

(11) Número de Publicação: **PT 1673359 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 305/12 (2007.10) **C12P 17/02** (2007.10)
A61K 31/365 (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2004.09.13**

(30) Prioridade(s): **2003.09.12 IN DE11442003**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.06.28**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.09.09**
193/2009

(73) Titular(es):

RANBAXY LABORATORIES LIMITED
PLOT NO. 90, SECTOR - 32 122001 GURGAON,
HARYANA IN

(72) Inventor(es):

YATENDRA KUMAR IN
MOHAN PRASAD IN
KESHAV DEO IN
ANAND PANDEY IN
KILLOL PATEL IN

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE FORMAS CRISTALINAS DE ORLISTAT**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"Processo para a preparação de formas cristalinas de orlistat"

Campo da invenção

O campo da invenção refere-se a processos para a preparação da forma I cristalina de orlistat que é tetra-hidrolipstatina. A invenção refere-se também à preparação de composições farmacêuticas que incluem as Formas I cristalinas de orlistat.

Antecedentes da invenção

O orlistat é um agente inibidor da lipase pancreática útil e pode ser utilizado para a prevenção e tratamento da obesidade e da hiperlipemia. Quimicamente, é o éster N-formil-L-leucina[2S-[2alfa(R*),3beta]]-1-[(3-hexil-4-oxo-2-oxetanil)metil]dodecílico e é conhecido da Patente U.S. N.º 4598089.

Foram relatados vários processos para a purificação de orlistat por métodos cromatográficos utilizando tolueno e acetato de etilo, por exemplo na Patente U.S. N.º 4983746; *Helv. Chim. Acta.* 1987, 70, 1412; *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 1218; e 1993, 58, 7768.

A publicação WO 02/98413 descreve várias composições de orlistat.

Em *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* 1, 1998, 17, 2679 refere-se a utilização de hexano e de acetato de etilo para a purificação cromatográfica de orlistat para obter o produto como um sólido amorfo.

A importância do polimorfismo em produtos farmacêuticos está bem documentada. Por exemplo, Miro R. Caira, discute este tópico em detalhe no capítulo "Polimorfismo Cristalino de Compostos Orgânicos" em *Topics in Current Chemistry (Design of Organic Solids)*, Ed E. Weber, Springer, Berlim, Vol 198, 1998, pp. 163-208.

A Patente U.S. N.º 6156911; *Tetrahedron letters*, 1989, 30, 1833; *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 4714; e *Helv. Chim. Acta*, 1987, 70, 1412, revelam uma forma cristalina de orlistat, obtida por recristalização com hidrocarbonetos tais como hexano, pentano e heptano, e caracterizam-na pelo ponto de fusão e por espectroscopia de infravermelho. Esta forma cristalina é daqui por diante referida como "Forma I".

A publicação WO 03/047531 descreve vários processos para a cristalização da Forma I e da Forma II de orlistat.

Outra forma cristalina de orlistat que tem um padrão de difração de raios X diferente, é comercializada pela Roche como cápsulas Zenica® mas, não foi relatada na literatura. É aqui seguidamente referida como "Forma II".

Sumário da invenção

De acordo com a invenção, é proporcionado um processo para a preparação da Forma I cristalina de orlistat. O processo inclui a obtenção de orlistat fundido e a secagem do orlistat fundido para obter a Forma I de orlistat.

A secagem do produto fundido pode incluir um ou mais de destilação, destilação sob vácuo, evaporação e evaporação sob vácuo.

Num aspecto geral, o produto fundido pode ser arrefecido antes da secagem para obter um sólido cristalino.

O processo pode incluir a secagem adicional do produto obtido.

O produto fundido pode ser obtido por aquecimento de qualquer forma conhecida de orlistat, incluindo orlistat amorfo. Em particular, a Forma II cristalina de orlistat pode ser utilizada para formar o orlistat fundido.

