

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 434**

51 Int. Cl.:

C07C 237/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2008 PCT/GB2008/000625**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2008 WO08102161**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2008 E 08709507 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2125705**

54 Título: **Base de minociclina cristalina y procedimientos para su preparación**

30 Prioridad:

23.02.2007 PT 10366107

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

27.04.2017

73 Titular/es:

**HOVIONE SCIENTIA LIMITED (100.0%)
Loughbeg, Ringaskiddy, Co.
Cork, IE**

72 Inventor/es:

**MENDES, ZITA;
ANTUNES, JOSE, RAFAEL;
MARTO, SUSANA y
HEGGIE, WILLIAM**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 610 434 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

Base de minociclina cristalina y procedimientos para su preparación

5 La presente invención proporciona base de minociclina cristalina que incluye tres nuevas formas polimórficas de la misma y también describe un procedimiento para obtener base de minociclina pura en una forma cristalina en la que todas las impurezas están controladas, especialmente la impureza 4-epi minociclina, a niveles muy bajos

Antecedentes de la invención

La minociclina es un miembro de los antibióticos de tetraciclina de amplio espectro, la cual tiene un espectro más amplio que los otros miembros de este grupo de compuestos.

10 La minociclina es ampliamente usada en terapia, principalmente para tratar el acné y la rosácea en una dosis de 100 mg una vez al día.

La preparación de minociclina se desvela en los documentos US 3 148 212; US 3 226 436 y US 4 849 136.

La minociclina se puede usar como base per se o como sales de adición de ácido no tóxicas de ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfónico, tricloroacético o clorhídrico.

15 La base de minociclina, previamente conocida antes de esta invención solamente en la forma amorfa, no es tan estable como las sales de adición de ácido correspondientes y por lo tanto, se han examinado procedimientos para proporcionar una forma estable de base de minociclina que hace su uso prometedor como un principio activo.

La base libre de minociclina se ha preparado en los documentos Bernardi L. et Al., Farmaco, Edizione Scientifica, Societa Chimica Italiana, Pavia, 1975, p. 736-741, CHURCH et Al., J. Org. Chem., 1971, p. 723-725 y WO-A-2007/014154.

Descripción detallada

La presente invención describe la base de minociclina cristalina, incluyendo nuevas formas polimórficas de base de minociclina cristalina y nuevos procedimientos para su preparación.

25 Los presentes inventores han descubierto, sorprendentemente, que la base de minociclina puede en efecto ser proporcionada en una forma cristalina estable. También encontraron tres nuevas formas polimórficas de base de minociclina cristalina.

Por consiguiente, en su aspecto más amplio, la invención proporciona una base de minociclina cristalina.

En un aspecto, se proporciona la Forma I polimórfica de base de minociclina cristalina. Esta es una forma cristalina de base de minociclina, la cual hasta ahora solamente se ha conocido en su forma amorfa, que se demuestra por atributos físicos cuya aplicación en esta área es bien conocida por aquellos expertos en la técnica.

30 La Forma cristalina I de base de minociclina tiene un patrón de difracción de rayos X característico mostrado en la Fig. 1 y un espectro infrarrojo de la Fig. 2.

35 La Forma cristalina I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos a 5,2, 7,6, 8,8, 12,8, 14,5, 15,0, 15,3, 15,9, 16,4, 17,8, 19,3, 19,5, 20,7, 21,3, 21,8, 22,3, 23,1, 24,0, 25,3, 25,7 y $26,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, como se muestra en la Fig. 1. Se caracteriza adicionalmente por un espectro infrarrojo que tiene picos a 1646, 1602, 1581, 1470, 1397, 1364, 1286, 1218, 1182, 1134, 1072, 1061, 1023, 1001, 969, 950, 874, 850, 716, 636, 620 y $545 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ como se muestra en la Fig. 2.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de la Forma I polimórfica de base de minociclina cristalina, procedimiento que comprende disolver y/o suspender la base de minociclina amorfa en un disolvente orgánico seleccionado de éteres seguido por cristalización de la mezcla.

40 Preferentemente, el procedimiento comprende suspender la base de minociclina amorfa en un disolvente orgánico seleccionado de éteres, enfriar la mezcla heterogénea a una temperatura de 0 °C a 30 °C, siendo el intervalo preferido de 10 °C a 15 °C y aislar la Forma I de la mezcla de reacción.

Se puede usar cualquier disolvente éter, pero se prefiere usar metil terc-butil éter.

45 En otro aspecto, se proporciona la Forma II polimórfica de base de minociclina cristalina. Es una forma cristalina de base de minociclina, la cual hasta ahora solamente se ha conocido en su forma amorfa, que se demuestra por atributos físicos cuya aplicación en esta área es bien conocida por aquellos expertos en la técnica.

La Forma cristalina II de base de minociclina tiene un patrón de difracción de rayos X característico mostrado en la Fig. 3 y un espectro infrarrojo de la Fig. 4.

