



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 329 474**

51 Int. Cl.:
C07D 305/12 (2006.01)
C12P 17/02 (2006.01)
A61K 31/365 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04769349 .4**
96 Fecha de presentación : **13.09.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1673359**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.06.2006**

54 Título: **Proceso para la preparación de formas cristalinas del orlistat.**

30 Prioridad: **12.09.2003 IN DE1144/03**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.11.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.11.2009

73 Titular/es: **Ranbaxy Laboratories Limited**
Plot nº 90, Sector-32
Gurgaon, Haryana 122001, IN

72 Inventor/es: **Kumar, Yatendra;**
Prasad, Mohan;
Deo, Keshav;
Pandey, Anand;
Patel, Killol y
Kanwar, Seema

74 Agente: **Durán Moya, Luis Alfonso**

ES 2 329 474 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

Proceso para la preparación de formas cristalinas del orlistat.

5 Sector de la invención

El sector de la presente invención se refiere a los procedimientos para la preparación de la Forma I cristalina del orlistat, que es la tetrahidrolipstatina. La presente invención también se refiere a la preparación de composiciones farmacéuticas que incluyen la Forma I cristalina del orlistat.

10 Antecedentes de la invención

El orlistat es un útil agente inhibidor de la lipasa pancreática y se puede utilizar para la prevención y el tratamiento de la obesidad y la hiperlipemia. Químicamente, es éster de N-formil-L-leucina[2S-[2 alfa(R*),3 beta]]-1-[(3-hexil-4-oxo-2-oxetanyl)metil]dodecilo y se conoce a partir de la Patente U.S.A. No. 4.598.089.

Se han dado a conocer diversos procedimientos para la purificación del orlistat mediante métodos cromatográficos utilizando tolueno y acetato de etilo por ejemplo, en la Patente U.S.A. No. 4.983.746; Helv. Chim. Acta. 1987, 70, 1412; J Org. Chem., 1988, 53, 1218; y 1993, 58, 7768.

La Patente WO 02/98413 da a conocer diversas composiciones de orlistat.

En J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I, 1998, 17, 2679 se da a conocer la utilización de hexano y de acetato de etilo para la purificación cromatográfica de orlistat para obtener el producto como un sólido amorfo.

La importancia del polimorfismo en los productos farmacéuticos está bien documentada. Por ejemplo, Miro R. Caira, trata este tema detalladamente en el capítulo "Polimorfismo Cristalino de los Compuestos Orgánicos" ("Crystalline Polymorphism of Organic Compounds") en Topics in Current Chemistry (Design of Organic Solids), Ed E. Weber, Springer, Berlín, Vol 198, 1998, páginas 163-208.

La Patente U.S.A. No. 6.156.911; Tetrahedron letters, 1989, 30, 1833; J. Org. Chem., 1991, 56, 4714; y Helv. Chim. Acta. 1987, 70, 1412 dan a conocer una forma cristalina del orlistat, obtenida mediante la recristalización con hidrocarburos, tales como hexano, pentano y heptano, y su caracterización mediante el punto de fusión y espectroscopía infrarroja. En la presente invención se hará referencia a esta forma cristalina como "Forma I".

La Patente WO 03/047531 da a conocer diversos procedimientos para la cristalización de la Forma I y Forma II del orlistat.

Roche comercializa otra forma cristalina del orlistat que tiene un patrón de difracción de rayos X diferente, como cápsulas Zenica®, pero no se ha dado a conocer en la bibliografía. En la presente invención se hará referencia a la misma como "Forma II".

Características de la invención

Según la presente invención se da a conocer un procedimiento para la preparación de la Forma I cristalina del orlistat. El procedimiento incluye la obtención de un fundido del orlistat; y el secado del fundido para obtener la Forma I del orlistat.

El secado del fundido puede incluir uno o más de los procesos de destilación, destilación al vacío, evaporación y evaporación al vacío.

En un aspecto general, el fundido se puede enfriar antes del secado para obtener un sólido cristalino.

El procedimiento puede incluir un secado adicional del producto obtenido.

El fundido se puede obtener calentando cualquier forma conocida del orlistat, incluyendo el orlistat amorfo. En particular, se puede utilizar la Forma II cristalina del orlistat para obtener el fundido.