A Forma II cristalina de orlistat pode ser obtida por preparação de uma solução de orlistat num ou mais éteres; e isolamento do orlistat na Forma II cristalina a partir da sua solução pela remoção do éter. Os éteres podem incluir um ou

mais de éter dietílico, éter diisopropílico, éter terc-butilmetílico e tetra-hidrofurano. Em particular, o éter pode ser éter diisopropílico. A remoção do éter pode incluir um ou mais de entre destilação, destilação sob vácuo, evaporação, filtração, filtração sob vácuo, decantação e centrifugação. Este processo pode incluir a secagem adicional do produto obtido e pode produzir a Forma II cristalina do orlistat que possui o padrão de difracção de raios X da Figura 4, o espectro de infravermelho da Figura 5 e o gráfico de calorimetria de varrimento diferencial da Figura 6.

O processo para a formação da Forma I de orlistat pode incluir a formação adicional do produto de Forma I de orlistat assim obtido para obter uma forma de dosagem acabada.

O processo pode produzir a Forma I cristalina do orlistat que possui o padrão de difracção de raios X da Figura 1, o espectro de infravermelho da Figura 2, e o gráfico de calorimetria de varrimento diferencial da Figura 3.

As composições farmacêuticas que incluem uma quantidade terapeuticamente aceitável da Forma I de orlistat; preparadas de acordo com esta invenção, compreendendo um ou mais veículos, excipientes ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis, podem ser preparadas por utilização de técnicas de formulação convencionais. Essas composições farmacêuticas podem ser utilizadas para o tratamento ou prevenção da obesidade e da hiperlipemia num animal de sangue quente, por providenciamento de uma composição farmacêutica ao animal de sangue quente que inclua a Forma I de orlistat.

Os detalhes de uma ou mais concretizações são estabelecidos na descrição abaixo. Outras características e aspectos do fascículo tornar-se-ão evidentes a partir da descrição e das reivindicações.

Descrição dos desenhos

A Figura 1 é um padrão de difracção de raios X de pó (XRD) da Forma I de orlistat.

A Figura 2 é um espectro de infravermelho da Forma I de orlistat.

A Figura 3 é um gráfico de calorimetria de varrimento diferencial (DSC) da Forma I de orlistat.

A Figura 4 é um padrão de difracção de raios X de pó (XRD) da Forma II de orlistat.

A Figura 5 é um espectro de infravermelho da Forma II de orlistat.

A Figura 6 é um gráfico de calorimetria de varrimento diferencial (DSC) da Forma II de orlistat.

Descrição detalhada da invenção

Os inventores desenvolveram também um processo para a preparação da Forma I cristalina de orlistat. O processo envolve a obtenção de orlistat fundido e a secagem do produto fundido para obter a Forma I de orlistat.

Em geral, o orlistat fundido pode ser obtido por aquecimento de qualquer uma das várias formas conhecidas na arte, incluindo a Forma II, a forma amorfa ou cerosa de orlistat. Essa forma pode ser aquecida a uma temperatura desde cerca de 25°C a cerca de 80°C, ou a uma temperatura desde cerca de 30°C a cerca de 60°C. Em particular, pode ser aquecida a uma temperatura desde cerca de 40°C a cerca de 50°C. Em alternativa, esse produto fundido pode também ser obtido por dissolução de orlistat num solvente adequado e remoção do solvente por qualquer uma das técnicas convencionais incluindo, por exemplo, destilação, destilação sob vácuo e evaporação.

A Forma II cristalina de orlistat pode ser preparada por preparação de uma solução de orlistat num ou mais éteres; e isolamento da Forma II cristalina a partir da solução por remoção do éter. Em geral, esta solução de orlistat pode ser obtida por dissolução de qualquer uma das várias formas conhecidas na arte, incluindo a Forma I, a forma amorfa ou cerosa de orlistat num éter adequado. Em alternativa, essa

solução pode ser obtida directamente a partir de uma reacção em que o orlistat seja formado. O éter que contém o orlistat pode ser aquecido para se obter uma solução.

