

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 100**

51 Int. Cl.:

**C07C 231/24** (2006.01)

**C07C 233/43** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2002 E 10178918 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018 EP 2305635**

54 Título: **Tartrato de formoterol, proceso campo de la invención y polimorfo**

30 Prioridad:

**09.11.2001 US 37183**

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

**05.10.2018**

73 Titular/es:

**SUNOVION PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)  
84 Waterford Drive  
Marlborough, MA 01752, US**

72 Inventor/es:

**TANOURY, GERALD J.;  
SENANAYAKE, CHRIS H. y  
KESSLER, DONALD W.**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 685 100 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

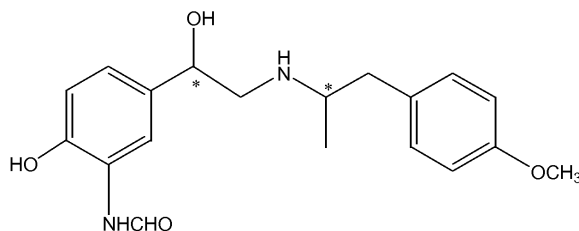
Tartrato de formoterol, proceso campo de la invención y polimorfo

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con un método de preparación de una sal altamente pura de formoterol ópticamente puro y con un polimorfo del mismo.

Base de la invención

Formoterol, cuyo nombre químico es (+/-) N-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2[[2-(p-metoxifenil)-2-propil]amino]etil]fenil]-formamida, es un agonista de adrenoceptor altamente potente y selectivo en  $\beta_2$ , que tiene un efecto broncodilatador de largo plazo, cuando es inhalado. La estructura de formoterol es como se muestra:



10 Formoterol tiene dos centros quirales en la molécula, cada uno de los cuales puede existir en dos configuraciones posibles. Esto da lugar a cuatro combinaciones: (R,R), (S,S), (R,S) y (S,R). (R,R) y (S,S) son imágenes especulares una de otra y por ello son enantiómeros; de modo similar (R,S) y (S,R) son un par enantiomérico. Sin embargo, las imágenes especulares de (R,R) y (S,S) no pueden ser superpuestas sobre (R,S) y (S,R), los cuales son diastereoisómeros. Formoterol está actualmente disponible comercialmente sólo como un diastereoisómero racémico, (R,R) más (S,S) en una relación 1:1, y el nombre genérico formoterol se refiere a esta mezcla enantiomérica. La mezcla racémica que está disponible comercialmente para administración es un dihidrato de la sal de fumarato. El orden de potencia de los isómeros es (R,R) >> (R,S)= (S,R) > (S,S), y el isómero (R,R) es 1000 veces más potente que el isómero (S,S). La administración del isómero (R,R) puro ofrece también una relación terapéutica mejorada. El documento de EEUU 6,268,533 y la solicitud PCT número WO 00/21487 divulgan que la sal L-(+)-tartrato de R,R-formoterol es inesperadamente superior a otras sales de R,R-formoterol, siendo de fácil manipulación, farmacéuticamente inocua y no higroscópica.

25 El comportamiento polimórfico de los fármacos puede ser de importancia crucial en farmacia y farmacología. Los polimorfos son, por definición, cristales de la misma molécula que tienen diferentes propiedades físicas, como un resultado del orden de las moléculas en la red de cristal. Las diferencias en las propiedades físicas exhibidas por los polimorfos afectan parámetros farmacéuticos tales como estabilidad al almacenamiento, compresibilidad y densidad (importante en formulación y manufactura del producto), y tasas de disolución (un factor importante en la determinación de la bio-disponibilidad). Las diferencias en estabilidad pueden ser el resultado de cambios en la reactividad química (por ejemplo oxidación diferencial, tal que una forma de dosificación se decolora más rápidamente cuando comprende un polimorfo que cuando comprende otro polimorfo) o cambios mecánicos (por ejemplo desmoronamiento de comprimidos por almacenamiento, en la medida que un polimorfo favorecido cinéticamente se convierte en un polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (por ejemplo comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a la ruptura a humedad elevada). Como un resultado de diferencias de solubilidad/disolución, en el caso extremo, algunas transiciones polimórficas pueden dar como resultado falta de potencia o, en el otro extremo, toxicidad. Adicionalmente, las propiedades físicas del cristal pueden ser importantes en el procesamiento: por ejemplo, un polimorfo podría tener más posibilidad de formar solvatos o podría ser de difícil filtración y lavado hasta estar libre de impurezas (es decir la forma en la partícula y la distribución de tamaño podrían ser diferentes entre un polimorfo, respecto al otro).

40 Cada compuesto farmacéutico tiene una concentración en sangre terapéutica óptima y una concentración letal. La bio-disponibilidad del compuesto determina la fuerza de dosificación en la formulación del fármaco, necesaria para obtener el nivel ideal en sangre. Si el fármaco puede cristalizar como dos o más polimorfos que difieren en bio-disponibilidad, la dosificación óptima dependerá del polimorfo presente en la formulación. Algunos fármacos muestran un margen estrecho entre la concentración terapéutica y la letal. Por ejemplo, el cloramfenicol-3-palmitato (CAPP), es un antibiótico de amplio espectro conocido por cristalizar en por lo menos tres formas polimórficas y una forma amorfa. La forma más estable, A, es comercializada. La diferencia en bioactividad entre este polimorfo y otra forma B, es un factor de ocho - creando la posibilidad de sobredosificación fatal del compuesto, si es administrado de manera involuntaria como forma B, debido a alteraciones durante el procesamiento y/o almacenamiento. Por ello, agencias regulatorias tales como Food and Drug Administration de

5 los Estados Unidos, han comenzado a colocar estrictos controles sobre el contenido polimórfico del componente activo en formas sólidas de dosificación. En general, para fármacos que existen en formas polimórficas, si van a ser comercializados de otro modo diferente al polimorfo puro, termodinámicamente preferido, la agencia regulatoria requerirá vigilancia lote a lote. Así, se torna importante tanto por razones médicas como comerciales, producir y comercializar el fármaco puro en su polimorfo termodinámicamente más estable, sustancialmente libre de otros polimorfos favorecidos cinéticamente.

10 El documento 6,268,533 de los Estados Unidos divulga que la sal L-(+)-tartrato de R,R-formoterol existe en dos formas polimórficas. Se ha descubierto ahora una tercera forma polimórfica de (R,R)-formoterol L-tartrato. Como un resultado de sus propiedades de solubilidad únicas, este tercer polimorfo suministra una oportunidad para un proceso notablemente mejorado para obtener (R,R)-formoterol L-tartrato altamente puro en su forma polimórfica termodinámicamente más estable.

#### Resumen de la invención

15 En un aspecto, la presente invención se relaciona con un proceso para preparar polimorfo A de L-tartrato de (R,R)-formoterol, que comprende: la conversión de polimorfo B de L-tartrato de (R,R)-formoterol a polimorfo C de L-tartrato de (R,R)-formoterol en un sistema solvente que comprende isopropil alcohol, agua, y por lo menos 13% en peso de tolueno, en el que el sistema solvente es mantenido a 40 °C a 55 °C, y preparación de polimorfo A de L-tartrato de (R,R)-formoterol a partir de polimorfo C de L-tartrato de (R,R)-formoterol a través de cristalización a partir de isopropil alcohol acuoso; en el que polimorfo (A) tiene picos a los grados de difracción con la intensidad mostrada abajo, en un patrón de difracción en polvo de rayos X:

Número de pico	2-Theta	Intensidad
1	8.8	33.1
2	9.3	33.4
3	12.1	58.1
4	12.4	60.6
5	14.2	30.9
6	15.2	87.4
7	15.5	82.8
8	16.8	69.8
9	18.9	39.6
10	19.7	41.1
11	20.8	40.6
12	22.5	38.8
13	23.0	59.9
14	23.7	100.0
15	25.6	55.9
16	26.8	37.2
17	28.6	25.6
18	30.9	37.2
19	36.1	28.0
20	38.1	25.0
21	39.1	22.7
22	41.5	21.3
23	43.3	20.9

20 el polimorfo (B) tiene picos a los grados de difracción con la intensidad mostrada abajo en un patrón de difracción en polvo de rayos X:

