

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 463 418**

51 Int. Cl.:

C07C 213/08 (2006.01)

C07C 227/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2012** **E 12706691 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014** **EP 2598475**

54 Título: **Procedimiento de síntesis de sal de colina de diclofenaco**

30 Prioridad:

13.07.2011 IT MI20111302

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.05.2014

73 Titular/es:

FARMAKA S.R.L. (100.0%)
Via Petrarca, 22
I-20123 Milano, IT

72 Inventor/es:

DI SCHIENA, MICHELE GIUSEPPE

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

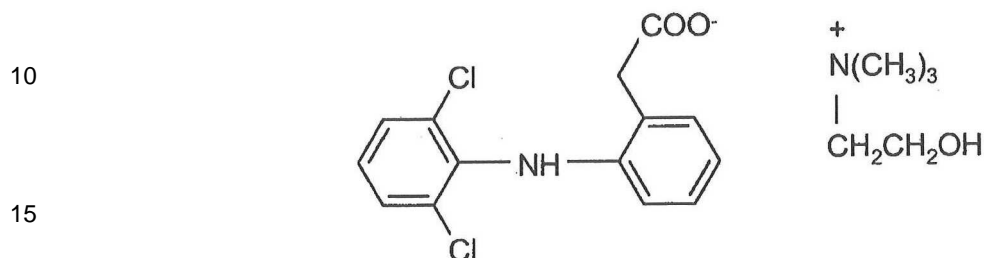
ES 2 463 418 T3

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 de síntesis de sal de colina de diclofenaco

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis de sal de colina de diclofenaco, es decir, [o-(2,6-dicloroanilino)fenil]acetato de (2-hidroxietyl)trimetilamonio, de fórmula (I).



(Fórmula I)

20 La patente EP0521393 a nombre del solicitante se refiere a la sal de colina de diclofenaco, indicada a continuación con el nombre de colina de diclofenaco, y a un procedimiento de preparación de la misma. El procedimiento descrito en dicha patente comprende la reacción de diclofenaco e hidróxido de colina, en agua o en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol. También se da a conocer la reacción de dichos reactivos en agua en condiciones de exceso molar de diclofenaco, y la purificación posterior del producto de colina de diclofenaco por recristalización en acetona.

25

Un primer inconveniente de dicho procedimiento conocido consiste en que es necesaria una recristalización del producto obtenido, ya que contiene grandes cantidades de impurezas derivadas del hidróxido de colina reactivo.

30 Un segundo inconveniente de dicho procedimiento conocido consiste en que dicho reactivo requiere precauciones especiales durante el transporte, almacenamiento y manipulación, por ejemplo, la utilización de recipientes estancos, guantes y máscaras para la protección de la piel, de los ojos y del sistema respiratorio, habitaciones con ventilación adecuada y extracción de los vapores de amoníaco que se derivan del reactivo.

35 La necesidad de la recristalización y las precauciones mencionadas anteriormente tiene un efecto negativo en el tiempo total de preparación y costes de la colina de diclofenaco.

Además, incluso si se mantiene en un recipiente estanco, el hidróxido de colina experimenta procesos de degradación y carbonatación que reducen su capacidad de sal en poco tiempo, lo que reduce aún más la pureza del producto final obtenido.

40

También, debido a la presencia de impurezas de amoníaco en el reactivo, el procedimiento descrito en la patente mencionada anteriormente se lleva a cabo preferentemente con un exceso de diclofenaco, lo que provoca un aumento de los costes de preparación de la sal.

45

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención dar a conocer un procedimiento que no tiene dichas desventajas. Dicho objetivo se consigue con un procedimiento, cuyas características principales se describen en la primera reivindicación, y una solución cuyas características principales se mencionan en la reivindicación 9. Otras características del procedimiento, según la presente invención, se mencionan en las reivindicaciones restantes.

50

El procedimiento, según la presente invención, proporciona ventajosamente el producto deseado, colina de diclofenaco, con alta pureza y con un rendimiento cuantitativo. La pureza muy alta del producto obtenido mediante el procedimiento, según la presente invención, da como resultado la posibilidad de evitar etapas de purificación adicionales, que son necesarias en el procedimiento según la técnica anterior.

55

Además, el procedimiento según la presente invención permite la obtención de una solución en etanol del producto deseado que, al no tener impurezas, se puede utilizar directamente para la preparación de composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, dicha solución de etanol se puede utilizar directamente para la preparación de cápsulas blandas o cápsulas duras para administración oral, dado que el etanol no influye en la estabilidad del material del que están hechas las cápsulas y ayuda a la absorción del producto farmacéutico.

60

La colina de diclofenaco obtenida con el procedimiento, según la presente invención, se puede aislar en forma sólida, por ejemplo por evaporación del etanol que puede ser recuperado fácilmente y reutilizado en un ciclo de producción posterior, con una ventaja económica notable.

65

El procedimiento de preparación de [o-(2,6-dicloroanilino)fenil]acetato de (2-hidroxietyl)trimetilamonio, según la

presente invención, comprende una etapa de reacción entre el ácido [o-(2,6-dicloroanilino)fenil]acético, cloruro de (2-hidroxietyl)trimetilamonio y un hidróxido de un metal seleccionado del grupo que comprende metales alcalinos y alcalinotérreos, en un disolvente de reacción. Preferentemente, dicha reacción se lleva a cabo mediante la utilización de cantidades equimolares de ácido [o-(2,6-dicloroanilino)fenil]acético, cloruro de (2-hidroxietyl)trimetilamonio e hidróxido de metal. De esta manera, no es necesario purificar el producto del exceso de materiales de partida sin reaccionar.

