

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

- 5 DIC. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(11) NUMERO	(10) A1
(21) - 465.181	
(22) FECHA DE PRESENTACION	
17.12.77	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
562/77	7.1.77	G. Bretaña

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

(54) TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL POLIMORFO "A" DEL ACIDO 4-(2-TENOIL)-2,3-DICLOROFENOXIACETICO"

(71) SOLICITANTE (S)
SMITHKLINE CORPORATION (BALDINUS-ZAREMBO CASE 1)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1500 Spring Garden Street, Filadelfia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América

(72) INVENTOR (ES)
Joseph George Baldinus y John Edward Zarembo

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.603)

1 Esta invención se refiere a formas polimórficas de ticrinafén, a las que se hace referencia de aquí en adelante como forma "A" y forma "B", a procedimientos para su preparación, y a composiciones farmacéuticas y al modo de utilización de la forma polimorfa "B".

5 El ticrinafén (ó ácido tienílico) se describe químicamente como ácido 4-(2-tenoil)-2,3-diclorofenoxiacético, y se sabe que tiene propiedades biológicas valiosas tales como actividades diuréticas, uricosúricas e hipolipidémicas (véanse las Patentes de los EE.UU. 3.758.506; 10 3.958.004; 3.969.508 y 3.969.529, y Eur. J. Med. Chem. -Chimica. Therapeutica, 9(6): 625-633, 1974).

Se ha encontrado ahora que el ticrinafén puede existir en dos formas cristalinas polimórficas: forma "A", un polimorfo de punto de fusión más alto, y forma "B", un 15 polimorfo metaestable, de punto de fusión más bajo. Las formas polimórficas se caracterizan por microscopía de fusión y luz polarizada, difracción de rayos X con polvo, espectroscopía infrarroja, análisis térmico diferencial y por sus perfiles de solubilidad respectivos, solubilidades 20 máximas, velocidades de disolución y la temperatura de transición de la forma "B" a la "A".

El polimorfo "A" se produce por recristalización en disolventes solubles en agua tales como acetona, etanol, etanol/agua y por suspensión en agua. Se forma también 25 por cristalización en cloroformo y dicloruro de etileno, pero con velocidades de cristalización muy lentas.

El polimorfo "B", la forma metaestable, se forma por cristalización lenta o rápida, con inclusión de enfriamiento brusco, en disolventes no polares tales como xileno, 30

1 tolueno y benceno. La recristalización rápida a partir de
soluciones moderadamente calientes de cloroformo y dicloro-
ruro de etileno produce también la forma "B".

5 El polimorfo "B" puede convertirse en la forma es-
table "A" poniendo en suspensión los cristales en una so-
lución acuosa a 90-100°C durante una hora. A la temperatu-
ra ambiente, la conversión de la forma "B" a la "A" requie-
re 5 a 7 horas, con agitación continua.

10 La interconversión de la forma "B" en "A", o de
"A" en "B" se efectúa fácilmente utilizando cloroformo,
dicloruro de etileno y acetona, como se muestra en la Ta-
bla 1.

Tabla 1

Polimorfos de ticrinafén obtenidos en diversos disolventes

	<u>Disolvente de recristalización</u>	<u>Velocidad de re- cristalización</u>	<u>Polimorfo</u>
15	Tolueno	Rápida	B
	Tolueno	Lenta	B
	Cloroformo	Rápida	B
	Cloroformo	Lenta	A
20	Cloroformo	Lenta con agita- ción	A
	Dicloruro de etileno	Rápida	B
	Dicloruro de etileno	Lenta	A
	Dicloruro de etileno	Lenta con agita- ción	A
25	Acetona	Lenta	A
	Acetona	Rápida	A
	Etanol al 95%	Rápida	A
	Xileno	Rápida	B
30	Benceno	Rápida	B

1 En la producción de ticrinafén, por consiguiente,
la técnica de recristalización del producto de reacción fi
nal determinará qué polimorfo se forme. Sobre la base de
las descripciones de su preparación en la técnica anterior
arriba citada, está claro que se obtenía el polimorfo "A"
5 del ticrinafén. En cambio, el polimorfo "B" no ha sido des
crito y, de acuerdo con ello, constituye una parte de esta
invención.