- 5 La Forma cristalina II se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos a 3,4, 6,8, 8,0, 10,0, 13,0, 13,8, 14,6, 14,9, 15,5, 16,1, 17,6, 17,8, 18,6, 19,5, 20,2, 20,6, 21,9, 22,6, 23,9, 24,2, 25,4,26,3, 27,1, 27,5, 28,0 y $29,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, como se muestra en la Fig. 3. Se caracteriza adicionalmente por un espectro infrarrojo que tiene picos a 1644, 1607, 1582, 1469, 1453, 1413, 1396, 1358, 1287, 1251, 1217, 1186, 1166, 1136, 1061, 999, 970, 874, 716, 621 y $585 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ como se muestra en la Fig. 4.
- En otro aspecto, un procedimiento para la preparación de la Forma II polimórfica de base de minociclina cristalina comprende disolver y/o suspender la base de minociclina amorfa en un disolvente orgánico seleccionado de éteres seguido por cristalización de la mezcla.
- 10 Preferentemente, el procedimiento comprende suspender la base de minociclina amorfa en un disolvente orgánico seleccionado de ésteres, enfriar la mezcla heterogénea a una temperatura de 0°C a 30°C , siendo el intervalo preferido de 10°C a 15°C y aislar la Forma II de la mezcla de reacción.
- Se puede usar cualquier éster adecuado como disolvente, pero se prefiere usar acetato de etilo.
- En otro aspecto, se proporciona la Forma III polimórfica de base de minociclina cristalina. Esta es una forma cristalina de base de minociclina, la cual hasta ahora solamente se ha conocido en su forma amorfa, que se demuestra por atributos físicos cuya aplicación en esta área es bien conocida por aquellos expertos en la técnica.
- 15 La Forma III cristalina de base de minociclina tiene un patrón de difracción de rayos X característico mostrado en la Fig. 5 y un espectro infrarrojo de la Fig. 6.
- La Forma III cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos a 6,5, 10,0, 13,2, 15,1, 16,5, 17,9, 19,6, 20,2, 21,1, 22,3, 23,7, 24,8, 26,4, 28,1 y $30,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, como se muestra en la Fig. 5. Se caracteriza adicionalmente por un espectro infrarrojo que tiene picos a 1647, 1605, 1581, 1470, 1399, 1307, 1286, 1251, 1216, 1195, 1179, 1136, 1094, 1058, 1024, 1000, 973, 950, 870, 825, 806, 716, 680, 634, 615, 584, 515, 496 y $413 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ como se muestra en la Fig. 6.
- 20 En otro aspecto, un procedimiento para la preparación de la Forma III polimórfica de base de minociclina cristalina comprende disolver y/o suspender la base de minociclina amorfa en un disolvente orgánico seleccionado de alcoholes seguido por cristalización de la mezcla.
- 25 Preferentemente, el procedimiento comprende suspender la base de minociclina amorfa en un disolvente orgánico seleccionado de alcoholes, enfriar la mezcla heterogénea a una temperatura de 0°C a 30°C , siendo el intervalo preferido de 10°C a 15°C y aislar la Forma III de la mezcla de reacción.
- Se puede usar cualquier alcohol adecuado como disolvente, pero se prefiere usar etanol.
- 30 Las bases de minociclina cristalinas en Formas I, II y III obtenidas por los procedimientos descritos anteriormente tienen una alta pureza y todas las impurezas controladas, especialmente la 4-epi minociclina, la cual generalmente está por debajo del 1,2 % p/p (es decir, por peso de la base).
- En otro aspecto, por lo tanto, la invención proporciona base de minociclina cristalina sustancialmente libre de 4-epi minociclina. Por sustancialmente libre, se entiende que no más de aproximadamente 1,2 % de impurezas por peso del polimorfo (p/p) está presente. Preferentemente, el nivel de impureza es menor de 1,2 % p/p.
- 35 En un aspecto adicional, por lo tanto, la invención proporciona base de minociclina cristalina que comprende menos de 1,2 % p/p (por peso de la base) de 4-epi minociclina.
- Otro aspecto de la invención proporciona procedimientos para preparar base de minociclina amorfa en una escala industrial, en el que la base de minociclina se obtiene con alta pureza, especialmente manteniendo bajos niveles del contenido de 4-epi-minociclina.
- 40 En un aspecto, se proporciona un procedimiento para preparar base de minociclina amorfa, procedimiento que comprende secar por pulverización una solución o suspensión de minociclina, en un disolvente orgánico, preferentemente seleccionado de metil terc-butil éter, diclorometano o acetato de isopropilo.
- Un procedimiento preferido para preparar base de minociclina amorfa comprende:
- 45 1) disolver base de minociclina en uno o más disolventes orgánicos para formar una solución o una suspensión,
2) secar por pulverización la solución o suspensión obtenida en la etapa 1),
3) opcionalmente secar la base de minociclina amorfa así obtenida, si es necesario en vacío, a una temperatura de 25°C a 45°C , preferentemente de 35°C a 45°C .
- 50 Se puede usar cualquier disolvente adecuado y los disolventes preferidos incluyen metil terc-butil éter, diclorometano o acetato de isopropilo.

Se puede usar cualquier técnica adecuada para el secado por pulverización. Se pueden emplear, por ejemplo, las técnicas de secado por pulverización convencionales (como estará claro por aquellos expertos en la técnica).

Ejemplos

5 Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar la presente invención, los cuales no limitan de ninguna manera su alcance.

Ejemplo 1: Preparación de la Forma I de base de minociclina cristalina

Se suspendió base de minociclina amorfa (0,5 g) en metil terc-butil éter (4 ml) y la mezcla heterogénea resultante se agitó durante aproximadamente 2 horas a una temperatura entre 0 °C y 30 °C, preferentemente entre 10 °C y 15 °C.

10 El producto se filtró, se lavó con metil terc-butil éter (1 ml) y se secó en vacío a aproximadamente 45 °C-50 °C para producir la base de minociclina cristalina.

Rendimiento: 0,38 g.

El patrón de XRPD e infrarrojo se presentan en la Fig. 1 y Fig. 2.

4-epi minociclina: 0,06 % en área (HPLC).

Punto de fusión: 113 °C.

15 Ejemplo 2: Preparación de la Forma I de base de minociclina cristalina

Se disolvió base de minociclina amorfa (0,5 g) en metil terc-butil éter (6 ml) y la solución resultante se agitó a una temperatura entre 0 °C y 30 °C, preferentemente entre 10 °C y 15 °C.

Después de aproximadamente 5 minutos la Forma I de base de minociclina cristalina precipitó de la solución.

