

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 675**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 31/575 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.07.2016 PCT/IB2016/001035**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.01.2017 WO17013485**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2016 E 16754316 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 3324942**

54 Título: **Proceso no mecánico para la micronización de digoxina**

30 Prioridad:

23.07.2015 EP 15178009

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

10.06.2020

73 Titular/es:

**MEHTA, RAMAN (100.0%)
Flat 29F Tower 3 The Harbour Side, 1 Austin
Road West, Tsim Sha Tsui
Kowloon, CN**

72 Inventor/es:

MEHTA, RAMAN

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 765 675 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

Proceso no mecánico para la micronización de digoxina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo de los fármacos micronizados. Se describe un nuevo método para la obtención de digoxina en forma micronizada, dando como resultado polvo altamente homogéneo, que cumple con los requisitos reglamentarios actuales para la digoxina y se caracteriza por una estabilidad potenciada del principio activo.

Antecedentes de la invención

La digoxina es un glucósido cardioactivo presente de forma natural en las hojas de *Digitalis purpurea* y *Digitalis lanata lanata* (dedalera). Estas plantas se conocen y se usan desde hace mucho tiempo en medicina tradicional, datándose las primeras publicaciones escritas de su uso a finales del siglo XVIII. Posteriormente el glucósido activo se aisló, se caracterizó y se usó como principio activo en una diversidad de medicamentos. En la actualidad, a pesar del aumento de los fármacos sintéticos y semisintéticos, la digoxina sigue siendo un principio terapéutico fundamental, citándose en la Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.

La digoxina tiene un efecto tónico general en el músculo cardíaco aumentando su fuerza de contracción y su tono. Se usa en terapia en el tratamiento de diversas cardiopatías, en particular, la fibrilación auricular y el aleteo auricular: ralentizando la conducción en el nodo AV y aumentando su período refractario, la digoxina puede reducir la frecuencia ventricular. La digoxina se usa también en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes que no responden al tratamiento con diurético e inhibidor de la ECA.

La digoxina se administra preferentemente por vía oral. Tiene una ventana terapéutica estrecha y, por estas razones, el control de su liberación es de gran importancia. De hecho, una liberación muy rápida puede dar como resultado niveles plasmáticos excesivamente altos y, por tanto, una serie de efectos secundarios; si la liberación es demasiado lenta, se produce una absorción incompleta y no se obtiene ningún efecto terapéutico.

Muchas publicaciones de la bibliografía y patentes desvelan composiciones de digoxina con excipientes para la liberación gradual y controlada, por lo que es compatible con los criterios farmacéuticos requeridos (por ejemplo, la Farmacopea de los Estados Unidos establece una memoria descriptiva para la digoxina que requiere que se libere al menos el 85 % de la digoxina en 60 min).

Un parámetro importante responsable de la solubilidad e, indirectamente, de la biodisponibilidad de la digoxina, es el tamaño de partícula del fármaco. En particular, sustancias como la digoxina, que son poco solubles en el entorno acuoso, podrían beneficiarse de una reducción del tamaño de partícula y el consiguiente aumento de la superficie específica; estas interrelaciones se resumen en la siguiente ecuación, donde dM/dt es la velocidad de disolución, A es el área de superficie específica de la partícula de fármaco, D el coeficiente de difusión, h el espesor de la capa de difusión, C_s la solubilidad de saturación y C_t la concentración de fármaco en el momento t .

$$\frac{dM}{dt} = \frac{AD(C_s - C_t)}{h}$$

Se observará que, puesto que el área superficial aumenta con el tamaño de partícula decreciente, puede conseguirse una mayor velocidad de disolución a través de la reducción del tamaño de partícula del fármaco.

En el caso de la digoxina, se aprecia en particular una micronización a un tamaño de partícula por debajo de 50 micrómetros, puesto que permite procesarla fácilmente en formulaciones con un tiempo de entrega compatible con los criterios farmacéuticos referidos anteriormente para la digoxina; un ejemplo de la misma se desvela en el documento US2004/0048809.

