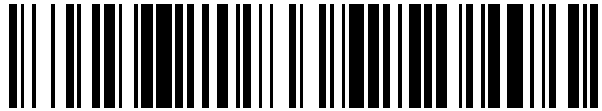


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 734**

51 Int. Cl.:

C07J 41/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2008 E 08735477 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2137206**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ácido tauroursodesoxicólico**

30 Prioridad:

23.04.2007 EP 07425243

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

15.04.2016

73 Titular/es:

**PRODOTTI CHIMICI E ALIMENTARI SPA (100.0%)
VIA NOVI 78
15060 BASALUZZO (ALESSANDRIA), IT**

72 Inventor/es:

PARENTI, MASSIMO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 566 734 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 ácido tauroursodesoxicólico

5 La presente invención se refiere a un método novedoso para preparar ácido tauroursodesoxicólico, una sustancia útil en el tratamiento de disfunción y trastornos biliares, método que comprende una etapa de precipitación selectiva de las impurezas presentes en la suspensión obtenida de la reacción de una disolución acuosa de taurato de sodio con una disolución acetónica de un anhídrido mixto de ácido ursodesoxicólico con un cloroformiato de alquilo.

Técnica anterior

10 La patente italiana IT1197330 describe la preparación de un anhídrido mixto de ácido tauroursodesoxicólico mediante la reacción entre ácido ursodesoxicólico y un cloroformiato de alquilo en presencia de una base terciaria, que se hace reaccionar con una disolución acuosa alcalina de taurina para obtener la sal de sodio de ácido tauroursodesoxicólico. La adición posterior de ácido clorhídrico y la eliminación de los disolventes mediante concentración a vacío hacen posible obtener un residuo que contiene ácido tauroursodesoxicólico. La resuspensión del residuo con etanol y filtración posterior eliminan el cloruro de sodio y la taurina sin reaccionar, mientras que el ácido tauroursodesoxicólico permanece en la disolución. Se precipita entonces este último de la disolución mediante la adición de un disolvente en el que dicho ácido es insoluble. El producto se disuelve finalmente en agua y se vuelve a precipitar en el disolvente con el fin de reducir el contenido de disolvente en el precipitado.

20 La solicitud de patente europea EP400695 describe la preparación de un ácido tauroursodesoxicólico por medio de un procedimiento de purificación de la disolución obtenida mediante la reacción entre taurina y un anhídrido mixto de ácido ursodesoxicólico en presencia de una base terciaria. Con el fin de evitar la adición de un ácido mineral (tal como ácido clorhídrico) a la sal de sodio de ácido tauroursodesoxicólico, un procedimiento que implica diversas etapas de purificación, se hace pasar en serie la disolución que surge de la reacción entre taurina y el anhídrido mixto a través de una primera resina de intercambio catiónico fuerte y a través de una segunda resina de intercambio aniónico débil.

25 De esta manera se eliminan la base terciaria sin reaccionar y los clorhidratos, mientras que el ácido ursodesoxicólico y la taurina sin reaccionar se eliminan mediante métodos conocidos. Pese a que este método no implica la adición de ácido mineral para liberar el ácido tauroursodesoxicólico libre, no puede prescindir de la secuencia de purificación final descrita ya en el documento IT1197330, es decir, concentración hasta sequedad de la disolución percolada, resuspensión con etanol, filtración y precipitación con acetona, nueva disolución en agua y nueva precipitación en acetona.

30 La solicitud de patente europea EP629634 da a conocer un procedimiento para producir ácido tauroursodesoxicólico que requiere enormes cantidades de disolvente orgánico y el uso de resinas catiónicas.

La solicitud de patente europea EP272462 da a conocer un procedimiento para producir la sal de calcio de la taurinamida de ácido ursodesoxicólico.

35 La patente italiana IT1167038 da a conocer un procedimiento para producir ácido tauroursodesoxicólico que comprende la preparación de una disolución básica de una sal de sodio de ácido tauroursodesoxicólico, la disolución de dicha sal de sodio en metanol y el tratamiento de la disolución en metanol así obtenida con HCl gaseoso a 5°C.

40 La solicitud de patente belga BE901069 da a conocer un procedimiento para producir ácido tauroursodesoxicólico, que comprende la preparación de una disolución básica de sal de sodio de ácido tauroursodesoxicólico, la hidrólisis posterior en metanol con gas de HCl, la filtración de NaCl y la precipitación de ácido tauroursodesoxicólico por medio de la adición de acetato de etilo.

Por tanto, sigue existiendo la necesidad de un procedimiento para producir ácido tauroursodesoxicólico que haga posible obtener un producto con alto rendimiento con el menor contenido de impurezas posible, operando a temperatura ambiente y con equipos, reactantes y disolventes de bajo coste y fáciles de manipular.

