



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 082**

51 Int. Cl.:
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01306940 .6**
86 Fecha de presentación : **15.08.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1181932**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **27.02.2002**

54 Título: **Composiciones terapéuticas que comprenden un exceso de enantiómero de amlodipina.**

30 Prioridad: **23.08.2000 GB 0020842**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2007

73 Titular/es: **PFIZER Inc.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US

72 Inventor/es: **Chahwala, Suresh Babubhai;**
Dodd, Michael George y
Humphrey, Michael John

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 286 082 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

Composiciones terapéuticas que comprenden un exceso de enantiómero de amlodipina.

5 La presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden una mezcla de enantiómeros de amlodipina, composiciones que tienen tanto propiedades antihipertensoras como cardiovasculares adicionales derivadas respectivamente de su actividad bloqueante del canal del calcio y su capacidad para liberar óxido nítrico (NO) vascular.

10 La amlodipina es un agente bloqueante del canal del calcio muy conocido, que se usa en el tratamiento de la hipertensión y la angina de pecho. La amlodipina es una dihidropiridina con un centro asimétrico en la posición 4; actualmente, la amlodipina sólo se ha aprobado para administración en forma del racemato, específicamente de la sal de besilato.

15 Los enantiómeros individuales de la amlodipina se han aislado (J Med Chem 29 1696 (1986), Arrowsmith *et al*) e identificado como R(+) y S(-) (J Med Chem 35 3341-3344 (1992), Goldmann *et al*). Se ha encontrado que la actividad bloqueante del canal del calcio del racemato reside en gran parte, pero no exclusivamente, en el enantiómero S(-) (J Cardiovasc Pharmacol 12 (Supl. 6) S144, J W Rigby *et al*).

20 La patente europea nº 0754043 describe la sorprendente capacidad del enantiómero R(+) de la amlodipina para inhibir la migración de células del músculo liso vascular inducida por PDGF usando un sistema *in vitro* cuyo efecto puede probar ser útil en el tratamiento de dolencias tales como aterosclerosis, restenosis después de angioplastia y endometriosis.

25 Ahora se ha descubierto que el enantiómero R(+) de la amlodipina tiene otra propiedad inesperada, concretamente la capacidad de liberar NO, un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria y la especie activa en la nitroglicerina (*Kidney International* 49 S2-S5 (1996), Ignarro), de las células de los músculos lisos endoteliales y vasculares (en adelante denominado "NO vascular").

30 Cuando la amlodipina se administra como el racemato, los efectos cardiovasculares inducidos por NO del enantiómero R(+) están "enmascarados" en gran medida por los potentes efectos antihipertensores del enantiómero S(-). Además, la cantidad de racemato que se puede administrar de forma segura está limitada por la actividad hipotensora del enantiómero S(-) que, en un exceso de aproximadamente 0,5 mg/kg, puede causar efectos adversos tales como una caída marcada y sostenida en la tensión arterial y una reducción en el flujo sanguíneo coronario. Por otra parte, se espera que el enantiómero R(+) proporcione efectos cardiovasculares beneficiosos a concentraciones que exceden en mucho aquéllas a las que el enantiómero S(-) comienza a producir efectos no deseados. De esta forma, el uso del racemato de amlodipina coloca un límite artificial en la cantidad del enantiómero R(+) que se puede administrar y priva al paciente de los beneficios cardiovasculares completos de dicho enantiómero.

40 El problema al que la presente invención trata de dirigirse es proporcionar composiciones de amlodipina que comprendan suficiente cantidad de enantiómero S(-) para conseguir los efectos antihipertensor y antianginoso deseados mientras comprende también suficiente enantiómero R(+) para maximizar los efectos cardiovasculares beneficiosos inducidos por el NO de este último. Es decir, mejorar el flujo sanguíneo hacia órganos vitales tales como el corazón, riñón y cerebro por vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria sin afectar la hemodinámica normal.

