



Int. C. D. 007D//A61K

430952

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McGarty Street, INDIANAPOLIS,

Indiana 46206 Estados Unidos.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA FORMA

POLIMORFICA, ESTABLE, NUEVA DE LA 1-HIDROXI-

3-(1',1'-DIMETILHEPTIL)-6,6-DIMETIL-6,6a,

7,8,10,10a-HEXAHIDRO-9H-DIBENZO [b,d]

PIRAN-9-ONA.

Prioridad: Patente n.º del

l.a.



1 La presente invención se refiere a un procedimien-
to para preparar una forma cristalina, polimórfica, esta-
ble, nueva de la 1-hidroxi-3-(1', 1'-dimetilheptil)- 6,6-
dimetil-6,6a. 7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo [b, d] pi-
5 ran-9-ona, capaz de producir niveles significativos en la
sangre, en mamíferos, durante periodos prolongados de tiempo,
después de la administración oral del medicamento.

10 La 1-hidroxi-3-alkil-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a
-hexahidro-9H-dibenzo [b, d] piran-9-onas, sus éteres y és-
teres se describen en la Patente de los Estados Unidos
3.507.885 como intermediarios para la preparación de Delta⁸
o Delta⁹ -tetrahidrocanabinoles (Delta⁸ o Delta⁹ -THC). No
se describen para estos compuestos una utilidad diferente
a la de intermediarios.

15 Se conoce que los Delta⁹ -THC y otros dibenzopi-
ranos estructuralmente relacionados, ya sea obtenibles de
fuentes naturales o de diversas fuentes sintéticas, son
extremadamente insolubles en medios acuosos. Consecuente-
mente ha existido un problema continuo en la determinación
20 de las actividades farmacológicas de este tipo de compues-
to, cuando se administra por la vía oral, ya que existe
un grado elevado de incertidumbre en cuanto a la cantidad
de absorción de estas substancias extremadamente insolubles,
después de administración oral. La incertidumbre en cuanto
25 al grado de absorción de estos compuestos, se complica adi-
cionalmente por una tendencia de los compuestos a existir
en el estado sólido en varias formas polimórficas.

30 Esta invención proporciona un procedimiento para
preparar una forma polimórfica, estable nueva de 1-hidroxi-
3-(1',1'-dimetil-heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-he-



1 xahidro-9H-dibenzo [b,d]piran-9-ona que tiene las siguientes características físicas: muestra birrefringencia bajo un microscopio de polarización, muestra endotermas bajo el análisis térmico diferencial a 156°C. y 162°C., y tiene el siguiente patrón de difracción en polvo de los rayos x, utilizando radiación de cromo filtrada que tiene una longitud de onda de 2.2896Å.

5

10

15

20

25

30

<u>"d" en Å.</u>	<u>I/I°</u>
14.5	100
10.5	30
<u>"d" en Å</u>	<u>I/Io</u>
8.4	60
7.2	40
6.50	20
5.90	30
4.85	60
4.10	05
3.90	40
3.35	30

Esta forma cristalina, polimórfica nueva de la 1-hidroxi-3-(1',1'-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo [b,d]piran-9-ona, se prepara formando una solución de etanol del compuesto y separando el solvente mediante evaporación, a una temperatura en la gama de 20-30°C. Se prefiere emplear un evaporador giratorio en este procedimiento. La temperatura de evaporación se mantiene fácilmente a la temperatura deseada mediante el empleo de un baño de agua de un volumen relativamente grande.

Se mezcló concienzudamente una formulación farma-



1 ceutica que contiene 1 parte de 1-hidroxi-3-(1',1'-dime-
tilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-diben-
zo[b,d]piran-9-ona en una forma polimórfica, relativamente
5 absorbible, preparada según se indicó anteriormente, con 9
partes de almidón de maiz, y la mezcla se colocó en cápsu-
las de gelatina telescopiables, y se probó en cuanto a
absorción en dos perros. El compuesto, en forma de cápsu-
la, se administró por la vía oral. Se observaron los efec-
tos secundarios, esperados en relación con otras formas
10 oralmente absorbibles, o con la inyección parenteral, del
medicamento, incluyendo la inclinación de la cabeza, la os-
cilación del cuerpo y la ataxia. La preparación de almidón
en capsulas se volvió a probar dos semanas después y nue-
vamente diez semanas mas tarde con resultados idénticos,
15 indicando que la forma polimórfica de esta invención es
estable en presencia de almidón. Otras formas polimórficas
de la 1-hidroxi-3-(1',1'-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a
7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo [b,d]piran-9-ona. aun
cuando son activas en solución o lo son pronto después
20 del mezclado con almidón, aparentemente se recristalizan
lentamente o de otra manera forman complejos con el almi-
dón como para afectar adversamente su bio-disponibilidad.

Esta especificación se ilustra adicionalmente
por el siguiente ejemplo específico.

