



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102009901703472
Data Deposito	13/02/2009
Data Pubblicazione	13/08/2010

Classifiche IPC

Titolo

FORMA CRISTALLINA DI BUPROPIONE BROMIDRATO

8653 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/mc **"FORMA CRISTALLINA DI BUPROPIONE BROMIDRATO"**

a nome : **DIPHARMA FRANCIS s.r.l.**

con sede in: Baranzate (Milano)

* * *

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda una nuova forma cristallina di 1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletil)amino]-1-propanone bromidrato (Bupropione bromidrato).

STATO DELLA TECNICA

Bupropione, ovvero 1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletil)amino]-1-propanone, è un antidepressivo noto da US 3,819,706. WO 2007/002597 rivendica tre forme cristalline di Bupropione bromidrato, definite Forma I, Forma II e Forma III.

Come noto, forme diverse di composti biologicamente attivi, quali in particolare le forme polimorfe, possono essere utili in terapia, grazie alle diverse biodisponibilità, tempi di rilascio e solubilità. Questo comporta un grande vantaggio per i pazienti, in quanto può permettere, ad esempio, sia una riduzione del dosaggio del farmaco sia un allungamento dell'intervallo tra le somministrazioni. Inoltre le diverse caratteristiche fisiche, che spesso accompagnano la diversa forma fisica del farmaco, possono essere vantaggiosamente utilizzate nell'allestimento di diverse formulazioni farmaceutiche. Esiste quindi la necessità di disporre di nuove forme cristalline di Bupropione bromidrato, che possano offrire proprietà vantaggiose.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

Si è sorprendentemente trovato che Bupropione bromidrato può esistere in una nuova forma cristallina solvata con etanolo, sostanzialmente anidra, qui denominata Forma α .

BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE E METODI ANALITICI

Bupropione bromidrato Forma α è stato caratterizzato tramite diffrazione da raggi X da polveri (XRPD) (X-ray powder diffraction), mediante spettrometro di risonanza magnetica nucleare $^1\text{H-NMR}$ e mediante calorimetria differenziale a scansione (DSC). Il contenuto d'acqua nei campioni è stato determinato mediante titolazione con la tecnica di Karl Fisher. Gli spettri di diffrazione di raggi X (XRPD) sono stati raccolti con il diffrattometro automatico per polveri e liquidi APD-2000 della ditta Ital-Structures nelle seguenti condizioni operative: radiazione CuK α ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$), scansione con intervallo angolare 3-40° in 2θ , con passo angolare di 0,03° per un tempo 1 sec. Gli spettri $^1\text{H-NMR}$ sono stati acquisiti con lo spettrometro Varian Mercury 300, impiegando DMSO-d6 come solvente. I tracciati DSC sono stati acquisiti con il calorimetro differenziale a scansione Mettler-Toledo DSC 822e, nelle seguenti condizioni operative: capsula di alluminio aperta, intervallo 25-300°C con velocità di 10°C/min, con azoto come gas di spurgo (80 ml/min).

Figura 1: Spettro XRPD di Bupropione bromidrato Forma α .

Figura 2: Tracciato DSC di Bupropione bromidrato Forma α .

Le dimensioni delle particelle ed il D_{50} sono determinati con la nota tecnica di *laser light scattering* impiegando uno strumento Malvern

Mastersizer MS1 nelle seguenti condizioni operative:

