

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 600**

51 Int. Cl.:

B01D 9/02

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2006** **E 06013439 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016** **EP 1759750**

54 Título: **Procedimiento de cristalización de un compuesto débilmente ácido y/o débilmente básico**

30 Prioridad:

30.08.2005 EP 05018750

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

12.04.2017

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

DU-CUNY, LEI;
KANSY, MANFRED y
HUWYLER, JÖRG

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 608 600 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 cristalización de un compuesto débilmente ácido y/o débilmente básico

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la cristalización de un compuesto débilmente ácido y/o un compuesto débilmente básico.

Antecedentes de la invención

La cristalización es una técnica de purificación y separación importante en una diversidad de procedimientos comerciales, como por ejemplo la biotecnología, el procesamiento de minerales, el tratamiento de desechos, el almacenamiento de energía, los nuevos materiales y los químicos electrónicos. La cristalización puede darse en solución, a partir de vapor o a partir del estado fundido. La mayoría de los procedimientos en las industrias químicas usan cristalización a partir de solución y el punto de partida para ésta es la creación de una solución saturada. Sin embargo, con los procedimientos actualmente conocidos la formación de una solución saturada es normalmente un procedimiento que consume tiempo. Normalmente, toma días hasta que se ha alcanzado el equilibrio entre las formas solubles e insolubles del compuesto. Por lo tanto, en lugar de una solución saturada, se usa una solución supersaturada en muchos casos como el punto de partida para la cristalización. Sin embargo, en tales casos es importante conocer el nivel de supersaturación, ya que la supersaturación apropiada para la cristalización varía de compuesto a compuesto y depende de la capacidad del compuesto para cristalizar. En general, con un nivel en disminución de supersaturación el crecimiento del cristal se vuelve más lento y se mejora la calidad del cristal.

Wang ha intentado obtener una supersaturación muy alta del ácido nicotínico añadiendo ácido clorhídrico a una solución acuosa de nicotinato sódico (Wang, F. y Berlund, KA. Monitoring pH swing crystallization of nicotinic acid by the use of attenuated total reflection Fourier transform infrared spectrometry. Industrial & Engineering Chemistry Research 39(6), 2000, 2101-2104). El punto de supersaturación más alto se usó después como el punto de partida para la cristalización del ácido nicotínico.

Otro ejemplo es la cristalización controlada en lote por variación de pH, desarrollada por Zhu (Zhu, J y Garside, J. Controlled batch crystallization by pH variation. Jubilee Research Event, un Simposio de dos días, Nottingham, RU, 8-9 de abril, 1997, 1, 449-452). De acuerdo con Zhu, un pulso corto de supersaturación inició la cristalización y durante el proceso entero de cristalización, se usó un cambio de pH para mantener un nivel constante de supersaturación. Adicionalmente, Zhu intentó elevar el nivel de supersaturación tan alto como fuera posible para acortar el tiempo de funcionamiento.

Sin embargo, se considera que la supersaturación es un riesgo para la formación de material amorfo y para la aparición de defectos en el cristal. Por lo tanto, con los procedimientos actualmente conocidos para la cristalización que dependen de soluciones supersaturadas, uno ha de establecer un nivel apropiado de supersaturación en cada caso, intentando encontrar un compromiso entre la velocidad de cristalización y la calidad de los cristales formados.

Sumario de la invención

Es el objeto principal de la presente invención superar las limitaciones y las desventajas de los procedimientos actualmente conocidos para la cristalización.

Los objetos anteriores y adicionales se logran mediante el procedimiento de la presente invención.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para cristalizar un compuesto débilmente ácido y/o débilmente básico, teniendo dicho compuesto una forma no cargada y al menos una forma cargada, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

a) proporcionar una solución de dicho compuesto en un disolvente que tiene un valor de pH inicial y una concentración total inicial de dicho compuesto, eligiéndose dicho valor inicial de pH de tal manera que el compuesto esté presente en dicha solución predominantemente en dicha forma cargada, eligiéndose dicha concentración inicial total mayor que la solubilidad intrínseca de dicha forma no cargada;

b) cambiar gradualmente el valor de pH de dicha solución en una dirección que dé lugar a una disminución de dicha solubilidad del compuesto hasta alcanzar un valor de pH diana predeterminado en el cual dicha solución esté en un estado sustancialmente saturado y que la concentración de dicha forma no cargada sea sustancialmente igual a dicha solubilidad intrínseca de la misma; y

c) mantener dicha solución en un estado sustancialmente saturado permitiendo la formación de cristales de dicho compuesto.

En este procedimiento, uno empieza con una solución comparativamente concentrada, pero no saturada del compuesto de interés, es decir con una concentración total que es mayor que la solubilidad intrínseca de la forma no cargada. Cambiando gradualmente el valor de pH de la solución en una dirección que da lugar a una disminución de

la solubilidad de dicho compuesto, uno puede proceder rápidamente a una situación en la cual la solución está en un estado sustancialmente saturado. Manteniendo la solución en un estado sustancialmente saturado, la cristalización se lleva a cabo después en las condiciones más deseables. En particular, uno puede evitar los inconvenientes asociados a la cristalización a partir de un estado supersaturado.

- 5 El procedimiento de la presente invención es aplicable a una diversidad de disolventes; en particular, el disolvente puede ser agua o una mezcla disolvente a base de agua. Un prerrequisito para la aplicabilidad es que el compuesto de interés se comporta en dicho disolvente como un ácido débil y/o como una base débil. En el presente contexto, un ácido débil debe entenderse como un compuesto con un valor de pK de 2 a 7, mientras que una base débil debe entenderse como un compuesto con un valor de pK de 7 a 12. El procedimiento también es aplicable a compuestos con más de un valor de pK.

La concentración total de un compuesto que tiene más de una forma se define como la suma de las concentraciones de todas las formas del compuesto presentes en solución. En equilibrio, esta concentración total es igual a la solubilidad eficaz del compuesto.

- 15 La solubilidad intrínseca de un compuesto en un sistema disolvente dado se define como la concentración máxima de la forma no cargada que puede lograrse en una situación en equilibrio donde existe el precipitado de la forma no cargada. En consecuencia, la solubilidad intrínseca de un ácido y/o base débil es igual a la concentración total en equilibrio de ese compuesto en condiciones donde esencialmente todo el compuesto está en su forma no cargada. Tales condiciones pueden lograrse para muchos compuestos débilmente ácidos y/o básicos por el ajuste apropiado del valor de pH. Los procedimientos para determinar la solubilidad intrínseca se conocen en la técnica (véase por ejemplo Avdeef, A. pH-metric solubility. 1. Solubility-pH profiles from Bjerrum plots. Gibbs buffer and pKA in the solid state. Pharmacy and Pharmacology Communications 4(3), 1998, 165-178).