20 La suspensión resultante se filtró, se lavó con metil terc-butil éter (1 ml) y se secó en vacío a aproximadamente 45 °C-50 °C para producir la Forma I de base de minociclina cristalina.

Rendimiento: 0,45 g.

Punto de fusión: 113 °C.

Ejemplo 3: Preparación de la Forma II de base de minociclina cristalina

25 Se suspendió base de minociclina amorfa (20 g) en acetato de etilo (160 ml) y la mezcla heterogénea resultante se agitó durante aproximadamente 3 horas a una temperatura entre 0 °C y 30 °C, preferentemente entre 10 °C y 15 °C.

El producto se filtró, se lavó con acetato de etilo (10 ml) y se secó en vacío a aproximadamente 45 °C-50 °C para producir la base de minociclina cristalina.

Rendimiento: 17,4 g.

Pureza HPLC: 99,5 % en área

30 4-epi minociclina: 0,11 % en área.

Punto de fusión: 187 °C.

El patrón de XRPD e infrarrojo se presentan en la Fig. 3 y Fig. 4.

Ejemplo 4: Preparación de la Forma II de base de minociclina cristalina

35 Se disolvió base de minociclina amorfa (5 g) en acetato de etilo (40 ml) y la solución resultante se agitó durante aproximadamente 3 horas a una temperatura entre 0 °C y 30 °C, preferentemente entre 10 °C y 15 °C después de lo cual la Forma II de base de minociclina cristalina precipitó.

El producto se filtró, se lavó con acetato de etilo (5 ml) y se secó en vacío a aproximadamente 45 °C-50 °C para producir la Forma II de base de minociclina cristalina.

Rendimiento: 3,2 g.

40 Punto de fusión: 187 °C.

Ejemplo 5: Preparación de la Forma III de base de minociclina

Se suspendió base de minociclina amorfa (0,5 g) en alcohol etílico (2,5 ml) y la mezcla heterogénea resultante se agitó durante al menos 10 horas a una temperatura entre 0 °C y 30 °C, preferentemente entre 10 °C y 15 °C.

El producto se filtró, se lavó con alcohol etílico (0,5 ml) y se secó en vacío a aproximadamente 45 °C-50 °C para producir la Forma III de base de minociclina cristalina.

Rendimiento: 0,44 g.

El patrón de XRPD e infrarrojo se presentan en la Fig. 5 y Fig. 6.

- 5 4-epi minociclina: 0,12 % en área (HPLC).
Punto de fusión: 193 °C.

Ejemplo 6: Preparación de una base de minociclina amorfa

- 10 Se aisló una solución de base de minociclina en diclorometano, acetato de isopropilo o metil terc-butil éter por secado por pulverización en un equipo de secado por pulverización convencional usando una temperatura de entrada entre 45 °C y 105 °C y una temperatura de salida entre 30 °C y 75 °C.

El producto aislado se puede usar directamente para obtener cualquiera de las Formas de base de minociclina cristalina o se puede someter a una etapa de post secado en vacío a aproximadamente 45 °C para producir base de minociclina amorfa pura.

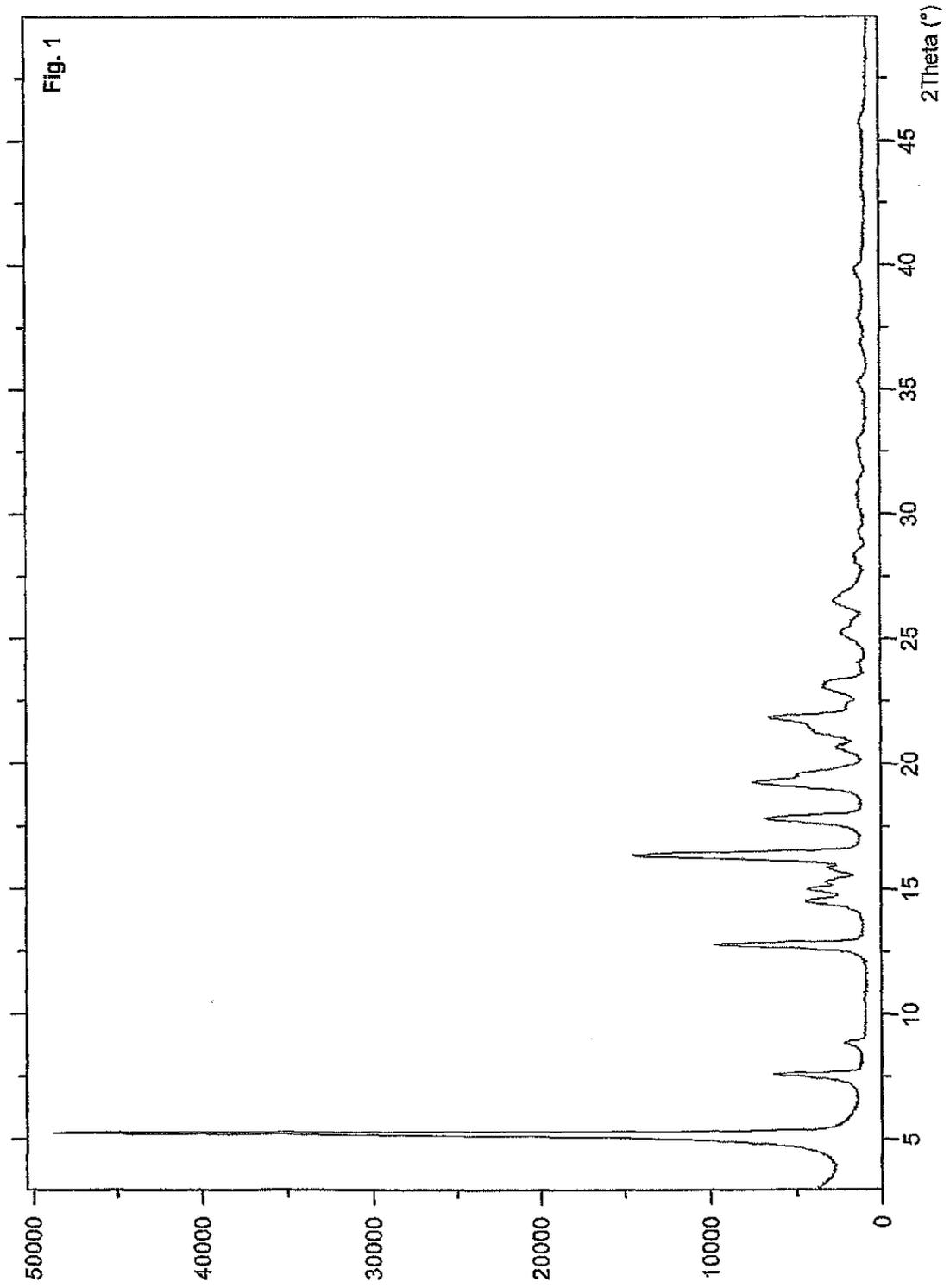
- 15 Rendimiento: 24,5 g.
Pureza HPLC: 98,6 % en área.

