



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 330 127**

51 Int. Cl.:
A61K 31/55 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05808194 .4**
96 Fecha de presentación : **23.11.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1861105**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.12.2007**

54 Título: **Procedimiento de preparación de bromhidrato de galantamina.**

30 Prioridad: **17.12.2004 IT MI04A2413**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.12.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.12.2009

73 Titular/es: **INDENA S.p.A.**
Viale Ortles, 12
20139 Milano, IT

72 Inventor/es: **Gabetta, Bruno y**
Mercalli, Enrico

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 330 127 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

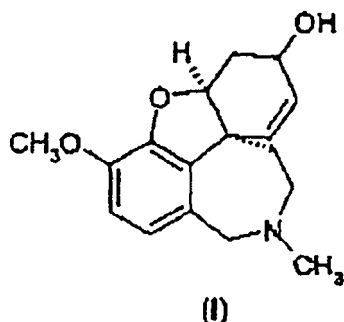
Procedimiento de preparación de bromhidrato de galantamina.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a la purificación de alcaloides tetracíclicos, en particular a la purificación de galantamina.

10 **Antecedentes de la invención**

La galantamina ((-)-[4a*S*-(4*α*,6*β*,8*α**R*)]-4a,5,9,10,11,12-hexahidro-3-metoxi-11-metil-6*H*-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol) (I)



es un alcaloide tetracíclico que inhibe reversiblemente la colinesterasa. Sus efectos son similares a los de fisostigmina y neostigmina, pero su efecto inhibitorio es menor. Sin embargo, este inconveniente se compensa por un más amplio espectro terapéutico y una menor toxicidad. La galantamina se usa para el tratamiento de glaucoma de ángulo estrecho, intoxicación, dependencia de nicotina y alcohol y diferentes patologías del sistema nervioso, tales como la enfermedad de Alzheimer. Con fines clínicos, se administra en forma de bromhidrato, cuya preparación se describió por primera vez en los años 50 (N.F. Proskumina *et al.*, *Zhur. Obshchei Khim.* 22, 1899 (1952)).

La galantamina puede prepararse mediante síntesis total, pero debido a la presencia de tres centros quirales, las metodologías son particularmente complicadas. Más habitualmente, la galantamina se aísla de plantas de la familia *Amaryllidaceae*, por ejemplo, plantas del género *Galanthus*, *Crinum*, *Leucojum* y *Narcissus*, que contienen también varios compuestos relacionados con la galantamina. En estas plantas, la galantamina puede estar presente en trazas o en una cantidad máxima de un 0,3%. Sin embargo, muchas de estas plantas son especies protegidas y por lo tanto la recuperación de galantamina a escala industrial requiere el uso de biomásas obtenidas de cultivos.

La presencia de un número relevante de compuestos relacionados estructuralmente con la galantamina hace problemático y a menudo costoso recuperar la galantamina con una pureza adecuada para uso farmacéutico, en particular para la preparación de bromhidrato de galantamina.

La preparación de muestras de galantamina y compuestos relacionados a partir de materiales de planta se lleva a cabo generalmente usando procedimientos convencionales para la extracción de alcaloides, que comprenden humedecer el material de planta con soluciones alcalinas adecuadas para hidrolizar las sales de alcaloides contenidas en la biomasa hasta bases libres y extraer con disolventes en los que son solubles las bases alcaloides.

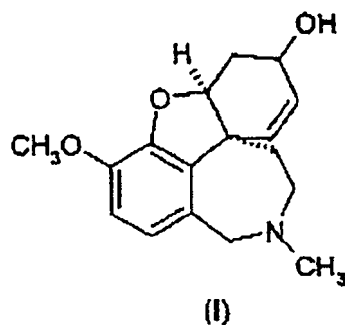
En el caso particular de plantas que contienen galantamina, las soluciones alcalinas son soluciones de bases inorgánicas tales como hidróxido o carbonato de sodio, calcio o potasio o soluciones de hidróxido de amonio. Pueden usarse como disolventes de extracción disolventes miscibles con agua tales como metanol, etanol y acetona, o disolventes inmiscibles con agua tales como hidrocarburos o ésteres alifáticos y aromáticos, por ejemplo, acetato de etilo. Las extracciones pueden llevarse a cabo a temperaturas en el intervalo de 20°C a la temperatura de ebullición del disolvente. Preferiblemente, pueden usarse soluciones acuosas concentradas de carbonato de sodio para la hidrólisis de bases alcaloides; para las extracciones, puede usarse tolueno a temperaturas en el intervalo de 20 a 70°C. Con respecto a los otros disolventes mencionados anteriormente, el tolueno tiene la ventaja de agotar satisfactoriamente los alcaloides, evitando la extracción de constituyentes polares que harían problemáticas las posteriores etapas de purificación.

