

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 931**

51 Int. Cl.:

C07C 51/41 (2006.01)
C07C 51/44 (2006.01)
C07C 51/46 (2006.01)
C07C 51/47 (2006.01)
C07C 57/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.08.2007 PCT/US2007/076486**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.02.2008 WO08024820**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2007 E 07841187 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2054367**

54 Título: **Proceso para la preparación de sal de sodio de ibuprofeno de diferentes tamaños de partícula**

30 Prioridad:

22.08.2006 US 839338 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.07.2017

73 Titular/es:

**SI GROUP, INC. (100.0%)
2750 Balltown Road
Schenectady, NY 12309 , US**

72 Inventor/es:

PHAN, HAO, V.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 625 931 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

Proceso para la preparación de sal de sodio de ibuprofeno de diferentes tamaños de partícula

5 **Antecedentes**

10 El ibuprofeno, ácido 2-(4-isobutilfenil) propiónico, es un agente farmacéutico conocido. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU. 3.228.831 y 3.385.886. Estas patentes observan que las sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos de ibuprofeno y compuestos análogos son solubles en agua y valiosos para la preparación de composiciones farmacéuticas orales.

15 Recientemente, ha surgido una necesidad para proporcionar la sal de sodio del ibuprofeno (es decir, 2-(4-isobutilfenil) propionato de sodio, o más simplemente, ibuprofeno sódico) en forma de sólidos a escala práctica, económica, y comercial.

El documento EP 0 813 904 describe la preparación de una sal de un compuesto de ácido carboxílico farmacéuticamente activo por reacción del ácido en un extrusor con menos de o igual a un equivalente estequiométrico de una base en forma fundida.

20 El documento EP 1 410 793 describe comprimidos no efervescentes de ibuprofeno y la producción de estos comprimidos en los que los comprimidos no contienen ningún lubricante interno o componente disgregante.

25 El documento WO 92/20334 describe el uso de ibuprofeno sódico en composiciones farmacéuticas y procesos para preparar el isómero S con alta pureza enantiomérica utilizando un disolvente de tolueno en el proceso de fabricación.

Breve resumen de la invención

30 En la realización de investigaciones de una manera de satisfacer esta necesidad, se ha encontrado un proceso que no solo logra este objetivo, pero que, además, permite la producción de lotes de partículas sólidas de la sal de sodio del ibuprofeno de diferentes tamaños medios de partícula y/o diferentes tamaños promedio (media) de partículas dependiendo de cómo se lleve a cabo el proceso. Por otra parte, el producto recuperado del proceso después del secado es un producto en partículas de flujo libre, estable al almacenamiento, que normalmente tiene un contenido de agua determinado por titulación de Karl Fischer en el intervalo del 13 al 14 % en peso y preferentemente en el intervalo del 13,2 al 13,7 % en peso. Así, el producto en sus diversos tamaños medios de partículas se puede manejar fácilmente en tolvas, líneas de alimentación y equipo de mezcla sin encontrarse con formación de canales, complejos, aglomeraciones, taponamientos o similares.

40 Una realización de esta invención permite el logro de estas características ventajosas y da lugar a un proceso que comprende:

45 A) añadir una solución acuosa de hidróxido sódico a una solución o suspensión que no está en ebullición de ibuprofeno en un disolvente hidrocarbonado destilable inerte líquido alifático, dicho disolvente que tiene la capacidad de destilarse junto con agua a una temperatura en el intervalo de 50 a 120 °C, añadiéndose la solución acuosa de hidróxido sódico a una velocidad que no haga que la mezcla de reacción resultante hierva antes de que se haya completado la adición;

B) después de completar la adición en A), retirar el agua destilando disolvente y agua de la mezcla de reacción hasta que se forme una suspensión de ibuprofeno sódico en una fase líquida compuesta sustancialmente en su totalidad de dicho disolvente;

50 C) hacer que la temperatura de dicha suspensión formada en B) disminuya hasta temperatura ambiente, y opcionalmente, hacer que la suspensión repose en un estado inactivo; y

D) recuperar la sal sódica de ibuprofeno de dicha suspensión mediante un procedimiento físico de separación sólidos-líquido;

55 dicho proceso que está caracterizado además por controlar el tamaño medio de partícula de la sal sódica de ibuprofeno que se forma en el proceso al seleccionar y utilizar en A) una solución acuosa de hidróxido sódico con una concentración del 25 % al 50 % en peso que da en D), una sal sódica de ibuprofeno que tiene un tamaño medio de partícula dentro de un intervalo seleccionado de tamaños medios de partícula.