## ES 2 685 100 T3

Número de pico	2-Theta	Intensidad
1	6.7	29.8
2	7.7	23.9
3	8.5	76.8
4	9.9	24.1
5	11.6	23.7
6	12.2	35.9
7	13.0	24.8
8	13.7	32.7
9	16.4	32.9
10	17.3	99.1
11	19.4	47.9
12	20.6	100.0
13	22.1	72.8
14	22.7	70.2
15	23.5	29.1
16	23.9	25.0
17	24.5	22.8
18	25.4	35.8
19	25.5	39.8
20	26.3	48.0
21	27.4	25.7
22	28.6	28.6
23	29.5	20.5
24	30.9	20.1
25	33.0	19.5
26	37.2	22.1
27	38.6	20.1
28	40.9	19.7
29	41.7	20.0
30	44.3	20.0

y el polimorfo (C) tiene picos a los grados de difracción con la intensidad mostrada abajo en un patrón de difracción en polvo de rayos X:

Número de pico	2-Theta	Intensidad
1	6.4	100.0
2	9.0	14.4
3	11.1	14.8
4	12.4	13.9

ES 2 685 100 T3

5	12.9	19.7
(Cont.)		
Número de pico	2-Theta	Intensidad
6	13.5	19.5
7	14.0	15.1
8	15.0	19.7
9	15.4	16.9
10	15.7	18.1
11	16.3	12.8
12	17.5	64.9
13	19.4	47.3
14	19.9	44.8
15	21.3	29.3
16	22.3	31.5
17	22.9	35.8
18	24.1	80.0
19	24.7	17.6
20	25.5	11.3
21	26.0	15.6
22	26.8	9.1
23	27.4	8.5
24	28.4	10.8
25	29.0	8.5
26	30.5	8.1
27	32.7	10.9
28	34.2	7.9
29	35.7	9.3
30	36.4	6.6
31	37.3	7.9
32	37.8	9.1
33	39.3	10.0
34	39.6	11.4
35	41.1	5.7
36	42.3	4.7

5 El descubrimiento de polimorfo C y sus propiedades físicas da lugar al proceso de la invención, para la preparación de (R,R)-formoterol L-tartrato altamente puro. En su realización más fundamental, el proceso involucra la cristalización del polimorfo C desde isopropil alcohol acuoso. Esto produce (R,R)-formoterol L-tartrato de una pureza química hasta ahora no obtenible.

El (R,R)-formoterol L-tartrato resultante del proceso de la invención está en la forma de un sólido cristalino que comprende por lo menos 95% del polimorfo de (R,R)-formoterol L-tartrato más estable termodinámicamente (polimorfo A).

El (R,R)-formoterol L-tartrato, predominantemente en la forma polimórfica A es conocido y descrito en el documento de Estados Unidos 6,268,533. Sin embargo, incluso en su estado químicamente más puro, el material descrito en el documento '533 contiene de 0.2 a 1.5% en peso de impurezas químicas, una de las cuales es desformoterol L-tartrato. El (R,R)-formoterol L-tartrato no puede ser purificado para que contenga menos de 0.2% en peso de cualquier impureza, excepto por el proceso de la presente aplicación, empleando el hasta ahora desconocido polimorfo C.

La forma polimórfica A pura puede ser usada en un método para prevenir constricción bronquial o inducir broncodilatación en un mamífero. Puro, en el sentido usado aquí, indica que contiene menos de 5% de otros polimorfos de (R,R)-formoterol L-tartrato, menos de 0.5% de otras impurezas químicas y menos de 2% de otros isómeros ópticos de formoterol.

La forma polimórfica A pura puede ser usada en composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y polimorfo A puro de R,R-formoterol L-(+)-tartrato.

En otro aspecto, la invención se relaciona con un sistema solvente para conversión de polimorfo B de L-tartrato de (R,R)-formoterol a polimorfo C de L-tartrato de (R,R)-formoterol, que comprende polimorfo B de L-tartrato de (R,R)-formoterol, isopropil alcohol, agua, y por lo menos 13 % en peso de tolueno.

#### Breve descripción de los dibujos

Diferentes aspectos de la invención se tornan más fácilmente evidentes mediante referencia a la siguiente descripción, cuando son tomados conjuntamente con los dibujos acompañantes, en los cuales:

FIG. 1 es un espectro IR de R,R-formoterol L-(+)-tartrato, polimorfo B.

FIG. 2 es una señal de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de R,R-formoterol L-(+)-tartrato, polimorfo B.

FIG. 3 es una señal de patrón de difracción en polvo de rayos X (XRDP) de R,R-formoterol L-(+)-tartrato, polimorfo B.

FIG. 4 es un espectro IR de R,R-formoterol L-(+)-tartrato, polimorfo C.

FIG. 5 es una señal de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de R,R-formoterol L-(+)-tartrato, polimorfo C.

FIG. 6 es una señal de patrón de difracción en polvo de rayos X (XRDP) de R,R-formoterol L-(+)-tartrato, polimorfo C.

FIG. 7 es un espectro IR de R,R-formoterol L-(+)-tartrato, polimorfo A.

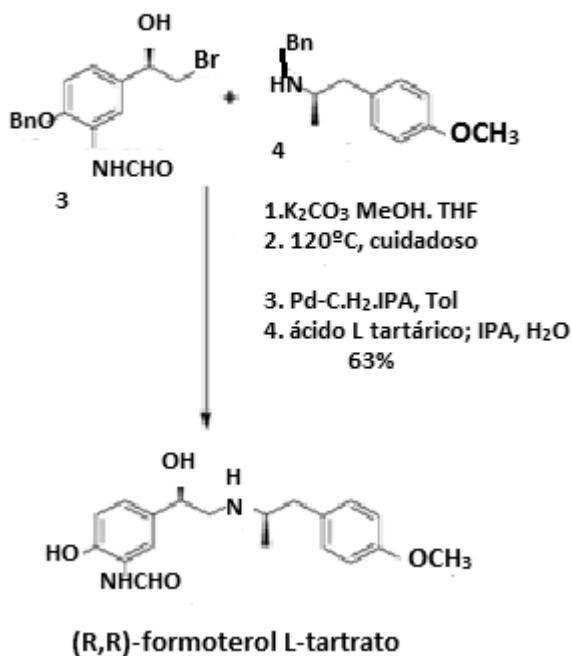
FIG. 8 es una señal de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de R,R-formoterol L-(+)-tartrato, polimorfo A.

FIG. 9 es una señal de patrón de difracción en polvo de rayos X (XRDP) de R,R-formoterol L-(+)-tartrato, polimorfo A.

#### Descripción detallada de la invención

Se han publicado dos reportes describiendo la síntesis de todos los cuatro isómeros de formoterol. En el primer reporte [Murase et al. op. cit.], los isómeros (R,R) y (S,S) fueron obtenidos mediante cristalización diastereoisomérica de formoterol racémico con ácido tartárico. En el segundo reporte [Trofast et al. op. cit.], se acopló óxido de 4-benciloxi-3-nitroestireno racémico con una (R,R)- o (S,S)-N-(1-feniletíl)-N-(1-(p-metoxifenil)-2-propil)amina ópticamente pura, para dar una mezcla diastereoisomérica de precursores de formoterol, los cuales fueron separados entonces mediante HPLC semipreparativa y transformados en los isómeros puros de formoterol. Ambas síntesis sufren largos procedimientos de síntesis y bajo rendimiento total y son imprácticas para producción a gran escala de (R,R)- o (S,S)-formoterol ópticamente puro. Por ejemplo, la referencia Trofast describe la reacción de 4.5 gramos del óxido de estireno con 4.8 gramos de la fenetilamina, para producir 94 miligramos de enantiómero S,S puro. El único método práctico, económico y eficiente para sintetizar formoterol ópticamente puro, es descrito en el documento de Estados Unidos 6,268,533 y la solicitud PCT número WO 00/21487. En el esquema I se delinea la síntesis:

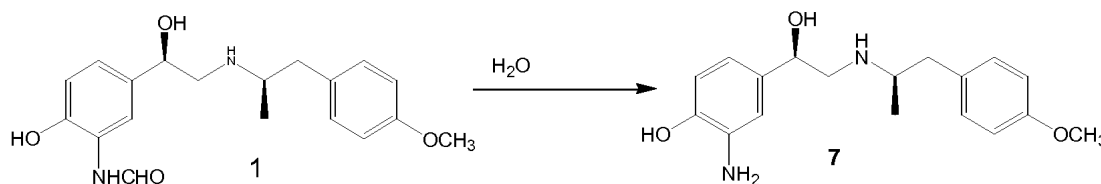
Esquema I



Esta síntesis produce inicialmente el polimorfo favorecido cinéticamente, polimorfo B.