O éter pode ser removido da solução por uma técnica que inclui, por exemplo, destilação, destilação sob vácuo, evaporação, filtração, filtração sob vácuo, decantação e centrifugação. A solução pode ser arrefecida antes da remoção do éter para se obterem melhores rendimentos da Forma II de orlistat. Os éteres adequados incluem éter dietílico, éter diisopropílico, éter terc-butilmetílico e tetra-hidrofurano. As misturas de todos estes éteres estão também contempladas. Em geral, a quantidade de éter deve ser suficiente para dissolver o orlistat para se obter uma solução. Em particular, o volume de éter diisopropílico para dissolver o orlistat pode ser de cerca de 2 a 10 vezes o peso do orlistat.

A Forma II de orlistat obtida pela remoção do éter pode ser ainda, ou adicionalmente, seca para se obterem os valores de humidade desejados. Por exemplo, o produto pode ser ainda, ou adicionalmente, seco num secador de tabuleiros, seco sob vácuo e/ou num Secador de Leito Fluidizado.

Em geral, o orlistat de partida pode ser preparado utilizando as reacções e técnicas conhecidas na arte incluindo as descritas nas Patentes U.S. N.^{os} 4598089; 4983746; 6156911; 5412110; 2002110873; *Helv. Chim. Acta.* 1987, 70, 1412; *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 1218; 1993, 58, 7768; 1991, 56, 4714; *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 1998, 17, 2679; *Tetrahedron letters*, 1989, 30, 1833; e *Chem. Commun.* 1999, 17, 1743.

O orlistat fundido pode ser seco sob pressão reduzida para se obter a Forma I de orlistat. Em geral, o produto fundido pode ser arrefecido antes da secagem para se obter um bom sólido cristalino.

A Forma I cristalina de orlistat resultante pode ser formulada em formas de dosagem vulgares tais como, por exemplo, comprimidos, cápsulas, pílulas, soluções, etc. Nestes casos, os medicamentos podem ser preparados por

métodos convencionais com excipientes farmacêuticos convencionais.

As composições incluem formas de dosagem adequadas para administração oral, bucal, rectal, e parentérica (incluindo subcutânea, intramuscular e oftálmica). As formas de dosagem oral podem incluir formas de dosagem sólidas, como pó, comprimidos, cápsulas, supositórios, saquetas, trociscos e pastilhas, assim como suspensões líquidas, emulsões, pastas e elixires. As formas de dosagem parentéricas podem incluir infusões intravenosas, soluções estéreis para administração intramuscular, subcutânea ou intravenosa, pós secos para serem reconstituídos com água estéril para administração parentérica e semelhantes.

O orlistat de Forma I cristalina pode ser administrado para o tratamento e prevenção da obesidade e hiperlemia num animal de sangue quente. Para o fim deste fascículo, um animal de sangue quente é um membro do reino animal que possui um mecanismo homeostático e inclui mamíferos e pássaros.

A presente invenção é ilustrada adicionalmente pelos exemplos que se seguem que são providenciados como sendo exemplares da invenção.

Exemplo 1: Preparação da Forma II de orlistat

A Forma I de orlistat (2,0 g) foi dissolvida em éter diisopropílico (10,0 ml) e agitada à temperatura ambiente para se obter uma solução límpida. A mistura reaccional foi arrefecida até 0 a -5°C e o produto foi precipitado lentamente com agitação. O produto foi filtrado e lavado com éter diisopropílico. Foi seguidamente seco à temperatura ambiente sob vácuo para se obterem cristais brancos de orlistat.

Rendimento: 1,7 g.

A XRD, espectro de IV e espectro de DSC eram similares aos mostrados na Figura 4, 5 e 6, respectivamente.

Exemplo 2: Preparação da Forma I de orlistat

Tomaram-se 2,0 g da forma II de orlistat e a temperatura foi aumentada para 42°C utilizando um banho de água para

formar um xarope fundido. O material em xarope foi seco sob pressão reduzida para se obter orlistat cristalino branco.

