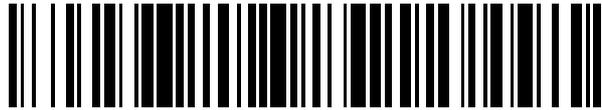


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 066**

51 Int. Cl.:

**C07C 67/52** (2006.01)

**C07C 69/157** (2006.01)

**C07C 227/42** (2006.01)

**C07C 229/26** (2006.01)

**C07C 67/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2015 PCT/EP2015/061864**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015 WO15181304**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2015 E 15724710 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 3148961**

54 Título: **Procedimiento de preparación de una sal de ácido acetilsalicílico y de un aminoácido básico**

30 Prioridad:

**28.05.2014 FR 1454830**

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

**19.11.2018**

73 Titular/es:

**UNITHER PHARMACEUTICALS (100.0%)  
151, Rue André Durouchez Espace Industriel  
Nord - CS 28028  
80084 Amiens, FR**

72 Inventor/es:

**ARNAL, THIERRY**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 690 066 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 preparación de una sal de ácido acetilsalicílico y de un aminoácido básico

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de una sal de un ácido acetilsalicílico y de un aminoácido básico, en particular de lisina. Este procedimiento permite obtener en concreto, con un alto grado de pureza, una tal sal que presenta una estabilidad en el tiempo particularmente elevada.

El ácido acetilsalicílico se utiliza desde hace muchos años en el ámbito terapéutico, en particular por su efecto antiálgico, antiinflamatorio, antipirético, antirreumático y antiagregante plaquetario. Su solubilidad en el agua es limitada, hasta tal punto que solo puede administrarse en formas galénicas que lo contengan en estado sólido, y por vía oral.

Para mejorar la solubilidad del ácido acetilsalicílico, en particular en el agua, se ha propuesto en la técnica anterior presentarlo en forma de una sal de aminoácido básico. El acetilsalicilato de DL-lisina constituye así en este momento el principio activo de varios medicamentos.

Un inconveniente principal del acetilsalicilato de DL-lisina es su baja estabilidad, particularmente a causa de su carácter higroscópico, de tal forma que las formulaciones farmacéuticas que lo contienen presentan una duración de conservación limitada. Esta inestabilidad se ha explicado por una cadena de reacciones que conducen, en presencia de humedad, a la formación de un producto de degradación particular, el ácido salicílico, cuya presencia en la formulación farmacéutica es indeseable.

En la técnica anterior se proponen procedimientos de fabricación de acetilsalicilato de lisina para mejorar la estabilidad de este último.

El documento FR 2 992 641 describe un tal procedimiento que utiliza la mezcla de una solución alcohólica de ácido acetilsalicílico y de una solución acuosa de monoacetato de lisina.

En concreto se puede citar el documento US 2002/0091108, que describe un procedimiento de fabricación de acetilsalicilato de lisina que comprende la mezcla rápida de ácido acetilsalicílico y de lisina, en condiciones de exceso molar de lisina, mezcla que está seguida de un enfriamiento del medio reaccional a 0 °C concomitante a la adición de un gran volumen de acetona, para permitir la formación de cristales por agitación del medio reaccional durante varias horas. Sin embargo, un tal procedimiento es largo de llevar a cabo y, por tanto, se asocia a un precio de coste elevado. Además, el grado de pureza del acetilsalicilato de lisina que permite obtener es insuficiente para satisfacer las especificaciones de la farmacopea para un uso como principio activo de medicamento.

Por otro lado, la técnica anterior ha propuesto, como ilustran en particular el documento WO 2011/039432, el documento FR 2 973 370 o incluso el documento WO 2011/039432, preparar el acetilsalicilato de DL-lisina por mezcla de ácido acetilsalicílico y de DL-lisina en condiciones de defecto molar en DL-lisina. El medio reaccional se diluye seguidamente en un gran volumen de acetona, de forma que se provoque la precipitación de la sal deseada. Sin embargo, los presentes inventores han constatado que la estabilidad de la sal de ácido acetilsalicílico y de lisina así obtenida era insuficiente. Además, este procedimiento no permite obtener esta sal con un grado de pureza satisfactorio.

La presente invención busca remediar los inconvenientes de los procedimientos descritos por la técnica anterior para la preparación de acetilsalicilato de DL-lisina, en concreto los expuestos anteriormente, proponiendo un procedimiento que permita la obtención de una tal sal, y, más generalmente, de una sal de ácido acetilsalicílico y de un aminoácido básico, que presente una buena estabilidad, y un grado de pureza elevado. Un objetivo suplementario de la invención es que este procedimiento sea sencillo, rápido y poco costoso de llevar a cabo.

En el origen de la invención, los presentes inventores descubrieron que, contrariamente a lo que propone la técnica anterior, que recomienda la introducción en el medio reaccional de cantidades de reactivos tales que uno de los dos reactivos, el ácido acetilsalicílico o el aminoácido básico, se encuentre en exceso respecto del otro, de forma que influya en el pH del medio reaccional, la introducción en el reactor de síntesis de cantidades estrictamente equimolares de los dos reactivos permite, de forma sorprendente, obtener una sal del ácido acetilsalicílico y del aminoácido básico con un alto grado de pureza y muy estable, con un rendimiento de reacción elevado.

En particular, los presentes inventores han descubierto que el mantenimiento de una proporción estequiométrica ácido acetilsalicílico/aminoácido básico constante con un valor de 1:1 en el reactor de síntesis, permite evitar sensiblemente por completo la formación de productos de reacción secundarios, en concreto de ácido salicílico, que es la impureza mayoritaria susceptible de ser generada en el medio reaccional. Una tal proporción estequiométrica evita efectivamente la incidencia de cualquier reacción de hidrólisis, ácida o básica, de la sal de ácido acetilsalicílico y del aminoácido básico que se forma en el reactor de síntesis.

Así, según la presente invención se propone un procedimiento de preparación de una sal de ácido acetilsalicílico y de un aminoácido básico, que comprende la mezcla, en un reactor, de una solución de ácido acetilsalicílico y de una solución del aminoácido básico, a una temperatura inferior o igual a 30 °C a presión atmosférica. Esta mezcla se

realiza por introducción progresiva en el reactor, simultáneamente, de la solución de ácido acetilsalicílico y de la solución del aminoácido básico, en condiciones tales que a lo largo de toda la duración de esta introducción, a cada instante, las cantidades de ácido acetilsalicílico y de dicho aminoácido básico introducidas en el reactor son equimolares.

5 En equimolar se incluyen las proporciones estequiométricas de ácido acetilsalicílico/aminoácido básico comprendido entre 0,99:1 y 1:0,99.

Se entiende en la presente descripción, por aminoácido, tanto los  $\alpha$ -aminoácidos naturales, es decir, de configuración L, como sus enantiómeros de configuración D, o una mezcla de las formas L y D, así como sus homólogos, isómeros y derivados, tales como los aminoácidos que comportan un grupo protector.

10 Un aminoácido básico se define en la presente descripción de forma clásica en sí misma, como un aminoácido de cadena lateral cargada positivamente con pH neutro.

El aminoácido básico puede elegirse particularmente entre los aminoácidos polares ionizables, más particularmente los aminoácidos dibásicos.

15 Preferiblemente, el aminoácido básico es la lisina, particularmente la L-lisina o la DL-lisina, en su caso, en forma de monohidrato, o sus homólogos, isómeros o derivados.

El aminoácido puede elegirse, por otro lado, entre la arginina, la histidina y la ornitina, o sus homólogos, isómeros o derivados.

20 El ácido acetilsalicílico puede introducirse en el reactor de síntesis en solución en un solvente miscible en agua, como un alcohol, particularmente el metanol, el etanol o el isopropanol, un éter, tal como el tetrahidrofurano, o una cetona, en concreto la acetona, o en una mezcla de tales solventes. Preferiblemente, se utiliza una solución de ácido acetilsalicílico en la acetona.

El aminoácido básico, por su parte, se introduce preferiblemente en el reactor en solución acuosa, obtenida en concreto por disolución del aminoácido básico en agua destilada.

25 Los parámetros que permiten controlar el número de moles de cada uno de los reactivos introducido en el reactor son la concentración molar de la solución inicial del reactivo, así como el caudal de introducción en el reactor. Según la presente invención, los valores de cada uno de estos parámetros se eligen en función los unos de los otros, de forma que se asegure en cada momento, que se introduce en el reactor la misma cantidad molar de ácido acetilsalicílico y de aminoácido básico. Compete al experto en la técnica realizar dicha elección conjunta de valores de estos parámetros.

30 En unos modos de realización particulares de la invención, la solución de ácido acetilsalicílico comprende de 0,8 a 0,9 mol/l de ácido acetilsalicílico. Tales concentraciones permiten en concreto una solubilización óptima del ácido acetilsalicílico en la acetona, en particular en condiciones de temperatura comprendida entre 10 y 30 °C.

