



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 483**

51 Int. Cl.:
C07D 233/72 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03745985 .6**
96 Fecha de presentación : **09.04.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1493734**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.01.2005**

54 Título: **Nueva forma cristalina de 5-hidroxi-1-metilhidantoina.**

30 Prioridad: **10.04.2002 JP 2002-107533**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.11.2011

73 Titular/es:
NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL Co. Ltd.
1-2, Hiranomachi 2-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0046, JP

72 Inventor/es: **Okamoto, Kaoru;**
Nishimura, Naoharu y
Ishii, Akira

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 367 483 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

Nueva forma cristalina de 5-hidroxi-1-metilhidantoína

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina de 5-hidroxi-1-metilimidazolidin-2,4-diona (en lo sucesivo denominada 5-hidroxi-1-metilhidantoína).

Técnica anterior

10 Se sabe que la 5-hidroxi-1-metilhidantoína es útil como regulador del crecimiento de plantas (patente japonesa abierta a consulta por el público nº Sho 57-114578), agente hipoglucémico, diurético (patente japonesa abierta a consulta por el público nº Sho-60-188373), agente hipolipemiante (patente japonesa abierta a consulta por el público nº Sho-62-45525), agente para mejorar la función renal (patente japonesa abierta a consulta por el público nº Hei-03-72463), agente de eliminación de oxígeno activo y de radicales libres (patente japonesa abierta a consulta por el público nº Hei-09-227377), agente terapéutico para vasculitis intratable (patente japonesa abierta a consulta por el público nº 2000-212083), agente para hipoalbuminemia (patente japonesa abierta a consulta por el público nº 2002-241283), y un procedimiento para producir el compuesto se divulga en las patentes japonesas abiertas a consulta por el público nº Sho-57-114578, Sho-60-188373 y Sho-61-122275. En el procedimiento para la producción divulgado en las gacetas mencionadas anteriormente la 5-hidroxi-1-metilhidantoína se recristaliza en acetato de etilo.

20 Cuando las muestras que se recristalizaron en disolventes orgánicos, tales como acetato de etilo, acetonitrilo, acetona, una mezcla de etanol y hexano, una mezcla de tetrahidrofurano y cloroformo etc., se analizaron por medio de espectrofotometría de infrarrojos o el procedimiento de difracción en polvo de rayos X, todos los casos dieron la misma forma cristalina y se cree que no hay una forma polimórfica cristalina de 5-hidroxi-1-metilhidantoína. Como resultado de los análisis del disolvente residual en la forma cristalina obtenida mediante recristalización en acetona, se detectaron aproximadamente 1.300 a 1.700 ppm de acetona como disolvente residual. En tales circunstancias se realizaron investigaciones de un procedimiento de eliminar el disolvente residual usando secado por calentamiento, secado por procedimiento de liofilización o similares, pero su eliminación no ha tenido éxito.

25 En cuanto a los compuestos usados como fármacos, se prefiere que el disolvente residual tóxico sea lo más pequeño posible. Especialmente en pacientes que sufren insuficiencia renal, los productos residuales y las sustancias tóxicas no se excretan sino que se acumulan en el cuerpo debido a la alteración de las funciones renales y, por tanto, el disolvente residual tóxico o similar tiene que ser lo menos posible en los fármacos como los usados para la insuficiencia renal. No obstante, como se ha mencionado anteriormente, cuando la 5-hidroxi-1-metilhidantoína se recristaliza en un disolvente orgánico como acetona o acetato de etilo queda una cantidad considerable de disolvente para recristalización y, por tanto, no se prefiere como material para fármacos, en particular para fármacos para insuficiencia renal, de los que se exige que sean muy seguros. De acuerdo con esto ha habido una demanda para obtener un producto puro que no contenga sustancialmente disolvente residual.

Divulgación de la invención

35 Hasta ahora, la 5-hidroxi-1-metilhidantoína se ha recristalizado en un disolvente orgánico, tal como acetona o acetato de etilo. El motivo es que, dado que el compuesto es muy hidrosoluble, su recristalización en agua ha sido contraria a los conocimientos habituales. No obstante, como resultado de varias investigaciones para la preparación del producto puro de 5-hidroxi-1-metilhidantoína que es más adecuado como fármaco, los presentes inventores han descubierto que cuando sólo se usa la mitad de agua de la cantidad de 5-hidroxi-1-metilhidantoína es posible la recristalización y dicha recristalización ha tenido éxito a la hora de preparar un producto puro en el que no quede sustancialmente nada de disolvente orgánico.

