

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI 0613924-8 A2**

(22) Data de Depósito: 12/05/2006
(43) Data da Publicação: 20/03/2012
(RPI 2150)



(51) *Int.Cl.:*
C07F 9/6506
C07F 9/38
A61K 31/675

(54) Título: FORMA CRISTALINA DO ÁCIDO ZOLEDRÔNICO, PROCESSO PARA A OBTENÇÃO DESTE E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA O COMPREENDENDO

(30) Prioridade Unionista: 28/07/2005 AR P20050103131

(73) Titular(es): Gador S.A.

(72) Inventor(es): Adriana Vecchioli, Dora Graciela Tombari, Rafael Alberto Labriola

(74) Procurador(es): CLAUDIO SZABAS

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006004473 de 12/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/016982de 15/02/2007

(57) Resumo: FORMA CRISTALINA DO ÁCIDO ZOLEDRÔNICO, PROCESSO PARA A OBTENÇÃO DESTE E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA O COMPREENDENDO. Esta invenção refere-se a uma nova forma cristalina do ácido zoledrônico, caracterizada por seu difratograma de Raio-X, bem como por sua distribuição espacial na rede cristalina e suas curvas de análise térmica. Estão também incluídos um método para a obtenção desta forma cristalina, o qual inclui a síntese do ácido correspondente, e uma composição farmacêutica compreendendo esta forma cristalina.

**FORMA CRISTALINA DO ÁCIDO ZOLEDRÔNICO, PROCESSO PARA A
OBTENÇÃO DESTA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA O COMPREENDENDO**

Campo da Invenção

5 Esta invenção refere-se a uma nova forma cristalina do ácido zoledrônico caracterizada por seu difratograma de Raio-X, bem como por sua distribuição atômica especial na rede cristalina e suas curvas de análise térmica.

 Está também incluído um método para a obtenção desta
10 forma cristalina, o qual compreende a síntese do ácido correspondente, e a composição farmacêutica compreendendo a dita forma cristalina.

Antecedentes da Invenção

 O ácido zoledrônico (**I**) é um ácido bisfosfônico que
15 atua como inibidor da reabsorção óssea osteoclástica. Este composto, quimicamente chamado de ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etilideno bisfosfônico, é comercializado nos EUA sob a marca Zometa® (ácido zoledrônico injetável).

 O ácido zoledrônico pertence à família dos
20 bisfosfonatos bem conhecida por suas características úteis no tratamento de doenças causadas por disfunções no metabolismo de cálcio e fósforo [ver, por exemplo, K.R. Williams - J. Chem. ed. **81**, 1406 (2004)].

 Existem várias patentes que descrevem métodos para a
25 obtenção de bisfosfonatos, particularmente para o ácido zoledrônico e seus sais podem ser mencionadas as DE 3626058 (1988); US 4777163 (1988); EP 258618 (1988); US 4939130 (1990).

 No Chemical Abstracts estão registradas várias formas
30 do ácido zoledrônico livre e seus sais:

1. Ácido zoledrônico anidro (RN: 118072-93-8).
2. Ácido zoledrônico monohidratado (RN: 131654-46-1).
3. Sal dissódico do ácido zoledrônico anidro (RN: 131654-46-1).
4. Sal dissódico do ácido zoledrônico monohidratado (RN: 165800-07-7).
5. Sal trissódico do ácido zoledrônico monohidrato (RN: 165800-08-8).
6. Sal de magnésio do ácido zoledrônico (RN: 157432-59-2).
7. Sal de zinco do ácido zoledrônico (RN: 157432-58-1).

A patente US 4939130 descreve que o ácido zoledrônico obtido apresenta um ponto de fusão de 239°C.

Particularmente, no pedido de patente US série nº 2005/0054616 diversas formas cristalinas são descritas para o ácido livre e seus sais de sódio.

Sete formas cristalinas são descritas neste documento para o ácido zoledrônico, identificadas como formas I, II, XII, XV, XVIII, XX e XXVI por seus difratogramas de Raio-X e TGA (análise termogravimétrica).

A utilização de ácido metanosulfônico como um solvente na preparação de ácido alendrônico e seus sais é descrita na patente US 4922007 (1990) e EP 462663 (1991).

Sumário da Invenção

A invenção refere-se a uma nova forma polimórfica do ácido zoledrônico que existe na forma de trihidrato e a um método para sua obtenção.

A existência de uma nova forma cristalina estável e de um método simples e reproduzível para sua obtenção amplia o espectro de possibilidades para o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas.

5 A utilização do ácido metanosulfônico como solvente na preparação de ácido zoledrônico resulta em uma reação homogênea.

Em outras preparações em que é utilizado um diluente [ver, por exemplo, a patente US 4777163 (1988), exemplo 1; 10 pedido de patente US 2005/0054616 (2005), exemplos 1-8], a reação ocorre em um estágio heterogêneo.

A utilização do dito ácido metanosulfônico para a obtenção de ácido zoledrônico é descrita na literatura [G.R. Kieczkowski et al. - J. Org. Chem. 60, 8310 (1995)], 15 entretanto, o rendimento obtido nesta publicação, sendo de 31%, desencoraja sua utilização em uma escala industrial e não foi protegida por patente.