El patrón de XRPD e infrarrojo se presentan en la Fig. 7 y Fig. 8.

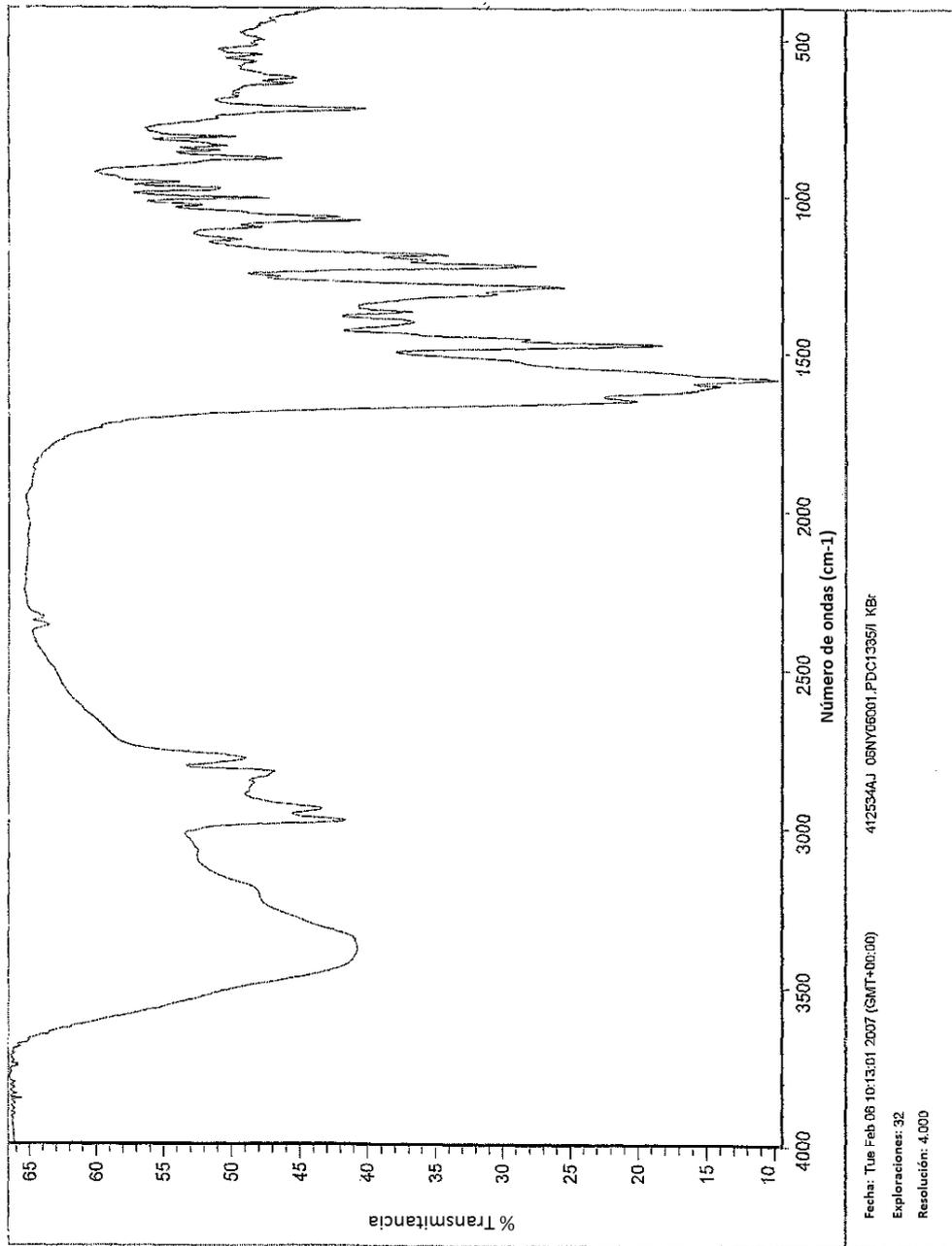
REIVINDICACIONES

1. Base de minociclina, **caracterizada por ser** cristalina.
2. Base de minociclina cristalina, Forma I, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X que tiene picos a 2θ en 5,2, 7,6, 8,8, 12,8, 14,5, 15,0, 15,3, 15,9, 16,4, 17,8, 19,3, 19,5, 20,7, 21,3, 21,8, 22,3, 23,1, 24,0, 25,3, 25,7 y $26,5 \pm 0,2^\circ$, como se muestra en la Fig. 1.
3. Base de minociclina cristalina, Forma I, de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada adicionalmente por** un espectro infrarrojo que tiene picos en 1646, 1602, 1581, 1470, 1397, 1364, 1286, 1218, 1182, 1134, 1072, 1061, 1023, 1001, 969, 950, 874, 850, 716, 636, 620 y $545 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$, como se muestra en la Fig. 2.
4. Un procedimiento de preparación de base de minociclina cristalina, Forma I, procedimiento que comprende disolver y/o suspender base de minociclina amorfa en un disolvente orgánico seleccionado de éteres seguido por cristalización de la mezcla.
5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el disolvente orgánico es metil terc-butil éter.
6. Base de minociclina cristalina, Forma II, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X que tiene picos a 2θ en 3,4, 6,8, 8,0, 10,0, 13,0, 13,8, 14,6, 14,9, 15,5, 16,1, 17,6, 17,8, 18,6, 19,5, 20,2, 20,6, 21,9, 22,6, 23,9, 24,2, 25,4, 26,3, 27,1, 27,5, 28,0 y $29,1 \pm 0,2^\circ$, como se muestra en la Fig. 3.
7. Base de minociclina cristalina, Forma II, de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada adicionalmente por** un espectro infrarrojo que tiene picos en 1644, 1607, 1582, 1469, 1453, 1413, 1396, 1358, 1287, 1251, 1217, 1186, 1166, 1136, 1061, 999, 970, 874, 716, 621 y $585 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$, como se muestra en la Fig. 4.
8. Un procedimiento de preparación de base de minociclina cristalina, Forma II, proceso que comprende disolver y/o suspender base de minociclina amorfa en un disolvente orgánico seleccionado de ésteres seguido por cristalización de la mezcla.
