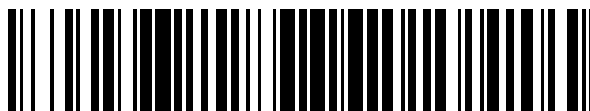


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 794 909**

51 Int. Cl.:

C07D 409/10 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2016 PCT/EP2016/081861**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.06.2017 WO17108752**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2016 E 16819899 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 3394051**

54 Título: **Procedimiento de cristalización para obtener cristales de canagliflozina hemihidrato**

30 Prioridad:

21.12.2015 EP 15201459

31.05.2016 EP 16172070

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

19.11.2020

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

DE KEYSER, RUBEN;
LAPS, STIJN;
RAMMELOO, THOMAS JOACHIM LANDEWALD y
WEERTS, KOEN JOHAN HERMAN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 794 909 T3

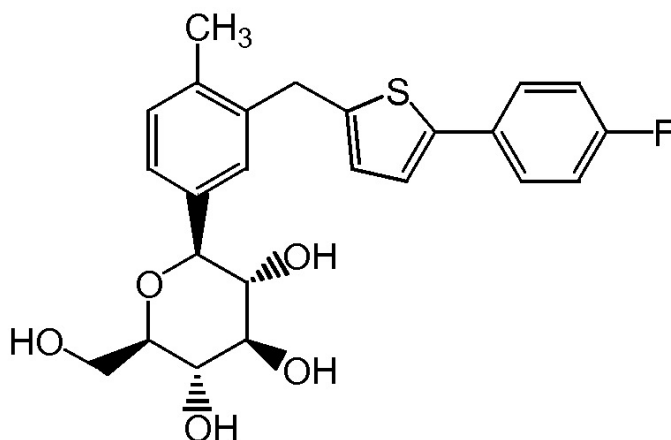
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de cristalización para obtener cristales de canagliflozina hemihidrato

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado de cristalización para obtener cristales de canagliflozina hemihidrato con una distribución estrecha de tamaño de partícula retirando una pequeña parte de la suspensión cristalina en el recipiente de cristalización de dicho recipiente y sometiendo dicha parte a reducción del tamaño de partícula de los cristales formados, calentando después y reintroduciendo dicha parte de la suspensión cristalina de nuevo en el recipiente de cristalización que se mantiene dentro de un intervalo específico de temperatura.

El compuesto 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno cuya DCI es canagliflozina, presenta actividad inhibidora frente al cotransportador de sodio y glucosa (SGLT, del inglés *sodium-dependent glucose transporter*), como por ejemplo SGLT2 y está autorizado para uso en el tratamiento de la diabetes de tipo II. Se describe en la Patente Internacional WO-2005/012326 como el compuesto (84) que tiene la siguiente estructura:



canagliflozina

Se describe una forma cristalina de hemihidrato de canagliflozina en la Patente Internacional WO-2008/069327.

En la Patente Internacional WO-2011/003976 se describe un procedimiento de cristalización que comprende al menos un episodio de fluctuación de la temperatura y al menos un episodio de reducción mecánica del tamaño de partícula para obtener cristales de canagliflozina hemihidrato con una distribución estrecha de tamaño de partícula y propiedades mejoradas de fluidez, densidad aparente y compactada.

En general, para uso comercial es importante que los principios activos (los API, en inglés) tengan buenas cualidades de manipulación. Adicionalmente, a menudo se requiere producir el API en una forma pura y cristalina para que las formulaciones satisfagan los requerimientos farmacéuticos específicos.

La ingeniería cristalina es importante en la producción de los API. Durante la cristalización, se definen muchas características fisicoquímicas del API o de la sustancia farmacéutica, incluyendo polimorfismo cristalino, forma, tamaño, distribución de tamaño de partícula, pureza química y estabilidad. Estas características influyen en la aptitud para ser agitado, el nivel de disolvente residual, el tiempo de secado, la aglomeración, la fragmentación y el desgaste durante el procedimiento de aislamiento, que a su vez afecta a la fabricación de especialidades farmacéuticas determinando el flujo de partículas, la compresibilidad, la solubilidad, la velocidad de disolución y la biodisponibilidad. Las especificaciones con respecto a las propiedades físicas del API, motivadas por la fabricación de la especialidad farmacéutica son muy estrictas en cuanto a la distribución de tamaño de partícula, la densidad aparente, la carga electrostática y la fluidez.

En la Patente Internacional WO-2011/003976 se describe un procedimiento de cristalización que proporciona cristales de canagliflozina hemihidrato con una distribución estrecha de tamaño de partícula en donde en el procedimiento de cristalización se somete la suspensión cristalina en el recipiente de cristalización a uno o más episodios de fluctuación de temperatura junto con uno o más episodios de reducción mecánica del tamaño de partícula caracterizado por que durante cada episodio de temperatura o de reducción del tamaño de partícula todo el contenido del recipiente de cristalización se somete a fluctuación de temperatura o a reducción del tamaño de partícula.

El procedimiento de cristalización de la presente invención difiere del procedimiento de la técnica anterior de la Patente Internacional WO-2011/003976 en que para cualquier tiempo determinado durante el procedimiento de cristalización solo una fracción de toda la suspensión cristalina en el recipiente de cristalización se retira del recipiente de cristalización y se somete a reducción del tamaño de partícula de los cristales formados seguido por calentamiento y reintroducción de dicha fracción de la suspensión cristalina en el recipiente de cristalización que se mantiene a una

temperatura constante o dentro de un intervalo específico de temperatura. En la figura 1 en la sección dibujos se proporciona una representación gráfica de la técnica anterior y la nueva disposición.

