa orgánica con 780 ml de agua aproximadamente 3 veces. Se evapora la disolución de base de clopidogrel en metilisobutilcetona mediante destilación al vacío hasta que se elimina 90% del disolvente. Se determina la cantidad de la base de clopidogrel y se disuelve en metilisobutilcetona de manera que la cantidad total de disolvente sea de 2.600 ml. La disolución es filtrada y enfriada hasta -7°C y son añadidos 31 ml de cloruro de metileno. Mientras se agita (agitador superior) es añadida en aproximadamente 3 horas la disolución de ácido sulfúrico al 98% (53 g) en 860 ml de metilisobutilcetona. 20 Tras completar esta adición, se agita la suspensión durante aproximadamente 3 horas a 0°C. Se eleva la temperatura a continuación hasta 17°C en 8 horas, seguido por un calentamiento lento hasta 25°C en 10 horas. Se recoge una forma I de hidrogenosulfato de clopidogrel.
- 25 El material es secado en un secador de lecho fluidizado a 20 y 30°C. Cuando la temperatura del material resulta constante, el producto es cribado y el material es secado además mientras aumenta escalonadamente la temperatura del aire hasta 50-55°C. Rendimiento: 89%, los picos de XRPD característicos muestran una forma polimórfica I, pureza de HPLC 99,8%, tamaño de partícula medio: 34 µm, densidad aparente: 2,5 ml/g, MIBK residual inferior a 2.500 ppm.

Ejemplo 1E

- 35 Son disueltos 5,0 g (pérdida al secar 4,6%) de base de clopidogrel en 100 ml de metilisobutilcetona y filtrados a través de un filtro de 0,45 µm en un reactor de 250 ml provisto de un agitador superior. La disolución filtrada es enfriada hasta -7°C. Mientras se agita a esta temperatura, se añaden por goteo a la disolución en 3 horas 0,76 ml de ácido sulfúrico al 98%. Se forma una suspensión y se prolonga la agitación a -7°C durante 3 horas tras la adición. La temperatura es elevada lentamente a continuación hasta 25°C en 8 horas, apreciándose la nucleación. La suspensión se agita durante 10 horas a 25°C para conseguir una suspensión de forma I de hidrogenosulfato de clopidogrel bien cristalizada. El producto es recogido, lavado con 15 ml de acetona, secado en un secador de vacío 40 a 25°C durante 10 horas y cribado a través de una rejilla de desbaste. Se prolonga a continuación el secado y se eleva la temperatura hasta 30°C durante 2 horas, seguido por el secado a una temperatura de 40°C durante 3 horas, y el producto es a continuación cribado a través de una rejilla fina. Finalmente el producto es secado durante 4 horas a 50°C. Rendimiento: 5,2 g, XRPD: forma I, tamaño de partícula medio: 50 µm. Densidad aparente: 3,0 ml/g, pureza de HPLC: 99,7%, MIBK residual 400 ppm.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel de la forma polimórfica I que está caracterizado por que presenta un tamaño de partícula medio superior a 20 μm que comprende:
 - i) añadir una disolución de ácido sulfúrico en un disolvente orgánico a T2 a una disolución de clopidogrel en un disolvente orgánico a T1,
 - ii) agitar la suspensión tras completar la adición a T3 durante un tiempo determinado,
 - iii) calentar la suspensión hasta T4 bajo control con una velocidad de calentamiento determinada y agitar a esta temperatura durante un tiempo determinado,
 - iv) aislar el producto precipitado,en el que T1 a T3 son unas temperaturas que pueden ser iguales o diferentes y son seleccionadas desde -20 a 40°C, y T4 es una temperatura desde 15 a 40°C.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el hidrogenosulfato de clopidogrel de la forma polimórfica I está caracterizado por que presenta un tamaño de partícula medio superior a 50 μm .
3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el hidrogenosulfato de clopidogrel de la forma polimórfica I está caracterizado por que presenta un tamaño de partícula medio superior a 70 μm .
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el disolvente orgánico es una cetona C₄ a C₁₅.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el disolvente orgánico es una metilisobutilcetona.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la disolución de clopidogrel contiene metilisobutilcetona y cloruro de metileno.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que las temperaturas T1 a T3 pueden ser iguales o diferentes y son seleccionadas dentro de las temperaturas desde -10°C a 10°C.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la temperatura T4 es desde 15°C a 25°C.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la temperatura T4 es desde 20°C a 25°C.
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la concentración de clopidogrel en el disolvente orgánico es de entre 0,1 mol/l a 1 mol/l.
11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el tiempo de duración de añadir la disolución de ácido sulfúrico en la etapa i) y el tiempo de agitar la suspensión en la etapa ii) es inferior a 1 hora.
12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la proporción molar entre el ácido añadido y el clopidogrel es de entre 0,8 y 1,2.
13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que la proporción molar entre el ácido añadido y el clopidogrel es de entre 0,95 y 1,05.