El procedimiento para la preparación del polimorfo
"B" comprende la recristalización lenta o rápida del poli
10 morfo "A" en un disolvente aromático no clorado y no polar,
tal como benceno, tolueno o xileno, o la recristalización
rápida del polimorfo "A" en soluciones calientes de cloro
formo o dicloruro de etileno.

El procedimiento para la conversión del polimorfo
15 metaestable "B" en la forma estable "A" comprende (a) tra
tamiento con agua en forma de suspensión a 90-100°C duran
te aproximadamente 1 hora, (b) recristalización utilizando
acetona/agua ó (c) recristalización en cloroformo, diclo
ruro de etileno ó etanol al 95%. Preferiblemente se utili
za acetona/agua para la recristalización a fin de dar la
20 forma "A" pura.

Los espectros infrarrojos de los dos polimorfos
del ticrinafén se registraron por la técnica de la mezcla
con aceite mineral (nujol). Las dos formas difieren acusa
25 damente una de otra en varias zonas de absorción. El poli
morfo "A" posee un doblete intenso neto en 1768 y 1752 cm^{-1}
y absorciones intensas muy netas en 1410 y 1180 cm^{-1} , mien
tras que éstas están ausentes en el polimorfo "B". En el
30 polimorfo "B" están presentes bandas de absorción intensas

1 - en 1725 y 1418 cm^{-1} y una banda muy débil en 1180 cm^{-1} . Se adjuntan los espectros infrarrojos respectivos (Figuras 1 y 2).

5 El análisis térmico diferencial de las dos formas polimórficas demostró que la forma estable "A" fundía a temperatura más alta, 155°C , que la forma metaestable "B" 152°C .

Los estudios de disolución indicaron que la forma "B" tiene una solubilidad mayor que la forma "A" en agua dentro de un intervalo de temperaturas.

10 Los ejemplos siguientes ilustran la preparación del polimorfo "B" a partir del polimorfo "A".

PREPARACION DEL POLIMORFO "B"

Recristalización en dicloruro de etileno

15 A 100 ml de dicloruro de etileno, se añadieron 25 g de polimorfo "A" de ticrinafén en cantidades de $1-2\text{ g}$ mos en un período de $2-3$ minutos mientras que se calentaba justamente por debajo del punto de ebullición (aproximadamente 80°C) del dicloruro de etileno, y con agitación. Se
20 continuó calentando a esta temperatura hasta que todo el sólido pasó a la solución, y luego durante $1-2$ minutos más.

25 Se sumergió rápidamente el matraz de reacción en un baño de acetona y hielo seco (dióxido de carbono sólido) y se dejó cristalizar durante $5-10$ minutos. Se separó el precipitado por filtración y se secó al aire para dar un rendimiento del 84% del polimorfo "B".

30

1 Recristalización en disolventes no polares

5 A 100 ml de benceno (o tolueno o xileno), con agi-
tación constante y moderada y calentamiento, se añadió el
polimorfo "A" de ticrinafén en cantidades de 1 gramo apro-
ximadamente hasta que la solución quedó saturada (8-10 gra-
mos en total). Se continuaron la agitación y el calenta-
miento hasta que la solución quedó saturada y quedó algo
de sólido sin disolver. Una vez que la solución estuvo com-
pletamente saturada, se añadieron 10 ml del disolvente y
10 se continuó el calentamiento hasta que se disolvió el sólido (pueden añadirse porciones de 1 ml del disolvente para efectuar la disolución completa).

15 Se enfrió el matraz de reacción en un baño de mez-
cla de hielo y agua hasta que se hubieron formado crista-
les. Se continuó el enfriamiento durante 10-15 minutos más.
Se separó el precipitado por filtración y se secó al aire
para dar un rendimiento de 85-90% del polimorfo "B".

20 La actividad diurética y uricosúrica del polimorfo
"B" del ticrinafén se demuestra en el perro mixto infundi-
do con fosfato-manita. Los estudios de aclaramiento renal,
siguientes a la administración intravenosa de 15 mg/kg de
polimorfo "B", indicaron un aumento en la excreción de so-
dio y potasio y un aumento en el ácido úrico filtrado.