Los alcaloides contenidos en los extractos de tolueno pueden separarse de los componentes no alcaloides mediante extracción con una solución de acuosa ácida, por ejemplo una solución de ácido sulfúrico al 2%, seguida de alcalinización con hidróxido de sodio o potasio, o carbonato de sodio o potasio, y reextracción simple con tolueno, con lo que se obtienen los componentes alcaloides en forma de una mezcla.

Estos procedimientos permiten obtener a partir de *Amaryllidaceae* mezclas complejas de alcaloides que tienen un contenido de galantamina en el intervalo de 30 a 40%. Por lo tanto, existe todavía la necesidad de un procedimiento de purificación que proporcione galantamina adecuada para uso farmacéutico.

Descripción detallada de la invención

Se ha encontrado ahora que puede obtenerse galantamina de alta pureza para uso farmacéutico precipitando galantamina (I)



en forma de bromhidrato a partir de una mezcla de alcaloides que contiene galantamina obtenida a partir de una planta que pertenece a la familia de *Amaryllidaceae*, hidrolizando el bromhidrato y extrayendo la galantamina con un disolvente adecuado.

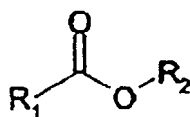
En particular, la invención se refiere a un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

a) adición de ácido bromhídrico a una mezcla de alcaloides que contiene galantamina obtenida a partir de una planta de la familia *Amaryllidaceae*, disolviéndose dicha mezcla en un disolvente seleccionado de metanol, etanol, propanol o isopropanol,

b) recuperación del precipitado;

c) disolución del precipitado en una solución acuosa básica;

d) extracción con un disolvente de fórmula general (II)



(II)

en la que R_1 es hidrógeno o metilo y R_2 se selecciona de n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo;

e) concentración de la fase orgánica;

f) recuperación opcional de la galantamina (I) precipitada.

La preparación de la mezcla de alcaloides puede llevarse a cabo según procedimientos convencionales, por ejemplo, según lo que se describe en los antecedentes de la invención.

La precipitación de bromhidrato de galantamina a partir de la mezcla de alcaloides se lleva a cabo preferiblemente con ácido bromhídrico acuoso en un disolvente alcohólico, por ejemplo, en metanol, etanol, propanol o isopropanol, preferiblemente etanol. Se lleva a cabo la salificación manteniendo la temperatura de -20 a 20°C , preferiblemente de 0 a 5°C , durante la adición del ácido bromhídrico, usando 5 a 7 volúmenes de disolvente en comparación con el peso de la mezcla de alcaloides y un exceso de 5-10% de ácido bromhídrico de la cantidad estequiométrica, suponiendo que los alcaloides tienen el mismo peso molecular que la galantamina (287 uma).

La precipitación de bromhidrato de galantamina permite aumentar la pureza de 30-40% a 85-90%, con una recuperación sustancialmente cuantitativa, puesto que las aguas madre contienen sólo trazas de bromhidrato de galantamina.

Las soluciones acuosas alcalinas usadas para disolver el precipitado, concretamente para hidrolizar la galantamina a partir de la sal bromhidrato, son preferiblemente soluciones acuosas a $\text{pH} \geq 8$ que contienen, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio o hidróxido de amonio.

Aunque los disolventes de fórmula general (II) usados para la extracción y precipitación de galantamina básica no se usan frecuentemente para la extracción, y especialmente para la cristalización de alcaloides, dan resultados

ES 2 330 127 T3

sorprendentemente buenos en la extracción y cristalización de galantamina. Es un disolvente preferido el acetato de n-butilo; después de la extracción, se concentra la fase orgánica a vacío hasta cristalización incipiente.

Después de la filtración, se obtiene galantamina suficientemente pura para conversión en bromhidrato para uso farmacéutico con 85% de rendimiento.

La preparación de bromhidrato de galantamina a partir de galantamina obtenida según el procedimiento de la presente invención puede llevarse a cabo con procedimientos convencionales usados generalmente para la salificación de alcaloides.

