



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 301 662**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/445** (2006.01)  
**A61P 37/08** (2006.01)  
**C07D 211/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02751479 .3**  
86 Fecha de presentación : **29.07.2002**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1414453**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2004**

54 Título: **Polimorfo de clorhidrato de fexofenadina.**

30 Prioridad: **31.07.2001 EP 01610081**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.07.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.07.2008**

73 Titular/es: **Texcontor Etablissement  
Heiligkreuz 40, Postfach 39  
9490 Vaduz, LI**

72 Inventor/es: **Junquera Milla, Federico**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 301 662 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

Polimorfo de clorhidrato de fexofenadina.

5 **Campo de la invención**

Esta solicitud se refiere a un nuevo polimorfo de fexofenadina y a un procedimiento para su preparación.

**Antecedentes de la invención**

10

Terfenadina, 1-(p-terc-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxi difenilmetil)-1'-piperidenil]-butanol, es un antihistamínico no sedante. Se sabe que es un receptor específico  $H_2$  que también está desprovisto de cualesquiera efectos anticolinérgico, antiserotoninérgico y antiadrenérgico tanto *in vivo* como *in vitro*.

15

Sin embargo, terfenadina ha estado unida a los ritmos del corazón anormales potencialmente anormales con enfermedades del hígado o que también tienen el fármaco antifúngico cetoconazol o el antibiótico eritromicina.

20

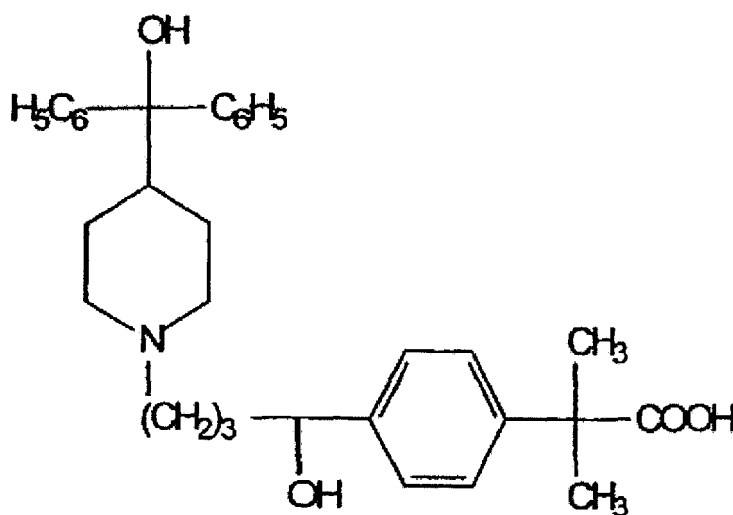
En los estudios metabólicos de animales y de seres humanos, la terfenadina se mostró que experimenta un efecto de primer pase, que da como resultado las concentraciones en plasma que se pueden medir fácilmente del metabolito principal ácido 4-[4[4-(hidroxi difenil metil)-1-piperidenil]-1-hidroxi butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilfenil acético, también conocido como metabolito del ácido carboxílico de terfenadina o fexofenadina, cuya estructura se ilustra más adelante.

25

30

35

40



45

La fexofenadina posee actividad antihistamínica en modelos animales y se cree que carece de efectos secundarios cardíacos observados con la terfenadina. Además, se ha postulado que la terfenadina es de hecho un profármaco y la fexofenadina que es el agente activo.

Por lo tanto existe un considerable interés en la preparación de fexofenadina ya que su uso puede eliminar numerosos efectos secundarios asociados con el uso de la terfenadina.

50

El clorhidrato de fexofenadina es un antihistamínico eficaz que evita los efectos adversos asociados a la administración de terfenadina.

55

La industria farmacéutica ha llevado a cabo recientemente estudios sobre el polimorfismo en fármacos y la diferencia en la actividad de diferentes formas polimórficas de un fármaco dado. El término polimorfismo significa que incluye diferentes formas físicas, formas cristalinas, formas cristalina/cristalina líquida/no cristalina (amorfismo). El polimorfismo ha interesado a científicos después que se hicieran observaciones que muchos antibióticos, antibacterianos, tranquilizantes, etc., muestran polimorfismo y que alguno/uno de las formas polimórficas de un fármaco dado muestre una biodisponibilidad superior y por lo tanto muestre una actividad mucho más alta comparada con otro polimorfo. También se ha descrito que algunas formas polimórficas de un número de fármacos muestran diferentes características de disolución y en algunos casos diferentes patrones de biodisponibilidad comparados con la forma cristalina. Para algunas indicaciones terapéuticas se puede favorecer un patrón de biodisponibilidad sobre otro.

60

65

Las formas polimórficas de fexofenadina se han identificado en la técnica anterior. En el documento WO 00/71124 se ha descrito una forma amorfa de clorhidrato de fexofenadina preparada disolviendo el clorhidrato de fexofenadina cristalino en un disolvente adecuado o disolviendo la base fexofenadina en un disolvente adecuado y añadir un disolvente adecuado que contiene cloruro de hidrógeno y recuperar la forma amorfa de clorhidrato de fexofenadina en la misma solución mediante secado por pulverización de las técnicas de secado por congelación.