40 Como se ha mencionado anteriormente, ya se ha confirmado que la 5-hidroxi-1-metilhidantoína obtenida mediante recristalización en varios disolventes orgánicos tiene la misma forma cristalina (en lo sucesivo "cristales en forma I"). No obstante, ahora, como resultado del análisis de espectrofotometría en infrarrojos y de la difracción el polvo de rayos X, se ha descubierto que los cristales obtenidos mediante recristalización en agua en una síntesis a gran escala están en una forma cristalina nueva (en lo sucesivo "cristales en forma II") que son diferentes a los en cristales en forma I convencionales. Los cristales en forma II nuevos no sólo carecen de cantidades sustanciales de disolvente orgánico residuales, sino que también tienen características preferidas en su fabricación, tales como que tiene suficiente estabilidad, su densidad aparente es alta, lo que es ventajoso a la hora de fabricar preparaciones farmacéuticas, y su propiedad de adhesivo es baja. Un objeto de la presente invención es proporcionar una nueva forma cristalina de 5-hidroxi-1-metilhidantoína que contenga sustancialmente nada de disolvente orgánico residual, siendo muy segura como fármaco y siendo adecuada para la producción y su fabricación en preparaciones

farmacéuticas.

La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina de 5-hidroxi-1-metilhidantoína en la que no haya sustancialmente ningún residuo de disolvente orgánico. En el presente documento, la expresión “sustancialmente ningún residuo de disolvente orgánico” significa que el disolvente orgánico no es mayor al límite de detección (1 ppm) cuando la medición se lleva a cabo de acuerdo con un procedimiento convencional para la medición del disolvente orgánico residual, tal como cromatografía de gases mencionada en la “Procedimiento de Prueba para Disolventes Residuales” de la Farmacopea Japonesa (14 edición).

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es un ejemplo de espectro de absorción en infrarrojos de los cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilhidantoína de la presente invención, medido mediante un procedimiento de disco de bromuro de potasio en espectrofotometría de infrarrojos usando un espectrofotómetro de infrarrojos con transformada de Fourier.

La figura 2 es un ejemplo de espectro de absorción en infrarrojos de los cristales de forma I de 5-hidroxi-1-metilhidantoína que es una forma de cristal conocida, medido mediante un procedimiento de disco de bromuro de potasio en espectrofotometría de infrarrojos usando un espectrofotómetro de infrarrojos con transformada de Fourier.

La figura 3 es un ejemplo de patrón de difracción de rayos X de los cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilhidantoína de la presente invención, medido mediante un procedimiento de difracción de polvo de rayos X.

La figura 4 es un ejemplo de patrón de difracción de rayos X de los cristales de forma I de 5-hidroxi-1-metilhidantoína que es una forma de cristal conocida, medido mediante un procedimiento de difracción de polvo de rayos X.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

La nueva forma cristalina (cristales de forma II) de 5-hidroxi-1-metilhidantoína de la presente invención se pueden fabricar de acuerdo con el siguiente procedimiento de recristalización. Por tanto, la 5-hidroxi-1-metilhidantoína de cristales de forma I fabricados mediante el procedimiento de fabricación conocido divulgado en las gacetas mencionadas con anterioridad se disuelve en agua y se recristaliza tras lo cual se pueden preparar los cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilhidantoína. Dado que la 5-hidroxi-1-metilhidantoína es muy hidrosoluble, la proporción entre 5-hidroxi-1-metilhidantoína y agua, que es un disolvente de recristalización, es, preferentemente, de aproximadamente 2:1 (en peso), aunque la proporción puede aumentarse o disminuirse de forma adecuada. En la recristalización, a la 5-hidroxi-1-metilhidantoína se añade la cantidad adecuada de agua, seguido de calentamiento a aproximadamente 50 °C o más, para disolverla y, después, la solución se enfría para precipitar los cristales, tras lo cual se obtienen cristales de forma II. Los cristales de forma II de la presente invención son una forma de cristal que no se produce en la recristalización en otros disolventes orgánicos que no sean agua.

Los cristales de forma I convencionales obtenidos mediante recristalización en disolventes orgánicos tales como acetona y acetato de etilo y los cristales de forma II obtenidos mediante recristalización en agua se pueden distinguir mediante espectro de absorción de infrarrojos o difracción de rayos X. Un procedimiento para medir el espectro de absorción de infrarrojos es un procedimiento de uso frecuente como prueba de confirmación para fármacos y, por ejemplo, se puede llevar a cabo de acuerdo con la “espectrofotometría de infrarrojos” mencionada en la Farmacopea Japonesa (edición nº 14). Cuando la medición se lleva a cabo mediante el procedimiento del disco de bromuro de potasio de espectrofotometría de infrarrojos usando un espectrofotómetro de infrarrojos con transformada de Fourier de acuerdo Farmacopea Japonesa, los cristales en forma II de la presente invención muestran un espectro de absorción de infrarrojos que tienen picos característicos de absorción cerca de 3406 cm^{-1} , cercana de 3138 cm^{-1} , cerca de 795 cm^{-1} y cerca de 727 cm^{-1} , que son diferentes de los cristales de forma I. Un ejemplo de espectro de absorción de infrarrojos de 5-hidroxi-1-metilhidantoína de los cristales de forma II se muestra en la Figura 1. Con respecto a los picos de absorción representativos se observan bandas de absorción cerca de 3406, 3138, 3074, 2750, 1726, 1485, 1446, 1404, 1344, 1257, 1232, 1126, 1014, 903, 866, 795, 758, 727, 704, 633 y 550 cm^{-1} .

