



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 304 670**

51 Int. Cl.:  
**C07D 457/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05252709 .0**

86 Fecha de presentación : **29.04.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1591445**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2005**

54

Título: **Preparación de la forma I de cabergolina y un solvato de la misma.**

30

Prioridad: **30.04.2004 GB 0409785**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.10.2008**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.10.2008**

73

Titular/es: **Resolution Chemicals Limited**  
**Wedgwood Way**  
**Stevenage, Hertfordshire SG1 4QT, GB**

72

Inventor/es: **Greenwood, Alan;**  
**McHattie, Derek;**  
**Bhatarah, Parveen y**  
**Gamble, Mark**

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 304 670 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**

Preparación de la forma I de cabergolina y un solvato de la misma.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la preparación de cabergolina, en particular a una nueva forma de solvato de cabergolina y a su uso en la preparación de forma I de cabergolina.

10 **Antecedentes de la invención**

15 La cabergolina es un derivado de ergolina con la fórmula 1 ((6-alilergolin-8 $\beta$ -il)-carbonil)-1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilurea. Se conoce para el tratamiento de un número de enfermedades, incluyendo trastornos del SNC, enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias, inhibición de prolactina, para controlar la presión intraocular y para tratar el glaucoma.

Se conoce un número de formas diferentes de cabergolina y, a modo de ejemplo, la publicación de patente PCT N° WO 01/72747 describe la forma II y la publicación de patente PCT N° WO 01/72746 describe la forma VII.

20 La preparación de la forma I de cabergolina se describe en las publicaciones de patente PCT N° WO 01/70740, WO 03/078392 y WO 03/078433. Se conoce de la publicación de patente PCT N° WO 01/70740 la preparación de forma I de cabergolina cristalina a partir de un disolvente que comprende una mezcla de tolueno/éter dietílico. A partir de las publicaciones de Patente PCT N° WO 03/078392 y WO 03/078433, se conoce la preparación de un solvato de cabergolina y tolueno, y la obtención de la forma I cristalina secando el solvato.

25 Sin embargo, se desea preparar cabergolina cristalina de forma I que tenga alta pureza.

30 También se desea preparar forma I de cabergolina que tenga un tamaño de partícula (después de la cristalización) que sea relativamente pequeño y que no requiera molienda o requiera relativamente poca molienda para obtener el tamaño de partícula deseado en el producto farmacéutico final. La molienda y otro procesamiento tal es indeseable ya que tiende a conducir a la conversión de formas polimorfas puras de cabergolina en mezclas polimorfas. Un problema con los métodos descritos en la publicación de patente PCT N° WO 03/078433 y otras referencias es que se forman cristales de forma I de cabergolina que tienen un tamaño de partícula relativamente grande.

35 También se desea proporcionar un procedimiento para la preparación de cabergolina en el que la conversión del solvato intermedio en la forma I de cabergolina final sea rápida y eficaz. Una dificultad con los procedimientos conocidos (por ejemplo, los descritos dentro de la publicación de patente PCT N° WO 03/078433) para esta conversión es que se requieren períodos de secado prolongados (es decir, por encima de 48 horas) para retirar el disolvente del solvato.

40 **Sumario de la invención**

45 La presente invención describe un método para preparar forma I de cabergolina combinando cabergolina y un disolvente que comprende etilbenceno para formar un solvato y obtener la forma I a partir del solvato. También se describe un método para preparar forma I de cabergolina combinando cabergolina y un primer disolvente para formar una solución y adicionalmente incluyendo un segundo disolvente en la solución, seguido por cristalización para formar forma I de cabergolina. Se describe además una forma de solvato de cabergolina que comprende cabergolina y etilbenceno y, opcionalmente, n-heptano.

50 **Descripción detallada de la invención**

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona un método de preparación de forma I de cabergolina en el que la cabergolina se disuelve en un disolvente (por ejemplo, etilbenceno) para formar una solución (por ejemplo un gel). Un segundo disolvente se añade opcionalmente para formar forma I de cabergolina.

55 En un método de la invención, la forma I de cabergolina se obtiene formando un solvato de cabergolina y etilbenceno, que comprende opcionalmente además n-heptano, y obteniendo forma I de cabergolina a partir de este solvato.

60 Un método adicional de esta invención comprende disolver cabergolina en un disolvente que comprende etilbenceno para formar un solvato y secar el solvato para obtener forma I de cabergolina.

En un método de la invención indicado con más detalle en los ejemplos, la cabergolina se disuelve en un disolvente que comprende etilbenceno y la solución se enfría hasta una temperatura de -5°C o menos. El disolvente comprende al menos 75% en volumen de etilbenceno y es etilbenceno en una realización específica.

65 También se describe en la presente memoria forma I de cabergolina obtenida mediante un método de la invención. También se proporciona mediante la presente invención una forma de solvato de cabergolina que comprende cabergolina y etilbenceno y, opcionalmente, un segundo disolvente tal como n-heptano.

