



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 245 227**

⑫ Número de solicitud: 200400858

⑬ Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

C07D 235/30 (2006.01)

C07D 239/47 (2006.01)

C07D 211/58 (2006.01)

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **06.04.2004**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2005**

Fecha de la concesión: **16.01.2007**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **01.03.2007**

⑱ Fecha de publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

⑲ Titular/es: **RAGACTIVES, S.L.**
Parque Tecnológico de Boecillo, parcelas 2 y 3
47151 Boecillo, Valladolid, ES

⑳ Inventor/es: **Lorente Bonde-Larsen, Antonio;**
Torrente Vilasánchez, Susana;
Soriano Bravo, Francisco;
Moro Fernández, Agustín y
Martín Juárez, Jorge

㉑ Agente: **Arias Sanz, Juan**

㉒ Título: **Formas cristalinas de mizolastina, procedimientos para su obtención y composiciones farmacéuticas que las contienen.**

㉓ Resumen:

Formas cristalinas de mizolastina, procedimientos para su obtención y composiciones farmacéuticas que las contienen.

Se describe una forma cristalina de mizolastina sustancialmente exenta de agua y disolvente, denominada Forma A, y otra forma cristalina de mizolastina sustancialmente exenta de disolvente, denominada Forma B, caracterizadas por espectroscopía de infrarrojos, calorimetría diferencial de barrido y difracción de polvo de Rayos X. Dichas formas cristalinas pueden ser obtenidas por recristalización de la mizolastina en un disolvente orgánico en presencia o ausencia de agua. Las composiciones farmacéuticas que contienen dichas formas cristalinas son útiles para el tratamiento de afecciones alérgicas.

ES 2 245 227 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de mizolastina, procedimientos para su obtención y composiciones farmacéuticas que las contienen.

Campo de la invención

La invención se refiere a formas cristalinas de mizolastina, a procedimientos para su obtención y a composiciones farmacéuticas que las contienen.

Antecedentes de la invención

La mizolastina (D.C.I.) [2-({1-[1-(4-fluorobencil)-1H-bencimidazol-2-il]-piperidin-4-il}-metilamino)-4(1H)pirimidona] es un derivado de bencimidazol que presenta propiedades antagonistas selectivas de los receptores H para la histamina. Fue descrito por primera vez en la patente europea EP 0 217 700 B1.

En dicha patente europea se describen varios métodos de síntesis de la mizolastina, y otros compuestos análogos derivados de 1-(1H-bencimidazol-2-il)-4-(2-aminopirimidin) piperidina, así como la utilización de ese compuesto en el tratamiento sintomático de alergias, tanto a nivel respiratorio, como cutáneo, ocular, etc., mediante formas farmacéuticas de administración por vía oral o parenteral, donde una de sus principales ventajas reside en su acción prolongada frente a otros fármacos.

Sorprendentemente, no se ha encontrado en la literatura (tampoco en la patente europea EP 0 217 700 B1), datos sobre las propiedades físicas del producto. De hecho, en la patente europea EP 0 217 700 B1 sólo consta que la mizolastina se puede recrystalizar en etanol y que dicho compuesto presenta un punto de fusión de 217°C.

Como es conocido, las diferentes formas cristalinas que puede presentar un compuesto conducen a una variación en sus parámetros físico-químicos, tales como, por ejemplo, estabilidad, velocidad de disolución, punto de fusión, etc. Esta variación en las propiedades del compuesto, se traduce en una diferente biodisponibilidad del mismo, especialmente cuando el principio activo se administra en forma sólida.

Desde el punto de vista farmacéutico, es importante controlar la obtención del producto en la forma cristalina deseada, para solventar problemas de falta de reproducibilidad en la manipulación del producto o en su biodisponibilidad.

Durante el transcurso de investigaciones realizadas sobre la obtención de mizolastina por vías más adecuadas de síntesis (solicitud de patente española P200202251), los inventores han observado la aparición de diferentes formas cristalinas dependiendo de las condiciones de cristalización del producto.

Dichas formas cristalinas difieren en sus espectros de infrarrojos (IR), en sus endotermias por calorimetría diferencial de barrido (DSC), en los puntos de fusión (PF) y en sus difractogramas de rayos X (DRX).

Por tanto, en un aspecto la invención se relaciona con nuevas formas cristalinas de mizolastina, denominadas Forma A y Forma B en esta descripción, identificadas y caracterizadas por IR, DSC, PF y DRX. La presente invención analiza, además, la estabilidad relativa de dichas formas cristalinas y sus diferentes propiedades.

En otro aspecto, la invención se relaciona con unos procedimientos para la preparación, de forma inequívoca y reproducible, de dichas formas cristalinas de mizolastina. En una realización particular, se proporciona un procedimiento para la preparación de la Forma A. En otra realización particular, se proporciona un procedimiento para la preparación de la Forma B.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de mizolastina seleccionada entre la Forma A, la Forma B, y sus mezclas, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención se relaciona con el empleo de una forma cristalina de mizolastina seleccionada entre la Forma A, la Forma B, y sus mezclas, en la elaboración de un medicamento adecuado para el tratamiento sintomático de afecciones alérgicas, tales como la rinitis alérgica, la urticaria alérgica, el prurito, etc.

En otro aspecto, la invención se relaciona con un método para el tratamiento sintomático de un sujeto, tal como un ser humano o animal, con afecciones alérgicas, en necesidad de tratamiento, que comprende aplicar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina de mizolastina seleccionada entre la Forma A, la Forma B y sus mezclas.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es una gráfica que muestra el espectro de absorbancia de infrarrojos (IR) de la forma cristalina de mizolastina denominada Forma A realizado en pastilla de bromuro potásico, en un espectrofotómetro de infrarrojos

con transformada de Fourier (FT-IR) Perkin-Elmer 1600. En el eje de ordenadas se representa la transmitancia y en el eje de abscisas el número de ondas (cm^{-1}).

La Figura 2 es una gráfica que muestra la endoterminia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina de mizolastina denominada Forma A. En el eje de ordenadas se representa la energía absorbida o transmitida por unidad de tiempo (mW) y en el eje de abscisas la temperatura ($^{\circ}\text{C}$) y el tiempo (minutos).

La Figura 3 es una gráfica que muestra el espectro de difracción de polvo de Rayos X (DRX) de la forma cristalina de mizolastina denominada Forma A, obtenido a $\lambda = 1,5406$ angstrom ($\text{\AA}$), usando una fuente de radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$, 40 kV y 30 mA (equipo Debye-Scherrer INEL CPS-120). En el eje de ordenadas se representan los impulsos y en el eje de abscisas el ángulo 2θ .

La Figura 4 es una gráfica que muestra el espectro de absorbancia de infrarrojos (IR) de la forma cristalina de mizolastina denominada Forma B realizado en pastilla de bromuro potásico en un espectrofotómetro FT-IR Perkin-Elmer 1600. En el eje de ordenadas se representa la transmitancia y en el eje de abscisas el número de ondas (cm^{-1}).

La Figura 5 es una gráfica que muestra la endoterminia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina de mizolastina denominada Forma B. En el eje de ordenadas se representa la energía absorbida o transmitida por unidad de tiempo (mW) y en el eje de abscisas la temperatura ($^{\circ}\text{C}$) y el tiempo (minutos).

La Figura 6 es una gráfica que muestra el espectro de difracción de polvo de Rayos X (DRX) de la forma cristalina de mizolastina denominada Forma B, obtenido a $\lambda = 1,5406$ angstrom, usando una fuente de radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$, 40 kV y 30 mA (equipo Debye-Scherrer INEL CPS-120). En el eje ordenadas se representan los impulsos y en el eje de abscisas el ángulo 2θ .

La Figura 7 es una gráfica que muestra las endoterminias por calorimetría diferencial de barrido (DSC) de una mezcla que comprende las formas cristalinas de mizolastina denominadas Formas A y B, pudiendo observarse la existencia de 2 bandas en DSC cuando se obtienen mezclas de dichas formas cristalinas. En el eje de ordenadas se representa la energía absorbida o transmitida por unidad de tiempo (mW) y en el eje de abscisas la temperatura ($^{\circ}\text{C}$) y el tiempo (minutos).

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto la invención se relaciona con unas formas cristalinas de mizolastina, denominadas Forma A y Forma B.

La Forma A ha sido caracterizada por su espectro de absorción de infrarrojos (IR), su endoterminia por calorimetría diferencial de barrido (DSC), su punto de fusión (PF) y su difractograma de rayos X (DRX).

La Forma A exhibe un espectro de infrarrojos (IR) en pastillas de bromuro potásico sustancialmente similar al mostrado en la Figura 1, que posee bandas significativas a aproximadamente 3500, 2900, 1646, 1569, 1508, 1458, 1399, 1371, 1313, 1281, 1242, 1225, 1159, 1142, 1029, 970, 825, 804, 743, 545, 505 cm^{-1} .

El registro de la endoterminia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma A presenta un máximo a 225°C aproximadamente, que corresponde al fenómeno endotérmico de fusión de la Forma A (véase la Figura 2). El registro de endoterminia por DSC se realizó en vaso cerrado, a una temperatura comprendida entre 25°C y 320°C , con una velocidad de calentamiento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$, en un equipo Mettler Toledo Star System.