Las realizaciones ventajosas de la presente invención se definen en las reivindicaciones dependientes.

- 25 En una realización, la etapa b) anteriormente mencionada comprende además elevar la concentración total de dicho compuesto. Ventajosamente, esto se logra induciendo una evaporación lenta de dicho disolvente, en particular después de haber ajustado el valor de pH a dicho valor de pH diana.

En una realización adicional, la etapa de mantener dicha solución en un estado sustancialmente saturado comprende mantener el valor de pH sustancialmente constante induciendo una evaporación lenta de dicho disolvente.

- 30 En otra realización, la etapa de mantener dicha solución en un estado sustancialmente saturado comprende monitorizar la concentración de dicha forma no cargada y regular el valor de pH de tal manera que la concentración de dicha forma no cargada se mantenga dentro de un intervalo de tolerancia predefinido por encima de dicha solubilidad intrínseca del mismo. En la práctica, esto requerirá monitorizar la concentración de la forma no cargada continuamente o de vez en cuando. Si dicha concentración alcanza un valor fuera de dicho intervalo de tolerancia predefinido, se añade una pequeña cantidad de un ácido fuerte o una base fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico o hidróxido potásico, respectivamente, a la solución hasta que la concentración de la forma sin cargar esté de nuevo dentro del intervalo de tolerancia.

- 40 Todavía en otra realización, la etapa de mantener dicha solución en un estado sustancialmente saturado comprende monitorizar la concentración total de dicho compuesto y regular el valor de pH de tal manera que la concentración total de dicho compuesto se mantenga dentro de un intervalo de tolerancia predefinido por encima de un perfil de solubilidad total predefinido. En la práctica, esto requerirá monitorizar la concentración total continuamente o de vez en cuando. Además, requerirá tener acceso a un perfil previamente determinado de la concentración total de dicho compuesto como una función del valor de pH, al menos en el intervalo de pH de interés. Los procedimientos para determinar tales perfiles de solubilidad se conocen en la técnica (véase por ejemplo Avdeef, A. Physicochemical profiling (solubility, permeability and charge state). Current Topics in Medicinal Chemistry (Hilversum, NL) 1(4), 2001, 277-351). Si la concentración total de compuesto en un valor de pH instantáneo difiere de dicho perfil de solubilidad total en más de dicho intervalo de tolerancia predefinido, se añade una pequeña cantidad de un ácido fuerte o una base fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico o hidróxido potásico, respectivamente, a la solución hasta que la concentración total al valor de pH resultante esté de nuevo dentro del intervalo de tolerancia.

Breve descripción de los dibujos

- 50 Las características y objetos anteriormente mencionados y otros de la presente invención y la manera de lograrlos se volverá más evidente y la presente invención por sí misma se entenderá mejor por referencia a la siguiente descripción de diversas realizaciones de la presente invención tomadas en conjunto con los dibujos que acompañan, en los que:

Figura 1 muestra un perfil de solubilidad-pH de una base débil B.

- 55 Figura 2 muestra un perfil de solubilidad-pH de un ácido débil HA;

- Figura 3 muestra el perfil de solubilidad-pH de una base débil de acuerdo con la Figura 1 con el camino para una titulación de valores de pH altos a bajos partiendo de una solución saturada y una cantidad moderada de sólido;
- Figura 4 muestra diagramas de Bjerrum de soluciones saturadas de: (a) cetoprofeno (ácido); (b) propanolol (base); y (c) enalapril (anfolito);
- Figura 5 muestra el perfil de solubilidad-pH de una base débil de acuerdo con la Figura 1 con el camino para una titulación de valores de pH de bajos a altos con una solución insaturada.
- Figura 6 muestra un diagrama de Bjerrum de famotidina, representando la línea sólida la situación de referencia sin precipitar y mostrando los círculos datos tomados por titulación de pH bajo a alto;
- Figura 7 muestra una serie de diagramas de Bjerrum para un ácido débil (A) y una base débil (B) a diferentes concentraciones de sustancias (a): 0,02 mg/ml, (b): 0,1 mg/ml, (c): 1,0 mg/ml, (d) 10 mg/ml y (e): 100 mg/ml;
- Figura 8 muestra perfiles de solubilidad-pH de codeína con diferentes concentraciones de partida.

Descripción detallada de la invención

Ejemplo

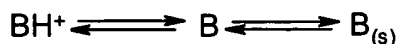
Se usaron diclofenac, famotidina, flurbiprofeno, furosemida, hidroclorotiazida, cetoprofeno, propanol y quinina como ejemplos. Estas composiciones están disponibles en el mercado. Todos estos compuestos son un ácido o una base débiles o un anfolito con valores de pK que generalmente caen en el intervalo de 2 a 10.

Solubilidad de bases y/o ácidos débiles

- La Figura 1 muestra el perfil de solubilidad de una base débil B en términos de la solubilidad eficaz S como una función del valor de pH. La solubilidad eficaz S es igual a la concentración total del compuesto en equilibrio. Tales perfiles también se abordarán como "perfiles de solubilidad-pH". Por el momento, se asumirá que hay una situación de equilibrio con una solución de base B y una cantidad sustancial de sólido en contacto con la solución. A valores de pH muy altos (Región a), esencialmente todo el compuesto está presente como la forma B base no cargada, también denominada la forma de base libre. A valores de pH muy bajos (Región d), esencialmente todo el compuesto está presente como la forma protonada BH^+ . A valores de pH intermedios, la forma no cargada y la forma protonada coexisten en una relación que depende del valor de pH. La solubilidad eficaz S es igual a la suma de las concentraciones de B y BH^+ en equilibrio. Como se ve a partir de la Figura 1, la solubilidad de la forma no cargada, también denominada la solubilidad intrínseca S_0 , es menor que la solubilidad S_+ de la forma protonada, también denominada la solubilidad de la sal.

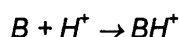
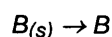
Considerando de nuevo la Región a, se encuentra que la solubilidad eficaz S es esencialmente independiente del pH. Esto es debido a que a valores de pH muy altos un ligero cambio en el valor de pH no tiene prácticamente efecto en la relación entre la forma no cargada y la forma protonada, cuya relación es muy grande. En consecuencia, la solubilidad eficaz S es esencialmente igual a la solubilidad intrínseca S_0 .

