

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 630**

51 Int. Cl.:
C07D 317/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09150741 .8**
96 Fecha de presentación: **16.01.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2090574**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.08.2009**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE PARTÍCULAS DE ESTIRIPENTOL CON UNA GRANULOMETRÍA DEFINIDA.**

30 Prioridad:
23.01.2008 FR 0850413

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.02.2012

73 Titular/es:
**BIOCODEX
7, AVENUE GALLIENI
94250 GENTILLY, FR**

72 Inventor/es:
**Hublot, Bernard;
Berthon-Cedille, Laurence;
Leguern, Marie-Emmanuelle y
Renaud, Gilles**

74 Agente: **Pons Ariño, Ángel**

ES 2 373 630 T3

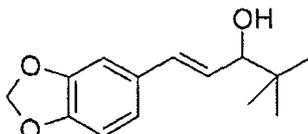
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 partículas de estiripentol con una granulometría definida

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de partículas de estiripentol con una granulometría definida.

El estiripentol (STP), también llamado 4-dimetil-1-[(3,4-metilendioxi)fenil]-1-penten-3-ol, es el compuesto con la fórmula:



10 El estiripentol pertenece a la familia de los alcoholes α -etilénicos que actúan sobre el sistema nervioso central. Este compuesto es capaz de tratar las enfermedades del sistema nervioso central y se utiliza especialmente como medicamento (llamado Diacomit®) por su efecto antiepiléptico, por ejemplo, en pacientes que sufren epilepsia mioclónica grave de la infancia.

15 Diacomit® se presenta en forma de cápsulas de gelatina que contienen 250 mg o 500 mg de estiripentol o en forma de gránulos para suspensión bebible en un sobre de 250 y 500 mg. La granulometría del estiripentol contenido en estas formulaciones es tal que el diámetro del 50% (en número) de las partículas (denominado en lo sucesivo d_{50}) es menor o igual a 100 μm , particularmente está comprendido entre 50 y 85 μm , y el diámetro del 90% (en número) de las partículas (denominado en lo sucesivo d_{90}) es inferior o igual a 300 μm , particularmente es inferior o igual a 250 μm .

25 Estas partículas pueden ser obtenidas de acuerdo con los procedimientos convencionales de molienda y cribado con el fin de producir la granulometría definido. Sin embargo, la molienda plantea problemas porque, debido a su punto de fusión relativamente bajo ($T_f = 75\text{ }^\circ\text{C}$.), el estiripentol tiene tendencia a derretirse en el transcurso del procedimiento, lo que provoca que las partículas se peguen entre sí y, por consiguiente, en importantes pérdidas de producto.

30 La patente FR 2 253 504 describe la cristalización de estiripentol en etanol. Sin embargo, no incluye ninguna indicación en cuanto a la granulometría del producto obtenido. Además, dado que el estiripentol es muy soluble en etanol a temperatura ambiente, este procedimiento de cristalización es difícil de trasladar a escala industrial.

35 Ahora se ha descubierto un procedimiento que permite preparar partículas de estiripentol que presenten la granulometría deseada, con buenos rendimientos, y que puede llevarse a cabo a escala industrial. Para ser más precisos, se ha demostrado que, al efectuar la recristalización de estiripentol en un disolvente aromático, es posible obtener directamente la granulometría deseada, sin necesidad de etapas posteriores de molienda y/o cribado. Además, este procedimiento permite obtener un producto de alta pureza.

40 Por lo tanto, de acuerdo con un primer aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de partículas de estiripentol, que comprende:

- i) la disolución del estiripentol en un disolvente aromático;
- ii) la cristalización del estiripentol en dicho disolvente;
- iii) la recuperación de las partículas de estiripentol obtenidas.

45 De manera ventajosa, las partículas de estiripentol obtenidas poseen la granulometría deseada, es decir, una granulometría en la que:

- d_{50} es inferior o igual a 100 μm , particularmente está comprendido entre 50 y 85 μm , y
- 50 - d_{90} es inferior o igual a 300 μm , particularmente es inferior o igual a 250 μm .

Esta granulometría se mide en condiciones húmedas. A modo de ejemplo, se puede medir por medio de un aparato Malvern Mastersizer 2000 SM equipado con una celda de medición Hydro 2000 SM, sobre una muestra de 100 mg de estiripentol en suspensión en 30 ml de agua en presencia de un tensioactivo.