60 En el proceso anterior las letras prefijo de la descripción de A) a D) se utilizan para facilitar la referencia en una etapa a otra etapa. El uso de dichos prefijos no impide la inserción de otras etapas adecuadas entre etapas marcadas consecutivamente.

65 C) anterior se puede lograr, por ejemplo, por (i) el uso de refrigeración u otros medios de enfriamiento, (ii) dejar que la mezcla repose para que pierda calor hacia el entorno, (iii) acelerar la pérdida de calor hacia el entorno mediante el uso de agitación y/o flujos de gases de enfriamiento (por ejemplo, ventilación bajo aire), o (iv) el uso de cualquier

otra manera por la que se pueda lograr dicho enfriamiento, incluyendo el uso de una combinación de dos o más procedimientos de enfriamiento.

5 La "concentración efectiva" de NaOH como se usa en la presente memoria, incluyendo en las reivindicaciones, se define por la expresión:

$$\frac{(\text{peso de NaOH puro})}{(\text{peso de NaOH puro} + \text{peso de todo el agua cargada})}$$

10 La solución o suspensión inicial de ibuprofeno en un disolvente hidrocarbonado alifático líquido inerte destilable (a veces denominado por conveniencia "disolvente orgánico") puede contener agua antes de iniciar la adición al mismo de la solución acuosa de hidróxido sódico y/o se pueda añadir agua a la mezcla de reacción en una o más veces, aparte del agua añadida por medio de la solución acuosa de hidróxido sódico. Pero en cualquier caso la cantidad de disolvente orgánico con relación a la cantidad de agua debe ser al menos suficiente para destilar sustancialmente
15 toda el agua presente en la mezcla de reacción y todavía proporcionar una suspensión de ibuprofeno sódico en disolvente orgánico. Si es necesario se puede añadir más disolvente orgánico a la mezcla de reacción antes de completar o reanudar la destilación para separar el agua de la mezcla de reacción.

20 Normalmente, la sal de sodio del ibuprofeno recuperada se lava al menos una vez con un disolvente orgánico, que no tiene que ser, pero preferentemente es, el mismo tipo de disolvente usado como disolvente orgánico en A). Después de dicho lavado, la sal sódica de ibuprofeno se seca.

Estas y otras realizaciones y características de esta invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción y reivindicaciones adjuntas.

25

Breve descripción del dibujo

La Fig. 1 es un gráfico que muestra el efecto de la varianza en la concentración de NaOH sobre el tamaño medio de partícula de ibuprofeno sódico producido experimentalmente en la práctica de esta invención.

30

Descripción adicional detallada de la invención

Adición de hidróxido sódico acuoso

35 En A), se usa una concentración efectiva de hidróxido sódico en el intervalo del 25 al 50 % en peso a fin de alcanzar cualquiera de una amplia gama de tamaños medios de partícula. Obsérvese a este respecto la Fig. 1. La solución de hidróxido sódico se puede preparar con hidróxido sódico y/u óxido sódico.

40 La cantidad total de hidróxido sódico utilizado no debe exceder la cantidad estequiométrica necesaria para neutralizar completamente la cantidad de ibuprofeno presente en el recipiente de reacción. Preferentemente, la cantidad total de hidróxido sódico añadido está ligeramente por debajo (por ejemplo, 1-2 % en moles por debajo) de la cantidad estequiométrica teóricamente necesaria para neutralizar todo el ibuprofeno presente en la mezcla de reacción. El exceso de ibuprofeno sin reaccionar se puede eliminar lavando el producto de ibuprofeno sódico recuperado con disolvente orgánico.