A XRD, o espectro de IV e o espectro de DSC eram similares aos mostrados na Figura 1, 2 e 3, respectivamente.

Lisboa, 2009-09-28

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação da Forma I cristalina de orlistat em que a Forma I de orlistat é uma forma cristalina de orlistat obtenível por recristalização de orlistat com hidrocarbonetos, tal como divulgado na Patente U.S. N.º 6156911; *Tetrahedron letters*, 1989, 30, 1833; *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 4714; e *Helv. Chim. Acta.* 1987, 70, 1412, em que o processo compreende:

- a. a obtenção de orlistat fundido; e
- b. a secagem do produto fundido para obter a Forma I de orlistat.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o produto fundido é obtido por aquecimento de qualquer forma conhecida de orlistat, incluindo orlistat amorfo.

3. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que é utilizada a Forma II cristalina de orlistat para formar o produto fundido.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, em que a dita Forma II cristalina de orlistat é preparada pelo processo que compreende:

- a. a preparação de uma solução de orlistat num ou mais éteres e;
- b. o isolamento do orlistat na Forma II cristalina a partir da sua solução pela remoção do éter.

5. Processo de acordo com a reivindicação 4, em que o éter compreende um ou mais de éter dietílico, éter diisopropílico, éter terc-butilmetílico e tetra-hidrofurano.

6. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que o aquecimento é realizado a uma temperatura de cerca de 25°C a cerca de 80°C.

7. Processo de acordo com a reivindicação 6, em que a temperatura de aquecimento é de cerca de 40°C a cerca de 50°C.

8. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a secagem é realizada sob pressão reduzida.

9. Processo de acordo com a reivindicação 1, que compreende ainda arrefecimento antes da secagem do produto fundido.

10. Processo de acordo com a reivindicação 1, que compreende ainda a formação do produto obtido numa forma de dosagem acabada.

11. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a Forma I de orlistat obtida é formulada numa composição farmacêutica que compreende a Forma I de orlistat e um ou mais veículos, excipientes ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis.

Lisboa, 2009-09-28

RESUMO**"Processo para a preparação de formas cristalinas de orlistat"**

A presente invenção refere-se a processos para a preparação de formas cristalinas de orlistat, que é tetra-hidrolipstatina. Mais particularmente, refere-se a processos para a preparação de formas cristalinas de orlistat, referidas como "Forma I" e "Forma II". A invenção refere-se também a composições farmacêuticas que incluem as Formas I e II cristalinas de orlistat e à utilização das ditas composições para o tratamento ou prevenção da obesidade e da hiperlipemia.