Por el contrario, los cristales de forma I de 5-hidroxi-1-metilhidantoína muestran un espectro de absorción de infrarrojos que tiene los picos de absorción característicos cerca de 3361 cm^{-1} , cerca de 3197 cm^{-1} y cerca de 1309 cm^{-1} . Un ejemplo de espectro de absorción de infrarrojos de los cristales de forma I se muestra en la figura 2. Con respecto a los picos de absorción representativos se observan bandas de absorción cerca de 3361, 3197, 3074, 2744, 1726, 1487, 1452, 1410, 1340, 1309, 1261, 1225, 1120, 1018, 906, 862, 754, 706, 625 and 555 cm^{-1} .

En los números de onda mencionados anteriormente se describen ejemplos representativos y, con respecto a la

“identificación de números de onda” en el espectro de absorción de infrarrojos, se ha reconocido que identidad dentro de $\pm 0,5\%$ de la escala del número de onda” (estipulaciones en la FE y la FB) es caso adecuada con independencia del número de onda (“Technical Information for Japanese Pharmacopoeia, 2001” editada por la Society of Japanese Pharmacopoeia, publicada por Yakugyo Jihosha (2001)) y la identificación de los números de onda de los picos se puede juzgar de acuerdo con este patrón.

El análisis mediante difracción de rayos x se puede llevar a cabo de acuerdo con el procedimiento convencional, tal como “difracción de rayos x” descrito en la Farmacopea japonesa (edición 14) del mismo modo que en el procedimiento anterior para la medición de la espectrometría de infrarrojos. Entre los cristales de forma II de la 5-hidroxi-1-metilhidantoína de la presente invención y los cristales de forma I existe una clara diferencia en los patrones de difracción de rayos X. Cuando en análisis se lleva a cabo con radiación de rayos X de longitud de onda de 1,5405 Å usando un anticátodo de cobre, los picos de los ángulos de difracción 2θ se observan cerca de 15,2, 16,0, 18,0, 21,9, 23,7, 25,4, 29,2, 29,9 and 36,0° en los cristales de forma II. Entre ellos, los picos cerca de 15,2, 18,0, 23,7, 25,4 y 29,9° son los picos que tienen una fuerte intensidad de difracción y se puede decir que son los picos principales. En la Figura 3 se muestra ejemplo de patrones de difracción de rayos X de los cristales de forma II.

Por otro lado, un ejemplo de patrones de difracción de rayos X de los cristales de forma I de la 5-hidroxi-1-metilhidantoína se muestra en la Figura 4. Los picos principales se observan cerca de 14,5, 19,0, 24,4, 29,7 y 32,4°, mientras que los picos que tienen una intensidad de difracción débil se observan cerca de 15,7, 25,5, 28,5 y 31,0°. Por casualidad, en la Farmacopea Japonesa se menciona, accidentalmente, que, en la misma forma de cristal, el ángulo de difracción 2θ normalmente es idéntico dentro de un margen de $\pm 0,2^\circ$.

La 5-hidroxi-1-metilhidantoína se puede fabricar mediante procedimientos de fabricación conocidos mencionados en las gacetas de patente mencionados anteriormente, no obstante, también se puede fabricar mediante hidrólisis de un producto bromado de 1-metilhidantoína. El procedimiento de fabricación es un procedimiento en el que se hace reacción el éster alquílico de ácido glicólico con N-metilurea. Dado que mediante dicho procedimiento se producen los compuestos tanto 1-metilo como 3 metilo, es necesario separarlos.

Los cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilhidantoína de la presente invención se usa como material farmacológico y, por tanto, se pueden convertir en preparaciones farmacéuticas mediante una combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticos adecuados. El compuesto de la presente invención se puede formular mediante cualquiera de los procedimientos convencionales para proporcionar preparaciones tales como administraciones orales (p. ej., comprimidos, cápsulas, polvos o líquidos) y para administraciones parenterales (p. ej., para administraciones subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrarectal e intranasal). Al formular las preparaciones, el compuesto de la presente invención se puede usar en forma de su sal farmacéuticamente aceptable y también se puede usar solo o junto con otros ingredientes farmacéuticamente activos.

En el caso de preparación para administración oral, el compuesto de la presente invención solo o junto con excipientes de uso habitual, tal como aditivos adecuados (p. ej., lactosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata o citrato potásico) se mezcla con aglutinantes, como derivados de celulosa (p. ej., celulosa cristalina o hidroxipropilcelulosa), goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa de calcio, agentes lubricantes tales como talco o estearato de magnesio, y otros, incluidos agentes de volumen, agentes hidratantes, tampones, conservantes, perfumes y similares, para dar comprimidos, polvos diluidos, gránulos o cápsulas. También es posible, en función del tipo de enfermedad y la clase de paciente, preparar las preparaciones farmacéuticas que sean distintas de las que ya se han mencionado y que sean adecuadas para terapia, tal como, por ejemplo, inyecciones, jarabes, supositorios, inhalaciones, preparaciones de aerosol, gotas oftalmológicas o medicamentos para uso externo (p. ej., pomadas, geles o cataplasmas).