45

Como se ha señalado anteriormente, la solución acuosa de hidróxido sódico se añade a una velocidad que no provoque que la mezcla hierva antes de que se haya completado la adición. Sin embargo, se puede tolerar uno o más periodos momentáneos de ebullición siempre que el producto de ibuprofeno sódico resultante formado posea un tamaño de partícula medio objetivo deseado dentro del intervalo de 50 a 700 micrómetros.

50

Así, en la etapa A) se introduce una solución acuosa de hidróxido sódico en porciones en una solución de ibuprofeno en un disolvente hidrocarbonado alifático líquido destilable, el disolvente que opcionalmente está en una mezcla líquida de dos fases con agua añadida inicialmente aparte del agua en la solución acuosa de hidróxido sódico. Debido a que la reacción es exotérmica, la solución de hidróxido sódico preferentemente se añade gradualmente en
55 incrementos a una velocidad que no da lugar a que se produzca ninguna ebullición hasta que se haya añadido toda la solución acuosa de hidróxido sódico.

60 Con el fin de reducir al mínimo los costes operativos es deseable añadir la solución de hidróxido sódico acuoso a la solución o suspensión de ibuprofeno en un disolvente orgánico líquido inerte destilable a una velocidad que da lugar a la reacción exotérmica que produce calor suficiente durante el periodo de adición para mantener la mezcla de reacción justo por debajo (por ejemplo, dos o tres grados por debajo) de la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. Una vez completada la adición, se añade entonces suficiente energía térmica al sistema para hervir el agua junto con una porción del disolvente orgánico.

65 En todos los casos, el agua utilizada en la formación de la solución de hidróxido sódico, debería ser al menos de la pureza del agua potable. Preferentemente, se usa agua destilada o agua desionizada para evitar la presencia de

impurezas indeseables en el producto final. De forma similar, el hidróxido sódico utilizado en la formación de la solución de hidróxido sódico debe ser de alta pureza y libre de impurezas tóxicas o potencialmente tóxicas.

Disolvente orgánico líquido inerte destilable

5 Se puede utilizar cualquier disolvente hidrocarbonado alifático que sea inerte a los reactantes y al ibuprofeno sódico siempre que tenga la capacidad de destilarse de la mezcla de reacción junto con agua a una temperatura en el intervalo de 50 a 120 °C. Así, esta destilación se puede realizar a presión atmosférica o a presión reducida. Se prefieren los disolventes orgánicos que se forman con agua, los azeótropos verdaderos que hierven en este intervalo
10 de temperaturas, pero esto no es necesario siempre que a una o más temperaturas en el intervalo de temperatura anterior, el disolvente orgánico y el agua se puedan destilar simultáneamente de una mezcla que los contiene.

Los ejemplos no limitantes de disolventes hidrocarbonados alifáticos que se pueden seleccionar para su uso incluyen, n-pentano, n-hexano, ciclohexano, n-heptano e isoctano. Se recomienda el uso de n-hexano.

15 Debido a los usos a los que se pone el producto final de ibuprofeno sódico, normalmente aplicaciones farmacéuticas, se prefiere seleccionar un disolvente orgánico que tenga las características de destilación anteriores, es decir, que sea de alta pureza para minimizar, si no eliminar, la contaminación del ibuprofeno sódico por impurezas indeseables del disolvente.

Enfriamiento

20 El enfriamiento en C) de la suspensión formada en B) se puede llevar a cabo simplemente al permitir que la suspensión repose a temperatura ambiente. Como alternativa, la suspensión puede enfriarse mediante el uso de procedimientos de enfriamiento convencionales tales como refrigeración, uso de recipientes equipados con tuberías o camisas de intercambio de calor indirecto, o similares. Separaciones de fase

30 Las separaciones de fase utilizadas en las realizaciones del proceso de esta invención son una destilación y una separación física de sólidos-líquido. Los métodos para llevar a cabo dichas operaciones son bien conocidos e implican el uso de equipo fácilmente disponible y procedimientos operativos convencionales. La destilación en B) se puede llevar a cabo a presión atmosférica o bajo condiciones de presión reducida. La bibliografía contiene información considerable sobre las temperaturas de destilación para mezclas binarias y ternarias de agua y diversos disolventes orgánicos y en cualquier caso debe consultarse dicha literatura si la temperatura de ebullición de una mezcla de disolventes orgánicos de agua propuesta no es ya conocida. Si es necesario, se puede llevar a cabo una
35 destilación de ensayo para determinar si la combinación agua-disolvente orgánico propuesta eliminará el agua a una temperatura en el intervalo de 50 a 120 °C usando condiciones de presión reducida apropiadas, si es necesario. La experiencia ha demostrado que el n-hexano es un disolvente totalmente adecuado para su uso en el proceso.