(R,R)-formoterol L-tartrato, en la forma polimórfica B es conocido y descrito en el documento de Estados Unidos 6,268,533.

- 5 A medida que el (R,R)-formoterol L-tartrato se separa en la cristalización inicial de este proceso, está predominantemente en la forma cinéticamente favorecida, polimorfo B. Al polimorfo B se hace referencia en el documento '533, como P2. En forma pura exhibe un pico a aproximadamente 179° C en la calorimetría de barrido diferencial y es soluble en agua a 25° C en la extensión de 26.7 mg/mL. El documento de Estados Unidos 6,268,533 describe la conversión de B a la forma polimórfica A termodinámicamente más estable. Al polimorfo A se refiere el documento '533 como P1. El polimorfo A exhibe un pico a aproximadamente 193° C en la calorimetría de barrido diferencial y es soluble en agua a 25° C en la extensión de 15.4 mg/mL. Sin embargo, a medida que el producto descrito en el documento '533 cristaliza inicialmente, contiene cuatro impurezas químicas identificadas (descritas abajo), y, no importa cuantas veces se realice recristalización del producto, el polimorfo A resultante contiene por lo menos 0.5% de impurezas. En tanto no se desea estar atado a ninguna teoría particular, se conjetura que las condiciones de recristalización pueden dar como resultado la hidrólisis parcial de la formamida hasta la amina:
- 10
- 15

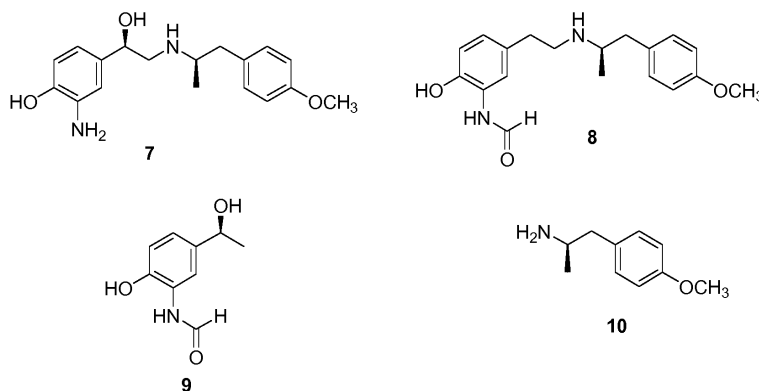


- Cualquiera que sea la razón, el proceso descrito en la literatura no puede ser realizado para producir polimorfo A de L-tartrato de (R,R)-formoterol que contiene menos de 0.5% de impurezas. El enigma de purificación fue ya reconocido en el documento de Estados Unidos 6,268,533, el cual establece "para obtener (R,R) formoterol L-tartrato de la más alta pureza óptica y química, es necesario que no se recristalice P1 [polimorfo A]. P1 es la forma termodinámicamente más estable y es preferida para formulaciones, pero debido a su menor solubilidad, requiere temperaturas más altas y tiempos más prolongados para disolverse en el solvente de recristalización. Como resultado, ocurre alguna degradación y se introducen impurezas en el proceso de recristalización."
- 20

- 25 Se ha hallado ahora una solución al problema de la pureza química. La respuesta radica en la existencia y propiedades de un tercer polimorfo recientemente descubierto, el polimorfo C.

En el desarrollo de un proceso para la producción de (R,R)-formoterol L-tartrato como un ingrediente farmacéutico activo (API), son de gran importancia dos factores: el perfil de impureza y la morfología de cristal del API. Los resultados del trabajo preliminar de desarrollo mostraron que el perfil de impureza del API consistía en las impurezas 7 y 8 cuyas abundancias variaban de 0.2 a 1.5%, y que métodos tradicionales de cristalización no podrían reducir el nivel de 7 por debajo de 0.2%. Este trabajo preliminar también indicó que las condiciones de aislamiento y cristalización dieron tal vez tanto como tres formas polimórficas del API. Los requerimientos para el API necesitaron niveles de 7 y 8 por debajo de 0.2% y, como se explicó anteriormente, el API tenía que estar en la forma de cristal termodinámicamente más estable. La dificultad en el control del nivel de 7 y la naturaleza polimórfica del API requirieron el desarrollo de un proceso para la producción de (R,R)-formoterol L-tartrato para suministrar la pureza requerida y forma apropiada de cristal.

Estudios iniciales caracterizaron el perfil de impureza de productos intermedios aislados y el API en diferentes etapas del proceso. como se muestra en el esquema 1, el producto crudo fue aislado como la sal de tartrato de un proceso de cuatro pasos que contemplaba la formación de epóxido, la apertura de epóxido, la desbencilación, y la formación de sal. Antes de la adición de ácido L-tartárico, la base libre cruda, como una solución homogénea en isopropil alcohol/tolueno, contenía 25-30 % de impurezas totales (HPLC). Después de la adición de una solución acuosa de ácido L-tartárico, se formó una pasta espesa, y el producto cristalino crudo aislado contenía cuatro impurezas 7-10 mayores, totalizando 1% (Tabla 1).



Una hipótesis razonable es que se formó anilina 7 por hidrólisis del grupo formamida de 1, mientras se generó 8 como un resultado de la deshidroxilación, y se formaron compuestos 9 y 10 por hidrogenación de la bromhidrina 3 y amina 4 de partida, respectivamente, reactivos en exceso de los pasos previos de síntesis. Después de la cristalización del sólido crudo desde isopropil alcohol acuoso al 25%, se retiraron las impurezas 9 y 10, el nivel de 8 se redujo de 0.6% a 0.3%, y el nivel de 7 aumentó de 0.1% a 0.2%. El aumento en el nivel de 7 durante la cristalización indicó que la purificación del API tuvo que ser restringida solamente a una recristalización de la torta húmeda cruda. Dado que los pasos precedentes en el proceso habían sido optimizados, una mejora en la pureza del producto final radicaba solamente en una mejora en el aislamiento y cristalización de la torta húmeda y el producto final, respectivamente.

Tabla 1. Perfiles de impureza de producto aislado (R,R)-formoterol L-tartrato \*

Entrada	Aislamiento	1 (A%)	7 (A%)	8 (A%)	9 (A%)	10 (A%)
1	Producto crudo aislado	99.0	0.1	0.6	0.2	0.1
2	Cristalización de crudo aislado	99.4	0.2	0.3	nd	nd

\* Determinado por análisis en HPLC

Después de muchos ensayos se descubrió de manera inesperada que cuando se calentaba a 45-50 °C por 1-5 horas la pasta de producto crudo, como se muestra en la Tabla 2, se retiraban completamente las impurezas 9 y 10, y se reducían los niveles de 7 y 8 a 0.04 y 0.11%, respectivamente. Después de la cristalización del producto crudo purificado que seguía este paso de calentamiento, los niveles de 7 y 8 estuvieron fácilmente dentro de los intervalos requeridos: 0.12% para 7 y 0.05% para 8. Aunque el nivel de 7 subió en 0.08% por recristalización, su bajo nivel inicial permitió que el nivel final cayera por debajo de 0.2%. Los resultados se muestran en la Tabla 2

