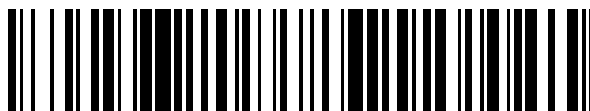


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 036**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/08** (2006.01)

**C07B 63/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2008 E 08701787 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2118096**

54 Título: **Procedimiento de purificación que comprende disolver un compuesto orgánico en agua carbonatada y liofilizar**

30 Prioridad:

**17.01.2007 GB 0700878**

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

**16.04.2015**

73 Titular/es:

**TEXCONTOR ETABLISSEMENT (100.0%)  
HEILIGKREUZ 40 POSTFACH 39  
9490 VADUZ, LI**

72 Inventor/es:

**FABBRI, OLIVER, JEAN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 534 036 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 purificación que comprende disolver un compuesto orgánico en agua carbonatada y liofilizar

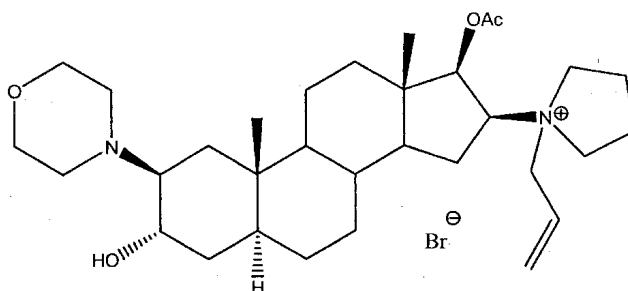
Esta invención se refiere a un procedimiento para la purificación de compuestos químicos orgánicos, especialmente ciertos agentes de bloqueo neuromuscular, en particular bromuro de rocuronio, liofilizando el compuesto en una disolución acuosa carbonatada.

Los agentes de bloqueo neuromuscular son fármacos de relajación muscular que poseen actividad paralizante muscular. Se sabe que estos agentes interrumpen la transmisión de impulsos nerviosos en la unión neuromuscularesquelética y provocan que cese la contracción musculoesquelética.

Los agentes de bloqueo neuromuscular se usan rutinariamente en anestesia, por ejemplo, para permitir la intubación endotraqueal y para facilitar la ventilación mecánica, por ejemplo, relajación de las cuerdas vocales, músculos de la mandíbula, etc., para facilitar la cirugía, por ejemplo, proporcionando relajación muscular generalizada para permitir el acceso quirúrgico a cavidades corporales, en particular el abdomen y tórax, sin impedimento por el movimiento muscular voluntario o reflejo. Los agentes también previenen los movimientos musculares violentos asociados al tratamiento de terapia electroconvulsiva y cirugía en condiciones convulsivas. Típicamente, la administración se realiza intravenosamente por inyección de una forma de dosificación apropiada.

La mayor parte de los agentes de bloqueo neuromuscular clínicamente usados son "no despolarizantes" y estos incluyen tubocurarina, atracurio, (cis)atracurio mivacurio, pancuronio, vecuronio, rapacuronio y rocuronio. Los agentes de bloqueo neuromuscular no despolarizantes compiten con acetilcolina para unirse a nAChRs muscular, pero a diferencia de los agentes de bloqueo neuromuscular despolarizantes, no activan el canal. En su lugar, los agentes de bloqueo neuromuscular no despolarizantes bloquean la activación del canal por acetilcolina y por consiguiente previenen la despolarización de la membrana celular, y, como resultado, el músculo se vuelve flácido.