Preferentemente, el disolvente aromático se elige entre meta-, para- u ortoxileno, diclorobenceno, tolueno o una mezcla de los mismos, siendo muy particularmente preferido el tolueno.

- 5 Si bien la concentración de estiripentol en la etapa i) no representa un factor crítico de la cristalización, es preferible operar en presencia de una concentración de estiripentol cercana a la concentración de saturación en el disolvente considerado.

10 Preferentemente, en la etapa i), la concentración de estiripentol en el disolvente aromático está comprendida entre 1 y 2 kg/l (es decir, una concentración comprendida entre 4 y 9 mol/l), más preferentemente de aproximadamente 1 kg/l.

15 Por lo general, la etapa i) se lleva a cabo calentando el estiripentol a una temperatura comprendida entre 70 °C y 100 °C hasta su completa disolución, preferentemente en condiciones anhidras, y especialmente en una atmósfera inerte.

Con el fin de eliminar cualquier traza de color, se pueden agregar a la mezcla productos de tipo celita (o «clarcel») o carbón activo.

- 20 De acuerdo con una variante preferente, después de la disolución del estiripentol y antes de la etapa ii), cualquier posible traza de agua presente en la disolución se elimina por destilación azeotrópica, mientras se calienta la mezcla a reflujo. En efecto, en presencia de agua ligeramente ácida, el estiripentol puede dar lugar a productos indeseables que resultan, en particular, de las reacciones de condensación del estiripentol consigo mismo.

25 El procedimiento de cristalización del estiripentol en la etapa ii) puede acelerarse de acuerdo con técnicas conocidas por los expertos en la materia, es decir, el enfriamiento de la disolución, la evaporación de una parte del disolvente, la adición de un antisolvente o la adición a la disolución de cristales de estiripentol. Por lo general, la mezcla se mantiene en agitación durante todo el procedimiento de cristalización, con el fin de obtener una suspensión homogénea y una rápida renovación de las aguas madres alrededor de cada uno de los cristales en formación.

30 De acuerdo con una realización preferente, la cristalización del estiripentol se lleva a cabo por enfriamiento, por lo general a una velocidad de enfriamiento comprendida entre -0,4 y -1,5 °C/min, a una temperatura comprendida normalmente entre 0 y -10 °C. Generalmente, la mezcla se mantiene a esta temperatura durante un período comprendido entre aproximadamente 1 y 3 horas.

35 Preferentemente, la cristalización del estiripentol se lleva a cabo con agitación. La velocidad de agitación puede variar de acuerdo con el tamaño y la geometría del reactor, así como según el tipo de dispositivo de agitación. No obstante, cabe señalar que el tipo de dispositivo de agitación no tiene ninguna influencia sobre la granulometría del estiripentol obtenido. En general, la operación se lleva a cabo con una velocidad comprendida entre 75 y 125 rpm.

40 Por último, los cristales de estiripentol forman partículas que se pueden aislar en la etapa iii) mediante procedimientos convencionales, tales como la filtración o la centrifugación.

45 De acuerdo con una variante especialmente preferente, el procedimiento según la invención comprende también una segunda recristalización, preferentemente en el mismo disolvente aromático que la primera recristalización. Para ser más precisos, el procedimiento también comprende una etapa iv), posterior a la etapa iii), que consiste en repetir las etapas i) a iii) a partir de las partículas de estiripentol recuperadas en la etapa iii).

50 De forma ventajosa, esta doble recristalización permite mejorar la reproducibilidad del procedimiento y la pureza del producto, y obtener un polvo homogéneo e incoloro. Por otra parte, cuando, de acuerdo con una realización preferida, la recristalización se lleva a cabo en tolueno, la cantidad de tolueno residual es inferior a 500 ppm, es decir, muy notablemente inferior al contenido de 890 ppm reflejado en la norma ICH Q3C (Conferencia Internacional de Armonización).

55 Preferentemente, las partículas de estiripentol recuperadas, especialmente después de la segunda recristalización, se lavan con dicho disolvente aromático y luego se secan al vacío a una temperatura suficientemente alta para eliminar las trazas de disolvente residual.

EJEMPLOS**Ejemplo 1: preparación de (±)-(E)-4,4-dimetil-1-[(3,4-metilendioxi)fenil]-1-penten-3-ol o estiripentol**

5 Se preparó estiripentol a partir de (metilendioxi-3,4-fenil)-1-dimetil-4,4-penten-1-on-3 (n.º de código D305) preparado de acuerdo con la patente FR 2 173 691.