- lente da 300RF mm con lunghezza del raggio laser di 2,4 mm;
- campione di 500 mg disperso in 10 ml di esano (reagente ACS) con 1'1% di SPAN 85®, senza presonicazione, e con velocità di agitazione di 2500 rpm.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La presente invenzione fornisce una nuova forma cristallina di Bupropione bromidrato solvata con etanolo e sostanzialmente anidra, qui definita come Forma α , contenente circa da 2,5% p/p a 4,5% p/p di etanolo, preferibilmente 3,5% p/p di etanolo corrispondente a circa 0,25 moli di etanolo per mole di Bupropione bromidrato; avente un XRPD come sostanzialmente illustrato in Figura 1, dove i picchi più intensi si riscontrano a 7.9, 12.0, 15.1, 15.5, 15.7, 17.8, 19.4, 23.1, 23.9, 24.9, 25.2, 28.6 e $29.4 \pm 0,2^\circ$ in 2θ ; ed un tracciato DSC come sostanzialmente riportato in Figura 2, dove le principali endotermie si riscontrano a circa 80°C (perdita del solvente di cristallizzazione) e a circa 235-240°C (fusione e decomposizione termica).

Tale Forma cristallina α ha un contenuto d'acqua di bagnatura compreso tra 0 e 1%, tipicamente tra 0,01 e 0,5%, tale da poter essere definita sostanzialmente anidra.

Bupropione bromidrato Forma cristallina α , come prima definito, può essere preparato mediante un procedimento comprendente:

- Dispersione di Bupropione bromidrato in etanolo o una sua miscela con un altro solvente, e sua dissoluzione;
- Lento raffreddamento della soluzione; e

- Recupero del solido formato.

Una sua miscela di etanolo con un altro solvente può essere una miscela con uno o più solventi, preferibilmente 1 o 2, scelti indipendentemente tra un solvente organico apolare, un solvente organico polare aprotico ed un solvente polare protico.

Un solvente organico apolare può essere ad esempio un idrocarburo alifatico o aromatico, preferibilmente esano, eptano o toluene; un C₁-C₄ alchil esteri di un acido carbossilico, preferibilmente acetato di etile o acetato di isopropile; un etere, preferibilmente THF.

Un solvente organico polare aprotico può essere ad esempio un C₃-C₇ chetone, preferibilmente acetone, metil-etil chetone o metil-isobutil chetone.

Un solvente polare protico può essere ad esempio acqua o un C₁-C₄ alkanolo, preferibilmente metanolo, etanolo o isopropanolo, più preferibilmente etanolo come unico solvente.

La concentrazione di Bupropione bromidrato nella dispersione di partenza può essere compresa tra circa 2 e 60% p/p, preferibilmente tra circa 10 e 30%.

Per facilitare la dissoluzione di Bupropione bromidrato nella dispersione, questa può essere riscaldata ad esempio fino a riflusso.

Il raffreddamento è preferibilmente effettuato a una velocità non superiore ai 6-7°C/min., più preferibilmente ad una velocità compresa tra circa 0,5 e 5°C/min., fino a portare la temperatura della miscela di reazione ad una temperatura compresa tra la temperatura ambiente e circa 0°C.

La cristallizzazione e precipitazione di Bupropione bromidrato in Forma cristallina α può essere favorita per aggiunta di cristalli della Forma α,

precedentemente ottenuti.

Bupropione bromidrato in Forma cristallina α può essere recuperato dalla dispersione finale con una delle tecniche note, come filtrazione o centrifugazione, preferibilmente per filtrazione.

La dimensione dei cristalli di Bupropione bromidrato Forma α ottenuti in accordo al presente procedimento è caratterizzata da un valore di D_{50} compreso tra 25 e 250 μm . Se desiderato, tale valore può essere ridotto mediante micronizzazione o fine molitura.

Bupropione bromidrato Forma cristallina α, come ottenibile dal procedimento dell'invenzione, ha un grado di purezza uguale o maggiore del 99,9%, cioè di qualità idonea a soddisfare le normative regolatorie per i prodotti di uso terapeutico.

Bupropione bromidrato Forma cristallina α, similmente a Bupropione bromidrato in forme note, è utile nel trattamento delle stesse patologie. Oggetto dell'invenzione è anche una composizione farmaceutica comprendente un diluente e/o veicolante e, come principio attivo, Bupropione bromidrato Forma cristallina α. Tale composizione, se desiderato, può contenere in aggiunta, come principio attivo, almeno una delle forme note di Bupropione o un suo sale, ad esempio quelle prima citate.