35 Por su parte, la solución de aminoácido básico puede comprender una concentración comprendida entre 4,5 mol/l y 5,5 mol/l de dicho aminoácido básico. Un tal intervalo de concentración permite ventajosamente, en particular, por un lado, formar una solución cuya viscosidad sea suficientemente débil para poder introducirla fácilmente en el reactor, mediante una bomba dosificadora clásica en sí misma; y, por otro, cuando la solución es una solución acuosa, limitar el contenido de agua a un valor que no sea susceptible de impedir la cristalización posterior, en el medio reaccional, de la sal de ácido acetilsalicílico y del aminoácido básico que se forma durante la reacción.

40 En unos modos de realización del procedimiento según la invención, la introducción progresiva en el reactor de la solución de ácido acetilsalicílico y de la solución de aminoácido básico se realiza con un caudal de introducción de la solución de ácido acetilsalicílico comprendido entre 10 y 50 l/h y un caudal de introducción de la solución de aminoácido comprendido entre 2 y 15 l/h.

Estos caudales de introducción también pueden ser constantes o variables. En este último caso, sus perfiles de variaciones son similares.

45 Cuando la introducción de las soluciones de reactivos en el reactor se realiza mediante bombas dosificadoras, las frecuencias de estas bombas se regulan en particular para que sean sensiblemente idénticas la una a la otra, para permitir en cada instante la introducción en el reactor de cantidades de reactivos estrictamente equimolares.

50 En la fase de introducción de las soluciones de reactivos en el reactor de síntesis, la exotermia de la reacción que se produce en este último a partir del ácido acetilsalicílico y del aminoácido básico, se regula con un control de la temperatura del medio reaccional, asegurándose de que la temperatura de este no exceda, preferiblemente, un valor de 20 °C a presión atmosférica. Preferiblemente, la temperatura del medio reaccional contenido en el reactor se mantiene comprendida entre -10 °C y 20 °C, a presión atmosférica, a lo largo de toda la duración de la fase de introducción de las soluciones de reactivos en el reactor. Este control de la temperatura del medio reaccional puede

realizarse con cualquier medio clásico en sí mismo, en particular, por utilización de un reactor que comporte una camisa de refrigeración, en cuyo interior se lleva a circulación un líquido refrigerante con la temperatura adecuada.

5 El intervalo de temperaturas recomendado por la presente invención no solo permite evitar la formación de productos secundarios indeseables que sería susceptible de ser provocada por una temperatura elevada del medio reaccional, sino que además favorece particularmente y de manera totalmente ventajosa una buena cristalización de la sal de ácido acetilsalicílico y de aminoácido básico que se forma en el reactor. Por comodidad, esta sal se denominará en adelante en la presente descripción con la expresión «sal de interés».

10 Preferiblemente, se mantiene una agitación suave, por ejemplo comprendida entre aproximadamente 200 y 500 rpm cuando el reactor utilizado presente una capacidad de tres litros, en el reactor durante toda la fase de introducción de soluciones de reactivos.

15 En unos modos de realización particularmente preferidos de la invención, el procedimiento comprende una fase llamada de maduración de los cristales, según la cual el medio reaccional, formado tras la fase de introducción de la solución de ácido acetilsalicílico y de la solución del aminoácido básico en el reactor se mantiene en agitación a una temperatura comprendida entre -15 °C y 20 °C, preferiblemente aproximadamente -10 °C, durante una duración comprendida entre 30 y 90 minutos, preferiblemente durante 1 hora. El medio reaccional no sufre preferiblemente ninguna modificación previa a esta fase de mantenimiento en agitación. En particular, no se le añade previamente ningún disolvente, o ningún otro componente que busque favorecer la precipitación de la sal de ácido acetilsalicílico y del aminoácido básico en forma de cristales en el medio reaccional. Así, según la invención, la fase de maduración de los cristales se efectúa directamente sobre el medio reaccional salido de la mezcla de la solución de ácido acetilsalicílico y de la solución de aminoácido básico, sin ninguna etapa intermedia. Esta fase puede aplicarse, además, ventajosamente en el reactor de síntesis en sí mismo.

25 En esto, el procedimiento según la invención se revela bastante más ventajoso que los procedimientos recomendados por la técnica anterior, que comportan una fase de precipitación de la sal de ácido acetilsalicílico y del aminoácido básico por transferencia del medio reaccional en un segundo reactor, y se mezcla con un gran volumen de acetona.

30 Por el contrario, según la invención, la precipitación de la sal de ácido acetilsalicílico y del aminoácido básico se realiza in situ, sin disolución previa del medio reaccional, incluso cuando este último comporta como disolvente una mezcla de un disolvente orgánico, en concreto la acetona, y agua. De forma sorprendente, los presentes inventores han descubierto que en tales condiciones, la precipitación de la sal de interés, que, sin embargo, es muy soluble en agua, se realiza sin disminución de rendimiento y sin impacto sobre la calidad de la sal formada.

El control conforme a la invención de la temperatura del medio reaccional durante la fase de maduración de los cristales permite en particular evitar una tal solubilización de la sal de interés en la mezcla de disolventes contenida en el reactor, y aumentar así el rendimiento del procedimiento según la invención.

35 En unos modos de realización particulares de la invención, tras la fase de maduración de los cristales, se aísla el sólido contenido en el medio reaccional. A estos efectos puede utilizarse cualquier técnica convencional, por ejemplo la técnica de centrifugado o la técnica de filtrado.

En su caso, el sólido así aislado puede lavarse, una o varias veces, mediante un disolvente orgánico, como un alcohol, una cetona, o una mezcla de tales disolventes, de forma que se eliminen las posibles impurezas, como por ejemplo el producto de degradación principal de la sal de interés, el ácido salicílico.

40 Después de la o las etapas de lavado eventual(es), la fase sólida se separa de nuevo de la fase líquida, y puede someterse a secado.

45 En variantes de la invención, tras la fase de maduración de los cristales, el sólido contenido en el medio reaccional se somete a una etapa de recristalización de la sal de ácido acetilsalicílico y de dicho aminoácido básico, en su caso, después de haber sido aislado del medio reaccional, y después, en su caso, lavado mediante un solvente orgánico.

Una tal etapa de recristalización permite obtener ventajosamente una mejor heterogeneidad de tamaño de las partículas de la sal de ácido acetilsalicílico y del aminoácido básico obtenido.

Puede realizarse por cualquier método conocido por el experto en la materia.

50 Preferiblemente, se realiza en una mezcla de disolventes que comprende agua y al menos un alcohol, por ejemplo el etano o el 2-propanol.

A título de ejemplo, la etapa de recristalización puede realizarse por la sucesión de las siguientes fases, habiendo aislado previamente el sólido del medio reaccional, por ejemplo por filtrado:

- puesta en suspensión del sólido en alcohol, por ejemplo en dos volúmenes de alcohol;

- adición de agua, por ejemplo de dos volúmenes de agua, en la mezcla obtenida, de forma que el producto se solubilice;
- adición de una nueva cantidad de alcohol, por ejemplo de cuatro volúmenes de alcohol;
- 5 - primera fase de enfriamiento, por ejemplo hasta una temperatura de aproximadamente 25 °C, y cebado de la recristalización;
- segunda fase de enfriamiento, por ejemplo hasta una temperatura de aproximadamente 5 °C, durante unos minutos.

10 Tales condiciones de operación permiten ventajosamente obtener cristales de sal de ácido acetilsalicílico y del aminoácido básico de tamaño homogéneo, con una superficie específica relativamente débil, de forma que se minimiza ventajosamente la absorción eventual, en la superficie de los cristales obtenidos, de disolventes residuales perjudiciales para la estabilidad del producto durante su conservación.

Tras la etapa de recristalización, el sólido obtenido, constituido por la sal de ácido acetilsalicílico y del aminoácido básico con un alto grado de pureza, se separa de la fase líquida, y puede someterse a una etapa de secado.

15 En unos modos de realización particularmente preferidos de la invención, el procedimiento comprende preferiblemente una etapa final de secado de la sal de ácido acetilsalicílico y del aminoácido básico obtenido.

Según la presente invención, el secado se realiza preferiblemente en al menos dos etapas sucesivas, que comprenden:

- 20 - una primera etapa de secado en agitación, preferiblemente en agitación débil, a una primera presión P1 comprendida entre 200 y 300 mbar, preferiblemente aproximadamente de 250 mbar, y a una primera temperatura T1 comprendida entre 20 y 25 °C, durante una duración comprendida entre 90 y 250 minutos, preferiblemente aproximadamente de 230 minutos que comprende una duración de 15 minutos de aumento de temperatura;
- 25 - una segunda etapa de secado en agitación, preferiblemente en agitación débil, a una segunda presión P2 comprendida entre 10 y 30 mbar, preferiblemente aproximadamente de 20 mbar, y a una segunda temperatura T2 comprendida entre 40 y 50 °C, preferiblemente aproximadamente de 42 °C, durante una duración comprendida entre 90 y 250 minutos, preferiblemente aproximadamente de 235 minutos que comprende una duración de 15 minutos de aumento de temperatura.