## ES 2 301 662 T3

El documento WO 95/31437 también describe formas polimorfas de fexofenadina, en particular la forma llamada anhídrida I y la forma III de clorhidrato de fexofenadina y las formas hidratadas II y IV de clorhidrato de fexofenadina. Quizás el polimorfo de la forma I sea más próxima en estructura al polimorfo de la presente invención, no obstante, el polimorfo de la forma I muestra un espectro de difracción de rayos X muy diferente que el requerido más adelante.

5

### Descripción de la invención

Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente una nueva forma polimorfa de clorhidrato de fexofenadina que se puede aislar usando pentanona. Se contempla que la forma polimorfa de clorhidrato de fexofenadina descrita en el presente documento tendrá propiedades medicinales particularmente beneficiosas, están especialmente biodisponibles y tienen una larga vida útil.

10

De este modo, la invención proporciona un polimorfo de clorhidrato de fexofenadina que tiene el siguiente patrón de difracción de rayos X obtenido usando radiación  $K\alpha_1$  Cu ( $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ )

15

Espacio D, Angstroms
12,25
11,28
8,78
8,17
7,73
6,77
6,32
6,11
5,61
5,32
5,13
4,98
4,88
4,85
4,32
3,87
3,64
3,49
3,38
3,23
2,91
2,80

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## ES 2 301 662 T3

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un polimorfo de clorhidrato de fexofenadina como se ha descrito en el presente documento anteriormente junto con uno o más vehículos/excipientes farmacéuticos.

5 La invención además proporciona un polimorfo de clorhidrato de fexofenadina como se ha descrito en el presente documento anteriormente para uso en medicina, por ejemplo, como un agente antihistamínico, antialérgico o broncodilatador.

10 La invención además proporciona el uso de un polimorfo de clorhidrato de fexofenadina como se ha descrito en el presente documento anteriormente en la fabricación de un medicamento para uso como un antihistamínico, antialérgico o broncodilatador.

15 El contenido en agua (medido por el procedimiento de la determinación en agua de Karl Fischer) del polimorfo de clorhidrato de fexofenadina de la invención debe estar entre 0,5%, por ejemplo, entre 0,1 y 0,4%, preferiblemente por debajo de 0,3% por ejemplo, entre 0,2 y 0,3%.

El punto de fusión del polimorfo de clorhidrato de fexofenadina (medido por calorimetría de barrido diferencial) debe estar en el intervalo: aparición de la endotermia de fusión entre 195 y 197°C.

20 El espectro infrarrojo del polimorfo de clorhidrato de fexofenadina también se ha obtenido y se describe más adelante. Los máximos subrayados se consideran los más característicos del polimorfo.

IR<sub>μmax</sub> (cm<sup>-1</sup>) (KBr): 3412, 3051, 2980, 2940, 2871, 2725, 1713, 1512, 1492, 1468, 1447, 1389, 1273, 1250, 1238, 1169, 1150, 1099, 1091, 1066, 1020, 1009, 1000, 967, 881, 841, 819, 751, 744, 704, 693, 664, 637.

25 De este modo, la invención también proporciona un polimorfo fexofenadina que tiene los máximos de IR característicos descritos anteriormente.

30 El patrón de difracción de Rayos X del polimorfo puede tener los siguientes máximos. (Las intensidades pueden variar debido a la orientación preferida)

Espacio D, Angstroms	Intensidad, I/I <sub>0</sub> , %
12,25	43
11,28	28
8,78	60
8,17	61
7,73	81
7,43	28
6,77	77
6,32	94
6,11	46
5,61	34
5,32	30
5,13	92
4,98	100
4,88	65
4,85	69
4,71	38
4,63	42

ES 2 301 662 T3

	4,55	49
5	4,39	57
	4,32	45
10	4,14	49
	4,03	38
15	3,97	41
	3,87	90
20	3,69	31
	3,64	72
25	3,49	87
	3,46	37
30	3,38	39
	3,36	33
35	3,23	38
	3,16	26
40	3,13	31
	2,98	24
45	2,95	27
	2,91	37
50	2,87	20
	2,84	22
55	2,80	25
	2,79	23
60	2,57	19
	2,34	20
65	2,19	20

## ES 2 301 662 T3

El polimorfo del clorhidrato de fexofenadina de la invención se puede obtener suspendiendo ácido 4-[4-[4-(hidroxi difenil metil)-1-piperideno]-1-hidroxi butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilfenil acético (fexofenadina) en pentanona. La suspensión se concentra mientras se mantiene el Karl Fischer de la suspensión por debajo de 1%, se deja que se enfríe y se añade HCl en alcohol. Tras la adición de ácido, se forma un precipitado y después de enfriar, se recoge por filtración, se lava y se seca. El sólido resultante se vuelve a suspender en pentanona, la suspensión se calienta a reflujo y el polimorfo de la invención se aísla mediante filtración tras enfriamiento.

De este modo, la invención además proporciona un procedimiento para la preparación de un polimorfo de clorhidrato de fexofenadina que comprende:

- I) mezclar fexofenadina en pentanona para formar una suspensión;
- II) calentar dicha suspensión de manera que se retire por destilación una cantidad de pentanona mientras se mantiene el Karl Fischer de la suspensión por debajo del 1% para formar una suspensión;
- III) poner en contacto dicha suspensión con HCl en alcohol; y
- IV) aislar el precipitado resultante y calentar a reflujo el mismo en pentanona.