Em nosso caso, a utilização de água como um reagente, a ausência de adição de ácido fosforoso e as razões molares 20 dos reagentes e dos solventes utilizados, resultam em diferenças significativas no que diz respeito ao procedimento descritivo produzindo um aumento substancial no rendimento de até 83%, o que torna este processo economicamente apto para a fabricação de ácido zoledrônico

25 Descrição Detalhada da Invenção

A análise de difração de Raio-X e a análise térmica (TGA, DSC) foram realizadas na Atomic Energy National Commission - Condensed Matter Group.

O equipamento utilizado foi um Philips modelo X'Pert com uma unidade PW3710 para se obter os difratogramas das amostras.

Um comprimento de onda K-Alfa de 1,54060 Å foi
5 utilizado.

As perdas de água foram determinadas por meio de TGA (análise termogravimétrica) com um equipamento Shimadzu DTG-50 com um fluxo de ar seco de 40 ml/minuto.

Os pontos de fusão resultam de curvas obtidas por
10 meio de DSC (calorimetria diferencial de varredura) em um equipamento Shimadzu DSC-60 a 10°C/minuto com um fluxo de nitrogênio de 30 ml/minuto.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um equipamento Shimadzu FTIR-8100, utilizando uma substância
15 sólida na forma de pílulas com KBr.

A nova forma cristalina corresponde a um trihidrato, seu estudo por meio de Raio-X de um cristal mostra que a distribuição de seus átomos na rede cristalina corresponde ao grupo especial P-1, caracterizado pelos seguintes
20 parâmetros de célula (Å): a: 6,874; b: 9,450; c: 10,825; α : 65,14°; β : 76,83°; γ : 81,39°.

A Figura 1 mostra o difratograma de pó de Raio-X desta nova forma cristalina.

A Figura II corresponde às curvas obtidas por meio da
25 análise TGA (análise termogravimétrica) e análise DSC (calorimetria diferencial de varredura) desta nova forma cristalina.

A Figura III corresponde ao espectro de infravermelho desta nova forma cristalina.

A Figura IV corresponde à disposição espacial dos átomos na célula unitária desta nova forma cristalina.

A existência de três moléculas de água para cada um dos ácidos zoledrônicos pode ser observada claramente nesta
5 figura.

De maneira a se comparar o difratograma de Raio-X teórico para a forma trihidratada (Figura I A), o difratograma de Raio-X obtido com a forma I (monohidrato) (Figura I B) e a distribuição espacial dos átomos na célula
10 unitária da rede cristalina para a forma monohidratada (Figura IV A) são também mostrados.

A forma cristalina trihidratada descrita neste documento, por meio da exposição a um ambiente com de 75 a 96% de umidade relativa a 30-40°C durante 24 horas, não
15 absorve água e mantém inalterados seu difratograma de pó de Raio-X e seu perfil térmico (TGA e DSC).

Esta nova forma cristalina da invenção é caracterizada por apresentar em seu difratograma de pó de Raio-X picos nos ângulos de 2θ de 9,2; 10,4; 14,7; 16,4°
20 $\pm 0,2^\circ$.

É caracterizada também por sua análise térmica (TGA e DSC) mostrar uma endotermia entre 68-128°C associada a uma perda de massa em torno de 16-17%, o que corresponde a um trihidrato e uma endotermia de fusão seguida de
25 decomposição em torno de 211-215°C.

Esta nova forma trihidratada sempre foi obtida em nosso laboratório sem dificuldades e de forma reproduzível.

O ácido zoledrônico foi preparado por um método não descrito para esta substância e é vantajoso tendo em vista
30 o rendimento e qualidade do produto bruto obtidos.

Este método consiste na reação de ácido 1-imidazol-1-il-acético com tricloreto fosforoso e água, na presença de ácido metanosulfônico.

A suspensão é aquecida a 60-65°C durante 15 horas, 5 preferivelmente entre 9-12 horas, pelo que se transforma em uma solução viscosa.

Durante toda a reação ocorre ampla liberação de ácido clorídrico.

Uma vez a massa dissolvida pela adição de água a 8- 10 12°C, esta é aquecida ao refluxo a 105-112°C durante 3-5 horas.

É então parcialmente neutralizada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio até um pH entre 0 e 0,9, preferivelmente entre 0 e 0,4, a uma temperatura entre 20 e 15 40°C, e a cristalização se inicia.

É então resfriada para 0-5°C, filtrada, lavada por re-suspensão primeiro em água e então em metanol.

O ácido zoledrônico bruto pode ser obtido por meio de secagem a 50-80°C com um rendimento excedendo a 80% e uma 20 qualidade apta para a geração da forma cristalina trihidratada.

De maneira a se obter a forma cristalina trihidratada da invenção, uma solução aquosa quente de ácido zoledrônico, cuja concentração varia entre 1,5 e 10%, 25 preferivelmente entre 2 e 4% (p/v), é cristalizada a uma temperatura entre 5 e 35°C, preferivelmente entre 15 e 25°C.

De maneira a se obter isto sem a necessidade de utilização de grandes diluições, a solução quente é

derramada sobre uma pequena quantidade de água, mantida à temperatura de cristalização desejada.

Desta forma, a temperatura de cristalização pode ser ajustada regulando-se o volume da adição de solução quente e do fluxo do líquido de refrigeração.

