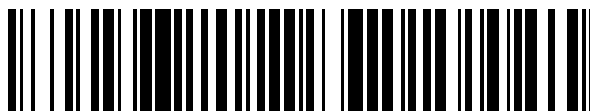


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 853 699**

51 Int. Cl.:

C07D 307/77 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.03.2017** **PCT/EP2017/056690**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.09.2017** **WO17162668**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2017** **E 17712755 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2020** **EP 3433241**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de epoprostenol de sodio de estabilidad mejorada**

30 Prioridad:

23.03.2016 HU 1600211

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.09.2021

73 Titular/es:

**CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI
TERMÉKEK GYÁRA ZRT. (100.0%)**

Tó utca 1-5

1045 Budapest, HU

72 Inventor/es:

**HORTOBÁGYI, IRÉN;
LÁSZLÓFI, ISTVÁN;
KARDOS, ZSUZSANNA;
MOLNÁR, JÓZSEF;
TAKÁCS, LÁSZLÓ y
TORMÁSI, RÓBERTNÉ**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 853 699 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).

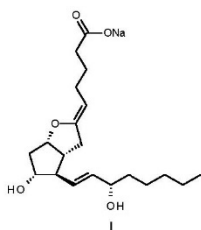
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de epoprostenol de sodio de estabilidad mejorada

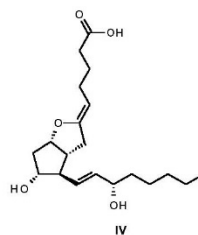
El objeto de esta invención es epoprostenol de sodio estable que pueda almacenarse en congelador ($-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante al menos 3 años y un procedimiento para su preparación.

- 5 El epoprostenol de sodio de fórmula I es la sal sódica producida sintéticamente a partir de la prostaciclina natural de fórmula IV. Son indistintas las denominaciones prostaciclina sódica y epoprostenol sódico.

El principal campo terapéutico del epoprostenol sódico es el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (*European Heart J.*, 2004, 25, 2243-2278).



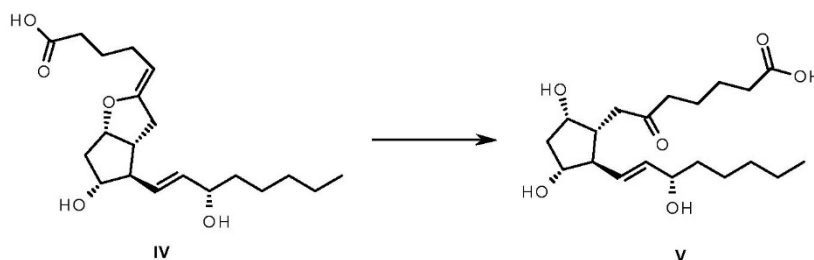
Epoprostenol sódico
o prostaciclina sódica



Prostaciclina

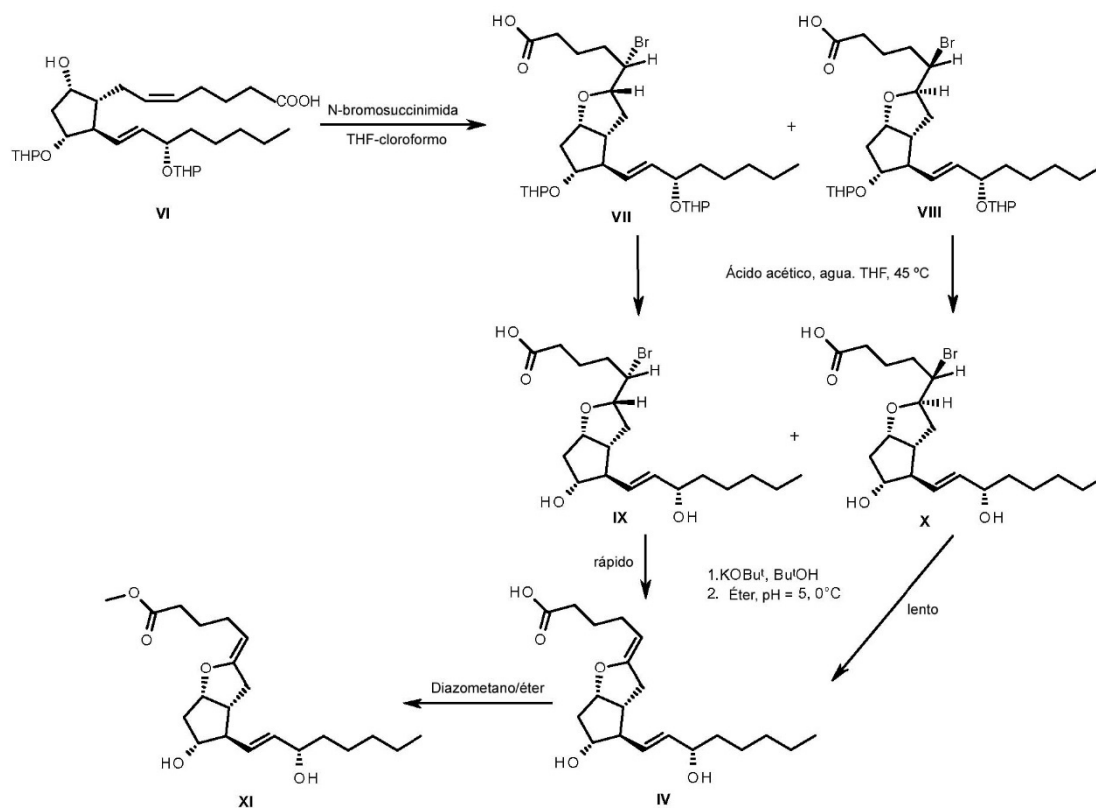
- 10 Desde su aislamiento en 1976 (*Nature*, 1976, 263, 663-665) se sabe que la prostaciclina es el metabolito del ácido araquidónico y que posee un fuerte efecto vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria.