Este procedimiento de cristalización mejorado presenta varias ventajas:

- disminución del tiempo del procedimiento global de cristalización;
- 5 • mayor concentración de material cristalino en el recipiente de cristalización, que puede aumentarse para la canagliflozina hemihidrato desde aproximadamente 200 g/l para el procedimiento según la Patente Internacional WO-2011/003976 (es decir, ejemplo 1) hasta 500 g/l;
- 10 • exposición reducida de la canagliflozina hemihidrato a temperaturas aumentadas lo que reduce posiblemente la descomposición térmica: solo una pequeña cantidad de la suspensión de cristalización se somete a un episodio de fluctuación de la temperatura, es decir, un aumento temporal de la temperatura que dura segundos o unos minutos, mientras que la cantidad restante de la suspensión de cristalización en el recipiente de cristalización se mantiene a una temperatura menor constante o dentro de un intervalo específico de temperatura - y menor - y
- 15 • el aumento de temperatura durante los episodios de fluctuación de la temperatura pueden llevarse a cabo con un intercambiador de calor, con lo que se requiere menos energía puesto que los intercambiadores de calor típicamente presentan una relación superficie a volumen mucho mayor que un recipiente de cristalización tradicional, lo que conlleva una transferencia de calor más eficaz.

20 Cuando se compara el procedimiento de la presente invención para la fabricación de cristales de canagliflozina hemihidrato con el procedimiento reivindicado en la Patente Internacional WO-2011/003976, se producen las siguientes ventajas técnicas:

- mayor concentración de material cristalino en el recipiente de cristalización, que puede aumentarse de 200 g/l para el procedimiento del ejemplo 1 en la Patente Internacional WO-2011/003976 hasta aproximadamente de 440 g/l a 550 g/l como se demuestra en los ejemplos 1 a 5 en la presente invención;
- 25 • la parte de ciclado de la temperatura / reducción del tamaño de partícula del presente procedimiento de cristalización se acorta notablemente: en el ejemplo 1 de la Patente Internacional WO-2011/003976 la parte de ciclado de la temperatura / reducción del tamaño de partícula dura al menos 6 horas 55 minutos, mientras que en los ejemplos 1 a 5 de la presente invención esta parte de ciclado de la temperatura / reducción del tamaño de partícula dura 2 horas.

30 El efecto de combinar la reducción del tamaño de partícula y el calentamiento conlleva un estrechamiento de la distribución de tamaño de partícula, como se representa en la figura 2. Reducir el tamaño de partícula, por ejemplo, por molienda o exposición a ultrasonidos, conlleva la rotura de las partículas cristalinas gruesas o más grandes en otras más pequeñas y calentar otra vez la suspensión cristalina resultante conlleva una disolución de las partículas cristalinas más pequeñas. La combinación de ambas técnicas conlleva un estrechamiento de la distribución de tamaño de partícula global.

35 Una primera realización de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar cristales de canagliflozina hemihidrato que comprende las siguientes etapas consecutivas:

- a) preparar una disolución en un recipiente de cristalización de canagliflozina en un sistema disolvente que comprenda agua en una cantidad del 0,37 % en peso al 1,50 % en peso en unas condiciones de concentración y temperatura que permitan la completa disolución de la canagliflozina;
- 40 b) enfriar dicha disolución a una temperatura tal que la cristalización empiece con la adición de un cristal de siembra;
- c) sembrar la disolución de la etapa b) con canagliflozina hemihidrato cristalino;
- d) enfriar la disolución de la etapa c) a una temperatura de 35 °C a 47 °C para obtener una suspensión cristalina;
- 45 e) retirar una parte de la suspensión cristalina del recipiente de cristalización en una cantidad que sea menor que todo el contenido y someter dicha parte a reducción del tamaño de partícula, calentando dicha parte a una temperatura mayor que la temperatura de la suspensión cristalina en el recipiente de cristalización y devolviendo dicha parte al recipiente de cristalización;
- f) repetir la etapa e) hasta que todo el contenido del recipiente de cristalización haya experimentado entre 0,8 y 100 recambios;
- 50 g) aislar los cristales de canagliflozina hemihidrato cristalina así formados.

El disolvente, la mezcla de disolventes o el sistema disolvente usado en el procedimiento de cristalización según la presente invención puede ser cualquier disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos que pueda contener una cantidad de agua del 0,37 % en peso al 1,50 % en peso. Para la canagliflozina el sistema disolvente es un éster alquílico orgánico, en particular, acetato de isopropilo, comprendiendo agua en una cantidad del 0,37 % en peso al 1,50 % en peso.

La cantidad de agua del 0,37 % en peso al 1,50 % en peso en el procedimiento de cristalización de la presente invención para obtener cristales de canagliflozina hemihidrato puede conseguirse de diferentes maneras. Por ejemplo, el procedimiento de cristalización puede empezar en la etapa a) disolviendo canagliflozina anhidra en el sistema disolvente y añadiendo agua hasta que se obtenga la cantidad deseada del 0,37 % en peso al 1,50 % en peso. Alternativamente, puede disolverse una forma hidratada de canagliflozina, como por ejemplo canagliflozina hemihidrato o canagliflozina monohidrato, en el sistema disolvente y después añadirse o retirarse agua, por ejemplo por destilación fraccionada, hasta que se obtenga la cantidad deseada del 0,37 % en peso al 1,50 % en peso.

Las condiciones de temperatura en el procedimiento de cristalización de la presente invención para obtener cristales de canagliflozina hemihidrato dependen del sistema disolvente usado. Por ejemplo, cuando el sistema disolvente es acetato de isopropilo que comprende agua en una cantidad del 0,37 % en peso al 1,50 % en peso se aplican las siguientes condiciones:

- etapa a): la temperatura puede ser de 65 °C a 80 °C, en particular, de 70 °C a 75 °C;
- etapa b) y etapa c): la temperatura en la zona metaestable cuando se añaden cristales de siembra es de 50 °C a 64 °C, en particular, de 52 °C a 60 °C, más particular de 54 °C a 58 °C;
- etapa d): para obtener una suspensión cristalina la temperatura en el recipiente de cristalización se hace descender a una temperatura de 30 °C a 49 °C o de 35 °C a 47 °C o de 38 °C a 45 °C; o de 40 °C a 42 °C; alternativamente, la temperatura puede mantenerse constante en un valor no menor que 40 °C, por ejemplo, 42 °C;
- etapa e): después de la reducción del tamaño de partícula, la suspensión cristalina se calienta a una temperatura que puede ser la misma que la temperatura en el recipiente de cristalización o a una temperatura mayor, pero que no exceda de la temperatura a la que se siembra la suspensión cristalina en la etapa b).