30 Un tal procedimiento en dos etapas permite ventajosamente formar una sal de ácido acetilsalicílico y del aminoácido básico que comporta un contenido en agua residual muy débil, inferior al 0,5 %, aunque presenta una muy buena estabilidad en el tiempo, conservado en atmósfera inerte.

35 Tales condiciones de secado progresivo, por niveles sucesivos de aumento de temperatura y de disminución de presión, permiten efectivamente secar la sal de interés rápida y eficazmente, y obtenerla en forma de un polvo fino cristalino. Permiten ventajosamente, por una parte, evitar cualquier degradación de la sal de interés y, por otra parte, evitar la formación de gránulos de la sal de interés que solo podrían secarse en profundidad a cambio de un fuerte aumento de la temperatura susceptible de producir la degradación.

En unos modos de realización particulares de la invención, se realiza, entre la primera etapa de secado y la segunda etapa de secado, una etapa de secado intermedio en agitación, preferiblemente en agitación suave, a una temperatura comprendida entre la primera temperatura T1 y la segunda temperatura T2, preferiblemente entre 30 y 40 °C, y preferiblemente aproximadamente de 32 °C, y:

- 40 - a una presión comprendida entre 200 y 300 mbar, preferiblemente sensiblemente igual a la primera presión P1, durante una duración comprendida entre 60 y 100 minutos, preferiblemente aproximadamente de 75 minutos que comprende una duración de 15 minutos de aumento de temperatura;
- 45 - después a una presión comprendida entre 10 y 30 mbar, preferiblemente sensiblemente igual a la segunda presión P2, durante una duración comprendida entre 60 y 100 minutos, preferiblemente aproximadamente de 60 minutos.

El procedimiento que responde a tales características permite ventajosamente obtener una sal de ácido acetilsalicílico y un aminoácido básico, en concreto acetilsalicilato de lisina, que responde a las especificaciones de la farmacopea, en particular en términos de bajos contenidos residuales de agua y de solventes, y de bajos contenidos de impurezas, en concreto de ácido salicílico.

50 El procedimiento según la invención se pone en marcha preferiblemente por lotes. Preferiblemente, la totalidad de las etapas se realiza en atmósfera inerte. En unos modos de realización particulares de la invención, se realizan además en condiciones estériles.

El procedimiento según la invención es ventajosamente fácil y rápido de poner en marcha, y además, tiene un coste reducido. Se puede utilizar cualquier dispositivo clásico en sí mismo a estos efectos, en particular los dispositivos convencionales para la producción de principios activos farmacéuticos a escala industrial.

5 En particular, las etapas de filtrado, lavado y secado de la sal de ácido acetilsalicílico y del aminoácido básico pueden realizarse en un solo y mismo equipo, como un filtro secador dotado de medios de agitación dirigidos.

Según otro aspecto, se describe una composición obtenida por un procedimiento según la invención que responde a una o varias de las características siguientes.

10 Esta composición comporta en concreto un contenido en sal de ácido acetilsalicílico comprendida entre 97 y 100 %, en particular comprendida entre 98 y 100 %. Presenta un contenido en agua inferior al 0,3 %, y un contenido en ácido salicílico inferior al 0,3 %. Acondicionada de forma hermética en atmósfera inerte, se mantiene estable durante al menos 6 meses.

Esta composición puede utilizarse en particular para la fabricación de una formulación farmacéutica que la comprenda en cantidad eficaz en un vehículo farmacéuticamente aceptable, en su caso, asociada a otros principios activos, y cualquier aditivo clásico en sí mismo.

15 Encuentra aplicaciones en particular como principio activo con efecto antiálgico, antipirético, antiinflamatorio, antirreumático, inhibidor de la agregación plaquetaria, etc., para el tratamiento curativo y/o preventivo de patologías diversas, tales como los reumatismos, las neuralgias, las mialgias, las migrañas, las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, etc.

20 También se describe una sal de ácido acetilsalicílico y de un aminoácido básico, en particular de lisina, que se presenta en forma granular, más precisamente en forma de un polvo de cristales, y es susceptible de obtenerse por un procedimiento según la invención, que responde a una o varias de las características anteriores, que comprende una etapa de recristalización. Este polvo se caracteriza por un contenido en ácido acetilsalicílico comprendido entre 97 y 100 %, un contenido en agua inferior al 0,3 % y un contenido en ácido salicílico inferior al 0,3 %.

25 Presenta además un diámetro medio de los granos comprendido entre 100 y 110  $\mu\text{m}$ , medido por ejemplo con un dispositivo Malvern en condiciones operatorias normales, y una homogeneidad de tamaño de los cristales elevada. Los cristales que presentan un tal tamaño presentan en particular ventajosamente una superficie específica relativamente baja, de forma que se minimiza la posibilidad de absorción eventual, en su superficie, de disolventes residuales perjudiciales para la estabilidad del producto durante su conservación.

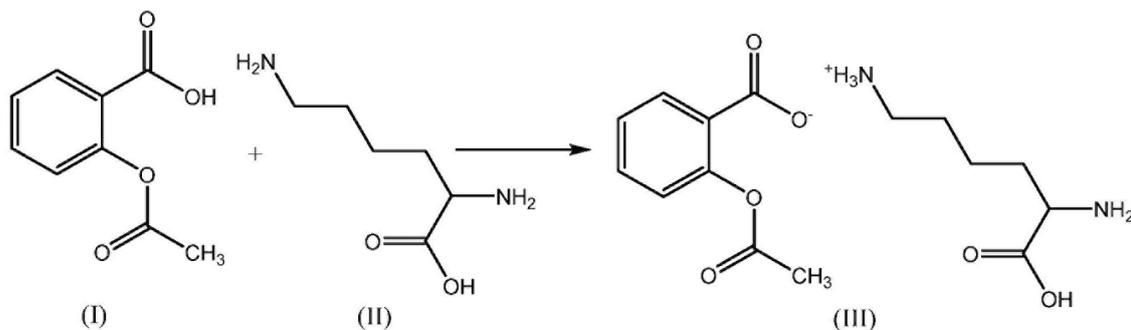
30 Las características y ventajas del procedimiento según la invención aparecerán más claramente con el ejemplo de realización siguiente, dado simplemente a título ilustrativo y en ningún caso limitativo de la invención, acompañado de las figuras 1a a 7, en las que:

- la figura 1a muestra un cromatograma HPLC obtenido por una solución testigo de ácido acetilsalicílico a una concentración de 0,1 mg/ml;
- 35 - la figura 1b muestra un cromatograma HPLC obtenido por una solución de ácido acetilsalicílico de DL-lisina obtenido por un procedimiento conforme a la invención, a una concentración de 0,18 mg/ml;
- la figura 2a muestra un cromatograma HPLC obtenido por una solución testigo de ácido salicílico a una concentración de 0,03 mg/ml;
- 40 - la figura 2b muestra un cromatograma HPLC obtenido por una solución de acetilsalicilato de DL-lisina obtenido por un procedimiento conforme a la invención, antes del secado, a una concentración de 10 mg/ml;
- la figura 2c muestra un cromatograma HPLC obtenido por una solución de acetilsalicilato de DL-lisina obtenido por un procedimiento conforme a la invención, después del secado, a una concentración de 10 mg/ml;
- 45 - la figura 3 es un gráfico que indica el tamaño y la distribución de tamaño de las partículas de un polvo de acetilsalicilato de DL-lisina obtenido por un procedimiento conforme a la invención, después del secado;
- la figura 4 muestra una imagen obtenida por microscopía de partículas del polvo de la figura 3;
- la figura 5 muestra un cromatograma HPLC obtenido por una solución de acetilsalicilato de DL-lisina obtenido por un procedimiento conforme a la invención, que comprende una etapa de recristalización;
- 50 - la figura 6 es un gráfico que indica el tamaño y la distribución de tamaño de las partículas de un polvo de acetilsalicilato de DL-lisina recristalizado obtenido por un procedimiento conforme a la invención, después del secado;

- y la figura 7 muestra una imagen obtenida por microscopía de partículas del polvo de la figura 6.

### Ejemplo 1 - Procedimiento de síntesis de acetilsalicilato de DL-lisina

Se prepara el acetilsalicilato de DL-lisina (III) a partir de ácido acetilsalicílico (I) y de DL-lisina (II) según el esquema reaccional:



5

mediante el procedimiento conforme a la invención que se describe a continuación.

### Preparación de las soluciones de reactivos

Los reactivos de salida son el ácido acetilsalicílico y la DL-lisina.