La invención de este modo además proporciona un polimorfo de clorhidrato de fexofenadina que se puede obtener, por ejemplo, que se obtiene mediante, un procedimiento como se ha descrito en el presente documento anteriormente.

La pentanona empleada en el procedimiento de la invención debe ser preferiblemente 3-pentanona. Sin embargo, se cree que otros disolventes tales como 2-pentanona, y otras cetonas también se pueden emplear. Típicamente, aproximadamente 10 ml de pentanona por 1 g de fexofenadina de debe mezclar inicialmente.

Durante la etapa de destilación (II), se prefiere que al menos un 20%, por ejemplo, al menos un 25%, tal como aproximadamente 30%, de la pentanona se destile para dejar la suspensión. Durante todo el este procedimiento el Karl Fischer de la suspensión se debe mantener por debajo de 1%, preferiblemente por debajo de 0,5%, especialmente por debajo de 0,3%.

“Karl Fischer” se refiere a un procedimiento convencional para determinar el contenido en agua en sólidos y disolventes orgánicos. De este modo, “Karl Fischer” es una medida del contenido en agua de la suspensión y se mide usando medios convencionales, véase, por ejemplo, Skoog y West, “Fundamentals of Analytical Chemistry”, 4ª ed., 1982, páginas 389-91, (ISBN 4-8337-0082-4).

El ácido clorhídrico añadido a la suspensión en la etapa III se mezcla con un alcohol. Preferiblemente, la relación de ácido a alcohol debe estar en el intervalo 1:1 a 1:2, especialmente aproximadamente 2:3. También es preferible usar una solución de 2-3 M de ácido clorhídrico en alcohol. El alcohol de uso es preferiblemente etanol aunque se pueden usar otros alcoholes tales como propanol, metanol o isopropanol. Un ligero exceso molar de HCl (por ejemplo, aproximadamente 1,05:1 ó 1,1:1) se debe usar en la proporción de fexofenadina. Además, se prefiere si se puede usar una pequeña cantidad de solución de HCl/alcohol tanto como sea posible ya que mayores volúmenes de la solución ácido/alcohol impide la precipitación. Por lo tanto, se prefiere una solución más concentrada ya que se requiere menos solución con el fin de el HCl esté en un ligero exceso molar.

Después de la adición de ácido se produce la precipitación. Se cree que esto es un solvato de clorhidrato de fexofenadina pentanona. La mezcla acidificada se puede agitar para asegurar la completa precipitación después de que la mezcla se enfríe hasta aproximadamente 0°C. Después el precipitado se puede aislar mediante técnicas convencionales, por ejemplo, filtración.

La conversión mediante el polimorfo de la invención se logra mediante calentamiento a reflujo del precipitado (solvato de clorhidrato de fexofenadina pentanona) en pentanona, típicamente durante 1 a 3, por ejemplo, aproximadamente 2 horas. Tras enfriamiento el polimorfo deseado se puede aislar mediante técnicas convencionales, por ejemplo, filtración.

El polimorfo de fexofenadina descrito anteriormente se puede formular y emplear en el tratamiento médico como se conoce bien en la técnica. Por ejemplo, la fexofenadina se puede emplear como un antihistamínico, agente antialérgico o broncodilatador y se puede administrar sola o junto con otros agentes activos. Las preparaciones farmacéuticas de fexofenadina o sus derivados pueden tener la forma de comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, etc. Esto se puede preparar usando excipientes o vehículos farmacéuticos convencionales.

El polimorfo de la invención se puede administrar junto con otros polimorfos de fexofenadina o clorhidrato de fexofenadina y la composición farmacéutica de la invención cubre esta posibilidad. De este modo, por ejemplo, la composición farmacéutica de la invención puede comprender 10%, preferiblemente al menos 20%, especialmente al menos 30% del polimorfo de fexofenadina de la invención.

La Fexofenadina o sus derivados se pueden administrar por vía oral, parenteral, o a través de la membrana mucosa. Los expertos en la técnica son conscientes de otros procedimientos de administración.

## ES 2 301 662 T3

La cantidad de fexofenadina o sus derivados empleada variará dependiendo de la naturaleza del paciente pero será determinada fácilmente por los expertos en la técnica.

La invención se describirá ahora en relación a los siguientes ejemplos y Figuras no limitantes.

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la curva de DSC del polimorfo de clorhidrato de fexofenadina de la invención que muestra una aparición de endotermia de fusión de 196,56°C.

Las Figuras 2a a 2c muestran el espectro de IR spectrum del polimorfo de clorhidrato de fexofenadina de la invención.

La Figura 3 muestra el patrón de difracción de rayos X del polimorfo de clorhidrato de fexofenadina de la invención.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

Ácido 4-[4[4-(hidroxi difenil metil)-1-piperidenil]-1-hidroxi butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetilfenil acético (330,0 g, 0,598 mol) se agitó con 3-pentanona (3000 ml). La suspensión resultante se calentó para retirar por destilación 900 ml de la 3-pentanona mientras se mantenía el Karl Fischer de la suspensión por debajo de 1%. El Karl Fischer de la suspensión era inicialmente 0,28%, después de la destilación, el Karl Fischer de la suspensión era 0.13%. Si el Karl Fischer es mayor que 1% entonces sobre un embudo de vidrio sinterizado se debe añadir más 3-pentanona y volver a comenzar la destilación.