El bromuro de 1-[(2.β.,3.α.,5.α.,16.β.,17.β.)-17-acetoxi-3-hidroxi-2-(4-morfolinil)-androstano-16-il]-1-(2-propenil)pirrolidinio, también conocido por el nombre bromuro de rocuronio, es un agente de bloqueo neuromuscular que tiene una cadena principal esteroidea como se muestra a continuación:



El bromuro de rocuronio, que actualmente se vende en América del Norte con el nombre comercial Zemuron.RTM, y en otras partes con el nombre comercial Esmeron.RTM, se ha usado en la práctica clínica desde 1994 como agente de bloqueo neuromuscular no despolarizante. Es conocido por su notablemente rápido aunque controlable comienzo, dependiendo de la dosis y duración intermedia. El bromuro de rocuronio está indicado para pacientes como auxiliar de la anestesia general, para facilitar tanto la secuencia rápida como la intubación traqueal rutinaria, y para proporcionar relajación musculoesquelética durante la cirugía o ventilación mecánica.

La técnica está repleta de diferentes síntesis de bromuro de rocuronio tales como el documento US 5808051. Sin embargo, aunque el bromuro de rocuronio es un compuesto simple de sintetizar, es un compuesto muy difícil de purificar. Los químicos orgánicos disponen de varias técnicas de purificación estándar para el aislamiento de materiales objetivo muy puros. La cromatografía se usa a menudo pero es generalmente poco práctica a gran escala y está asociada a muy bajos rendimientos de producto.

Quizás la técnica más comúnmente usada es la recrystalización en la que el material objetivo se cristaliza en una mezcla de disolvente y antidisolvente. El documento US 2006/0058276 describe un procedimiento para la preparación y purificación de bromuro de rocuronio en el que se emplea un procedimiento de recrystalización.

Aunque esta técnica es aplicable al bromuro de rocuronio, el compuesto tiende a formar solvatos con los disolventes empleados en la recrystalización. El químico farmacéutico sin embargo no quiere su bromuro de rocuronio en la forma de un solvato. Además, los niveles de disolvente residual son inaceptablemente altos. La recrystalización no es por lo tanto una técnica ideal para usar en este caso.

Otra técnica comúnmente usada para purificar un agente activo es la liofilización, sin embargo, cuando el bromuro

de rocuronio se disuelve en agua, se forma una disolución de pH básico y el compuesto es muy inestable en una disolución acuosa básica de modo que esta técnica no se puede usar. El documento US 2006/0058275 sugiere tamponar la disolución acuosa para prevenir la formación de un pH básico. El acetato de sodio es su tampón preferido. Desgraciadamente, sin embargo, cuando la disolución tamponada se liofiliza, el sólido resultante contiene cantidades inaceptables de tampón.

En una búsqueda de técnicas de purificación adicionales, el documento US 2006/0009485 sugiere la etapa radical de desalquilar el bromuro de rocuronio, purificar el producto desalquilado antes de convertirlo de nuevo en el bromuro alquilado. Este procedimiento es obviamente complejo, costoso y tedioso y por lo tanto queda una necesidad de idear otras técnicas de purificación para la obtención de bromuro de rocuronio en una forma muy pura, en particular, con bajos niveles de disolvente residual, que no conduce a altos niveles de tampón residual o a la formación de solvato o a implicar procedimientos complejos de manipulación de productos.

Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que el bromuro de rocuronio se puede preparar con niveles muy bajos de disolvente residual y sin contaminación de tampón y sin procedimientos complejos de desalquilación si el bromuro de rocuronio se disuelve en una disolución acuosa carbonatada y a continuación se liofiliza. Durante el procedimiento de liofilización, el dióxido de carbono se elimina dejando un compuesto activo muy puro en el que los niveles de disolvente son muy bajos. Aunque los inventores han ideado esta técnica para la eliminación de los disolventes residuales de bromuro de rocuronio, se apreciará que es generalmente aplicable al aislamiento de cualquier compuesto químico orgánico apropiado, en particular los que son inestables en disolución básica o los que son difíciles para purificar por otras técnicas tales como recristalización, por ejemplo, debido a la formación de solvato.

De este modo, vista desde un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para reducir o eliminar disolvente residual en un compuesto orgánico en bruto que contiene por lo menos un disolvente residual que comprende disolver dicho compuesto en agua carbonatada para formar una disolución y liofilizar dicha disolución.

Vista desde otro aspecto la invención proporciona el uso de agua carbonatada como disolvente para la liofilización de un agente de bloqueo neuromuscular.