45 Beneficios adicionales que se deben asociar probablemente con tales composiciones incluyen una mejora de la función endotelial, una reducción en el daño por radicales libres, una reducción en el ateroma y labilidad de la placa y un cambio en el equilibrio venoso-arterial. Estos, a su vez, tienen probablemente beneficios significativos en los "órganos terminales", por ejemplo, reducciones en las tasas de infartos agudos de miocardio y revascularización asociada con cardiopatía isquémica, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardiaca congestiva y angina de pecho.

50 En un trabajo a punto de ser publicado, la capacidad del enantiómero R(+) para liberar NO vascular se estudió por

(a) medida de la producción de nitrito en microvasos coronarios, arterias coronarias epicárdicas y aorta caninas; y

55 (b) medida del consumo cardíaco de oxígeno en miocardio canino *in vitro* en presencia de concentraciones crecientes del enantiómero que usan los métodos descritos en *Circulation* 97 576 (1998), Zhang e Hintze.

El enantiómero R(+) causa

60 (a) un aumento dependiente de la concentración de la producción de nitrito hasta aproximadamente 65 pmol/mg a una concentración de enantiómero de 10^{-9} M; y

65 (b) una reducción dependiente de la concentración en el consumo de oxígeno (baja aproximadamente 30% a una concentración de enantiómero de 10^{-5} M);

ambos efectos fueron bloqueados completamente o en parte por el inhibidor de la óxido nítrico sintasa, L-NAME.

ES 2 286 082 T3

En un estudio idéntico, el enantiómero S(-) no dio evidencia de producción de nitrito y, aunque se observó una reducción en el consumo de oxígeno, no fue bloqueado por el L-NAME.

Como se ha indicado, la máxima liberación de NO medida mediante la producción de nitrito se observó a una concentración libre de enantiómero R(+) de 10^{-9} M o 0,4 ng/ml; esta cifra corresponde a una concentración de unión mediante proteínas del plasma de aproximadamente 30ng/ml, es decir, unas 5 veces la concentración plasmática óptima para el enantiómero S(-) (Amer J Cardiol 73 A10-A17 (1994), D N Abernethy *et al*).

De lo cual se deduce que el racemato de amlodipina administrado para un efecto antihipertensor óptimo del enantiómero S(-) falla en proporcionar suficiente enantiómero R(+) para una liberación óptima de NO.

En una serie adicional de experimentos basados en la conocida capacidad del NO de regular la absorción de glucosa miocárdica (Circ Res 86 270 (2000), H Tada *et al*), se estudió la capacidad del enantiómero R(+) para liberar NO vascular en condiciones de hipoxia midiendo

- (a) la reducción de la absorción de la glucosa miocárdica (MGU, por sus siglas en inglés); y
- (b) el aumento en el tiempo para el cese del latido (TCB, por sus siglas en inglés) de corazones de ratón Langendorff perfundidos con una disolución 10^{-7} M del enantiómero.

El enantiómero R(+) produjo

- (a) una reducción en la absorción de glucosa miocárdica de 0,57 μ g/min.mg a 0,27 μ g/min.mg, una reducción por encima de 50%; y
- (b) un aumento en el tiempo para el cese del latido cardíaco de 9 minutos a aproximadamente 33 minutos.

La MGU se compara favorablemente con la de un corazón normóxico (0,36 μ g/min.mg) e indica que el enantiómero R(+) se dirige de alguna forma hacia la protección del corazón hipóxico mediante la modulación de la absorción de la glucosa miocárdica. Esto se reflejó en un aumento en el TCB de 9 minutos a aproximadamente 33 minutos, un aumento de tres veces en el tiempo de supervivencia.

De lo cual se deduce que la dosis de racemato de amlodipina administrada para un efecto antihipertensivo óptimo del enantiómero S(-) limita la cantidad del enantiómero R(+) disponible para la protección adicional del corazón del daño por hipoxia.