La suspensión espesa resultante se enfrió y se trató posteriormente con una solución 2,7 N de ácido clorhídrico en etanol (250 ml, 0,675 mol). Se agitó la reacción y se observó una precipitación. La solución se enfrió hasta 0°C y se agitó durante una hora. Se recogió el sólido mediante filtración sobre un embudo de vidrio sinterizado, se lavó con 3-pentanona (450 ml) y se secó a vacío a 40 a 50°C.

Una suspensión de este sólido (328,8 g, Pérdida después de secado de aproximadamente 10%) se calentó a reflujo con 3-pentanona (3619 ml). La conversión completa en el polimorfo de clorhidrato de fexofenadina se comprobó mediante IR. La suspensión se enfrió hasta 0°C y se agitó durante 1 hora. Se recogió el sólido mediante filtración sobre un embudo de vidrio sinterizado, se lavó con 3-pentanona (329 ml) y se secó a vacío a 40 a 50°C.

Rendimiento 282 g de polimorfo de clorhidrato de fexofenadina.

#### Datos analíticos

El contenido de disolvente, medido mediante cromatografía de gas era aproximadamente 0,3% (3-pentanona).

El punto de fusión se determine usando DSC (Mettler Toledo STAR<sup>e</sup> System, DSC821<sup>e</sup> module). La temperatura se tomó entre 40°C y 240°C, 5°C/min. Aparición de endotermia de fusión 195-197°C. (véase la Figura 1).

IR se midió usando un Nicolet AVATAR 320. Los resultados se presentan en las Figuras 2a-c.

El patrón de difracción de rayos X del producto se midió usando un Debye-Scherrer INEL CPS-120, radiación  $K\alpha_1$  Cu ( $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ ). The results are presented below and en la figura 3.

-N-	2 theta	---d---	---Cps---	---%---
1	7,211	12,2491	0,50	43,36
2	7,828	11,2842	0,32	28,47
3	10,062	8,7833	0,69	60,46
4	10,814	8,1745	0,69	60,66
5	11,435	7,7316	0,92	80,51

ES 2 301 662 T3

	6	11,895	7,4338	0,32	27,98
	7	13,057	6,7749	0,88	77,06
5	8	13,995	6,3228	1,08	94,45
	9	14,485	6,1098	0,52	45,50
	10	15,358	5,7646	0,26	22,48
10	11	15,793	5,6068	0,39	34,33
	12	16,108	5,4977	0,28	24,96
	13	16,651	5,3198	0,34	30,19
15	14	17,284	5,1264	1,05	91,63
	15	17,803	4,9782	1,14	100,00
	16	18,168	4,8788	0,75	65,40
20	17	18,446	4,8060	0,79	68,98
	18	18,842	4,7057	0,43	37,66
	19	19,171	4,6258	0,48	41,97
25	20	19,489	4,5509	0,56	49,42
	21	20,228	4,3863	0,65	56,67
	22	20,533	4,3218	0,51	44,67
30	23	21,210	4,1855	0,32	28,44
	24	21,439	4,1412	0,56	48,76
35	25	22,053	4,0273	0,43	38,05
	26	22,354	3,9738	0,47	40,78
	27	22,938	3,8739	1,03	89,88
40	28	24,114	3,6876	0,35	30,58
	29	24,404	3,6444	0,83	72,41
	30	24,712	3,5997	0,27	24,01
45	31	25,516	3,4881	1,00	87,42
	32	25,737	3,4586	0,43	37,30
	33	26,345	3,3802	0,44	38,83
50	34	26,546	3,3550	0,38	33,31
	35	27,586	3,2309	0,43	37,64
55	36	28,018	3,1820	0,29	25,62
	37	28,256	3,1557	0,30	26,28
	38	28,512	3,1280	0,36	31,34
60	39	28,658	3,1124	0,26	22,87
	40	29,227	3,0530	0,29	25,26
65					

ES 2 301 662 T3

	41	30,010	2,9751	0,28	24,16
	42	30,312	2,9462	0,30	26,69
5	43	30,664	2,9131	0,42	36,59
	44	31,103	2,8730	0,23	20,07
	45	31,428	2,8441	0,25	21,97
10	46	31,887	2,8042	0,29	25,04
	47	32,085	2,7873	0,26	22,68
	48	33,527	2,6707	0,27	23,26
15	49	33,808	2,6491	0,23	20,05
	50	34,637	2,5876	0,19	16,67
	51	34,946	2,5654	0,22	19,32
20	52	35,350	2,5370	0,18	16,18
	53	35,680	2,5143	0,18	15,43
	54	36,007	2,4922	0,20	17,20
25	55	36,327	2,4710	0,17	14,70
	56	36,965	2,4298	0,16	14,09
	57	37,286	2,4096	0,19	16,64
30	58	37,932	2,3700	0,21	18,18
	59	38,523	2,3350	0,22	19,68
35	60	38,680	2,3259	0,21	17,98
	61	38,897	2,3134	0,21	18,44
	62	39,911	2,2570	0,16	13,89
40	63	41,190	2,1898	0,23	20,12
	64	41,594	2,1695	0,14	11,97
	65	42,111	2,1440	0,13	11,78
45	66	42,649	2,1182	0,15	12,87
	67	42,981	2,1026	0,16	14,23
	68	43,289	2,0884	0,14	12,24
50	69	43,635	2,0726	0,14	12,19
	70	44,117	2,0510	0,15	13,50
55	71	44,500	2,0343	0,17	14,94
	72	45,025	2,0118	0,13	10,97
	73	45,377	1,9970	0,12	10,27
60	74	45,750	1,9816	0,14	12,41
	75	46,241	1,9617	0,12	10,27