La Forma II cristalina del orlistat se puede obtener mediante la preparación de una solución de orlistat en uno o más éteres; y el aislamiento del orlistat en la Forma II cristalina a partir de la solución del mismo mediante la eliminación del éter. Entre los éteres se puede incluir uno o más de los siguientes, dietil éter, diisopropil éter, tert-butil-metil éter y tetrahidrofurano. En particular, el éter puede ser diisopropil éter. La eliminación del éter puede incluir uno o más procesos de destilación, destilación al vacío, evaporación, filtración, filtración al vacío, decantación y centrifugación. Este procedimiento puede incluir un secado adicional del producto obtenido y puede producir la Forma II cristalina del orlistat que tiene el patrón de difracción de rayos X de la figura 4, el espectro infrarrojo de la figura 5 y el gráfico de calorimetría diferencial de barrido de la figura 6.

ES 2 329 474 T3

El procedimiento para la formación de la Forma I del orlistat puede incluir la formación posterior del producto de Forma I del orlistat obtenido de este modo en una forma de dosificación acabada.

5 El procedimiento puede producir la Forma I cristalina del orlistat que tiene el patrón de difracción de rayos X de la figura 1, el espectro infrarrojo de la figura 2 y el gráfico de calorimetría diferencial de barrido de la figura 3.

10 Las composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad de la Forma I del orlistat aceptable terapéuticamente, preparadas según la presente invención, que comprenden uno o más transportadores, excipientes o diluyentes aceptables farmacéuticamente, se pueden preparar utilizando técnicas de formulación convencionales. Dichas composiciones farmacéuticas se pueden utilizar para el tratamiento o prevención de la obesidad y la hiperlipemia en un animal de sangre caliente, administrando al animal de sangre caliente una composición farmacéutica que incluye la Forma I del orlistat.

15 En la descripción siguiente se exponen los detalles de una o más realizaciones. A partir de la descripción y las reivindicaciones se harán evidentes otras características y aspectos de la descripción.

Descripción de los dibujos

20 La figura 1 es un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRD) de la Forma I del orlistat.

La figura 2 es un espectro infrarrojo de la Forma I del orlistat.

La figura 3 es un gráfico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma I del orlistat.

25 La figura 4 es un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRD) de la Forma II del orlistat.

La figura 5 es un espectro infrarrojo de la Forma II del orlistat.

30 La figura 6 es un gráfico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma II del orlistat.

Descripción detallada de la invención

35 Los presentes inventores también han desarrollado un procedimiento para la preparación de la Forma I cristalina del orlistat. El proceso implica la obtención de un fundido de orlistat y el secado del fundido para la obtención de la Forma I del orlistat.

40 En general, el fundido del orlistat se puede obtener calentando cualquiera de las diferentes formas conocidas en la técnica, entre las que se incluyen la Forma II, la forma amorfa o de cera del orlistat. Se puede calentar a una temperatura desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 80°C, o a una temperatura de aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 60°C. En particular, se puede calentar a una temperatura desde aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 50°C. De forma alternativa, dicho fundido también se puede obtener disolviendo el orlistat en un disolvente adecuado y eliminando el disolvente mediante cualquiera de las técnicas convencionales, entre las que se incluyen, por ejemplo, la destilación, destilación al vacío y evaporación.

45 La Forma II cristalina del orlistat se puede preparar a partir de la preparación de una solución de orlistat en uno o más éteres; y el aislamiento de la Forma II cristalina del orlistat a partir de la solución del mismo mediante la eliminación del éter. En general, esta solución de orlistat se puede obtener disolviendo cualquiera de las diferentes formas conocidas en la técnica, entre las que se incluyen la Forma I, la forma amorfa o de cera del orlistat en un éter adecuado. De forma alternativa, una solución de este tipo se puede obtener directamente a partir de una reacción en la que se forma orlistat. El orlistat que contiene éter se puede calentar para obtener una solución.

50 El éter se puede eliminar de la solución mediante una técnica que incluye, por ejemplo, destilación, destilación al vacío, evaporación, filtración, filtración al vacío, decantación y centrifugación. La solución se puede enfriar antes de la eliminación del éter para obtener mejores rendimientos de la Forma II del orlistat. Entre los éteres adecuados se incluyen dietil éter, diisopropil éter, tert-butil-metil éter y tetrahidrofurano. También se contemplan mezclas de todos estos éteres. En general, la cantidad de éter debería ser suficiente para disolver el orlistat hasta obtener una solución. En particular, el volumen de diisopropil éter para disolver el orlistat puede ser desde aproximadamente 2 hasta 10 veces el peso del orlistat.