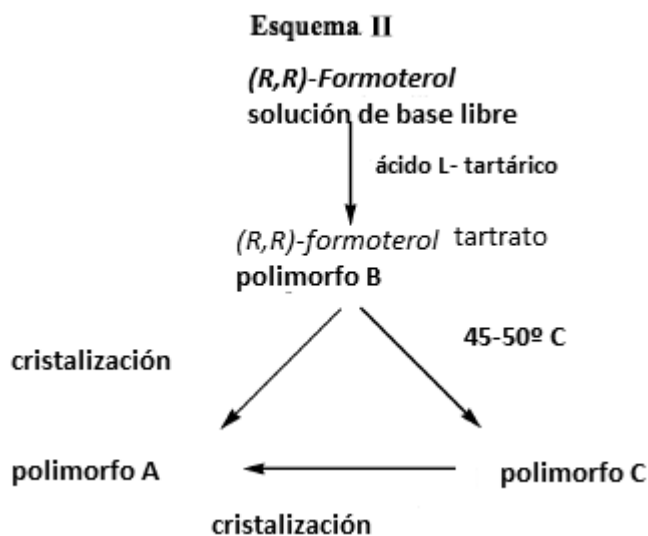


Tabla 2. Perfiles de impureza de producto aislado (R,R)-formoterol L-tartrato \*

Entrada	Aislamiento	1 (A%)	7 (A%)	8 (A%)	9 (A%)	10 (A%)
1	Producto crudo aislado	99.01	0.11	0.64	0.12	0.04
2	Producto crudo aislado purificado	99.85	0.04	0.11	nd	nd
3	Cristalización de crudo aislado	99.83	0.12	0.05	nd	nd

\* Determinado por análisis en HPLC

El espesamiento de la pasta durante el periodo a 45-50° C sugirió que podría haber ocurrido una interconversión de polimorfos, durante la remoción de impurezas. Esto promovió una investigación dentro de las modificaciones polimórficas de (R,R)-formoterol L-tartrato. El examen inicial de la morfología de (R,R)-formoterol L-tartrato identificó tres formas distintas de cristal: formas A, B, y C. Se identificaron los polimorfos en tres etapas del proceso: (1) el sólido crudo cristalino generado después de la adición de ácido L-tartárico a una solución de la base libre cruda (forma B de cristal), (2) el sólido cristalino formado después del calentamiento de la pasta de sólido crudo, para efectuar la remoción de impureza (forma C de cristal), y (3) el sólido cristalino aislado después de cristalización de la torta húmeda cruda desde isopropil alcohol acuoso al 25% (forma A de cristal). Los polimorfos A y B habían sido observados antes, y fueron reportados en el documento de patente de Estados Unidos citado anteriormente. El polimorfo C no había sido observado nunca. Usando el protocolo creado para la remoción de impureza (véase arriba), los tres polimorfos podrían ser generados e interconvertidos de acuerdo con el esquema II, demostrando la concurrencia de la remoción de impureza e interconversión de polimorfos.



La adición de ácido L-tartárico a la solución de reacción generada del protocolo del proceso transversal de cuatro pasos, generó una pasta de (R,R)-formoterol L-tartrato. La filtración de la pasta, seguida por el enjuague con isopropil alcohol del sólido blanco aislado, dio el sólido cristalino con diferencia morfológica (R,R)-formoterol L-tartrato/forma B. La figura 1 muestra el espectro IR (pella de KBr), la señal de DSC, y el espectro de patrón de rayos X para el polvo, para el sólido cristalino. El rasgo más distintivo del espectro IR es el patrón de absorbanza a 2400-3600 cm<sup>-1</sup>, especialmente el patrón de triplete centrado en 3400 cm<sup>-1</sup>. En la señal de DSC, la agudeza del pico endotérmico a 177 °C es particularmente notable, y en el espectro de difracción de rayos X en el polvo, tres singletes agudos y un doblete son los rasgos principales del patrón. El sólido aislado en esta etapa en el proceso suministró un sólido blanco cristalino estable, que podría ser almacenado por largos periodos (meses) sin descomposición.

Cuando se calentó a 45-50 °C por 1-5 horas la pasta resultante del protocolo de proceso transversal, antes de la filtración, la pasta mostró espesamiento. Después de enfriar a temperatura ambiente y filtrar, se aisló un sólido cristalino blanco, polimorfo C. La figura 2 muestra el espectro IR (pella de KBr), la señal de DSC trace, y el espectro de patrón de rayos X del polvo para este sólido cristalino. Una comparación de estos datos con los datos presentados en la figura 1 indica claramente que este sólido tiene una única forma polimórfica. En el espectro IR, el patrón más fácilmente notable está en la región 2200-3800 cm<sup>-1</sup>. Los picos agudos en aproximadamente 3500 y 3350 cm<sup>-1</sup> son característicos de esta forma polimórfica y contrastan agudamente con el patrón de triplete

mostrado en la figura 1. Adicionalmente, dos transiciones muy débiles en 155 y 167 °C en la señal de DSC contrastan con el pico agudo en 177 °C mostrado en la figura 1. El espectro de difracción de rayos X del polvo prueba definitivamente que este sólido cristalino es morfológicamente único cuando se le compara con el polimorfo B. El patrón se caracteriza por tres singletes agudos y un doblete, pero los desplazamientos de estos picos son claramente diferentes de aquellos obtenidos para la forma B. La conversión de la forma B a la forma C fue efectuada calentando la pasta (en la mezcla de isopropil alcohol, agua y tolueno) a 45-50 °C y manteniéndola a aquella temperatura.

Se estudió la dependencia del proceso respecto al sistema solvente. La generación del producto crudo en forma B de cristal ocurrió por adición de una solución acuosa de ácido L-tartárico a una solución de la base libre en una mezcla 3.7:1(p/p) de isopropil alcohol:tolueno. Después de la adición de ácido tartárico, la pasta resultante consistía en un 17 % en peso de mezcla de (R,R)-formoterol tartrato/forma B en una mezcla solvente 3.7:1.0:2.0 (p/p/p) de isopropil alcohol:tolueno:agua. La conversión de la forma B a la forma C fue efectuada en esta mezcla solvente. El sólido crudo aislado en forma B de cristal fue suspendido en una mezcla 1.8:1 p/p de isopropil alcohol:agua a una concentración de 17 % en peso, calentado a 45-50 °C, y la conversión a la forma C y los niveles de impureza fueron vigilados como una función de la cantidad de tolueno en la mezcla solvente (Tabla 3). Cuando se calentó la pasta a 45-50 °C por un periodo extendido, no se observó conversión de polimorfo, ni se efectuó una remoción de impurezas, cuando la cantidad de tolueno en solución era 9 % en peso o menor (entradas 1-3). Sin embargo, cuando el nivel de tolueno fue elevado a 13 % en peso, se observó la remoción de impurezas (entrada 4). El análisis posterior de esta muestra mostró que también ocurrió la conversión a la forma C de cristal. Se observaron los mismos resultados cuando el nivel de tolueno fue elevado a 15 % en peso (entrada 5). Los datos muestran que fue necesario 13 % en peso o más de tolueno en la mezcla solvente, para causar la remoción de impurezas y la interconversión de polimorfo. No se estableció un límite superior, pero consideraciones prácticas sugieren que, mientras podría lograrse la conversión y purificación con hasta 75% de tolueno, cantidades por encima de 15% añadirían al coste del solvente y a los problemas de disposición, sin suministrar una ventaja concomitante.

Tabla 3. Remoción de impureza de (R,R)-FmTA crudo 45 °C en IPA/agua 70:30 p/p.\*

Entrada	Tolueno (% en peso)	Temp (°C)	Tiempo (h)	(R,R)-FmTA <sup>1</sup> (A%)	7 <sup>1</sup> (A%)	8 <sup>1</sup> (A%)
1†	1	44.3	20	99.24	0.04	0.73
2†	5	44.3	21	99.21	0.05	0.73
3†	9	44.1	22	99.21	0.06	0.72
4	13	45.1	24	99.82	0.04	0.10
5	15	45.2	26	99.77	0.00	0.14

\* Concentración de FmTA: 17 % en peso, inicialmente forma B de cristal. Determinada por HPLC.

† Ejemplos de comparación

La cristalización de polimorfo B o polimorfo C desde isopropil alcohol acuoso generó el mismo sólido morfológicamente distinto, polimorfo A. La disolución de cualquier sólido crudo en isopropil alcohol acuoso a temperaturas elevadas, seguida por enfriamiento a 0-5 °C dio el sólido cristalizado. El espectro IR, señal de DSC, y patrón de difracción de rayos X del polvo, son mostrados en la figura 3. El espectro IR se caracteriza por el singlete amplio a 3420 cm<sup>-1</sup> que contiene dos hombros, el singlete a 3115 cm<sup>-1</sup>, y la naturaleza amplia de las absorbancias en el intervalo 2300 - 3500 cm<sup>-1</sup>. La DSC muestra una transición endotérmica fuerte, aguda a 192 °C, y el espectro de difracción de rayos X del polvo contiene un patrón único. Así, B puede ser convertido en A bien sea directamente (mediante un proceso ya descrito en el documento US 6,268,533) o B puede ser convertido en A vía C mediante el proceso recientemente descubierto. Ambos procesos producen el mismo polimorfo individual de (R,R)-formoterol L-tartrato, no contaminado con otras formas polimórficas, pero sólo el nuevo proceso produce el polimorfo de (R,R)-formoterol L-tartrato individual termodinámicamente más estable, en pureza química mayor a 99.5%.