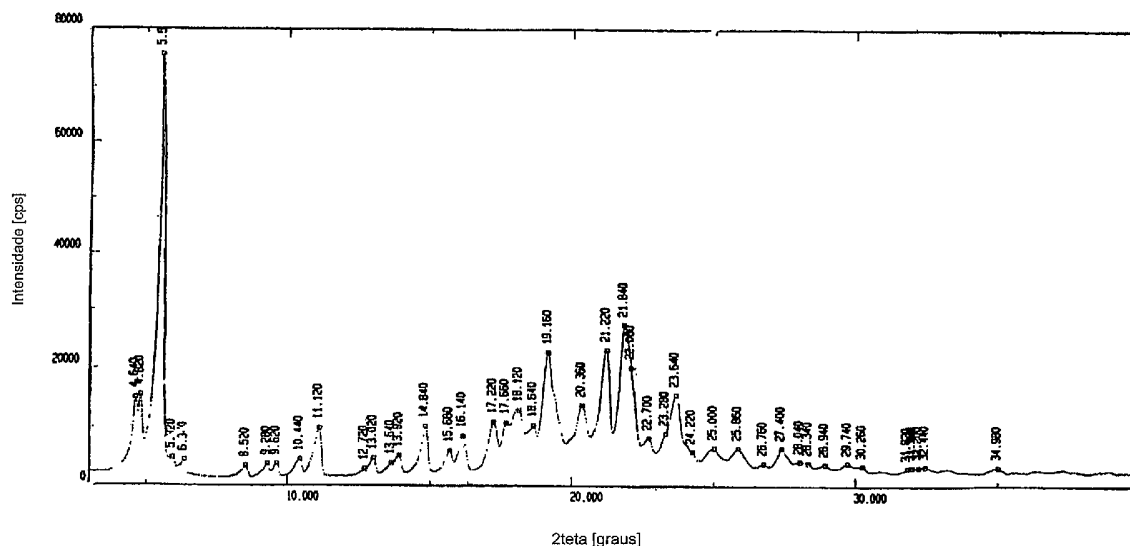


FIGURA 1