60 La Forma II del orlistat obtenida mediante la eliminación del éter se puede secar posterior o adicionalmente para obtener los valores de humedad deseados. Por ejemplo, el producto se puede secar posterior o adicionalmente en un secador de bandeja, al vacío y/o en un Secador de Lecho Fluido.

65 En general, el orlistat de partida se puede preparar utilizando las reacciones y técnicas conocidas en la técnica, entre las que se incluyen las descritas en las Patentes U.S.A. 4.598.089; 4.983.746; 6.156.911; 5.412.110; 2002110873; Helv. Chim. Acta. 1987, 70, 1412; J. Org. Chem., 1988, 53, 1218; 1993, 58, 7768; 1991, 56, 4714; J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I, 1998, 17, 2679; Tetrahedron letters, 1989, 30, 1833; y Chem. Commun. 1999, 17, 1743.

ES 2 329 474 T3

El orlistat fundido se puede secar a presión reducida para obtener la Forma I del orlistat. En general, el fundido se puede enfriar antes del secado para obtener un buen sólido cristalino.

5 La Forma I cristalina del orlistat resultante se puede formular en formas de dosificación corrientes, tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, píldoras, soluciones, etc. En estos casos, los medicamentos se pueden preparar mediante métodos convencionales con excipientes farmacéuticos convencionales.

10 Las composiciones incluyen formas de dosificación adecuadas para la administración oral, bucal, rectal y parenteral (que incluye la subcutánea, intramuscular y oftálmica). Entre las formas de dosificación oral se pueden incluir formas de dosificación sólidas, tales como polvos, comprimidos, cápsulas, supositorios, sobres y pastillas, así como suspensiones líquidas, emulsiones, pastas y elixires. Entre las formas de dosificación parenteral se pueden incluir las infusiones intravenosas, soluciones estériles para la administración intramuscular, subcutánea o intravenosa, polvos secos para ser reconstituidos con agua estéril para la administración parenteral, y similares.

15 La Forma I cristalina del orlistat se puede administrar para el tratamiento y prevención de la obesidad e hiperlipemia en un animal de sangre caliente. Para el objetivo de la presente descripción, un animal de sangre caliente es un miembro del reino animal que posee un mecanismo homeostático e incluye mamíferos y aves.

20 La presente invención se ilustra adicionalmente con los siguientes ejemplos que se dan a conocer para ejemplificar la presente invención.

Ejemplo 1

25 *Preparación de la Forma II del orlistat*

Se disolvió la Forma I del orlistat (2,0 g) en diisopropil éter (10,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente para obtener una solución transparente. La mezcla de reacción se enfrió hasta una temperatura de 0 a -5°C y el producto se precipitó lentamente con agitación. El producto se filtró y se lavó con diisopropil éter. A continuación se secó a temperatura ambiente al vacío para obtener cristales blancos de orlistat.

30 Rendimiento: 1,7 g

El XRD, espectro IR y espectro DSC fueron similares a los mostrados en las figuras 4, 5 y 6, respectivamente.

35 Ejemplo 2

Preparación de la Forma I del orlistat

40 Se tomaron 2,0 g de forma II del orlistat y la temperatura se aumentó hasta 42°C utilizando un baño de agua para formar un jarabe fundido. El material de tipo jarabe se secó a presión reducida para obtener orlistat cristalino blanco.

El XRD, espectro IR y espectro DSC fueron similares a los mostrados en las figuras 1, 2 y 3, respectivamente.

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Proceso para la preparación de la Forma I cristalina del orlistat, en el que la Forma I del orlistat es una forma cristalina del orlistat que se puede obtener mediante la recristalización del orlistat con hidrocarburos, tal como se describe en la Patente U.S.A. No. 6.156.911; *Tetrahedron letters*, 1989, 30, 1833; *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 4714; y *Helv. Chim. Acta.* 1987, 70, 1412, comprendiendo el proceso:

a. la obtención de un fundido de orlistat; y

10 b. el secado del fundido para obtener la Forma I del orlistat.