El enfriamiento de la suspensión cristalina en la etapa b) y en la etapa d) puede hacerse según un perfil específico de descenso de la temperatura. Por ejemplo, el perfil de descenso de la temperatura puede ser un perfil lineal, por ejemplo, 0,5 °C/minuto, 0,75 °C/minuto, 1 °C/minuto, 2 °C/minuto, o cualquier otro valor. Alternativamente, puede usarse un perfil de enfriamiento cúbico.

El calentamiento de la suspensión cristalina en la etapa e) puede hacerse según un perfil de aumento de la temperatura específico. Por ejemplo, el perfil de aumento de la temperatura puede ser un perfil lineal, por ejemplo 0,5 °C/minuto, 0,75 °C/minuto, 1 °C/minuto, 2 °C/minuto, o cualquier otro valor. Alternativamente, puede usarse un perfil de calentamiento cúbico.

La cantidad de canagliflozina en la etapa a) del procedimiento de cristalización puede ser hasta 500 g/l y en la práctica varía de 200 g/l a 500 g/l o de 400 g/l a 500 g/l.

La cantidad de cristales de siembra usados en la etapa c) típicamente varía del 0,1 % p/p al 5,0 % p/p, en particular, la cantidad es el 0,25 % p/p.

Los cristales de siembra de canagliflozina hemihidrato cristalino para uso en el procedimiento de cristalización de la presente invención pueden obtenerse por cristalización espontánea de canagliflozina hemihidrato de una disolución supersaturada enfriada lentamente de canagliflozina disuelta en acetato de isopropilo que comprende una cantidad de agua del 0,37 % en peso al 1,50 % en peso y pueden usarse en forma aislada o molida a partículas más finas. Alternativamente, los cristales de siembra también pueden prepararse usando los procedimientos de cristalización para obtener una forma cristalina de hemihidrato de canagliflozina como se describe en la Patente Internacional WO-2008/069327 o en la Patente Internacional WO-2011/003976. Los cristales de siembra usados en los ejemplos 1 a 5 de trabajo se prepararon usando el procedimiento de la Patente Internacional WO-2011/003976.

En la etapa e) la cantidad de suspensión cristalina del recipiente de cristalización que se retira del recipiente de cristalización y se somete a reducción del tamaño de partícula, calentamiento y después devolución al recipiente de cristalización, es una cantidad que es menor que el contenido total del recipiente de cristalización. La parte o la fracción retirada de toda la suspensión cristalina - después sometida a reducción del tamaño de partícula y a calentamiento - es cualquier cantidad del 1 % al 80 % o del 1 % al 70 % o del 2 % al 60 % o del 5 % al 50 %, del contenido total del recipiente de cristalización. La etapa de retirar una parte de la suspensión cristalina total y someterla a una reducción del tamaño de partícula, calentarla y devolverla al recipiente de cristalización se repite en la etapa f) hasta que el contenido total del recipiente de cristalización haya experimentado entre 0,8 y 100 recambios.

- 5 La retirada y la devolución de una cantidad pequeña de suspensión de cristalización del recipiente de cristalización en la etapa e) puede llevarse a cabo mediante una bomba y un sistema de conductos. Mediante dicha bomba y dicho sistema de conductos se introduce la suspensión de cristalización en una unidad en donde tiene lugar la reducción del tamaño de partícula y una unidad para calentamiento, como uno o más intercambiadores de calor. Cuando se lleva a cabo la reducción del tamaño de partícula con una máquina cizalladora dicha máquina también puede funcionar de manera simultánea como sistema de bombeo.
- El aislamiento de los cristales de canagliflozina hemihidrato en la etapa g) del recipiente de cristalización puede llevarse a cabo por cualquier medio convencional, como filtración o centrifugación.
- 10 La reducción del tamaño de partícula de los cristales de canagliflozina hemihidrato en suspensión puede llevarse a cabo por molienda en húmedo o trituración en húmedo usando una máquina cizalladora como un dispositivo rotor-estator de alta velocidad o molino de alto cizallamiento. Las máquinas de cizalla adecuadas son, por ejemplo, del tipo Turrax®, magic LAB® o tipo Dispax-Reactor®, vendidas por IKA®-Werke GmbH & Co. KG en Alemania. En estas máquinas de molienda de alto cizallamiento se pueden usar diferentes tipos de discos de molienda como "generadores 2G, 4M y 6F" dependiendo del tamaño de partícula o del tiempo de molienda deseados.
- 15 Otro método para la reducción del tamaño de partícula puede ser la exposición a ultrasonidos, según lo cual la suspensión cristalina se somete a energía de ultrasonidos cuya frecuencia esté por encima de la que sea detectable por el oído humano: es decir, mayor que 16 kHz a 20 kHz usando una sonda de ultrasonidos insertada en la suspensión cristalina.
- 20 El análisis del tamaño de partícula de los cristales de canagliflozina hemihidrato en suspensión durante el procedimiento de cristalización puede llevarse a cabo con técnicas de dispersión de la luz como la medición de la reflectancia con haz enfocado (FBRM, en inglés) usando, por ejemplo, los productos Lasentec® de Mettler-Toledo. Alternativamente, las muestras pueden tomarse en diferentes momentos durante el procedimiento de cristalización y analizarse usando técnicas de difracción láser con equipamiento adecuado como, por ejemplo, un difractorómetro láser Malvern Mastersizer 2000 (Malvern, Reino Unido).
- 25 Después de la reducción del tamaño de partícula y antes de que se devuelva la suspensión cristalina al recipiente de cristalización, se calienta dicha suspensión a una temperatura ligeramente mayor o igual que la temperatura de la suspensión cristalina en el recipiente de cristalización. Durante el calentamiento las partículas cristalinas más pequeñas se disuelven y pueden recrystalizar en el recipiente de cristalización. La combinación de reducir el tamaño de partícula - que conlleva la rotura de las partículas cristalinas más grandes en otras más pequeñas - y calentar de nuevo - que conlleva la disolución de las partículas cristalinas más pequeñas - conlleva un estrechamiento de la distribución del tamaño de partícula global.
- 30 Calentar de nuevo la suspensión cristalina después de la reducción del tamaño de partícula puede hacerse con uno o más intercambiadores de calor o cualquier otro medio conocido por el experto, como por ejemplo un recipiente de cristalización pequeño.
- 35 La secuencia de alimentar parte de la suspensión cristalina en el recipiente de cristalización a la máquina cizalladora colocada externamente, volver a calentar con uno o más intercambiadores de calor y devolverla al recipiente de cristalización se repite hasta que se obtiene la distribución de tamaño de partícula deseada. En general, cuanto mayor número de recambios, más estrecha se hace la distribución de tamaño de partícula. Un recambio de la suspensión cristalina en el recipiente de cristalización corresponde a todo el volumen de la suspensión de cristalización que ha experimentado la etapa de reducción del tamaño de partícula y la etapa concomitante de volver a calentar. En la práctica, el número de dichos recambios varía de 0,8 a 100 o de 5 a 50 o de 10 a 40.
- 40 El procedimiento de cristalización para la preparación de cristales de canagliflozina hemihidrato como se explicó anteriormente también puede usarse para cristalizar cualquier otra sustancia farmacéutica. También se describe en la presente memoria un procedimiento para preparar una sustancia farmacéutica cristalina que comprende las siguientes etapas consecutivas:
- 45 a) preparar una disolución o suspensión en un recipiente de cristalización de dicha sustancia farmacéutica en un disolvente;
- b) enfriar dicha disolución a una temperatura de manera que la disolución esté en la zona metaestable, en donde es posible la nucleación;
- 50 c) opcionalmente sembrar la disolución de la etapa b) con cristales de sustancia farmacéutica;
- d) enfriar la disolución de la etapa c) para obtener una suspensión de sustancia farmacéutica cristalina;
- e) retirar una parte de la suspensión cristalina del recipiente de cristalización en una cantidad que sea menor que el contenido total y someter dicha parte a reducción del tamaño de partícula, calentando dicha parte a una temperatura mayor que la temperatura de la suspensión cristalina en el recipiente de cristalización y devolviendo dicha parte al recipiente de cristalización;
- 55