Figura 1

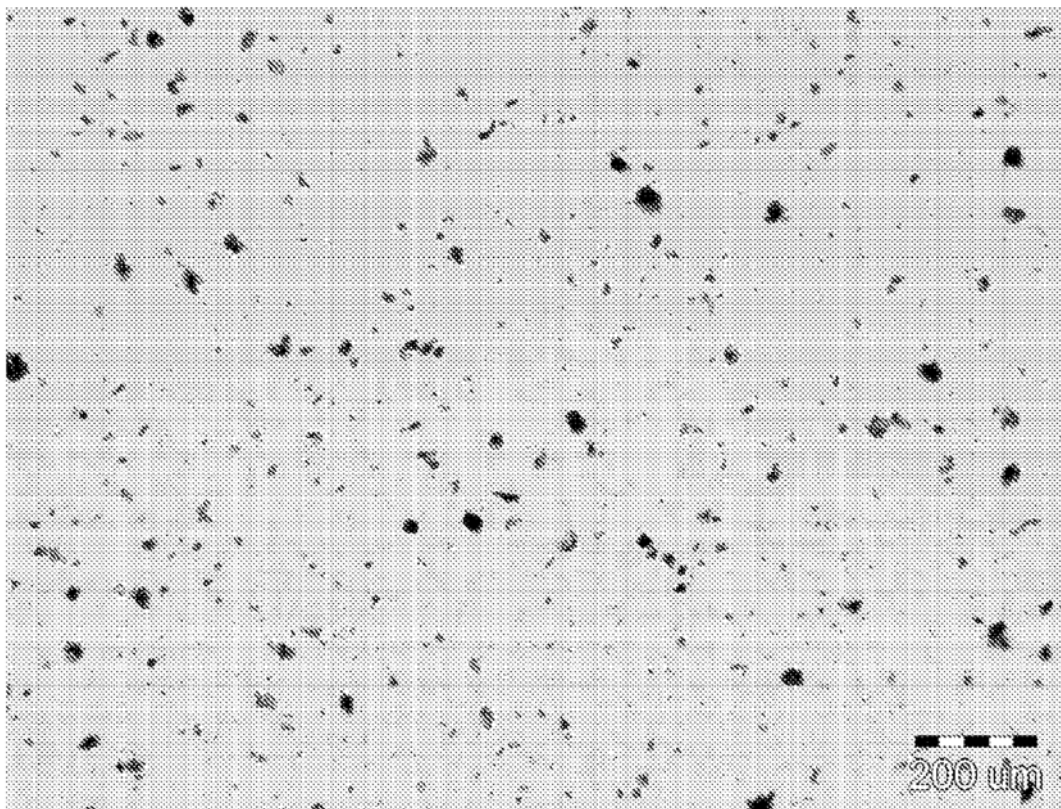
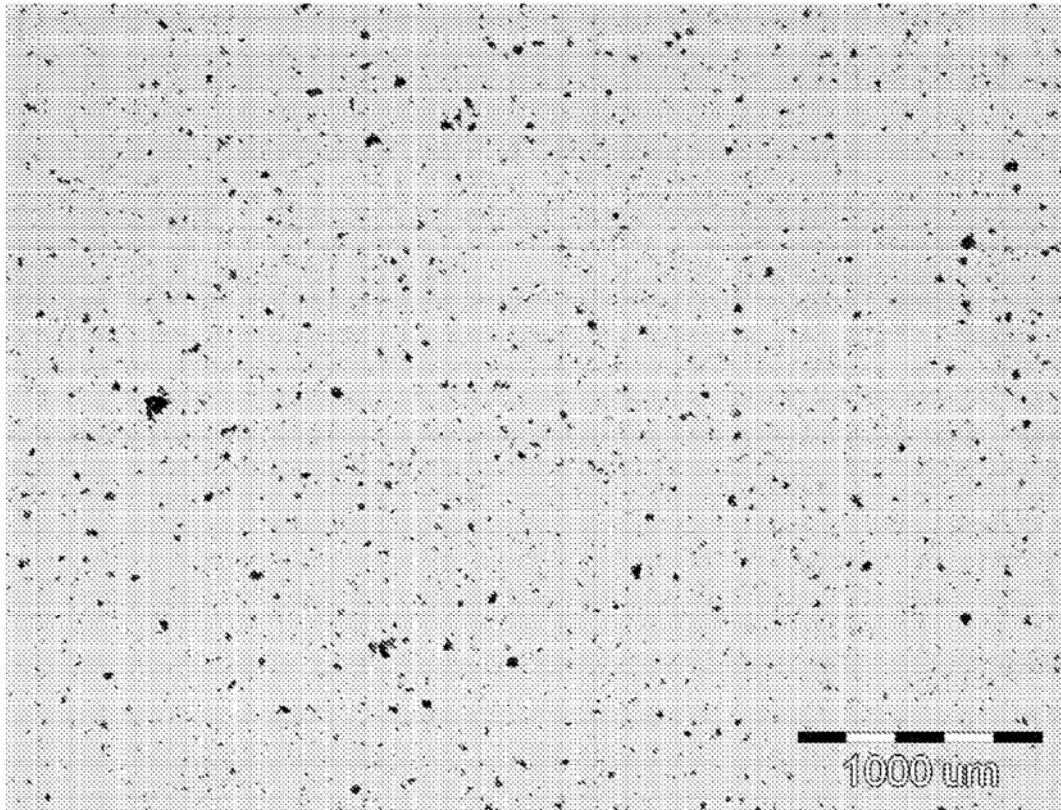


Figura 2