Desta forma, a nova forma cristalina trihidratada é obtida, cujo espectro de difração de Raio-X de pó apresenta picos nos valores de 2θ de 9,2; 10,4; 14,7; 16,4° $\pm 0,2^\circ$; e cujo difratograma corresponde ao da Figura 1.

Esta substância apresenta as seguintes características físico-químicas:

- A curva correspondente à TGA (análise termogravimétrica) é mostrada na Figura II, na qual uma perda de massa é observada, correspondendo a uma perda de água, de 16-17%, o que corresponde a um trihidrato.
- A curva correspondente à análise por DSC (calorimetria diferencial de varredura), observada na Figura III, mostra uma endotermia a 211-215°C que corresponde ao processo de fusão.

Exemplos

Meramente para propósitos ilustrativos, não limitantes do escopo da invenção, os exemplos de preparação a seguir são incluídos:

Exemplo 1 - Ácido Zoledrônico

Uma suspensão de ácido 1-imidazol-1-il-acético (200 mg) em ácido metanosulfônico 98-99% (240 ml) é adicionada lentamente e misturada com tricloreto fosforoso (856 ml).

A temperatura é elevada até atingir 55°C, é observado refluxo.

Uma vez terminado a adição de tricloreto fosforoso, é iniciada a adição de água (171 ml), aumentando, desta forma, a exotermia que é evidenciada por um volume maior de refluxo.

5 Durante a reação, é liberado ácido clorídrico.

A massa em suspensão se dissolve lentamente e a solução se torna muito viscosa, tornando, assim, a agitação difícil.

10 Após 12 horas de reação a 55-70°C, é adicionada água lentamente (805 ml), por um período de 2-3 horas a uma temperatura entre 8 e 25°C, pelo que é obtida uma solução fluída.

Esta é então aquecida para 105-112°C durante 3 horas e a solução é filtrada para eliminar impurezas.

15 A solução resultante é parcialmente neutralizada a uma temperatura de 30-40°C com uma solução de hidróxido de sódio a 50% (p/v) até a obtenção de um pH de $0,25 \pm 0,03$.

20 A solução é então resfriada para 0-5°C, mantendo-se esta temperatura durante pelo menos 2 horas, o precipitado sendo filtrado.

Este é lavado por re-suspensão uma vez em água (500 ml) e duas vezes em metanol (500 ml cada vez).

O precipitado pode ser secado em uma estufa a 50-60°C, obtendo-se desta forma o ácido zoledrônico bruto com
25 um título potenciométrico igual ou maior que 98%.

Pode ser utilizado também úmido para preparar a forma trihidratada.

O rendimento é de 83%.

Exemplo 2 - Ácido Zoledrônico Trihidratado

O ácido zoledrônico bruto úmido (equivalente a 30 g do produto seco), obtido no Exemplo 1, é suspenso em água (900 ml).

5 A suspensão é aquecida ao refluxo, desta forma obtendo-se uma solução.

Esta solução quente é adicionada e misturada lentamente para um recipiente refrigerado, contendo água (50 ml).

10 A temperatura interna é ajustada por meio do fluxo do fluido refrigerante e do volume da adição da solução concentrada quente, de maneira a mantê-la entre 15 e 25°C.

A adição requer em torno de 3½ horas.

Uma vez adicionada toda a solução de ácido
15 zoledrônico, resfria-se para 0-5°C mantendo esta temperatura durante 2-3 horas, filtra-se, lava-se com água gelada (30 ml) e seca-se com fluxo de ar a 50-60°C.

O produto obtido apresenta as seguintes características físico-químicas:

20 Difração de Raio-X (método de pó):

Apresenta picos nos seguintes valores de 2θ de 9,2; 10,4; 14,7; 16,4° $\pm 0,2^\circ$.

O difratograma é o mostrado na Figura I.

Título (potenciométrico): 99%.

25 Umidade (perda por secagem): 16,6%.

TGA (análise termogravimétrica):

A curva obtida é mostrada na Figura II.

DSC (calorimetria diferencial de varredura):

A curva obtida é mostrada na Figura II.

30 Espectro de infravermelho (KBr):

Absorção a 3578-3011; 1643,6; 1579,9; 1549,1; 1443,0; 1414,0; 1387,0; 1294,4; 1155,5; 966,5 cm^{-1} .

Corresponde à Figura III.

Exemplo 3 - Ácido Zoledrônico Monohidratado

5 O ácido zoledrônico úmido bruto (equivalente a 90,3 g do produto bruto), obtido de acordo com o Exemplo 1, é suspenso em água (3050 ml).

A suspensão é aquecida ao refluxo com agitação.

10 É adicionada água até um volume total de 3750 ml, com o que se obtém uma dissolução total.

O aquecimento e a agitação são então interrompidos, permitindo que esfrie lentamente para a temperatura ambiente.

15 Uma vez a temperatura interna esteja em torno de 70-80°C se inicia uma cristalização visível.

Uma vez a temperatura ambiente tendo sido atingida, resfria-se para 2-5°C, mantendo-se esta temperatura durante 1½ hora, filtra-se e o precipitado é lavado com água gelada.

20 Seca-se em uma estufa com fluxo de ar a 5°C-60°C.

São obtidos 169,3 g (89%) de cristais incolores.

A perda por secagem (6,8%) confirma que este é um monohidrato.