Según la presente invención, por lo tanto, se proporcionan composiciones de amlodipina en las que la cantidad presente de enantiómero S(-) está en el intervalo de 1,25 mg a 5 mg y la relación de enantiómero R(+): enantiómero S(-) supera la relación 1:1 encontrada en el racemato. Para conseguir la combinación deseada de efectos antihipertensivos y cardiovasculares inducidos por NO, las composiciones de la invención contienen por regla general una relación de enantiómero R(+): enantiómero S(-) en el intervalo de 2:1 a 8:1, de forma ideal aproximadamente 5:1.

También está dentro del alcance de la presente invención que dichas composiciones pueden comprender exclusivamente el enantiómero R(+) cuando sólo se requieren aquellos efectos cardiovasculares asociados con niveles elevados de NO vascular, por ejemplo, en el tratamiento de la disfunción endotelial que surgen de la isquemia y la revascularización del corazón.

También puede ser útil combinar el enantiómero R(+) con un fármaco cardiovascular de mecanismo alternativo, por ejemplo, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE, por sus siglas en inglés), tal como ramaprilat o quinapril, para proporcionar un efecto aditivo o sinérgico. A este respecto, se ha informado de que el racemato de amlodipina y el inhibidor de la ACE ramaprilat parecen ser sinérgicos para potenciar la producción de NO en microvasos coronarios caninos (J Cardiovasc Pharmacol 35 195-202 (2000), Zhang *et al*) y para regular el consumo miocárdico de oxígeno (Am J Cardiol 83 92H-98H (1999), Mital *et al*). En la medida en la que concierne a la amlodipina, se supone que ambos efectos se manifiestan a través del enantiómero R(+).

Una sinergia similar en el efecto del NO se podría esperar para el enantiómero R(+) de la amlodipina junto con un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (PDE5, por sus siglas en inglés), combinación que es probable que potencie las respuestas para el NO liberado. Un inhibidor de la PDE5 especialmente preferido para uso en tal combinación podría ser el sildenafil.

Los enantiómeros R(+) y S(-) usados para preparar las composiciones de la invención se pueden preparar por síntesis quiral a partir de un precursor puro ópticamente apropiado u obtenerse a partir del racemato de amlodipina mediante cualquier técnica convencional, por ejemplo, mediante resolución cromatográfica usando una columna "quiral" o mediante la preparación de diastereoisómeros, separación de los mismos y regeneración del enantiómero deseado.

Específicamente, los diastereoisómeros se pueden obtener por reacción del racemato con un ácido o base ópticamente activo adecuado. Los diastereoisómeros se separan entonces, por ejemplo, mediante cromatografía o cristali-

ES 2 286 082 T3

zación fraccionada, y el enantiómero deseado se regenera por tratamiento con una base o ácido apropiado. El otro enantiómero se puede obtener a partir del racemato de una forma similar o procesar a partir de las aguas madres de la primera separación.

5 Los enantiómeros usados en la preparación de las composiciones de la invención se preparan de forma conveniente a partir de la base libre del racemato por medio de diastereoisómeros de tartrato usando la metodología descrita en la patente de los EE.UU. n° 5.750.707.

10 Cada uno de los enantiómeros resultantes se puede usar en forma de su base libre o se puede convertir en una sal adecuada usando técnicas convencionales, por ejemplo, por tratamiento con un ácido apropiado. Sales preferidas para el propósito de preparar las composiciones de la invención incluyen el acetato, besilato, citrato, L-lactato, maleato, malonato, mesilato, fosfato, succinato, D-tartrato y L-tartrato (hemi- o completo cuando sea pertinente).

15 Las mezclas enriquecidas de enantiómeros de la presente invención se pueden preparar (i) combinando cantidades apropiadas de los dos enantiómeros, (ii) añadiendo una cantidad apropiada de "exceso" del enantiómero R(+) al racemato de amlodipina, o (iii) preparando cristales "mixtos" que contienen cada uno la relación de enantiómeros R(+) y S(-) requerida. Cuando se preparan mezclas enriquecidas según estos métodos, está dentro del alcance de la invención combinar dos bases libres, una base libre y una sal, o dos sales. Además, cuando se combinan dos sales, la sal de un enantiómero se puede combinar con el enantiómero o el racemato de la misma sal o de una sal diferente.