f) repetir la etapa e) hasta que el contenido total del recipiente de cristalización haya experimentado un número suficiente de recambios hasta que se obtenga una distribución de tamaño de partícula deseada;

g) opcionalmente disminuir la temperatura de la suspensión cristalina en el recipiente de cristalización y aislar la sustancia farmacéutica cristalina así formada.

5 La zona metaestable en la etapa b) es un área en el diagrama de solubilidad con la concentración/temperatura en donde la nucleación espontánea para formar cristales no tiene lugar inmediatamente y se requiere un enfriamiento adicional o se requiere la adición de cristales de siembra para que empiece la cristalización.

10 El disolvente usado en el procedimiento de cristalización para preparar sustancias farmacéuticas cristalinas puede ser cualquier disolvente o mezcla de disolventes, en donde la solubilidad de la sustancia farmacéutica depende de la temperatura. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua o un disolvente orgánico como, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetona, 2-butanona, diclorometano dietil éter, metil terc-butil éter, dioxano, tolueno, pentano, hexano, ciclohexano, éter de petróleo y similares o cualquier mezcla de los mismos.

15 En la etapa c) no siempre se requiere el uso de cristales de siembra para obtener una sustancia farmacéutica cristalina y, por lo tanto, es una etapa opcional. Si se usan cristales de siembra la cantidad es típicamente del 0,1 % p/p al 5,0 % p/p.

20 Puede llevarse a cabo la retirada y la devolución de una cantidad pequeña de suspensión de cristalización del recipiente de cristalización en la etapa e) mediante una bomba y un sistema de conductos. Con dicha bomba y dicho sistema de conductos se introduce la suspensión de cristalización en una unidad en donde tiene lugar la reducción del tamaño de partícula de la sustancia farmacéutica cristalina y una unidad para calentamiento, como uno o más intercambiadores de calor. Cuando se lleva a cabo reducción del tamaño de partícula con una máquina cizalladora dicha máquina también puede funcionar de manera simultánea como sistema de bombeo.

25 La reducción del tamaño de partícula de la sustancia farmacéutica cristalina en suspensión puede llevarse a cabo por molienda en húmedo o trituración en húmedo usando una máquina cizalladora como un dispositivo de rotor-estator de alta velocidad o molino de alto cizallamiento. Las máquinas cizalladoras adecuadas son, por ejemplo, del tipo Turrax®, magic LAB® o tipo Dispax-Reactor®, vendidas por IKA®-Werke GmbH & Co. KG en Alemania. En estas máquinas de molienda de alto cizallamiento se pueden usar diferentes tipos de discos de molienda como "generadores 2G, 4M y 6F" dependiendo del tamaño de partícula o del tiempo de molienda deseados.

30 Otro método para la reducción del tamaño de partícula puede ser la exposición a ultrasonidos, según lo cual la suspensión cristalina de sustancia farmacéutica cristalina se somete a energía de ultrasonidos cuya frecuencia esté por encima de la que sea detectable por el oído humano: es decir, mayor que 16 kHz a 20 kHz usando una sonda de ultrasonidos insertada en la suspensión cristalina.

El aislamiento de la sustancia farmacéutica cristalina en la etapa g) del recipiente de cristalización puede llevarse a cabo por cualquier medio convencional, como filtración o centrifugación.

35 El término "sustancia farmacéutica" como se usa en este texto es un "principio activo" que es cualquier componente de una especialidad farmacéutica para suministrar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, la cura, la mitigación, el tratamiento o la prevención de una enfermedad, o para modificar la estructura o cualquier función del cuerpo de seres humanos o de otros animales. Los principios activos incluyen esos componentes del producto que pueden experimentar cambio químico durante la fabricación de la especialidad farmacéutica y estar presentes en la especialidad farmacéutica en una forma modificada para suministrar la actividad o el efecto especificados.