40 El procedimiento de separación físico de sólidos-líquido usado en D) normalmente es filtración o centrifugación.

Lavado y secado

45 Preferentemente, el ibuprofeno sódico recuperado en D) se lava una o más veces con un disolvente orgánico adecuadamente puro (preferentemente un hidrocarburo alifático saturado tal como n-hexano) para eliminar el exceso de ibuprofeno sin reaccionar, así como otros contaminantes que puedan estar presentes. El ibuprofeno sódico normalmente se seca entonces en un horno de circulación de aire. La temperatura de secado utilizada no debe exceder la temperatura a la que el producto se deshidrata completamente. A este respecto, cuanto mayor sea la presión, mayor será la temperatura utilizada para el secado. Preferentemente, al producir ibuprofeno sódico dihidratado, la temperatura utilizada estará en el intervalo de 1 a 39 °C a presión atmosférica con el fin de minimizar
50 la deshidratación.

Producto de ibuprofeno sódico

55 En una de sus realizaciones, esta invención proporciona partículas de flujo libre de 2-(4-isobutilfenil) propionato de sodio que tiene un tamaño medio de partícula en el intervalo de 60 a 610 micrómetros y un contenido de agua tal como se determina por valoración de Karl Fischer en el intervalo del 13 al 14 % en peso. En una realización preferida estas partículas también tienen un tamaño medio de partícula que está dentro de aproximadamente el 15 % del tamaño medio de partícula de dichas partículas.

60 En otra de sus realizaciones la presente invención proporciona partículas de flujo libre de 2-(4-isobutilfenil) propionato de sodio que tiene un tamaño medio de partícula en el intervalo de 190 a 610 micrómetros y un contenido de agua tal como se determina por valoración de Karl Fischer en el intervalo del 13 al 14 % en peso. En una realización preferida, estas partículas también tienen un tamaño medio de partícula que está dentro de aproximadamente el 13 % del tamaño medio de partícula de dichas partículas.

65 En una realización adicional la presente invención proporciona partículas de flujo libre de 2-(4-isobutilfenil)

propionato de sodio que tiene un tamaño medio de partícula en el intervalo de 86 a 190 micrómetros y un contenido de agua tal como se determina por valoración de Karl Fischer en el intervalo del 13 al 14 % en peso. En una realización preferida, estas partículas también tienen un tamaño medio de partícula que está dentro de aproximadamente el 13 % del tamaño medio de partícula de dichas partículas.

En todavía otra realización de esta invención se proporcionan partículas de flujo libre de 2-(4-isobutilfenil) propionato de sodio que tienen un tamaño medio de partícula en el intervalo de 60 a 86 micrómetros y un contenido de agua tal como se determina por valoración de Karl Fischer en el intervalo del 13 al 14 % en peso. En una realización preferida estas partículas también tienen un tamaño medio de partícula que está dentro de aproximadamente el 8 % del tamaño medio de partícula de dichas partículas.

Además de las propiedades y características descritas anteriormente en este documento, las partículas de flujo libre de ibuprofeno sódico producidas de conformidad con esta invención tienden a estar en forma de plaquetas cuando se forman usando concentraciones eficaces de NaOH en las regiones inferiores de un intervalo del 20 al 60 % en peso. Por otra parte, cuando el ibuprofeno sódico se forma usando concentraciones eficaces de NaOH en las regiones superiores de un intervalo del 20 al 60 % en peso, las partículas de flujo libre de ibuprofeno sódico tienden más a tener una configuración tipo aguja.

Los siguientes ejemplos ilustran la práctica de esta invención. No se pretende que limiten esta invención solamente a los procedimientos empleados o a los resultados obtenidos en estos Ejemplos.