25 Las composiciones farmacéuticas de esta invención
contienen el polimorfo "B" del ticrinafén como ingrediente
activo. Estas composiciones se preparan en formas unitarias
de dosificación convencionales por incorporación del poli-
morfo "B" o de una sal farmacéuticamente aceptable del mis-
mo, en una cantidad no tóxica suficiente para producir ac-
30 tividad diurética, uricosúrica e hipolipidémica en el pa-

1 - ciente designado, con un vehículo farmacéutico no tóxico
de acuerdo con procedimientos aceptados. Preferiblemente,
las composiciones contendrán el ingrediente activo en una
cantidad activa pero no tóxica seleccionada desde aproxi-
madamente 100 mg hasta aproximadamente 500 mg de ingredien-
5 te activo por unidad de dosificación.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por
ejemplo, un sólido o un líquido. Como ejemplos de vehícu-
los sólidos pueden citarse lactosa, terra alba, sacarosa,
talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de
10 magnesio, ácido esteárico, etcétera. Como ejemplos de vehí-
culos líquidos pueden citarse jarabe, aceite de cacahuate,
aceite de oliva, agua, etcétera. Análogamente, el vehículo
o diluyente incluye cualquier material retardador bien co-
nocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo
15 o diestearato de glicerilo solos o con una cera.

Puede emplearse una gran variedad de formas farma-
céuticas. Así, si se utiliza un vehículo sólido, la prepa-
ración puede prepararse en forma de tabletas, introducirse
en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o de grá-
20 mulos o en la forma de un trocisco o rombo. La cantidad de
vehículo sólido variará ampliamente, pero preferiblemente
será desde aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si
se utiliza un vehículo líquido, la preparación tendrá la
forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda,
25 líquido inyectable estéril tal como una ampolla o una sus-
pensión en un líquido acuoso o no acuoso.

El método de acuerdo con esta invención comprende
administrar internamente a un animal paciente que precise
30 actividad diurética, uricosúrica e hipolipidémica, por

1 ejemplo un paciente hipertenso, el polimorfo "B" de ticri-
 nafén o una sal del mismo, usualmente combinado con un
 vehículo farmacéutico, en una cantidad no tóxica suficiente
 para producir actividad diurética, uricosúrica e hipolipi-
 5 démica. El ingrediente activo se administrará preferible-
 mente en una unidad de dosificación, en una cantidad activa
 y no tóxica seleccionada desde aproximadamente 100 mg hasta
 aproximadamente 500 mg del polimorfo "B". La vía de admi-
 nistración puede ser oral o parenteral, siendo preferida
 la vía oral. Ventajosamente se administrarán dosis iguales
 10 de una a cuatro veces al día, siendo el régimen de dosifi-
 cación diario desde aproximadamente 100 mg a aproximadamen-
 te 2000 mg.

Las preparaciones farmacéuticas se fabrican siguiendo
 las técnicas convencionales de los químicos farmacéuti-
 15 cos que implican mezcla, granulación y compresión cuando
 es necesario, o mezclado y disolución de los ingredientes
 de diversos modos según sea apropiado para el producto fi-
 nal deseado.

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de
 20 las composiciones farmacéuticas de esta invención.

	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/tableta</u>
	Polimorfo "B" de ticrinafén	250
	Almidón de maíz	30
	Polivinil-pirrolidona	12
25	Almidón de maíz	16
	Estearato de magnesio	3

Los dos primeros ingredientes se mezclan a fondo y se gra-
 mulan con una solución al 20% peso/volumen de polivinil-pi-
 30 rrolidona en agua. La masa húmeda se hace pasar a través de

1 un tamiz de 4,76 mm de abertura de malla para caer directa
mente sobre bandejas de secado. Los gránulos se secan a
50°C y se mezclan con el resto del almidón de maíz y el es-
tearato de magnesio, comprimiéndose luego en tabletas. Las
5 tabletas se administran a un paciente hipertenso 3 veces al
día.