La presente invención se refiere a un procedimiento para purificar un compuesto orgánico, en particular, un compuesto orgánico sintético tal como un compuesto farmacéutico. Durante la síntesis o aislamiento de un compuesto orgánico, es casi inevitable que el compuesto deseado se aisle junto con un disolvente o mezcla de disolventes. Aunque los procedimientos de preparación normales y las técnicas de purificación estándar subsiguientes a menudo retiran la mayor parte de trazas de disolvente, para ciertas aplicaciones, los niveles de disolvente residual deben ser extremadamente bajos y por consiguiente la pureza muy alta y algunos compuestos aislados después de estos procedimientos aún necesitan purificación adicional para reducir los niveles de disolvente. El procedimiento de la invención busca reducir o eliminar disolventes residuales de un material de partida de compuesto orgánico en bruto. Los disolventes pueden estar presentes en el material de partida en la forma de un solvato con el compuesto orgánico o presentes en su forma de disolvente natural.

De este modo, el término "purificación" tal como se usa aquí quiere decir la reducción o eliminación del(de los) disolvente(s) residual(es). Un compuesto orgánico en bruto es uno en el que por lo menos está presente un disolvente, en la forma de un solvato con el compuesto o en forma de disolvente mismo.

El compuesto que se purifica usando el procedimiento de la invención es uno que está en forma en bruto, por ejemplo, está en una forma aislada después de la reacción de preparación pero antes de que se lleven a cabo etapas de purificación convencional, por ejemplo, antes de la recristalización.

El procedimiento, sin embargo, es también apropiado para purificar aún más los compuestos, tales como bromuro de rocuronio, que pueden haber sido sometidos a recristalización u otras técnicas de purificación convencionales pero aún contienen niveles inaceptables de disolventes residuales, por ejemplo, en la forma de solvatos del compuesto orgánico que se está purificando.

Estará claro por lo tanto que el procedimiento actúa sobre un material de partida impuro, es decir, uno que contiene una cantidad de por lo menos un disolvente residual.

La cantidad de disolvente residual presente en el inicio del procedimiento de la invención puede variar en un amplio intervalo, y dependerá de la naturaleza del material de partida. Un material de partida de compuesto orgánico en bruto derivado directamente de un procedimiento de preparación es probable que contenga niveles más altos de disolvente que uno que se deriva de un procedimiento de recristalización. Lo que es crítico es que el procedimiento de la invención permita que ocurra una reducción en el nivel de disolvente presente.

El porcentaje de reducción puede ser por lo menos 10%, preferentemente por lo menos 50%, especialmente por lo menos 100%. Idealmente, el nivel de disolvente (en % en peso) después del procedimiento de la invención será menos de 1.000 ppm, preferentemente menos de 750 ppm, más preferentemente menos de 500 ppm, especialmente menos de 300 ppm.

La cantidad de disolvente en el material de partida de compuesto orgánico en bruto puede ser tan alta como 1% en peso, preferentemente tan alta como 5% en peso, más preferentemente tan alta como 10% en peso, especialmente tan alta como 15% en peso.

5 Los disolventes que pueden estar presentes y por consiguiente se pueden eliminar durante el procedimiento de la invención pueden ser cualquier disolvente orgánico usado convencionalmente en la técnica. Toda clase de disolventes orgánicos son conocidos en la técnica y se pueden eliminar mediante el procedimiento de la invención. Se requiere sin embargo, que se forme una disolución cuando el compuesto orgánico en bruto (que contiene el disolvente que se va a retirar) se disuelve en el agua carbonatada. La palabra "disolución" se usa aquí para especificar que después de la disolución se forma un sistema de una sola fase, es decir, no puede haber una fase orgánica presente.

10 Aunque es obvio que los disolventes solubles en agua tales como los alcoholes formarán el necesario sistema de una sola fase, también se apreciará por el experto que los disolventes poco solubles en agua también son capaces de formar una disolución acuosa de una fase como se requiere de la invención ya que la cantidad de disolvente a disolver es baja. Hay un exceso considerable de agua que permite que muchos disolventes formen el sistema de una fase deseado.