25 Esta substância, por difração de Raio-X, método de pó, apresenta picos nos seguintes valores de 2 θ : 12,1; 12,8; 15,7; 18,9 $\pm 0,2$, coincidindo com os descritos para a forma I (US 2005/0054616).

30 A Figura I A mostra seu difratograma de Raio-X de pó e a Figura IV A mostra a distribuição dos átomos na célula unitária da rede cristalina para esta forma.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma cristalina trihidratada **caracterizada** pelo fato de ser do ácido zoledrônico.

5 2. Forma cristalina de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de seu difratograma de Raio-X de pó apresentar picos nos seguintes valores de 2θ : 9,2; 10,4; 14,7; $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

10 3. Forma cristalina de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de seu difratograma de Raio-X de pó ser um correspondendo à Figura I.

15 4. Forma cristalina de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato da ordenação espacial dos átomos na célula unitária da rede cristalina corresponder à mostrada na Figura IV.

5. Forma cristalina de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de sua curva de análise termogravimétrica (TGA) ser a mostrada na Figura II.

20 6. Forma cristalina de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de sua curva de calorimetria diferencial de varredura (DSC) ser a mostrada na Figura II.

25 7. Procedimento para preparar uma forma cristalina de ácido zoledrônico trihidratada conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de compreender as seguintes etapas:

a. reagir ácido 1-imidazol-1-il-acético com tricloreto fosforoso e água, utilizando-se ácido metanosulfônico como solvente;

30 b. hidrolisar, pela adição de água e aquecimento, as substâncias intermediárias geradas na reação;

- c. precipitar o ácido bruto do meio reacional, através de neutralização parcial e resfriamento;
 - d. dissolver o ácido zoledrônico bruto em água quente;
 - 5 e. adicionar este concentrado a água refrigerada, de tal forma que a cristalização ocorre dentro da faixa de temperatura desejada;
 - f. uma vez completa a cristalização, resfriar, filtrar o precipitado e lavá-lo com água; e
 - 10 g. secar o produto final.
8. Procedimento de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato da razão molar na etapa a. de tricloreto fosforoso:ácido 1-imidazol-1-il-acético estar compreendida entre 3:1 e 8:1.
- 15 9. Procedimento de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato da razão molar na etapa a. de tricloreto fosforoso:água estar compreendida entre 0,8:1 e 1,2:1.
- 20 10. Procedimento de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato da hidrólise na etapa b. ser conduzida a uma temperatura entre 80 e 125°C, durante pelo menos meia hora.
- 25 11. Procedimento de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato da neutralização da etapa c. ser conduzida por meio de uma solução aquosa de hidróxidos ou carbonatos de metais alcalinos.
12. Procedimento de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de na neutralização parcial, a solução ser ajustada para um pH compreendido entre 0 e 0,9.

13. Procedimento de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de na neutralização parcial, a solução ser ajustada para um pH compreendido entre 0 e 0,4.

14. Procedimento de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato da concentração do ácido zoledrônico na solução quente da etapa d. ser entre 1 e 3,5% (p/v).

15. Procedimento de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato da temperatura de dissolução da etapa d. ser compreendida entre 50 e 105°C.

16. Procedimento de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato da temperatura de dissolução da etapa d. ser compreendida entre 80 e 100°C.

17. Procedimento de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato da temperatura de cristalização da etapa e. ser compreendida entre 5 e 35°C.

18. Procedimento de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado** pelo fato da temperatura de cristalização ser compreendida entre 15 e 25°C.

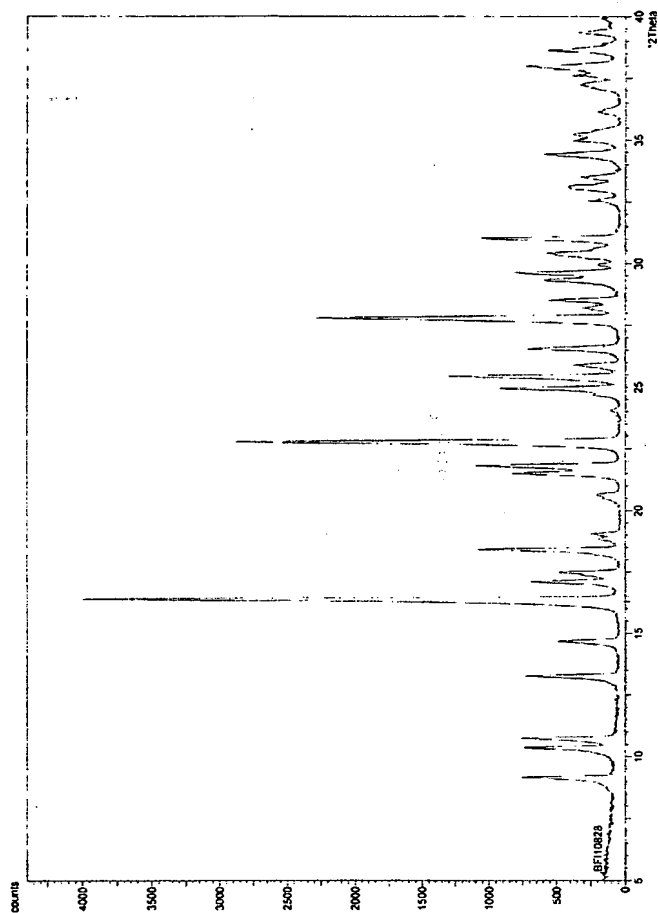
19. Procedimento de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato da secagem da etapa g. ser realizada a pressão atmosférica e a uma temperatura entre 20 e 80°C.