20 Composiciones según la invención se pueden administrar solas, pero generalmente se administrarán en mezcla conjunta con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente adecuado, seleccionado con relación a la ruta pretendida de administración y según la práctica farmacéutica convencional. Por ejemplo, las composiciones de la invención se pueden administrar por vía oral, a través de la mucosa de la mejilla, o sublingual en forma de comprimidos, cápsulas, óvulos, elixires, disoluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, tardía o controlada.

30 Tales comprimidos pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico y glicina, disgregantes tales como almidón (preferentemente almidón de maíz, patata o tapioca), glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, por sus siglas en inglés), hidroxipropilcelulosa (HPC, por sus siglas en inglés), sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, se pueden incluir agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

35 También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como carga en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, leche, azúcar o polietilenglicoles de elevado peso molecular. Para las suspensiones acuosas y/o elixires, las composiciones de la invención se pueden combinar con varios agentes edulcorantes o aromatizantes, sustancias colorantes o colorantes solubles, con agentes emulsionantes y/o favorecedores de la suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y sus combinaciones.

45 Las composiciones de la invención se pueden administrar también por vía parenteral, por ejemplo, de forma intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intraesternal, intracraneal, intramuscular, o subcutánea, o se pueden administrar mediante técnicas de infusión. El mejor uso es en forma de una disolución acuosa estéril que pueden contener otras sustancias, por ejemplo, sales o glucosa suficientes para hacer la disolución isotónica con la sangre. Si fuera necesario, las disoluciones acuosas deberían estar tamponadas adecuadamente, preferentemente a un pH de 3 a 9. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se realiza fácilmente mediante técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica.

50 Para administración por vía oral y parenteral a pacientes humanos, el nivel diario de dosificación de la composición de la invención estará normalmente en el intervalo de 2,5 mg a 55 mg en dosis unitarias o divididas.

55 De esta forma, los comprimidos o cápsulas de la composición de la invención pueden contener de 2,5 mg a 55 mg de producto activo y se pueden administrar uno a uno o dos o más a la vez según sea apropiado. El médico determinará la dosificación concreta que será más adecuada para cualquier paciente individual y variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las dosis anteriores son ejemplos del caso típico. Puede haber, por supuesto, casos particulares en los que sean necesarios intervalos de dosificación mayores o menores y tales casos están también dentro del alcance de esta invención.

60 Las composiciones de la invención se pueden administrar también por vía intranasal o por inhalación y se suministrará convenientemente en forma de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverizador de aerosol a partir de un contenedor, bomba, pulverizador o nebulizador presurizado con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A[®]) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA[®]), dióxido de carbono, u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. El contenedor, bomba, pulverizador, o nebulizador presurizado puede contener una disolución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo usando una mezcla de etanol y el propelente como disolvente, que puede contener adicionalmente un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitán. Las cápsulas y cartuchos

ES 2 286 082 T3

(hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo de una composición de la invención y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

5 Las formulaciones en aerosol o en polvo seco se distribuyen preferentemente para que cada dosis medida o “descarga instantánea” contiene de 2 mg a 10 mg de la composición para administrar al paciente. La dosis diaria total con un aerosol estará en el intervalo de 2,5 mg a 55 mg, que se pueden administrar en una dosis unitaria o, más normalmente, en dosis divididas a lo largo del día.

10 Alternativamente, las composiciones de la invención se pueden administrar en forma de un supositorio u óvulo vaginal, o se pueden aplicar de forma tópica en forma de una loción, disolución, crema, pomada, o polvo para espolvorear. Las composiciones se pueden administrar también por vía transdérmica, por ejemplo, mediante el uso de un parche cutáneo. Se pueden administrar también por ruta ocular, especialmente para el tratamiento del ojo.

15 Para uso oftálmico, las composiciones de la invención se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica, de pH ajustado, estéril, o, preferentemente, como disoluciones en solución salina isotónica, de pH ajustado, estéril, opcionalmente en combinación con un conservante, tal como un cloruro de benzalconio. Alternativamente, se pueden formular en una pomada, tal como vaselina.