15 Cuando la cantidad de disolvente en el producto en bruto es típicamente menos que 15% en peso y, por ejemplo, el compuesto orgánico en bruto se podría disolver en 6 veces su peso de agua, la cantidad de disolvente puede ser del orden de 2,5 g/l de agua. Como es sólo esta pequeña cantidad de disolvente la que se necesita disolver para formar el sistema de una fase con el agua carbonatada, se pueden retirar muchos disolventes por el procedimiento de la invención. Un disolvente tal como diclorometano, que es inmisible con agua a muy alta concentración es miscible con agua en baja concentración de modo que todavía es capaz de formar un sistema de una fase.

20 De este modo, retirar nominalmente disolventes miscibles en agua puede requerir la adición de menos agua que para retirar un disolvente nominalmente moderadamente soluble en agua. La persona experta en la técnica puede, sin embargo, añadir suficiente agua para asegurar que se obtiene como resultado un sistema de una fase para cualquier disolvente deseado.

25 La solubilidad en agua del disolvente puede por lo tanto ser de por lo menos 1 g/l de agua, preferentemente por lo menos 2,5 g/l, especialmente por lo menos 10 g/l de agua.

30 Se prefiere, si el disolvente es un disolvente polar, preferentemente un disolvente miscible en agua, especialmente un disolvente soluble en agua. Los disolventes polares que se pueden retirar incluyen alcoholes (por ejemplo, alcoholes alifáticos o arílicos), polialcoholes, ésteres, disolventes halogenados, éteres, cianuros/nitrilos, cetonas, aldehídos, aminas, amidas, formamidas, sulfuros, sulfóxidos y ácidos carboxílicos. Los disolventes específicos que se pueden retirar incluyen dimetilformamida (DMF), DMSO, THF, acetona, diclorometano (DCM), cloroformo, metil-(terc-butil)-éter (MTBE), éter dietílico, ácido acético, acetonitrilo, metanol, etanol, diglima, piridina, y acetato de etilo. También es posible, por supuesto, reducir el nivel de mezclas de disolventes en un material de partida.

35 La naturaleza del compuesto purificado por el procedimiento de la invención puede variar ampliamente. Se cree que el uso de agua carbonatada como disolvente en el que liofilizar un compuesto orgánico para mejorar su pureza, en particular para reducir los niveles de disolvente, es nuevo y por lo tanto, la técnica se puede aplicar a todo tipo de compuestos. Es esencial sin embargo, que el compuesto a purificar se disuelva en agua para formar una disolución para que el procedimiento de la invención sea efectivo. La solubilidad de los compuestos químicos puede variar con el pH y se prefiere si el compuesto que se está purificando es soluble en agua a pH neutro. La solubilidad en agua del compuesto orgánico es preferentemente por lo menos 10 g/l de agua. Preferentemente, por lo menos 100 g del compuesto se disolverán en 1 l de agua. Más preferentemente, el compuesto es por lo menos soluble en agua a pH de 4 a 8. Además, también es preferentemente estable a pH de 4 a 8 y opcionalmente inestable a pH > 8.

40 Ciertos compuestos químicos son por supuesto más obviamente capaces de beneficiarse del procedimiento de la invención. En particular, la alta pureza, especialmente los bajos niveles de disolvente residual, es una característica asociada principalmente a compuestos para su uso como productos farmacéuticos de modo que el compuesto usado en el procedimiento de la invención es preferentemente un producto farmacéutico.

45 El procedimiento de la invención es también uno que se lleva a cabo lo más ventajosamente en un compuesto que no puede ser purificado por otras técnicas más convencionales, tales como recristalización, por ejemplo, debido a la formación de solvatos. El procedimiento también se realiza preferentemente en un compuesto que forma una disolución básica de pH mayor que 8 en disolución en agua. También se prefiere si el compuesto químico que se purifica es uno que es estable en agua a un pH de menos de 8, por ejemplo, 4-8.