	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/cápsula</u>
	Polimorfo "B" de ticrinafén	500
	Estearato de magnesio	2
10	Lactosa	50

Los ingredientes arriba indicados se pasan por un tamiz de
420 micras de abertura de malla, se mezclan y se introducen
en una cápsula de gelatina dura N° 0. Las cápsulas se admi-
nistran a un paciente edematoso dos veces al día.

15 El espectro de infrarrojos de la figura 1 se re-
fiere al polimorfo "A" de ticrinafén recristalizado en ace-
tona, mientras que el espectro de infrarrojos de la figura
2 se refiere al polimorfo "B" de ticrinafén recristalizado
en dicloruro de etileno. En ambas figuras se ha representa-
do en ordenadas la absorbancia y en abscisas el número de
20 onda en cm^{-1} . Los valores numéricos registrados sobre la lí-
nea superior de ambas figuras corresponden a micras.

25

30

23108

1

REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un procedimiento para la preparación del polimorfo "A" del ácido 4-(2-tenoil)-2,3-diclorofenoxiacético (ticrinafén), que comprende recristalizar el polimorfo "B" de ticrinafén: (a) en disolventes solubles en agua; (b) por suspensión en agua o en una solución acuosa; o (c) lentamente en cloroformo o dicloruro de etileno.

15

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la suspensión en una solución acuosa se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 90 a aproximadamente 100°C, durante 30a 60 minutos.

20

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, en el que la solución es acetona acuosa.

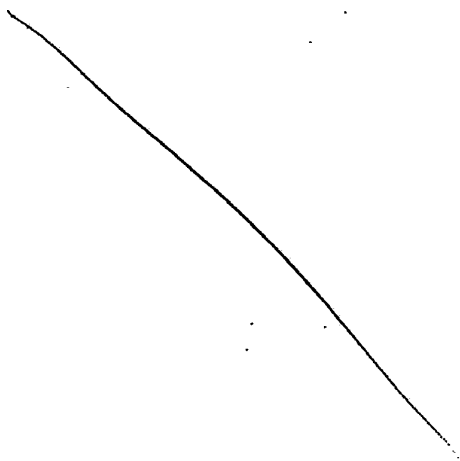
4ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL POLIMORFO "A" DEL ACIDO 4-(2-TENOIL)-2,3-DICLOROFENOXIACE-TICO".

25

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

30

23108



1

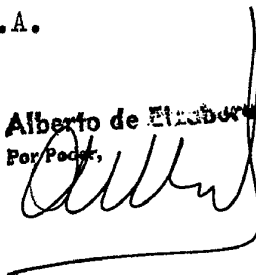
Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25.OCT.1978

P.A.

5

Alberto de Eizaberry
For/Forat.



10

15

20

25

30

23108

ACM.