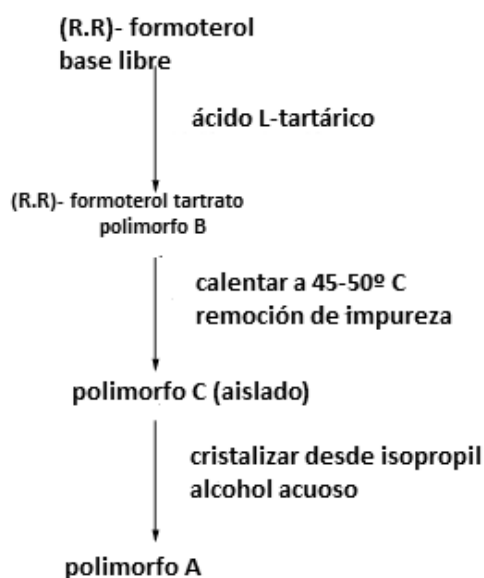
El proceso optimizado usa una manipulación controlada de los polimorfos de (R,R)-formoterol L-tartrato, como el método para suministrar el API con <0.2% de cualquier impureza individual y en la forma A de cristal termodinámicamente más estable.

Se hicieron estudios de disolución sobre cada polimorfo. Se agitó con calentamiento una pasta al 17 % en peso del respectivo sólido en isopropil alcohol acuoso al 50%, y se registró la temperatura de disolución. El experimento mostró que ambas formas B y C de cristal, disolvieron entre 49-52 °C y la forma A disolvió entre 65-70 °C. Se estudiaron también solubilidad e hidrólisis en mezclas de isopropil alcohol/agua. Las ratas de disolución e hidrólisis

son proporcionales a la temperatura y contenido de agua, como se esperaba. Por ello, un proceso exitoso de cristalización requiere condiciones que permitan la disolución rápida y mínima hidrólisis a la temperatura más baja y contenido de agua más bajo posibles. Los parámetros de proceso compiten porque mayores concentraciones de agua permiten una menor temperatura de disolución, pero causan una mayor tasa de hidrólisis, y menores concentraciones de agua permiten una menor tasa de hidrólisis pero requieren una mayor temperatura para la disolución. Una solución a esta paradoja es hallada en la solubilidad diferencial de los tres polimorfos.

Las formas B y C de cristal se disuelven en isopropil alcohol acuoso a una temperatura menor que la forma A, la forma C puede ser generada en mayor pureza que la forma B, y la forma A es la forma de cristal más estable, de los tres polimorfos. Tomando en consideración estos factores, se ha desarrollado un proceso optimizado de cristalización (esquema III): (1) formación de una pasta de polimorfo B crudo por adición de ácido L-tartárico a una solución de la base libre, (2) conversión *in-situ* de la forma B a la forma C altamente pura, (3) aislamiento de polimorfo C crudo, (4) disolución de la forma C en isopropil alcohol acuoso al 50% (50-55 °C), (5) inoculación inmediata de la solución con cristales de forma A (insoluble a 55 °C en isopropil alcohol acuoso al 50%), (6) adición de isopropil alcohol para reducir el contenido de agua a 25% y efectuar un enfriamiento rápido de la mezcla a 40-45 °C, y (7) enfriamiento y aislamiento del API, polimorfo A. La implementación de este proceso suministra de manera reproducible polimorfo C con el nivel de cualquier impureza individual de <0.1%. Aunque el nivel de 7 aumenta durante la cristalización final (hidrólisis), el proceso suministra el API con 7 <0.2% de 7 y <0.1% de 8.

### Esquema III



Un procedimiento experimental detallado para los procesos de conversión/purificación *in-situ* de polimorfo y cristalización, es como sigue: a 460 g de una solución de la base libre de (R,R)-formoterol crudo en una solución 3.63:1 (p/p) de isopropil alcohol/tolueno (aproximadamente 164g de base libre de (R,R)-formoterol /L de solución) se añadió una solución de 40.8g de ácido L tartárico en 237g de agua. Se agitó la solución por 2h, durante las cuales se formó una pasta ((R,R)-FmTA forma B de cristal). Se calentó la mezcla a 45-50 °C hasta que el nivel de 8 estuvo por debajo de 0.15 % de A en el sólido (2-3 horas). Ocurrió un espesamiento concomitante de la pasta (conversión de la forma B de cristal a la forma C de cristal). Se enfrió la mezcla a 22 ° C, y se aisló el sólido mediante filtración y se secó para dar 109g de producto crudo (rendimiento de 77%).

Al producto crudo se añadieron 214g de isopropil alcohol y 272g de agua. Se calentó la pasta resultante hasta que ocurrió la disolución (50-55 °C). Se inoculó la solución con 1.1g de cristales de polimorfo A (1%), seguido por 545g de isopropil alcohol para dar una mezcla solvente de isopropil alcohol acuoso 25% (v/v). Se enfrió inmediatamente la solución a 40-45 °C. Se agitó la solución por 30 min a 40-45 °C, se enfrió a 0 °C, y se agitó por 2 horas. Se filtró la pasta para dar 93 g (rendimiento de 85%) del API como un sólido blanco.

**REIVINDICACIONES**

1. Un proceso para preparar polimorfo A de L-tartrato de (R,R)-formoterol, que comprende: conversión de polimorfo B de L-tartrato de (R,R)-formoterol a polimorfo C de L-tartrato de (R,R)-formoterol en un sistema solvente que comprende isopropil alcohol, agua, y por lo menos 13% en peso de tolueno, en el que el sistema solvente es mantenido a 40°C a 55°C, y preparación de polimorfo A de L-tartrato de (R,R)-formoterol a partir de polimorfo C de L-tartrato de (R,R)-formoterol, a través de cristalización desde isopropil alcohol acuoso; en el que el polimorfo (A) tiene picos a los grados de difracción con la intensidad mostrada abajo en un patrón de difracción de rayos X del polvo:

Número de pico	2-Theta	Intensidad
1	8.8	33.1
2	9.3	33.4
3	12.1	58.1
4	12.4	60.6
5	14.2	30.9
6	15.2	87.4
7	15.5	82.8
8	16.8	69.8
9	18.9	39.6
10	19.7	41.1
11	20.8	40.6
12	22.5	38.8
13	23.0	59.9
14	23.7	100.0
15	25.6	55.9
16	26.8	37.2
17	28.6	25.6
18	30.9	37.2
19	36.1	28.0
20	38.1	25.0
21	39.1	22.7
22	41.5	21.3
23	43.3	20.9

- 10 El polimorfo (B) tiene picos a los grados de difracción con la intensidad mostrada abajo en un patrón de difracción de rayos X del polvo:

Número de pico	2-Theta	Intensidad
1	6.7	29.8
2	7.7	23.9
3	8.5	76.8
4	9.9	24.1
5	11.6	23.7
6	12.2	35.9