50 El compuesto a purificar es preferentemente una sal, especialmente una sal de amonio y/o sal de haluro. También se podrían purificar mezclas de compuestos mediante esta técnica, por ejemplo, mezclas de sales o mezclas de una sal y un compuesto no sal.

55 Los compuestos apropiados para la purificación usando el procedimiento reivindicado, por lo tanto incluyen péptidos,

aminoácidos, proteínas, esteroides, compuestos policíclicos. Preferentemente, el compuesto es un producto farmacéutico, en particular un producto farmacéutico relativamente pequeño (por ejemplo, un peso molecular (Mw) de menos de 1.000, preferentemente menos de 750, por ejemplo Mw de 100 a 700).

5 En una realización muy preferida, el compuesto es un agente de bloqueo neuromuscular, por ejemplo, uno basado en tubocurarina, atracurio, (cis)atracurio, mivacurio, pancuronio, vecuronio, rapacuronio y rocuronio (por ejemplo, sus sales). Más específicamente el compuesto es cloruro de tubocurarina, besilato de atracurio, bromuro de pancuronio, bromuro de vecuronio, y bromuro de rocuronio. Lo más preferentemente el compuesto es una sal de rocuronio tal como bromuro de rocuronio.

10 El agua usada para formar el disolvente de agua carbonatada debe ser ella misma tan pura como sea posible. De este modo se debe emplear agua purificada. Esta se debe carbonatar a continuación, por ejemplo, burbujeando dióxido de carbono a través del agua. La cantidad de carbonatación requerida puede variar y es posible usar agua saturada con dióxido de carbono. Preferentemente, sin embargo, la cantidad de carbonatación requerida se mide por medio del pH del agua carbonatada. Preferentemente por lo tanto, el agua carbonatada antes de la disolución en ella del compuesto químico, se debe carbonatar para asegurar que el pH del agua carbonatada es menos de 6, preferentemente menos de 5,5, más preferentemente menos de 5, especialmente menos de 4,5.

15 Preferentemente, el pH del agua carbonatada se debe mantener por encima de 4.

20 El compuesto orgánico en bruto se puede disolver a continuación en el agua carbonatada. Para ayudar a la disolución, se podría usar en este momento cualquier técnica tal como agitación o sonicación. También sería posible calentar suavemente la disolución para estimular la disolución con tal de que el compuesto en cuestión no sea sensible al calor. Preferentemente sin embargo, el agua carbonatada se mantiene fría, por ejemplo, a menos de 10°C. Esto puede prevenir la degradación del compuesto. Por ejemplo, el acetato de bromuro de rocuronio se hidroliza cuando se disuelve en agua a temperatura más alta. El objetivo durante la disolución es conseguir la disolución completa del compuesto químico en el agua carbonatada.

25 Las cantidades relativas de agua carbonatada a compuesto orgánico no son críticas aunque se debe encontrar un equilibrio entre demasiada poca agua para que ocurra fácilmente la disolución y demasiada agua lo que significa que se debe retirar mucha agua durante la liofilización. Una relación en peso apropiada de compuesto a agua carbonatada es de 1:20 a 1:3, preferentemente de 1:15 a 1:5; por ejemplo, 1:10. De este modo, habría, por ejemplo, 10 veces más peso de agua que del material que se está disolviendo en agua. Estas relaciones se aplican al peso de material añadido al agua, es decir, el peso del compuesto en bruto.

30 Durante o después de la disolución puede ser necesario carbonatar adicionalmente el agua. El compuesto disuelto puede probablemente ser básico y puede haber elevado el pH del agua carbonatada. Alguna carbonatación se puede haber perdido también por escape de dióxido de carbono al aire durante la fase de disolución. Se prefiere si la etapa de liofilización ocurre en una disolución cuyo pH no es mayor de 8. De este modo, puede ser necesario añadir más dióxido de carbono después de la disolución, pero preferentemente durante la disolución, para prevenir que el pH se eleve por encima de 8.