Ejemplo 1

Se calentó una disolución de canagliflozina (1 mol) en acetato de isopropilo (1,0 litro) hasta 70 °C y se pasó por un filtro de carbono. Se introdujo la disolución en el recipiente de cristalización y se ajustó la cantidad de agua al 1,05 % en peso.

45 Se agitó la disolución en el recipiente de cristalización, se enfrió a 54 °C, se sembró con cristales de canagliflozina hemihidrato (1,13 g, 0,25 % p/p) y se agitó durante 15 minutos. Se enfrió la suspensión de cristalización en el recipiente de cristalización a 42 °C usando un perfil de enfriamiento lineal y se mantuvo a 40 °C.

50 Después, se bombeó una cantidad de la suspensión de cristalización (1600 ml/min) por un molino de alto cizallamiento (de tipo DR 2000/20 Dispax-Reactor® de IKA®-Werke GmbH & Co. KG en Alemania con un disco de molienda 2P), se calentó con un intercambiador de calor a una temperatura de 55 °C y se devolvió al recipiente de cristalización. Se llevó a cabo la molienda con alto cizallamiento, el calentamiento y la devolución por bombeo al recipiente de cristalización durante 2 horas y después se paró.

Se agitó la suspensión de cristalización durante 15 minutos y después se enfrió a 20 °C mientras se administraba simultáneamente acetato de isopropilo (1,116 litro) los cristales de canagliflozina hemihidrato se aislaron por filtración, se lavaron con acetato de isopropilo y después se secaron a vacío.

5 Para la canagliflozina hemihidrato la representación gráfica de la distribución del tamaño de partícula obtenida por un procedimiento de cristalización con enfriamiento clásico puede encontrarse en la figura 3. La distribución del tamaño de partícula de la canagliflozina hemihidrato obtenida después de llevar a cabo el procedimiento de cristalización del ejemplo 1 se representa en la figura 4. Como se puede observar por comparación de ambas figuras de distribución del tamaño de partícula, la distribución del tamaño de partícula de la canagliflozina hemihidrato cristalina obtenida usando el procedimiento de la presente invención no demuestra la presencia de una doble distribución y presenta una
10 distribución del tamaño de partícula más estrecha.

Ejemplo 2

Se calentó una disolución de canagliflozina (1 mol) en acetato de isopropilo (1,0 litro) hasta 72 °C y se pasó por un filtro de carbono. Se introdujo la disolución en el recipiente de cristalización y se ajustó la cantidad de agua al 1,05 % en peso.

15 Se agitó la disolución en el recipiente de cristalización, se enfrió a 56 °C, se sembró con cristales de canagliflozina hemihidrato (1,13 g; 0,25 % p/p) y se agitó durante 15 minutos.

Se enfrió la suspensión de cristalización en el recipiente de cristalización a 42 °C usando un perfil de enfriamiento lineal y se mantuvo a 42 °C.

20 Después, se bombeó una cantidad de la suspensión de cristalización (1600 ml/min) por un molino de alto cizallamiento (de tipo DR 2000/20 Dispax-Reactor® de IKA®-Werke GmbH & Co. KG en Alemania con un disco de molienda 2P o 4M), se calentó con un intercambiador de calor a una temperatura de 53 °C y se devolvió al recipiente de cristalización. Se llevó a cabo la molienda con alto cizallamiento, el calentamiento y la devolución por bombeo al recipiente de cristalización durante 2 horas y después se paró.

25 Se agitó la suspensión de cristalización durante 15 minutos y después se enfrió a 18 °C mientras se administraba simultáneamente acetato de isopropilo (1,116 litro) los cristales de canagliflozina hemihidrato se aislaron por filtración, se lavaron con acetato de isopropilo y se secaron a vacío.

Ejemplo 3

Se filtró una disolución de canagliflozina (1,25 mol) en acetato de isopropilo (1,0 litro) hasta 72 °C y se pasó por un filtro de carbono. Se introdujo la disolución en el recipiente de cristalización y se ajustó la cantidad de agua al 1,10 % en peso.

30 Se agitó la disolución en el recipiente de cristalización, se enfrió a 56 °C, se sembró con cristales de canagliflozina hemihidrato (1,27 g; 0,25 % p/p) y se agitó durante 15 minutos.

Se enfrió la suspensión de cristalización en el recipiente de cristalización a 42 °C usando un perfil de enfriamiento lineal y se mantuvo a 42 °C.

35 Después, se bombeó una cantidad de la suspensión de cristalización (1600 ml/min) por un molino de alto cizallamiento (de tipo DR 2000/20 Dispax-Reactor® de IKA®-Werke GmbH & Co. KG en Alemania con un disco de molienda 2P y 4M), se calentó con un intercambiador de calor a una temperatura de 55 °C y se devolvió al recipiente de cristalización. Se llevó a cabo la molienda con alto cizallamiento, el calentamiento y la devolución por bombeo al recipiente de cristalización durante 2 horas y después se paró.

40 Se agitó la suspensión de cristalización durante 15 minutos y después se enfrió a 18 °C mientras se administraba simultáneamente acetato de isopropilo (1,116 litro) los cristales de canagliflozina hemihidrato se aislaron por filtración, se lavaron con acetato de isopropilo y se secaron a vacío.

Ejemplo 4

Se filtró una disolución de canagliflozina (1 mol) en acetato de isopropilo (1,0 litro) hasta 70 °C y se pasó por un filtro de carbono. Se introdujo la disolución en el recipiente de cristalización y se ajustó la cantidad de agua al 1,10 % en peso.

45 Se agitó la disolución en el recipiente de cristalización, se enfrió a 56 °C, se sembró con cristales de canagliflozina hemihidrato (1,13 g; 0,25 % p/p) y se agitó durante 15 minutos.