25 EJEMPLO 1

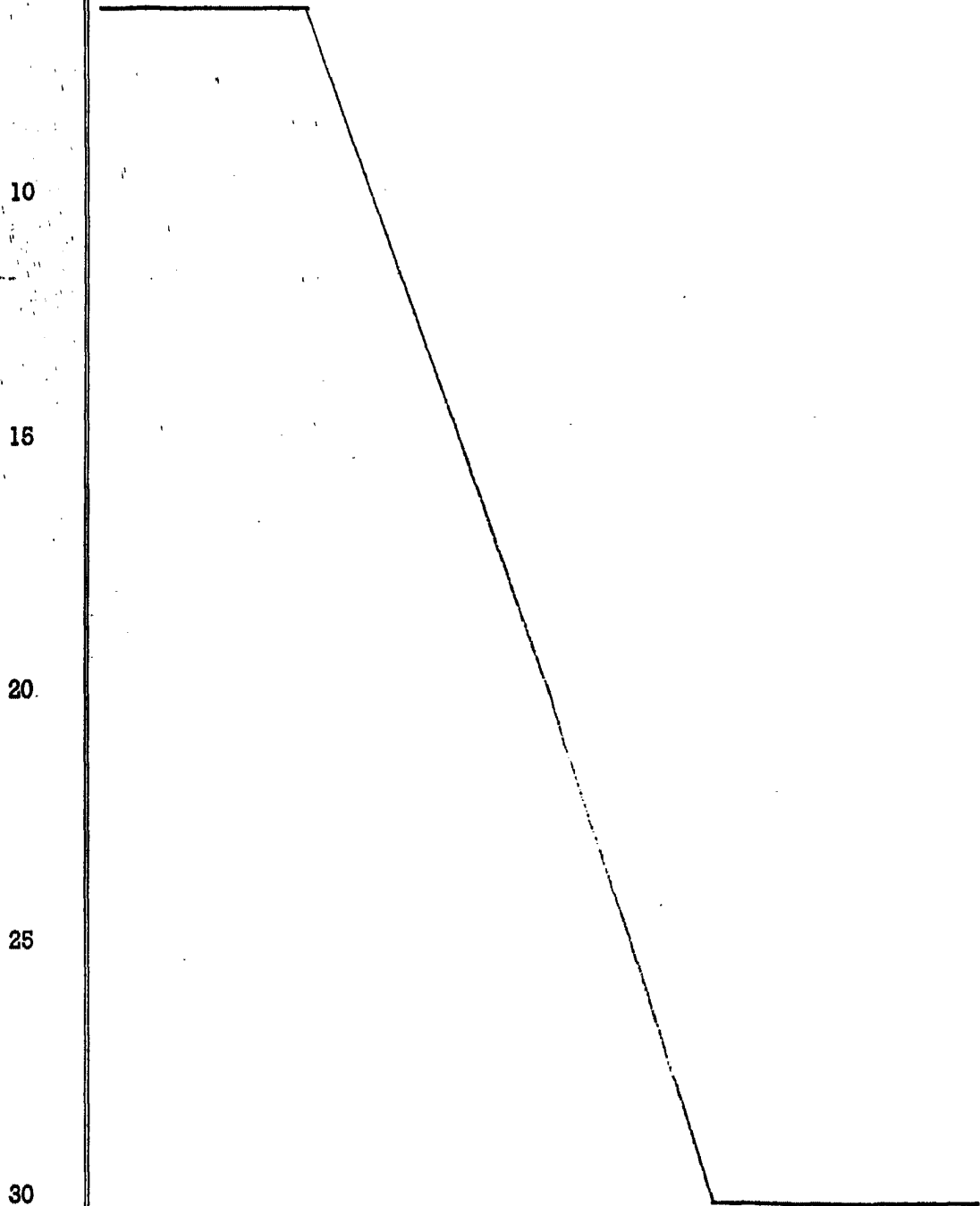
Se colocó en un evaporador giratorio, una solu-
ción de 1 g. de 1-hidroxi-3-(1',1'-dimetil-heptil)-6,6-
dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo-[b,d]piran
-9-ona en 25 ml. de etanol. El evaporador se colocó en
30 un baño de agua mantenido a 20-30°C., y la solución se



1972

1 evaporó a sequedad para producir la dibenzopirano en la
forma polimórfica que tiene las características estableci-
das anteriormente.

5 En resumen la patente de invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:





REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar una forma polimórfica, estable, nueva de la 1-hidroxi-3-(1',1'-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo [b,d]piran-9-ona que tiene las siguientes características físicas: muestra birrefringencia bajo un microscopio de polarización, muestra endotermas bajo análisis térmico diferencial a 156°C y 162°C., y tiene el siguiente patrón de difracción de polvo en los rayos x, utilizando radiación de cromo filtrada que tiene una longitud de onda de 2.2896Å

<u>"d" en Å</u>	<u>I/I₀</u>
14.5	100
10.5	30
8.4	60
7.2	40
6.50	20
5.90	30
4.85	60
4.10	05
<u>"d" en Å</u>	<u>I/I₀</u>
3.90	40
3.35	30

caracterizado por evaporar el disolvente de una solución etanólica de 1-hidroxi-3-(1',1'-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo [b,d]piran-9-ona a una temperatura en la gama de 20 a 30°C.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA FORMA POLIMORFICA, ESTABLE, NUEVA DE LA 1-HIDROXI-3-(1',1'-DIMETILHEPTIL)

[Handwritten signature]



11 FEB. 1974

1

-6,6-DIMETIL-6,6a,7,8,10,10A-HEXAHIDRO-9H-DIBENZO [B,D] PIRAN-9-ONA.

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de siete páginas mecanografiadas.

Madrid, 11 octubre 1.974

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

30