10

Se prepara una solución de ácido acetilsalicílico a 17,7 % (p/p) en la acetona, a una temperatura comprendida entre 10 y 30 °C, en un primer recipiente en el que se aplica un barrido de nitrógeno. Para ello, se introducen en el recipiente 400 g de ácido acetilsalicílico en forma de polvo blanco, después 1856 g de acetona. Se agita la mezcla, a 450 rpm hasta la disolución completa del ácido acetilsalicílico. Se obtiene una solución límpida e incolora, en adelante Solución A. Esta solución presenta una masa volúmica a 20 °C comprendida entre 0,850 y 0,860 g/cm<sup>3</sup>.

15

Además, se prepara en un segundo recipiente una solución acuosa de DL-lisina al 33 % (p/p) en agua, a una temperatura comprendida entre -10 y 40 °C. A estos efectos, se mezclan 600 g de una solución de DL-lisina al 50 % en agua con 308,85 g de agua osmotizada. La mezcla se somete a agitación hasta obtención de una solución clara y límpida, en adelante Solución L. Esta solución presenta una masa volúmica a 20 °C comprendida entre 1,080 y 1,090 g/cm<sup>3</sup>.

### Mezcla de las soluciones de reactivos y maduración de los cristales

20

El reactor de síntesis utilizado para la formación del acetilsalicilato de DL-lisina es un reactor de doble camisa en barrido de nitrógeno, equipado con una agitación de doble etapa y conectado a un criotermostato.

25

Se utilizan bombas dosificadoras IKA para la introducción de las soluciones de reactivos en el reactor. Estas bombas se regulan en frecuencia y porcentaje de carrera del pistón para presentar caudales respectivos de 13,07 l/h para la Solución A, y de 4,47 l/h para la Solución L. Estos caudales respectivos permiten la introducción simultánea en el reactor de cantidades equimolares de ácido acetilsalicílico y de DL-lisina (a razón de 0,182 mol.min<sup>-1</sup> de cada uno de los reactivos). Las frecuencias de las bombas dosificadoras se regulan de manera sensiblemente idéntica la una a la otra, para garantizar que las cantidades de reactivos introducidos en el reactor permitan que se mantengan cantidades equimolares de reactivos en el reactor durante todo el tiempo de la mezcla.

30

Previamente a la introducción de la Solución A y de la Solución L en el reactor, el criotermostato se pone en marcha para garantizar la circulación, en la doble camisa del reactor, de un fluido refrigerante a una temperatura inferior o igual a -15 °C.

Las bombas dosificadores se accionan simultáneamente entonces, para introducir la Solución A y la Solución L en el reactor, en una proporción de dos reactivos que es equimolar en cada instante t.

35

Durante esta etapa, el medio reaccional se somete a agitación, a una primera velocidad de agitación relativamente suave, comprendida entre 240 y 450 rpm, de forma que no se rompan los cristales que se forman.

Durante estas etapas, la temperatura del medio reaccional está comprendida ahora entre -10 °C y 15 °C. Más precisamente, se mide a 10,1 °C. La reacción de formación de la sal se efectúa a medida que se introducen las soluciones de los reactivos en el reactor.

40

Cuando el volumen del medio reaccional alcanza 2,5 l, el funcionamiento de las bombas dosificadoras se interrumpe.

Se introdujo en el reactor: 1,708 l de Solución A y 0,584 l de Solución L.

El medio reaccional contenido en el reactor se enfría a -10 °C en agitación reducida, a una velocidad de agitación de 360 rpm. El medio reaccional se mantiene en esta agitación y a -10 °C durante 1 h.

## Filtrados y lavado

- 5 El medio reaccional se transfiere a un filtro secador agitador.
- Este filtro secador está equipado con una doble camisa conectada a un criotermostato, para controlar la temperatura en el interior.
- 10 El medio reaccional se somete a una primera etapa de filtrado a presión reducida de 270 mbar, en agitación. Este filtrado se realiza en varias secuencias, de forma que se realice una maceración y después un alisado del producto contenido en el filtro. Después de aproximadamente 30 min, se obtiene un producto homogéneo en el filtro, fácilmente agitable.
- 15 El producto se somete a un lavado por propanol-2, del que se introduce en el filtro un volumen correspondiente a 1,5 veces la masa de acetilsalicilato de DL-lisina obtenido, es decir, 501,50 g de propanol-2.
- La mezcla obtenida se somete a agitación durante 10 min, a una velocidad de agitación de 360 rpm y a presión reducida, para obtener una suspensión homogénea.
- Esta mezcla se somete entonces a una segunda etapa de filtrado a presión reducida de 270 mbar, en agitación. Este filtrado se realiza en varias secuencias, de forma que se realice una maceración y después un alisado del producto contenido en el filtro.
- Después de aproximadamente 60 min, se obtiene un producto homogéneo en el filtro, fácilmente agitable.
- 20 Se toma una muestra de este producto y se analiza para su composición, como se describe de forma detallada más adelante en la presente descripción.

## Secado

- El secado del producto de reacción se efectúa en 3 fases distintas como se detalla a continuación.
- 25 La totalidad de estas etapas se realiza en agitación, en el filtro secador, en el que se aplica una presión reducida por un tubo conectado a la altura de la tapadera, por encima del producto que se va a secar.

### Fase 1:

- 30 En la fase 1, la presión aplicada en el filtro secador es de aproximadamente 240 mbar y la temperatura es de 22 °C. La velocidad de agitación es de 10 rpm. Esta secuencia tiene una duración de 135 min, de los cuales 15 min de aumento de temperatura hasta 22 °C, y 120 min de mantenimiento a esta temperatura.

### Fase 2:

- En la fase 2, la temperatura aumenta, durante 15 min, hasta alcanzar un valor de 32 °C. La agitación se mantiene a 10 rpm. La presión se mantiene a 240 mbar durante 60 min, después a un valor inferior o igual a 20 mbar durante 60 min adicionales.

### Fase 3:

- 35 La temperatura se aumenta, durante 15 min, hasta alcanzar un valor de 42 °C. La agitación se mantiene a 10 rpm, y la presión a un valor inferior o igual a 20 mbar durante 120 min.

Se obtienen en total 427,88 g (rendimiento del 92,4 %) de un producto seco que se presenta en forma de un polvo fino cristalino blanco, en adelante ASL. Se extrae una muestra de este producto en el filtro, en atmósfera inerte y se somete a análisis como se detalla a continuación.

- 40 El acetilsalicilato de DL-lisina así obtenido se acondiciona en un frasco hermético con barrido de nitrógeno. Es conforme a las especificaciones de la farmacopea para una utilización en el ámbito farmacéutico.

## Ejemplo 2- Análisis del producto obtenido

### 2.1/ Análisis por HPLC - Contenidos en ácido acetilsalicílico y en ácido salicílico

El análisis por HPLC se realiza según el método de la Farmacopea Europea 2.2.29, como se indica a continuación.

- 45 A estos efectos, se ponen en marcha las condiciones operatorias siguientes.

Para la dosificación del ácido acetilsalicílico

Columna: Luna C18 (Referencia: 00G-4041-E0)

Longitud: 250 mm

Diámetro interior: 4,6 mm

5 Granulometría: 5 µm

Fase móvil: Acetonitrilo: 400 V

Agua: 600 V

Ácido ortofosfórico 85 %: 2 V

Caudal: 1,0 ml/min

10 Temperatura: 25 °C

Volumen inyectado: 10 µl

Longitud de onda: 237 nm

Duración del análisis: 15 minutos

Tiempo de retención del ácido acetilsalicílico: aproximadamente 5,4 min

15 Se prepara una solución testigo por disolución de 50,0 mg de ácido acetilsalicílico en 50 ml de fase móvil, después disolución de 5 ml de la solución obtenida en 50 ml de fase móvil.

Las soluciones de las muestras de ASL que se van a probar para su contenido en ácido acetilsalicílico se preparan por disolución de 90,6 mg de muestra en 50 ml de fase móvil, después disolución de 5 ml de la solución obtenida en 50 ml de fase móvil.

20 El contenido en ácido acetilsalicílico de cada muestra de ASL se obtiene con la siguiente ecuación:

$$T = \frac{P_t}{P_e} \times \frac{T}{100} \times \frac{A_e}{A_t} \times \frac{100 - H_t}{100 - H_e} \times \frac{326,3}{180,16} \times 100$$

donde:

25 Ae representa la zona del pico de ácido acetilsalicílico en el cromatograma de la solución de muestra que se va a probar

At representa la zona del pico de ácido acetilsalicílico en el cromatograma de la solución testigo

Pt representa el peso del ácido acetilsalicílico en la solución testigo en mg

T representa el título del ácido acetilsalicílico en %

Pe representa el peso de la solución de muestra en mg

30 Ht representa la pérdida halógena del testigo en %

He representa la pérdida halógena de la materia prima en %

35 Los cromatogramas obtenidos del ácido acetilsalicílico y del ASL seco obtenido según el **Ejemplo 1** anterior, se muestran respectivamente en las figuras 1a y 1b. Se deduce un título de ácido acetilsalicílico del 98,3 %. Este valor es conforme a las especificaciones de la Farmacopea Europea (2.2.29), que requiere un título comprendido entre el 97,0 y el 101,0 %.