La scelta del rapporto tra la quantità della nuova Forma α e quelle note dipende dalle loro proprietà fisiche e biologiche ed è lasciata alla discrezione degli esperti del settore.

Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione possono essere formulate in una varietà di forme farmaceutiche per la somministrazione nell'uomo o negli animali, in accordo a tecniche note. Queste possono essere

ad esempio sotto forma di capsule, compresse, confetti od altre forme note.

I seguenti esempi illustrano l'invenzione.

Esempio 1. Preparazione di Bupropione HBr Forma α

2,5 g di Bupropione bromidrato vengono sospesi in 12 ml di etanolo. La dispersione viene scaldata a riflusso fino a dissoluzione completa del solido. La dispersione viene poi lentamente riportata a temperatura ambiente, precipita un solido. Si recupera il solido per filtrazione su Büchner.

XRPD: Picchi principali a 7.9, 12.0, 15.1, 15.5, 15.7, 17.8, 19.4, 23.1, 23.9, 24.9, 25.2, 28.6 e $29.4 \pm 0,2^\circ$ in 2θ .

H^1 -NMR (in DMSO): m (1H) 9.0 ppm; m (1H) 8.6 ppm; d (1H) 8.25 ppm; d (1H) 8.15-17 ppm; dd (1H) 7.8 ppm; t (1H) 7.6 ppm; m (1H) 5.3 ppm; q (0.5H) 3.4 ppm; d (3H) 1.5 ppm; s (9H) 1.3 ppm; t (0.75H) 1.0 ppm.

DSC: Principali endotermie a circa 80°C (perdita del solvente di cristallizzazione) e a circa 235-240°C. Purezza 99,8%.

Esempio 2. Preparazione di Bupropione HBr Forma α

2,0 g di Bupropione bromidrato vengono sospesi in 10 ml di etanolo e la dispersione viene scaldata a riflusso fino a dissoluzione completa del solido. La dispersione viene poi riportata a temperatura ambiente, precipita un solido. Si raffredda in bagno di acqua e ghiaccio e si recupera il solido per filtrazione su Büchner.

XRPD: Picchi principali a 7.9, 12.0, 15.1, 15.5, 15.7, 17.8, 19.4, 23.1, 23.9, 24.9, 25.2, 28.6 e $29.4 \pm 0,2^\circ$ in 2θ .

H^1 -NMR (in DMSO): m (1H) 9.0 ppm; m (1H) 8.6 ppm; d (1H) 8.25 ppm; d (1H) 8.15-17 ppm; dd (1H) 7.8 ppm; t (1H) 7.6 ppm; m (1H) 5.3 ppm; q (0.5H) 3.4 ppm; d (3H) 1.5 ppm; s (9H) 1.3 ppm; t (0.75H) 1.0 ppm.

Esempio 3. Preparazione di Bupropione HBr Forma α

5,0 g di Bupropione bromidrato vengono sospesi in 25 ml di etanolo e la dispersione viene scaldata a riflusso fino a dissoluzione completa del solido. La dispersione viene poi raffreddata a 0°C. Si recupera il solido per filtrazione su Büchner. Si recuperano 2,8 g di Bupropione bromidrato Forma α.

XRPD: Picchi principali a 7.9, 12.0, 15.1, 15.5, 15.7, 17.8, 19.4, 23.1, 23.9, 24.9, 25.2, 28.6 e $29.4 \pm 0,2^\circ$ in 2θ.

H¹-NMR (in DMSO): *m* (1H) 9.0 ppm; *m* (1H) 8.6 ppm; *d* (1H) 8.25 ppm; *d* (1H) 8.15-17 ppm; *dd* (1H) 7.8 ppm; *t* (1H) 7.6 ppm; *m* (1H) 5.3 ppm; *q* (0.5H) 3.4 ppm; *d* (3H) 1.5 ppm; *s* (9H) 1.3 ppm; *t* (0.75H) 1.0 ppm.