En tecnología farmacéutica, puede conseguirse una reducción del tamaño de partícula a través de procesos de micronización. Estos son, normalmente, procesos mecánicos, realizados en condiciones secas, por los que una materia prima de tamaño grande experimenta un tratamiento mecánico de alto impacto, por ejemplo, a través de molienda, trituración, etc; estas técnicas se basan en la fricción para reducir el tamaño de partícula. Sin embargo, los procesos convencionales de micronización no son totalmente satisfactorios, especialmente cuando se usan con principios muy activos que requieren un perfil de micronización preciso: en particular, el grado de homogeneidad en el tamaño de partícula puede variar con respecto a diferentes lotes de fármaco y esto se refleja en variaciones no deseadas en la biodisponibilidad y la actividad. Además, la digoxina es muy lábil a los tratamientos mecánicos: ocasionalmente se notificó que éstos provocan la formación de productos de degradación, que se hacen evidentes mediante un cambio de color del polvo después de la micronización; la degradación parcial de la digoxina, es responsable adicionalmente de una reducción no deseada de la actividad y/o de la toxicidad debida a productos de degradación. La Patente US 5 062 959 desvela un proceso para obtener la digoxina en forma de un producto sólido,

a través de precipitación en una solución concentrada de digoxina purificada en metanol/cloroformo.

Un primer objeto de la presente invención es desarrollar un proceso nuevo, no mecánico, de micronización de digoxina. Otro objetivo es poner a disposición un nuevo proceso para obtener digoxina en una forma micronizada y altamente homogénea. Otro objetivo es poner a disposición un nuevo proceso de micronización para la digoxina, que tenga un impacto bajo en las características químicas/físicas de este principio activo. Otro objetivo es obtener una forma de digoxina que, una vez formulada para la administración oral, cumpla con los criterios de liberación actuales para la digoxina, sin exponerse a la degradación. Un objetivo adicional es obtener una forma estabilizada de digoxina micronizada. Un objeto adicional es obtener una digoxina micronizada que sea altamente pura (es decir, exenta o sustancialmente exenta) de productos de degradación de digoxina. Estos y otros objetivos se obtienen mediante la invención que se describe a continuación.

Sumario de la invención

La presente invención desvela un proceso nuevo, no mecánico, de micronización, como se define en la reivindicación 1. El proceso es capaz de reducir el tamaño de partícula de la digoxina de un nivel habitual a un intervalo micrométrico seleccionado. La micronización se obtiene a través de un tratamiento específico, que se realiza en una solución de digoxina purificada y concentrada en un disolvente orgánico. La solución de digoxina purificada y concentrada puede obtenerse a través de una secuencia de tratamientos con disolventes; a continuación, después de alcanzar la concentración requerida, la solución se concentra adicionalmente, obteniendo la precipitación de la digoxina; a la mezcla de reacción se le añade a continuación metanol con agitación durante un tiempo adecuado. El precipitado recuperado consiste en una digoxina con un tamaño de partícula comprendido entre 20 y 30 micrómetros para al menos el 90 % en peso de las partículas obtenidas, y está exento de productos de degradación.

Descripción detallada de la invención

En la expresión "solución de digoxina concentrada y purificada", el término "concentrada" significa una concentración de digoxina de entre 50 y 200 g/l, preferentemente 70-150 g/l, más preferentemente 100-120 g/l.

En la expresión "solución de digoxina concentrada y purificada", el término "purificada" significa una digoxina con una pureza del 90,0-99,9 %, preferentemente del 95,0-99,9 %, más preferentemente de entre el 98,0 y el 99,9 % (calculada sobre la digoxina en forma seca).

Un procedimiento preferido, aunque no limitante, para obtener la solución de digoxina purificada y concentrada adecuada para el presente procedimiento es el siguiente.

a) Se solubiliza digoxina en bruto, como está normalmente disponible mediante métodos industriales conocidos, con un disolvente hidroalcohólico (preferentemente butanol:agua) en presencia de una base (preferentemente carbonato de sodio), seguido de calentamiento durante un tiempo adecuado (preferentemente al menos 90 °C durante 5-15 horas). Después, la solución se enfría (normalmente a 5-15 °C durante 5-15 horas). El precipitado se filtra y se seca.

b) El precipitado obtenido en a) se disuelve en una mezcla de disolventes orgánicos (preferentemente metanol:cloruro de metileno), después se vuelve a precipitar mediante adición de agua con agitación (preferentemente a 15-25 °C durante 3-7 horas); el precipitado se filtra y se seca.

c) El precipitado obtenido en b) se disuelve en una mezcla de disolventes orgánicos, que es una mezcla de un disolvente clorado con un alcohol (preferentemente metanol:cloruro de metileno), a la que se le añade carbón y se filtra; la solución filtrada se hace pasar a través de uno o más lechos de alúmina y después se concentra, obteniendo una solución purificada y concentrada de digoxina. Esta solución tiene una concentración comprendida entre 50 y 200 g/l, preferentemente 70-150 g/l.