20 Para administración tópica sobre la piel, la composición de la invención se puede formular como una pomada adecuada que contiene el producto activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla que comprende uno o más de los siguientes: aceite mineral, aceite de vaselina, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxitileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, se pueden formular como una loción o crema adecuada, suspendida o disuelta en, por ejemplo, una mezcla que comprende uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 25 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Finalmente, las composiciones de la invención se pueden administrar mediante una inyección por vía intracavernosa.

30 La preparación de una mezcla enriquecida de enantiómeros conforme a la presente invención y sus composiciones farmacéuticas se ilustra mediante los ejemplos siguientes:

Ejemplo 1

35 *Preparación de sales de R(+) amlodipina a partir de besilato de amlodipina racémica*

(1) *Preparación de la base libre de amlodipina racémica*

40 A una suspensión ligera de besilato de amlodipina racémica (100,37 g, 0,177 moles) [preparado por el método descrito en la patente europea nº 0244944] en cloruro de metileno (250 mL, 2,5 mL/g) y agua (250 mL, 2,5 mL/g) se le añadió hidróxido de sodio 11 M (24 mL) para conseguir un pH de 13-14. Se agitó la mezcla durante diez minutos tiempo durante el cual se convirtió en una disolución. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con agua (1 x 250 mL) y se filtró por gravedad a través de un lecho de sulfato de magnesio (25 g). Se lavó el sulfato de magnesio con cloruro de metileno (40 mL) y a los filtrados combinados se les añadió dimetilsulfóxido (360 mL). Se eliminó 45 el cloruro de metileno en un evaporador rotatorio (45 minutos en una trompa de agua seguidos de 15 minutos a alto vacío).

(2) *Preparación y separación del diastereoisómero R(+) de tartrato de amlodipina*

50 A la disolución de dimetilsulfóxido de la base libre de amlodipina racémica obtenida en la Etapa (1) se le añadió una disolución de ácido L-tartárico (6,62 g, 0,044 moles, 0,25 equiv.) en dimetilsulfóxido (360 mL). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante seis horas y el sólido resultante se recogió filtrando con succión y se lavó con acetona (200 mL). (Nota: es importante eliminar completamente el dimetilsulfóxido del sólido antes de lavar el sólido con acetona.) El sólido se secó a vacío a 50°C durante toda la noche para dar el solvato de DMSO del hemi-L-tartrato de (R)-amlodipina (68,25 g) como un sólido pegajoso de color amarillo pálido. El filtrado se reservó y se pudo usar 55 en el aislamiento de la base libre de (S)-amlodipina.

(3) *Preparación de la base libre de R(+) amlodipina*

60 A una disolución del solvato de DMSO del hemi-L-tartrato de (R)-amlodipina (68,25 g) obtenido en la Etapa (2) en cloruro de metileno (345 mL, 5 mL/g) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio al 50% (73 mL) en agua (72 mL). Se agitó la solución durante 40 minutos a temperatura ambiente. Se separaron las capas y la capa orgánica se extrajo con agua (1 x 150 mL) y se filtró por gravedad a través de un lecho de sulfato de magnesio (25 g). El sulfato de magnesio se lavó con cloruro de metileno (40 mL) y el cloruro de metileno se eliminó en un evaporador rotatorio usando una trompa de agua. Se añadió heptano al matraz de evaporación según permitió el volumen. Finalmente se 65 eliminó todo el cloruro de metileno y se añadieron 600 mL de heptano al matraz. Se recogió el sólido resultante mediante filtración con succión, se lavó con heptano y se secó a vacío a 50°C durante toda la noche para dar la base libre de la (R)-amlodipina (19,4 g, 53,4% de rendimiento) como un sólido blanquecino.

ES 2 286 082 T3

Pureza química por HPLC: 99,95%

Pureza quiral por HPLC: 98,88%.