La Forma A presenta un punto de fusión (PF) correspondiente a $223\text{-}224^{\circ}\text{C}$.

La Forma A presenta un difractograma de rayos X (DRX) sustancialmente similar al mostrado en la Figura 3, con picos característicos a 5,17, 4,95, 4,32, 4,08, 3,82, y 3,44 grados 2θ (2θ), usando una fuente de radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$, 40 kV y 30 mA (equipo Debye-Scherrer INEL CPS-120).

La Forma A es una forma cristalina sustancialmente exenta de agua y disolvente, tal y como ha sido comprobado por técnicas convencionales, como por ejemplo, cromatografía de gases y valoración frente al reactivo de Karl-Fischer (KF). En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión “sustancialmente exenta de agua y disolvente” significa que tiene un contenido en agua inferior al 0,3% en peso y un contenido en disolventes residuales inferior al 0,5% en peso.

La Forma B ha sido caracterizada por su espectro de absorción de infrarrojos (IR), su endoterminia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) y su difractograma de rayos X (DRX).

La Forma B exhibe un espectro de infrarrojos (IR) en pastillas de bromuro potásico sustancialmente similar al mostrado en la Figura 4, que posee bandas significativas a aproximadamente 3500, 2900, 1653, 1560, 1521, 1508, 1458, 1405, 1371, 1312, 1281, 1253, 1214, 1143, 1027, 971, 824, 804, 743, 546, 516 cm^{-1} .

ES 2 245 227 B1

El registro de la endotermy por calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma A presenta un máximo a 217°C aproximadamente, que corresponde al fenómeno endotérmico de fusión de la Forma B (véase la Figura 5). El registro de endotermy por DSC se realizó en vaso cerrado, a una temperatura comprendida entre 25°C y 320°C, con una velocidad de calentamiento de 10°C/min, en un equipo Mettler Toledo Star System.

La Forma B presenta un punto de fusión correspondiente a 214-215°C.

La Forma B presenta un difractograma de rayos X (DRX) sustancialmente similar al mostrado en la Figura 6, con picos característicos a 10,66, 7,80, 6,98, 6,30, 5,48, 4,81, 4,48, 4,32, 3,84, 3,74 grados 2 theta (2θ), usando una fuente de radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$, 40 kV y 30 mA (equipo Debye-Scherrer INEL CPS-120).

La Forma B es una forma cristalina sustancialmente exenta de disolvente, que contiene entre 1,1% y 1,4% en peso de agua, tal y como ha sido comprobado por técnicas convencionales, como por ejemplo, cromatografía de gases y valoración frente al reactivo de Karl-Fischer. En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión “sustancialmente exenta de disolvente” significa que tiene un contenido en disolventes residuales inferior al 0,5% en peso.

A la vista de los datos analíticos previamente mencionados, se puede afirmar que la Forma A y la Forma B son dos formas cristalinas diferentes de mizolastina que pueden ser fácilmente distinguidas por IR, DSC, RX y PF.

La Forma B, mantenida en estufa de aire forzado a 60°C hasta peso constante (24-36 horas) pierde parcialmente el agua hasta llegar a un 0,6% en peso de agua. Este producto “parcialmente anhidricado”, dejado a temperatura ambiente al aire, con el tiempo, recupera el agua perdida hasta volver a tener entre 1,1% y 1,4% en peso de agua, típicamente entre 1,2% y 1,3% en peso de agua. Tanto este producto, como el producto parcialmente anhidricado, presentan los mismas bandas de infrarrojo y el mismo punto de fusión, por lo que la presencia o ausencia de agua no afecta a la forma cristalina en sí misma.

A diferencia de la Forma B, la Forma A no presenta tendencia a absorber agua, es decir, no es higroscópica, tal como se pone de manifiesto en un sencillo experimento en el que cristales correspondientes a la Forma A se resuspenden en agua con agitación, se calientan hasta la temperatura de reflujo durante 6 horas, se dejan enfriar, se separan del agua por filtración y se secan en estufa de aire forzado a 60°C hasta peso constante, dando un KF menor del 0,1%. El producto obtenido, sigue teniendo las mismas propiedades de la Forma A y no absorbe agua con el tiempo.

Los cristales de la Forma B se disuelven más fácilmente en etanol que los de la Forma A tal como se pone de manifiesto en el Ejemplo 16 [30°C/24 horas (Ejemplo 16A) ó 50°C/24 horas (Ejemplo 16B)].

Los estudios por IR, realizados en pastilla de bromuro potásico, han proporcionado resultados que permiten diferenciar ambas formas cristalinas de mizolastina. De hecho, la espectroscopia de infrarrojos (IR) es una herramienta muy útil para diferenciar entre ambas Formas A y B, incluso cuando hay mezclas de las mismas. La caracterización por difracción de rayos X en polvo de las Formas A y B es también significativamente diferente, lo que pone de manifiesto la existencia de dos formas cristalinas distintas. Como es conocido, los estudios con rayos X constituyen la mejor herramienta para diferenciar entre dos formas cristalinas y determinar la existencia de mezclas de formas cristalinas, puesto que cada forma cristalina tiene difracciones distintas y características y, por tanto, puede identificarse inequívocamente cada una de dichas formas cristalinas y determinar la existencia de mezclas de las mismas. Además, esta técnica es cuantitativa y permite cuantificar la cantidad de cada una de las formas cristalinas presentes en una mezcla de ambas formas cristalinas. Ambas Formas A y B han sido caracterizadas utilizando técnicas convencionales de modo que un experto en la materia puede identificar sin problemas cada una de ellas o una mezcla de las mismas.

En otro aspecto, la invención se relaciona con unos procedimientos para la obtención, de forma inequívoca y totalmente reproducibles, de las Formas A y B de mizolastina proporcionadas por esta invención. Numerosos ensayos realizados por los inventores han puesto de manifiesto que, en función de las condiciones de cristalización, se puede obtener cada una de las Formas A o B de mizolastina de forma independiente y reproducible.

En general, las Formas A y B de mizolastina pueden obtenerse por cristalización en un disolvente orgánico determinado en ausencia o en presencia de agua a partir de mizolastina. Sorprendentemente, los parámetros que gobiernan la obtención de una forma cristalina u otra, en forma pura o mezcla y de forma reproducible, son varios: el disolvente orgánico utilizado, la concentración de agua en el medio, y la siembra o no en la cristalización. Además, sorprendentemente, se ha encontrado que la Forma A se obtiene en condiciones de cristalización con un disolvente orgánico puro, o con un determinado contenido en agua, mientras que la Forma B se obtiene, en general con otros disolventes orgánicos puros distintos de los anteriores o con los mismos disolventes orgánicos que los utilizados para obtener la Forma A pero con mayores concentraciones de agua en el medio. Los Ejemplos 1 a 18 corroboran que las condiciones de cristalización son muy específicas y que no todos los disolventes orgánicos ni cualquier cantidad de agua conduce a las Formas A o B puras. Por tanto, la obtención de una forma cristalina u otra, o de una mezcla de ambas, y la reproducibilidad del procedimiento de cristalización depende simultáneamente de varios parámetros críticos y particulares en cada caso.

En general, los porcentajes que se indican en esta descripción se refieren a porcentaje en peso/peso (p/p) salvo que se indique otra cosa.

ES 2 245 227 B1

La Forma A puede obtenerse por técnicas convencionales de recrystalización de mizolastina en diferentes disolventes orgánicos, por ejemplo, etanol, tolueno, xileno, acetato de etilo, acetonitrilo, dimetilformamida o butan-2-ol, en ausencia de agua o bien en presencia de agua, en una cantidad igual o inferior a 8% en peso de agua. La mizolastina de partida puede ser cualquier mizolastina, tanto en forma no cristalina como en forma cristalina, por ejemplo, en Forma A, Forma B, mezclas de Forma A y B, etc. No obstante, en general, en los Ejemplos, la mizolastina de partida utilizada es una mizolastina purificada mediante recrystalización en etanol (Forma A) salvo que se indique otra cosa.

De forma más concreta, en una realización particular, la invención proporciona un procedimiento para la obtención de la Forma A de mizolastina por recrystalización en un disolvente orgánico que comprende:

- a) disolver mizolastina en un disolvente orgánico seleccionado entre etanol, tolueno, xileno, acetato de etilo, acetonitrilo, dimetilformamida y butan-2-ol; y
- b) llevar la mezcla obtenida hasta una temperatura comprendida entre 2°C y 40°C, y filtrar la suspensión resultante.

En general, la disolución de la mizolastina se favorece calentando la mezcla formada por la mizolastina y el disolvente. La temperatura de calentamiento se elige de forma que favorezca la disolución sin afectar adversamente al producto. En una realización particular, la mezcla mizolastina-disolvente se calienta a la temperatura de reflujo del disolvente. Adicionalmente, en ocasiones, puede ser necesario evaporar parte del disolvente orgánico utilizado con el fin de alcanzar la sobresaturación de la mezcla.