También quedó claro muy pronto que la molécula es muy inestable químicamente, en soluciones acuosas neutras o ácidas se transforma en 6-oxo-PGF_{1α} biológicamente inactivo de fórmula V (esquema 1).



Esquema 1

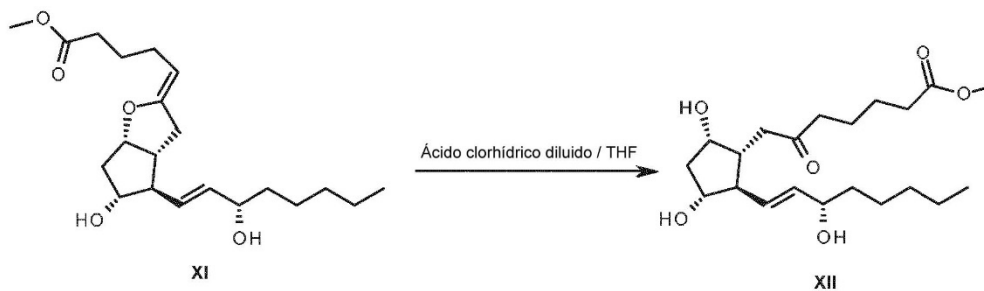
- 15 La razón de su extremadamente rápida degradación (su semivida en solución acuosa a pH fisiológico es 3-4 minutos) es que además de la estructura enol-éter, el grupo carboxílico del extremo de la cadena acelera la descomposición en sus formas tanto protonada como ionizada (*J. C. S. Chem. Comm.*, 1979, 129-130). La primera síntesis, que también demostró su estructura, la realizó Corey y su grupo partiendo de THP₂-PGF_{2α} (*J. A. Chem. Soc.*, 1977, 99, 2006-2008). El procedimiento se presenta en el esquema 2.



En el procedimiento se hace reaccionar THP₂-PGF₂alfa de fórmula VI con N-bromosuccinimida para obtener los diastereómeros de bromoéter de las fórmulas VII y VIII. Después de la eliminación del grupo THP (grupo tetrahidropirani) los diastereómeros de las fórmulas IX y X se separaron por cromatografía. El isómero de fórmula IX, que contiene el sustituyente bromo en la posición (exo) estéricamente menos impedida, en el tratamiento con terc-butilato de potasio en terc-butanol convertido en la eliminación de bromuro de hidrógeno en el enol-éter de fórmula IV en 1.5 horas. Se separó el enol-éter a partir de la solución acuosa débilmente ácida por extracción rápida en éter y después se transformó con diazometano en el éster metílico de fórmula XI.

El isómero de fórmula X, que contiene el sustituyente bromo en la posición (endo) estéricamente impedida, se hizo reaccionar en las condiciones anteriores solo en una pequeña extensión.

El éster metílico de fórmula XI en medio ácido se transforma en el éster metílico de 6-oxo-PGF₁alfa de fórmula XII, esta transformación, sin embargo, es más lenta que la hidrólisis de la prostaciclina (esquema 3).



La primera síntesis fue seguida de manera casi simultánea por otras numerosas preparaciones. Los pasos clave de las síntesis son la halociclación de la $\text{PGF}_{2\alpha\text{fa}}$ o su derivado seguido por eliminación de halogenuro de hidrógeno en el efecto de base. Debido a la inestabilidad química del ácido libre, el producto se aisló siempre y se almacenó en forma de sal.

- 5 Tömösközi y sus colaboradores fueron los primeros en demostrar (*Tetrahedron Letters*, 1977, 30, 2627-2628) que
- la reacción de bromo- y yodociclación también puede realizarse a partir de $\text{PGF}_{2\alpha\text{fa}}$ desprotegida y su éster metílico,
 - ambos diastereómeros de haloéter se transforman en el cis-vinil éter derivado (prostaciclina) en el efecto de bases,
- 10
- la eliminación de halogenuro de hidrógeno es más rápida en el caso del yododerivado, el yoduro de hidrógeno se elimina del yododerivado incluso en el efecto del carbonato de potasio.