Descripción de la invención

45 Se ha encontrado de manera sorprendente que, añadiendo un número específico de equivalentes de un ácido a la suspensión de tauroursodesoxicolato alcalino o alcalinotérreo, dejando reposar posteriormente la suspensión resultante durante un periodo definido, filtrando la suspensión y añadiendo un disolvente orgánico, es posible precipitar de manera selectiva el ácido tauroursodesoxicólico en estado particularmente puro.

50 Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar ácido tauroursodesoxicólico que comprende las siguientes etapas:

- a) obtener una suspensión acuosa de una sal alcalina o alcalinotérrica de ácido tauroursodesoxicólico;
- b) añadir 0,8-1,4 equivalentes de un ácido;

c) dejar reposar la suspensión resultante durante un periodo de entre 10 y 180 minutos;

d) filtrar la suspensión;

e) añadir un disolvente orgánico con precipitación posterior del ácido tauroursodesoxicólico.

5 Una suspensión acuosa de la sal alcalina o alcalinotérrica de ácido tauroursodesoxicólico, preferiblemente de la sal de sodio, se obtiene en presencia de una base terciaria, mediante la reacción entre un anhídrido mixto de ácido ursodesoxicólico con un cloroforniato de alquilo, preferiblemente cloroforniato de etilo, y una sal alcalina o alcalinotérrica de taurina, preferiblemente una sal de sodio. Se añaden desde 0,8 hasta 1,4 equivalentes de un ácido a dicha suspensión con el fin de precipitar la taurina y el clorhidrato alcalino o alcalinotérrico. Se añaden preferiblemente desde 0,9 hasta 1,2 equivalentes y aún más preferiblemente desde 1 hasta 1,1 equivalentes del ácido. El ácido se selecciona de entre ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido sulfúrico o mezclas de los mismos, prefiriéndose particularmente ácido clorhídrico. La concentración del ácido en agua es mayor del 30% en peso, prefiriéndose una concentración en agua de entre el 32% y el 40% en peso y prefiriéndose aún más una concentración en agua de entre el 32% y el 36% en peso. Se deja reposar la disolución resultante durante un periodo de entre 10 y 180 minutos, a una temperatura de preferiblemente entre 15 y 30°C, con el fin de lograr la precipitación selectiva de la taurina y del clorhidrato alcalino o alcalinotérrico. En particular, se prefieren periodos de entre 15 y 120 minutos, prefiriéndose aún más periodos de entre 20 y 60 minutos.

20 Una vez que se ha retirado mediante filtración la mezcla de taurina y el clorhidrato alcalino o alcalinotérrico, se precipita el ácido tauroursodesoxicólico añadiendo un disolvente orgánico. Dicho disolvente orgánico tiene preferiblemente un contenido en agua de menos de o igual al 1% en peso. El disolvente orgánico es preferiblemente un disolvente orgánico polar, tal como acetona, tetrahidrofurano, éteres C₂-C₈, acetatos C₂-C₈ y mezclas de los mismos. El éter C₂-C₈ es preferiblemente etil éter y el acetato C₂-C₈ es preferiblemente acetato de etilo. El disolvente preferido particularmente es acetona. Alternativamente, el disolvente orgánico puede ser un disolvente orgánico no polar, tal como cloroformo, cloruro de metileno o mezclas de los mismos.

25 El ácido tauroursodesoxicólico cristaliza con 2 moles de agua y muchas partes por millón (ppm) del disolvente orgánico usado para la precipitación permanecen atrapadas en este agua de cristalización.

30 Por tanto, se lleva a cabo una etapa de purificación adicional disolviendo el ácido tauroursodesoxicólico resultante en agua desionizada. La disolución se lleva a cabo preferiblemente en un periodo máximo de 60 minutos y a una temperatura de menos de 65°C. Con el fin de evitar pérdidas de producto, es necesario usar la menor cantidad posible de agua para la disolución; por tanto, la disolución acuosa se calienta hasta una temperatura tal que todo el ácido pase a la disolución. Por consiguiente, se ha observado que la mejor razón en peso de ácido tauroursodesoxicólico:agua es de entre 0,1 y 1, preferiblemente entre 0,4 y 0,6, y aún más preferiblemente de aproximadamente 0,48, en relación con el peso seco de ácido tauroursodesoxicólico.

35 Cuando se ha disuelto todo el ácido tauroursodesoxicólico, se pone la disolución a vacío de modo que la temperatura cae de manera suficientemente rápida eliminándose mediante destilación el disolvente disuelto en la disolución.