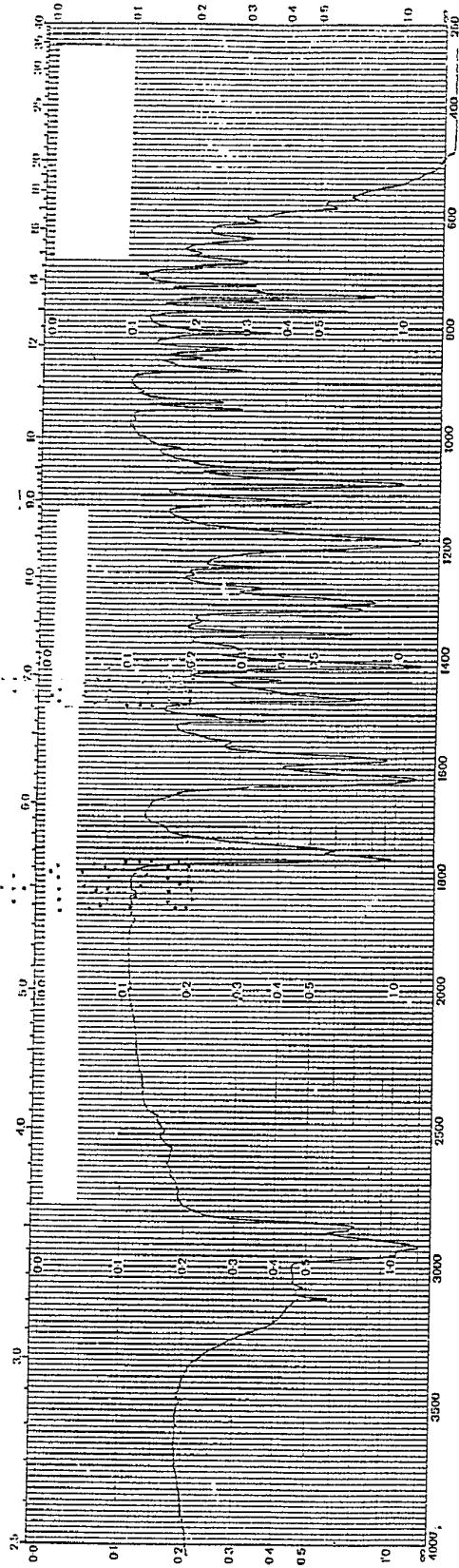


FIG. 1

Wissenschaftliche
Fotografie
[Signature]