20. Procedimento de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato da secagem ser realizada a pressão atmosférica e a uma temperatura entre 30 e 60°C.

21. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de compreender uma forma cristalina trihidratada do ácido zoledrônico de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 como ingrediente ativo, juntamente com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis.

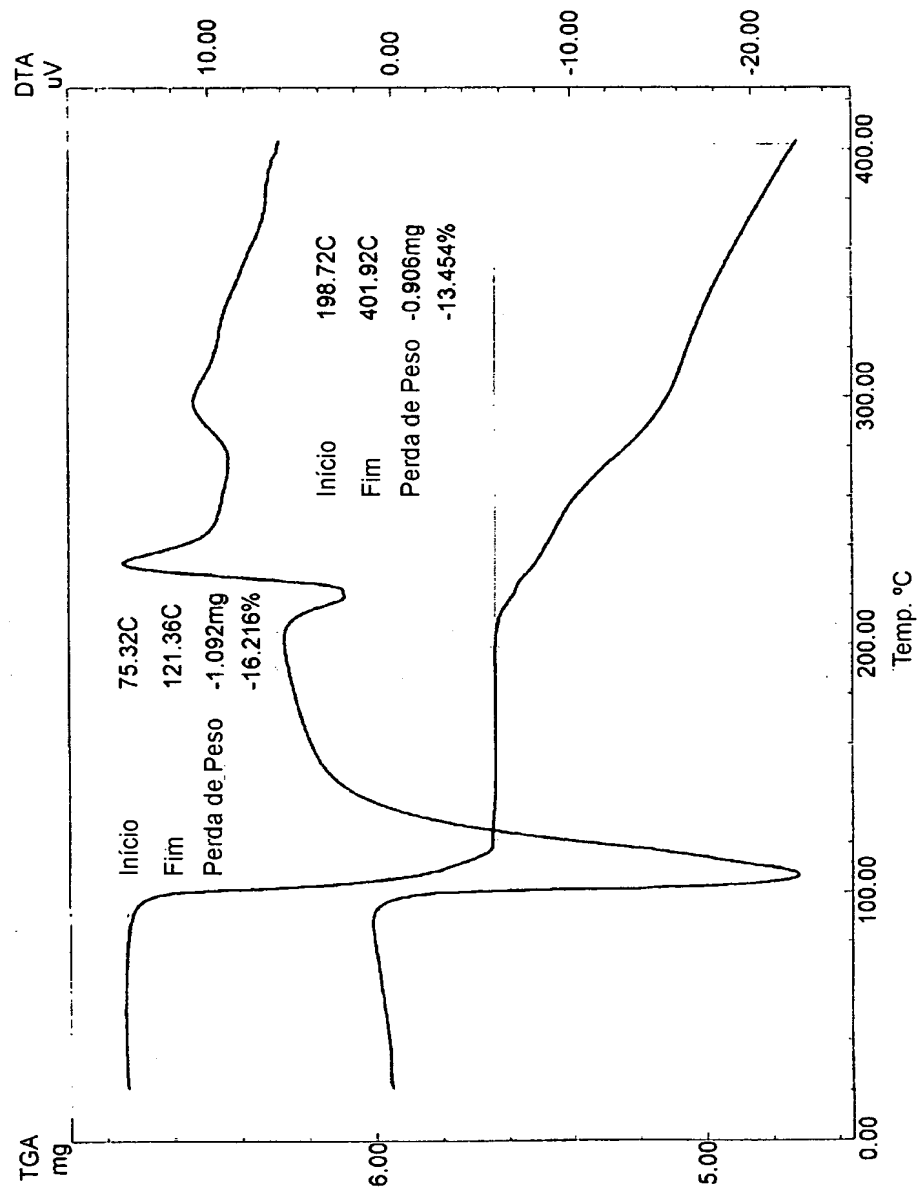
DESENHOS

Figura I



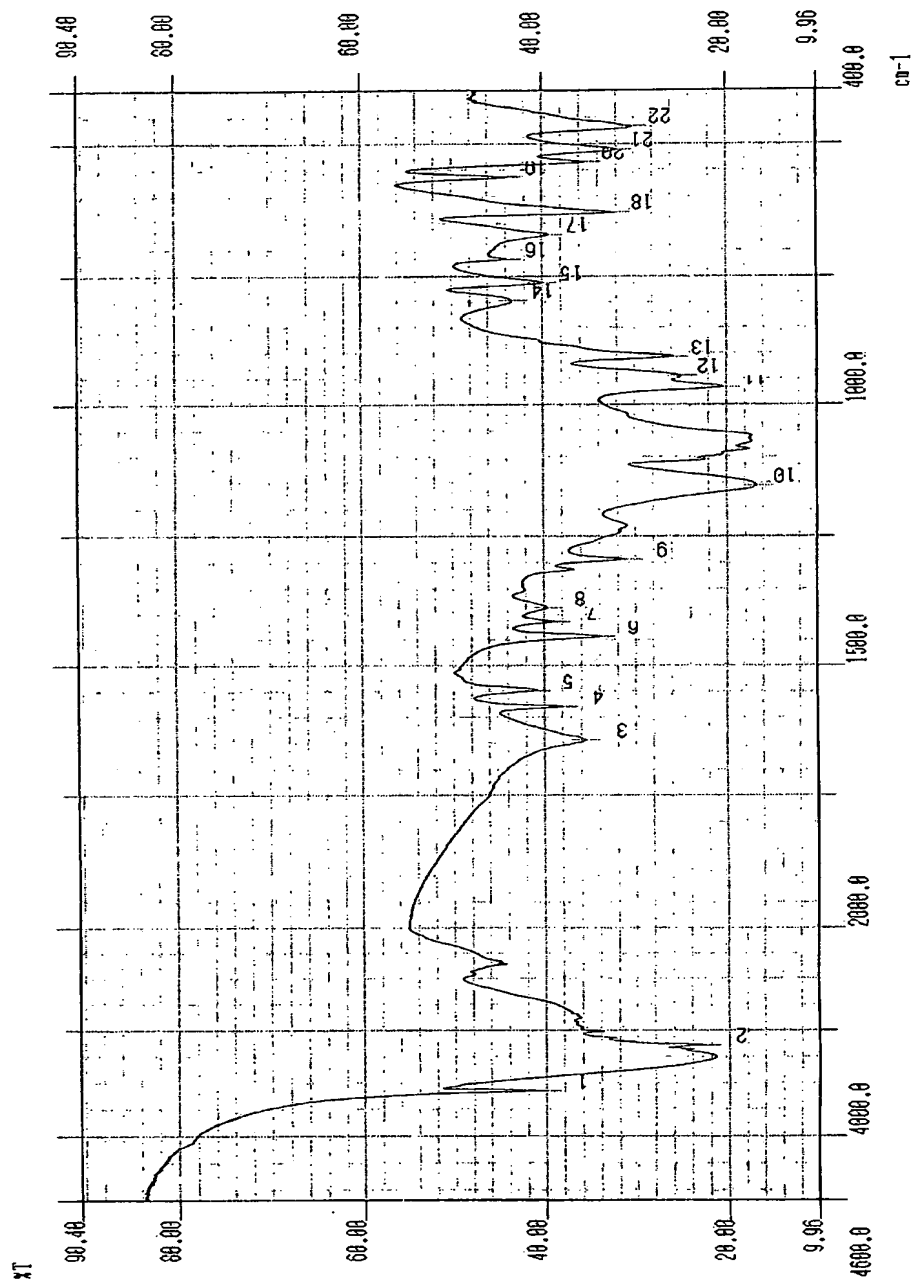
Ácido Zoledrónico trihidratado
Difratograma de Raiu-X de pó

Figura II



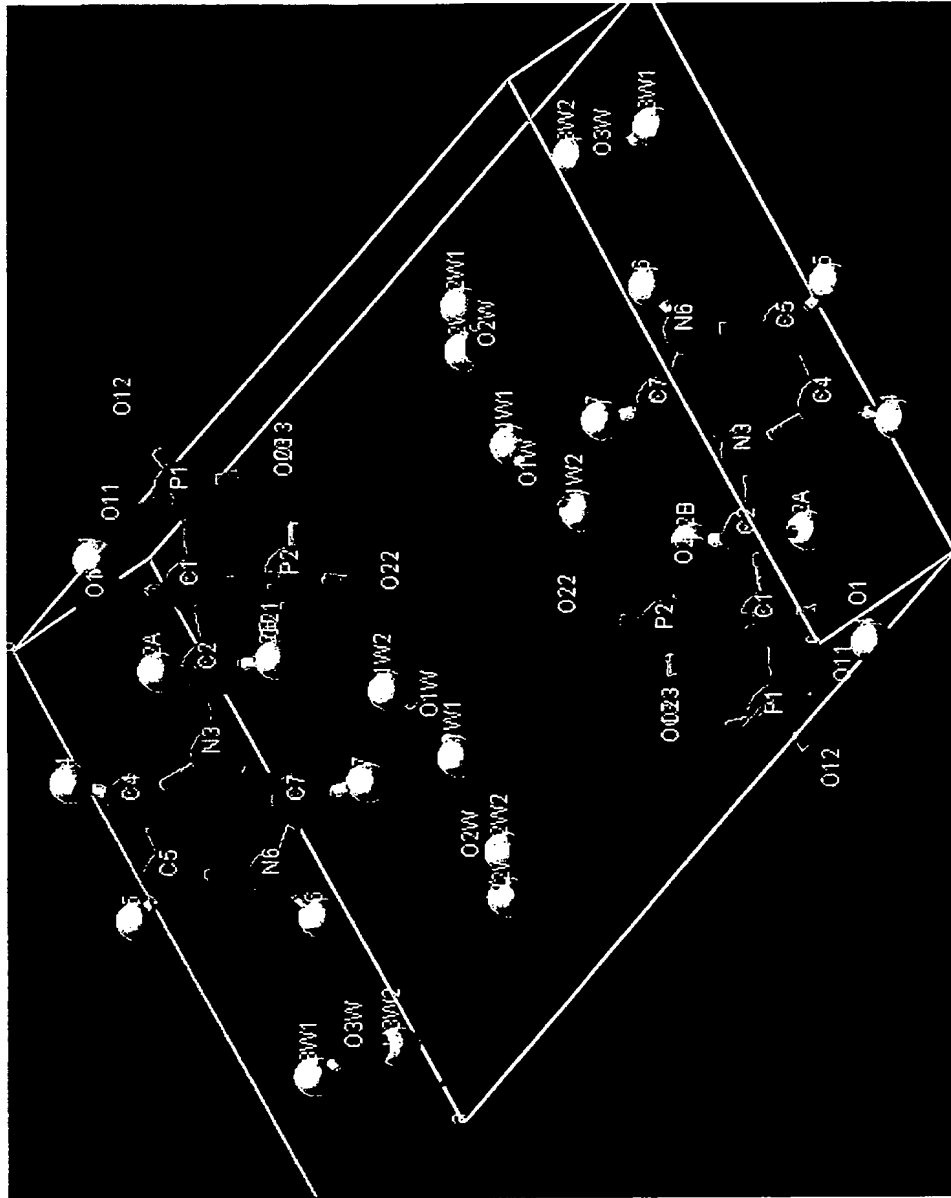
Ácido zoledrônico trihidratado
TGA e DSC