65

## ES 2 301 662 T3

	76	46,683	1,9441	0,12	10,51
	77	46,903	1,9355	0,13	11,09
5	78	47,657	1,9066	0,11	9,81
	79	48,356	1,8807	0,12	10,07
	80	48,900	1,8611	0,12	10,66
10	81	49,154	1,8520	0,12	10,92
	82	49,703	1,8328	0,11	9,54
15	83	50,150	1,8175	0,15	12,87

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## ES 2 301 662 T3

### REIVINDICACIONES

1. Un polimorfo de clorhidrato de fexofenadina que tiene el siguiente patrón de difracción de rayos X usando radiación  $K\alpha_1$  Cu ( $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ )

Espacio D, Angstroms
12,25
11,28
8,78
8,17
7,73
6,77
6,32
6,11
5,61
5,32
5,13
4,98
4,88
4,85
4,32
3,87
3,64
3,49
3,38
3,23
2,91
2,80

2. Un polimorfo de clorhidrato de fexofenadina de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene los máximos de IR característicos  $IR_{\mu\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) (KBr):

3412, 1713, 1250, 1238, 1150, 1091, 751, 744, 704, 693.

## ES 2 301 662 T3

3. Una composición farmacéutica que comprende el polimorfo de clorhidrato de fexofenadina según la reivindicación 1 ó 2 junto con uno o más vehículos/excipientes farmacéuticos.

4. Un polimorfo de clorhidrato de fexofenadina de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 para uso en medicina.

5. El uso del polimorfo de clorhidrato de fexofenadina de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en la fabricación de un medicamento para uso como un antihistamínico, agente antialérgico o broncodilatador.

6. Un procedimiento para la preparación de un polimorfo de clorhidrato de fexofenadina como se ha definido en la reivindicación 1 que comprende:

I) mezclar fexofenadina en pentanona para formar una suspensión;

II) calentar dicha suspensión de manera que se retire por destilación una cantidad de pentanona mientras se mantiene el Karl Fischer de la suspensión por debajo del 1% para formar una suspensión;

III) poner en contacto dicha suspensión con cloruro de hidrógeno en alcohol; y

IV) aislar el precipitado resultante y calentar a reflujo el mismo en pentanona.

7. A polimorfo de clorhidrato de fexofenadina que se puede obtener por un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6.