2. Proceso, según la reivindicación 1, en el que el fundido se obtiene calentando cualquier forma conocida del orlistat, incluyendo el orlistat amorfo.

15 3. Proceso, según la reivindicación 2, en el que la Forma II cristalina del orlistat se utiliza para hacer el fundido.

4. Proceso, según la reivindicación 3, en el que dicha Forma II cristalina del orlistat se prepara mediante el proceso que comprende:

20 a. la preparación de una solución de orlistat en uno o más éteres; y b. el aislamiento del orlistat en la Forma II cristalina a partir de la solución del mismo mediante la eliminación del éter.

5. Proceso, según la reivindicación 4, en el que el éter comprende uno o más de los siguientes éteres, dietil éter, diisopropil éter, tert-butil-metil éter y tetrahidrofurano.

6. Proceso, según la reivindicación 2, en el que el calentamiento se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 80°C.

30 7. Proceso, según la reivindicación 6, en el que la temperatura de calentamiento es de aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 50°C.

8. Proceso, según la reivindicación 1, en el que el secado se lleva a cabo a presión reducida.

35 9. Proceso, según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente el enfriamiento antes del secado del fundido.

10. Proceso, según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente la formación con el producto obtenido de una forma de dosificación acabada.

40 11. Proceso, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la Forma I del orlistat obtenida se formula en una composición farmacéutica que comprende la Forma I del orlistat y uno o más transportadores, excipientes o diluyentes aceptables farmacéuticamente.