## ES 2 685 100 T3

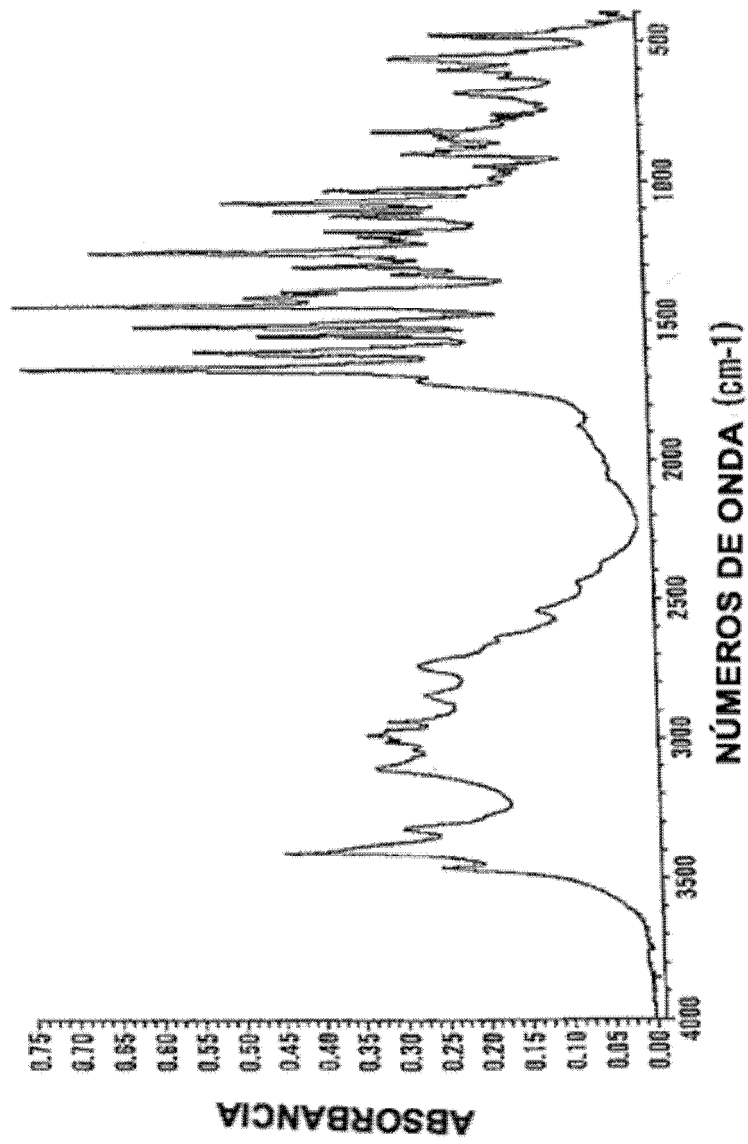
(Cont.)		
Número de pico	2-Theta	Intensidad
7	13.0	24.8
8	13.7	32.7
9	16.4	32.9
10	17.3	99.1
11	19.4	47.9
12	20.6	100.0
13	22.1	72.8
14	22.7	70.2
15	23.5	29.1
16	23.9	25.0
17	24.5	22.8
18	25.4	35.8
19	25.5	39.8
20	26.3	48.0
21	27.4	25.7
22	28.6	28.6
23	29.5	20.5
24	30.9	20.1
25	33.0	19.5
26	37.2	22.1
27	38.6	20.1
28	40.9	19.7
29	41.7	20.0
30	44.3	20.0

y el polimorfo (C) tiene picos a los grados de difracción con la intensidad mostrada abajo en un patrón de difracción de rayos X del polvo:

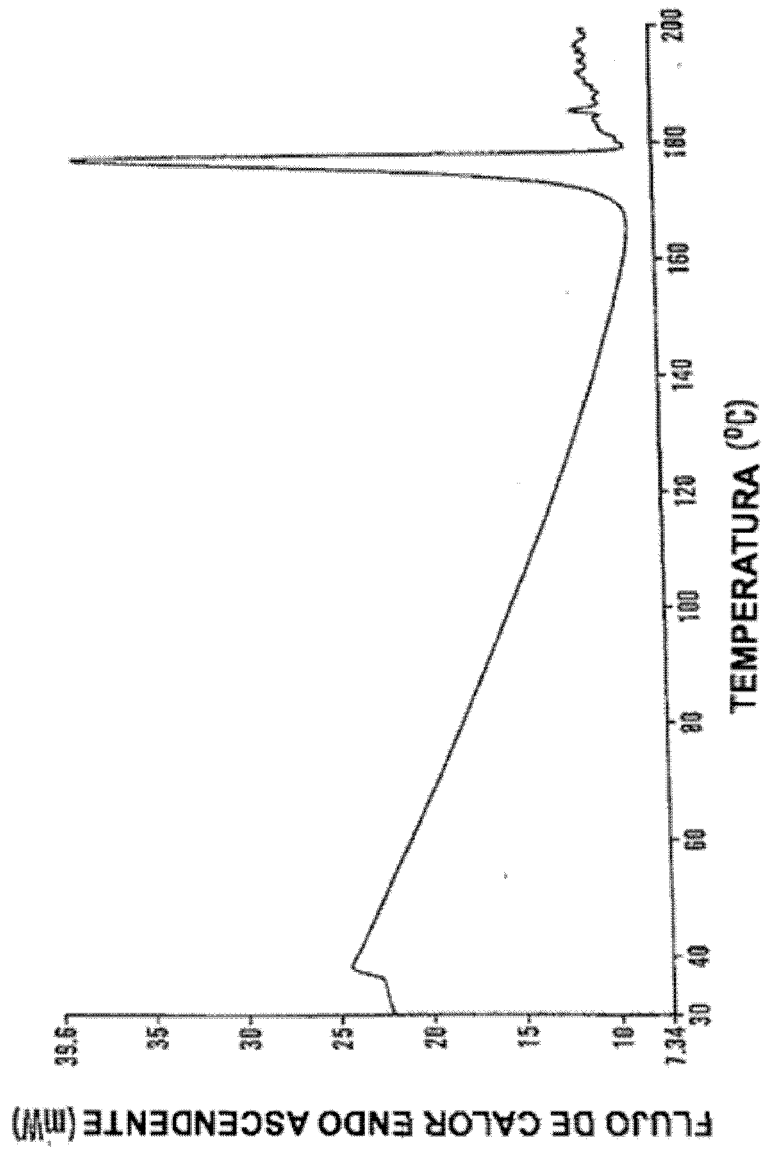
Número de pico	2-Theta	Intensidad
1	6.4	100.0
2	9.0	14.4
3	11.1	14.8
4	12.4	13.9
5	12.9	19.7
6	13.5	19.5
7	14.0	15.1
8	15.0	19.7
9	15.4	16.9
10	15.7	18.1

(Cont.)		
Número de pico	2-Theta	Intensidad
11	16.3	12.8
12	17.5	64.9
13	19.4	47.3
14	19.9	44.8
15	21.3	29.3
16	22.3	31.5
17	22.9	35.8
18	24.1	80.0
19	24.7	17.6
20	25.5	11.3
21	26.0	15.6
22	26.8	9.1
23	27.4	8.5
24	28.4	10.8
25	29.0	8.5
26	30.5	8.1
27	32.7	10.9
28	34.2	7.9
29	35.7	9.3
30	36.4	6.6
31	37.3	7.9
32	37.8	9.1
33	39.3	10.0
34	39.6	11.4
35	41.1	5.7
36	42.3	4.7.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que tolueno está presente en el sistema solvente en hasta 75 % en peso.
- 5 3. Un sistema solvente para conversión de polimorfo B de L-tartrato de (R,R)-formoterol a polimorfo C de L-tartrato de (R,R)-formoterol, que comprende polimorfo B de L-tartrato de (R,R)-formoterol, isopropil alcohol, agua, y por lo menos 13 % en peso de tolueno.
4. Un sistema solvente de acuerdo con la reivindicación 3, en el que tolueno está presente en el sistema solvente en hasta 75 % en peso.
- 10 5. Un sistema solvente de acuerdo con las reivindicaciones 3 o 4, en el que el sistema solvente es una mezcla 3.7:1.0:2.0 (p/p/p) de isopropil alcohol:tolueno:agua en la que el polimorfo B de L-tartrato de (R,R)-formoterol está presente en 17 % en peso del sistema.