Para la dosificación del ácido salicílico (impureza)

Las condiciones operatorias son idénticas a las indicadas anteriormente para la dosificación del ácido acetilsalicílico, excepto:

Fase móvil: Ácido ortofosfórico 85 %: 4 V

Duración del análisis: 30 min para los ensayos y 15 min para los testigos

Tiempo de retención: ácido acetilsalicílico: aproximadamente 8,3 min

ácido acetilsalicílico: aproximadamente 5,8 min

- 5 Se prepara una solución testigo de ácido salicílico al 0,3 % por disolución de 150,0 mg de ácido salicílico en 50 ml de fase móvil, después disolución de 1 ml de la solución obtenida en 100 ml de fase móvil.

Las soluciones de las muestras de ASL que se van a probar por su ácido acetilsalicílico se preparan por disolución de 100 mg de muestra en 10 ml de fase móvil.

- 10 El contenido de ácido acetilsalicílico de cada muestra de ASL se obtiene con la siguiente ecuación:

$$T = \frac{Pt \times T}{100} \times \frac{Ae}{At} \times \frac{1}{Pe} \times \frac{1 - Ht}{1 - He} \times \frac{10}{5000} \times 100$$

donde:

Ae representa la zona del pico de ácido salicílico en el cromatograma de la solución de muestra que se va a probar

At representa la zona del pico de ácido salicílico en el cromatograma de la solución testigo

- 15 Pt representa el peso del ácido salicílico en la solución testigo en mg

T representa el título del ácido salicílico en %

Pe representa el peso de la solución de muestra en mg

Ht representa la pérdida halógena del testigo en %

He representa la pérdida halógena de la materia prima en %

- 20 Los cromatogramas obtenidos del ácido salicílico, en el ASL antes del secado y del ASL seco obtenidos según el **Ejemplo 1** anterior, se muestran respectivamente en las figuras 2a, 2b y 2c. Se deduce un título en ácido salicílico del 0,08 % para el ASL antes del secado, y del 0,13 % para el ASL seco. Estos valores son conformes a las especificaciones de la Farmacopea Europea (2.2.29), que requiere un título en ácido salicílico inferior o igual al 0,3 %.

- 25 2.2/ Otros análisis

Los otros análisis siguientes se efectúan asimismo sobre el ASL seco obtenido en el **Ejemplo 1**.

Protocolos operatorios

- Humedad residual: pérdida en la desecación con el desecador halógeno 5 g / 90 °C/20 min.
- Contenido en agua: según la Farmacopea Europea 2.5.12, dosificación realizada por Karl Fisher en 1 g de ASL
- Cenizas sulfúricas: según la Farmacopea Europea 2.4.14, en 1,0 g de ASL en un crisol de masa  $m_{\text{crisol}}$  (masa total inicial del crisol y del ASL:  $m_{\text{muestra}}$ ), con 1 ml del reactivo ácido sulfúrico R, calentado en placas calefactoras hasta la carbonización completa, durante aproximadamente 4 h, después, en un horno, aumento de temperatura hasta 600 °C en 2 h y mantenimiento a 600 °C durante 30 min. Después del enfriamiento se pesa (masa total final del crisol y de la muestra:  $m_{\text{final}}$ ). El % en residuo se obtiene con la siguiente ecuación:

$$\% \text{ residuo} = \frac{m_{\text{final}} - m_{\text{crisol}}}{m_{\text{ensayo}}} \times 100$$

Cloruro: según la Farmacopea Europea 2.4.4, con los reactivos: ácido nítrico diluido R, solución de nitrato de plata R2, solución madre de cloruros.

## ES 2 690 066 T3

Se prepara una solución a 5 ppm de cloruro (R) por disolución de 1 ml de solución madre de cloruros en 100 ml de agua R.

5 La solución que se va a probar se prepara por disolución de 0,33 g de ASL en 15 ml de agua R. Se añade 1 ml de ácido nítrico diluido R y esta mezcla se vierte en una sola vez en un tubo de ensayo que contiene 1 ml de solución de nitrato de plata R2.

La solución testigo se prepara de la misma manera, utilizando una mezcla de 10 ml de solución a 5 ppm de cloruro R y 5 ml de agua R.

Se prepara un blanco en las mismas condiciones con 15 ml de agua R.

10 Tras 5 min al abrigo de la luz, la opalescencia de la solución que se va a probar se examina y compara a la del testigo.

Metales pesados: según la Farmacopea Europea 2.4.8, procedimiento A, con los reactivos: solución amortiguadora pH 3,5 R, solución de tioacetamida R al 4 %, reactivo de glicerina, solución madre de plomo.

El reactivo de glicerina se obtiene por mezcla de 5 ml de agua R, 15 ml de hidróxido de sodio 1M y 20 ml de glicerol al 85 % R.

15 El reactivo de tioacetamida R se obtiene por mezcla de 0,2 ml de solución con tioacetamida R y 1 ml de reactivo de glicerina.

La solución a 2 ppm de plomo se prepara por disolución de 0,2 ml de solución madre de plomo en 100 ml de agua R.

La solución que se va a probar se prepara por disolución de 4,0 g de ASL en 20 ml de agua R.

20 La solución testigo se prepara por mezcla de 10 ml de solución a 2 ppm de plomo y 2 ml de solución que se va a probar.

Se prepara un blanco en las mismas condiciones con 10 ml de agua R y 2 ml de la solución que se va a probar.

A cada solución se le mezclan 2 ml de solución amortiguadora pH 3,5 R, y después 1,2 ml de reactivo de tioacetamida R.

25 Tras 5 min al abrigo de la luz, la opalescencia de la solución que se va a que probar se examina y compara a la del testigo y a la del blanco.

- pH: según la Farmacopea Europea 2.2.3, se reconstituye una solución por disolución de 1 g de ASL en 10 ml de agua exenta de dióxido de carbono, con agitación durante 30 s. Se evalúa su aspecto y se mide su pH.

30 - Contenido de cada impureza desconocida: por dosificación HPLC, según el protocolo operatorio descrito anteriormente. El contenido de cada impureza se determina por la siguiente ecuación:

$$T = \frac{PtASL \times T}{100} \times \frac{Ae}{AtASL} \times \frac{1}{Pe} \times \frac{1 - Ht}{1 - He} \times \frac{10}{5000} \times 100$$

donde:

Ae representa la zona del pico de la impureza en el cromatograma de la solución de muestra que se va a probar

AtASL representa la zona del pico de ASL en el cromatograma de la solución testigo al 0,1 %

35 PtASL representa el peso de ASL en la solución testigo en mg

T representa el título del ASL en %

Pe representa el peso de la solución de muestra en mg

Ht representa la pérdida halógena del testigo de ácido salicílico en %

He representa la pérdida halógena de la materia prima en %

40 - Disolventes residuales por HS-CPG, según la Farmacopea Europea 2.2.28. Las condiciones operatorias son las siguientes:

Condiciones Espacio de cabeza:

## ES 2 690 066 T3

Temperatura del horno: 80 °C  
Temperatura del circuito: 80 °C  
Temperatura de la línea de transferencia: 85 °C  
Ciclo de la CPG: 20 min

5  
Tiempo de equilibrado del frasco: 15 min  
Tiempo de presurización: 0,5 min  
Tiempo de llenado del circuito: 0,04 min  
Tiempo de equilibrado del circuito: 0,5 min  
Tiempo de inyección: 0,5 min  
10  
Volumen del frasco: 20 ml  
Volumen de la muestra: 5 ml

### Condiciones cromatográficas:

15  
Columna: DB-FFAP (Referencia: 122-3232)  
Longitud: 30 m  
Diámetro interior: 250 µm  
Espesor de la película: 0,25 µm  
Gas vector: Helio  
Caudal: 1,50 ml/min  
20  
Temperatura del inyector: 150 °C  
Modo: Split  
Proporción del split: ½  
Temperatura del horno: 80 °C durante 2,30 min, después subida de 30 °C/min hasta una temperatura de 250 °C, durante un tiempo total de 7,79 min  
25  
Temperatura del detector (FID): 300 °C  
Caudal H<sub>2</sub>: 45 ml/min  
Caudal O<sub>2</sub>: 400 ml/min  
Constant Makeup: 30,0 ml/min  
Duración del análisis: 8,0 min  
30  
Tiempo de retención: acetona: aproximadamente 1,7 min      isopropanol: aproximadamente 1,9 min

Se prepara una solución testigo de acetona a 5000 ppm por disolución de 500,0 mg de acetona en 50 ml de agua y después dilución de 5 ml de esta solución en 100 ml de agua.