Ejemplo 1 - USO DE ALIMENTACIÓN ACUOSA DE NaOH AL 25 %

Con el ibuprofeno disuelto en hexanos (20,90 % en peso de ibuprofeno) y mantenido a 60,5 °C, se introdujo el 25 % en peso de NaOH acuoso (0,98 mol/mol ibuprofeno) gota a gota durante 1,5 horas. La concentración efectiva de NaOH utilizada fue por tanto del 25 % en peso. Se destiló agua libre del reactor que contenía dos fases líquidas inmiscibles usando una trampa de Dean-Stark hasta que se recogió toda la cantidad teórica de agua. A continuación la suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se dejó estancada durante 60 h. Los sólidos se aislaron por centrifugación y se lavaron con hexanos. A continuación los sólidos se secaron en una bandeja en un horno de vacío mantenido a 40 °C durante 2 horas. La titulación para el agua mediante el método de Karl Fischer produjo un valor del 13,50 % en peso para el producto, 2-(4-isobutilfenil) propionato de sodio. El producto también se analizó para el tamaño de partícula, y estos resultados se dan en la Tabla.

Ejemplo 2 - USO DE ALIMENTACIÓN ACUOSA DE NaOH AL 50 %

El procedimiento experimental del Ejemplo 1 se repitió utilizando una solución de ibuprofeno/hexano al 33,3 % en peso mantenida a 60-62 °C con una alimentación gota a gota del 50 % en peso de NaOH acuoso (0,98 mol/mol de ibuprofeno), la concentración efectiva de NaOH utilizada de esta manera es de un 50 % en peso. Se destiló agua libre del reactor que contiene una cantidad significativa de sólidos hasta alcanzar una temperatura del recipiente de 62,6 °C. La suspensión más espesa que permanecía en el reactor se enfrió a 23,8 °C. Los sólidos se aislaron por centrifugación y se lavaron con hexanos. Los sólidos se secaron a continuación en una estufa de vacío a 40-50 °C durante 2 horas. La titulación para el agua por el método de Karl Fischer produjo un valor del 13,26 % en peso para el producto 2-(4-isobutilfenil) propionato de sodio. El producto también se analizó para el tamaño de partícula, y estos resultados se dan en la Tabla.

Ejemplo 3 - USO DE ALIMENTACIÓN DE AGUA SEGUIDO DE ALIMENTACIÓN ACUOSA DE NaOH AL 50 %

El procedimiento experimental del Ejemplo 2 se repitió con ibuprofeno disuelto en hexanos (33,3 % en peso de ibuprofeno). La diferencia entre este procedimiento experimental y el del Ejemplo 2 fue que se añadió agua en una cantidad correspondiente a 0,50 gramos por gramo de NaOH puro a utilizar a la solución de ibuprofeno en hexanos antes de la alimentación gota a gota de la solución acuosa al 50 % en peso de NaOH. La concentración efectiva de NaOH utilizada fue, por tanto, del 40 % en peso. Se destiló agua libre del reactor que contiene una cantidad significativa de sólidos hasta alcanzar una temperatura del recipiente de 62,6 °C. El aislamiento del producto 2-(4-isobutilfenil) propionato de sodio se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 2. El producto húmedo se secó a 40 °C. La titulación para el agua mediante el método de Karl Fischer produjo un valor del 13,69 % en peso para el producto 2-(4-isobutilfenil) propionato sódico. El producto también se analizó para el tamaño de partícula, y estos resultados se dan en la Tabla.

Ejemplo 4 - USO DE ALIMENTACIÓN DE AGUA SEGUIDO DE ALIMENTACIÓN ACUOSA DE NaOH AL 50 %

El procedimiento experimental del Ejemplo 3 se repitió con ibuprofeno disuelto en hexano (33,3 % en peso de ibuprofeno). La diferencia entre este procedimiento experimental y el del Ejemplo 3 fue que se añadió más agua (1,08 gramos por gramo de NaOH puro) antes de la adición gota a gota de la solución acuosa al 50 % en peso de NaOH. La concentración efectiva de NaOH utilizada fue, por tanto, del 32,5 % en peso. Se destiló agua libre del reactor que contiene una cantidad significativa de sólidos hasta alcanzar una temperatura del recipiente de 62,6 °C. El producto se aisló como en el Ejemplo 3. El producto húmedo se secó a 40 °C. La titulación para el agua por el

método de Karl Fischer produjo un valor del 13,63 % en peso para el producto. El producto también se analizó para el tamaño de partícula, y estos resultados se dan en la Tabla.