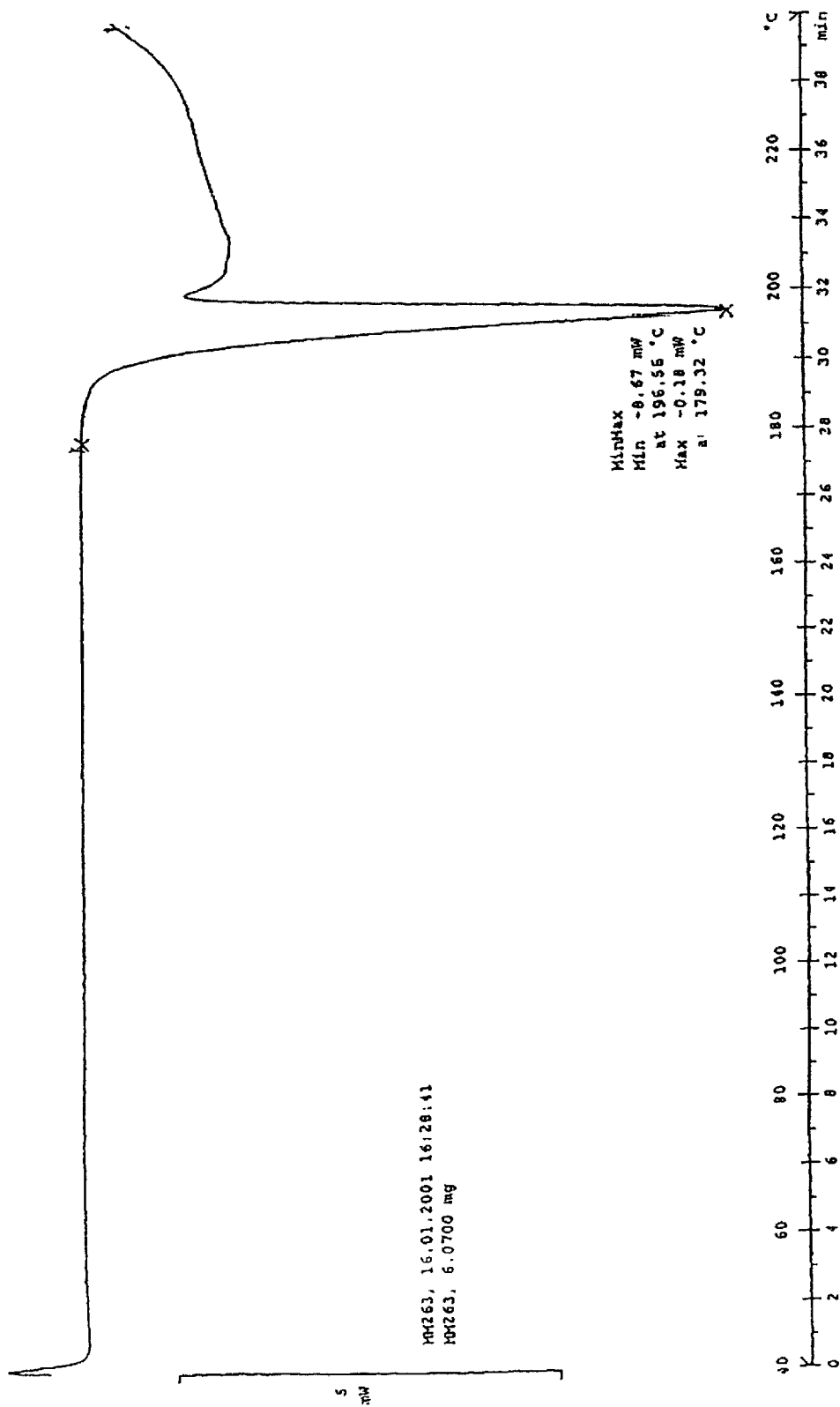


Fig. 1

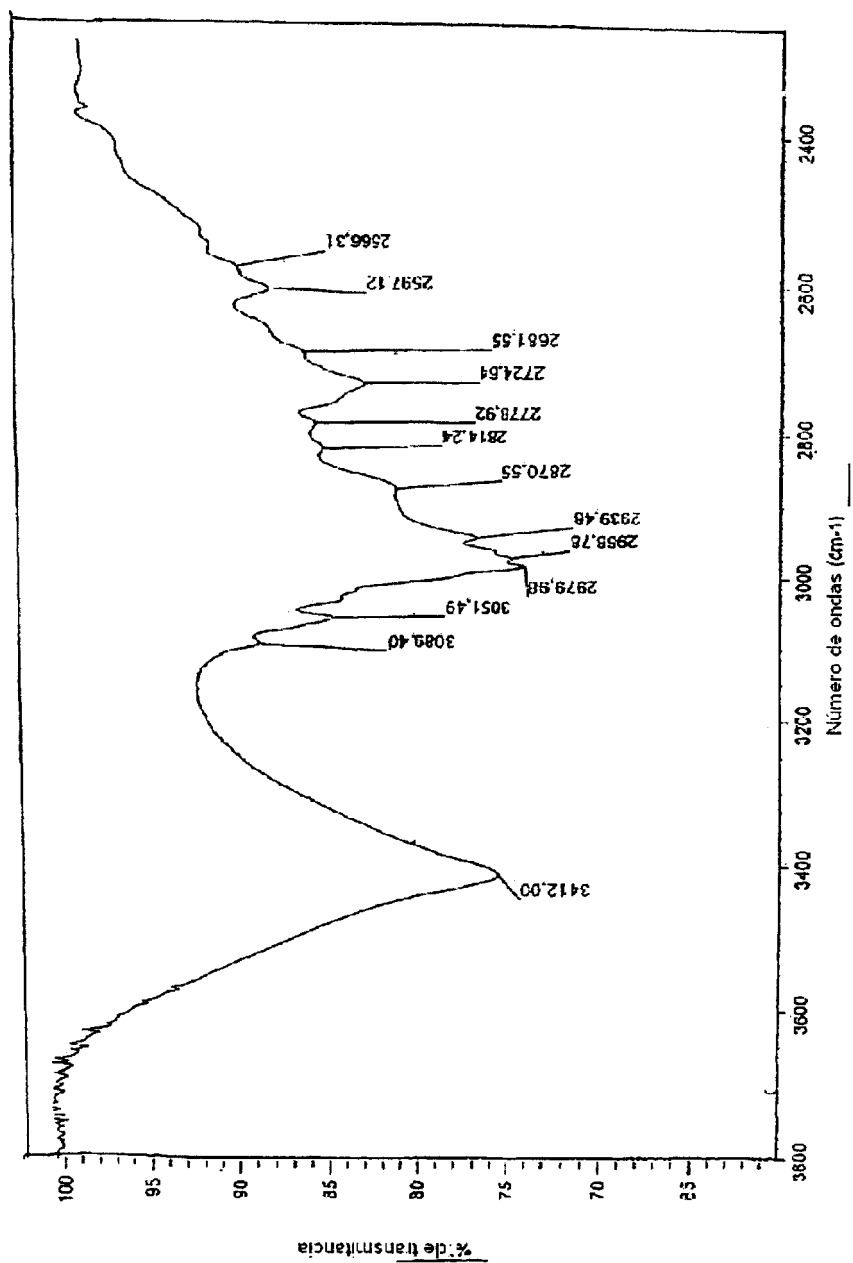