Se prepara una solución testigo de isopropanol a 5000 ppm por disolución de 500,0 mg de isopropanol en 50 ml de agua y después dilución de 5 ml de esta solución en 100 ml de agua.

35  
Se prepara una solución testigo de etanol a 5000 ppm por disolución de 500,0 mg de etanol en 50 ml de agua y después dilución de 5 ml de esta solución en 100 ml de agua.

La solución que se va a probar se prepara por disolución de 2 g de ASL en 20 ml de agua.

El contenido en disolvente en ASL se determina por la ecuación:

$$T = \frac{Pt \times T}{100} \times \frac{Ae}{At} \times \frac{1}{Pe} \times \frac{20}{1000} \times 10^6$$

donde:

Ae representa la zona del pico del disolvente en el cromatograma de la solución de muestra que se va a probar

At representa la zona del pico de disolvente en el cromatograma de la solución testigo al 0,1 %

5 Pt representa el peso de solvente en la solución testigo en mg

T representa el título de solvente en %

Pe representa el peso de la solución de muestra en mg

### Resultados

10 Los resultados obtenidos del ASL seco obtenido en el **Ejemplo 1** se indican en la tabla 1 siguiente. Las especificaciones de la Farmacopea Europea también se indican en la tabla.

Prueba	Especificaciones	ASL
Aspecto del polvo	Cristalino blanco y fino	Conforme
Aspecto de la solución reconstituida	Solución transparente	Conforme
pH de la solución reconstituida	4,5 a 6,5	5,9
Contenido en agua	≤ 0,5 %	0,4 %
Humedad residual	≤ 1,0 %	0,4 %
<u>Impurezas</u>		
Otra impureza desconocida	≤ 0,1 %	0,02 %
Suma de las impurezas	-	0,15 %
Disolventes residuales	≤ 0,5 %	0,19 %

Tabla 1 - Resultado de análisis del acetilsalicilato de DL-lisina obtenido por un procedimiento según un modo de realización particular de la invención

15 De estos resultados, combinados con los obtenidos por la dosificación HPLC de los contenidos en ácido acetilsalicílico y en ácido salicílico indicados anteriormente, se desprende que el procedimiento conforme a la presente invención permite obtener, con un rendimiento elevado, una sal de acetilsalicílico y de DL-lisina de alto grado de pureza, y conforme a las especificaciones de la Farmacopea Europea.

### 2.3/ Tamaño de las partículas

20 El tamaño las partículas se analizó con una máquina Scirocco 2000 (Malvern), según un protocolo clásico en sí mismo.

Los resultados obtenidos, en términos de tamaño de las partículas, se muestran en la figura 3. El tamaño medio de las partículas es de 6,931 μm.

Se muestra una imagen obtenida por microscopio en la figura 4.

### Ejemplo 3 - Estudios de estabilidad

25 3.1/ Experimento 1

Se realiza un estudio de estabilidad del producto obtenido en el **Ejemplo 1** por almacenamiento del producto seco, en atmósfera inerte y al abrigo de la luz, a una temperatura de 5 °C, durante 3 meses.

En los tiempos T = 0, T = 1 mes y T = 3 meses, se extrae una muestra de producto y se somete a la totalidad de las

pruebas descritas en el **Ejemplo 2**.

A título de ejemplo comparativo, se realiza el mismo experimento en un producto obtenido por el procedimiento de preparación de la técnica anterior descrita en el documento WO 2011/039432, que prevé en concreto un defecto molar (más precisamente, con una relación molar de ácido acetilsalicílico/DL-lisina igual a 1/0,89).

5 Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla 2.

Prueba	Especificaciones	Procedimiento conforme a la invención			Procedimiento del WO 2011/039432		
		0	1	3	0	1	3
Tiempo (Mes)		0	1	3	0	1	3
pH de la solución reconstituida	4,5 a 6,5	5,9	5,6	5,5	5,2	5,2	5,1
Contenido en agua (%)	≤0,5	0,4	0,5	0,3	-	-	-
Humedad residual (%)	≤1,0	0,4	0,6	0,6	0,72	0,61	0,61
Contenido HPLC en ácido acetilsalicílico (%)	97,0 a 101,0	98,3	98,5	98,8	93,6	90,0	91,6
<b>Impurezas (%)</b>							
Ácido salicílico	≤ 0,3	0,13	0,17	0,21	1,9	1,9	2,0
Otra impureza desc.	≤ 0,1	0,02	0,02	0,02	-	0,026	0,027
Suma de las impurezas	-	0,15	0,22	0,25	-	0,09	0,07

Tabla 2 - Resultados de pruebas de estabilidad para un producto obtenido con un procedimiento conforme a la invención y por el procedimiento descrito en el documento WO 2011/039432.

10 En el conjunto de las condiciones testadas, el polvo presenta un aspecto conforme (polvo cristalino blanco y fino), así como la solución reconstituida (solución transparente).

Como se puede constatar, el producto obtenido por el procedimiento conforme a la invención del **Ejemplo 1** sigue siendo estable en el tiempo, durante todo el experimento, y conforme a las especificaciones de la farmacopea, en concreto en términos de contenidos en ácido acetilsalicílico y de ácido salicílico, que es el principal producto de degradación.

15 En comparación, el producto obtenido por un procedimiento de la técnica anterior presenta una estabilidad en el tiempo claramente inferior. El grado de pureza inicial del producto además no es satisfactorio.

### 3.2/ Experimento 2

20 Se realiza un estudio de estabilidad del producto obtenido en el **Ejemplo 1** (nuevo lote de síntesis) por almacenamiento del producto seco, en atmósfera inerte y al abrigo de la luz, a una temperatura de 5 °C, durante 6 meses.

En los tiempos T = 0, T = 1 mes, T = 3 meses y T = 6 meses, se extrae una muestra de producto y se somete a la totalidad de las pruebas descritas en el **Ejemplo 2**.

Los resultados obtenidos se indican en la siguiente Tabla 3.

Prueba (mes)	Especificaciones	0	1	3	6
Aspecto del polvo	Cristalino blanco / fino	C	C	C	C
Aspecto de la solución reconstituida	Transparente	C	C	C	C
pH de la solución reconstituida	4,5 a 6,5	5,7	5,8	5,4	6,3
Contenido en agua (%)	≤ 0,5	0,4	0,3	0,3	0,3

Prueba (mes)	Especificaciones	0	1	3	6
Humedad residual (%)	≤ 1,0	0,7	0,5	0,6	0,6
Contenido HPLC ácido acetilsalicílico (%)	97,0 a 101,0	97,5	97,5	98,1	97,5
<u>Impurezas (%)</u>					
Ácido salicílico	≤ 0,3	0,28	0,28	0,29	0,30
Otra impureza desc.	≤ 0,1	0,03	0,03	0,03	0,03
Suma de las impurezas		0,32	0,33	0,33	0,34

Tabla 3 - Resultados de pruebas de estabilidad para un producto obtenido por un procedimiento conforme a la invención

C =conforme

- 5 Como se puede constatar, el producto obtenido por el procedimiento conforme a la invención del **Ejemplo 1** sigue siendo estable en el tiempo y conforme a las especificaciones de la farmacopea, a lo largo de toda la duración del experimento, incluso después de 6 meses de almacenamiento.

Las ligeras variaciones constatadas respecto al Experimento 1, para el mismo producto, son imputables a las incertidumbres relacionadas con los métodos de dosificación, y no son significativas.

10 **Ejemplo 4-** Ejemplos comparativos

El procedimiento de síntesis descrito en el **Ejemplo 1** se lleva a cabo pero en relaciones molares de ácido acetilsalicílico/DL-lisina iniciales diferentes, más precisamente relaciones molares respectivamente de 1/0,977 (ejemplo comparativo C1) y 1/1,034 (ejemplo comparativo C2), muy cercanos de los recomendados por la técnica anterior.

- 15 Se lleva a cabo paralelamente un procedimiento conforme a la invención, con una relación molar ácido acetilsalicílico/DL-lisina de 1/1 (Ejemplo Inv.).

Las condiciones operatorias llevadas a cabo son estrictamente idénticas, con excepción del caudal de las bombas. Para cada uno de los ejemplo, estos caudales de bombas se indican en la siguiente tabla 4.

Ejemplo	Caudal bomba Solución A (l/h)	Caudal bomba Solución B (l/h)	Relación molar ácido Acetilsalicílico / lisina
Inv.	13,07	4,47	1/1
C1	13,07	4,37	1/0,977
C2	13,07	4,62	1/1,034

- 20 Tabla 4 - Condiciones operatorias de síntesis de los productos comparativos C1 y C2, y del producto según la invención Inv.

Tras el secado, se obtiene, para cada ejemplo, las cantidades de producto seco indicadas en la tabla 5 siguiente.

Se somete una muestra de cada uno de estos productos al análisis HPLC, como se describe en el **Ejemplo 2** anterior, para determinar su contenido en ácido acetilsalicílico. Los resultados obtenidos se indican en la tabla 5 siguiente.