5 Ejemplo 5 - PREPARACIÓN DE LA SAL DE SÓDIO PARCIALMENTE DESHIDRATADA DE IBUPROFENO POR UN EXCESO DE EXTRACCIÓN

10 El procedimiento experimental del Ejemplo 2 se repitió con ibuprofeno disuelto en hexano (54,7 % en peso de ibuprofeno). Otra diferencia entre este procedimiento experimental y el del Ejemplo 2 fue que la temperatura final de la extracción fue de 65,3 °C. El producto húmedo se secó a 40 °C. La titulación para el agua por el método de Karl Fischer proporcionó un valor del 10,44 % en peso para el producto. Los resultados se dan en la Tabla.

En la siguiente Tabla, "nd" representa "no determinado".

Tabla

Ejemplo N.º	1	2	3	4	5
Concentración "efectiva" de NaOH (% en peso)	25	32,5	40	50	50
Temperatura final de extracción, °C	nd	64,2 °C	62,8 °C	62,6 °C	65,3 °C
Agua, % en peso	13,5	13,63	13,69	13,56	10,44
Tamaño medio de partícula	676,7	217,8	92,38	67,8	nd
Tamaño medio de partícula	607	194,1	86,51	63,02	nd
Porcentaje de partículas					
	Tamaño máximo de partícula, micrómetros				
10 %	175,2	70,75	31,71	24,95	nd
15 %	237,1	90,94	40,96	31,69	nd
50 %	607	194,1	86,51	63,02	nd
60 %	722,2	226,8	99,62	72,34	nd
85 %	1143	350,2	145,3	106,2	nd
90 %	1297	396,5	160,8	117,9	nd
95 %	1519	471,7	185,2	135,2	nd

15 Como puede verse a partir de los datos de la Tabla, a medida que aumenta la concentración "efectiva" de NaOH, el tamaño de partícula disminuye. Los efectos también se pueden observar gráficamente en la Figura 1, que es un gráfico del tamaño medio de partícula frente a la concentración "efectiva" de NaOH. Como puede verse también a partir de los datos de la Tabla, otra característica ventajosa de las partículas de ibuprofeno sódico producidas de acuerdo con esta invención es la proximidad relativamente estrecha de los tamaños medios y medios de partículas de las partículas de la mezcla total.

25 Los componentes mencionados por su nombre o fórmula química en cualquier parte de la memoria descriptiva o reivindicaciones de la misma, ya se mencionen en singular o en plural, se identifican como existen antes de entrar en contacto con otra sustancia mencionada por el nombre químico o tipo químico (por ejemplo, otro componente, o un disolvente). No importa qué cambios, transformaciones y/o reacciones químicas preliminares, si los hay, tienen lugar en la mezcla o solución resultante ya que tales cambios, transformaciones y/o reacciones son el resultado natural de reunir los componentes especificados bajo las condiciones usadas de acuerdo con esta divulgación. De este modo, los componentes se identifican como ingredientes a juntar para llevar a cabo una operación deseada o para formar una composición deseada. Además, a pesar de que las reivindicaciones pueden referirse a sustancias, componentes y/o ingredientes en tiempo presente ("comprende" o "es"), la referencia es a la sustancia, componente o ingrediente, tal como existía en el momento inmediatamente anterior a que se pusiera en contacto, se combinara o se mezclara con una o más sustancias, componentes y/o ingredientes adicionales por primera vez de acuerdo con la presente descripción.