45

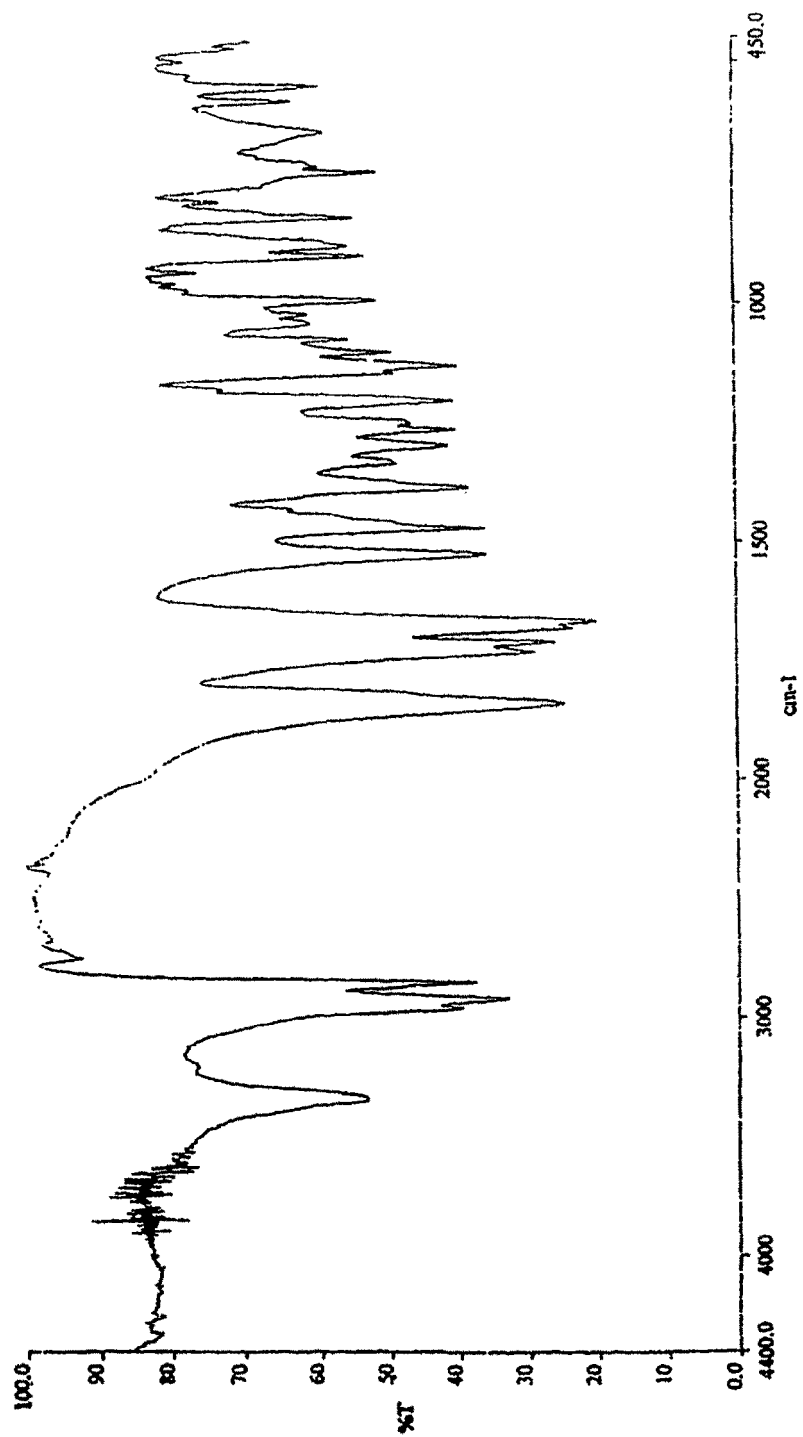
50

55

60

65

FIGURA - 2