Con este fin, se disuelve la galantamina en un disolvente adecuado, preferiblemente acetona, o un alcohol, preferiblemente etanol al 95%, y se añade a 0 a 5°C una cantidad estequiométrica de ácido bromhídrico acuoso. Según una realización particularmente preferida de la invención, el bromhidrato puede prepararse sin aislar la galantamina. Después de la extracción con acetato de n-butilo, se concentran los extractos orgánicos combinados hasta aproximadamente 1/16 de volumen, después se añaden disolvente y ácido bromhídrico como se describe anteriormente. Después de la filtración y cristalización con agua, se obtiene bromhidrato de galantamina con pureza mayor del 99%, siendo el contenido de cada impureza menor del 0,1%. Por lo tanto, el producto es adecuado para uso farmacéutico.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de una mezcla de alcaloides de bulbos de Narcissus pseudonarcissus "Carlton"

Se añade material vegetal molido (500 kg) que contiene un 0,3% de galantamina a 850 l de carbonato de sodio acuoso al 10% p/v y se extrae con 7 x 1000 l de tolueno operando a 65-70°C.

Se combinan los extractos y se concentran a vacío hasta un volumen de 300 l. Se trata la solución concentrada con 50 l de ácido sulfúrico al 2% y se recoge la fase acuosa. Se ajusta la fase acuosa a pH 9 mediante la adición de hidróxido de amonio y se extrae la solución resultante con 4 x 50 l de tolueno. Se concentran las fases orgánicas combinadas hasta sequedad a vacío. Se obtienen 3,5 kg de alcaloides totales que contienen un 40% de galantamina (análisis de HPLC).

Ejemplo 2

Preparación de galantamina mediante cristalización con acetato de n-butilo

Se disuelven los alcaloides totales (3,5 kg) que contienen un 40% de galantamina, obtenidos según el ejemplo 1, en 20 l de etanol al 95%. Se enfría la solución a 0°C y se añaden con agitación 2,1 l de ácido bromhídrico acuoso al 48%, manteniendo la temperatura durante la adición entre 0 y 5°C. Se deja la mezcla con agitación a temperatura ambiente durante 4 horas, se recupera el producto mediante filtración, se lava con etanol al 95% y se seca a vacío a 60°C. Se obtienen 2,22 kg de bromhidrato de galantamina que tiene una pureza de HPLC del 88%. Se retiran las aguas madre de filtración, que contienen trazas de bromhidrato de galantamina.

Se suspende el bromhidrato de galantamina al 88% resultante en 7,6 l de agua. Se enfría la suspensión a 0°C y se diluye, manteniendo la temperatura de 0 a 5°C, con 5,2 l de carbonato de sodio al 10%. Se obtienen 5 extracciones con 5 l de acetato de n-butilo, se reúnen las fases orgánicas y se lavan con 2,5 l de agua salada. Se concentran las fases orgánicas a vacío hasta un volumen de 4 l y se dejan cristalizar a temperatura ambiente. Se filtran los cristales y se secan a vacío a 70°C. Se obtienen 1,2 kg de galantamina con características químico-físicas y espectroscópicas consistentes con las reseñadas en la bibliografía (P. Carroll *et al.*, Bull. Soc. Chim. Fr. (1990), 127, 769).

Ejemplo 3

Preparación de galantamina mediante cristalización con acetato de n-butilo

Se disuelven los alcaloides totales (3,5 kg) que contienen un 40% de galantamina, obtenidos según el ejemplo 1, en 24 l de isopropanol. Se trata la solución, enfriada a 0°C con agitación, con 2,1 l de ácido bromhídrico acuoso al 48%, manteniendo la temperatura durante la adición entre 0 y 5°C. Se deja la mezcla con agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, después se filtra y se lava el sólido con algo de isopropanol y se seca a vacío a 70°C. Se obtienen 2,28 kg de bromhidrato de galantamina que tiene una pureza de HPLC del 85%. Se suspende el sólido resultante en 8 l de agua, se enfría a 0°C y se diluye con 5,5 l de carbonato de sodio al 10%. Se llevan a cabo 7 extracciones con 5 l de acetato de *terc*-butilo.

Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 3 l de agua salada y se concentran a vacío hasta 4,4 l, después se dejan cristalizar a temperatura ambiente. Se filtran los cristales resultantes y se secan a vacío a 70°C. Se obtienen 1,25 kg de galantamina que tienen la misma calidad que la del ejemplo 2.

ES 2 330 127 T3

Ejemplo 4

Preparación de bromhidrato de galantamina que tiene una pureza no inferior al 99%

5 Se disuelve galantamina obtenida según los ejemplos 2 y 3 (1,64 kg) en 11,5 l de etanol al 95%. Se enfría la solución a 0°C y se trata con agitación con 0,76 l de ácido bromhídrico al 48%, manteniendo la temperatura a 0-5°C durante la adición.