La dosis preferida del compuesto de la presente invención puede variar en función del objeto que se va a administrar al paciente, la forma de preparación, el procedimiento para la administración, el término para la administración, etc., y, con el fin de alcanzar un efecto deseado, 20-3.000 mg al día, preferentemente 50-2.000 mg al día, pueden administrarse normalmente adultos normales por vía oral. En el caso de una administración parenteral, tal como mediante inyección, se prefiere administrar un nivel de 1/3 a 1/10 de la dosis indicada anteriormente por vía oral.

Realizaciones preferidas de la presente invención son las siguientes:

(1) cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilimidazolidin-2,4-diona que tiene un espectro de absorción en infrarrojos que muestra picos característicos cerca de 3406 cm^{-1} , cerca de 3138 cm^{-1} , cerca de 795 cm^{-1} y cerca de 727 cm^{-1} , cuando se miden mediante el procedimiento de disco de bromuro de potasio en

espectrofotometría de infrarrojos.

- 5 (2) cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilimidazolidin-2,4-diona que tiene un espectro de absorción en infrarrojos que muestra picos cerca de los números de onda de 3406, 3138, 3074, 2750, 1726, 1485, 1446, 1404, 1344, 1257, 1232, 1126, 1014, 903, 866, 795, 758, 727, 704, 633 and 550 cm^{-1} , cuando se miden mediante el procedimiento de disco de bromuro de potasio en espectrofotometría de infrarrojos.
- (3) cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilimidazolidin-2,4-diona que tiene un espectro de absorción en infrarrojos que es sustancialmente idéntico al de la figura 1 cuando se miden mediante el procedimiento de disco de bromuro de potasio en espectrofotometría de infrarrojos.
- 10 (4) cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilimidazolidin-2,4-diona que tiene un patrón de difracción de rayos X que muestra picos principales de los ángulos de difracción 2θ cerca de 15,2, 18,0, 23,7, 25,4 y 29,9°, cuando se miden mediante el procedimiento de difracción de polvo de rayos X.
- (5) cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilimidazolidin-2,4-diona que tiene un patrón de difracción de rayos X que muestra picos de los ángulos de difracción 2θ cerca de 15,2, 16,0, 18,0, 21,9, 23,7, 25,4, 29,2 y 36,0°, cuando se miden mediante el procedimiento de difracción de polvo de rayos X.
- 15 (6) cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilimidazolidin-2,4-diona que tiene un patrón de difracción de rayos X que es sustancialmente igual que el de la figura 3, cuando se miden mediante el procedimiento de difracción de polvo de rayos X.
- (7) cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilimidazolidin-2,4-diona como se ha mencionado en uno de los anteriores (1) a (6), que no contiene sustancialmente nada de disolvente orgánico residual.
- 20 (8) Un fármaco para insuficiencia renal que contiene cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilimidazolidin-2,4-diona como se ha mencionado en uno de los anteriores (1) a (7), como ingrediente eficaz.
- (9) Un procedimiento para la producción de los cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilimidazolidin-2,4-diona que se caracteriza por usar agua como disolvente para la recristalización.
- 25 (10) El procedimiento para la producción de acuerdo con el punto (9) anterior, en el que la recristalización se lleva a cabo usando la mitad de agua (proporción en peso) que la cantidad de 5-hidroxi-1-metilimidazolidin-2,4-diona.
- (11) cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilimidazolidin-2,4-diona obtenidos mediante el procedimiento para la producción de acuerdo con los puntos (9) o (10) anteriores.
- 30 (12) cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilimidazolidin-2,4-diona mencionados en uno de los puntos anteriores (1) a (7) obtenidos mediante el procedimiento para la producción de acuerdo con los puntos (9) o (10) anteriores.

La presente invención se ilustrará de forma más específica haciendo referencia a los Ejemplos como se muestra a continuación, aunque la presente invención no está limitada por ellos de ningún modo.

Ejemplos

- 35 En los ejemplos siguientes, se describirá con más detalle un ejemplo de procedimiento para la producción de 5-hidroxi-1-metilhidantoína y sus cristales de forma II de la presente invención. Por casualidad, en los ejemplos siguientes las mediciones se llevaron a cabo usando los instrumentos siguientes. El espectro de absorción de infrarrojos se midió mediante el procedimiento de bromuro de potasio usando un espectrofotómetro de infrarrojos con transformada de Fourier (Horiba) de tipo FT-200. La medición de la difracción de polvo de rayos X se llevó a cabo con radiación de rayos X de longitud de onda 1,5405 Å mediante anticátodo de cobre usando un aparato de difracción de polvo de rayos X (Rigaku Denki) de Geiger flex de tipo RAD-IA. La muestra para la medición se preparó de tal modo que los cristales se colocaron en una placa de cristal y papel de parafina, seguido por prensado manual. El punto de fusión se midió usando un aparato de medición del punto de fusión (Yamato Kagaku) de tipo MP-21. El espectro de resonancia magnética nuclear (RMN de ^1H) se midió mediante un aparato de resonancia magnética nuclear (Bruker) de tipo ARX-500 usando TMS ($\delta = 0$) como sustancia patrón interno. En la medición del disolvente orgánico residual se usó un cromatógrafo de gases de tipo GC-15A (Shimadzu).
- 40
- 45

Ejemplo de referencia 1

Se sintetizó 5-hidroxi-1-metilhidantoína mediante un procedimiento mencionado en la patente japonesa abierta a consulta por el público nº Sho-60-188373 y se usó acetona como disolvente para recristalización para dar cristales

de forma I de 5-hidroxi-1-metilhidantoína- Un ejemplo de gráfico de espectro de absorción de infrarrojos de los cristales de forma I resultantes se muestra en la Figura 2 y un ejemplo del patrón de difracción de rayos X se muestra en la figura 4.