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el disolvente orgánico es acetato de etilo.
10. Base de minociclina cristalina, Forma III, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X que tiene picos a 2θ en 6,5, 10,0, 13,2, 15,1, 16,5, 17,9, 19,6, 20,2, 21,1, 22,3, 23,7, 24,8, 26,4, 28,1 y $30,5 \pm 0,2^\circ$, como se muestra en la Fig. 5.
11. Base de minociclina cristalina, Forma III, de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizada adicionalmente por** un espectro infrarrojo que tiene picos en 1647, 1605, 1581, 1470, 1399, 1307, 1286, 1251, 1216, 1195, 1179, 1136, 1094, 1058, 1024, 1000, 973, 950, 870, 825, 806, 716, 680, 634, 615, 584, 515, 496 y $413 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ como se muestra en la Fig. 6.
12. Un procedimiento de preparación de base de minociclina cristalina, Forma III, procedimiento que comprende disolver y/o suspender la base de minociclina amorfa en un disolvente orgánico seleccionado de alcoholes seguido por cristalización de la mezcla.
13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el disolvente orgánico es etanol.
14. Un procedimiento de preparación de base de minociclina amorfa, procedimiento que comprende secar por pulverización de una solución de minociclina en un disolvente orgánico.
15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el disolvente es metil terc-butil éter, diclorometano o acetato de isopropilo.
16. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-5, 8-9 o 12-13, en el que el contenido de 4-epi minociclina está por debajo de 1,2 % p/p.
17. Base de minociclina cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, sustancialmente libre de 4-epi minociclina.
18. Base de minociclina cristalina preparada de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 16, que comprende menos de 1,2 % p/p de 4-epi minociclina.

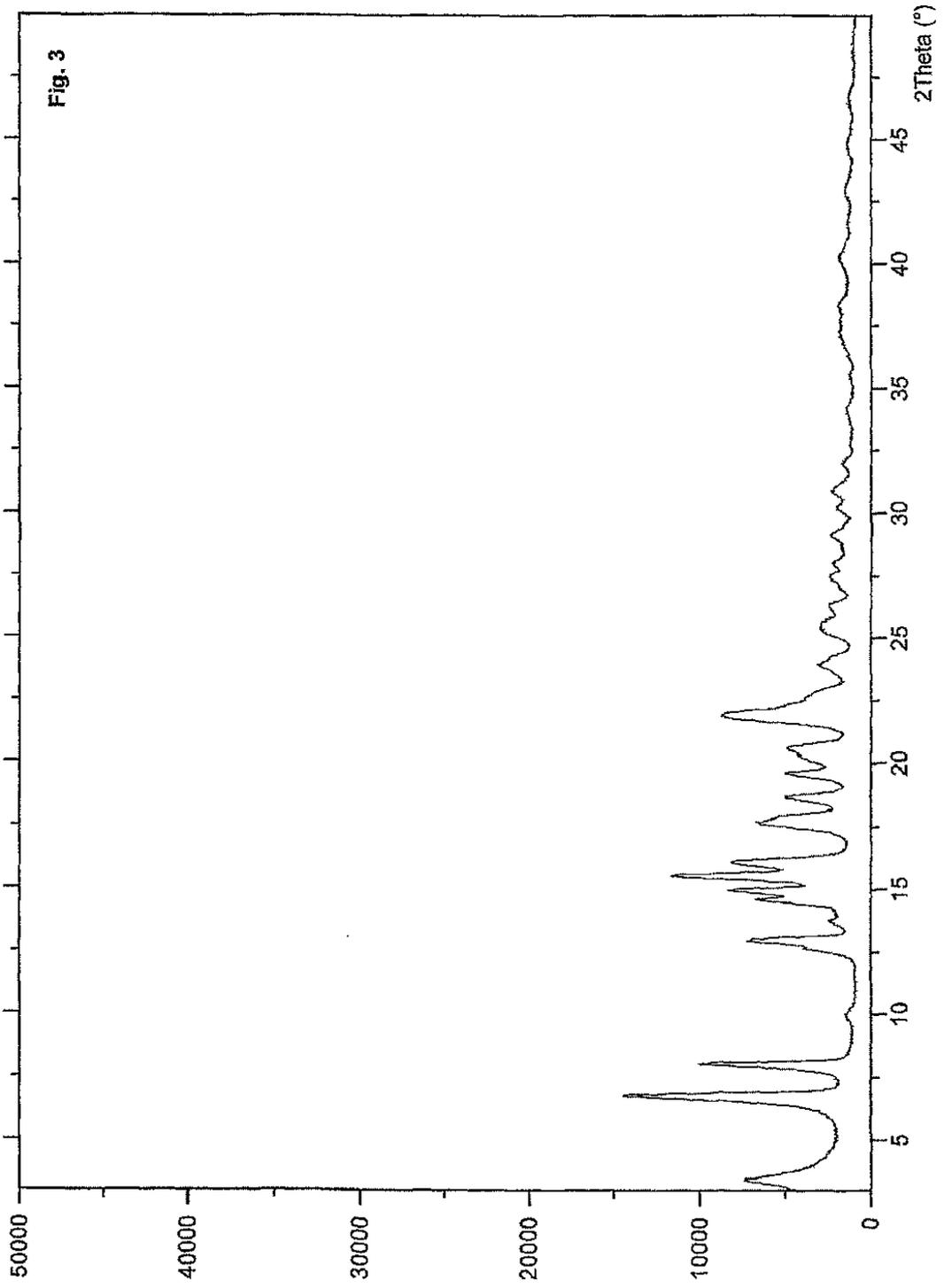
Forma I - Rayos X (Fig. 1)