En distintas realizaciones particulares, la mizolastina se disuelve en etanol, tolueno, xileno, acetato de etilo o butan-2-ol, respectivamente, a reflujo (Ejemplos 1, 3, 4, 5 y 10). En otra realización particular, la mizolastina se disuelve en acetonitrilo a reflujo y el exceso de disolvente se elimina por destilación hasta alcanzar la sobresaturación de la mezcla (Ejemplo 6). En otra realización particular, la mizolastina se disuelve en dimetilformamida a 100°C hasta disolución completa de la mizolastina (Ejemplo 7).

Preferentemente, dicho disolvente orgánico es etanol, que puede ser totalmente anhidro o bien puede contener agua hasta una relación ponderal etanol/agua de 92/8 con lo que se obtiene exclusivamente la Forma cristalina A (Ejemplo 15).

La Forma B de mizolastina puede obtenerse a partir de mizolastina mediante técnicas convencionales de recrystalización en un disolvente orgánico, por ejemplo, propan-2-ol, en ausencia de agua, o bien en un disolvente orgánico tal como etanol, acetonitrilo, dimetilformamida o propan-2-ol, en presencia de una determinada cantidad de agua.

De forma más concreta, la invención proporciona un procedimiento para la obtención de la Forma B, procedimiento B.I, que comprende:

- a) mezclar mizolastina con propan-2-ol; y
- b) llevar la mezcla obtenida hasta una temperatura comprendida entre 2°C y 40°C, y filtrar la suspensión resultante.

En general, la disolución de la mizolastina se favorece calentando la mezcla formada por la mizolastina y el propan-2-ol a una temperatura tal que favorezca la disolución de la mizolastina sin afectar adversamente al producto. En una realización particular, la mezcla mizolastina-propan-2-ol se calienta a la temperatura de reflujo del disolvente (Ejemplo 9).

Alternativamente, la Forma B de mizolastina puede obtenerse a partir de mizolastina mediante técnicas convencionales de recrystalización en diferentes disolventes orgánicos, por ejemplo, etanol, acetonitrilo, dimetilformamida o propan-2-ol, en presencia de una cantidad de agua superior al 8% en peso.

Por tanto, en otra realización particular, la invención proporciona un procedimiento para la obtención de la Forma B de mizolastina por recrystalización en un disolvente orgánico, en presencia de agua, denominado procedimiento B.II, que comprende:

- a) mezclar mizolastina con un disolvente orgánico seleccionado entre etanol, acetonitrilo, dimetilformamida y propan-2-ol;
- b) adicionar agua a la mezcla formada en la etapa a), en una cantidad suficiente como para disolver completamente la mizolastina;
- c) adicionar agua a la disolución obtenida en la etapa b), en una cantidad suficiente como para alcanzar la sobresaturación; y
- d) llevar la mezcla obtenida en la etapa c) hasta una temperatura comprendida entre 2°C y 40°C, y filtrar la suspensión resultante.

En general, la disolución de la mizolastina en el disolvente orgánico se favorece calentando la mezcla formada por la mizolastina y el disolvente a una temperatura tal que favorezca la disolución de la mizolastina sin afectar adversamente al producto. En una realización particular, la mezcla mizolastina-disolvente se calienta a la temperatura de reflujo del disolvente.

A la mezcla de mizolastina y disolvente orgánico resultante se le adiciona agua en una cantidad suficiente como para disolver completamente la mizolastina que se encuentre sin disolver en dicha mezcla; es decir, se añade agua hasta conseguir la completa disolución de la mizolastina de partida en el disolvente orgánico. La cantidad de agua a añadir dependerá en cada caso particular de la naturaleza del disolvente utilizado, de la cantidad de mizolastina a disolver y de la temperatura de la mezcla. No obstante, la cantidad de agua a añadir podrá ser determinada fácilmente en cada caso particular por un experto en la materia. Típicamente la cantidad de agua a añadir a la mezcla mizolastina y agua es superior al 8% en peso.

A la disolución de mizolastina en el disolvente orgánico y agua se le adiciona agua en una cantidad suficiente como para alcanzar la sobresaturación. Ventajosamente, esta nueva adición de agua tiene lugar manteniendo la mezcla en caliente, típicamente a la temperatura de reflujo del sistema disolvente, con agitación. La cantidad de agua a añadir dependerá en cada caso particular de la naturaleza del disolvente utilizado, de la cantidad de mizolastina a disolver y de la temperatura de la mezcla. No obstante, la cantidad de agua a añadir podrá ser determinada fácilmente en cada caso particular por un experto en la materia. Típicamente la cantidad de agua a añadir a la mezcla mizolastina y agua es superior al 8% en peso.

En diferentes realizaciones particulares, el disolvente orgánico utilizado se selecciona entre etanol, acetonitrilo, dimetilformamida y propan-2-ol (Ejemplos 2, 11, 12 y 14). En otra realización particular, el disolvente es etanol y la cantidad de agua total adicionada presente al final de la etapa c) es tal que la proporción ponderal etanol/agua está comprendida entre 50/50 y 88/12. Diversos ensayos realizados por los investigadores han puesto de manifiesto que cuando el contenido en agua presente en un sistema disolvente compuesto por etanol y agua está comprendido entre 12% y 50% en peso, se obtiene la Forma B, mientras que cuando el contenido en agua presente en un sistema disolvente compuesto por etanol y agua está comprendido entre 0% y 8% en peso, se obtiene la Forma A. Sin embargo, cuando el contenido en agua presente en un sistema disolvente compuesto por etanol y agua es mayor que 8% y menor que 12%, se obtienen bien Forma A o B pura o bien mezclas de Forma A y Forma B. En particular, ensayos llevados a cabo bajo las mismas condiciones experimentales y con una proporción ponderal etanol/agua de 90/10 rindieron la Forma A libre de Forma B, la Forma B libre de Forma A, o bien, mezclas de ambas Formas A y B en diversas proporciones.

Alternativamente, la Forma B de mizolastina puede obtenerse como polimorfo mayoritario de una mezcla que comprende la Forma A y la Forma B, mediante técnicas convencionales de recristalización en diferentes disolventes orgánicos, por ejemplo, etanol, tolueno, xileno, acetonitrilo, dimetilformamida, butan-2-ol o propan-2-ol, y siembra de cristales de Forma B.

Por tanto, de forma más concreta, la invención proporciona un procedimiento para la obtención mayoritaria de la Forma B de mizolastina, denominado procedimiento B.III, que comprende:

- a) mezclar mizolastina con un disolvente orgánico seleccionado entre etanol, tolueno, xileno, acetonitrilo, dimetilformamida, butan-2-ol y propan-2-ol; y
- b) llevar la mezcla obtenida en la etapa a) hasta una temperatura comprendida entre 2°C y 40°C, en presencia de cristales de la Forma B, y filtrar la suspensión resultante.

Al igual que en los procedimientos previamente descritos, la mezcla de mizolastina y disolvente orgánico se realiza calentando la mezcla a una temperatura tal que favorezca la disolución de la mizolastina sin afectar adversamente al producto. En una realización particular, la mezcla mizolastina-disolvente se calienta a la temperatura de reflujo del disolvente.

La cantidad de cristales de la Forma B de mizolastina a añadir como siembra puede variar dentro de un amplio intervalo. No obstante, en una realización particular, la siembra de cristales de Forma B comprende añadir una cantidad equivalente, al menos, al 5% en peso de la mizolastina a recristalizar.

En una realización particular el disolvente orgánico utilizado es etanol y la proporción ponderal de las Formas cristalinas A/B en la mezcla obtenida es 1/60 respectivamente (Ejemplo 17).

Los cristales obtenidos en cada caso, después de ser filtrados, si se desea, se secan hasta peso constante, por ejemplo, en estufa de aire forzado a 60°C hasta peso constante, y se identifican por las técnicas comentadas anteriormente IR, DSC, RX y PF. Los contenidos en disolventes residuales y agua captada en la estructura cristalina se analizan mediante cromatografía de gases y valoración frente al reactivo de Karl-Fischer respectivamente. Los sólidos identificados como Forma A y B constituyen cristales bien formados en forma de prismas. Dichas formas cristalinas puras y bien definidas dan lugar respectivamente a una sola banda por DSC, sin aparición de mezclas de ellas (Figuras 2 y 5). En los casos en los que se obtuvieron mezclas de ambas formas cristalinas (Formas A y B) aparecieron dos bandas en DSC (Figura 7).

ES 2 245 227 B1

La mizolastina es un antialérgico, antihistamínico, de larga duración que actúa como antagonista de los receptores H1 de la histamina, preferentemente, a nivel periférico, evitando que la histamina liberada actúe sobre las células efectoras, por lo que es útil para el tratamiento sintomático de afecciones alérgicas, por ejemplo, rinitis alérgica, prurito o urticaria. Las Formas A y B de mizolastina pueden ser utilizadas en las mismas indicaciones terapéuticas que la mizolastina, por ejemplo, en el tratamiento sintomático de afecciones alérgicas.

Por tanto, en otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de mizolastina, seleccionada entre la Forma A, la Forma B, y sus mezclas, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En general, la composición farmacéutica de la presente invención estará adaptada para su administración por vía oral, parenteral, tópica, etc. Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de fármacos y de su preparación puede encontrarse en el libro "Tratado de Farmacia Galénica", de C. Faulí i Trillo, 1ª Edición, 1993, Luzán 5, S.A. de Ediciones.