35 Esta invención es susceptible de una variación considerable en su práctica. Por lo tanto, la descripción anterior no pretende limitar la invención, y no debe ser interpretada como limitante, a las ejemplificaciones particulares dadas en la misma. El alcance de la invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de producción de sal de sodio de ibuprofeno de un tamaño medio de partículas controlado, proceso que comprende:

- 5
- A) añadir una solución acuosa de hidróxido sódico a una solución o una suspensión de ibuprofeno que no están en ebullición en un disolvente hidrocarbonado destilable inerte líquido alifático, teniendo dicho disolvente la capacidad de destilarse junto con agua a una temperatura en el intervalo de 50 a 120 °C, añadiéndose la solución acuosa de hidróxido sódico a una velocidad que no haga que la mezcla de reacción resultante hierva antes de que se haya completado la adición;
- 10
- B) después de completar la adición en A), retirar el agua destilando disolvente y agua de la mezcla de reacción hasta que se forme una suspensión de ibuprofeno sódico en una fase líquida compuesta sustancialmente en su totalidad de dicho disolvente;
- 15
- C) hacer que la temperatura de dicha suspensión formada en B) disminuya hasta la temperatura ambiente y, opcionalmente, hacer que la suspensión repose en un estado inactivo; y
- D) recuperar la sal sódica de ibuprofeno de dicha suspensión mediante un procedimiento físico de separación sólidos-líquido;

estando **caracterizado** dicho proceso además por el control del tamaño medio de partícula de la sal sódica de ibuprofeno que se forma en el proceso al seleccionar y utilizar en A) una solución acuosa de hidróxido sódico con una concentración del 25 % al 50 % en peso que produce en D) una sal sódica de ibuprofeno que tiene un tamaño medio de partícula dentro de un intervalo seleccionado de tamaños medios de partícula.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la solución acuosa de hidróxido sódico se añade a la solución o la suspensión de ibuprofeno que no están en ebullición en A) a una velocidad tal que el calor generado por la reacción exotérmica se mantiene no más de 1 °C por debajo de la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción para reducir así la entrada de energía térmica necesaria para efectuar la destilación en B).

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal de sodio de ibuprofeno recuperado de la suspensión en D) se lava al menos una vez con disolvente orgánico líquido inerte y posteriormente se seca.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad total de hidróxido sódico añadido en A) es menor que la cantidad requerida para neutralizar la cantidad de ibuprofeno presente en A).

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la sal de sodio de ibuprofeno recuperado de la suspensión en D) se lava al menos una vez con disolvente orgánico líquido inerte y posteriormente se seca.

6. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el disolvente usado en A) es un disolvente hidrocarbonado alifático saturado.

7. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el disolvente usado en A) es n-hexano.

8. Partículas que consisten en 2-(4-isobutilfenil)propionato de sodio que tienen un tamaño medio de partícula en el intervalo de 60 a 610 µm (micrómetros) y un contenido de agua tal como se determina por valoración de Karl Fischer en el intervalo del 13 al 14 % en peso.

9. Partículas de 2-(4-isobutilfenil)propionato de sodio de acuerdo con la reivindicación 8, que también tienen un tamaño medio de partícula que está dentro del 15 % del tamaño medio de partícula de dichas partículas.

10. Partículas de 2-(4-isobutilfenil)propionato de sodio de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho tamaño medio de partícula está en el intervalo de 190 a 610 µm (micrómetros).

11. Partículas de 2-(4-isobutilfenil)propionato de sodio de acuerdo con la reivindicación 10, que también tienen un tamaño medio de partícula que está dentro del 13 % del tamaño medio de partícula de dichas partículas.

12. Partículas de 2-(4-isobutilfenil)propionato de sodio de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho tamaño medio de partícula está en el intervalo de 86 a 190 µm (micrómetros).

13. Partículas de 2-(4-isobutilfenil)propionato de sodio de acuerdo con la reivindicación 12, que también tienen un tamaño medio de partícula que está dentro del 13 % del tamaño medio de partícula de dichas partículas.

14. Partículas de 2-(4-isobutilfenil)propionato de sodio de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho tamaño medio de partícula está en el intervalo de 60 a 86 µm (micrómetros).

15. Partículas de 2-(4-isobutilfenil)propionato de sodio de acuerdo con la reivindicación 14, que también tienen un

tamaño medio de partícula que está dentro del 8 % del tamaño medio de partícula de dichas partículas.