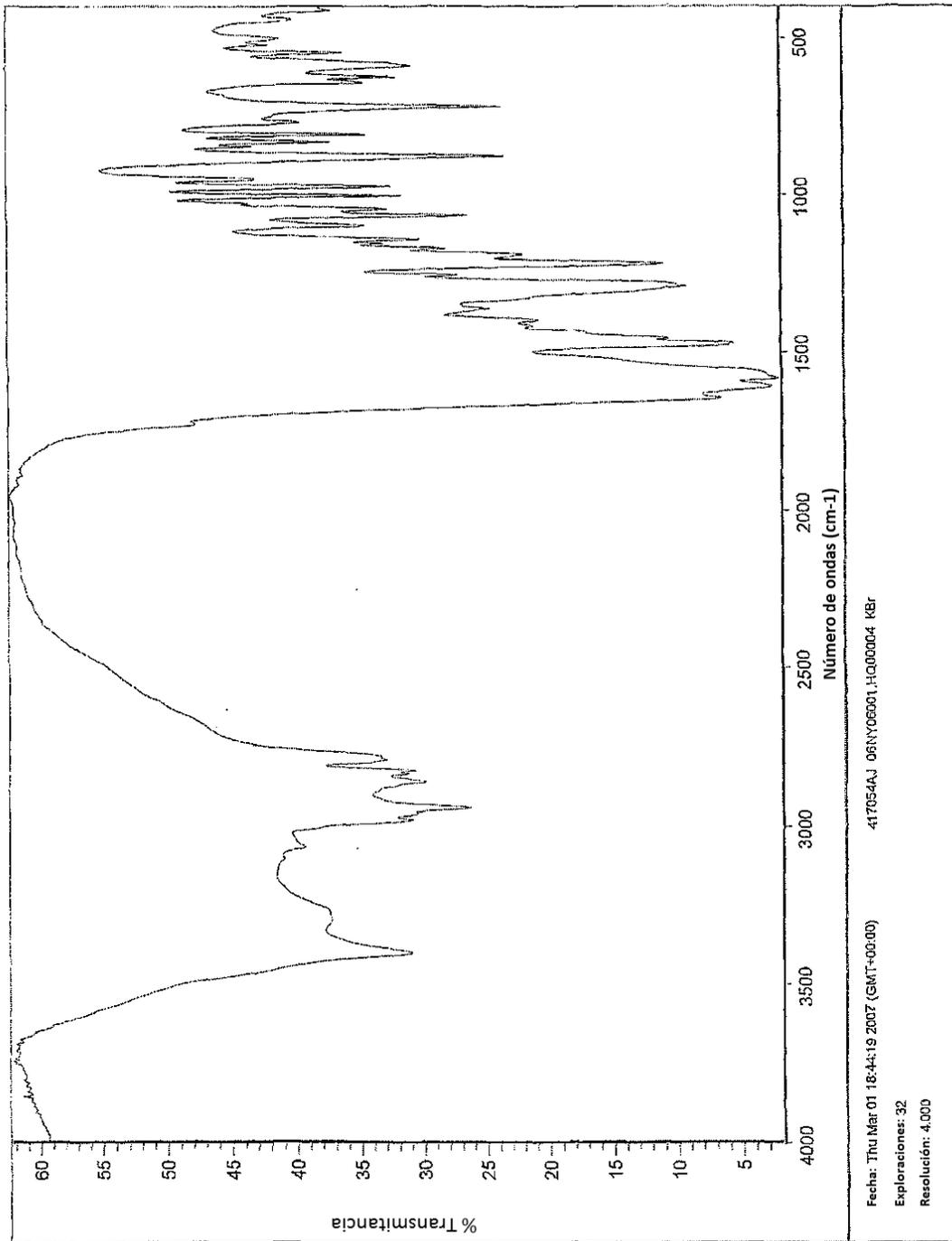
Forma I - IR (Fig. 2)