5 El disolvente orgánico residual (acetona) en los cristales de forma I resultantes se midió mediante un cromatógrafo de gas por capilares (procedimiento Headspace). Como resultado las mediciones se llevaron a cabo para 4 lotes y las cantidades de disolvente orgánico residual (acetona) fueron 1660 ± 150 , 1430 ± 253 , 1621 ± 70 y 1336 ± 144 ppm.

Ejemplo 1

Procedimiento para la producción de cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilhidantoína

10 A 105 kg de los cristales de forma I de 5-hidroxi-1-metilhidantoína obtenidos en el Ejemplo de Referencia 1 se añadió aproximadamente la mitad del volumen (50 litros) de agua y el contenido se disolvió calentando a aproximadamente 55 °C. Después de filtrar la materia soluble, la solución se enfrió para recristalizar, tras lo cual se obtuvieron 63,6 kg de cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilhidantoína. El espectro de absorción de infrarrojos de los cristales de forma II resultante se midió mediante el procedimiento del disco de bromuro de potasio y, como se
15 ha mencionado anteriormente, se observó el espectro de absorción de infrarrojos que tiene picos cerca de 3406 cm^{-1} , cerca de 3138 cm^{-1} , cerca de 795 cm^{-1} y cerca de 727 cm^{-1} (Figura 1), que fueron diferentes de los de los cristales de forma I. Como resultado del análisis mediante el procedimiento de difracción de polvo de rayos X, los picos de ángulo de difracción 2θ de los cristales de forma II se observaron cerca de 15,2, 16,0, 18,0, 21,9, 23,7, 25,4, 29,2 y $36,0^\circ$ (Figura 3).

20 Cuando el disolvente orgánico residual usado durante el procedimiento de purificación, tal como acetona, en los cristales de forma II resultantes se midió mediante cromatografía de gases capilares (procedimiento de inyección directa), no era mayor que el límite de detección de 1 ppm.

Ejemplo 2

25 Procedimiento para la producción de cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilhidantoína usando 1-metilhidantoína bromada

1) Bromación de 1-metilhidantoína

A 920 litros de acetato de etilo se añadió 1-metilhidantoína (230 kg), se introdujeron 329 kg de bromo durante 10 horas con calentamiento, la temperatura de la solución de la reacción se mantuvo a 65-80 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 horas. Después de confirmar la desaparición de 1-metilhidantoína por medio de HPLC, el disolvente se evaporó al vacío hasta que el volumen restante se convirtió en aproximadamente 460 litros.
30 Al residuo se añadieron 460 litros de tolueno y la mezcla se concentró de nuevo al vacío hasta que el volumen restante se convirtió en aproximadamente 460 litros. Dicha operación se realizó dos veces azeotrópicamente para eliminar el agua residual, se añadieron 230 litros de tolueno y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 12 horas. La 1-metilhidantoína bromada precipitada se extrajo mediante filtración, dando 374 kg de cristales
35 húmedos.

Punto de fusión: 133 ~ 136 °C

RMN ^1H (acetona- d_6) δ : 2,93 (s, 1H), 6,39 (s, 1H).

2) Síntesis de cristales brutos de 5-hidroxi-1-metilhidantoína usando óxido de propileno como secuestrante de bromuro de hidrógeno

40 Los cristales húmedos (374 kg) de 1-metilhidantoína bromada se disolvieron en 390 litros de agua purificada y 141 kg de óxido de propileno se introdujeron en ellos durante 2 horas al tiempo que la temperatura de la solución de reacción se mantenía a 20 °C o menor. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, tras confirmación de la desaparición de la 1-metilhidantoína bromada por medio de HPLC, el disolvente se evaporó al vacío. A los cristales precipitados se añadió acetona (880 litros), la mezcla se calentó para disolver, el disolvente se
45 evaporó al vacío hasta que el volumen restante fue de aproximadamente 450 litros y los cristales precipitados se extrajeron mediante filtración tras su enfriamiento. El secado al vacío se realizó a 40 °C y se repitió de nuevo una operación de recristalización en acetona, dando 180 kg de cristales brutos de 5-hidroxi-1-metilhidantoína.