En la reacción de halociclación:

- como fuente de yodo, se aplicaron $\text{KIO}_3 + \text{KI}$ en mezcla de ácido acético y agua como disolvente, o I_2 en piridina, o ICI en acetonitrilo,
- 15
- como fuente de bromo se aplicaron N-bromosuccinimida en diclorometano, o dibromodimetilhidantoína en diclorometano y acetonitrilo, o N-bromocanforimida en diclorometano.

Se efectuó la eliminación de halogenuro de hidrógeno con bases de etilato de potasio o terc-butilato de potasio en el alcohol apropiado. En el caso de sustituyente yodo la eliminación tuvo lugar incluso en el efecto de carbonato de potasio.

- 20 Johnson y sus colaboradores (*J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99, 4182-4184) fueron los primeros en preparar sal sódica de prostaciclina liofilizada por hidrólisis del éster metílico de fórmula XI con una cantidad equivalente de hidróxido de sodio en mezcla metanol : agua = 1 : 1, seguido por liofilización de la mezcla de reacción obtenida que contenía la sal sódica de epoprostenol. El liofilizado, polvo blanco, permaneció estable durante al menos dos meses a -30°C .

- 25 El éster metílico se preparó a partir del éster metílico de $\text{PGF}_{2\alpha\text{fa}}$, aplicando como fuente de yodo agente reaccionante KI-I_2 en agua o en disolvente diclorometano, en presencia de carbonato de sodio. Condiciones de reacción de la eliminación de yoduro de hidrógeno:

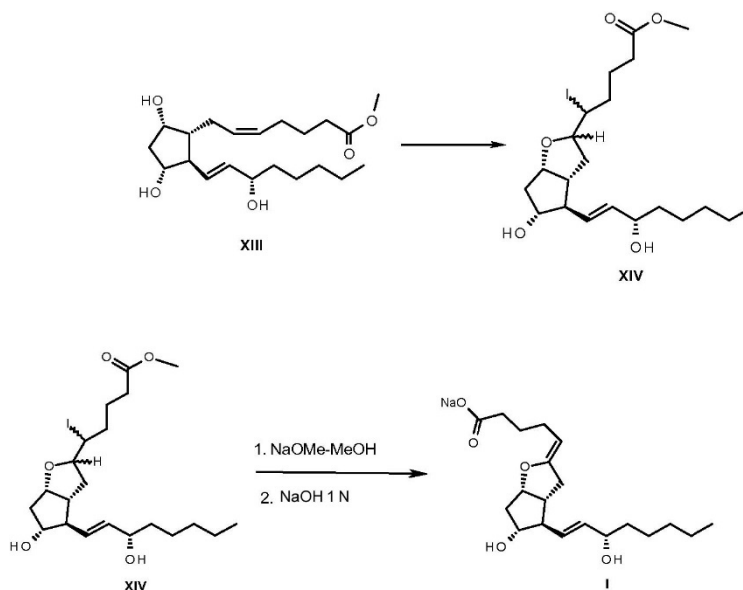
- con carbonato de plata en tetrahidrofurano en presencia de trazas de ácido perclórico
- con base 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), en benceno
- con superóxido de potasio (KO_2) en dimetilformamida en presencia de éter 18-corona.

- 30 Whittaker (*Tetrahedron Letters*, 1977, 32, 2805-2808) preparó los diastereómeros de yodoéter de fórmula XIV a partir del éster metílico de $\text{PGF}_{2\alpha\text{fa}}$. La fuente de yodo, agente reaccionante acuoso KI-I_2 , se añadió gota a gota a la solución de éter de éster metílico de $\text{PGF}_{2\alpha\text{fa}}$, el éter fue saturado previamente con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Se logró mejor resultado cuando se disolvió el yodo en éter o diclorometano.

- 35 Los diastereómeros de yodoéter se trataron en metanol con 10 eq. de metilato de sodio. Después de la eliminación de yoduro de hidrógeno se hidrolizó el grupo éster con solución de hidróxido sódico 1 N. De la mezcla de reacción acuosa concentrada cristalizó la sal sódica de epoprostenol en forma de agujas finas.

Se separó por filtración la sal, se lavó con hidróxido sódico 1 N y se secó al aire, si bien la superficie de los cristales en aproximadamente el 3.5 % llegó a cubrirse con carbonato de sodio, que protegió el producto de estructura enol-éter. La sal sódica se almacenó en un tubo sellado.

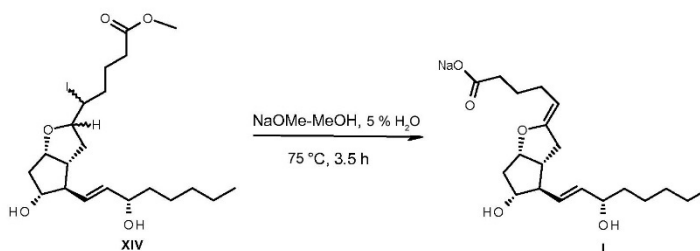
- 40 El procedimiento se muestra en el esquema 4.