Fig. 2 a

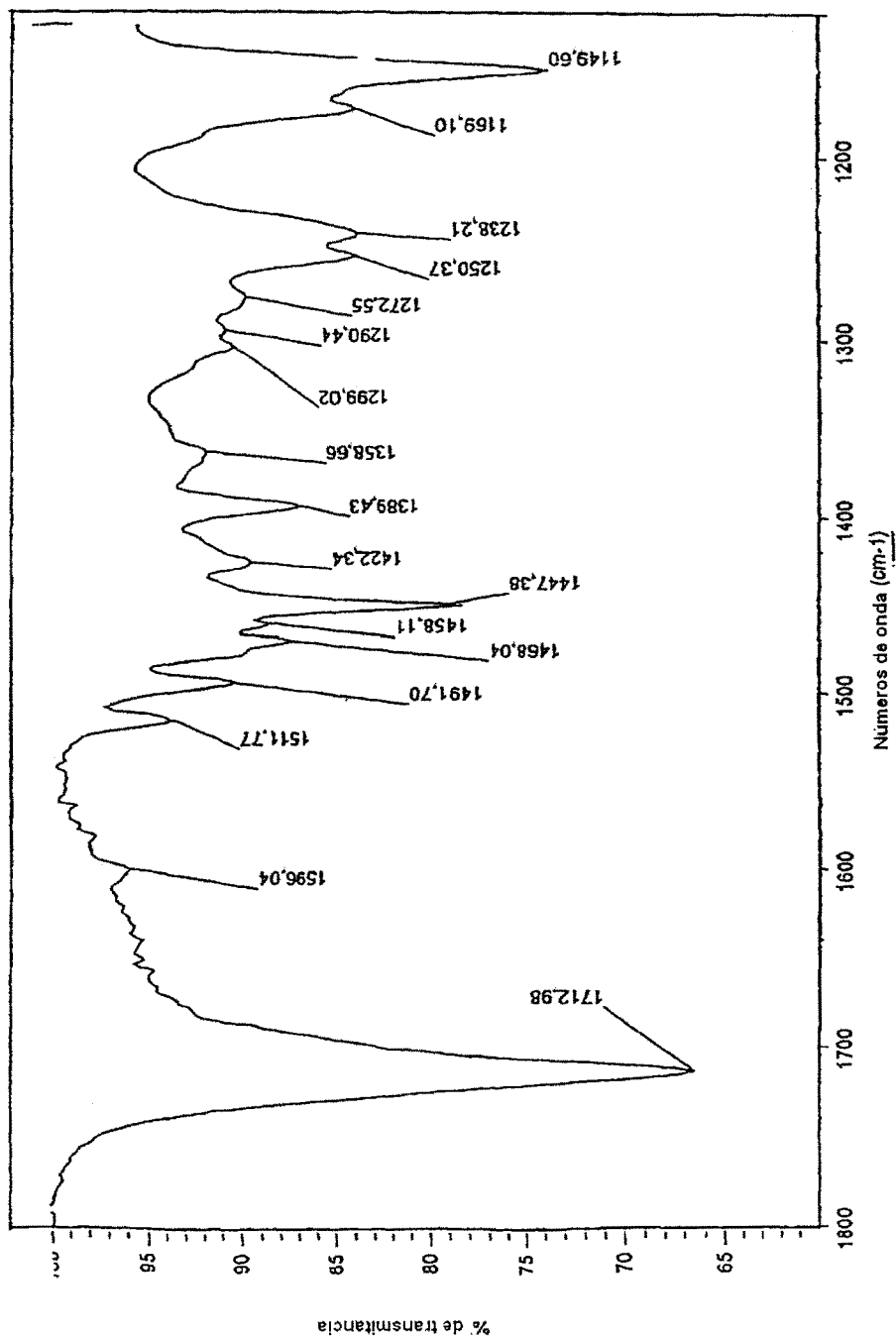


Fig. 2 b