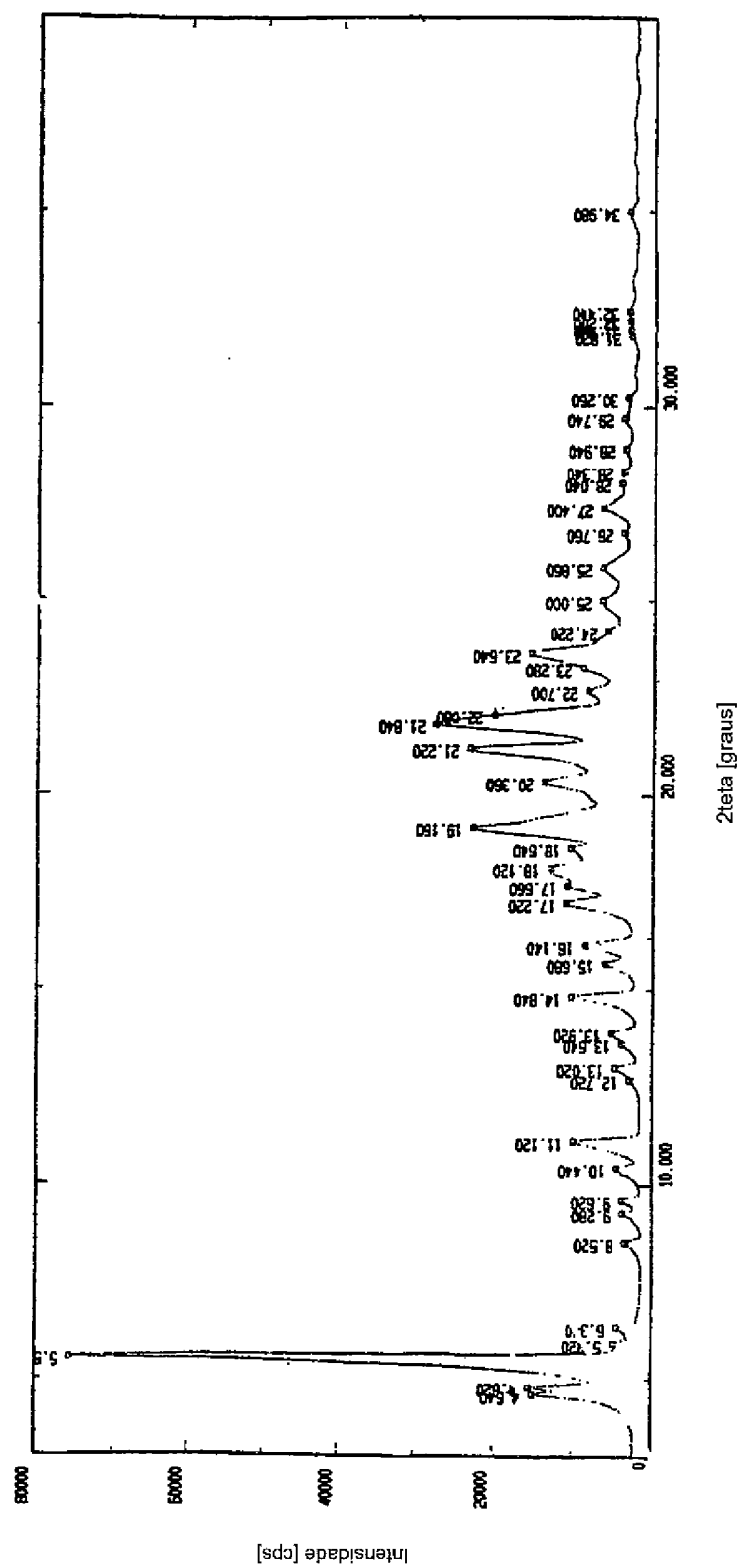
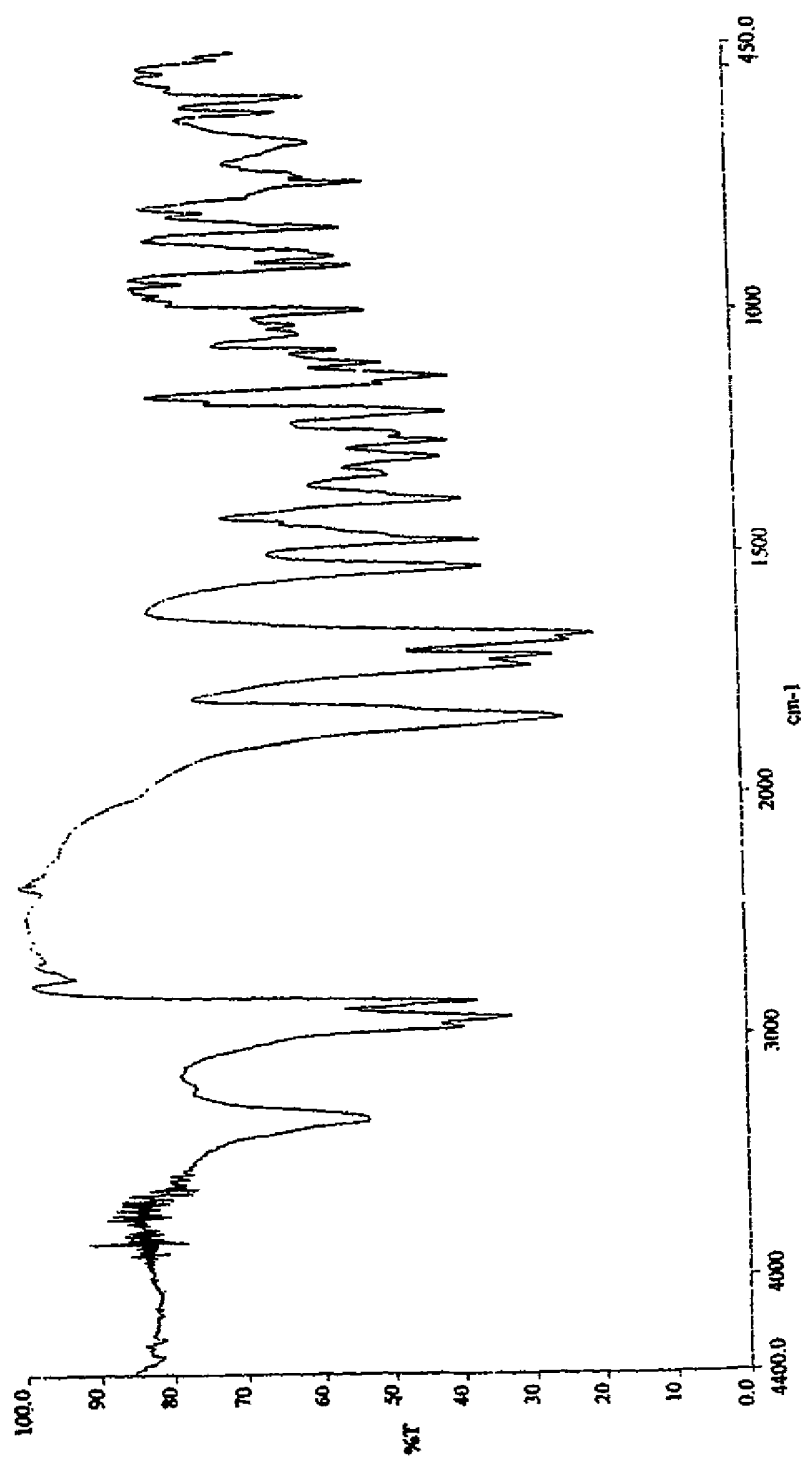