3) Producción de cristales forma II de 5-hidroxi-1-metilhidantoína

50 Los cristales brutos (180 kg) de 5-hidroxi-1-metilhidantoína se disolvieron en 84 litros de agua pura con calentamiento, la materia insoluble se extrajo por filtración y el filtrado se agitó con enfriamiento en salmuera. En

ese momento, la cristalización se puede acelerar añadiendo semillas de cristales de forma II purificados. Los cristales precipitados separados se filtraron y se secaron al vacío a 40 °C, dando 100 kg de cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilhidantoína. El espectro de absorción de infrarrojos y los patrones de difracción de rayos C de los cristales de forma II resultantes de 5-hidroxi-1-metilhidantoína fueron idénticos a los del Ejemplo 1 y se confirmó que era la misma forma cristalina. Cuando el disolvente orgánico residual usado durante la etapa de purificación en los cristales de forma II resultantes se midió mediante cromatografía de gases capilares (procedimiento de inyección directa), era un límite de detección 1 ppm o menor, igual que en el caso del Ejemplo 1.

Punto de fusión: 136 °C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: δ 2,74 (s, 3H), 74,97 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 10,73 (s, 1H).

10 Ejemplo de referencia 2

Producción de 5-hidroxi-1-metilhidantoína usando óxido de 1,2-butileno o glicidol como secuestrante de bromuro de hidrógeno

(1) Después de disolver 4,83 g de 1-metilhidantoína bromada obtenidos del mismo modo que en el 1) del Ejemplo 2 se disolvieron en 5 ml de agua destilada enfriada con hielo se introdujeron 2,6 ml de óxido de 1,2-butileno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, tras confirmación de la desaparición de la 1-metilhidantoína bromada por medio de HPLC, el disolvente e evaporó al vacío. Tras repetir la operación de añadir acetato de etilo al residuo y evaporarlo al vacío tres veces se añadió acetato de etilo a los cristales precipitados, seguido de maduración durante 1 hora. Los cristales se extrajeron mediante filtración y se secaron al vacío a 40 °C, dando 2,62 g (rendimiento: 81 %) de cristales brutos de 5-hidroxi-1-metilhidantoína.

(2) Después de disolver 4,83 g de 1-metilhidantoína bromada obtenidos del mismo modo que en el 1) del Ejemplo 2 se disolvieron en 5 ml de agua destilada enfriada con hielo se introdujeron 2,0 ml de glicidol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, tras confirmación de la desaparición de la 1-metilhidantoína bromada por medio de HPLC, el disolvente e evaporó al vacío. Tras repetir la operación de añadir acetato de etilo al residuo y evaporarlo al vacío tres veces se añadió acetato de etilo/éter dietílico (1:1) a los cristales precipitados, seguido de maduración durante 1 hora. Los cristales se extrajeron mediante filtración y se secaron al vacío a 40 °C, dando 2,51 g (rendimiento: 77%) de cristales brutos de 5-hidroxi-1-metilhidantoína.

Ejemplo 3

Medición de la densidad aparente

Cada 40 g de los cristales de forma I producidos en el Ejemplo de Referencia 1 y los cristales de forma II producidos en el Ejemplo 2 se introdujeron en un cilindro graduado para medir el volumen, de modo que se calculó la densidad aparente. Tras ello, cada cilindro graduado se golpeó ligeramente con la mano en las mismas condiciones hasta que el volumen del polvo seco no se modificó de modo que los cristales quedaran fuertemente empaquetados. Se midió el volumen después de empaquetamiento fuerte y se calculó la densidad aparente. Un ejemplo del resultado se muestra en la tabla 1.

Tabla 1

Muestra	Densidad aparente antes del envasado fuerte (g/ml)	Densidad aparente después del envasado empaquetamiento (g/ml)
Cristales de forma I	0,35	0,46
Cristales de forma II	0,54	0,64

Aplicabilidad industrial

Como es evidente a partir del resultado anterior, el disolvente orgánico usado en la etapa de purificación permanece considerablemente en los cristales de forma I, mientras que en los cristales de forma II obtenidos mediante recristalización en agua, el residuo del disolvente orgánico no es mayor que el límite de detección (1 ppm) y, por tanto, los cristales de forma II de la presente invención son una forma de cristal en la que no hay sustancialmente ningún residuo de disolvente orgánico. Como ya se ha mencionado, se prefiere para los compuestos usados como fármacos que los disolventes residuales tóxicos sean los menos posibles. Especialmente en pacientes que sufren insuficiencia renal, los productos residuales y las sustancias tóxicas no se excretan sino que se acumulan en el cuerpo debido a la alteración de las funciones renales y, por tanto, el disolvente residual tóxico o similar tiene que

5 ser lo menos posible en los fármacos anti-insuficiencia renal. No obstante, como se ha mencionado anteriormente, cuando la 5-hidroxi-1-metilhidantoína se recristaliza en un disolvente orgánico como acetona o acetato de etilo queda una cantidad considerable de disolvente para recristalización y, por tanto, no se prefiere como material de volumen para fármacos, en particular para fármacos para insuficiencia renal, de los que se exige que sean muy seguros. De acuerdo con esto ha habido una demanda para obtener un producto puro que no contenga sustancialmente disolvente residual y en los cristales de forma II de la presente invención tiene una característica deseable que satisface la memoria.