Asimismo, en otro aspecto, la invención se relaciona con el empleo de una forma cristalina de mizolastina, seleccionada entre la Forma A, la Forma B y sus mezclas, en la elaboración de un medicamento adecuado para el tratamiento sintomático de las afecciones alérgicas, tales como la rinitis alérgica, la urticaria alérgica, el prurito, etc.

En otro aspecto, la invención se relaciona con un método para el tratamiento sintomático de un sujeto, tal como un ser humano o animal, con afecciones alérgicas, en necesidad de tratamiento, que comprende aplicar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina de mizolastina seleccionada entre la Forma A, la Forma B y sus mezclas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben ser considerados como limitativos de la misma. Los Ejemplos 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10 y 15 describen la obtención de la Forma A, mientras que los Ejemplos 2, 9, 11, 12 y 14 describen la obtención de la Forma B de mizolastina. Los Ejemplos 8, 13, 17 y 18 describen la obtención de mezclas de Formas A y B. El Ejemplo 16 ilustra la solubilidad de dichas Formas A y B en etanol en distintas condiciones.

Ejemplo 1

Preparación de la forma cristalina A

Se disolvió 1 g de mizolastina en 24 mL de etanol a reflujo. La disolución se enfrió lentamente hasta una temperatura aproximada de 5°C. La mezcla se filtró y el sólido obtenido se secó en una estufa de aire forzado a 60°C hasta peso constante. Se obtuvieron 0,8 g de mizolastina en la forma cristalina A.

IR (cm⁻¹): 3500, 2900, 1646, 1569, 1508, 1458, 1399, 1371, 1313, 1281, 1242, 1225, 1159, 1142, 1029, 970, 825, 804, 743, 545, 505 (Figura 1).

Punto de fusión (PF): 223-224°C.

DSC (vaso cerrado, entre 25°C y 320°C, 10°C/min de velocidad de calentamiento): máximo a 225°C aproximadamente (Figura 2).

DRX: picos característicos a 5,17, 4,95, 4,32, 4,08, 3,82, y 3,44 grados 2θ (Figura 3).

KF: 0,08%.

Ejemplo 2

Preparación de la forma cristalina B

Sobre una suspensión de 5 g de mizolastina de forma cristalina A en 30 mL de etanol a reflujo se adicionaron lentamente 6 mL de agua. Se agitó a reflujo durante 30 minutos y sobre esta disolución se adicionaron lentamente 23 mL más de agua y entonces se observó una ligera turbidez. La mezcla se enfrió lentamente hasta una temperatura aproximada de 5°C, se filtró y el sólido obtenido se secó en una estufa de aire forzado a 60°C hasta peso constante. Se obtuvieron 4,53 g de mizolastina en la forma cristalina B.

IR (cm⁻¹): 3500, 2900, 1653, 1560, 1521, 1508, 1458, 1405, 1371, 1312, 1281, 1253, 1214, 1143, 1027, 971, 824, 804, 743, 546, 516 (Figura 4).

PF: 214-215°C.

DSC (vaso cerrado, entre 25°C y 320°C, 10°C/min de velocidad de calentamiento): máximo a 217°C aproximadamente (Figura 5).

ES 2 245 227 B1

DRX: picos característicos a característicos a 10,66, 7,80, 6,98, 6,30, 5,48, 4,81, 4,48, 4,32, 3,84, 3,74 grados 2θ (Figura 6).

KF: 1,4%.

5

Ejemplo 3

Cristalización de mizolastina en tolueno

10 Se disolvió 1 g de mizolastina de la forma cristalina A en 19 mL de tolueno a reflujo. La disolución se enfrió lentamente hasta una temperatura aproximada de 5°C. La mezcla se filtró y el sólido obtenido se secó en una estufa de aire forzado a 60°C hasta peso constante. Se obtuvieron 0,87 g de mizolastina en la forma cristalina A, confirmado mediante PF, IR y DSC. KF: 0,07%.

15 Ejemplo 4

Cristalización de mizolastina en xileno

20 Se disolvieron 1,5 g de mizolastina de la forma cristalina A en 13 mL de xileno a reflujo. La disolución se enfrió lentamente hasta una temperatura aproximada de 5°C. La mezcla se filtró y el sólido obtenido se secó en una estufa de aire forzado a 60°C hasta peso constante. Se obtuvieron 1,34 g de mizolastina en la forma cristalina A, confirmado mediante PF, IR y DSC. KF: 0,1%.

Ejemplo 5

25

Cristalización de mizolastina en acetato de etilo

30 Se disolvió 1 g de mizolastina de la forma cristalina A en 125 mL de acetato de etilo a reflujo. Se destilaron 78 mL de disolvente hasta saturación, y la disolución se enfrió lentamente hasta una temperatura aproximada de 5°C. La mezcla se filtró y el sólido obtenido se secó en una estufa de aire forzado a 60°C hasta peso constante. Se obtuvieron 0,9 g de mizolastina en la forma cristalina A, confirmado mediante PF, IR y DSC. KF: 0,6%.

Ejemplo 6

35 *Cristalización de mizolastina en acetonitrilo*

40 Se disolvió 1 g de mizolastina de la forma cristalina A en 180 mL de acetonitrilo a reflujo. Se destilaron 106 mL de disolvente hasta saturación, y la disolución se enfrió lentamente hasta una temperatura aproximada de 5°C. La mezcla se filtró y el sólido obtenido se secó en una estufa de aire forzado a 60°C hasta peso constante. Se obtuvieron 0,85 g de mizolastina en la forma cristalina A, confirmado mediante PF, IR y DSC. KF: 0,1%.

Ejemplo 7

Cristalización de mizolastina en dimetilformamida

45

Se disolvió 1 g de mizolastina de la forma cristalina A en 2 mL de dimetilformamida a 100°C. La disolución se enfrió lentamente hasta una temperatura aproximada de 5°C. La mezcla se filtró y el sólido obtenido se secó en una estufa de aire forzado a 60°C hasta peso constante. Se obtuvieron 0,62 g de mizolastina en la forma cristalina A, confirmado mediante PF, IR y DSC. KF: 0,05%.

50

Ejemplo 8

Cristalización de mizolastina en tetrahidrofurano

55 Se disolvió 1 g de mizolastina de la forma cristalina A en 39 mL de tetrahidrofurano a reflujo. La disolución se enfrió lentamente hasta una temperatura aproximada de 5°C. La mezcla se filtró y el sólido obtenido se secó en una estufa de aire forzado a 60°C hasta peso constante. Se obtuvieron 0,77 g de mizolastina como una mezcla de formas cristalinas A y B, en una relación ponderal Forma A/Forma B de 1/2,7, confirmado mediante PF, IR y DSC. KF: 0,3%.

60 Ejemplo 9

Cristalización de mizolastina en propan-2-ol

65 Se disolvió 1 g de mizolastina de la forma cristalina A en 60 mL de propan-2-ol a reflujo. La disolución se enfrió lentamente hasta una temperatura aproximada de 5°C. La mezcla se filtró y el sólido obtenido se secó en una estufa de aire forzado a 60°C hasta peso constante. Se obtuvieron 0,82 g de mizolastina en la forma cristalina B, confirmado mediante PF, IR y DSC. KF: 0,9%.

Ejemplo 10

Cristalización de mizolastina en butan-2-ol

- 5 Se disolvió 1 g de mizolastina de la forma cristalina A en 10 mL de butan-2-ol a reflujo. La disolución se enfrió lentamente hasta una temperatura aproximada de 5°C. La mezcla se filtró y el sólido obtenido se secó en una estufa de aire forzado a 60°C hasta peso constante. Se obtuvieron 0,85 g de mizolastina en la forma cristalina A, confirmado mediante PF, IR y DSC. KF: 0,1%.

10 Ejemplo 11

Cristalización de mizolastina en acetonitrilo/agua

- 15 Sobre una suspensión de 1 g de mizolastina de forma cristalina A en 10 mL de acetonitrilo a reflujo se adicionaron lentamente 2 mL de agua. Se agitó a reflujo durante 30 minutos y sobre esta disolución se adicionaron lentamente 11 mL más de agua y entonces se observó una ligera turbidez. La mezcla se enfrió lentamente hasta una temperatura aproximada de 5°C, se filtró y el sólido obtenido se secó en una estufa de aire forzado a 60°C hasta peso constante. Se obtuvieron 0,74 g de mizolastina en la forma cristalina B, confirmado mediante PF, IR y DSC. KF: 1,2%.

20 Ejemplo 12

Cristalización de mizolastina en dimetilformamida/agua

- 25 Sobre una suspensión de 1 g de mizolastina de forma cristalina A en 4 mL de dimetilformamida a reflujo se adicionaron lentamente 2,8 mL de agua. La mezcla se enfrió lentamente hasta una temperatura aproximada de 5°C, se filtró y el sólido obtenido se secó en una estufa de aire forzado a 60°C hasta peso constante. Se obtuvieron 0,85 g de mizolastina en la forma cristalina B, confirmado mediante PF, IR y DSC. KF: 0,73%.