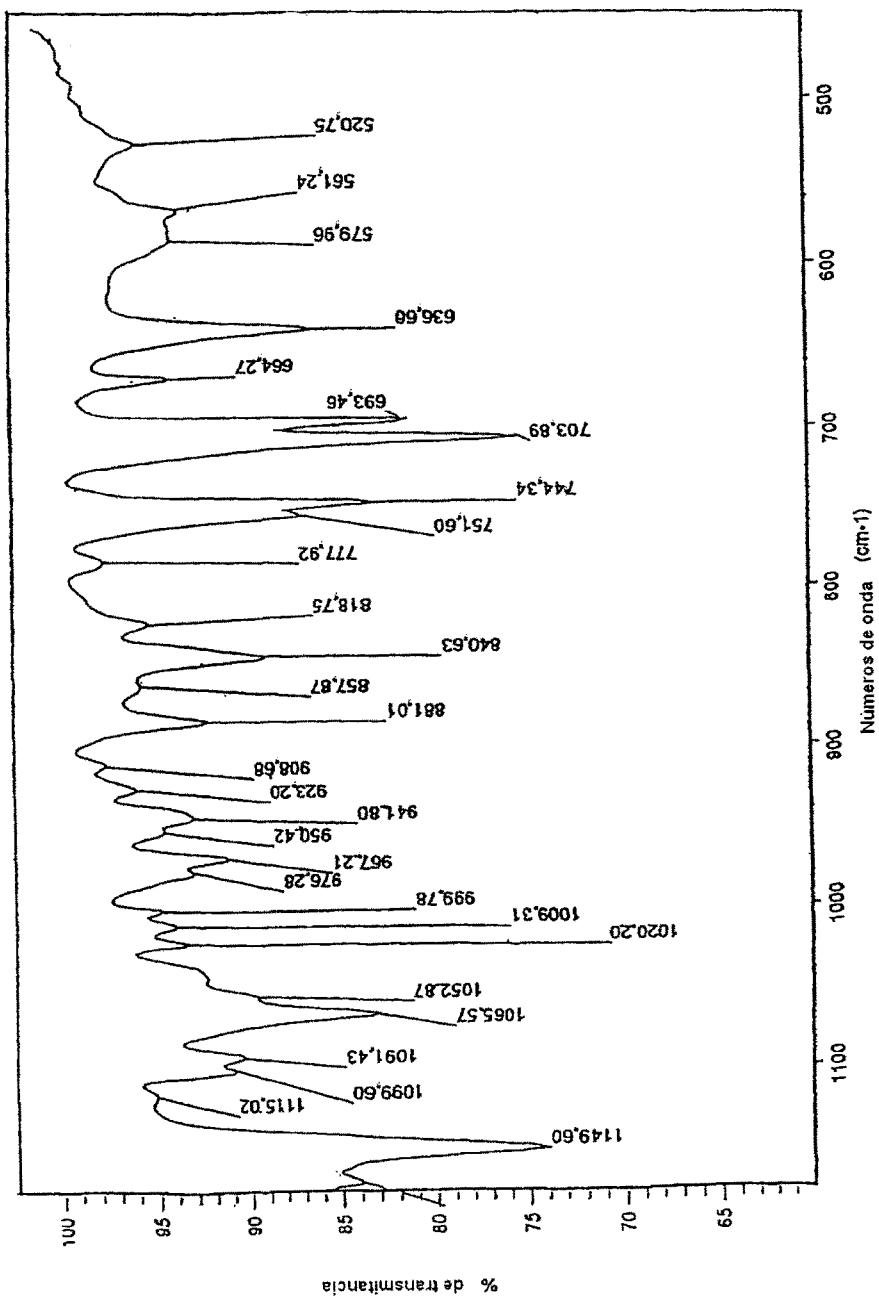


Fig. 2 c

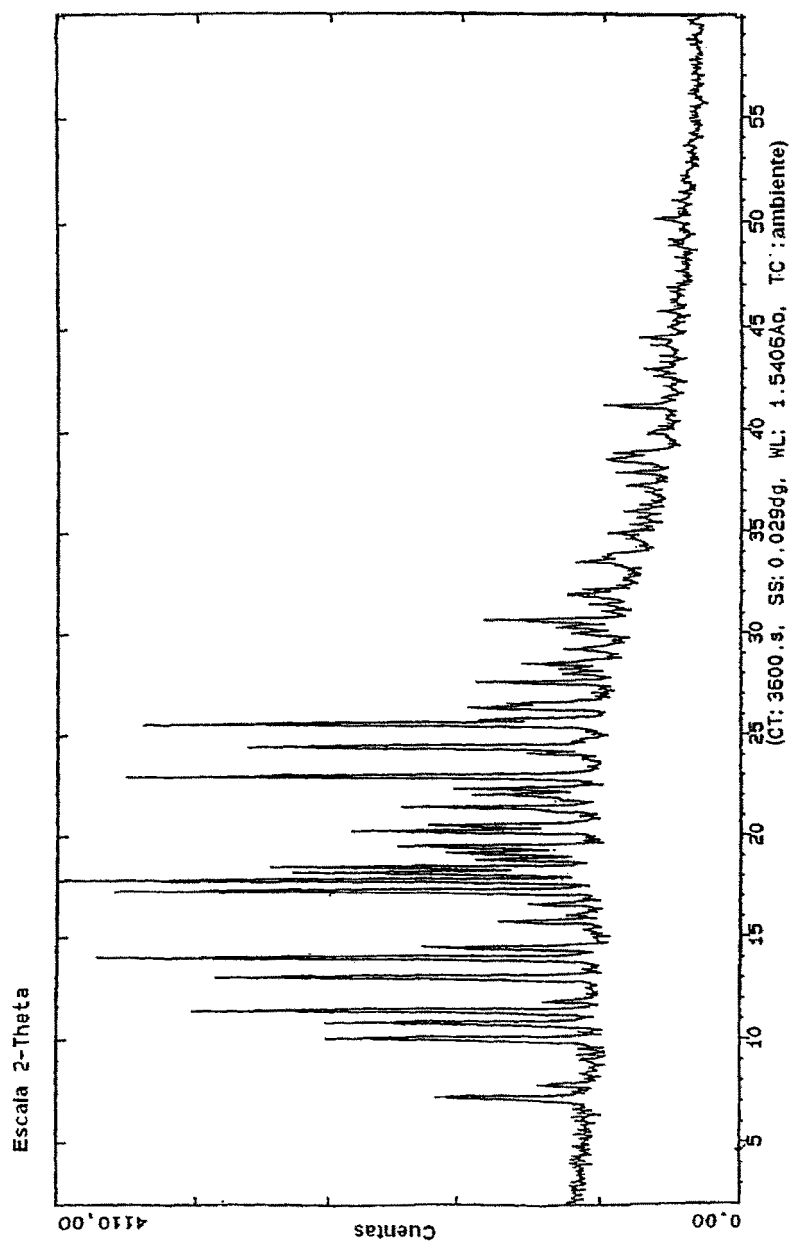


Fig. 3