Esquema 4

Nicolau y sus colaboradores (*J. C. S. Chem. Comm.*, 1977, 630-631) hicieron reaccionar el éster metílico de PGF₂_{alfa} de fórmula XIII con yodo en diclorometano, en presencia de carbonato de potasio. La eliminación de yoduro de hidrógeno a partir de los diastereómeros de fórmula XIV se efectuó en tolueno a 110 °C con base 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU) o, más preferiblemente en metanol, en presencia de metilato de sodio.

Si se trataban los diastereómeros de yodoéter de fórmula XIV con metilato de sodio en metanol conteniendo el 5 % de agua, además de la eliminación de yoduro de hidrógeno, también tuvo lugar la hidrólisis del grupo éster (esquema 5), y la sal sódica de epoprostenol resultante permaneció estable en la solución. La solución madre de prostaciclina sódica se usó después de dilución adicional para estudios biológicos.



Esquema 5

Johnson y sus colaboradores, en su publicación en 1978 (*J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 7690-7705) describieron la preparación de prostaciclina sódica y sus impurezas isoméricas. La descripción más detallada de la síntesis se publicó en 1982 («Methods in enzymology», 1982, 86, 459-446). Se refiere a la síntesis de la prostaciclina sódica.

El material de partida es el éster metílico de PGF₂_{alfa} de fórmula XIII, se disolvió en diclorometano, a la solución se añadió solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y a la suspensión resultante, con agitación intensa a 0 °C, se añadió la solución de yodo en diclorometano. Al final de la reacción se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano, se lavó primero la fase orgánica unida con solución de sulfito de sodio después con solución saturada de sal, después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a vacío. El producto es la mezcla de relación 10 : 1 de los diastereómeros de yodo-éter de fórmula XIV.

Los diastereómeros de yodo-éter se disolvieron en éter dietílico exento de agua y usando base DBN o DBU se efectuó la eliminación de yoduro de hidrógeno. Al final de la reacción se separó éter por destilación a vacío, se extrajo el producto con mezcla éter : hexano : trietilamina = 1 : 1 : 0.02 y se purificó por cromatografía. La fracción principal

evaporada, el éster metílico de prostaciclina pudo llevarse directamente al siguiente paso o se cristalizó de mezcla de disolventes éter : hexano : trietilamina al 0.01 %. Rendimiento: 60 %, p. f.: (56-58) °C.

El éster metílico de prostaciclina obtenido se disolvió en metanol exento de dióxido de carbono, se añadió cantidad equimolar de solución de hidróxido sódico 1 N y se hizo reaccionar la mezcla en atmósfera inerte a 40 °C durante 3 horas. Al final de la hidrólisis, se añadió metanol y se concentró la mezcla de reacción. El residuo se disolvió en agua y se cristalizó con acetonitrilo. Los cristales sueltos resultantes de prostaciclina sódica se mantuvieron en desecador a vacío. Rendimiento: 82 %.

Según el método descrito en la mmeoria descriptiva de la patente GB 1583961 el éster metílico de PGF_{2alfa} de fórmula XIII se disolvió en dietil éter, a esta solución se añadieron primero solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y después, gota a gota, solución acuosa de yoduro de potasio y yodo. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, después se añadió éter, la mezcla se lavó con tiosulfato sódico acuoso, después con agua, se secó y se evaporó. El residuo (diastereómeros de yodo-éter de fórmula XIV) se hizo reaccionar con metilato de sodio en metanol en atmósfera inerte, después se eliminó metanol a vacío. El residuo (éster metílico de prostaciclina de fórmula XI, material sólido amorfo) se lavó con benceno y se trató con hidróxido de sodio 1 N, si bien se transformó en agujas incoloras de prostaciclina sódica.

Los autores simplificaron el método omitiendo la evaporación de los diastereómeros de yodo-éter, en su lugar, añadieron solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N al metilato de sodio en solución de metanol. Al final de la hidrólisis se eliminó metanol y de la solución acuosa restante cristalizó prostaciclina sódica en forma de agujas finas.

De la citada literatura resulta que en cuanto a la química, se resuelve la preparación de epoprostenol sódico (prostaciclina sódica) partiendo de PGF_{2alfa}.

Quedaba el problema, sin embargo, de cómo conservar la sustancia farmacéutica y el producto farmacéutico, debido a la inestabilidad química del epoprostenol.

Según los métodos descritos anteriormente:

- se almacenó la sal sódica liofilizada a -30 °C durante dos meses o
- se aisló por cristalización y la superficie de los cristales se cubrió y se estabilizó con carbonato sódico, después se almacenó en tubos cerrados, protegidos del aire o
- se preparó a partir de la sal sódica una solución madre y ésta se almacenó en forma de solución o
- se almacenó la sal cristalina en desecador de vacío.

Mejorar la estabilidad de la sustancia farmacéutica epoprostenol sódico y el producto acabado es un objeto importante debido a que se espera que una composición farmacéutica estéril conserve su contenido de sustancia farmacéutica a temperatura ambiente durante 12 horas o, si esto no puede conseguirse, debe ser estable a 4 °C durante 12 horas.

La estabilidad del producto farmacéutico FLOLAN® (GlaxoSmithKline, 1995) que contiene la sustancia farmacéutica epoprostenol sódico «sal sódica de inyección estéril formulada para uso intravenoso» se asegura fijando su pH a un valor de aproximadamente 10.5.