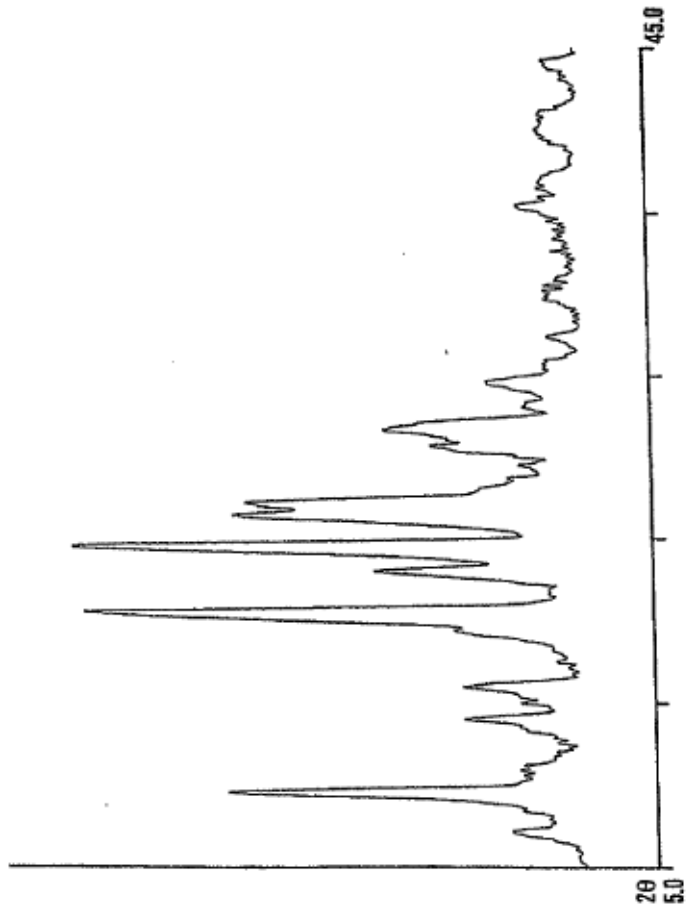


**FIG. 1**

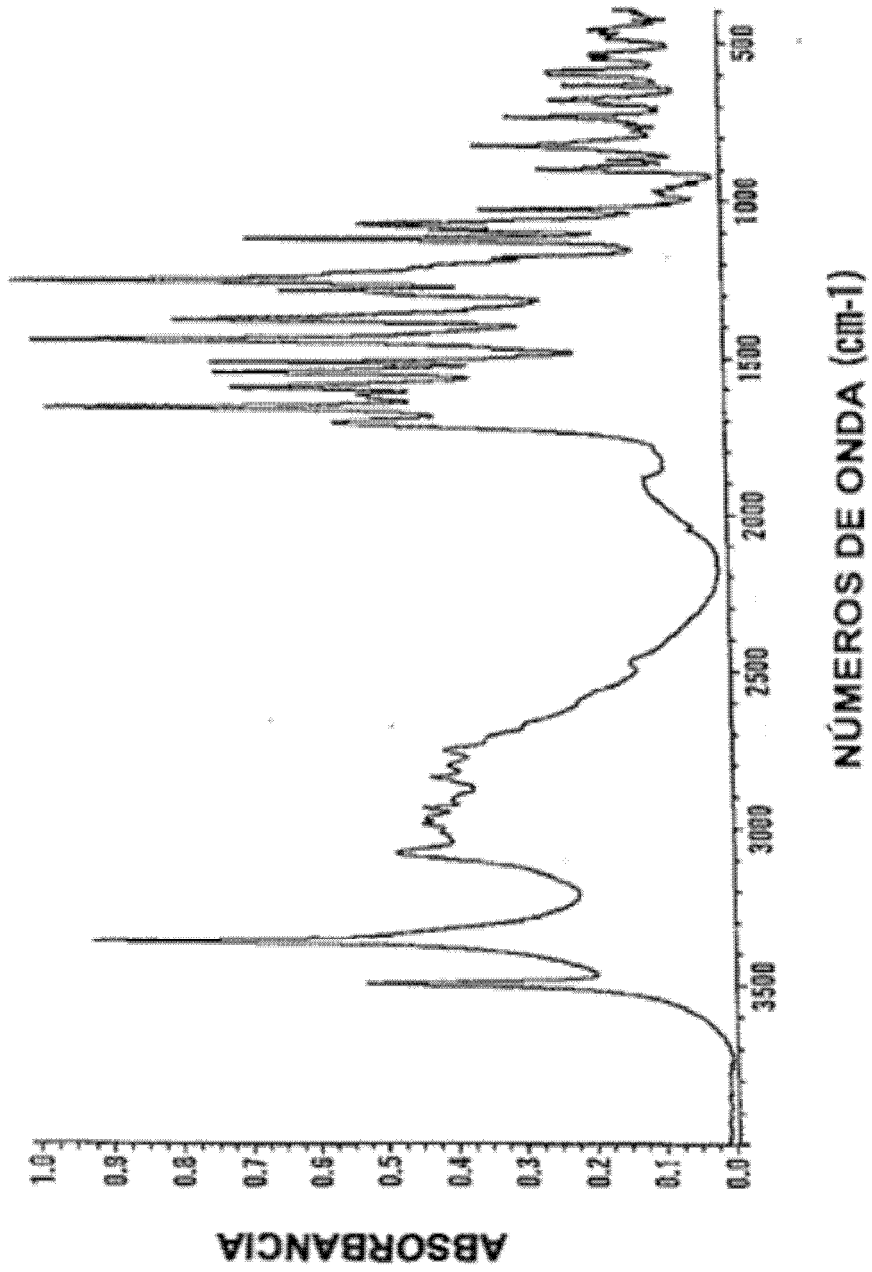


**FIG. 2**

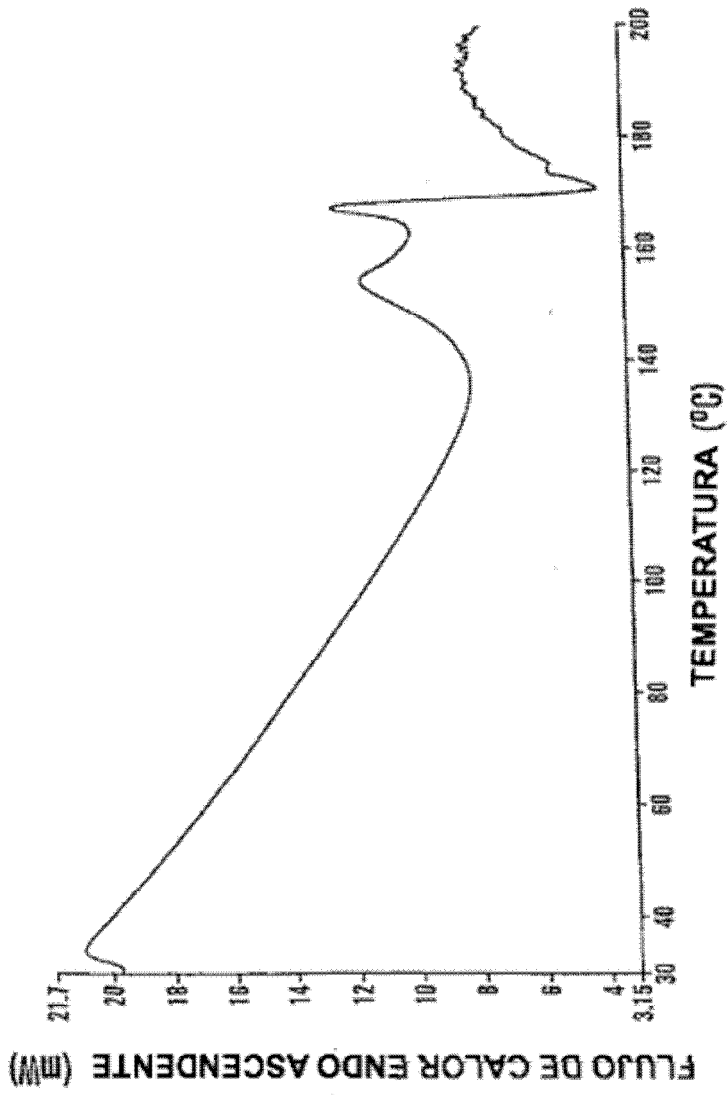




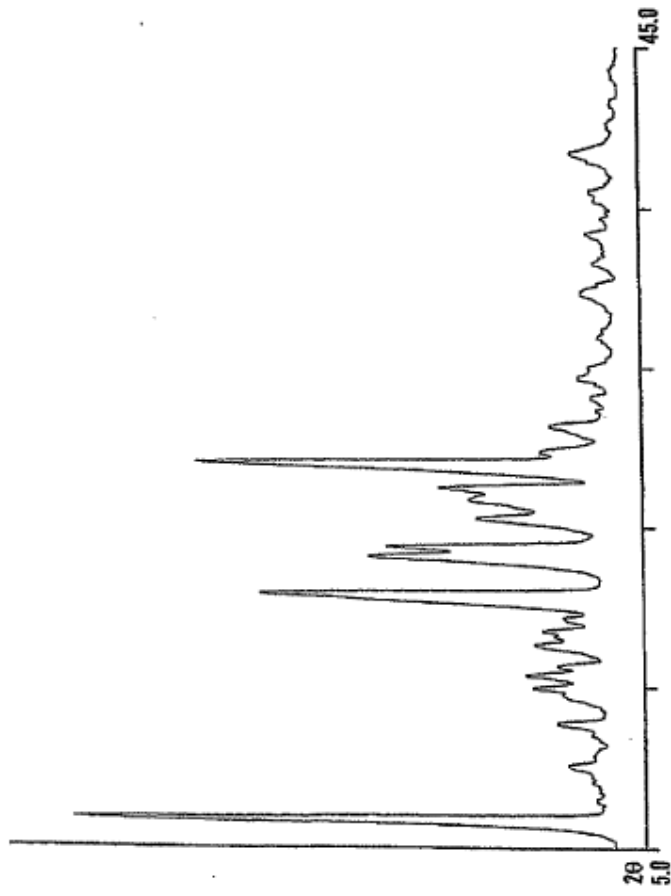