10 Además, en los cristales de forma II de la presente invención, la densidad aparente es superior que la de los cristales de forma I y el volumen para el mismo peso es pequeño, de modo que ahora es posible fabricar comprimidos pequeños y proporcionar los comprimidos que son administrados fácilmente a los pacientes. La ventaja de la densidad aparente alta es también ventajosa en términos de almacenamiento y manipulación cuando la producción se realiza a escala industrial. Además, se ha descubierto, tras varias manipulaciones de cristales de forma II y de forma I que la adhesión sobre la superficie sólida, por una pared de cristal, es menor en los cristales de forma II que en los cristales de forma I. De acuerdo con esto, en el caso de los cristales de forma II, la pérdida durante la fabricación se puede reducir y también se puede reducir tareas tales como limpieza y comprobación de la eliminación de cosas adheridas a los dispositivos y aparatos de fabricación.

15 Como tal, en lo nuevos cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilhidantoína obtenidos mediante recristalización en agua, no hay sustancialmente ningún residuo de disolvente orgánico y, además, tiene características preferidas en la fabricación, tal como estabilidad suficiente, alta densidad aparente, que es ventajosa para la producción de preparaciones farmacéuticas y adhesión baja, de modo que es muy útil como material para fármacos, tales como un fármaco para insuficiencia renal en los que se exige una seguridad elevada.

25

REIVINDICACIONES

- 1.- Cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilimidazolidin-2,4-diona que tienen un patrón de difracción de rayos X que muestra los picos principales de los ángulos de difracción 2θ en $15,2 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $23,7 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$ y $29,9 \pm 0,2^\circ$, cuando se miden mediante el procedimiento de difracción de polvo de rayos X.
- 5 2.- Los cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilimidazolidin-2,4-diona de acuerdo con la reivindicación 1, que tienen un patrón de difracción de rayos X que muestra además picos principales de los ángulos de difracción 2θ en $16,0 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$, $29,2 \pm 0,2$ y $36,0 \pm 0,2^\circ$, cuando se miden mediante el procedimiento de difracción de polvo de rayos X.
- 10 3.- Los cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilimidazolidin-2,4-diona de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que contienen no más de 1 ppm del disolvente orgánico residual.
- 4.- Un fármaco para insuficiencia renal que contiene cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilimidazolidin-2,4-diona de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, como ingrediente eficaz.
- 5.- Un procedimiento de producción de los cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilimidazolidin-2,4-diona **que se caracteriza** por usar agua como disolvente para la recristalización.
- 15 6.- El procedimiento de producción de acuerdo la reivindicación 5, en el que la recristalización se lleva a cabo usando la mitad de agua (proporción en peso) que la cantidad de 5-hidroxi-1-metilimidazolidin-2,4-diona.
- 7.- Preparación farmacéutica que comprende los cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilimidazolidin-2,4-diona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo o diluyente farmacéutico adecuado.
- 20 8.- Uso de cristales de forma II de 5-hidroxi-1-metilimidazolidin-2,4-diona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la insuficiencia renal.