FLOLAN® es un polvo blanco o casi blanco. Cada ampolla contiene una cantidad de sal sódica equivalente a 0.5 mg o 1.5 mg de epoprostenol, 3.76 mg de glicina, 2.93 mg de cloruro de sodio, 50 mg de manitol y además hidróxido de sodio para ajuste de pH. Para aplicación intravenosa, se tiene que disolver FLOLAN® en una mezcla de disolución específica (50 ml de solución tampón incolora que consistía en 94 mg de glicina, 73.3 mg de cloruro de sodio, agua adecuada para preparación de inyección e hidróxido de sodio).

El pH de la solución de FLOLAN® es 10.2-10.8. Si no se usa inmediatamente la solución preparada de FLOLAN®, puede almacenarse, si bien protegida de la luz, a 2-8 °C durante un máximo de 2 días y no puede congelarse de nuevo.

A un valor de pH inferior la estabilidad de la solución de FLOLAN® disminuye significativamente.

La novedad del método descrito en la solicitud de patente WO2007/092343 es que en presencia de al menos un agente alcalinizante a un valor de pH alto, a pH > 11, la estabilidad de la solución de epoprostenol aumenta significativamente, comparado con la de FLOLAN®.

En la mmeoria descriptiva se describe la preparación de una solución a granel que contiene epoprostenol o sal de epoprostenol, un agente alcalinizante y excipientes, y se fija el pH de la solución a pH > 11, preferiblemente entre 12.5 y 13.5, preferiblemente a 13. La solución así obtenida se liofiliza después, los parámetros del procedimiento de liofilización también se proporcionan en la memoria descriptiva.

Antes de la aplicación intravenosa, se disuelve el liofilizado, el pH de la solución (diluida) obtenida es también >11.

Esta solución de alto pH puede usarse con fines terapéuticos igualmente que para solución de FLOLAN®. Debido a su mayor pH la solución a temperatura ambiente conserva el 90 % de su contenido de principio activo durante 14-48 horas.

- 5 Debido a esta estabilidad mejorada, no se requiere un disolvente específico para la disolución, puede usarse cualquiera de las soluciones comercialmente disponibles para aplicación intravenosa.

La solución es más resistente contra los microorganismos.

Según la memoria descriptiva de la patente :

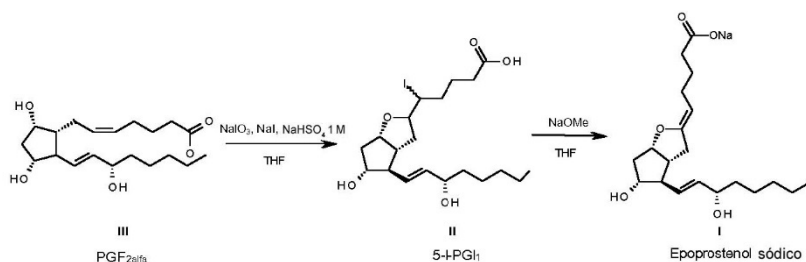
- 10
- la relación de las cantidades de epoprostenol o sal de epoprostenol y el agente alcalinizante puede estar entre 1 : 25 y 1 : 200. El agente alcalinizante asegura el medio alcalino, pero no contiene grupo hidroxilo básico, puede ser arginina, lisina, meglumina, N-metil-glucosamina, aminoácido de pKa > 9.0, trifosfato de sodio, carbonato de sodio, sal tetrasódica de AEDT
 - la cantidad del excipiente es entre el 1 % y el 10 %. El excipiente puede ser hidroxietilalmidón, sorbita, lactosa, dextrano, maltosa, manosa, ribosa, sacarosa, manita, trehalosa, ciclodextrina, glicina y polivinilpirrolidona
- 15
- la sal de epoprostenol es preferiblemente sal sódica
 - el pH de la solución se fija con bases orgánicas o inorgánicas. La base inorgánica es hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio o hidróxido de amonio. La base orgánica es amina aromática o alcohol aromático
 - la solución se liofiliza en vial estéril.

- 20 La composición de la formulación más favorecida contiene 0.5 mg de epoprostenol (o cantidad equivalente de sal), 50 mg de arginina y 50 mg de manita, el pH de la solución se fija después a 13 y se liofiliza.

El liofilizado se disuelve en 50 ml de disolvente, el pH de la solución obtenida es >11 (según los ejemplos: 11.58-11.6).

La solución así preparada de epoprostenol es más estable que la solución de FLOLAN® después de fijada a un pH similar (pH = 13).

- 25 Según esta invención, se prepara el epoprostenol sódico de la manera más corta, en dos pasos de reacción partiendo de PGF_{2α} desprotegida (fórmula III) (esquema 6).



Esquema 6

La ventaja de nuestro método, cuando se compara con métodos anteriores, es que no contiene disolventes halogenados u otros disolventes medioambientalmente perjudiciales.