Figura III



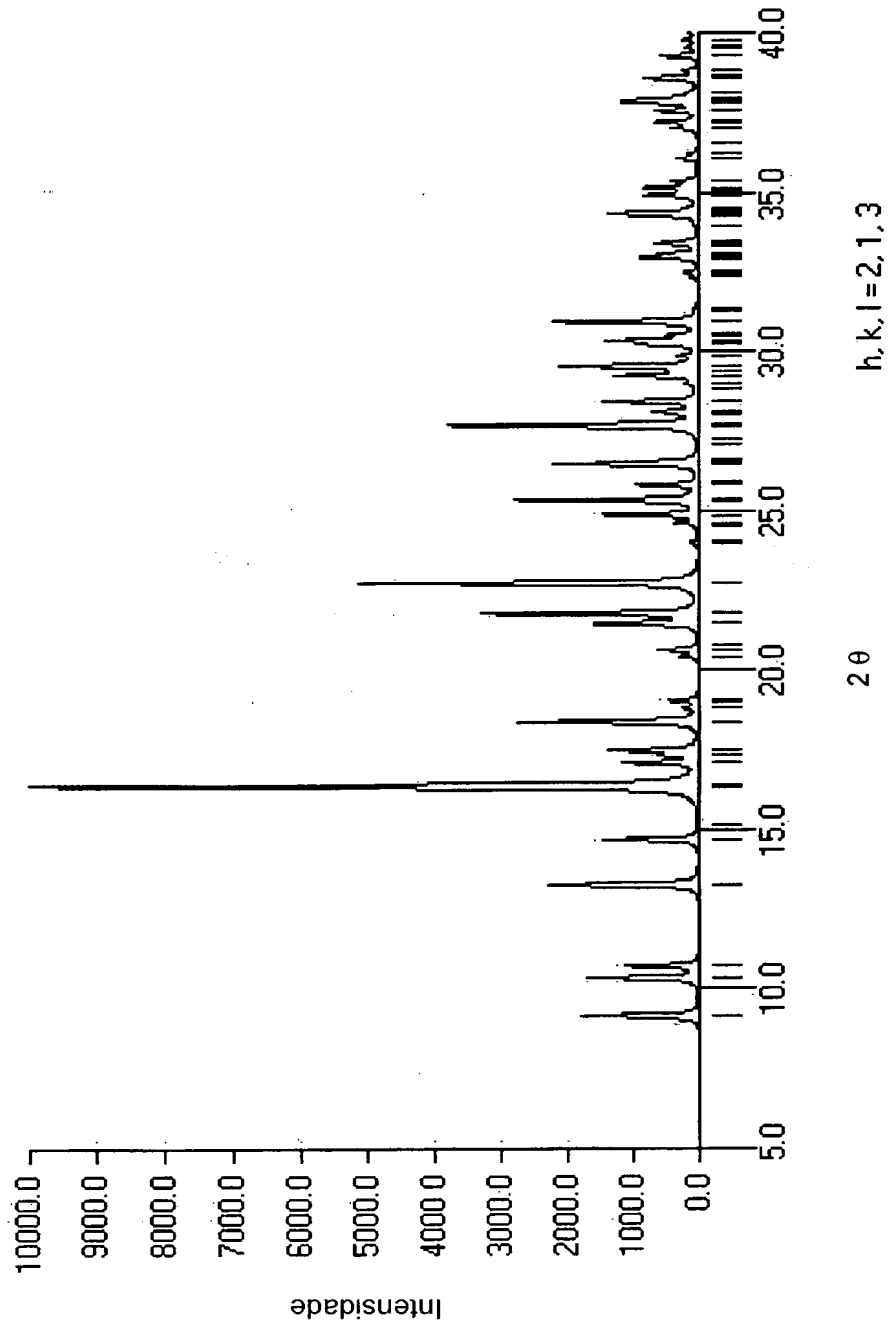
Ácido zoledrônico trihidratado
Espectro de Infravermelho