- 25

Ejemplo	Cantidad de producto seco obtenido (g)	Contenido HPLC en ácido acetilsalicílico (%)	Contenido HPLC en ácido acetilsalicílico (%)
Inv.	427,88	98,3	0,13
C1	351,86	92,2	1,4
C2	437,41	90	1,7

Table 5 - Resultados de análisis de los productos obtenidos, para un producto conforme a la invención Inv. y de los productos comparativos C1 y C2.

5 Como se puede constatar, los datos HPLC demuestran claramente que los productos comparativos C1 y C2, obtenidos a partir de relaciones molares diferentes de la relación molar 1/1 recomendada por la presente invención, aunque muy cercanas, presentan un contenido en ácido acetilsalicílico muy inferior al del producto obtenido conforme a la presente invención, y un contenido de impureza mayoritaria, el ácido salicílico, ampliamente superior. Estos productos comparativos no son conformes, en términos de pureza, a las especificaciones de la farmacopea.

**Ejemplo 5** - Síntesis de acetilsalicilato de DL-lisina con etapa de recristalización

10 5.1/ Procedimiento de síntesis

Se prepara el acetilsalicilato de DL-lisina (III) a partir de ácido acetilsalicílico (I) y de DL-lisina (II), como se describe en el **Ejemplo 1** anterior, con la única diferencia de que tras la primera etapa de filtración, se someten 220 g del producto obtenidos a una etapa de recristalización.

Esta etapa se realiza según el siguiente protocolo operatorio:

- 15
- los 220 g de producto se ponen en suspensión en 440 ml de propan-2-ol;
  - se añaden 440 ml de agua a la mezcla, de forma que se solubiliza el producto;
  - se añaden 880 ml de propan-2-ol al medio;
  - la temperatura del medio se baja hasta 25 °C aproximadamente, y la recristalización se ceba con la adición de los cristales de acetilsalicilato de lisina;
- 20
- la temperatura del medio se baja hasta aproximadamente 5 °C, en aproximadamente 5 minutos.

Tras estas operaciones, se forman cristales en el medio.

El medio se somete a una etapa de filtrado a presión reducida de 270 mbar, después a una etapa de secado, en 3 fases distintas, siguiendo el protocolo descrito en el **Ejemplo 1** anterior.

25 Se obtiene al final 176,56 g (rendimiento de la etapa recristalización: 80,3 %) de un producto seco que se presenta en forma de un polvo fino cristalino blanco. Se extrae una muestra de este producto en el filtro, en atmósfera inerte y se somete a los distintos análisis siguientes.

5.2/ Análisis

Los protocolos de análisis son idénticos a los descritos en el **Ejemplo 2** anterior.

30 El contenido en ácido acetilsalicílico del producto sólido obtenido se determina por HPLC. El cromatograma obtenido se muestra en la figura 5 (pico a 5,431 minutos). Se deduce un título de ácido acetilsalicílico del 98,5 %.

Los resultados obtenidos sobre los otros parámetros analizados se indican en la siguiente tabla 6.

Prueba	ASL recristalizado
Aspecto del polvo	Blanco fino cristalino
Aspecto de la solución reconstituida	Transparente límpido
Contenido en agua	0,11 %
Contenido en ácido salicílico	0,24 %

## ES 2 690 066 T3

Prueba	ASL recristalizado
Contenido en otras impurezas	0,05 %

Tabla 6 - Resultado de análisis del acetilsalicilato de DL-lisina obtenido por un procedimiento según una realización particular de la invención que comporta una etapa de recristalización

5 De estos resultados, combinados con los obtenidos por la dosificación HPLC del contenido en ácido acetilsalicílico indicados anteriormente, se desprende que el procedimiento ejecutado permite obtener una sal de acetilsalicílico y de DL-lisina de alto grado de pureza, y conforme a las especificaciones de la Farmacopea Europea.

El tamaño las partículas se analizó además con una máquina Scirocco 2000 (Malvern), según un protocolo clásico en sí mismo. Los resultados obtenidos, en términos de tamaño de las partículas, se muestran en la figura 6. El tamaño medio de las partículas es de 104,219  $\mu\text{m}$ .

10 Se muestra una imagen del polvo ASL recristalizado obtenida por microscopio en la figura 7.

Estos resultados muestran que el polvo de acetilsalicilato de lisina recristalizado obtenido presenta una distribución de tamaño apretada, con un diámetro medio de partículas de 104,219  $\mu\text{m}$ .

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de una sal de ácido acetilsalicílico y de un aminoácido básico, que comprende la mezcla en un reactor de una solución de ácido acetilsalicílico y de una solución de dicho aminoácido básico, a una temperatura inferior o igual a 30 °C a presión atmosférica, caracterizado por que dicha mezcla se realiza por introducción progresiva en el reactor, simultáneamente, de dicha solución de ácido acetilsalicílico y de dicha solución de dicho aminoácido básico, en condiciones tales que durante toda la duración de esta introducción, a cada instante las cantidades de ácido acetilsalicílico y de dicho aminoácido básico introducidas en el reactor son equimolares.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende una fase llamada de maduración de los cristales, según la cual el medio reaccional, formado tras la fase de introducción de la solución de ácido acetilsalicílico y de la solución de dicho aminoácido básico en el reactor, se mantiene en agitación a una temperatura comprendida entre -15 °C y 20 °C, durante una duración comprendida entre 30 y 90 minutos.
3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, según el cual, tras la fase de maduración de los cristales, se aísla el sólido contenido en el medio reaccional, y después se lava mediante un solvente orgánico.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, según el cual, tras la fase de maduración de los cristales, el sólido contenido en el medio reaccional se somete a una etapa de recristalización de la sal de ácido acetilsalicílico y de dicho aminoácido básico, en su caso, después de haber sido aislado de dicho medio reaccional, y después en su caso, lavado mediante un solvente orgánico.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, según el cual dicha etapa de recristalización se realiza en una mezcla de disolventes que comprende al menos un alcohol y agua.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende una etapa final de secado de la sal de ácido acetilsalicílico y de dicho aminoácido básico obtenido, dicho secado se realiza en al menos dos etapas sucesivas, que comprende:
- una primera etapa de secado en agitación, a una primera presión comprendida entre 200 y 300 mbar y a una primera temperatura comprendida entre 20 y 25 °C, durante una duración comprendida entre 90 y 250 minutos;
  - una segunda etapa de secado en agitación, a una segunda presión comprendida entre 10 y 30 mbar y a una segunda temperatura comprendida entre 40 y 50 °C, durante una duración comprendida entre 90 y 250 minutos.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, según el cual se realiza, entre la primera etapa y la segunda etapa de secado, una etapa de secado intermedio en agitación, a una temperatura comprendida entre la primera temperatura y la segunda temperatura, y a una presión comprendida entre 200 y 300 mbar durante una duración comprendida entre 60 y 100 minutos, después a una presión comprendida entre 10 y 30 mbar, durante una duración comprendida entre 60 y 100 minutos.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, según el cual la solución de ácido acetilsalicílico comprende de 0,8 a 0,9 mol/l de ácido acetilsalicílico, en un disolvente orgánico miscible en agua.
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, según el cual la solución de dicho aminoácido básico es una solución acuosa que comprende 4,5 a 5,5 mol/l de dicho aminoácido básico.
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, según el cual la introducción progresiva en el reactor de la solución de ácido acetilsalicílico y de la solución de dicho aminoácido básico se realiza con un caudal de introducción de la solución de ácido acetilsalicílico en el reactor comprendido entre 10 y 50 l/h, y un caudal de introducción de la solución de dicho aminoácido básico en el reactor comprendido entre 2 y 15 l/h.
11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, según el cual el aminoácido básico se elige entre la lisina, la arginina, la histidina y la ornitina.
12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la totalidad de las etapas se realizan en atmósfera inerte.