FIGURA 2



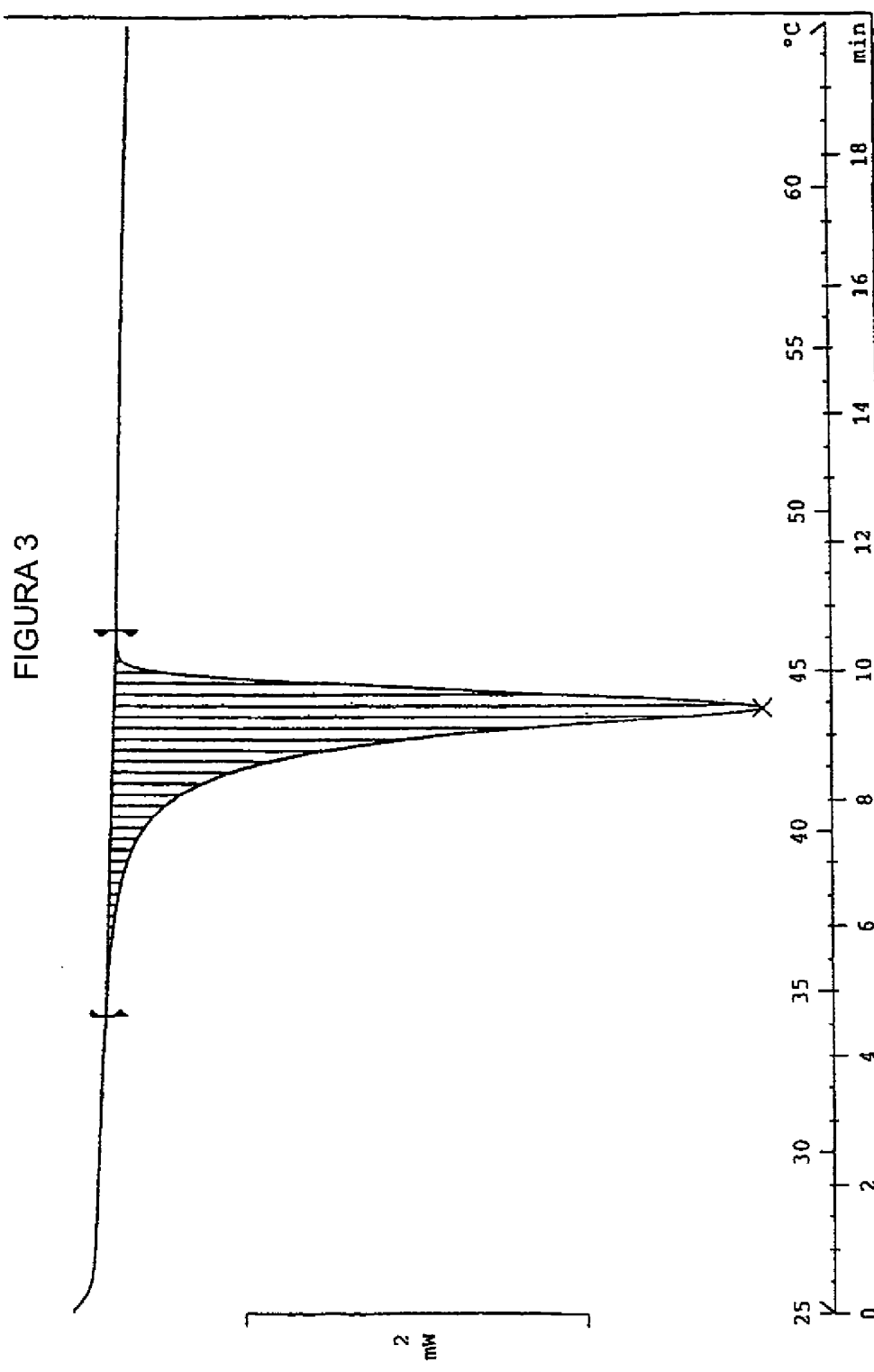