Como disolvente de reacción se utiliza etanol, ya que mediante la utilización de dicho disolvente de reacción, pueden eliminarse los subproductos de la reacción simplemente mediante la filtración de la mezcla de reacción. De hecho, en el procedimiento, según una realización preferente de la presente invención, dicha reacción entre ácido [o-(2,6-dicloroanilino)fenil]acético, cloruro de (2-hidroxietyl)trimetilamonio y el hidróxido de metal es seguida por una etapa de filtración con el fin de eliminar los productos de reacción que no son solubles en los disolventes de reacción, tales como por ejemplo cloruro de sodio.

Dicha filtración proporciona de forma ventajosa una solución muy pura que comprende [o-(2,6-dicloroanilino)fenil]acetato de (2-hidroxietyl)trimetilamonio en etanol, que puede ser utilizado directamente para la preparación de composiciones farmacéuticas, tales como para el llenado de cápsulas blandas o duras para administración oral.

Además, se ha descubierto que el etanol como disolvente en el procedimiento, según la presente invención, permite obtener el producto final con excelentes rendimientos y aislar [o-(2,6-dicloroanilino)fenil]acetato de (2-hidroxietyl)trimetilamonio de alta pureza. Preferentemente, se utiliza etanol que tiene una pureza del 95% en volumen o superior.

Se utilizan ventajosamente reactivos de calidad farmacéutica en el procedimiento, según la presente invención. El cloruro de (2-hidroxietyl)trimetilamonio que se utiliza generalmente tiene una pureza del 98% o superior en base anhidra.

También dicho ácido [o-(2,6-dicloroanilino)fenil]acético utilizado en el procedimiento, según la presente invención, tiene una pureza del 99% o superior en base anhidra.

Se utiliza preferentemente hidróxido de sodio o de potasio como hidróxido de metal en el procedimiento, según la presente invención.

El procedimiento, según la presente invención, se lleva a cabo a una temperatura entre 10°C y 40°C. Preferentemente, dicha etapa de reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 15°C y 25°C.

Otras ventajas y características, según la presente invención, se pondrán de manifiesto para los expertos en la materia a partir de la descripción de los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

Se disolvieron 4 g (0,1 mol) de hidróxido de sodio, 13,96 g (0,1 mol) de cloruro de (2-hidroxietyl)trimetilamonio y 29,61 g (0,1 mol) de ácido [o-(2,6-dicloroanilino)fenil]acético en 170 ml de etanol al 95%, a una temperatura entre 18°C y 20°C con agitación.

A continuación, la mezcla se filtró y el sólido cristalino separado se lavó en porciones con etanol al 95%, a fin de obtener un volumen total de solución filtrada de 200 ml.

La solución se mantuvo bajo agitación durante aproximadamente 3 horas, a fin de asegurarse de que se había completado la reacción de salificación.

La solución transparente se utilizó directamente tal como se describe en los ejemplos 3 y 4.

Ejemplo 2

La solución obtenida en el ejemplo 1 se secó mediante la eliminación del disolvente etanol por evaporación a presión reducida. Se obtuvieron 38 g de [o-(2,6-dicloroanilino)fenil]acetato de (2-hidroxietyl)trimetilamonio como un sólido cristalino blanco. P.f. 178,8-179,7 (DSC). La espectroscopia por RMN confirmó la estructura mencionada anteriormente.

Ejemplo 3

La solución obtenida en el ejemplo 1 se dispensó en cápsulas duras proporcionadas por Ely Lilly. Cada cápsula contenía 50 mg de [o-(2,6-dicloroanilino)fenil]acetato de (2-hidroxietyl)trimetilamonio y aproximadamente 0,34 ml de etanol.

Ejemplo 4

- 5 La solución obtenida en el ejemplo 1 se dispensó en cápsulas blandas proporcionadas por Gelfipharma International (Lodi-Italia). Cada cápsula contenía 50 mg de [o-(2,6-dicloroanilino)fenil]acetato de (2-hidroxiethyl)trimetilamonio, 0,34 ml de etanol y 10 mg de lecitina de soja.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento de preparación de [o-(2,6-dicloroanilino)fenil]acetato de (2-hidroxietil)trimetilamonio, **caracterizado porque** comprende una etapa de reacción de ácido [o-(2,6-dicloroanilino)fenil]acético, cloruro de (2-hidroxietil)trimetilamonio y un hidróxido de metal seleccionado del grupo que comprende hidróxidos de metal alcalino y alcalinotérreos, en el que se utiliza etanol como disolvente de la reacción.
- 10 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, **caracterizado porque** se utilizan cantidades equimolares de ácido [o-(2,6-dicloroanilino)fenil]acético, cloruro de (2-hidroxietil)trimetilamonio e hidróxido de metal en dicha etapa de reacción.
- 15 3. Procedimiento, según la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho cloruro de (2-hidroxietil)trimetilamonio tiene una pureza, como mínimo, del 98% en base anhidra.
- 20 4. Procedimiento, según la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho etanol tiene una pureza, como mínimo, del 95%.
- 25 5. Procedimiento, según la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho ácido [o-(2,6-dicloroanilino)fenil]acético tiene una pureza, como mínimo, del 99% en base anhidra.
- 30 6. Procedimiento, según la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho hidróxido de metal es hidróxido de sodio o de potasio.
7. Procedimiento, según la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicha etapa de reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 10°C y 40°C, preferentemente entre 15°C y 25°C.
8. Procedimiento, según la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicha etapa de reacción es seguida por una etapa de filtración con el fin de eliminar los productos de reacción que son insolubles en el disolvente.