- Considerando ahora la situación de valores de pH de alguna manera bajos (véase la Región b en la Figura 1), algo del compuesto estará en su forma protonada BH^+ . La solubilidad eficaz S ahora comprende dos términos que reflejan las contribuciones de la forma no cargada y de la forma protonada, respectivamente. En la Región b, disminuir el valor de pH se asocia a un aumento en la solubilidad eficaz. Los equilibrios subyacentes pueden describirse como:



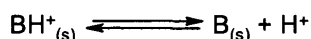
En otras palabras, la forma B no cargada en solución está en equilibrio con su contraparte cargada BH^+ en solución y también con la forma sólida no cargada $B_{(s)}$.

En la Región b, disminuir el pH induce la protonación de B a BH^+ , que a su vez induce la disolución del sólido $B_{(s)}$ para reemplazar el B "que falta".



Este procedimiento continuará hasta que se alcance un denominado sistema tampón "perfecto" (véase por ejemplo, *Avdeef, A., 2001, loc. cit.*). En ese punto, designado como punto 2 en la Figura 1, la base libre sólida $B_{(s)}$ y su conjugado sólido ácido $BH^+_{(s)}$ coexisten y por lo tanto fuerzan el pH y la solubilidad eficaz a ser constantes siempre

que los dos sólidos que se inter-convierten estén presentes. Este punto de pH especial se ha designado como el pK_a de Gibbs (pK_a^{GIBBS}). La ecuación de equilibrio asociada a este fenómeno es



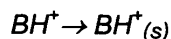
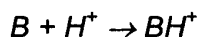
con la constante de equilibrio asociada dada por

$$K_a^{GIBBS} = \frac{\{H^+\}\{B_{(s)}\}}{\{BH^+_{(s)}\}}$$

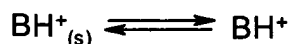
La solubilidad eficaz en el punto 2 se da por la suma de la solubilidad intrínseca y la solubilidad de la sal:

$$S = S_0 + S_i.$$

Moviéndose desde el punto 2 a valores de pH todavía menores (es decir en la Región c) donde la fase sólida consiste en la forma protonada $BH^+_{(s)}$ solamente, la concentración de BH^+ es constante e igual a la solubilidad de la sal. La protonación de B a BH^+ da lugar a la formación de sólido protonado adicional y a una pérdida de componente B en solución.



Por lo tanto, la solubilidad eficaz disminuye hasta que se alcanza la Región d. En la Región d, no hay más B que pueda transformarse en $BH^+_{(s)}$ y el equilibrio que prevalece ahora se describe por:



Cuando se trata con un compuesto HA débilmente ácido en lugar de una base débil B, el perfil de solubilidad pertinente tiene la apariencia general mostrada en la Figura 2. En este punto la forma HA no cargada, también denominada la forma de ácido libre, predomina a valores de pH bajos, mientras que a valores de pH más altos hay una desprotonación en aumento para producir la forma A^- cargada negativamente. Cuando se trata con un compuesto con más de un valor de pK , el perfil de solubilidad tendrá la apariencia de una combinación de los perfiles mostrados en las Figuras 1 y 2, estando la sustancia cargada positivamente en condiciones ácidas y cargada negativamente en condiciones básicas.

Determinación de la solubilidad

La titulación anteriormente descrita por ejemplo de una base B débil de valores de pH altos a bajos se usa para la determinación potenciométrica de los perfiles de solubilidad de acuerdo con el denominado "procedimiento pSol" (véase por ejemplo, *Avdeef, A., 1998, loc. cit.*). Sin embargo, en las titulaciones pSol el fenómeno de un sistema tampón "perfecto" no se encuentra frecuentemente debido a que para obtener buenos resultados de titulación es aconsejable usar solamente pequeñas cantidades del compuesto bajo investigación. Esto da lugar a una situación donde la cantidad completa de compuesto se disuelve antes de que se alcance la concentración eficaz máxima que corresponde al punto 2 en la Figura 1. Esto se ilustra en la Figura 3, donde la reducción del valor de pH da lugar a lo largo del perfil de solubilidad hasta que se alcanza el punto denotado 2' en la Figura 3. En este punto el compuesto se ha disuelto completamente; la cantidad en solución no cambia cuando se reduce adicionalmente el valor de pH, como se muestra por la línea discontinua horizontal de la Figura 3. Por lo tanto, la concentración total del compuesto se mantiene constante a un valor C_T .

Las mediciones de los perfiles de solubilidad-pH se llevaron a cabo en un aparato "pSol" (véase por ejemplo *Avdeef, A., 2001, loc. cit.*). La medición de la solubilidad potenciométrica con el aparato pSol toma como parámetros de entrada la cantidad pesada del dicho compuesto, el volumen de la solución, el pK_a medido y el coeficiente de partición octanol/agua medido (o calculado), $\log P$. El último parámetro se usa para estimar la solubilidad intrínseca, S_0 , usando la expresión tipo Hansch

$$\log S_0 = 1,17 - 1,38 \cdot \log P$$

o una versión mejorada para moléculas ionizables de lipofilidad moderada,

$$\log S_0 = -2,17 - 0,0082 \log P - 0,134 (\log P)^2$$

Usando la cantidad pesada del dicho compuesto, el volumen de la solución, el pK_a y la S_0 estimada, un procedimiento numérico simula la curva de titulación entera antes del ensayo. La curva estimulada sirve como un molde para que el instrumento recoja mediciones de pH individuales en el transcurso de la titulación. El dominio de pH que contiene la precipitación es evidente a partir de la simulación. La titulación de la suspensión de la muestra se

realiza en la dirección de la disolución, finalmente bien pasado el punto de la disolución completa. La velocidad de disolución del sólido, descrita por la expresión clásica de Noyes-Whitney, depende de un número de factores que el instrumento tiene en cuenta. Por ejemplo, el instrumento ralentiza la velocidad de la toma de datos de pH conforme se aproxima el punto de disolución completa; donde el tiempo necesario para disolver sólido adicional aumenta sustancialmente. Solamente después de que el precipitado se disuelva completamente el instrumento rápidamente recoge el resto de los datos. Típicamente, se requieren 3 a 10 horas para la recogida de todos los datos de solubilidad en equilibrio. Cuanto más insoluble se anticipa que es el compuesto (basándose en el molde), mayor será el tiempo de ensayo.

Diagramas de Bjerrum

Como se sabe generalmente en la química analítica, un diagrama de Bjerrum es un diagrama de n_H frente al pH, en el que n_H es el número medio de hidrógenos unidos en una molécula de la sustancia. El diagrama de Bjerrum revela cualquier valor de pK_a en términos de los valores de pH en posiciones semi-integrales de n_H . Como se apreciará a partir de la descripción anterior de los diversos equilibrios implicados, la presencia de precipitado provoca y da lugar a un desplazamiento del diagrama de Bjerrum dando como resultado un valor aparente de pK_a , de ahora en adelante denotado como pK_a^{Ap} , que se desplaza a valores mayores para ácidos y a valores menores para bases. Esto se muestra en la Figura 4 para soluciones saturadas de: (a) cetoprofeno (que se comporta como un ácido débil); (b) propranolol (que se comporta como una base débil); y (c) enalapril (que se comporta como un anfótero).