Figura IV



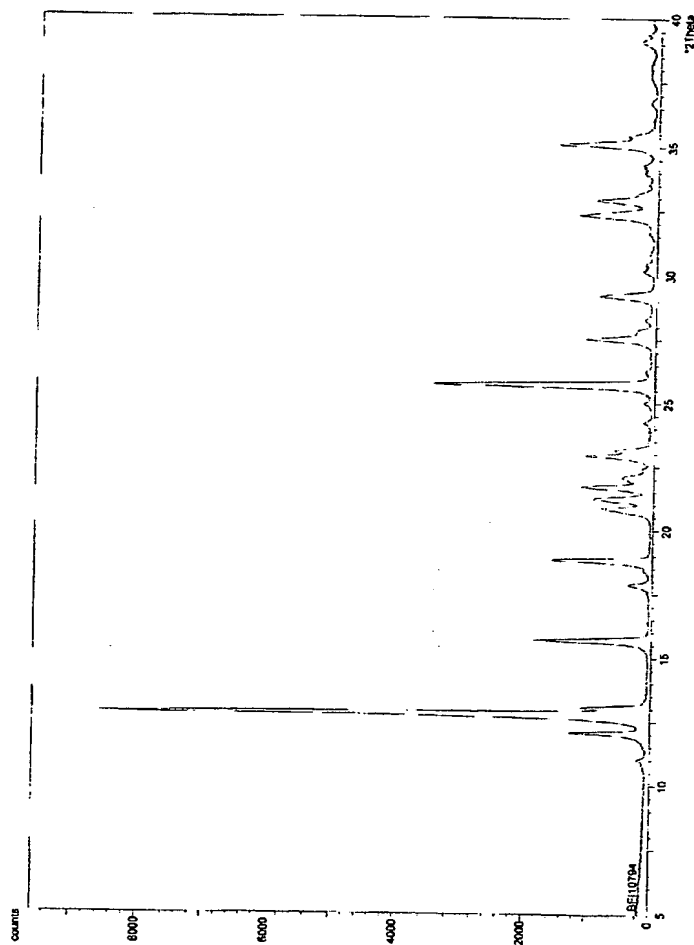
Ácido zoledrónico trihidratado
Distribuição espacial na célula unitária

Figura I A



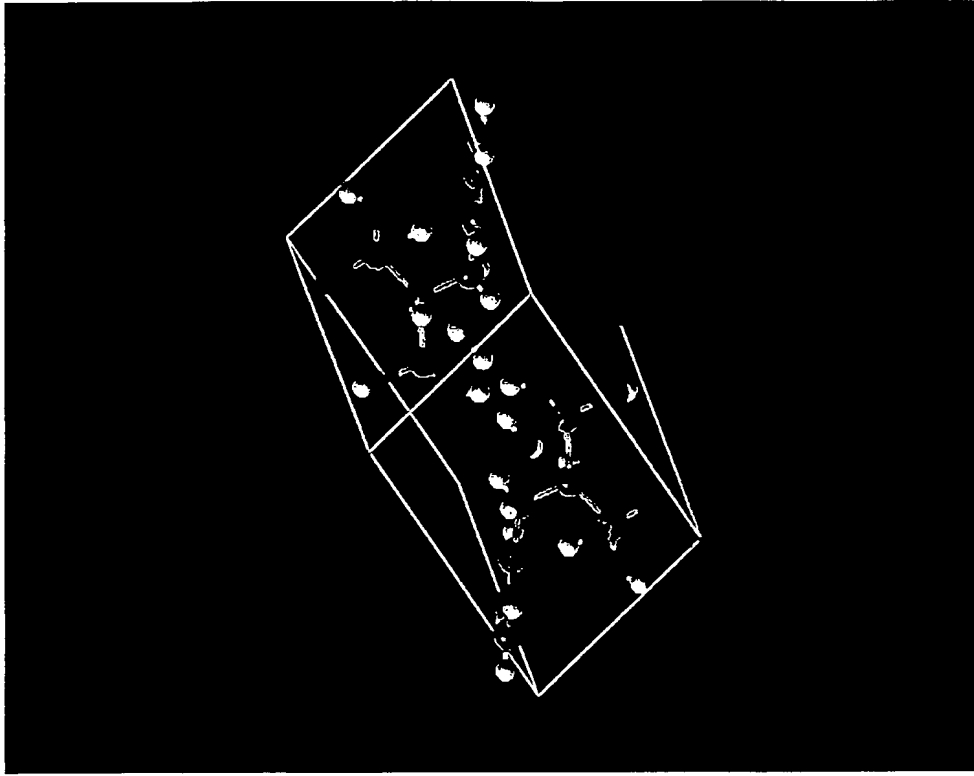
Ácido zoledrónico trihidratado
Difratograma de Raio-X de pó teórico

Figura I B



Ácido zoledrónico monohidratado
Difratograma de Raio-X de pó

Figura IVA



Ácido zoledrônico monohidratado
Distribuição espacial na célula unitária

RESUMO

**FORMA CRISTALINA DO ÁCIDO ZOLEDRÔNICO, PROCESSO PARA A
OBTENÇÃO DESTE E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA O COMPREENDENDO**

5

Esta invenção refere-se a uma nova forma cristalina do ácido zoledrônico, caracterizada por seu difratograma de Raio-X, bem como por sua distribuição espacial na rede cristalina e suas curvas de análise térmica. Estão também
10 incluídos um método para a obtenção desta forma cristalina, o qual inclui a síntese do ácido correspondente, e uma composição farmacêutica compreendendo esta forma cristalina.