Efecto de la concentración de NaOH usada sobre el tamaño de partícula de ibuprofeno sódico

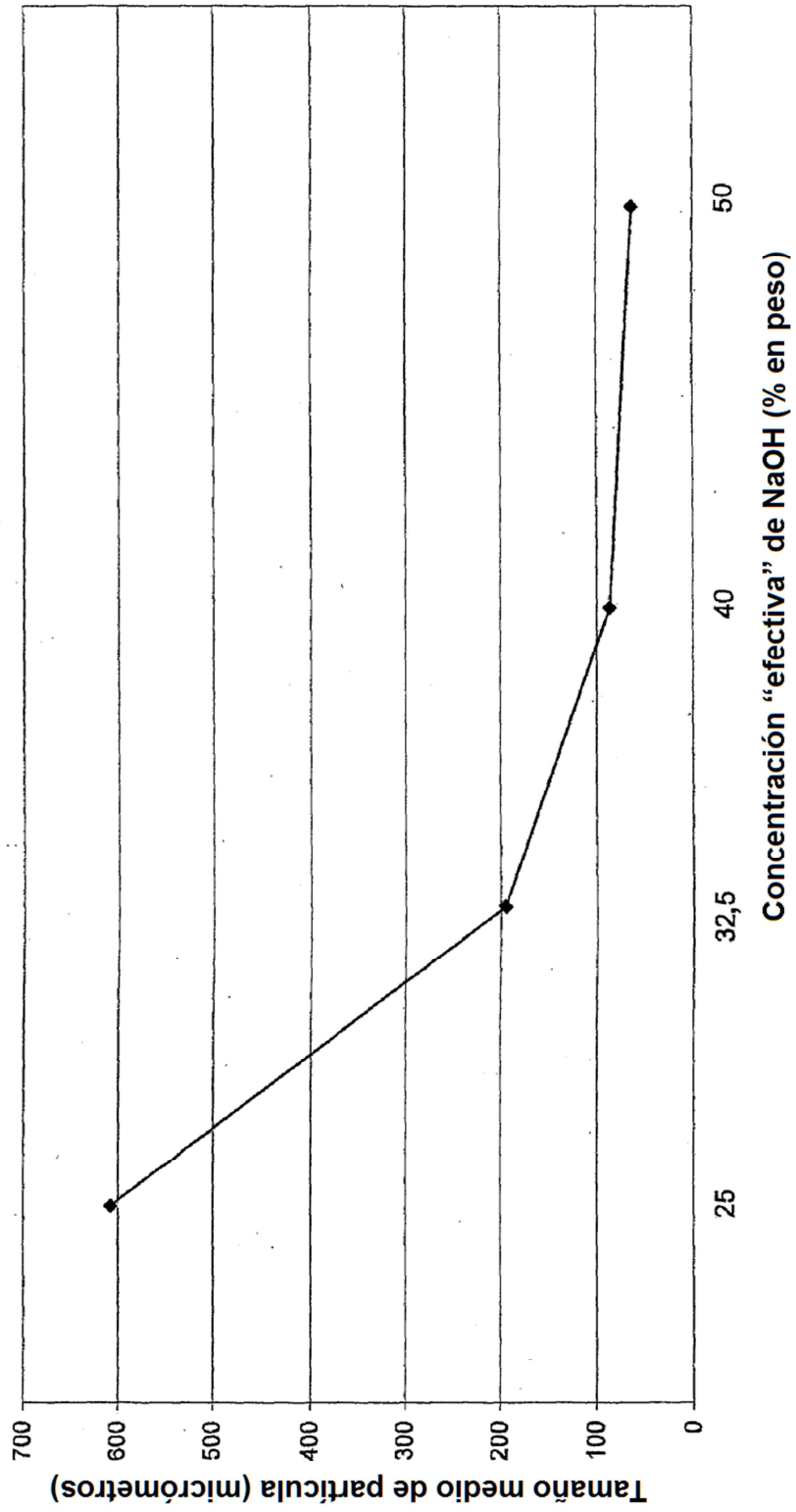


Fig. 1