La solubilidad intrínseca S_0 puede deducirse por inspección de las curvas, aplicando la relación.

$$\log S_0 = \log(C/2) - |pK_a^{Ap} - pK_a|$$

en la que C es la concentración de la muestra.

Junto a los perfiles de solubilidad-pH y los diagramas de Bjerrum, otro tipo de perfiles obtenidos a partir del procedimiento psol son los Perfiles de Factor de Flujo (véase por ejemplo *Avdeef, A., 1998, loc. cit.*). Un Perfil de Factor de Flujo es un diagrama que muestra las fracciones de concentración de todas las especies de un compuesto como una función del pH.

Procedimiento de cristalización

Para obtener los cristales, la dirección de la titulación descrita anteriormente en relación a la Figura 3 se revierte. En el caso de un compuesto B débilmente básico, uno empieza con una solución insaturada del compuesto a un valor de pH inicial bajo como se ilustra en la Figura 5 por medio del punto 4. En otras palabras, el valor de pH inicial y la concentración total C_T inicial se eligen de tal manera que el compuesto esté presente en solución predominantemente o incluso totalmente en su forma cargada BH^+ . Como se ve a partir de la Figura 5, la concentración inicial total C_T es mayor que la solubilidad intrínseca S_0 de la forma B no cargada.

Posteriormente, el valor de pH se aumenta gradualmente. Esto da lugar a una desprotonación en aumento de BH^+ a B, pero inicialmente no hay precipitación de fase sólida. Al alcanzar el punto 2', la titulación se para. En este punto la concentración de la forma no cargada ha alcanzado su valor máximo $[B_{máx}]$ que es igual a la solubilidad intrínseca S_0 . Por lo tanto, se ha alcanzado una solución saturada del compuesto de interés que puede servir para llevar a cabo una cristalización en condiciones sustancialmente saturadas.

Nótese que el punto diana 2' puede elegirse en cualquier lugar en el perfil de solubilidad-pH, siempre que la concentración total en el punto 2' caiga entre S_0 y $S_0 + S_+$ como se muestra en la Figura 5. Por ejemplo, uno podría empezar con una solución casi saturada, es decir, con una concentración inicial total C_T solo ligeramente por debajo de la solubilidad de la sal S_+ y podría después aumentar gradualmente el valor de pH hasta alcanzar el punto 2' de intersección asociado al perfil de solubilidad-pH.

Sin embargo, debido a limitaciones prácticas, puede ser difícil alcanzar el punto 2' diana de forma muy precisa. Si se añade demasiada base, el valor de pH va por debajo del valor de pH diana que corresponde al punto 2' y puede formarse una solución supersaturada. Por lo tanto, la titulación se para normalmente en un punto muy cercano al perfil de solubilidad-pH que corresponde a una solución ligeramente insaturada. Manteniendo la solución en una botella sin cubrir y permitiendo una evaporación lenta del disolvente, la concentración de la solución se aumentará lentamente de tal manera que se alcance finalmente un estado saturado. Éste es el punto de partida para la cristalización. Como se analizará a continuación con más detalle, la cristalización en condiciones sustancialmente saturadas requiere tomar medidas apropiadas para mantener el sistema de la solución siempre tan cerca como sea posible del perfil de solubilidad-pH.

Cuando se trata con un compuesto HA débilmente ácido en lugar de una base débil, el perfil de solubilidad pertinente tiene la apariencia general mostrada en la Figura 2. Por lo tanto, cuando se adapta el procedimiento de cristalización anteriormente descrito a un ácido débil, será necesario generalmente empezar con una solución insaturada a valores de pH altos y reducir gradualmente el valor de pH hasta alcanzar un punto diana en el perfil de solubilidad-pH.

Cuando se trata con un compuesto anfótero, es posible en principio empezar bien a un valor de pH muy alto o bien muy bajo y moverse hacia un valor de pH diana de la parte correspondiente del perfil de solubilidad-pH.

Es útil usar como una curva de referencia el diagrama de Bjerrum para la titulación en ausencia de precipitado. Con ayuda de esta curva de referencia, los puntos 1 y 2' del perfil de solubilidad pueden definirse en el diagrama de Bjerrum. Esto se muestra en la Figura 6 para la famotidina, un compuesto anfótero para el que los presentes inventores considerarán en este punto el comportamiento como una base a valores de pH comparativamente bajos. La línea sólida en la Figura 6 representa la situación de referencia sin precipitado mientras que los círculos muestran datos tomados por titulación desde valores de pH bajos a altos. La curva experimental coincide con la curva de referencia en dos puntos diferentes. El primero es el mismo que el punto 2' en el perfil de solubilidad. Indica que se alcanza la concentración máxima de la forma no cargada en solución. En este punto, la concentración de la forma cargada todavía es alta, pero la forma no cargada ya ha alcanzado su concentración máxima. Al continuar la titulación para cambiar el valor de pH en la dirección de obtener más forma insoluble, se observa que la concentración de la forma iónica se hunde. Más y más BH^+ se transforma en el precipitado, $B_{(s)}$, con pérdida de H^+ mientras la concentración de forma no cargada se mantiene constante. Esto continuará hasta alcanzar la otra intersección de las curvas experimental y de referencia. Este punto de intersección es el mismo que el punto 1 en el perfil de solubilidad. En este punto, la precipitación se completa y la forma iónica ha alcanzado su concentración mínima y prácticamente solo está presente la forma no cargada en la solución. Entre los puntos 2' y 1 el compuesto muestra un valor de pK_a aparente (es decir pK_a^{AP}) debido a la presencia de precipitado. Como se explica anteriormente, el pK_a^{AP} se desplaza a valores mayores para ácidos y a menores para bases.

Consideraciones prácticas

Llevar a cabo la cristalización con una solución saturada, es decir evitar la supersaturación, reduce fuertemente el riesgo de que se forme sólido amorfo. Por lo tanto, es útil tener un procedimiento para estudiar la tendencia de un compuesto a formar soluciones saturadas. Esto puede realizarse comparando los perfiles de solubilidad-pH o los diagramas de Bjerrum tomados con el procedimiento pSol usando direcciones de titulación opuestas. Esto se explicará usando famotidina como un ejemplo y haciendo referencia al diagrama de Bjerrum mostrado en la Figura 6. La curva experimental de la Figura 6 se tomó partiendo de un valor de pH comparativamente alto alrededor de 11, donde predomina la forma insoluble. Como ya se ha explicado anteriormente, la desviación de la curva experimental desde la curva de referencia en el intervalo entre los puntos 1 y 2' se debe a la presencia de precipitado. Titulando desde valores de pH mayores a menores, no hay supersaturación.