El rendimiento húmedo es de entre el 90 y el 110% del ácido ursodesoxicólico introducido en la reacción para dos operaciones. Tras el secado a vacío, el rendimiento de producto secado es de entre el 68% y el 82% de la cantidad de ácido ursodesoxicólico introducido en la reacción.

40 Según una realización preferida de la invención, la suspensión acuosa de la sal alcalina o alcalinotérrica de ácido tauroursodesoxicólico se obtiene a partir de la reacción de una disolución acuosa de taurato de metal alcalino o alcalinotérrico con una disolución acetónica de un anhídrido mixto de ácido ursodesoxicólico con un cloroforniato de alquilo C₁-C₄; preferiblemente, el taurato de metal alcalino es taurato de sodio y/o el cloroforniato de alquilo C₁-C₄ es cloroforniato de etilo.

45 El procedimiento de la presente invención permite obtener un producto altamente puro con altos rendimientos, sin requerir el uso de resinas de intercambio (tales como resinas catiónicas); además, se lleva a cabo a temperatura ambiente y con reactantes (tales como ácidos acuosos) y disolventes (tal como agua) de bajo coste y fáciles de manipular. En particular, el procedimiento de la presente invención permite obtener TUDCA bruto a partir de la disolución acuosa de su sal de metal alcalino o alcalinotérrico, mediante la acidificación simple con ácidos minerales, ya que impurezas como el cloruro y la taurina son solubles en agua.

50 Los siguientes ejemplos describen la presente invención en mayor detalle, sin que exista ninguna intención de restringirse al alcance de los mismos.

Ejemplo 1

Preparación de una suspensión de tauroursodesoxicolato de sodio

Se prepara una disolución de taurato de sodio introduciendo 95,6 kg de taurina y 30,9 kg de copos de sosa caústica

ES 2 566 734 T3

con un contenido mínimo del 97%. Se añaden 186 kg de agua desmineralizada y se agita la suspensión durante aproximadamente 30 minutos mientras se mantiene una temperatura de aproximadamente 15°C. De esta manera, se obtiene la disolución de taurato de sodio.

5 Se sintetiza entonces el anhídrido mixto de ácido tauroursodesoxicólico partiendo de 250 kg de ácido ursodesoxicólico, 64,9 kg de trietilamina y 69,4 kg de cloroformiato de etilo. Se introducen el ácido ursodesoxicólico y 1500 litros de acetona en un reactor a una temperatura de menos de 10°C. Bajo el vacío residual, se añade la trietilamina a la suspensión y se reduce la temperatura hasta < 0°C. Cuando la temperatura de la suspensión es < 0°C, se introduce el cloroformiato de etilo a lo largo de aproximadamente 15 minutos. Una vez que se completa la adición, se agita el anhídrido mixto resultante durante aproximadamente 20 minutos. Se centrifuga entonces el clorhidrato de trietilamina y se lava con acetona.

10 Se introduce la disolución de taurato de sodio en el reactor que contiene el anhídrido mixto.

Preparación de ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA) bruto

15 Aproximadamente 30 minutos tras el final de la hidrólisis se añaden 87 kg de disolución de ácido clorhídrico concentrado (al 33% p/p). Se continúa agitando la suspensión durante 60 minutos. Tiene lugar la precipitación del cloruro de sodio y de la taurina. Se centrifuga la suspensión.

Se añaden aproximadamente 2300 litros de acetona a la disolución filtrada. Tras aproximadamente 60 minutos, empieza a precipitar el TUDCA bruto.

Se continúa agitando durante 12 horas.

Se separa el TUDCA bruto mediante centrifugación.

20 Rendimiento húmedo de aproximadamente 350 kg.

Los siguientes resultados muestran la determinación de la calidad cromatográfica del TUDCA bruto:

impurezas <0,3%; taurina <0,5%; ácido ursodesoxicólico <0,5%, cloruro < 1%.

Ejemplo 2

Preparación de ácido tauroursodesoxicólico puro

25 Se introducen 1100 litros de agua desmineralizada en un reactor y se calientan, con agitación, hasta aproximadamente 80°C. Se introducen 695 kg de ácido tauroursodesoxicólico bruto húmedo, obtenido según el ejemplo 1, en un segundo reactor y se introducen en el mismo los 1100 litros de agua que se habían calentado previamente. Se calentó la suspensión hasta una temperatura de 60°C. En este punto, se evacúa lentamente el reactor. Una vez que ya no se destila acetona adicional, se termina la destilación, se sustituye el vacío por nitrógeno y se enfría la disolución hasta aproximadamente 0°C.

30 Se continúa agitando la suspensión durante 64 horas a una temperatura de entre 0 y 5°C.

Se recupera entonces el TUDCA purificado mediante centrifugación, lavándose el producto con aproximadamente 50 litros de agua desmineralizada para cada lote de centrifuga. Rendimiento húmedo de 400 kg.