SMITHKLINE CORPORATION

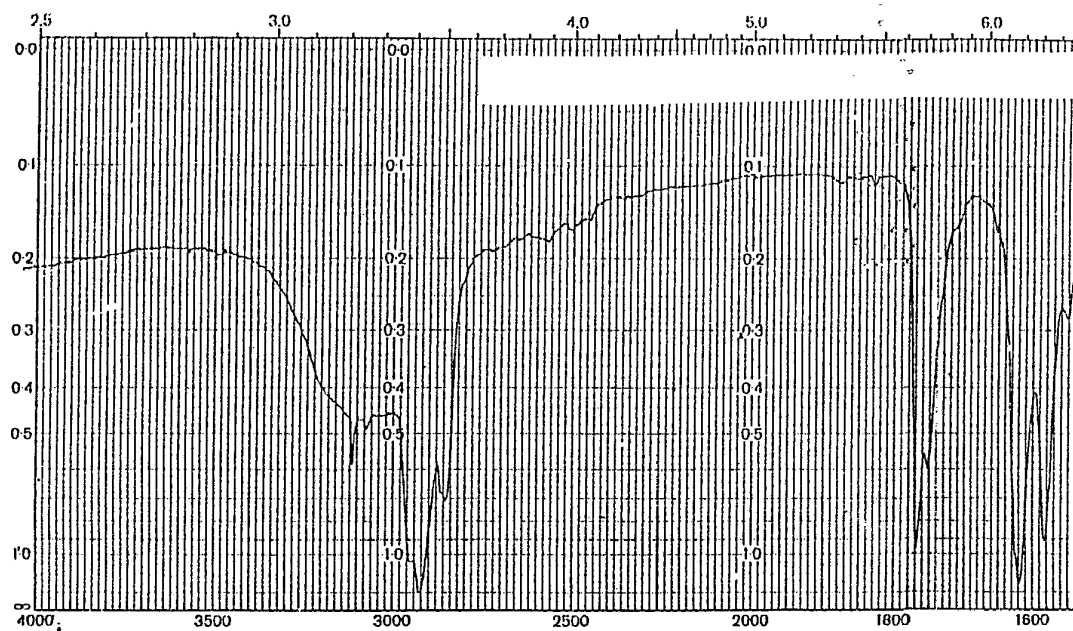


FIG. 1

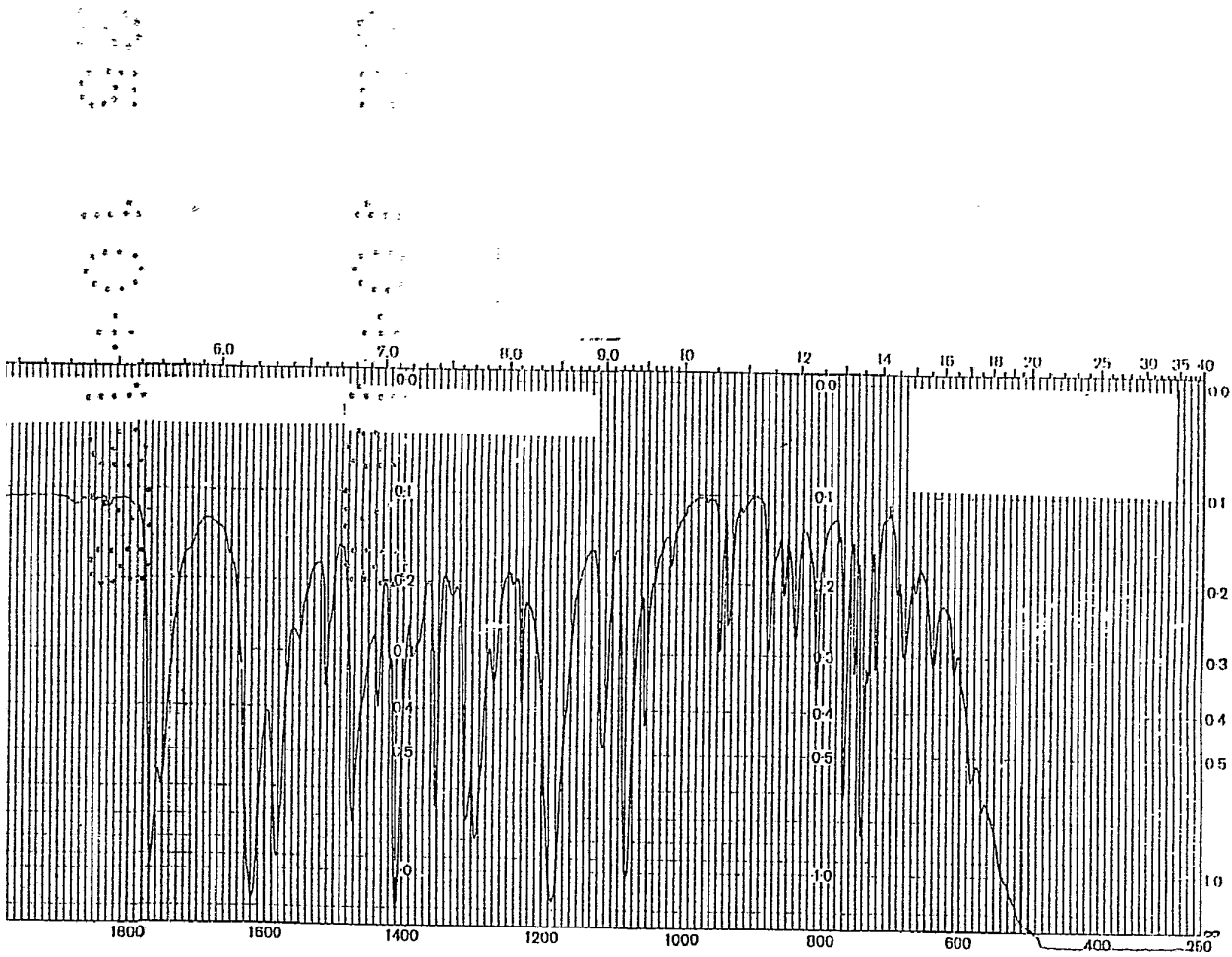
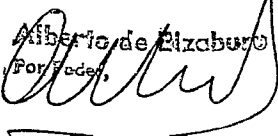