**FIG. 3**



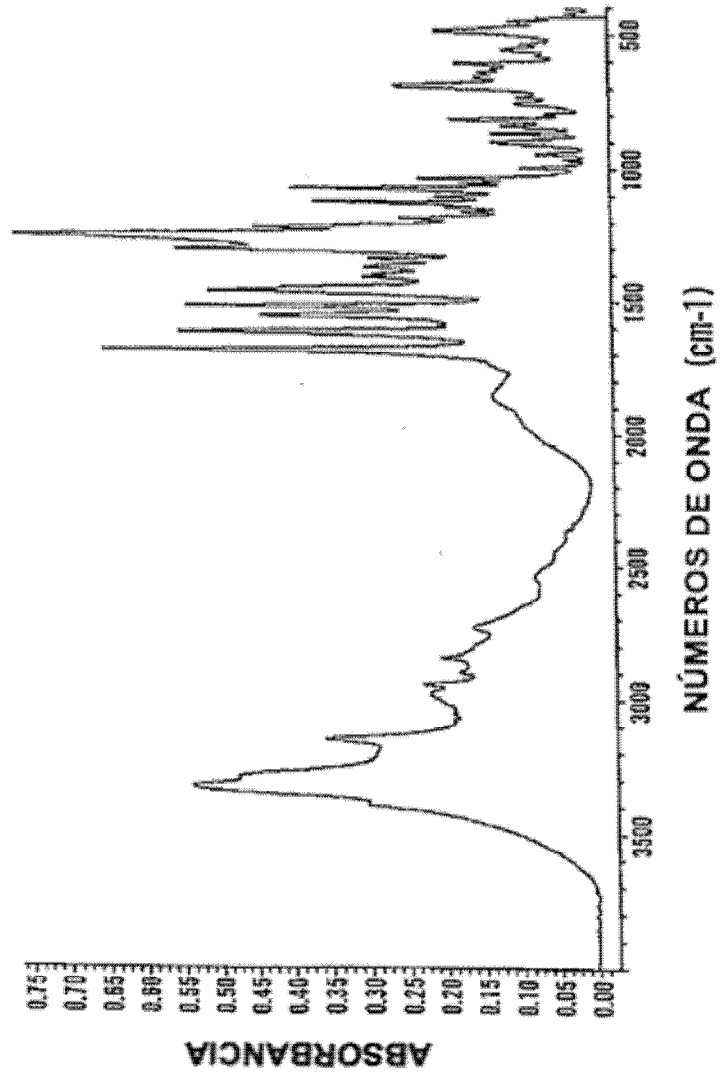
**FIG. 4**



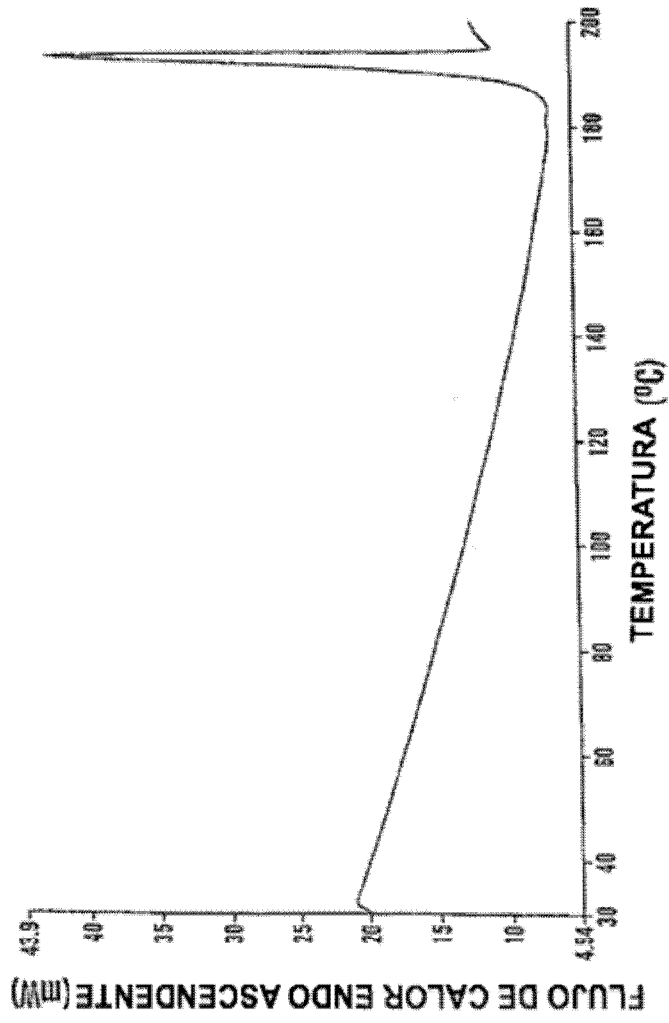
**FIG. 5**



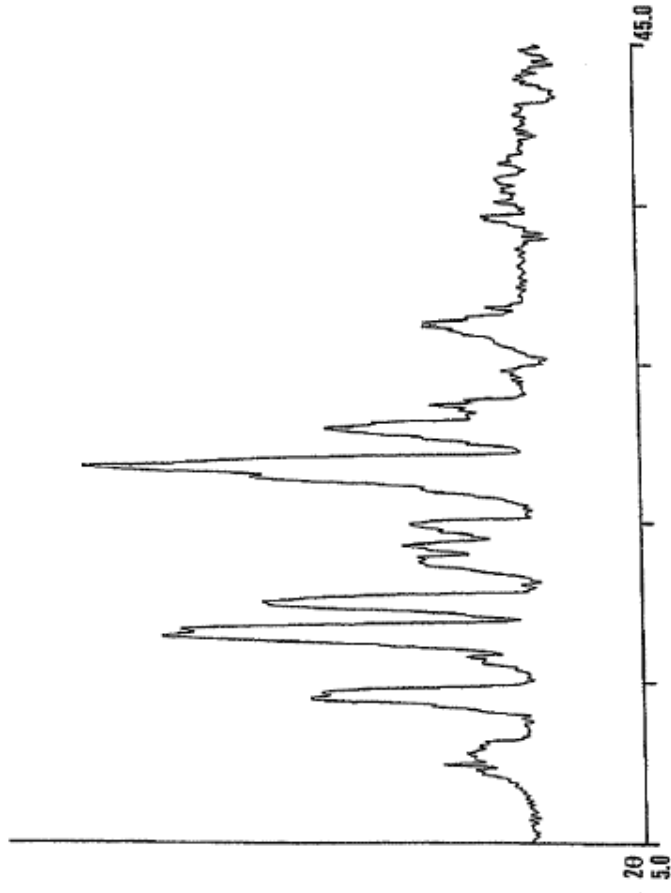
**FIG. 6**



**FIG. 7**



**FIG. 8**



**FIG. 9**