10 Se deja reposar la mezcla durante 4 horas y se filtra, lavando el precipitado con 1,5 l de etanol al 95%. Se disuelve el sólido húmedo a 50°C en 18 l de etanol acuoso al 30% y se concentra la solución a vacío a un volumen de 6 l y se deja cristalizar durante una noche. Se filtra el sólido cristalizado, se lava con 1,9 l de agua y se seca a vacío a 50°C. Se obtienen 1,9 kg de bromhidrato de galantamina que tiene una pureza de HPLC mayor del 99%, siendo cada impureza menor del 0,1%.

15 Ejemplo 5

Preparación de bromhidrato de galantamina que tiene una pureza no inferior al 99%

20 Se disuelven los alcaloides totales (3,5 kg) que contienen 40% de galantamina, obtenidos según el ejemplo 1, en 20 l de etanol al 95%. Se enfría la solución a 0°C y se trata con agitación con 2,1 l de ácido bromhídrico acuoso al 48%, manteniendo la temperatura durante la adición entre 0 y 5°C. Se deja la mezcla con agitación a temperatura ambiente durante 4 horas, se recoge el producto mediante filtración, se lava con etanol al 95% y se seca a vacío a 60°C. Se obtienen 2,22 kg de bromhidrato de galantamina que tiene una pureza de HPLC del 88%. Se retiran las aguas madre de filtración, que contienen trazas de bromhidrato de galantamina.

25 Se suspende el bromhidrato de galantamina al 88% resultante en 7,6 l de agua. Se enfría la suspensión a 0°C y se diluye en 7,6 l de agua. Se enfría la suspensión a 0°C y se diluye con 5,2 l de carbonato de sodio al 10%, manteniendo la temperatura de 0 a 5°C, y se extrae con 5 x 5 l de acetato de n-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 2,5 l de agua salada, se concentran a vacío a un volumen de 1,6 l y se añaden después 8,4 l de etanol al 95%. Se enfría la solución a 0°C y se añaden con agitación 0,56 l de ácido bromhídrico al 48%, manteniendo la temperatura a 0-5°C.

30 Se deja reposar la mezcla durante 4 horas y se filtra, lavando el precipitado con 1,1 l de etanol al 95%. Se disuelve el sólido húmedo a 50°C en 13,2 l de etanol acuoso al 30%, se concentra la solución a vacío hasta un volumen de 4,4 l y se deja cristalizar durante una noche. Se filtran los cristales resultantes, se lavan con 1,4 l de agua y se secan a vacío a 50°C. Se obtienen 1,4 kg de bromhidrato de galantamina que tiene una pureza de HPLC superior al 99%, siendo cada impureza menor de un 0,1%.

40

45

50

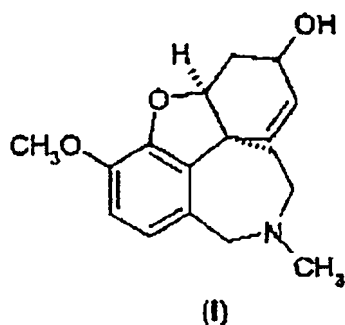
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la purificación de galantamina (I)



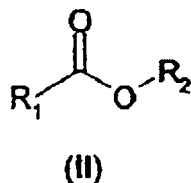
20 consistiendo dicho procedimiento en las siguientes etapas:

a) adición de ácido bromhídrico a una mezcla de alcaloides que contiene galantamina obtenida a partir de una planta de la familia *Amaryllidaceae*, disolviéndose dicha mezcla en un disolvente seleccionado de metanol, etanol, propanol o isopropanol,

25 b) recuperación del precipitado;

c) disolución del precipitado en una solución acuosa básica;

30 d) extracción con un disolvente de fórmula general (II)



40 en la que R₁ es hidrógeno o metilo y R₂ se selecciona de n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo;

e) concentración de la fase orgánica;

45 f) recuperación opcional de la galantamina (I) precipitada.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente es etanol.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el disolvente para la etapa a) se añade en cantidades en el intervalo de 5 a 7 volúmenes en peso de la mezcla de alcaloides.

4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el ácido bromhídrico se añade en forma de ácido bromhídrico acuoso.

55 5. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la adición se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de -20 a 20°C.

6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que la temperatura está en el intervalo de 0 a 5°C.

60 7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que el ácido bromhídrico supera en un 5-10% el contenido de galantamina calculado en la mezcla.

8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la solución básica acuosa es una solución básica acuosa a pH ≥ 8 y la base se selecciona de hidróxido o carbonato de sodio, potasio o calcio e hidróxido de amonio.

65 9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el disolvente de fórmula general (II) es acetato de n-butilo.

ES 2 330 127 T3

10. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente la conversión de galantamina en bromhidrato de galantamina.

5 11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que la conversión en bromhidrato de galantamina se lleva a cabo sin aislar la galantamina.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65