FIGURA 4

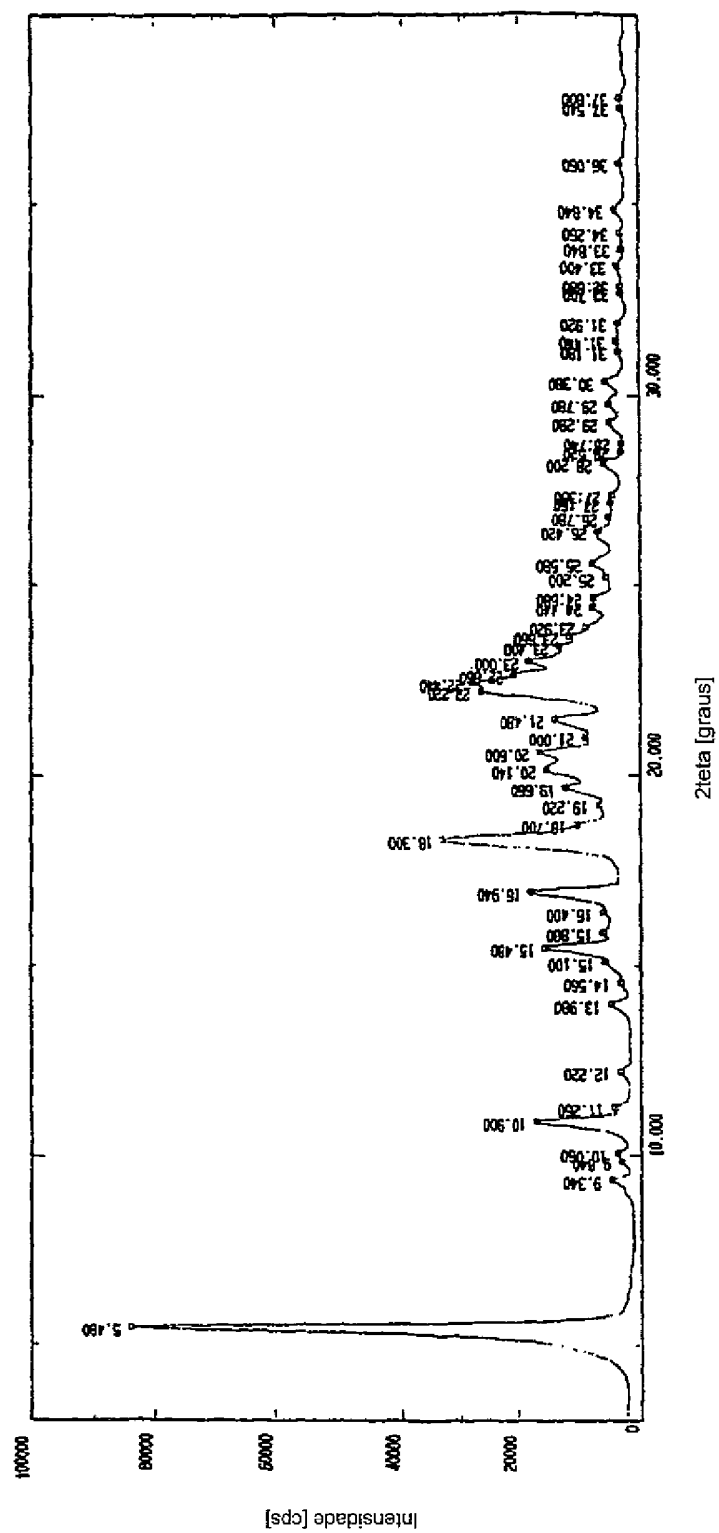


FIGURA 5