Se enfrió la suspensión de cristalización en el recipiente de cristalización a 42 °C usando un perfil de enfriamiento lineal y se mantuvo a 42 °C.

50 Después, se bombeó una cantidad de la suspensión de cristalización (1600 ml/min) por un molino de alto cizallamiento (de tipo DR 2000/20 Dispax-Reactor® de IKA®-Werke GmbH & Co. KG en Alemania con un disco de molienda 2P, 4M y 6F), se calentó con un intercambiador de calor a una temperatura de 55 °C y se devolvió al recipiente de cristalización. Se llevó a cabo la molienda con alto cizallamiento, el calentamiento y la devolución por bombeo al recipiente de cristalización durante 2 horas y después se paró.

Se agitó la suspensión de cristalización durante 15 minutos y después se enfrió a 18 °C mientras se administraba simultáneamente acetato de isopropilo (1,116 litro) los cristales de canagliflozina hemihidrato se aislaron por filtración, se lavaron con acetato de isopropilo y se secaron a vacío.

Ejemplo 5

- 5 Se filtró una disolución de canagliflozina (1 mol) en acetato de isopropilo (1,0 litro) hasta 70 °C y se pasó por un filtro de carbono. Se introdujo la disolución en el recipiente de cristalización y se ajustó la cantidad de agua al 1,15 % en peso.

Se agitó la disolución en el recipiente de cristalización, se enfrió a 58 °C, se sembró con cristales de canagliflozina hemihidrato (1,13 g; 0,25 % p/p) y se agitó durante 15 minutos.

- 10 Se enfrió la suspensión de cristalización en el recipiente de cristalización a 42 °C usando un perfil de enfriamiento lineal y se mantuvo a 42 °C.

- 15 Después, se bombeó una cantidad de la suspensión de cristalización (1600 ml/min) por un molino de alto cizallamiento (de tipo DR 2000/20 Dispax-Reactor® de IKA®-Werke GmbH & Co. KG en Alemania con un disco de molienda 2P), se calentó con un intercambiador de calor a una temperatura de 57 °C y se devolvió al recipiente de cristalización. Se llevó a cabo la molienda con alto cizallamiento, el calentamiento y la devolución por bombeo al recipiente de cristalización durante 2 horas y después se paró.

Se agitó la suspensión de cristalización durante 15 minutos y después se enfrió a 18 °C mientras se administraba simultáneamente acetato de isopropilo (1,116 litro) los cristales de canagliflozina hemihidrato se aislaron por filtración, se lavaron con acetato de isopropilo y se secaron a vacío.

Ejemplo 6

- 20 Se calentó una suspensión del inhibidor de MTP, éster metílico del ácido (+)-fenil-(4-{4-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-fenil}-piperidin-1-il)acético (204 g; 0,357 mol) en isopropanol (1781 ml) hasta 75 °C. Se agitó la disolución en el recipiente de cristalización, se enfrió a 67 °C, se sembró con cristales de MTP (1,5 g; 0,5 % p/p) y se agitó durante 2 horas. Se enfrió la suspensión de cristalización en el recipiente de cristalización a 58 °C usando un perfil de enfriamiento no lineal de 1,5 horas. Después, se bombeó una cantidad de la suspensión de cristalización (1600 ml/min) por un molino de alto cizallamiento (de tipo DR 2000/20 Dispax-Reactor® de IKA®-Werke GmbH & Co. KG en Alemania con un disco de molienda 2P y 4M), se calentó con un intercambiador de calor a una temperatura de 63 °C y se devolvió al recipiente de cristalización. Se llevó a cabo la molienda con alto cizallamiento, el calentamiento (sucesivamente 63 °C, 60 °C y 57 °C) y la devolución por bombeo al recipiente de cristalización durante 2 horas 20 minutos mientras se enfriaba de manera no lineal a 20°C.

30 Ejemplo 7

- 35 Se calentó una suspensión del inhibidor de MTP, éster metílico del ácido (+)-fenil-(4-{4-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-fenil}-piperidin-1-il)acético (204 g; 0,357 mol) en isopropanol (1781 ml) hasta 75 °C. Se agitó la disolución en el recipiente de cristalización, se enfrió hasta que tuvo lugar cristalización espontánea. Se calentó hasta que se pudo agitar (68 °C). Se enfrió la suspensión de cristalización en el recipiente de cristalización a 58 °C usando un perfil de enfriamiento no lineal de 1,5 horas. Después, se bombeó una cantidad de la suspensión de cristalización (1600 ml/min) por un molino de alto cizallamiento (de tipo DR 2000/20 Dispax-Reactor® de IKA®-Werke GmbH & Co. KG en Alemania con un disco de molienda 2P y 4M), se calentó con un intercambiador de calor a una temperatura de 63 °C y se devolvió al recipiente de cristalización. Se llevó a cabo la molienda con alto cizallamiento, el calentamiento (sucesivamente 63 °C, 60 °C y 57 °C) y la devolución por bombeo al recipiente de cristalización durante 3 horas 20 minutos mientras se enfriaba de manera no lineal a 20 °C.

Descripción de los dibujos:

Figura 1: comparación de la disposición del equipamiento del procedimiento de la técnica anterior de la Patente Internacional WO-2011/003976 y la disposición mejora usando una máquina de cizalla colocada externamente y un intercambiador de calor.

- 45 Figura 2: estrechamiento de la distribución del tamaño de partícula por combinación de la reducción del tamaño de partícula y el calentamiento.

Figura 3: distribución del tamaño de partícula de canagliflozina hemihidrato al comienzo del ejemplo 1.