## ES 2 304 670 T3

En una realización de la invención, la cabergolina se disuelve en etilbenceno. Esto se realiza convenientemente a temperatura ambiente, típicamente aproximadamente 25-30°C, y la solución resultante se filtra preferiblemente para retirar material en partículas. La temperatura de la solución se disminuye a continuación hasta aproximadamente -5°C o menos, preferiblemente -10°C o menos, y se forma un precipitado de cabergolina. Esto puede potenciarse agitando y también sembrando, por ejemplo usando forma I de cabergolina cristalina. A continuación, se añade un antidisolvente (es decir, un disolvente en el que el solvato de cabergolina-etilbenceno es altamente insoluble). Es preferible que el antidisolvente comprenda hexano, heptano, éter dietílico, éter isopropílico, éter tetrabutílmético o mezclas de estos disolventes. Más preferiblemente, el antidisolvente comprende heptano. Lo más preferiblemente, el antidisolvente comprende n-heptano.

La adición del antidisolvente da como resultado la formación y la precipitación de un solvato de cabergolina-etilbenceno, formando una suspensión que puede filtrarse para recuperar el solvato, opcionalmente lavarse, por ejemplo con antidisolvente adicional, y a continuación secarse para dar la cabergolina de forma I con alta pureza.

También se contempla de acuerdo con la presente invención que la adición del antidisolvente dé como resultado una solución, que a continuación puede cristalizarse secando a través de diversas rutas para dar forma I de cabergolina.

La relación del primer disolvente que contiene etilbenceno al segundo antidisolvente está generalmente en el intervalo 4-10:5-20 volúmenes, preferiblemente 5-7:8-15, más preferiblemente 5-7:10-12 volúmenes. Se han obtenido resultados particularmente buenos con una relación de disolventes de aproximadamente 5-6:11.

Ventajosamente, se ha encontrado que el método da forma I de cabergolina que tiene un tamaño de partícula relativamente pequeño, típicamente con un diámetro medio volumétrico (VMD) de menos de 80 micras ( $\mu\text{m}$ ), preferiblemente menos de 70  $\mu\text{m}$ . En ejemplos particulares, descritos con más detalle posteriormente, la forma I de cabergolina se ha obtenido con un VMD de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ . Cualquier molienda del producto después de la cristalización tiende a dar como resultado una pérdida de pureza polimorfa, y de ese modo este tamaño de partícula relativamente pequeño es una ventaja significativa en la preparación de un producto farmacéutico que tenga forma I de cabergolina de tamaño de partícula pequeño con alta pureza.

Una ventaja independiente del método de la invención es que una vez que el solvato húmedo se ha recubierto mediante filtración, este puede secarse rápidamente para formar cristales de forma I de cabergolina, y puede secarse más rápidamente de lo que era posible hasta ahora.

El secado puede alcanzarse de un número de modos diferentes. Por ejemplo, el secado se ha llevado a cabo bajo presión reducida, a presiones de 900 mb o menos, 800 mbar o menos y 700 mbar o menos. En todos los casos, se obtuvo una forma I pura secada en menos de 30 horas. También se contempla que el secado pueda llevarse a cabo a temperaturas elevadas, por ejemplo a 50°C o más, preferiblemente 60°C o más. Otra opción es que el secado se lleve a cabo en una atmósfera de gas inerte, que contiene típicamente nitrógeno y/o argón u otro gas inerte en una concentración de 80% en volumen o más. Puede usarse atmósfera de nitrógeno u otro gas inerte o el secado puede llevarse a cabo en una corriente de tal gas inerte. Se ha encontrado que el secado usando un gas inerte puede completarse en menos de 20 horas, representando un tiempo significativamente reducido en comparación con el requerido en la técnica. Esto es especialmente una ventaja cuando se prepara cabergolina en forma I a gran escala.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

##### *Preparación de Forma I de Cabergolina*

Se disolvió cabergolina (2 g, pureza 99,9% mediante el porcentaje del área de picos de HPLC) en 10 volúmenes de etilbenceno a 25-30°C. La solución se filtró finamente a través de un filtro de 0,1  $\mu\text{m}$  y el filtrado se puso en el congelador a de -23°C a -17°C con agitación. Después de 30 minutos, la solución se sembró con forma I de cabergolina pura. La agitación de la solución a de -23 a -17°C continuó durante 16 horas adicionales.

Después de este período, una solución prefiltrada de n-heptano (22 volúmenes), también a de -23 a -17°C, se añadió gota a gota a la suspensión de etilbenceno durante un período de 10 minutos. Una vez que se completaba la adición de n-heptano, la suspensión se agitó a de -23 a -17°C durante 3,5 horas adicionales. El sólido se recogió a continuación mediante filtración y se lavó con 2 volúmenes de n-heptano frío. Una muestra del solvato de etilbenceno/n-heptano daba una traza de DSC, que mostraba la presencia de dos picos a 52,8 y 71,9°C.

El sólido se secó a continuación bajo una atmósfera de nitrógeno durante un período de 15 horas. Después de este período, la DSC mostraba la presencia de un pico a 101,5°C. El sólido obtenido era forma I de cabergolina pura. La recuperación de peso era 86% y la pureza mediante el porcentaje del área de picos de HPLC era 99,9%.