30 Ejemplo 13

Cristalización de mizolastina en tetrahidrofurano/agua

- 35 Sobre una suspensión de 1 g de mizolastina de forma cristalina A en 10 mL de tetrahidrofurano a reflujo se adicionaron lentamente 3 mL de agua. Se agitó a reflujo durante 30 minutos y sobre esta disolución se adicionaron lentamente 10 mL más de agua y entonces se observó una ligera turbidez. La mezcla se enfrió lentamente hasta una temperatura aproximada de 5°C, se filtró y el sólido obtenido se secó en una estufa de aire forzado a 60°C hasta peso constante. Se obtuvieron 0,73 g de mizolastina como una mezcla de formas cristalinas A y B, en una relación ponderal Forma A/Forma B de 1/4,8, confirmado mediante PF, IR y DSC. KF: 0,5%.

40 Ejemplo 14

Cristalización de mizolastina en propan-2-ol/agua

- 45 Sobre una suspensión de 1 g de mizolastina de forma cristalina A en 10 mL de propan-2-ol a reflujo se adicionaron lentamente 3 mL de agua. Se agitó a reflujo durante 30 minutos y sobre esta disolución se adicionaron lentamente 15 mL más de agua y entonces se observó una ligera turbidez. La mezcla se enfrió lentamente hasta una temperatura aproximada de 5°C, se filtró y el sólido obtenido se secó en una estufa de aire forzado a 60°C hasta peso constante. Se obtuvieron 0,79 g de mizolastina en la forma cristalina B, confirmado mediante PF, IR y DSC. KF: 1,4%.

Ejemplo 15

Cristalización de mizolastina en etanol/agua (92/8)

- 55 Se disolvió 1 g de mizolastina de forma cristalina A en 10 mL de una disolución de etanol/agua (92/8) a reflujo. La disolución se enfrió lentamente hasta una temperatura aproximada de 5°C, se filtró y el sólido obtenido se secó en una estufa de aire forzado a 60°C hasta peso constante. Se obtuvieron 0,41 g de mizolastina en la forma cristalina A, confirmado mediante PF, IR y DSC. KF: 0,1%.

60

65

ES 2 245 227 B1

Ejemplo 16

Solubilidad de las Formas cristalinas A y B en etanol

Ejemplo 16A

(30°C/24 h)

Una mezcla de 500 mg de mizolastina forma cristalina A y 10 mL de etanol se mantuvo a 30°C durante 24 horas, después de las cuales se tomó una muestra de 1 mL de la disolución libre de cristales. Como resultado de la valoración de esta disolución en HPLC se estimó que la cantidad de mizolastina disuelta era de 101 mg.

Una mezcla de 500 mg de mizolastina forma cristalina B y 10 mL de etanol se mantuvo a 30°C durante 24 horas, exactamente en las mismas condiciones descritas anteriormente, después de las cuales se tomó una muestra de 1 mL de la disolución libre de cristales. Como resultado de la valoración de esta disolución en HPLC se estimó que la cantidad de mizolastina disuelta era de 138 mg.

Ejemplo 16B

(50°C/24 h)

Una mezcla de 500 mg de mizolastina forma cristalina A y 10 mL de etanol se mantuvo a 50°C durante 24 horas, después de las cuales se tomó una muestra de 1 mL de la disolución libre de cristales. Como resultado de la valoración de esta disolución en HPLC se estimó que la cantidad de mizolastina disuelta era de 145 mg.

Una mezcla de 500 mg de mizolastina forma cristalina B y 10 mL de etanol se mantuvo a 50°C durante 24 horas, exactamente en las mismas condiciones descritas anteriormente, después de las cuales se tomó una muestra de 1 mL de la disolución libre de cristales. Como resultado de la valoración de esta disolución en HPLC se estimó que la cantidad de mizolastina disuelta era de 240 mg.

HPLC (CH₃CN/KH₂PO₄ 40/60 pH = 6,8, λ = 210 nm, columna Kromasil 100, c8, 5 μ , 15x0,46 mm).

Ejemplo 17

Cristalización de mizolastina en etanol y con siembra de la forma cristalina B

Una disolución de 1 g de mizolastina de forma cristalina A en 24 mL de etanol a reflujo, se sembró con 50 mg de la forma cristalina B y se enfrió lentamente hasta aproximadamente 5°C. La mezcla se filtró, y el sólido obtenido se secó en una estufa de aire forzado a 60°C hasta peso constante. Se obtuvieron 0,62 g de mizolastina como una mezcla de formas cristalinas A y B, en una relación ponderal Forma A/Forma B de 1/60, confirmado mediante PF, IR y DSC.

Ejemplo 18

Cristalización de mizolastina en etanol/agua y con siembra de la forma cristalina A

Sobre una suspensión de 1 g de mizolastina de forma cristalina B en 9 mL de etanol a reflujo se adicionaron lentamente 3 mL de agua. Se agitó a reflujo durante 30 minutos y sobre esta disolución se adicionaron lentamente 3 mL más de agua y entonces se sembró con 50 mg de mizolastina de la forma cristalina A y se observó una ligera turbidez.

La mezcla se enfrió lentamente hasta una temperatura aproximada de 5°C, se filtró y el sólido obtenido se secó en una estufa de aire forzado a 60°C hasta peso constante. Se obtuvieron 0,8 g de mizolastina como una mezcla de formas cristalinas A y B, en una relación ponderal Forma A/Forma B de 1/3,9, confirmado mediante PF, IR y DSC.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de mizolastina, denominada Forma A, **caracterizada** porque:

exhibe un espectro de infrarrojos (IR) en pastillas de bromuro potásico sustancialmente similar al mostrado en la Figura 1, que posee bandas significativas a aproximadamente a 3500, 2900, 1646, 1569, 1508, 1458, 1399, 1371, 1313, 1281, 1242, 1225, 1159, 1142, 1029, 970, 825, 804, 743, 545, 505 cm^{-1} ;

la endoterminia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) presenta un máximo a 225°C aproximadamente; y

presenta un difractograma de rayos X (DRX) sustancialmente similar al mostrado en la Figura 3, con picos característicos a 5,17, 4,95, 4,32, 4,08, 3,82, y 3,44 grados 2 theta (2θ).

2. Una forma cristalina de mizolastina, denominada Forma B, **caracterizada** porque:

exhibe un espectro de infrarrojos (IR) en pastillas de bromuro potásico sustancialmente similar al mostrado en la Figura 4, que posee bandas significativas a 3500, 2900, 1653, 1560, 1521, 1508, 1458, 1405, 1371, 1312, 1281, 1253, 1214, 1143, 1027, 971, 824, 804, 743, 546, 516 aproximadamente cm^{-1} ;

la endoterminia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) presenta un máximo a 217°C aproximadamente; y

presenta un difractograma de rayos X (DRX) sustancialmente similar al mostrado en la Figura 6, con picos característicos a 10,66, 7,80, 6,98, 6,30, 5,48, 4,81, 4,48, 4,32, 3,84, 3,74 grados 2 theta (2θ).

3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de mizolastina, seleccionada entre la Forma A según la reivindicación 1, la Forma B según la reivindicación 2, y sus mezclas, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

4. Empleo de una forma cristalina de mizolastina seleccionada entre la Forma A según la reivindicación 1, la Forma B según la reivindicación 2, y sus mezclas, en la elaboración de un medicamento adecuado para el tratamiento de las afecciones alérgicas.

5. Un procedimiento para la obtención de la forma cristalina de mizolastina denominada Forma A, según la reivindicación 1, que comprende

recristalizar mizolastina en un disolvente orgánico seleccionado del grupo formado por etanol, tolueno, xileno, acetato de etilo, acetonitrilo, dimetilformamida y butan-2-ol, en ausencia de agua; o, alternativamente

recristalizar mizolastina en un disolvente orgánico seleccionado del grupo formado por etanol, tolueno, xileno, acetato de etilo, acetonitrilo, dimetilformamida, butan-2-ol, en presencia de agua, en una cantidad igual o inferior al 8% en peso de agua.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, que comprende recristalizar mizolastina en etanol, en ausencia de agua.

7. Procedimiento según la reivindicación 5, que comprende recristalizar mizolastina en etanol, en presencia de agua, en una cantidad igual o inferior al 8% en peso de agua.