5 (4) Preparación de sales R(+)

(a) Succinato

10 A una disolución de la base libre de (R)-amlodipina (1,0 g, 2,45 mmoles) obtenida en la Etapa (3) en etanol (15 mL) se le añadió ácido succínico (0,29 g, 2,45 mmoles) en etanol (8 mL). La mezcla se dejó estar a temperatura ambiente durante toda la noche. Se recogió el sólido resultante mediante filtración con succión, se aclaró con etanol frío y se secó a vacío a 40°C durante toda la noche. 6 horas más a vacío a 60°C dieron el succinato de (R)-amlodipina (1,11 g, 86,0% de rendimiento) como un sólido blanco.

15 (b) Mesilato

La base libre de la (R)-amlodipina (1,0 g, 2,45 mmoles) obtenida en la Etapa (3) se disolvió en alcohol isopropílico (23 mL) después de quince minutos de agitación a temperatura ambiente. Se añadió ácido metanosulfónico (0,24 g, 2,45 mmoles) en alcohol isopropílico (2 mL) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de enfriar en la nevera durante toda la noche, se había formado una pequeña cantidad de sólido, cantidad que aumentó ligeramente después de otra noche en el congelador. Se recogió el sólido resultante mediante filtración con succión, se aclaró con alcohol isopropílico frío y se secó a vacío a 40°C durante toda la noche. El secado a vacío a 80°C durante toda la noche dio el mesilato de (R)-amlodipina (1,08 g, 87,4% de rendimiento) como un sólido beige.

25 Ejemplo 2

Preparación de sales de S(-) amlodipina a partir de besilato de amlodipina racémica

30 El succinato de S(-) amlodipina y el mesilato de S(-) amlodipina se pueden preparar de una forma análoga usando, por ejemplo, ácido D-tartárico en vez de ácido L-tartárico en la Etapa (2) para preparar y aislar el correspondiente diastereoisómero. Alternativamente, el diastereoisómero L-tartárico se puede procesar a partir de las aguas madres que quedan después del aislamiento del diastereoisómero R(+).

Ejemplo 3

35 *Preparaciones opcionales de mezcla enriquecida de enantiómeros*

(1) A 0,5 moles de la base libre del enantiómero R(+) o una sal del mismo preparada mediante un método conforme al Ejemplo 1 se le añadieron 0,1 moles de la base libre del enantiómero S(-) o una sal del mismo preparada mediante un método conforme al Ejemplo 2 y se homogeneizó la mezcla resultante.

(2) A 0,2 moles de besilato de amlodipina racémica se le añadieron 0,4 moles de la base libre del enantiómero R(+) o una sal del mismo preparada mediante un método conforme al Ejemplo 1 y se homogeneizó la mezcla resultante.

45 (3) Una disolución que comprendía 0,5 moles de la base libre del enantiómero R(+) o una sal del mismo preparada mediante un método conforme al Ejemplo 1 y 0,1 moles de la base libre del enantiómero S(-) o una sal del mismo preparada mediante un método conforme al Ejemplo 2 se dejó cristalizar y se separaron por filtración los cristales resultantes.

50

55

60

65

ES 2 286 082 T3

Ejemplo 4

Formulaciones adecuadas

5

Comprimidos	
	mg/comprimido
Ingrediente activo	24,24
Celulosa microcristalina Ph Eur	50,00
Lactosa Ph Eur	121,76
Croscarmelosa de sodio NF	2,00
Estearato de magnesio Ph Eur	2,00

10

15

20

El ingrediente activo se tamiza y se mezcla con los otros componentes. La mezcla resultante se comprime en comprimidos usando una prensa tableteadora rotatoria (Manesty Betapress) provista de troqueles cóncavos normales de 6 mm. Los comprimidos resultantes pueden estar recubiertos con un producto de recubrimiento apropiado.