FIG. 1

Alberto de Elizaburo
Por Fedes



SMITHKLINE CORPORATION

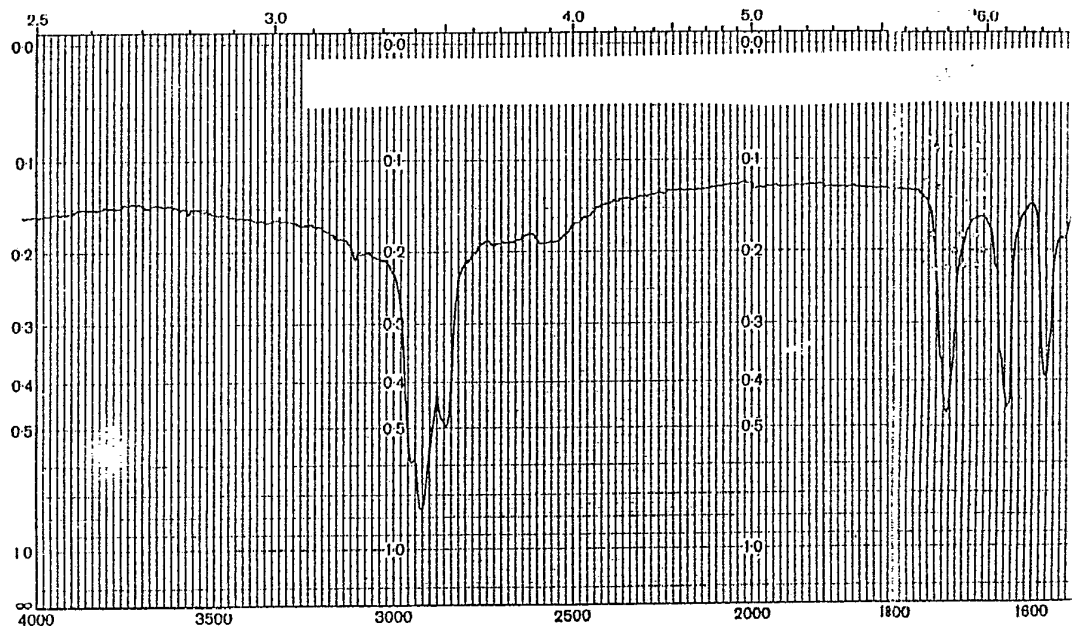


FIG. 2

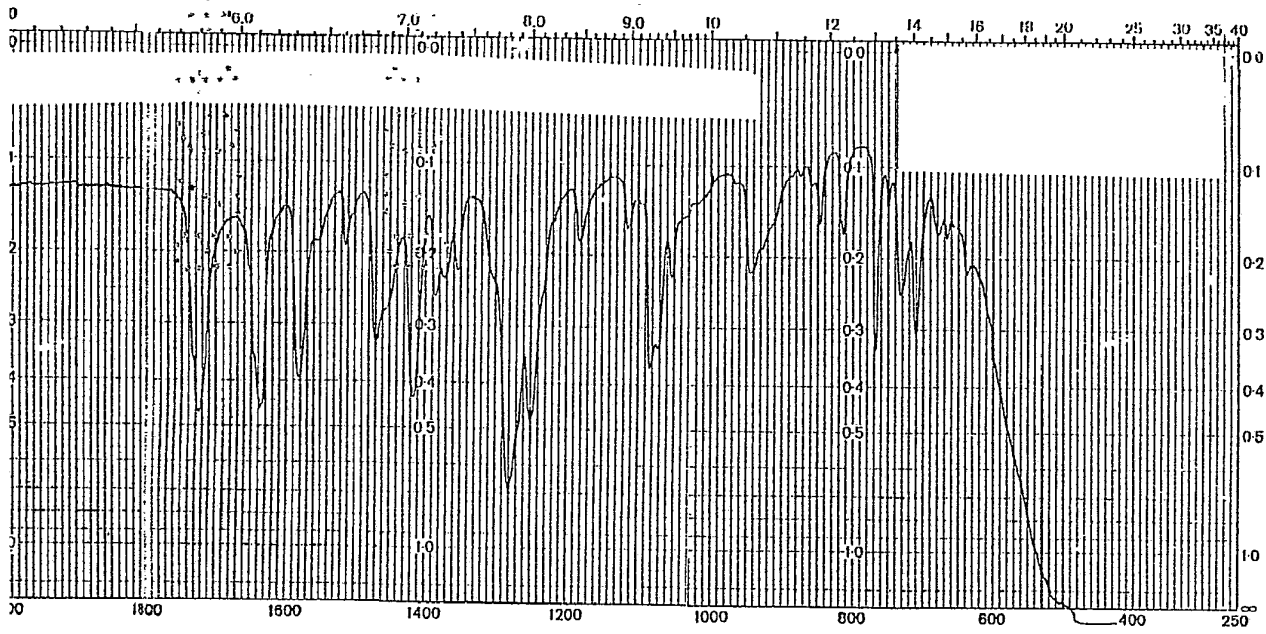


FIG. 2

Alberto de Elizaburu
For reader,
Alberto de Elizaburu