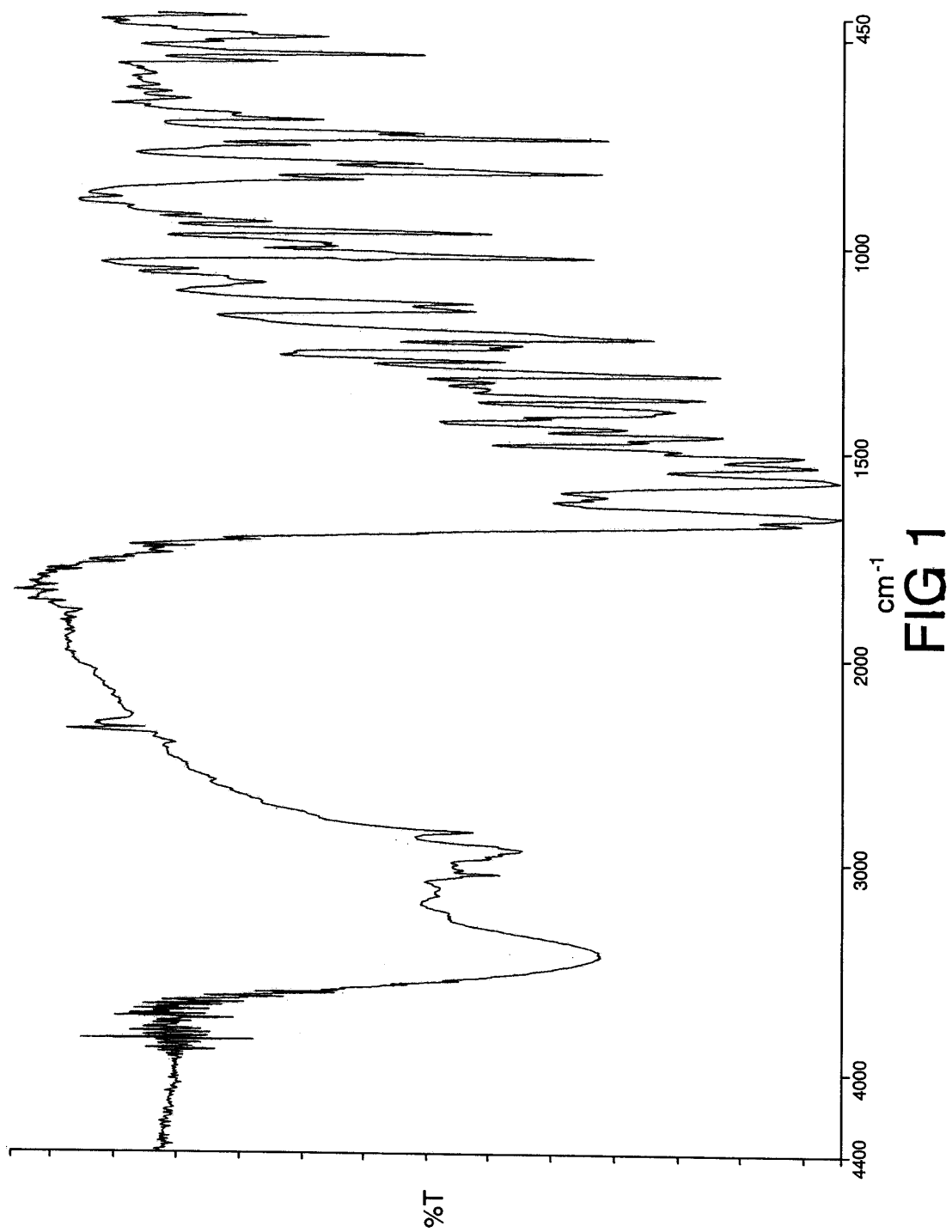
8. Un procedimiento para la obtención de la forma cristalina de mizolastina denominada Forma B, según la reivindicación 2, que comprende

recristalizar mizolastina en propan-2-ol, en ausencia de agua; o alternativamente,

recristalizar mizolastina en un disolvente orgánico seleccionado del grupo formado por etanol, acetonitrilo, dimetilformamida y propan-2-ol, en presencia de una cantidad de agua superior al 8% en peso.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, que comprende recristalizar mizolastina en etanol, en presencia de agua, en una cantidad comprendida entre el 12% y el 50% en peso de agua.

10. Un procedimiento para la obtención de la forma cristalina de mizolastina denominada Forma B, según la reivindicación 2, como polimorfo mayoritario de una mezcla que comprende las formas cristalinas de mizolastina denominadas Forma A y Forma B, que comprende recristalizar mizolastina en un disolvente orgánico seleccionado del grupo formado por etanol, tolueno, xileno, acetonitrilo, dimetilformamida, butan-2-ol y propan-2-ol, con siembra de cristales de Forma B.