De acuerdo con la presente invención, la solución de digoxina purificada y concentrada se concentra adicionalmente hasta la precipitación completa del producto (es decir, hasta que no se observe precipitación adicional). La concentración se obtiene adecuadamente al vacío, a temperatura ambiente y en condiciones de agitación; una vez que la precipitación está completa, a la solución se le añade metanol (preferentemente 1-2 volúmenes, más preferentemente 1,5 volúmenes por volumen de dicha solución concentrada adicionalmente) y se agita a temperatura ambiente durante un período de 1-6 horas, preferentemente 2-5 horas, más preferentemente 3-4 horas; después, el precipitado se filtra, se lava con un disolvente polar, preferentemente acetona, y se seca. El secado puede realizarse, por ejemplo, al vacío, a 20-40 °C durante 24 horas, sin embargo, las condiciones de secado pueden variarse y adaptarse fácilmente en función de la escala de la operación.

La digoxina obtenida de este modo tiene una pureza alta y está lista para su incorporación en las formulaciones farmacéuticas habituales, normalmente comprimidos; tiene un tamaño de partícula de 20-30 micrómetros para al menos el 90 % de las partículas y está exenta de productos de degradación, como es evidente por un color totalmente neutro y puede confirmarse de forma analítica adicionalmente. En la presente invención, la distribución del tamaño de partícula se entiende como "distribución en número" (por tanto, no "distribución en volumen" ni

"distribución en masa"); en consecuencia, cualquier expresión del tipo "x-y micrómetros para al menos m % de las partículas" describe una distribución de partículas caracterizada porque al menos el m % del número de partículas que componen el producto tiene un tamaño comprendido entre x e y micrómetros; los valores de tamaño de partícula relevantes pueden medirse mediante técnicas habituales, incluyendo difracción láser, dispersión dinámica de luz, análisis dinámico de imágenes, adecuadamente equipadas con sistemas de procesamiento de datos. La digoxina obtenida puede formularse con excipientes comunes. Son excipientes adecuados los productos de celulosa como celulosa microcristalina, éteres de celulosa como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polímeros reticulados (por ejemplo, polyplasdone XL, ácido hialurónico o ácido alginico reticulado con urea), gomas de plantas, etc. También pueden usarse diluyentes comunes como manitol, fructosa, así como adyuvantes de compresión, como estearato de magnesio o similares. Estas formulaciones pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales, como los que se describen en "*Remington's Pharmaceutical Handbook*" Mack Publishing Co., N.Y. EE.UU., junto con excipientes adecuados. La digoxina formulada de este modo es adecuada para obtener una velocidad de liberación compatible con los criterios farmacéuticos actuales para la digoxina, disolviéndose a una velocidad suficientemente rápida, evitando al mismo tiempo picos de plasma excesivos.

La invención se describe ahora por referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