Si la dirección de la titulación se revierte, es decir si la famotidina se titula desde su forma soluble a la insoluble aumentando el valor de pH, la curva de Bjerrum determinada experimentalmente mostrará generalmente una desviación desde la curva de Bjerrum experimental obtenida en la otra dirección. Específicamente, la supersaturación provocará la precipitación no al principio en el punto diana 2', sino en el punto 2'' a un valor de pH de alguna manera mayor. En otras palabras, los datos experimentales para la titulación desde un valor de pH bajo a uno alto seguirán la curva de referencia hasta alcanzar el punto 2''. Adicionalmente, en el punto 2'', donde inicia la precipitación, la velocidad de cristalización será tan grande que hay una probabilidad sustancial de formarse sólido amorfo.

En consecuencia, para obtener buenos resultados de cristalización, la concentración de compuesto no cargado en solución debe mantenerse igual a su valor de solubilidad intrínseco.

En la aproximación más sencilla, es suficiente aproximar el punto diana 2' y después simplemente mantener el valor de pH sustancialmente constante induciendo una evaporación lenta de dicho disolvente. Esto funcionará si la cantidad de compuesto disuelto es sustancialmente mayor que la cantidad de sólido que se recoge en forma de cristales. En otras palabras, uno necesita usar cantidades comparativamente grandes de solución y recoger cantidades comparativamente pequeñas de cristales. La cristalización se llevará a cabo después esencialmente en el punto diana 2' solamente.

En la mayoría de las situaciones, sin embargo, será deseable recoger tanto sólido cristalino como sea posible. Esto significa que después de alcanzar el punto diana 2' el sistema evolucionará a lo largo del perfil de solubilidad como se muestra en la Figura 5. En consecuencia, será necesario adaptar el valor de pH para cambiar la concentración o viceversa.

En la práctica, esto puede lograrse monitorizando la concentración de la forma no cargada y regulando el valor de pH de tal manera que la concentración de la forma no cargada se mantenga dentro de un intervalo de tolerancia predefinido por encima de la solubilidad intrínseca. Alternativamente, uno puede monitorizar la concentración total del compuesto y regular el valor de pH de tal manera que la concentración de pH se mantenga dentro de un intervalo de tolerancia predefinido por encima del perfil de solubilidad total predeterminado.

Esto puede realizarse por adaptación apropiada de un aparato tal como aquellos usados para las mediciones de solubilidad potenciométrica. Además de un recipiente para la solución y una sonda adecuada para medir el valor de pH de dicha solución, el aparato comprende medios de dosificación para añadir cantidades controladas de ácido y base a dicha solución. Además, el aparato comprende un dispositivo sensor para medir la concentración de al

menos una forma del compuesto presente en solución y una unidad de control que actúe en los medios de dosificación en respuesta a las señales recibidas de la sonda de pH y de los medios sensores. Los medios de dosificación se programan para regular el valor de pH para que coincida con un perfil predefinido.

Preferentemente, el recipiente está hecho de vidrio y puede equiparse con medios de agitación, tales como un agitador magnético. La sonda para medir el valor de pH puede ser un electrodo de vidrio convencional, aunque pueden usarse otros tipos de sonda conocidos en la técnica. Los medios de dosificación para añadir cantidades controladas de soluciones ácidas y básicas, por ejemplo soluciones de HCl y NaOH o KOH 1 N, pueden comprender tubos de vidrio dispensadores que dan al recipiente y unidades de dosificación en volumen apropiadas. Los medios sensores dependerán generalmente de la identidad de las especies a detectarse; por ejemplo, estos pueden ser sistemas de sondas fotométricas de luz UV o visible. Los medios de control generalmente incluyen un número de canales de entrada de señal, es decir para señales de entrada desde la sonda de pH, los medios sensores y otros dispositivos de monitorización, por ejemplo dispositivos termométricos. Además, los medios de control incluirán una unidad programable y medios de entrada para cargar las especificaciones requeridas, más notablemente un perfil de solubilidad, y para introducir ciertos comandos de funcionamiento.

Efectos de concentración

Cuando se permite la evaporación durante la cristalización, el cambio de concentración resultante provocará un desplazamiento del valor del pK_a aparente de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\log S_0 = \log \frac{C}{2} - \left| pK_a^{AP} - pK_a \right|$$

Un cambio de 10 veces en la concentración da lugar a un desplazamiento aparente del valor de pK_a de aproximadamente 1 unidad logarítmica. Esto se ilustra en la Figura 7, que muestra una serie de diagramas de Bjerrum con diferentes cantidades de muestra añadida, para un ácido débil (A) y una base débil (B), ambos con un peso molecular de 300 y solubilidades intrínsecas de 5 $\mu\text{g/ml}$ ($pS_0 = 4,8$) y solubilidades de sal de 75 mg/ml ($pS_A, pS_{BH} = 0,6$). Las concentraciones de la muestra fueron (a): 0,02 mg/ml , (b): 0,1 mg/ml , (c): 1,0 mg/ml , (d): 10 mg/ml y (e): 100 mg/ml . Como se ve en la Figura 5, con la concentración en aumento de la muestra las curvas se desplazan hacia arriba desde el pK_a para el ácido débil y se desplazan hacia abajo desde el pK_a para la base débil.