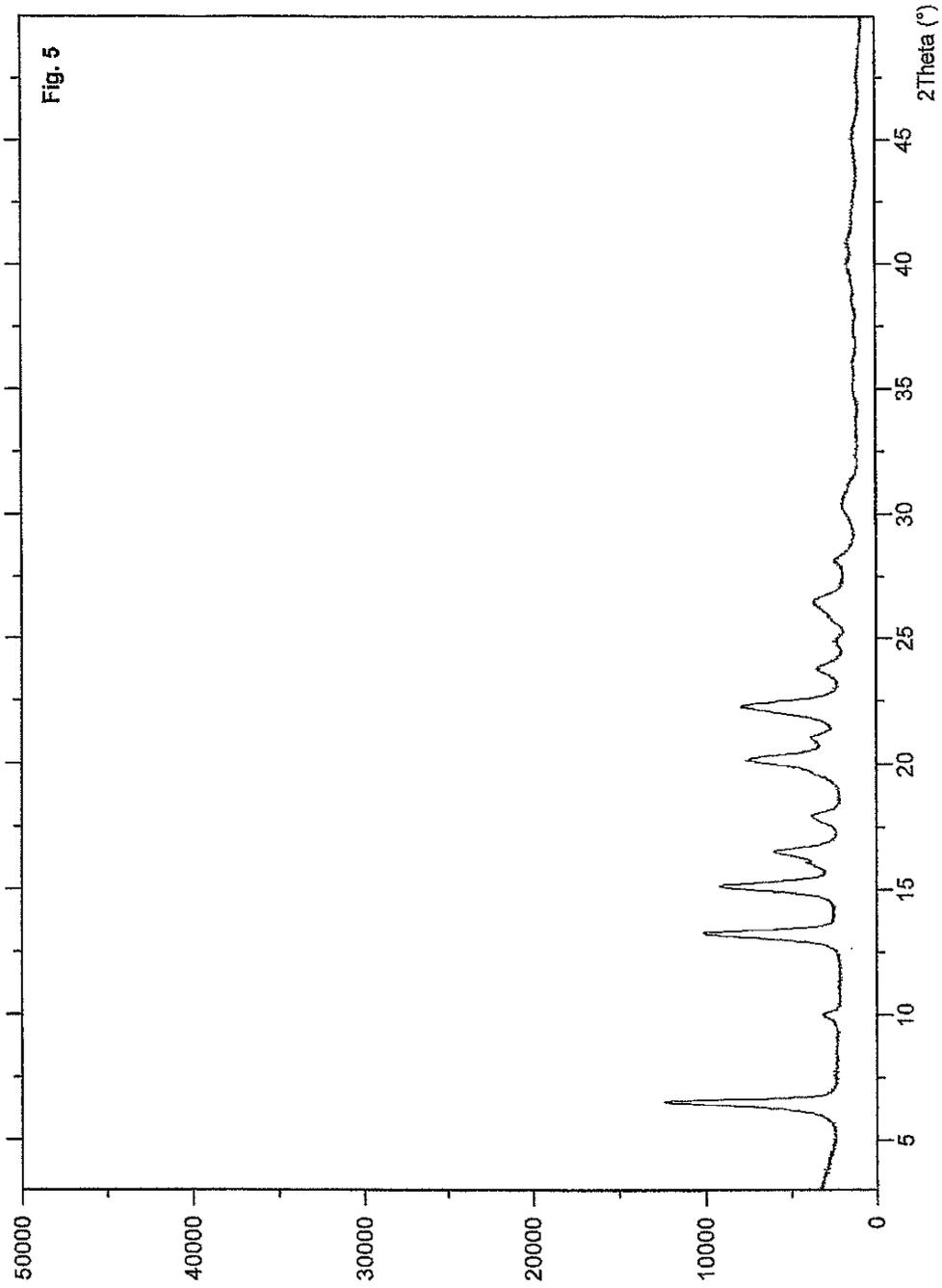
Forma II - Rayos X (Fig. 3)



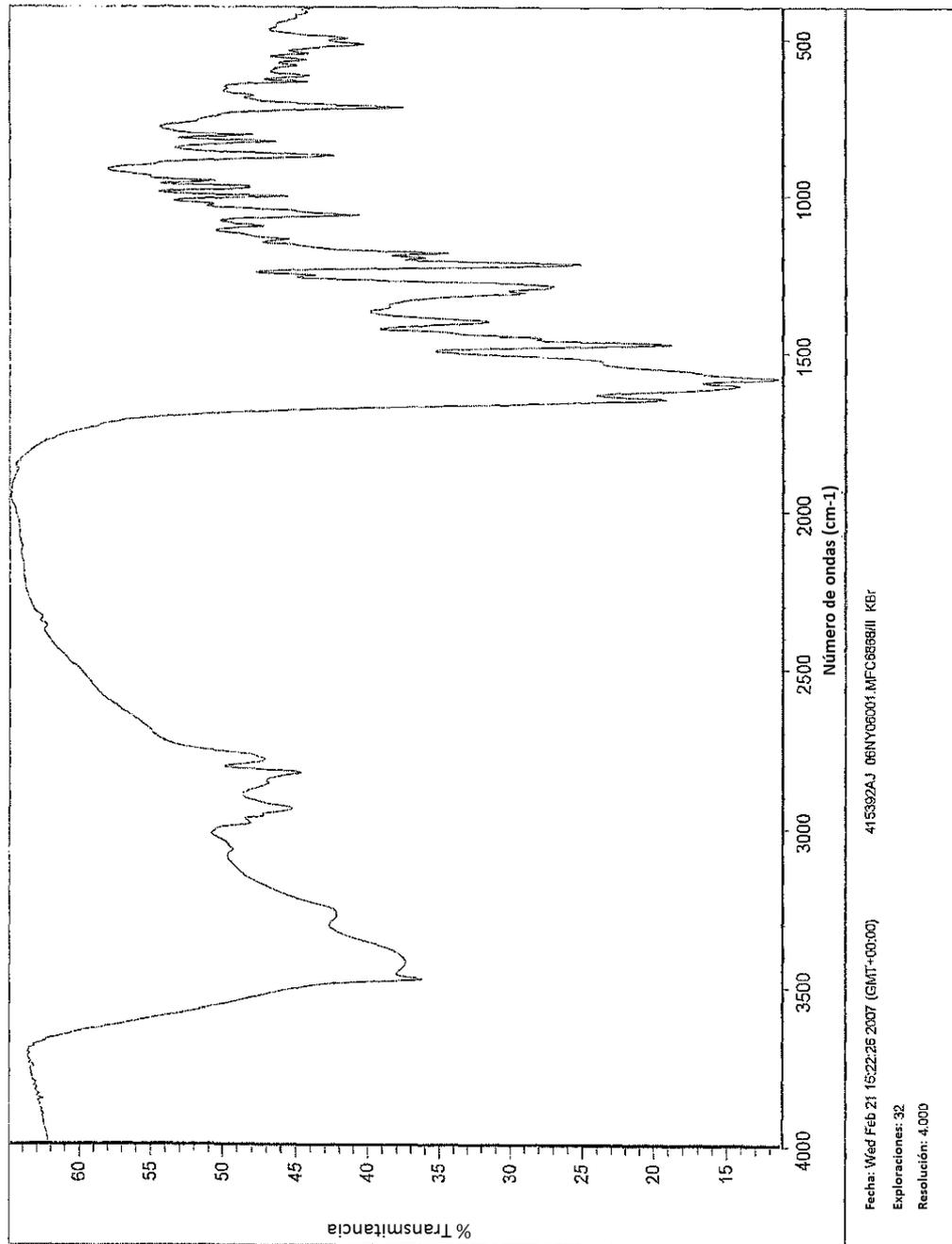
Forma II - IR (Fig. 4)