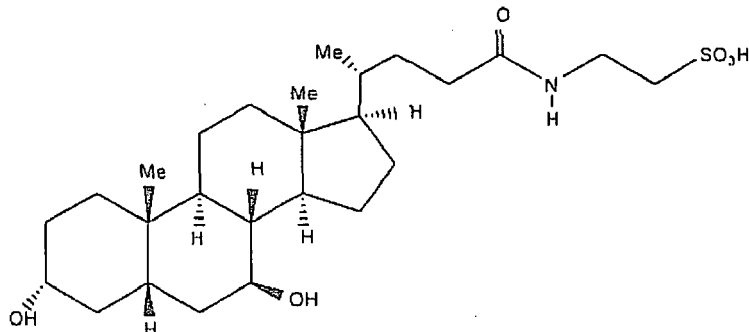
35 Se seca entonces el producto húmedo a vacío a una temperatura máxima de 50°C. La calidad cromatográfica del TUDCA purificado presenta las siguientes propiedades:

taurina <0,2%; ácido ursodesoxicólico <0,5%; impurezas <0,3%, cloruro < 500 ppm, acetona <500 ppm.

El contenido mediante HPLC es mayor del 98,5%.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar ácido tauroursodesoxicólico que tiene la siguiente fórmula



que comprende las siguientes etapas:

- 5 a) obtener una suspensión acuosa de una sal alcalina o alcalinotérrea de ácido tauroursodesoxicólico;
- b) añadir 0,8-1,4 equivalentes de un ácido, en el que dicho ácido tiene una concentración en agua mayor del 30% en peso;
- c) dejar reposar la suspensión resultante durante un periodo de entre 10 y 180 minutos;
- d) filtrar la suspensión;
- 10 e) añadir un disolvente orgánico con posterior precipitación del ácido tauroursodesoxicólico.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha suspensión acuosa de una sal alcalina o alcalinotérrea de ácido tauroursodesoxicólico se obtiene mediante la reacción entre un anhídrido mixto de ácido ursodesoxicólico con un cloroformiato de alquilo y una sal alcalina o alcalinotérrea de taurina.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque dicha suspensión acuosa se obtiene a partir de la reacción de una disolución acuosa de taurato de metal alcalino con una disolución acetónica de un anhídrido mixto de ácido ursodesoxicólico con un cloroformiato de alquilo C₁-C₄.
- 15 4. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque dicho taurato de metal alcalino es taurato de sodio y/o dicho cloroformiato de alquilo C₁-C₄ es cloroformiato de etilo.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se añaden 0,9-1,2 equivalentes de ácido en la etapa b), preferiblemente 1-1,1 equivalentes de ácido.
- 20 6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho ácido se selecciona de entre ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido sulfúrico o mezclas de los mismos, y/o caracterizado porque dicho ácido tiene una concentración en agua de entre el 32% y el 40% en peso.
7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho ácido es ácido clorhídrico que tiene una concentración en agua de entre el 32% y el 36% en peso.
- 25 8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la suspensión de la etapa c) se deja reposar durante un periodo de entre 15 y 120 minutos, preferiblemente durante un periodo de entre 20 y 60 minutos, y/o caracterizado porque la temperatura de la etapa c) es de entre 15 y 30°C.
9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho disolvente orgánico tiene un contenido en agua de menos de o igual al 1% en peso.
- 30 10. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho disolvente orgánico es un disolvente orgánico polar.
11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque dicho disolvente orgánico polar se selecciona de entre acetona, tetrahidrofurano, éteres C₂-C₈, acetatos C₂-C₈ y mezclas de los mismos, preferiblemente es acetona.
- 35 12. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho disolvente orgánico es un disolvente orgánico no polar.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque dicho disolvente orgánico no polar se selecciona de entre cloroformo, cloruro de metileno, tolueno y mezclas de los mismos.
14. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una etapa de purificación adicional por medio de la disolución del ácido tauroursodesoxicólico resultante en agua desionizada y posterior recristalización.
- 5
15. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque la disolución en agua desionizada se lleva a cabo a una temperatura de menos de 65°C y/o caracterizado porque la disolución en agua desionizada se lleva a cabo durante un periodo máximo de 60 minutos.
- 10
16. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque la razón en peso de ácido tauroursodesoxicólico:agua desionizada está dentro del intervalo de desde 0,1 hasta 1 en relación con el peso seco de ácido tauroursodesoxicólico.
17. Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado porque la razón en peso de ácido tauroursodesoxicólico:agua desionizada está dentro del intervalo de desde 0,4 hasta 0,6 en relación con el peso seco de ácido tauroursodesoxicólico.