En otras palabras, el perfil de solubilidad-pH depende del valor de pK_a aparente, con respecto a la concentración total de compuesto. Por lo tanto, el perfil de solubilidad-pH debe actualizarse continuamente midiendo el valor de pH, la concentración total del compuesto y aplicarse correcciones apropiadas, que en el caso de una base débil se dan por

$$\log S_0 = \log \frac{C}{2} + pK_a^{AP} - pK_a$$

y

$$\log S = \log \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a^{AP}} \right) + \log S_0$$

Sin embargo, la Figura 7 muestra que bajo ciertas condiciones la influencia del valor de pK_a aparente con respecto a la concentración total del compuesto en el perfil de solubilidad-pH está limitada. En la práctica, el cambio de la concentración debe ser menos de 5 veces. Como se muestra en la Figura 8, cuando se usa codeína con una concentración total de aproximadamente 58 mg/ml para la titulación, la precipitación comienza a un pH de aproximadamente 8. Sin embargo, se ve que los dos perfiles de solubilidad-pH se superponen a valores de pH altos. Debido a que en el procedimiento de cristalización descrito más arriba la titulación del pH para en un punto muy cercano al punto diana 2' en el perfil de solubilidad-pH, la concentración total de la solución normalmente no cambia más de 5 veces desde el principio hasta que ocurre la cristalización. Bajo estas circunstancias, el perfil de solubilidad-pH puede considerarse casi independiente de la concentración de la solución.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de cristalización de un compuesto débilmente ácido y/o débilmente básico, teniendo dicho compuesto una forma no cargada y al menos una forma cargada, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

a) proporcionar una solución de dicho compuesto en un disolvente que tiene un valor de pH inicial y una concentración total inicial de dicho compuesto, eligiéndose dicho valor inicial de pH de tal manera que el compuesto esté presente en dicha solución predominantemente en dicha forma cargada, eligiéndose dicha concentración inicial total mayor que la solubilidad intrínseca de dicha forma no cargada;

b) cambiar gradualmente el valor de pH de dicha solución en una dirección que dé lugar a una disminución de dicha solubilidad del compuesto hasta alcanzar un valor de pH diana predeterminado, en el cual dicha solución esté en un estado sustancialmente saturado y que la concentración de dicha forma no cargada sea sustancialmente igual a dicha solubilidad intrínseca de la misma; y

c) mantener dicha solución en un estado sustancialmente saturado mientras se permite la formación de cristales de dicho compuesto.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha etapa b) comprende además elevar la concentración total de dicho compuesto.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha etapa c) comprende mantener el valor de pH sustancialmente constante induciendo una evaporación lenta de dicho disolvente.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha etapa c) comprende monitorizar la concentración de dicha forma no cargada y regular el valor de pH, de tal manera que la concentración de dicha forma no cargada se mantenga dentro de un intervalo de tolerancia predefinido por encima de dicha solubilidad intrínseca de la misma.

5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha etapa c) comprende monitorizar la concentración total de dicho compuesto y regular el valor de pH, de tal manera que la concentración total de dicho compuesto se mantenga dentro de un intervalo de tolerancia predefinido por encima de un perfil de solubilidad total predeterminado.