FIG 1a

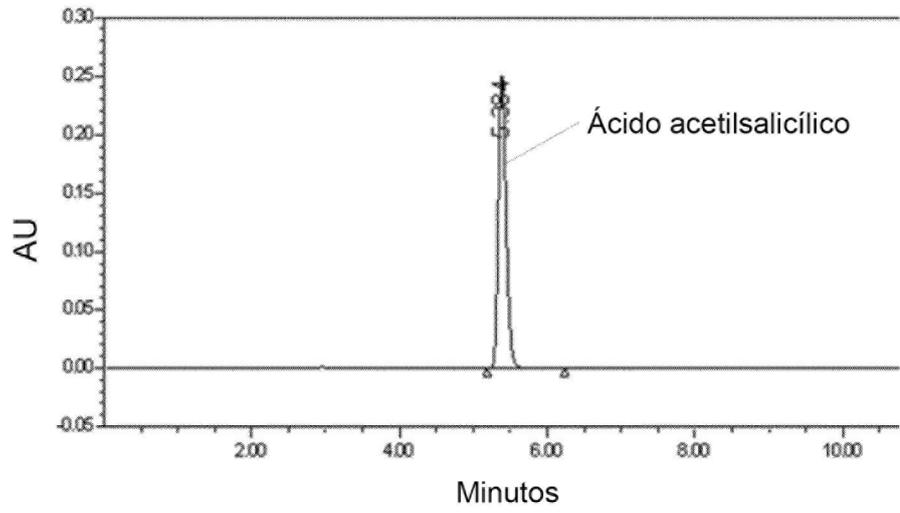
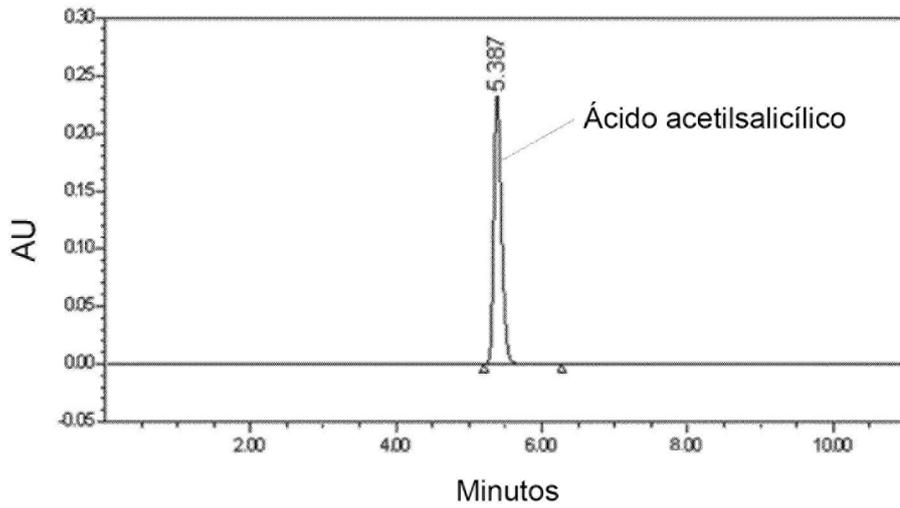


FIG 1b



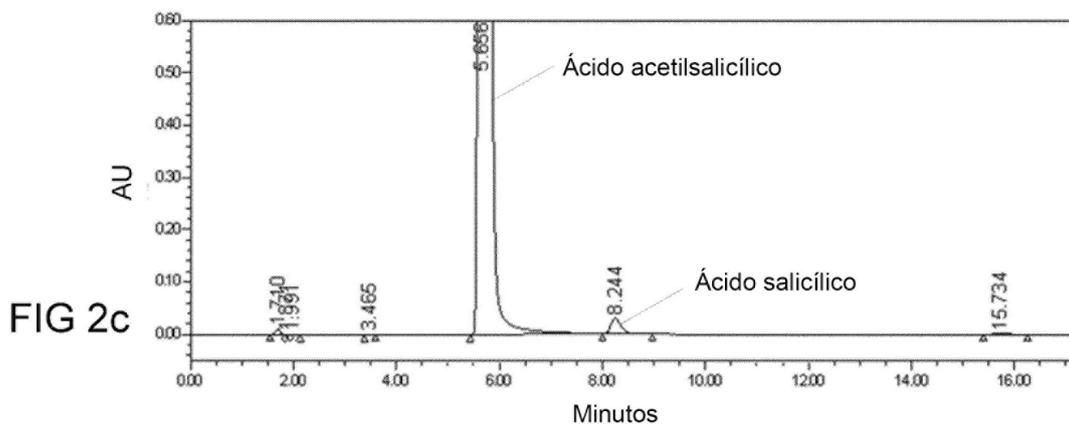
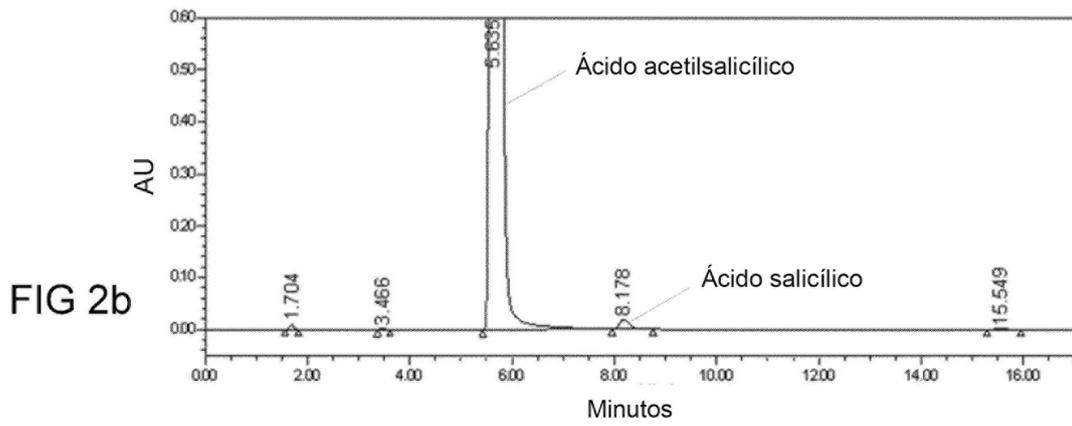
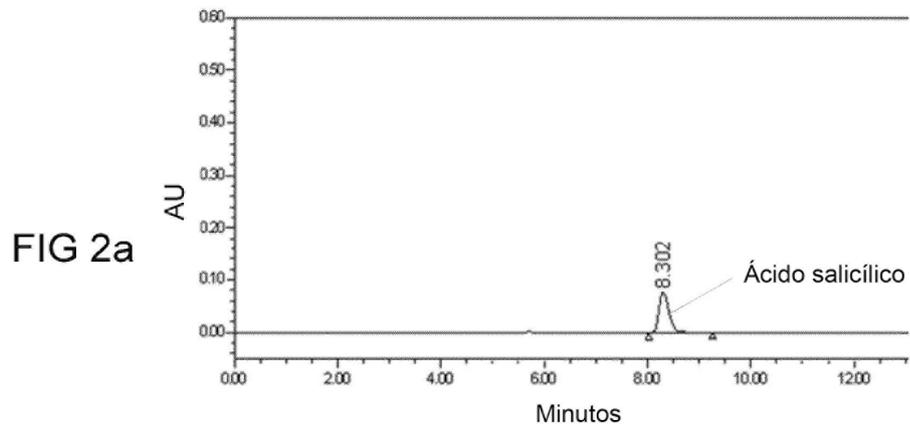


FIG 3

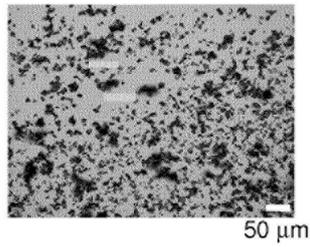
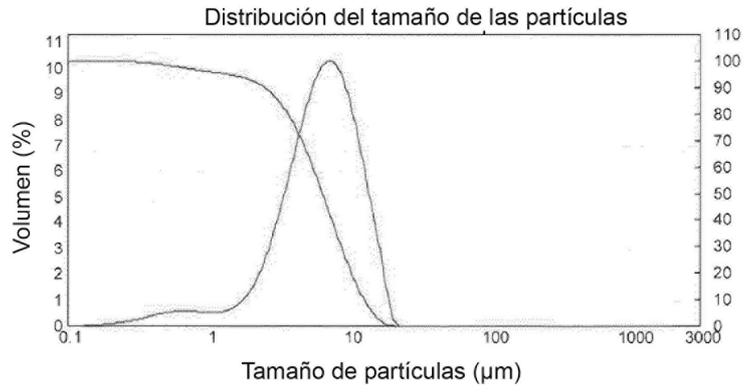


FIG 4

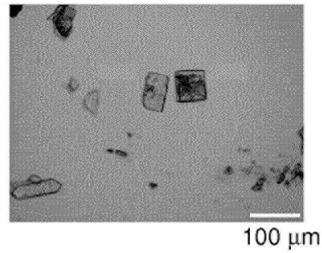


FIG 7

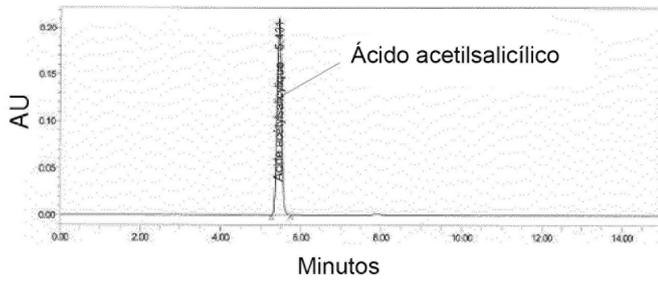


FIG 5

FIG 6