25

Cápsulas	
	mg/cápsula
Ingrediente activo	18,18
Lactosa Ph Eur	208,89
Almidón de maíz Ph Eur	69,63
Silice coloidal anhidra Ph Eur	0,30
Estearato de magnesio Ph Eur	3,00
Peso de relleno	300,00

30

35

40

El ingrediente activo se tamiza y se mezcla con los otros componentes. La mezcla se usa para llenar cápsulas de gelatina dura de tamaño n° 2 usando maquinaria adecuada. Se pueden preparar otras dosis alterando el peso de relleno y, si fuera necesario, cambiando el tamaño de la cápsula para adecuarse.

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad liberadora de NO del enantiómero R(+) de la amlodipina o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad antihipertensora del enantiómero S(-) de la amlodipina o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, diluyente, o vehículo adecuado, **caracterizada** porque dichos enantiómeros están presentes en una relación en peso (basada en la base libre) de enantiómero R(+): enantiómero S(-) mayor de 1:1.
- 10 2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha relación es menor de 10:1.
3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que dicha relación está en el intervalo de 2:1 a 8:1.
- 15 4. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha relación es aproximadamente 5:1.
- 20 5. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende una mezcla de cristales simples del enantiómero R(+) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y cristales simples del enantiómero S(-) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la relación deseada.
- 25 6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que ambos enantiómeros están en forma de sales farmacéuticamente aceptables.
7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que las sales de ambos enantiómeros tienen el mismo contraión.
- 30 8. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende cristales simples del enantiómero R(+) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y cristales mixtos que contienen tanto el enantiómero R(+) como el enantiómero S(-) o sales farmacéuticamente aceptables de uno o ambos de los mismos en la relación deseada.
- 35 9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la que los cristales mixtos son racémicos.
10. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 8 y 9, en la que el enantiómero R(+) está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y los enantiómeros en los cristales mixtos están también en forma de sales farmacéuticamente aceptables.
- 40 11. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en la que la sal del enantiómero R(+) y las sales de los enantiómeros en los cristales mixtos tienen todos el mismo contraión.
- 45 12. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende cristales mixtos que contienen tanto el enantiómero R(+) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el enantiómero S(-) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la relación deseada.
- 50 13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que ambos enantiómeros están en forma de sales farmacéuticamente aceptables.
14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que las sales de ambos enantiómeros tienen el mismo contraión.
- 55 15. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7, 11 ó 14, en la que dicho contraión es mesilato o succinato.
16. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que está en forma de un comprimido o cápsula adecuados para administración por vía oral.
- 60 17. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que está en forma farmacéutica líquida.
18. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que está en forma de una disolución adecuada para administración intravenosa (iv).
- 65 19. Un procedimiento para la preparación de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que cristales simples del enantiómero R(+) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se mezclan en la relación deseada con cristales simples del enantiómero S(-) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ES 2 286 082 T3

20. Un procedimiento para la preparación de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que cristales simples del enantiómero R(+) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se mezclan en la relación deseada con cristales que contienen tanto el enantiómero R(+) como el enantiómero S(-) o sales farmacéuticamente aceptables de uno o ambos de los mismos.

5

21. Un procedimiento para la preparación de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que cristales mixtos que contienen tanto el enantiómero R(+) como el enantiómero S(-) o sales farmacéuticamente aceptables de uno o ambos de los mismos en la relación deseada se forman por cocrystalización.

10

22. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para uso en el tratamiento de una dolencia para la que está indicado un agente liberador de NO vascular.

23. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para uso en el tratamiento de una dolencia para la que están indicados tanto un agente antihipertensor como liberador de NO vascular.

15

24. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad liberadora de NO del enantiómero R(+) de la amlodipina o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad inductora de NO de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE, por sus siglas en inglés) y un excipiente, diluyente o vehículo adecuado.

20

25. Una composición según la reivindicación 24, en la que dicho inhibidor de la ACE es ramaprilat o quinapril.

26. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad liberadora de NO del enantiómero R(+) de la amlodipina o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad potenciadora del NO de un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (PDE5, por sus siglas en inglés) y un excipiente, diluyente o vehículo adecuado.

25

27. Una composición según la reivindicación 26, en la que dicho inhibidor de la PDE5 es sildenafil.

30

35

40

45

50

55

60

65