Figura 1

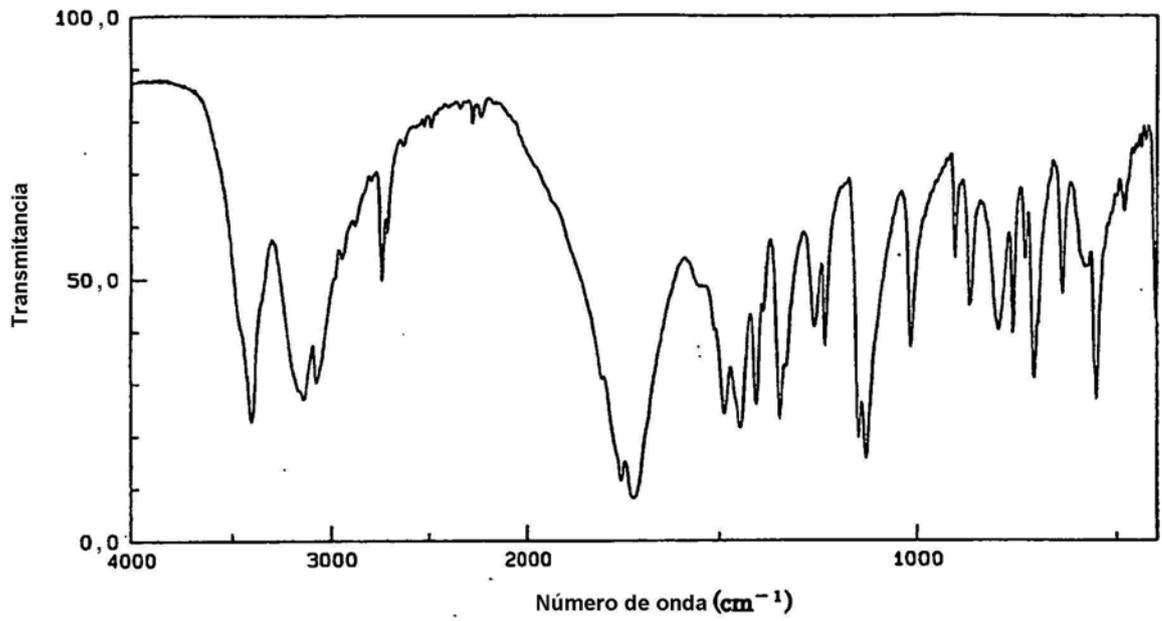


Figura 2

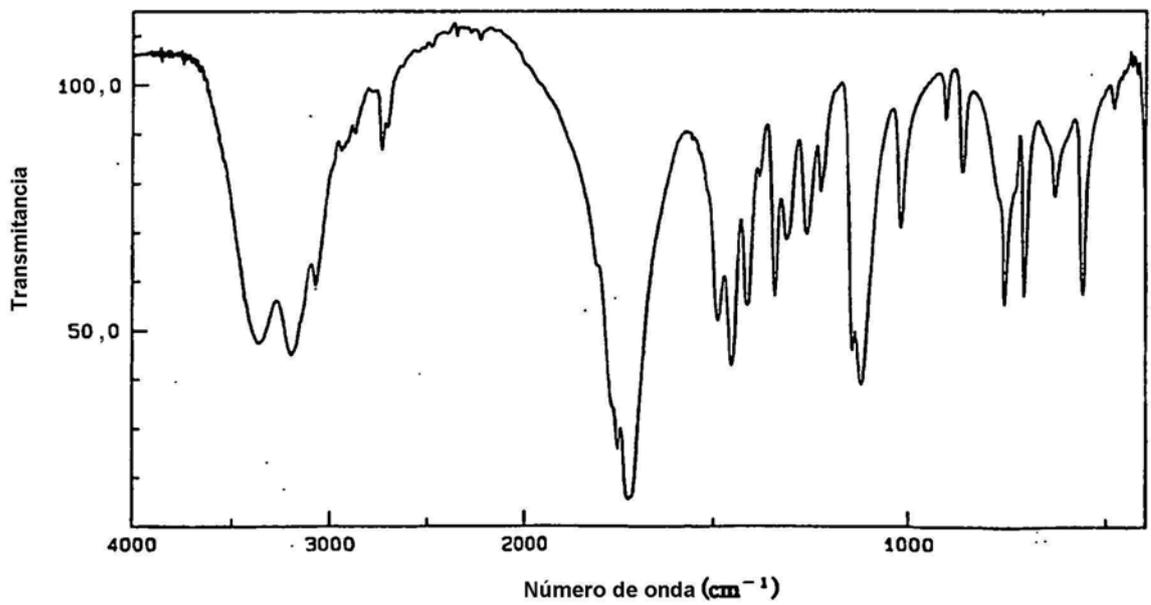


Figura 3

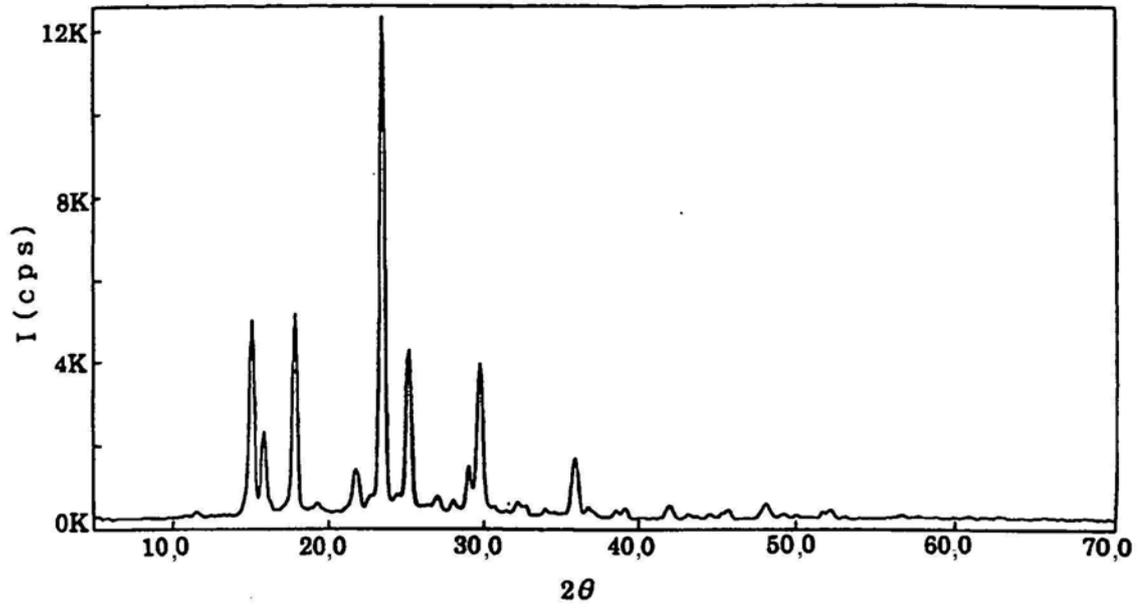


Figura 4