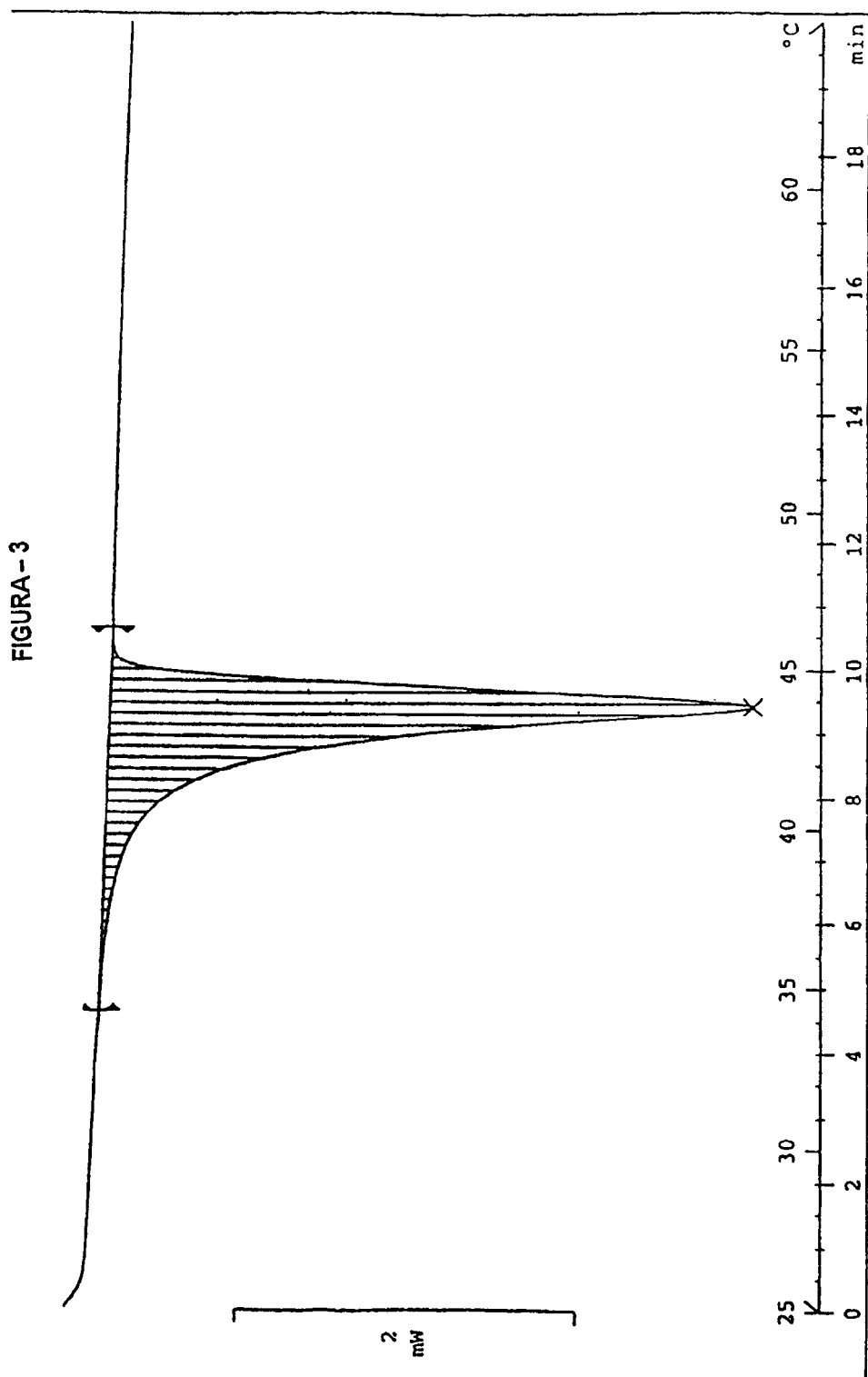


FIGURA - 4

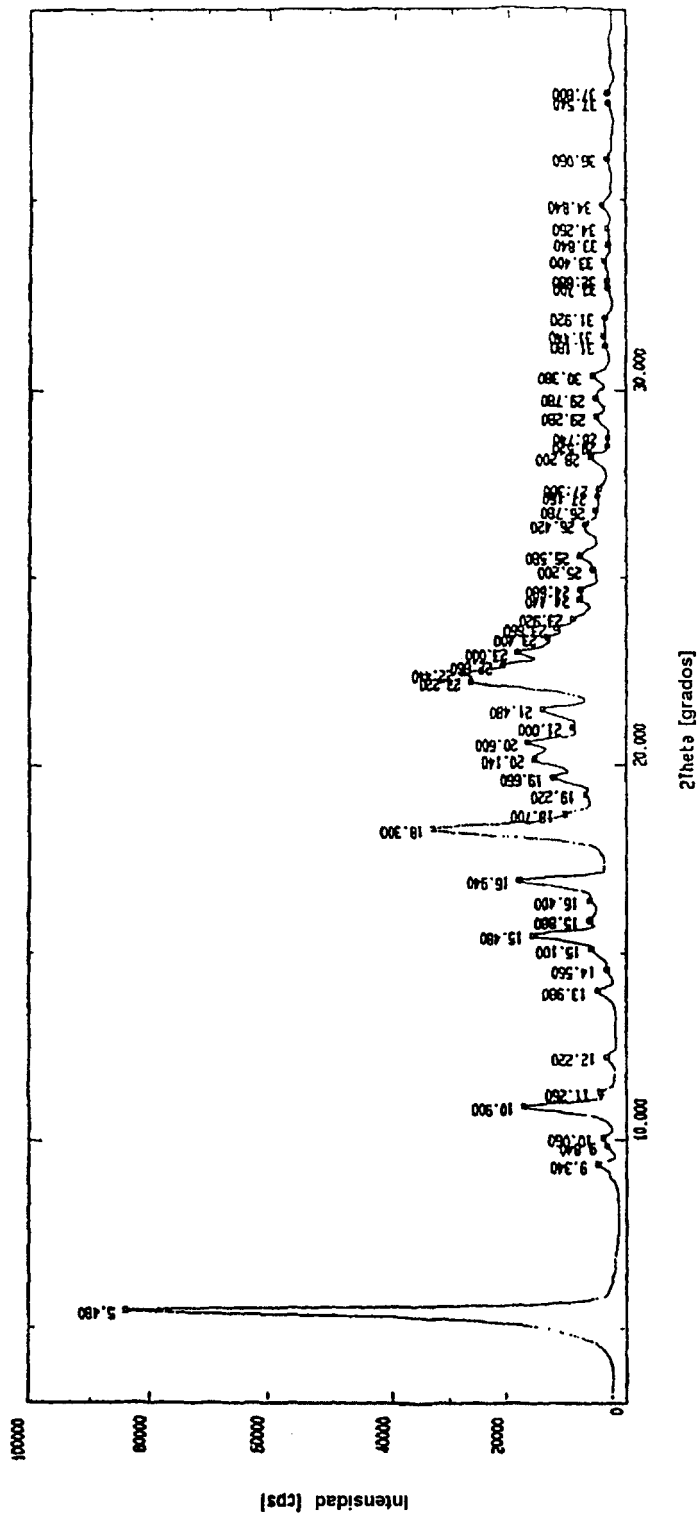


FIGURA - 5