35 Algunos compuestos químicos pueden ser sensibles al pH y puede que no toleren pHs básicos. En este escenario, el experto necesita monitorizar cuidadosamente el pH durante la fase de disolución para asegurar que se añade suficiente CO<sub>2</sub> al agua para compensar cualquier incremento de pH provocado por la disolución del compuesto.

40 La disolución se puede liofilizar a continuación usando técnicas convencionales. De este modo, la disolución se puede cargar en el liofilizador y congelar durante un corto periodo de tiempo, por ejemplo, de 1 a 10 horas, preferentemente menos de 5 horas. Una vez congelada, se puede conectar el vacío y calentar el secador, por ejemplo, hasta 15°C. Una vez que se ha retirado el agua, se puede aislar el producto sólido de muy alta pureza, por ejemplo, por lo menos de 99% de pureza, especialmente por lo menos de 99,5% de pureza, por ejemplo, de 99,9% de pureza o más alta.

45 De este modo, vista desde un aspecto adicional la invención proporciona un procedimiento para la purificación de un compuesto orgánico en bruto que comprende:

- (I) disolver dicho compuesto en agua carbonatada que tiene un pH de menos de 6 para formar una disolución; y
- (II) liofilizar dicha disolución.

50 Más particularmente, la invención proporciona un procedimiento para la purificación de un compuesto orgánico en bruto que comprende:

- (I) disolver dicho compuesto en agua carbonatada que tiene un pH de menos de 6 para formar una disolución;
- (II) durante y/o después de la disolución carbonatar adicionalmente el agua para mantener o restaurar un pH de menos de 8; y

(III) liofilizar dicha disolución.

5 Una vez que el compuesto se ha disuelto en la disolución de agua carbonatada, pero antes de la liofilización, puede ser preferible llevar a cabo una etapa intermedia de retirada de disolvente en la que se reduce cualquier disolvente residual presente en el material en bruto disuelto en el agua carbonatada. Esto puede ser particularmente importante cuando la cantidad de disolvente en el material de partida es particularmente alta, por ejemplo, mayor de 10% en peso. Esto se puede conseguir usando destilación a vacío. De nuevo, durante este procedimiento el pH se debe monitorizar para asegurar que el pH de la disolución no se incrementa por encima de 8 a medida que se retira(n) disolvente(s) residual(es). Si es necesario se puede llevar a cabo carbonatación adicional para prevenir que esto ocurra.

10 De este modo, vista desde otro aspecto la invención proporciona un procedimiento para la purificación de un compuesto orgánico en bruto que comprende:

(I) disolver dicho compuesto en agua carbonatada que tiene un pH de menos de 6 para formar una disolución; opcionalmente

15 (II) durante y/o después de la disolución carbonatar adicionalmente el agua para mantener o restaurar un pH de menos de 8;

(III) llevar a cabo una etapa intermedia de retirada de disolvente en la que se reduce el disolvente residual presente en el material en bruto disuelto en el agua carbonatada, por ejemplo, una etapa de destilación a vacío; y

(IV) liofilizar dicha disolución.

20 También puede ser necesario filtrar la disolución de agua carbonatada antes de la liofilización para retirar cualquier impureza no soluble que puede estar presente en el material de partida de compuesto orgánico en bruto inicialmente añadido al agua carbonatada.

25 El compuesto químico purificado obtenido usando este procedimiento de la invención, es decir, después de la liofilización se puede formular a continuación como es bien conocido en la técnica. Típicamente, se formulará en forma de una composición farmacéutica junto con cualquier excipiente farmacéutico convencional. Tal composición podría estar en cualquier forma de dosificación convencional tal como un polvo, comprimido, cápsula, píldora, disolución inyectable, etc.

La invención se describirá ahora adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

### Ejemplo 1

Síntesis de bromuro de rocuronio

30 Se sintetizó bromuro de rocuronio usando química convencional de la reacción de 1,7 kg de rocuronio y 1,21 l de bromuro de alilo en 17 l de DCM.