DSC: Principali endotermie a circa 80°C (perdita del solvente di cristallizzazione) e a circa 235-240°C.

Contenuto d'acqua: 0,02%. Contenuto di etanolo: 3,5%. Purezza: 99,9%.

Esempio 4. Preparazione di Bupropione HBr Forma α

3,0 g di Bupropione bromidrato vengono sospesi in 14 ml di etanolo e la dispersione viene scaldata a riflusso fino a dissoluzione completa del solido. La dispersione viene poi lentamente riportata a temperatura ambiente, precipita un solido. Si recupera il solido per filtrazione su Büchner e si lava con acetonitrile.

XRPD: Picchi principali a 7.9, 12.0, 15.1, 15.5, 15.7, 17.8, 19.4, 23.1, 23.9, 24.9, 25.2, 28.6 e $29.4 \pm 0,2^\circ$ in 2θ.

H¹-NMR (in DMSO): *m* (1H) 9.0 ppm; *m* (1H) 8.6 ppm; *d* (1H) 8.25 ppm; *d* (1H) 8.15-17 ppm; *dd* (1H) 7.8 ppm; *t* (1H) 7.6 ppm; *m* (1H) 5.3 ppm; *q* (0.5H) 3.4 ppm; *d* (3H) 1.5 ppm; *s* (9H) 1.3 ppm; *t* (0.75H) 1.0 ppm.

DSC: Principali endotermie a circa 80°C (perdita del solvente di cristallizzazione) e a circa 235-240°C. Purezza: 99,9%.

RIVENDICAZIONI

1. Forma cristallina di Bupropione bromidrato solvata con etanolo e sostanzialmente anidra.
2. Forma cristallina, in accordo alla rivendicazione 1, contenente circa da 2,5% a 4,5% p/p, preferibilmente circa 3,5% p/p, di etanolo.
3. Forma cristallina, in accordo alla rivendicazione 2, avente un XRPD come sostanzialmente illustrato in Figura 1, dove i picchi più intensi si riscontrano a 7.9, 12.0, 15.1, 15.5, 15.7, 17.8, 19.4, 23.1, 23.9, 24.9, 25.2, 28.6 e $29.4 \pm 0.2^\circ$ in 2θ .
4. Forma cristallina, in accordo alla rivendicazione 3, avente un tracciato DSC come sostanzialmente riportato in Figura 2, dove le principali endotermie si riscontrano a circa 80°C e a circa $235\text{-}240^\circ\text{C}$.
5. Procedimento per la preparazione di Bupropione bromidrato Forma cristallina, come definito in rivendicazioni 1-4, comprendente:
 - Dispersione di Bupropione bromidrato in etanolo o una sua miscela con un altro solvente, e sua dissoluzione;
 - Lento raffreddamento della soluzione; e
 - Recupero del solido formato.
6. Procedimento, in accordo alla rivendicazione 5, dove etanolo è utilizzato come unico solvente.
7. Procedimento in accordo alla rivendicazione 5, dove una miscela di etanolo con un altro solvente è una sua miscela con uno o più solventi, preferibilmente 1 o 2, scelti indipendentemente tra un solvente organico apolare, un solvente organico polare aprotico ed un solvente polare protico.
8. Procedimento, in accordo alla rivendicazione 5, dove la concentrazione

di bupropione bromidrato nella dispersione di partenza è compresa tra circa 2 e 60% p/p, preferibilmente tra circa 10 e 30%.

9. Procedimento, in accordo alla rivendicazione 5, dove il raffreddamento è effettuato a una velocità non superiore ai 6-7°C/min., preferibilmente ad una velocità compresa tra circa 0,5 e 5°C/min.