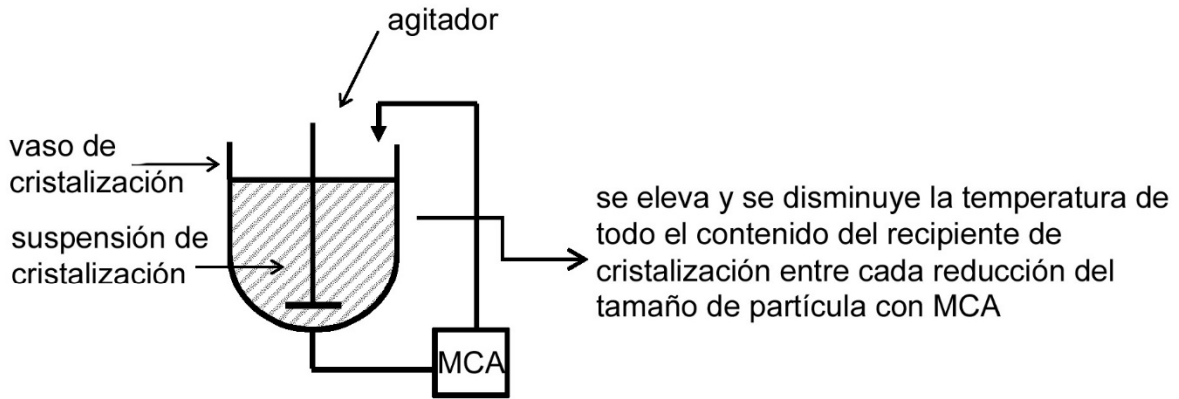
Figura 4: distribución del tamaño de partícula de canagliflozina hemihidrato al final del ejemplo 1.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar cristales de canagliflozina hemihidrato que comprende las siguientes etapas consecutivas:
 - 5 a) preparar una disolución en un recipiente de cristalización de canagliflozina en un sistema disolvente que comprende una cantidad de agua del 0,37 % en peso al 1,50 % en peso en unas condiciones de concentración y temperatura que permitan la completa disolución de la canagliflozina;
 - b) enfriar dicha disolución a una temperatura tal que la cristalización empiece con la adición de un cristal de siembra;
 - c) sembrar la disolución de la etapa b) con canagliflozina hemihidrato cristalina;
 - 10 d) enfriar la disolución de la etapa c) a una temperatura de 35 °C a 47 °C para obtener una suspensión cristalina;
 - e) retirar una parte de la suspensión cristalina del recipiente de cristalización en una cantidad que sea menor que todo el contenido y someter dicha parte a reducción del tamaño de partícula, calentando dicha parte a una temperatura mayor que la temperatura de la suspensión cristalina en el recipiente de cristalización y devolviendo dicha parte al recipiente de cristalización;
 - 15 f) repetir la etapa e) hasta que todo el contenido del recipiente de cristalización haya experimentado entre 0,8 y 100 recambios;
 - g) aislar los cristales de canagliflozina hemihidrato cristalina así formados.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el sistema disolvente es un éster alquílico orgánico, en particular, acetato de isopropilo.
- 20 3. El procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la canagliflozina en la etapa a) se añade al sistema disolvente en forma de canagliflozina anhidra.
4. El procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde se añade canagliflozina en la etapa a) al sistema disolvente en forma de hemihidrato o monohidrato.
- 25 5. El procedimiento según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en donde la temperatura en la etapa a) es de 65 °C a 80 °C o de 70 °C a 75 °C.
6. El procedimiento según la reivindicación 5, en donde la temperatura en la etapa b) es de 50 °C a 64 °C o de 52 °C a 60 °C o de 54 °C a 58 °C.
7. El procedimiento según la reivindicación 6, en donde la temperatura en la etapa d) es de 30 °C a 49 °C o de 35 °C a 47 °C o de 38 °C a 45 °C o de 40 °C a 42 °C.
- 30 8. El procedimiento según la reivindicación 7, en donde la cantidad de canagliflozina en la etapa a) es de 200 g/l a 500 g/l o de 400 g/l a 500 g/l.
9. El procedimiento según la reivindicación 8, en donde la cantidad de cristales de siembra usados en la etapa c) es del 0,1 % en peso al 1,0 % en peso.
- 35 10. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde en la etapa e) la parte retirada de la suspensión cristalina que se somete a reducción del tamaño de partícula, calentamiento y devolución al recipiente de cristalización es una cantidad del 1 % al 80 % o del 1 % al 70 % o del 2 % al 60 % o del 5 % al 50 %, del contenido total del recipiente de cristalización.
11. El procedimiento según la reivindicación 9, en donde el número de recambios en la etapa f) es de 5 a 50 o de 10 a 40.

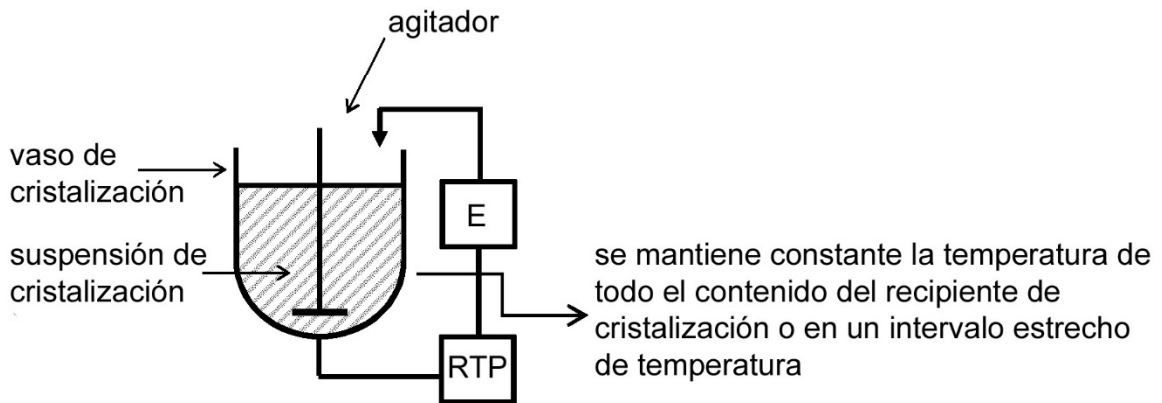
Figura 1: comparación de la disposición del equipamiento del procedimiento de la técnica anterior de la Patente Internacional WO-2011/003976 y la disposición mejorada

disposición de la técnica anterior



MCA: molino de cizalla alta

presente invención



E: equipamiento de calentamiento

RTP: equipamiento de reducción de tamaño de partícula

Figura 2: estrechamiento de la distribución de tamaño de partícula combinando reducción de tamaño de partícula y calentamiento