- 30 Se realizan los dos pasos de la reacción en tetrahidrofurano, por lo tanto, después del primer paso es suficiente concentrar la mezcla de reacción, es innecesaria una evaporación completa larga y prolongada, que puede ser perjudicial para el yododerivado sensible de fórmula II.

La fuente de yodo para la yodociclación es la reacción de yoduro de sodio y yodato de sodio que tiene lugar en medio ácido.

- 35 Durante la reacción, el yoduro de sodio que se forma además del producto reacciona continuamente con el yodato de sodio y el yodo resultante se usa en la yodociclación. Si se elige una mezcla de reacción de relación PGF_{2α} : NaI : NaIO₃ = 3 : 2 : 1, entonces la utilización del yodo es casi el 100 %, esto significa que nuestro método no contamina el medio ambiente.

Se efectúa eliminación de yoduro de hidrógeno con agente reaccionante de metilato de sodio. Al final de la reacción se separa tetrahidrofurano por destilación a vacío, se añade solución de hidróxido de sodio sobrante y se cristaliza la sal sódica de epoprostenol. La sal sódica precipitada se disuelve en agua y se liofiliza.

- 5 Se investiga el efecto de la cantidad de hidróxido de sodio usada para la formación de sal sobre la estabilidad del epoprostenol sódico sensible a ácidos.

Para este fin, el álcali en exceso que puede estar presente en la sal sódica de epoprostenol se eliminó con resina DOWEX de intercambio catiónico fuertemente ácida, a la solución acuosa de la sal que no contiene álcali en exceso, se añadieron cantidades diferentes de hidróxido de sodio y se liofilizaron las soluciones obtenidas.

- 10 A partir de las soluciones acuosas de liofilizado al 1 % se midió el pH y se iniciaron estudios de la estabilidad acelerada a temperatura ambiente en recipientes de vidrio cerrados.

El cambio del contenido de principio activo de las muestras de estabilidad se siguió por HPLC después de 0, 24, 48 y 144 horas.

A partir del contenido de principio activo medido se calcularon las velocidades de descomposición de epoprostenol sódico (tabla 1).

- 15 1. Tabla 1

Velocidad de descomposición de epoprostenol sódico		
NaOH, % en masa (añadido)	pH (solución acuosa al 1 %)	Descomposición de PGI ₂ Na (%/mes)
0.25	9.98	34.9
0.25	10.14	34.6
2.5	11.64	10.6
2.5	11.64	10.9
3.0	11.70	8.8
4.0	11.78	4.5
5.0	11.86	1.7
5.5	11.90	1.3
6.0	11.92	1.7
7.5	12.00	3.1
12.5	12.15	3.5

Sorprendentemente, se encontró que en el efecto del exceso de hidróxido de sodio añadido la estabilidad del epoprostenol sódico aumenta significativamente hasta aproximadamente el 5.5 % en masa, después empieza a disminuir en pequeña extensión.

- 20 Para alcanzar esta estabilidad mejorada no se requirió la presencia de aminoácidos u otros excipientes con efecto tampón.

Basándose en estos resultados experimentales inesperados se modificó nuestra tecnología, se disolvió la sal sódica de epoprostenol cristalina con embudo en húmedo en agua, a la solución acuosa se añadió solución de NaOH 2 M en tal cantidad que el producto, después de liofilización contiene exceso de hidróxido de sodio del 4 % en masa.

La estabilidad del epoprostenol sódico preparado por este nuevo método es excelente, puede almacenarse en congelador ($-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante al menos 3 años. La cantidad de la impureza de 6-oxo-PGF_{1alfa}, característica para la descomposición del producto no presenta ningún cambio durante el tiempo de almacenamiento (tabla 2).

Tabla 2

Cambio del contenido de 6-oxo-PGF _{1alfa} durante el almacenamiento en congelador ($-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$)									
Mes	0	1	3	6	9	12	18	24	36
HPLC [% en masa]	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2

5

El epoprostenol sódico preparado por el nuevo método puede almacenarse en refrigerador ($5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante al menos 6 meses (tabla 3).

Tabla 3

Cambio del contenido de 6-oxo-PGF _{1alfa} durante almacenamiento en refrigerador ($5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$)				
Mes	0	1	3	6
HPLC [% en masa]	0.2	0.3	0.4	0.2

10 Según un nuevo método, se disuelve PGF_{2alfa} en tetrahidrofurano. La fuente de yodo para la yodociclación es la reacción de yoduro de sodio y yodato de sodio que transcurre en medio ácido. Al final de la reacción de ciclación se añade solución saturada de cloruro de sodio a la mezcla de reacción y se extrae el producto con mezcla de tetrahidrofurano y hexano. El yodo en exceso se elimina con solución de metabisulfito sódico. La solución producto se lava, se seca y se concentra a un peso determinado y sin purificación adicional llevada a cabo en el paso de eliminación de yoduro de hidrógeno siguiente.