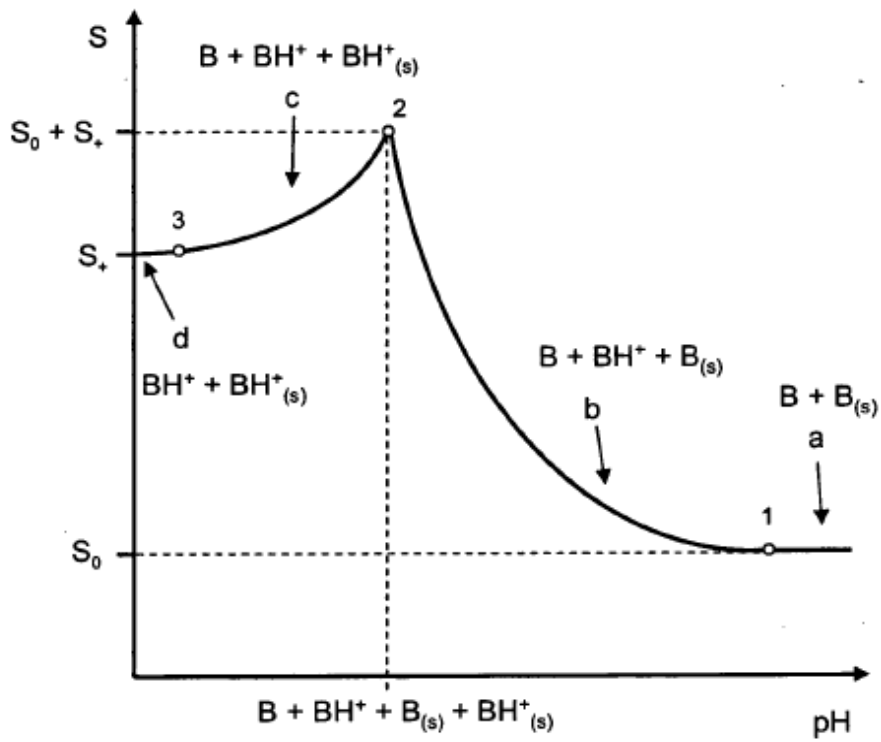


Fig. 1

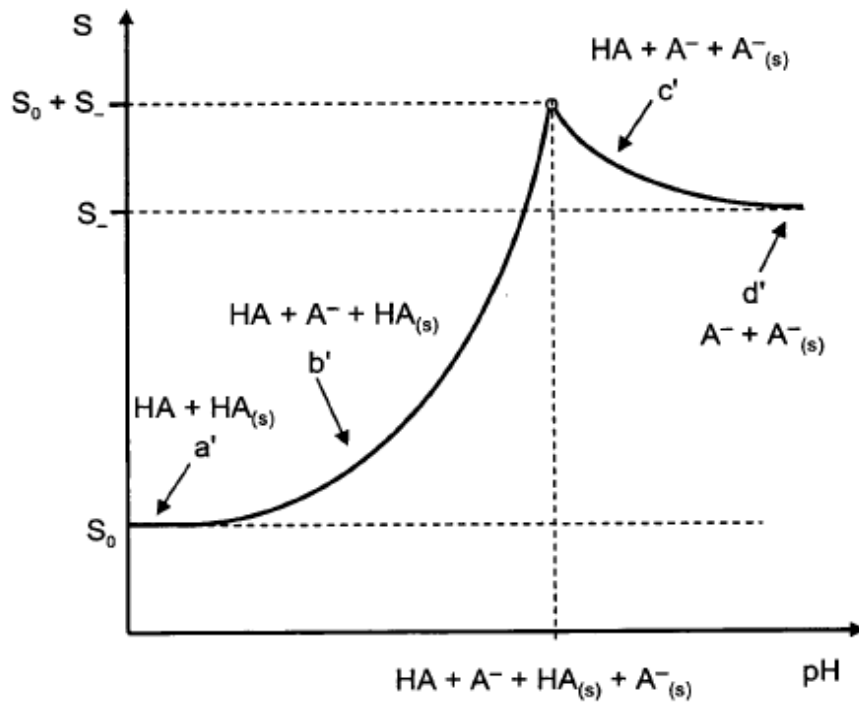


Fig. 2

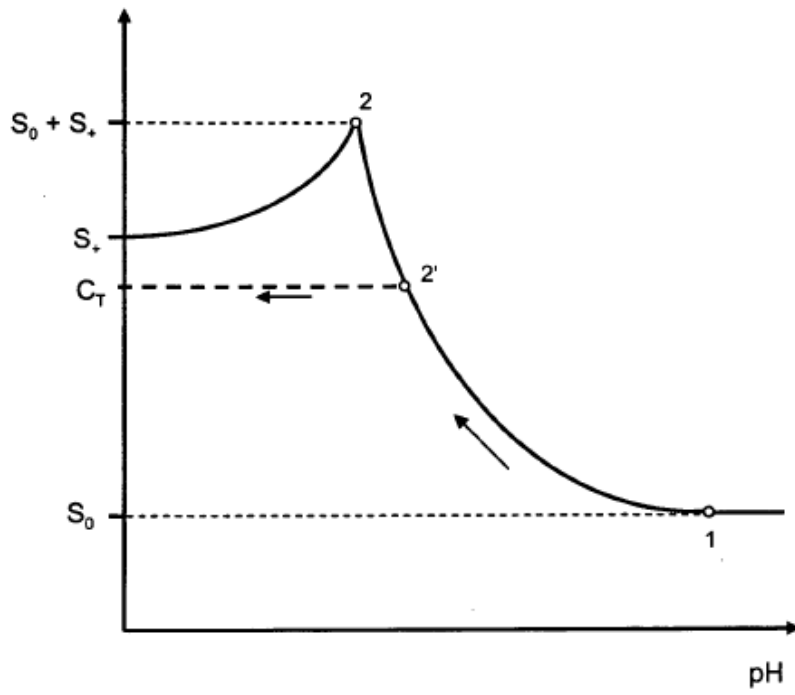


Fig. 3

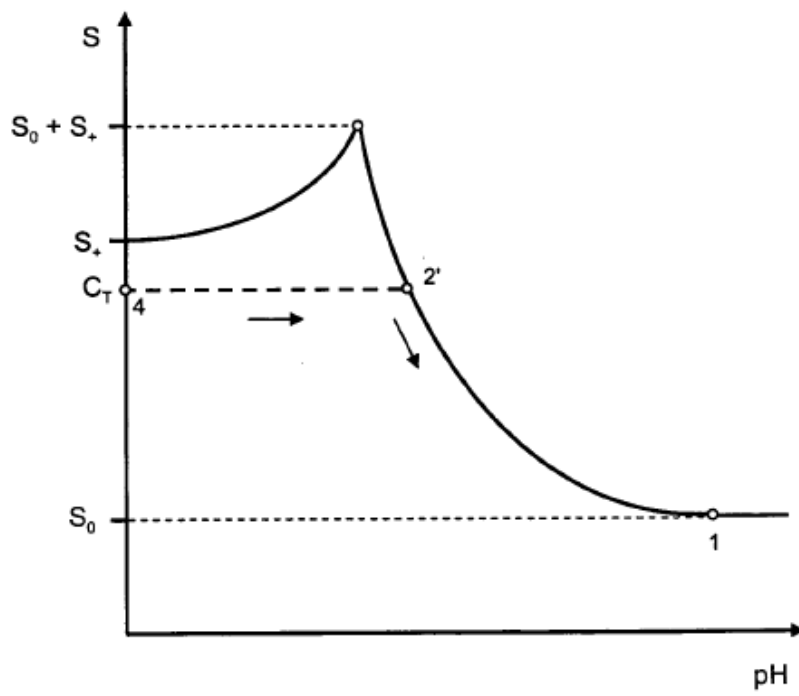


Fig. 5