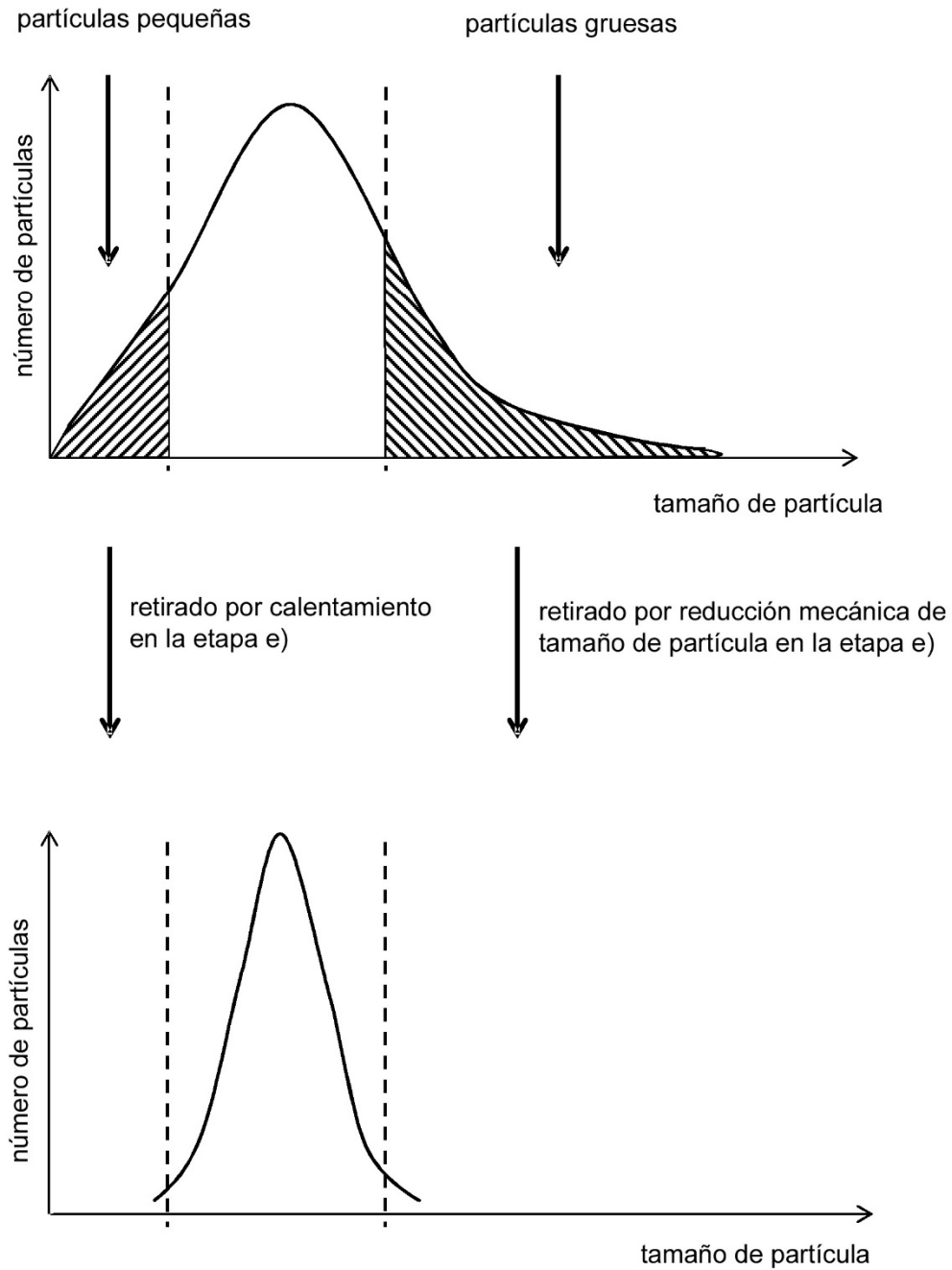


Figura 3: distribución de tamaño de partícula de canagliflozina hemihidrato al principio del ejemplo 1

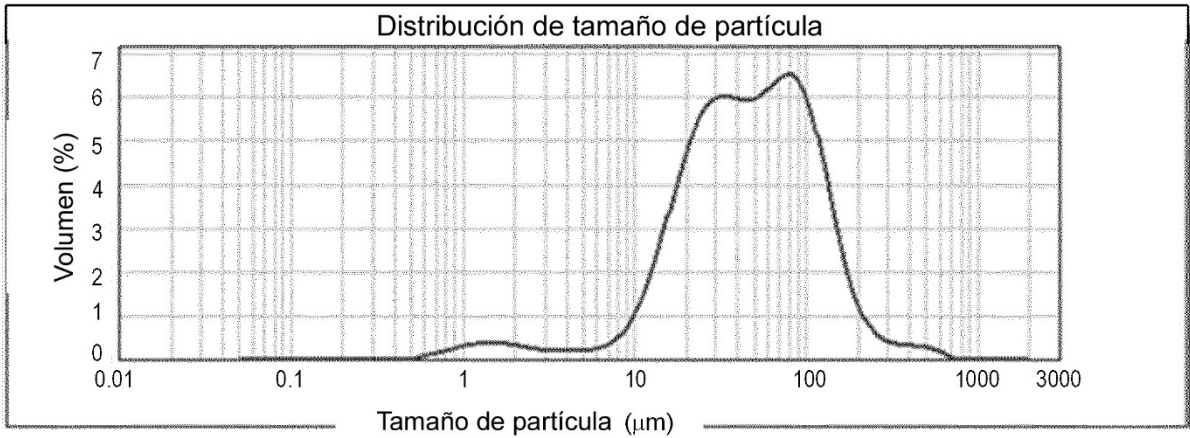


Figura 4: distribución de tamaño de partícula de canagliflozina hemihidrato al final del ejemplo 1