Después de 8 horas a reflujo la reacción se efectuó usando procedimientos convencionales para formar un sólido húmedo. Los disolventes usados en la realización eran DCM y MTBE. Las cantidades de estos disolventes en el sólido húmedo formados después de la realización se dan en la Tabla 1 a continuación.

### 35 Ejemplo 2: Liofilización

Se enfrió agua purificada (12 l) a 5°C y se burbujeó dióxido de carbono hasta que el pH era menor de 4,5. Se cargó el producto húmedo del ejemplo 1, y se burbujeó dióxido de carbono gaseoso de nuevo hasta que se consiguió un pH menor de 8.

40 Cuando el sólido estaba completamente disuelto, se conectó el vacío y la disolución se mantuvo a 5±3°C hasta que el nivel de MTBE era menor de 900 ppm, burbujeando dióxido de carbono cuando el pH es mayor de 8. La disolución se descargó a través de un filtro de 0,45 µm lavando el reactor con agua purificada.

45 La disolución acuosa del producto se cargó en un liofilizador con estantes previamente enfriado a 1°C. Esta disolución se congeló durante aproximadamente 4 horas. Una vez que la disolución estaba completamente congelada, se conectó el vacío (0,10-0,15 mbar) y se calentaron los estantes a 15°C durante 26 h. El sólido se descargó cuando la humedad del área circundante es menor de 35% y la temperatura está por debajo de 30°C.

El rendimiento era de 1,8 kg (alrededor de 84%). Pureza ≥ 99,5%.

Niveles de disolvente

La cantidad de MTBE y DCM se determinó después de cada etapa del procedimiento y los resultados se presentan a continuación.

## ES 2 534 036 T3

Disolvente	Sólido húmedo	Después de liofilizar
MTBE	12% (sólido húmedo)	250 ppm
DCM	Nada detectado	Nada detectado

El procedimiento de la invención por lo tanto permite la reducción de disolvente residual de un compuesto orgánico en bruto.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un procedimiento para reducir o eliminar disolvente residual en un compuesto orgánico en bruto que contiene por lo menos un disolvente residual que comprende disolver dicho compuesto en agua carbonatada para formar una disolución y liofilizar dicha disolución.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha agua carbonatada tiene un pH de menos de 6 antes de la disolución.
3. Un procedimiento para la purificación de un compuesto orgánico en bruto según cualquier reivindicación precedente que comprende:
- 10 (I) disolver dicho compuesto en agua carbonatada que tiene un pH de menos de 6 para formar una disolución; y  
(II) liofilizar dicha disolución.
4. Un procedimiento según la reivindicación 3, que comprende:
- (I) disolver dicho compuesto en agua carbonatada que tiene un pH de menos de 6 para formar una disolución;
- 15 (II) durante y/o después de la disolución carbonatar adicionalmente el agua para mantener o restaurar un pH de menos de 8; y  
(III) liofilizar dicha disolución.
5. Un procedimiento según la reivindicación 3, que comprende:
- (I) disolver dicho compuesto en agua carbonatada que tiene un pH de menos de 6 para formar una disolución; opcionalmente
- 20 (II) durante y/o después de la disolución carbonatar adicionalmente el agua para mantener o restaurar un pH de menos de 8;
- (III) llevar a cabo una etapa intermedia de retirada de disolvente en la que se reduce el disolvente residual presente en el material en bruto disuelto en el agua carbonatada, por ejemplo, una etapa de destilación a vacío; y  
(IV) liofilizar dicha disolución.
- 25 6. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que el compuesto que se está purificando es un producto farmacéutico.
7. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que el compuesto es básico.
8. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que el compuesto es inestable en disolución acuosa que tiene un pH de más de 8.
- 30 9. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que el compuesto es un esteroide.
10. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que el compuesto es un agente de bloqueo neuromuscular.
11. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que el compuesto es bromuro de rocuronio.
- 35 12. El uso de agua carbonatada como disolvente para liofilizar un agente de bloqueo neuromuscular.