## Ejemplo 2

*Secado de Cabergolina*

- 5 El ejemplo 2 repite el método indicado en el ejemplo 1, utilizando siete etapas de secado diferentes. Los diversos tipos de secado, junto con el tiempo para completar el mismo, se indican en la Tabla I, posteriormente.

TABLA I

<b>Ejemplo N°</b>	<b>Tipo de Secado</b>	<b>Tiempo hasta la Terminación del Secado</b>
2a	Vacío a 900 mbar, a 20-25°C	29 h 15 min
2b	Vacío a 800 mbar, a 20-25°C	29 h 15 min
2c	Vacío a 700 mbar, a 20-25°C	29 h 15 min
2d	Atmósfera de N <sub>2</sub> (nitrógeno)	14 h 45 min
2e	60°C a presión atmosférica	20 h 30 min
2f	40°C a presión atmosférica bajo una corriente de N <sub>2</sub> (nitrógeno)	2 h
2g	40°C a 87-111 mbar	16-17 h

Todos los experimentos producían forma I de cabergolina según se confirmaba mediante DSC y espectroscopía de DRIFT.

## Ejemplo 3

*Análisis del Tamaño de Partícula*

40 El ejemplo 3 repetía el método indicado en el ejemplo 1 y medía el tamaño de partícula de la forma I de cabergolina resultante. Estos datos del tamaño de partícula se compararon con 1) el tamaño de partícula de la forma I de cabergolina obtenida de acuerdo con WO 03/078433 (es decir, la preparación de forma I de cabergolina a partir de tolueno y heptano) y 2) con el tamaño de partícula de forma II disponible comercialmente. Los resultados se muestran en la Tabla II posteriormente.

TABLA II

<b>Polimorfo</b>	<b>Disolvente/ Antidisolvente</b>	<b>X<sub>10</sub> (µm)</b>	<b>X<sub>50</sub> (µm)</b>	<b>X<sub>90</sub> (µm)</b>	<b>VMD (µm)</b>
Forma I de Cabergolina	(Etilbenceno/ heptano)	14,60	39,74	103,47	49,59
Forma I de Cabergolina (de WO 03/74833)	(Tolueno/ heptano)	36,67	100,05	149,69	96,01
Forma II de Cabergolina		46,68	117,56	159,36	111,26

65 X<sub>10</sub>, según se usa en la Tabla II, se define como el tamaño de partícula al que el porcentaje acumulativo de finos es 10 (es decir, el 10% cribado de las partículas es menor o igual al tamaño indicado). X<sub>50</sub> significa el tamaño de partícula mediano y X<sub>90</sub> se define como el tamaño de partícula en el que el porcentaje acumulativo de finos es 90 (es decir, el 90% cribado de las partículas es menor de o igual al tamaño indicado).

## ES 2 304 670 T3

### REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para la preparación de forma I de cabergolina, que comprende formar un solvato de cabergolina y etilbenceno, que comprende además opcionalmente n-heptano, y obtener la forma I a partir de este solvato.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la forma I de cabergolina se obtiene a partir del solvato mediante secado.
- 10 3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el secado se realiza a una presión de 900 mbar o menos.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el secado se produce a una temperatura de 50°C o más.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el secado se produce en una atmósfera de gas inerte.
- 15 6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el gas inerte se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno o argón gaseoso.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la atmósfera de gas inerte comprende una mezcla gaseosa que incluye 80% de gas inerte.
- 20 8. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la atmósfera de gas inerte comprende 5% o menos de oxígeno.
- 25 9. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el solvato se forma disolviendo cabergolina en un disolvente.
10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el disolvente comprende etilbenceno.
- 30 11. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el disolvente comprende al menos 75% en volumen de etilbenceno.
12. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el solvato se enfría hasta una temperatura de -5°C o menos.
- 35 13. Un método para preparar forma I de cabergolina, que comprende disolver cabergolina en un primer disolvente que comprende al menos 75% en volumen de etilbenceno para formar una solución, y obtener la forma I a partir de la solución.
- 40 14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende además añadir un segundo disolvente a la solución.
15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el segundo disolvente se selecciona del grupo que consiste en hexano, heptano, éter dietílico, éter isopropílico, éter tetrabutílmético y mezclas de los mismos.
- 45 16. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el segundo disolvente es heptano.
17. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el segundo disolvente es n-heptano.
- 50 18. El método de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende además la etapa de secar la solución para obtener forma I de cabergolina.
19. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la etapa de secado se realiza a una presión de 900 mbar o menos.
- 55 20. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la etapa de secado se produce a una temperatura de 50°C o más.
21. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la etapa de secado se produce en una atmósfera de gas inerte.
- 60 22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el gas inerte se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno y argón.
- 65 23. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la atmósfera de gas inerte comprende una mezcla gaseosa que incluye 80% de gas inerte.

## ES 2 304 670 T3

24. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la atmósfera de gas inerte comprende 5% o menos de oxígeno.

5

25. Una forma de solvato de cabergolina, que comprende cabergolina y etilbenceno.

26. La forma de solvato de acuerdo con la reivindicación 25, que comprende además n-heptano.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65