10. Procedimento, in accordo alla rivendicazione 5, comprendente l'aggiunta di cristalli della Forma α.

Milano, 13 febbraio 2009

Figura 1. XRPD di Bupropione HBr forma α

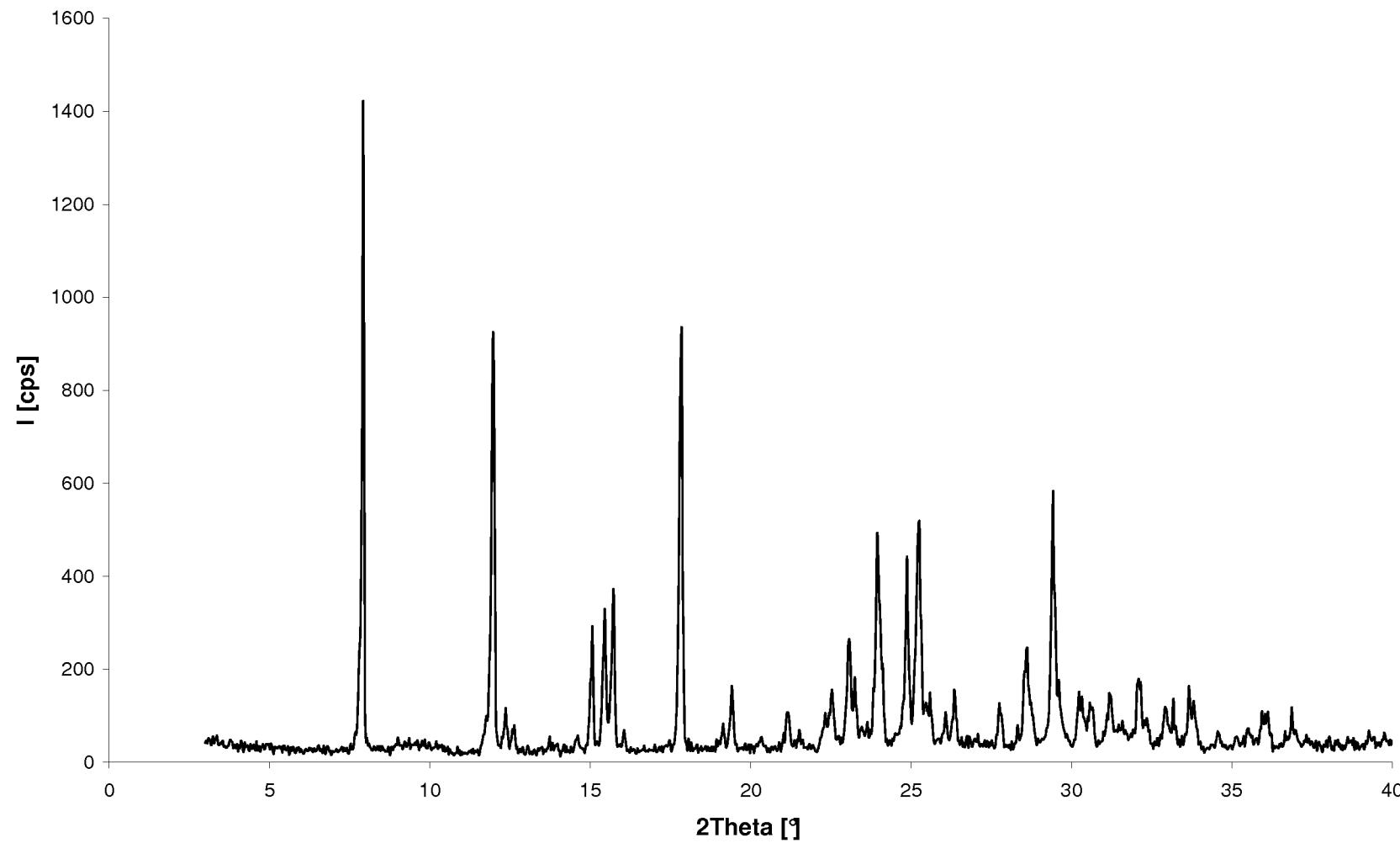


Figura 2. DSC di Bupropione HBr forma α