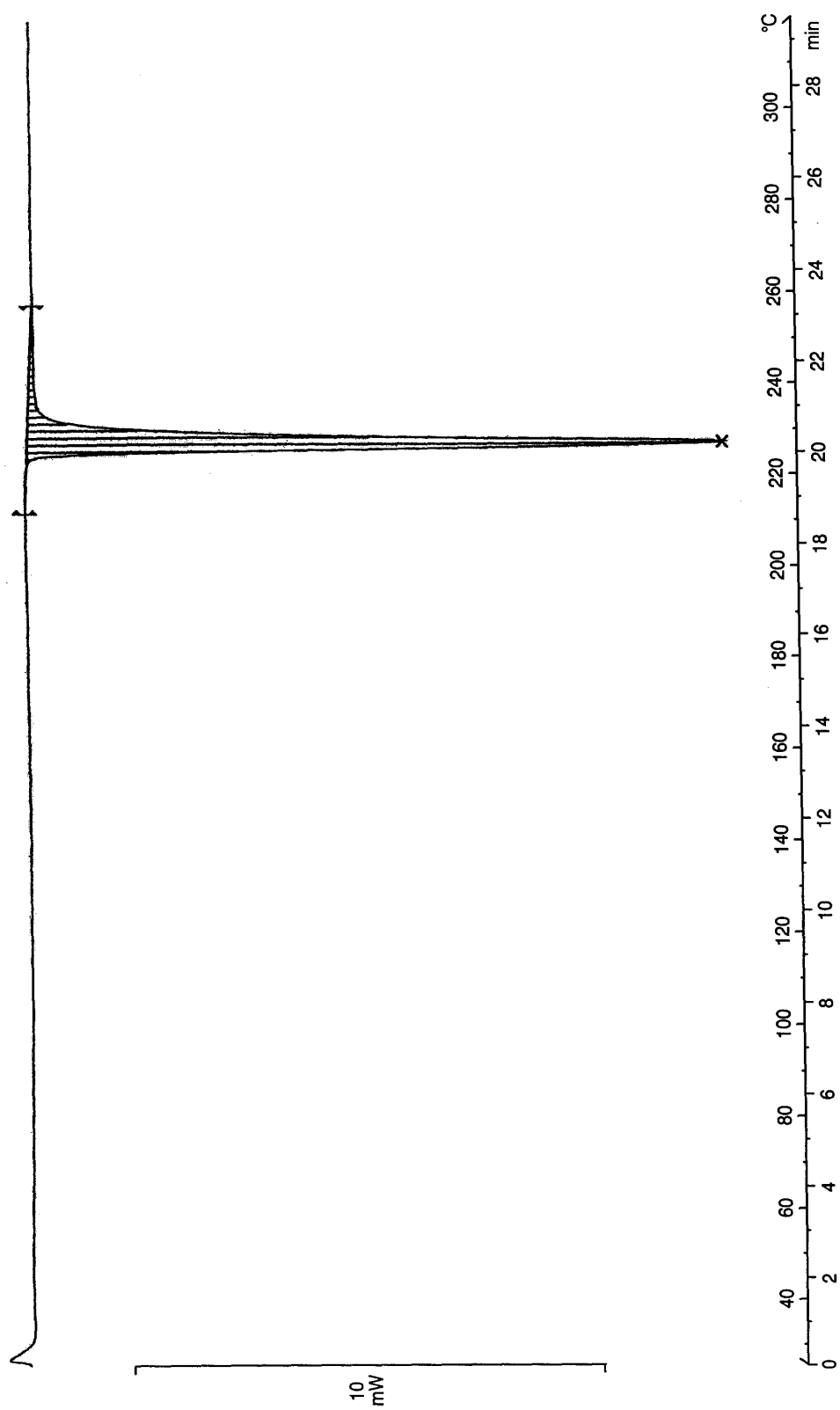


FIG.2

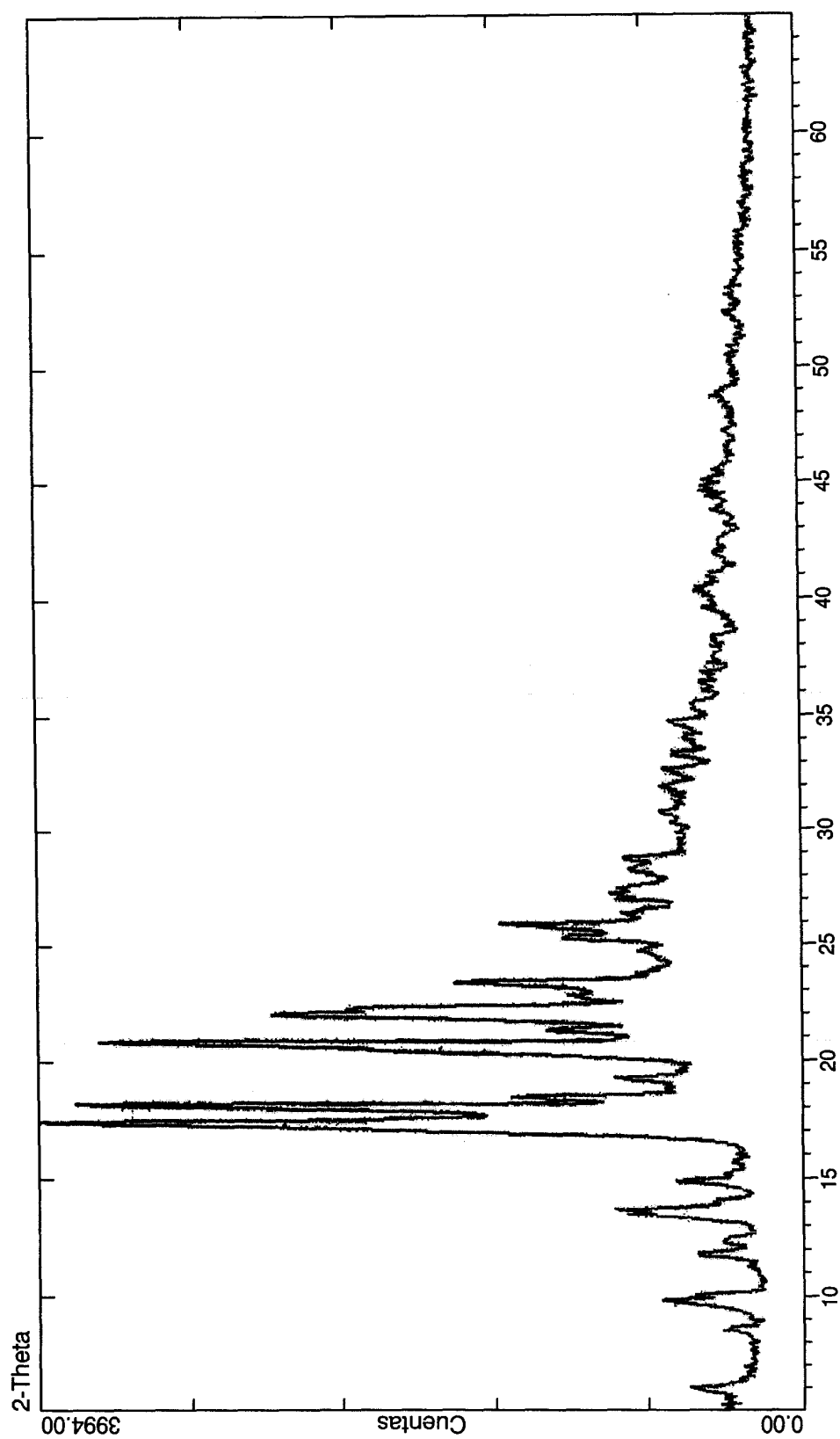


FIG.3

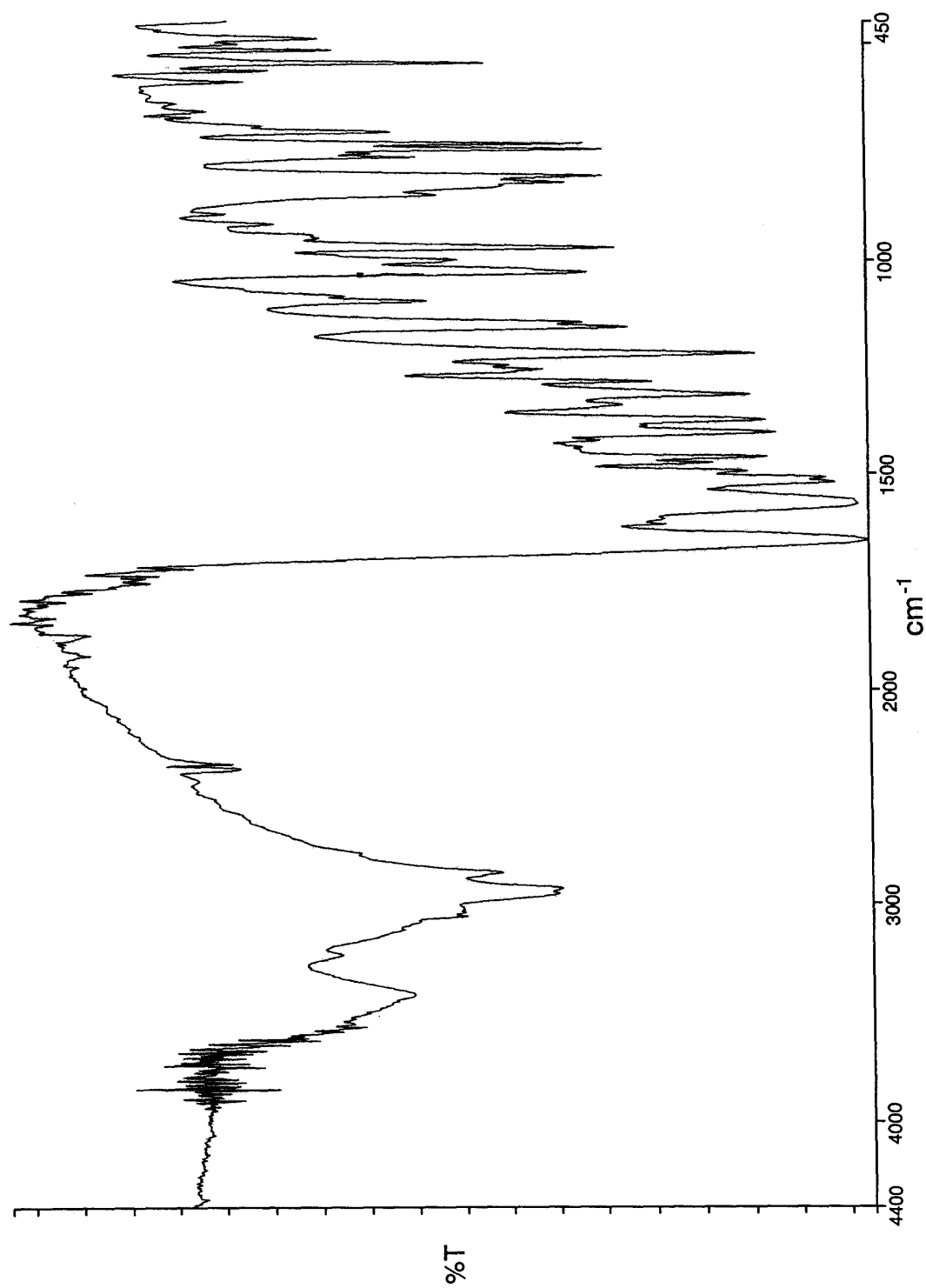


FIG 4

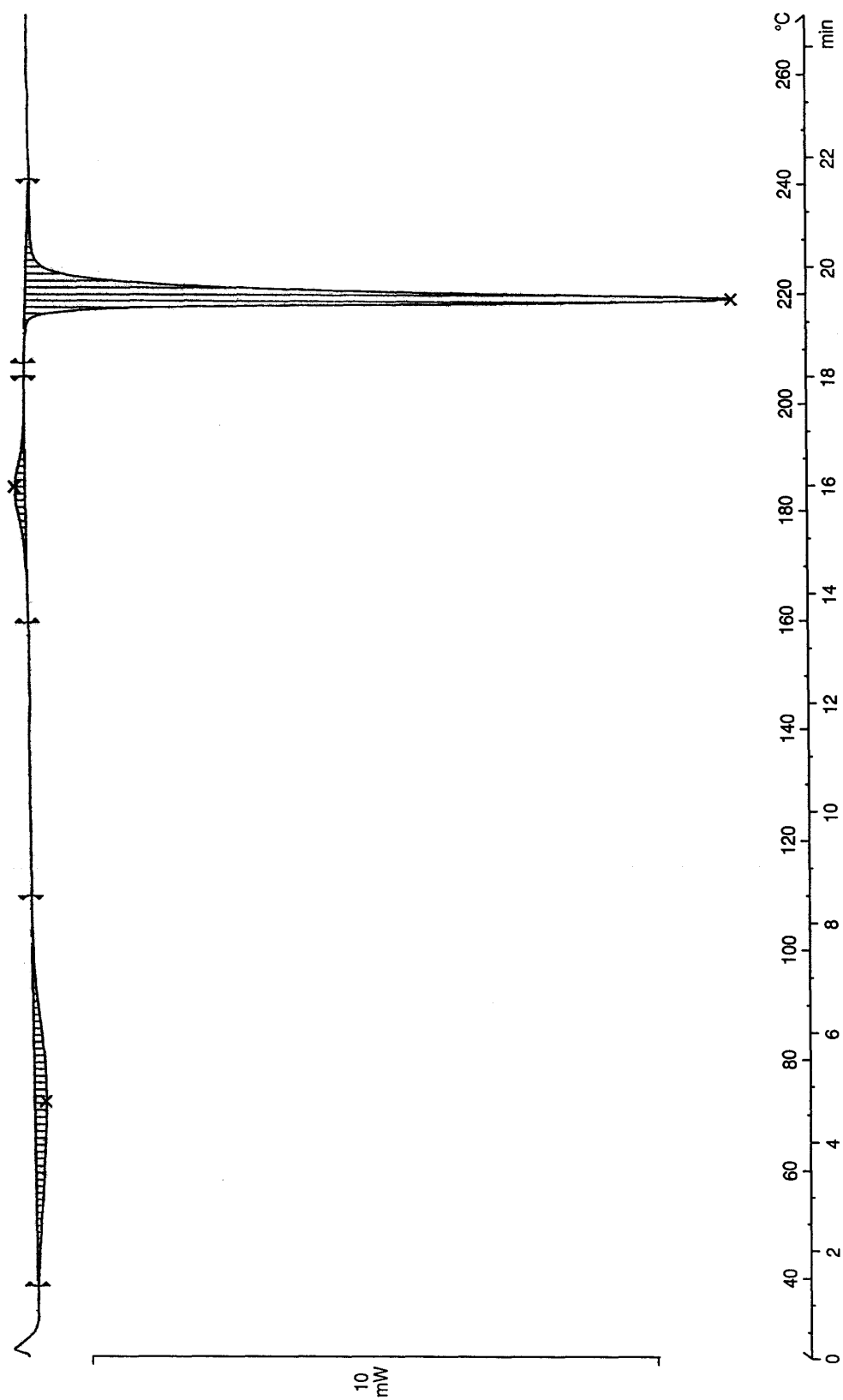


FIG.5

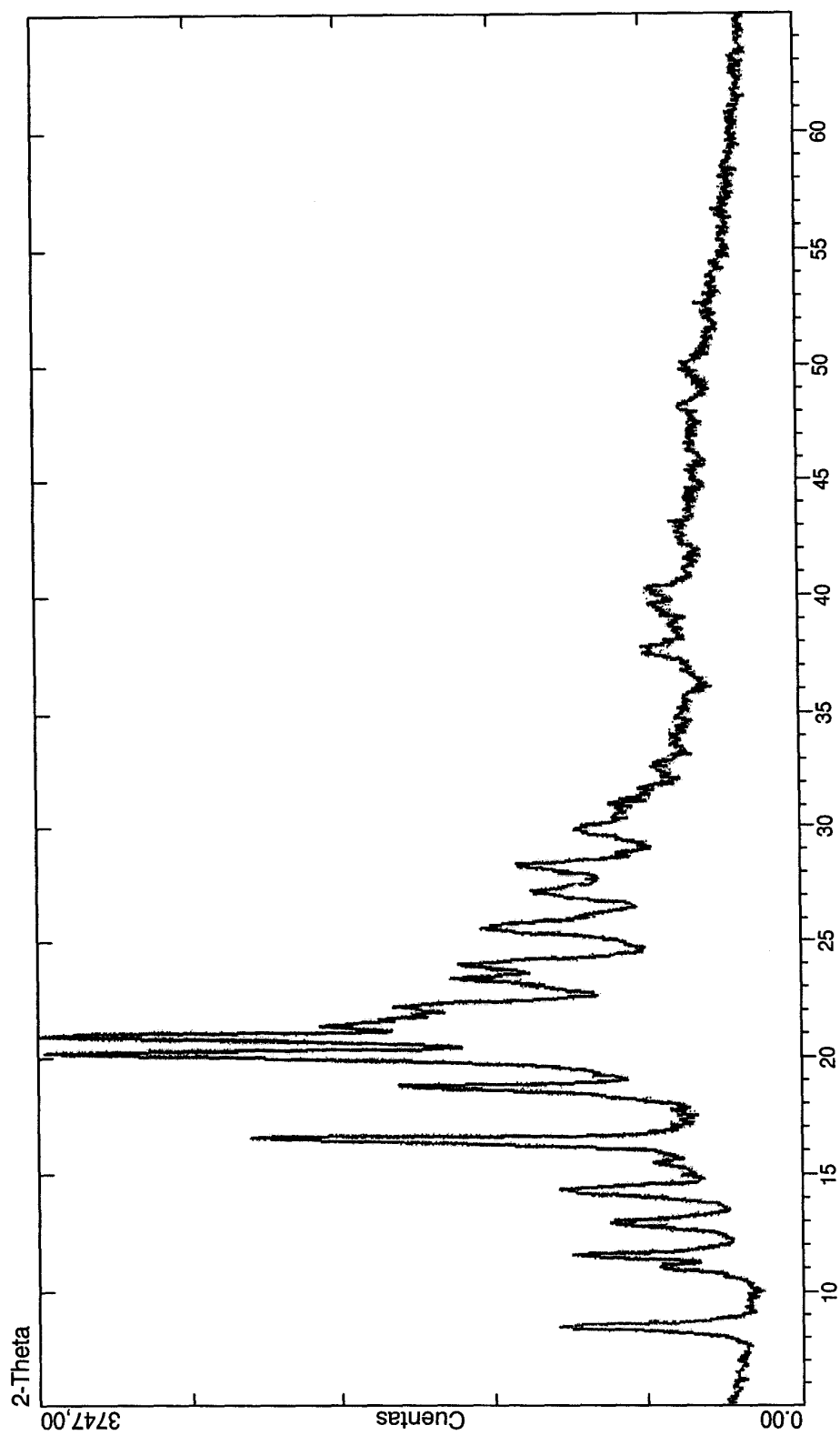


FIG.6

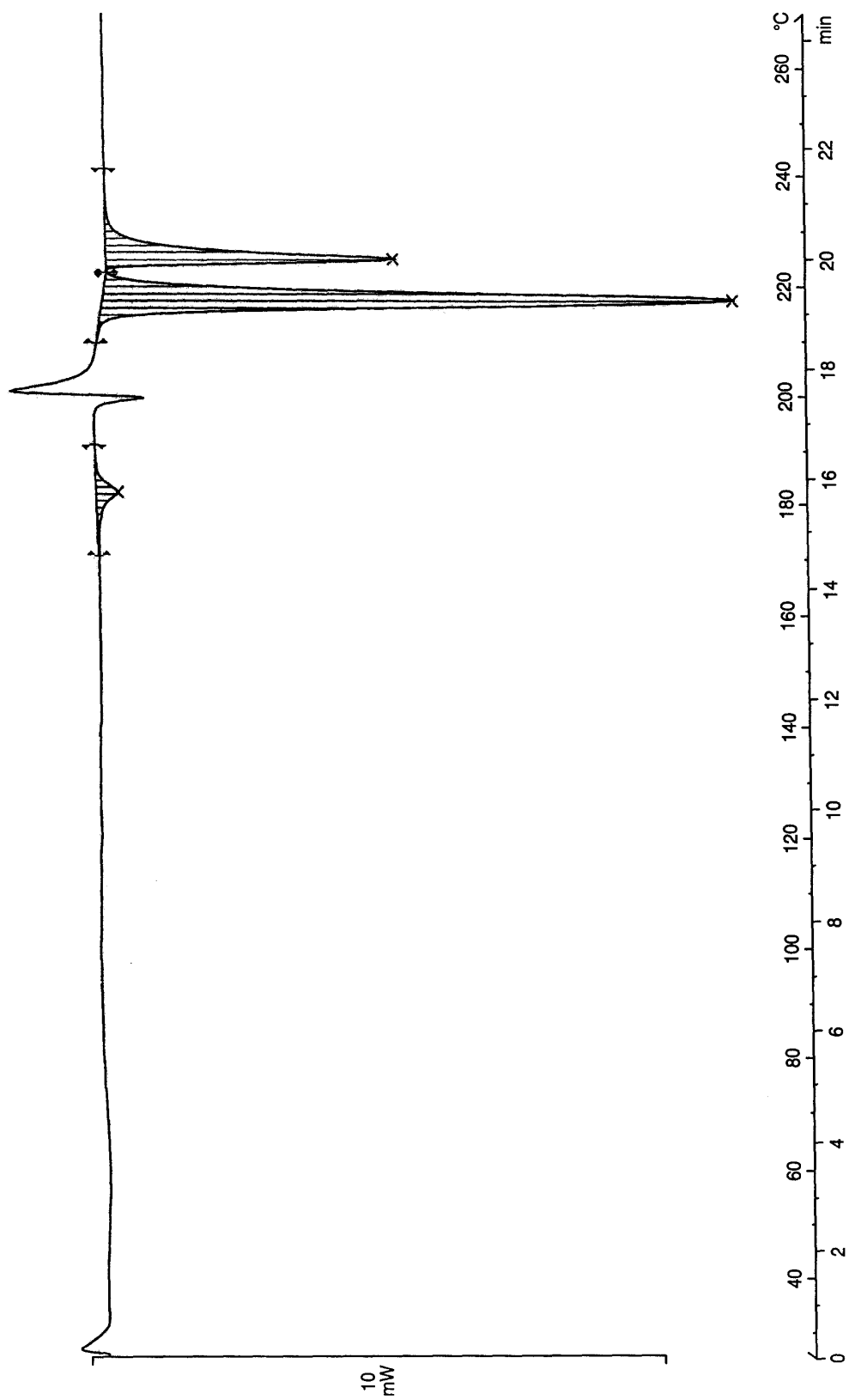


FIG.7



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 245 227

⑫ Nº de solicitud: 200400858

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 06.04.2004

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ **Int. Cl.7:** C07D 401/14, A61K 31/513, A61P 37/08 // (C07D 401/14, 235:30, 239:47, 211:58)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	OCHSENBEIN, P. et al. Polymorphism of mizolastine: Determination of three modifications by single crystal X-Ray diffraction. 18th European Crystallographic Meeting [en línea]. Praha, Czech Republic, August 16-20, 1998. EMC-18 CD-ROM, 1999. [recuperado el 20.07.2005] Recuperado de Internet: <URL: http://www.xray.cz/ecm-cd/ecm/abstract/all/782.htm >.	1-10
A	ES 2001782 A6 (SYNTHELABO) 16.06.1988, ejemplo 1.3; página 9, líneas 1-2,40-41.	1-10

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

22.07.2005

Examinador

G. Esteban García

Página

1/1