15

La eliminación de yoduro de hidrógeno se lleva a cabo en solución de tetrahidrofurano usando base de metilato de sodio. Al final de la reacción, se añade solución de hidróxido de sodio 2 M a la mezcla de reacción, se elimina tetrahidrofurano por destilación y se cristaliza el epoprostenol sódico producto. Se separan por filtración los cristales, se lavan y se añade a la solución de NaOH 2 M producto en tal cantidad que la sal sódica después de liofilización contiene exceso de hidróxido de sodio del 4 % en masa. La solución se liofiliza después.

20

El liofilizado es un polvo blanco, o casi blanco, puede almacenarse en congelador ($-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante al menos 3 años, en refrigerador ($5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante al menos 6 meses.

De acuerdo con lo anterior, el objeto de esta invención es epoprostenol sódico estable que puede almacenarse en congelador ($-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante al menos 3 años, caracterizado por que el epoprostenol de sodio y el hidróxido de sodio en una cantidad del 3 % al 7,5 % en masa, respecto al epoprostenol sódico, se almacenan en forma liofilizada.

25

Un objeto adicional de la invención es un procedimiento para la preparación de epoprostenol sódico estable que puede almacenarse en congelador ($-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante al menos 3 años, caracterizado por que la solución acuosa de la sal sódica de epoprostenol se liofiliza en presencia de hidróxido de sodio que asegura el medio de pH > 11.

Según la invención el liofilizado de epoprostenol sódico contiene hidróxido de sodio en una cantidad del 3 % al 7,5 % en masa, respecto a la sal sódica.

30

El procedimiento incluye que la solución acuosa de la sal sódica de epoprostenol se liofilice en presencia de dicha cantidad de solución de hidróxido de sodio añadida, que el liofilizado contenga exceso de hidróxido de sodio del 3 % al 7,5 % en masa, preferiblemente del 4 % al 6 % en masa. Se ha encontrado que los excesos preferidos del 4 % al 5 % al 6 % de NaOH son igualmente buenos en la praxis del almacenamiento.

35

Otro objeto de la invención es el procedimiento para la preparación de epoprostenol sódico estable por yodociclación y eliminación de yoduro de hidrógeno de manera que:

- a) como material de partida, se usa PGF_{2a} desprotegida,
- b) como fuente de yodo, se aplica mezcla de yoduro de sodio y yodato de sodio,
- c) la ciclación y la eliminación de yoduro de hidrógeno se llevan a cabo en el mismo disolvente,

d) la solución acuosa de la sal sódica de epoprostenol se liofiliza en presencia de hidróxido de sodio que asegura un medio de pH > 11.

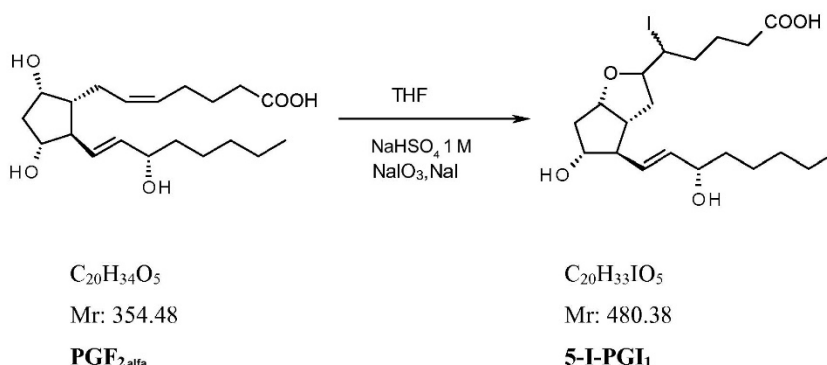
Según una realización preferida de la invención se aplica una mezcla de reacción de relación $\text{PGF}_{2\alpha}$: yoduro de sodio : yodato de sodio = 3 : 2 : 1.

5 Como disolvente, se usa tetrahidrofurano.

Más detalles de la invención se demuestran en los ejemplos, no limitándose la invención a los ejemplos.

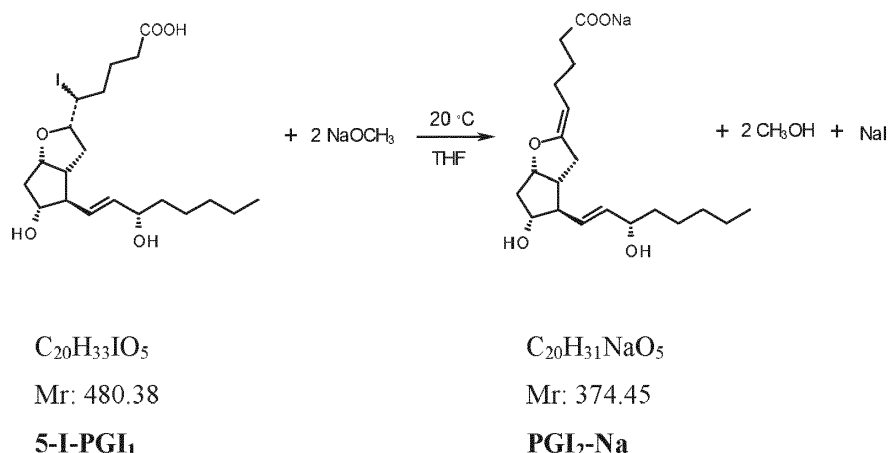
Ejemplos

5 ξ -yodo-9-desoxi-6 ξ ,9 α -epoxiprostaglandina F1 α (5-I-PGI $_1$)