10 Se introdujeron en un reactor cuatro volúmenes de metanol por masa de la cetona D305. Seguidamente, se añadió una disolución acuosa de borohidruro de potasio preparada a partir de borohidruro de potasio (0,12 kg por kg de cetona), agua (0,845 litros por kg de cetona) e hidróxido de sodio 2 N (0,00235 litros por kg de cetona). La mezcla se mantuvo a una temperatura de 20 °C - 25 °C, con agitación y en atmósfera de nitrógeno.

15 La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con 5 litros de agua por kg de cetona de partida. El pH se ajustó posteriormente a un valor comprendido entre 8,5 y 9 con ácido clorhídrico. Seguidamente, el producto formado se secó por centrifugación y se lavó abundantemente. El producto se secó en una estufa ventilada a 60 °C durante 24 horas.

Primera recristalización:

20 A continuación, el producto obtenido se diluyó en tolueno en una proporción de 1 litro de tolueno por kg de producto seco. Seguidamente, la mezcla se calentó hasta una temperatura de 80 °C - 90 °C hasta la disolución completa del estiripentol. Después se añadieron 2 kg de clarcel y 3 kg de carbón activo. La mezcla se calentó a 110 °C en reflujo, y se eliminó cualquier traza de agua residual presente en el producto mediante destilación azeotrópica. La mezcla se filtró y, seguidamente, se enfrió a una temperatura de -5 °C durante una hora. La mezcla se secó por centrifugación

25 Segunda recristalización:

30 El estiripentol obtenido al final de esta primera recristalización se disolvió en una cantidad equivalente de tolueno al que se utilizó en la primera purificación. La mezcla se calentó a 110 °C en reflujo y se filtró para eliminar cualquier impureza sólida. A continuación, la mezcla se enfrió a -5 °C lo más rápidamente posible, con agitación intensa (100 rpm) y se mantuvo a esta temperatura durante una hora. Después de ello, el producto se secó por centrifugación y se lavó con unos 50 litros de tolueno.

Secado del producto:

35 El producto se secó al vacío a 40 °C durante 24 horas (hasta obtener una masa constante). Con el fin de homogeneizar los lotes y evitar la posible presencia de agregados que se pueden formar durante la operación de secado, el producto se puede pasar a través de un tamiz con una malla de 1,5 mm. El producto se puede secar de nuevo al vacío en un horno a 50 °C durante 24 horas. El producto se puede cribar en un tamiz con una malla de 630 µm y mezclarse.

Rendimiento medio: 85%

Punto de fusión: 75 °C.

45 Diámetro medio (d_{50}): entre 50 y 85 µm.

Diámetro del 90% de las partículas (d_{90}) ≤ 250 µm.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de partículas de estiripentol **que poseen una granulometría en la que:**

- 5 - **el diámetro d_{50} está comprendido entre 50 y 85 μm , y**
- **el diámetro d_{90} es inferior o igual a 300 μm ,**

en donde dicho procedimiento comprende:

- 10 i) la disolución del estiripentol en un disolvente aromático;
ii) la cristalización del estiripentol en dicho disolvente,
iii) la recuperación de las partículas de estiripentol obtenidas.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente aromático se elige entre meta-, para- u ortoxileno,
15 diclorobenceno, tolueno o una mezcla de los mismos.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el disolvente aromático es tolueno.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que en la etapa i) la concentración de
20 estiripentol en el disolvente aromático se encuentra comprendida entre 1 y 2 kg/L.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la disolución del estiripentol en el disolvente aromático se lleva a cabo calentando la mezcla a una temperatura comprendida entre 70 °C y 100 °C.

25 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que después de la disolución del estiripentol y antes de la etapa ii), cualquier posible traza de agua presente en la disolución se elimina por destilación azeotrópica.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la cristalización del estiripentol se realiza por enfriamiento.

30 8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la velocidad de enfriamiento está comprendida entre -0,4 y -1,5 °C/min.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la cristalización del estiripentol se realiza
35 con agitación.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la velocidad de agitación está comprendida entre 75 y 125 rpm.

40 11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que además comprende una repetición de las etapas i) a iii) a partir de las partículas de estiripentol obtenidas en la etapa iii).

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que las partículas de estiripentol recuperadas se lavan con dicho disolvente aromático.