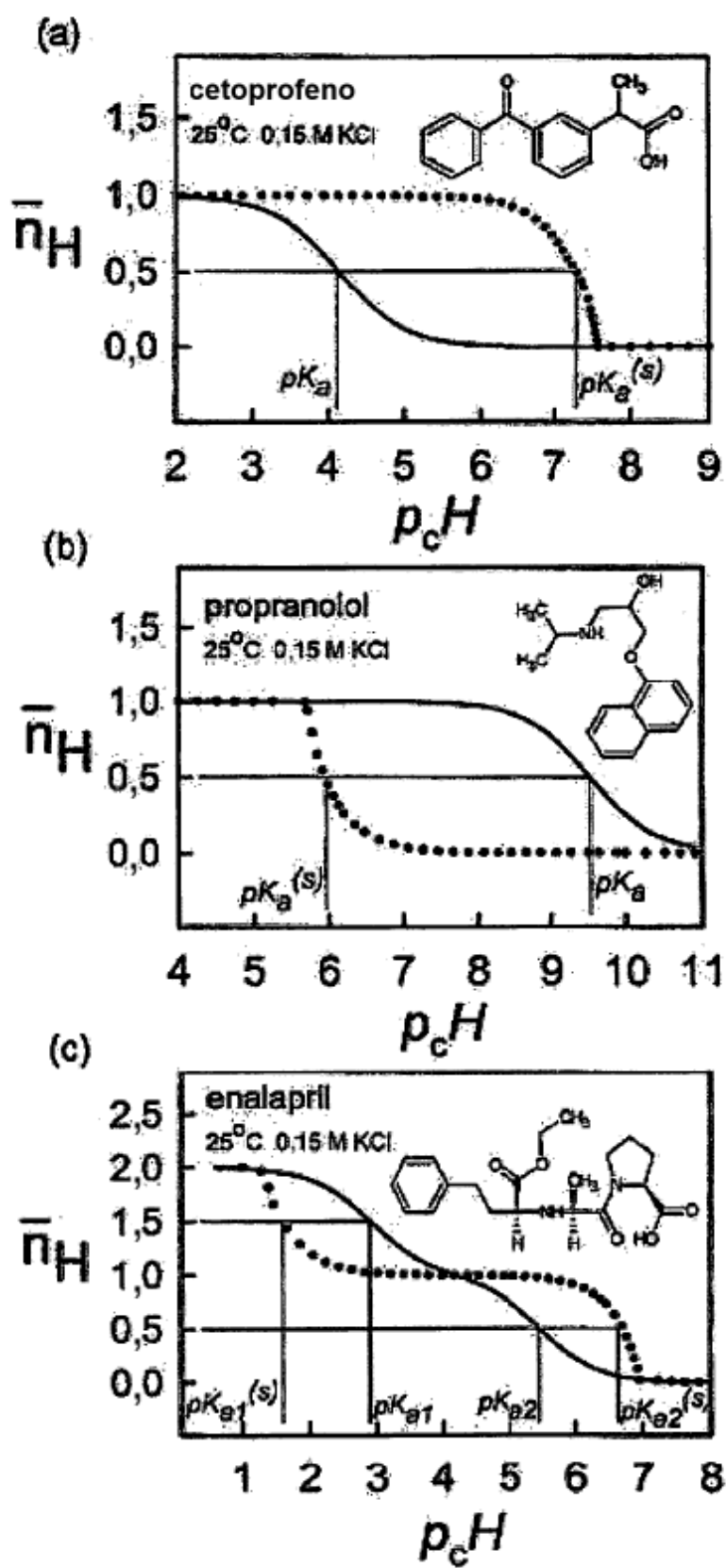


Fig. 4

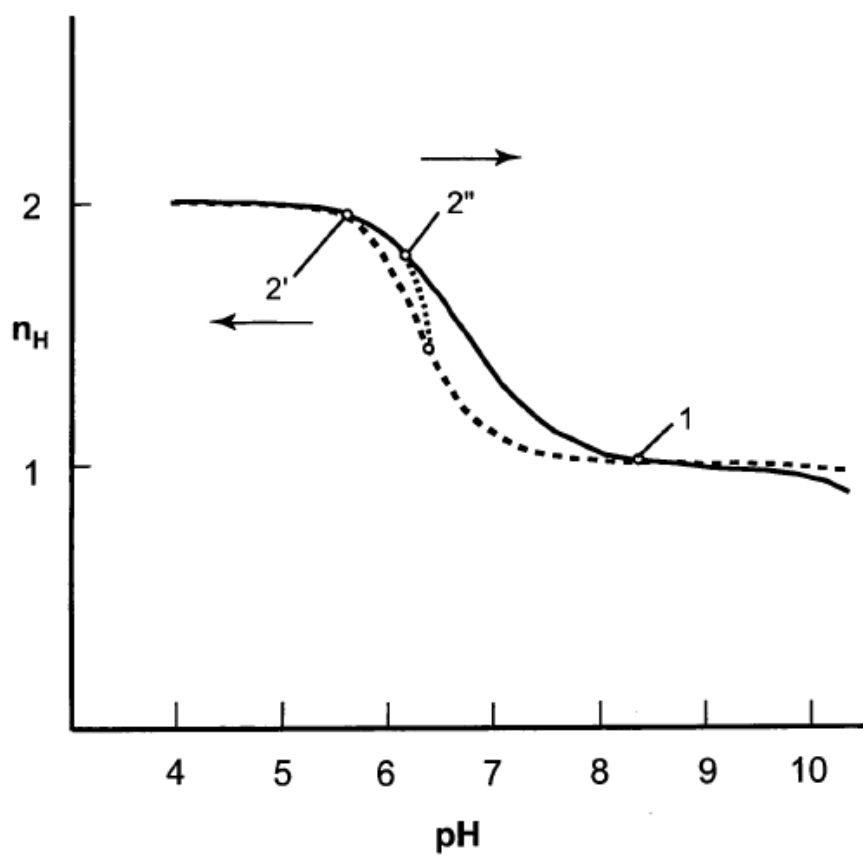


Fig. 6

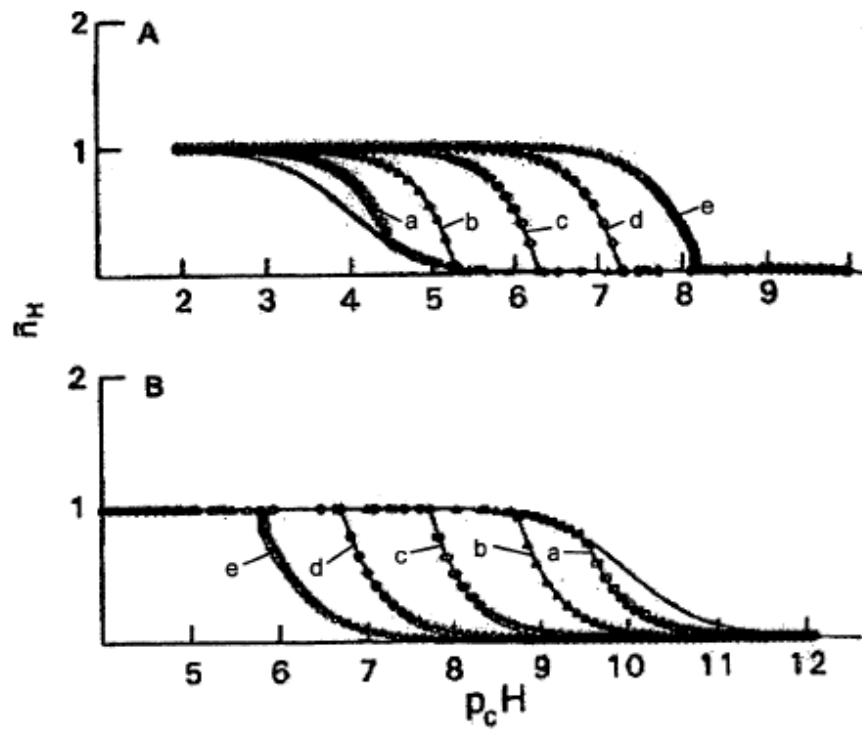


Fig. 7

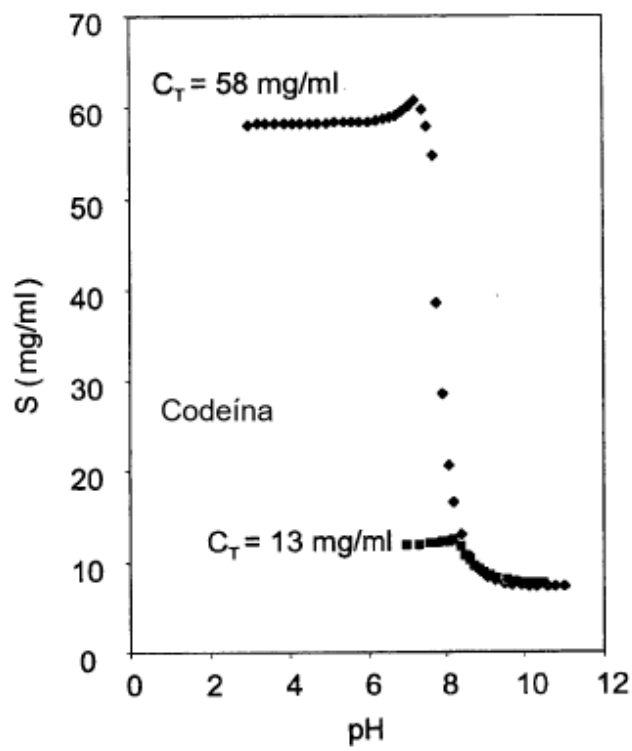


Fig. 8