10 Se prepara solución de hidrogenosulfato sódico 1 M a partir de 3 l de agua, 87.7 ml de ácido sulfúrico conc. y 247 g de sulfato de sodio. A la solución se añaden 1.2 l de agua, después se agita la solución de 95.1 g de yodato de sodio en 1.2 l de agua, la solución de 473.4 g de prostaglandina F $_{2\alpha}$ en 1.5 l de tetrahidrofurano, y finalmente la solución de 148.1 g de yoduro de sodio en 0.44 l de agua. Al final de la reacción, la solución saturada de cloruro de sodio y la mezcla de tetrahidrofurano : hexano = 1 : 1 se vierten sobre la mezcla de reacción. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con mezcla de tetrahidrofurano : hexano = 1 : 1. La fase orgánica unida se lava con solución de metabisulfito de sodio al 5 %, después con soluciones de sal diluidas y saturadas, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a aproximadamente 1 kg. El compuesto intermedio de 5-I-PGI $_1$ se lleva al siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

20 Sal sódica de (5Z,9 α ,11 α ,13E,15S)-6,9-epoxi-11,15-dihidroxi-11,15-dien-1-ácido (PGI $_2$ -Na)



25 Al compuesto intermedio de 5-I-PGI $_1$ (concentrado a aproximadamente 1 kg) obtenido en el paso previo, se añaden 12.4 l de tetrahidrofurano exento de agua y 721 g de metilato de sodio y se agita la mezcla a temperatura ambiente. Al final de la reacción se añade solución de hidróxido de sodio 2 M a la mezcla de reacción y se separa por destilación a vacío tetrahidrofurano. Se agita la mezcla a temperatura ambiente hasta que precipita una gran cantidad de cristales, después se enfría a 0 °C para completar la precipitación de los cristales. Se separan por filtración los cristales, se

lavan con soluciones de hidróxido de sodio 2 M y luego 1 M. Los cristales se disuelven después en tal cantidad de solución de hidróxido de sodio 2 M que el producto contiene un exceso del 4 % en masa de hidróxido de sodio. La solución se liofiliza. Rendimiento: 250 g (50 %) cuando se calcula para PGF_{2a} , el producto es un polvo blanco.

REIVINDICACIONES

1. Sustancia farmacéutica de epoprostenol de sodio estable que puede almacenarse en congelador ($-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante al menos 3 años, caracterizada por que la sustancia farmacéutica liofilizada consiste en sal sódica de epoprostenol y, referido a la cantidad de la sal sódica de epoprostenol, del 3 % al 7,5 % en masa de hidróxido de sodio.
- 5 2. Sustancia farmacéutica como se define en la reivindicación 1, caracterizada por que la sustancia farmacéutica liofilizada contiene el 4 % en masa de hidróxido de sodio.
3. Sustancia farmacéutica como se define en la reivindicación 1, caracterizada por que la sustancia farmacéutica liofilizada contiene el 5 % en masa de hidróxido de sodio.
- 10 4. Sustancia farmacéutica como se define en la reivindicación 1, caracterizada por que la sustancia farmacéutica liofilizada contiene el 6 % en masa de hidróxido de sodio.
5. Procedimiento para la preparación de epoprostenol sódico estable como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que puede almacenarse en congelador ($-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante al menos 3 años, caracterizado por que la solución acuosa de la sal sódica de epoprostenol se liofiliza en presencia de tal cantidad de hidróxido de sodio que asegura un medio de $\text{pH} > 11$, que el liofilizado contiene del 3 % al 7,5 % en masa, preferiblemente del 4 % al 6 % en masa de hidróxido de sodio en exceso, referido a la cantidad de la sal sódica de epoprostenol.
- 15 6. Procedimiento para la preparación de epoprostenol sódico estable como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, por ciclación con yodo y por eliminación de yoduro de hidrógeno caracterizado por que:
 - a) como material de partida, se aplica $\text{PGF}_{2\alpha}$ desprotegida,
 - b) como fuente de yodo, se aplica mezcla de yoduro de sodio y yodato de sodio,
 - 20 c) la ciclación y la eliminación de yoduro de hidrógeno se llevan a cabo en el mismo disolvente,
 - d) la solución acuosa de la sal sódica de epoprostenol se liofiliza en presencia de tal cantidad de hidróxido de sodio que asegure un medio de $\text{pH} > 11$, que el liofilizado contenga exceso de hidróxido de sodio del 3 % al 7,5 % en masa, referido a la cantidad de la sal sódica de epoprostenol.
- 25 7. Procedimiento como se define en la reivindicación 6, caracterizado por que se aplica una mezcla de reacción de relación $\text{PGF}_{2\alpha}$: yoduro de sodio : yodato de sodio = 3 : 2 : 1.
8. Procedimiento como se define en la reivindicación 6, caracterizado por que se aplica como disolvente tetrahidrofurano.