Se disolvió digoxina en bruto (1,5 kg) obtenida mediante métodos tradicionales industriales (contenido de digoxina del 85 %) en 3 veces mezcla de butanol/agua (88:12) (4,5 l). Se añadieron 30,0 g de carbonato de sodio sólido y la mezcla se calentó a reflujo (95 ± 2 °C) durante 10 horas. Después, la masa de reacción se enfrió a 10 °C y después se mantuvo durante 10 horas a temperatura por debajo de 10 °C. El material se filtró y se secó al vacío a 70 °C durante 12 h. El material obtenido de este modo se disolvió en 30 l de una mezcla de dicloruro de metileno: metanol (1:1 v/v). Después de la disolución completa, se añadieron 30 l adicionales de dicloruro de metileno, seguido de la adición lenta de 30 l de agua. La masa de reacción se agitó hasta 5 horas a 18-20 °C, después se filtró y se secó al vacío a 70 °C durante 12 horas, obteniéndose 1,2 kg de material seco. Después, el material seco se disolvió en 20-24 l de una mezcla de dicloruro de metileno:metanol (1:1 v/v) a 35-40 °C. Después, a la mezcla se le añadieron 0,4-0,6 kg de carbono y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 35-40 °C. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho Hyflo (tierra de diatomeas) y la solución filtrada se hizo pasar adicionalmente a través de lechos de Alúmina (1,5 kg), Hyflo y Alúmina; los lechos se lavaron con 6 l de dicloruro de metileno:metanol (1:1 v/v). Los filtrados combinados se concentraron hasta 10 l sin vacío. La solución resultante se concentró adicionalmente al vacío y se agitó hasta 4 l, observándose la formación de un precipitado; una vez que se completó la precipitación, a la solución se le añadieron 6 l de metanol con agitación durante 3-4 horas; el precipitado por último se filtró, se lavó con acetona y se secó al vacío a 25-40 °C durante 24 horas; se obtuvo digoxina (0,95 kg) con un tamaño de partícula de 20-30 micrómetros para > 90 % de las partículas.

Ejemplo de referencia 2

Este ejemplo describe la preparación de una composición cardiotónica (comprimido) a base de la digoxina micronizada de acuerdo con el ejemplo 1.

| | |
|--------------------------|----------|
| Digoxina micronizada | 0,200 mg |
| Celulosa microcristalina | 100 mg |
| Manitol | 20 mg |
| Fructosa | 40 mg |
| Polyplasdone XL | 8 mg |
| Estearato de magnesio | 4 mg |

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para obtener una digoxina no mecánicamente micronizada, en donde una solución purificada y concentrada de digoxina en una mezcla de un disolvente clorado con un alcohol, que tiene una concentración de digoxina de entre 50 y 200 g/l, se concentra adicionalmente hasta obtener la precipitación de digoxina, después se le añade metanol y se agita durante 1-6 horas, seguido de la recuperación y el secado del precipitado.
- 10 2. El proceso de la reivindicación 1, en donde la digoxina micronizada obtenida tiene un tamaño de partícula, entendido como distribución en número, comprendido entre 20 y 30 micrómetros para al menos el 90 % de las partículas.
- 15 3. El proceso de las reivindicaciones 1-2, en donde la digoxina micronizada obtenida está exenta de productos de degradación.
- 15 4. El proceso de las reivindicaciones 1-3, en donde dicha concentración de digoxina está comprendida entre 70 y 150 g/l.
- 20 5. El proceso de las reivindicaciones 1-4, en donde dicho disolvente clorado es dicloruro de metileno y dicho alcohol es metanol.
- 20 6. El proceso de las reivindicaciones 1-5, en donde dicha mezcla de un disolvente clorado con un alcohol es una mezcla 1:1 v/v de dicloruro de metileno con metanol.
- 25 7. El proceso de las reivindicaciones 1-6, en donde dicho metanol añadido se usa en una cantidad de 1-2 volúmenes por volumen de dicha solución concentrada.
- 30 8. El proceso de las reivindicaciones 1-7, en donde dicho metanol añadido se usa en una cantidad de 1,5 volúmenes por volumen de dicha solución concentrada.
- 30 9. El proceso de las reivindicaciones 1-8 en donde la solución a la que se le añade metanol se agita durante 3-4 horas.
- 35 10. El proceso de las reivindicaciones 1-9, en donde dicha concentración adicional se realiza al vacío, a temperatura ambiente.
- 35 11. El proceso de las reivindicaciones 1-10, en donde dicha digoxina purificada y concentrada se ha preparado por las siguientes etapas:
- 40 i) se solubiliza digoxina en bruto, en un disolvente hidroalcohólico en presencia de una base, se calienta a al menos 90 °C, seguido de enfriamiento de la solución y recuperación del precipitado obtenido.
- 40 ii) el precipitado obtenido en a) se disuelve en una mezcla de disolventes, después se precipita mediante adición de agua con agitación, seguida de recuperación del precipitado.
- 45 iii) el precipitado obtenido en b) se disuelve en una mezcla de disolventes orgánicos, se añade carbón y la mezcla se filtra; la solución filtrada se hace pasar a través de uno o más lechos filtrantes y después se concentra a un valor comprendido entre 30-150 g/l.