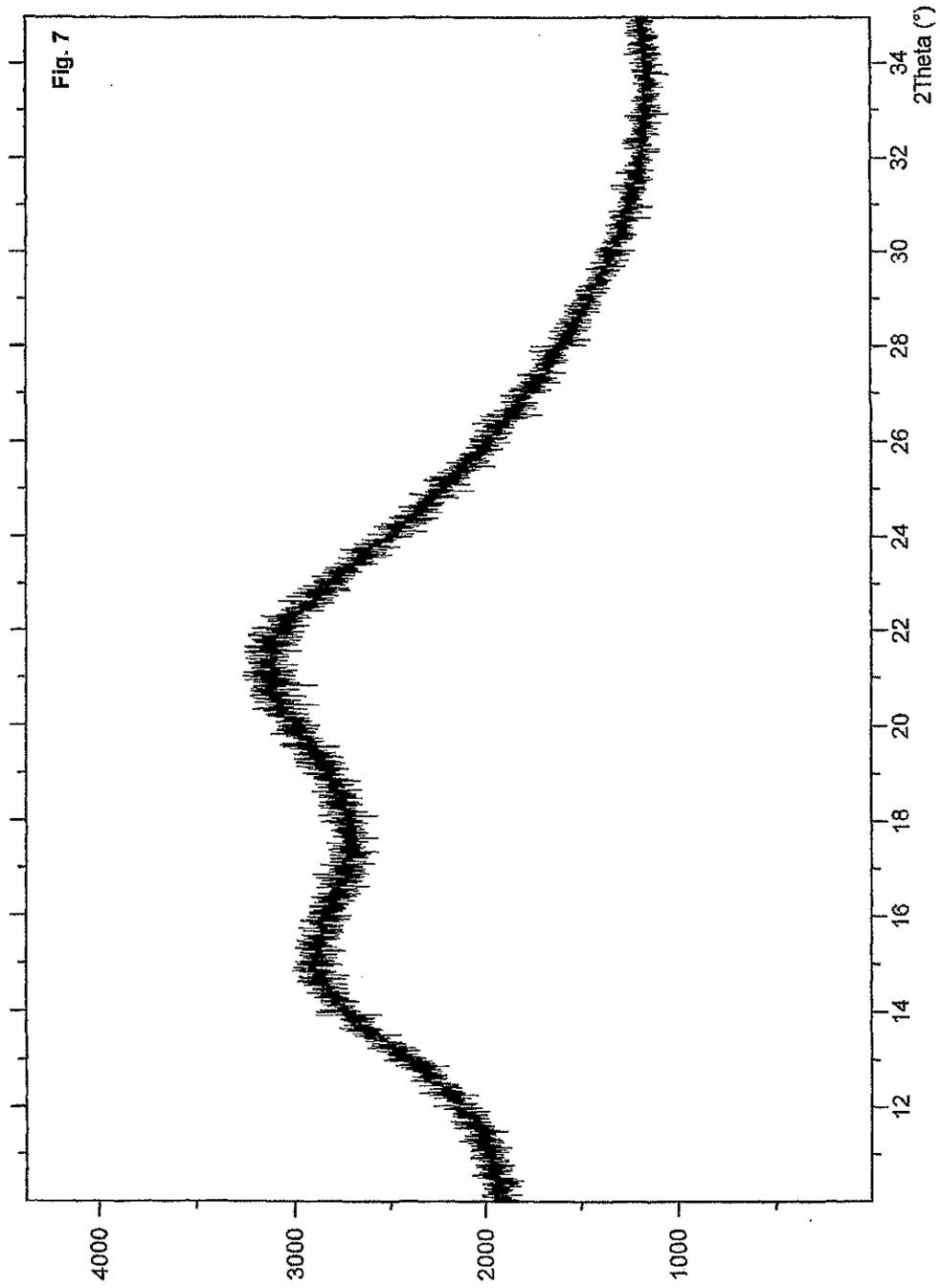
Forma III - Rayos X (Fig. 5)



Forma III - IR (Fig. 6)



Base amorfa de minociclina - Rayos X (Fig. 7)



Base amorfa de minociclina - IR (Fig. 8)

