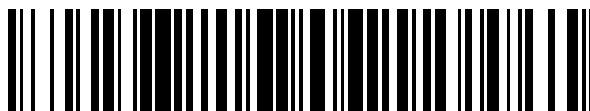


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 877 856**

51 Int. Cl.:

C07C 67/28 (2006.01)
C07C 67/52 (2006.01)
C07C 227/18 (2006.01)
C07C 227/42 (2006.01)
C07C 69/157 (2006.01)
C07C 229/26 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/616 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2017** **PCT/EP2017/084369**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2018** **WO18115434**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2017** **E 17822689 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.04.2021** **EP 3558920**

54 Título: **Síntesis mejorada de partículas de lisina acetilsalicilato glicina**

30 Prioridad:

23.12.2016 EP 16206723

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.11.2021

73 Titular/es:

ASPIAIR GMBH (100.0%)
Wohraer Straße 37
35285 Gemünden, DE

72 Inventor/es:

NOCKER, KARLHEINZ;
ZUHSE, RALF y
OSTROVSKYI, DMYTRO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 877 856 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

Síntesis mejorada de partículas de lisina acetilsalicilato glicina

Antecedentes de la invención

El ácido acetilsalicílico, conocido por su nombre comercial de aspirina, se ha utilizado en tratamientos durante más de 100 años. En particular, el ácido *o*-acetilsalicílico se usa ampliamente como analgésico, antipirético o antirreumático, además de como antiinflamatorio no esteroideo en casos de artritis, neuralgia o mialgia.

Desafortunadamente, el ácido acetilsalicílico tiene una solubilidad limitada en agua, lo que reduce su velocidad de absorción y con ello las formas de aplicación potenciales. Se ha encontrado que algunas sales de ácido acetilsalicílico muestran un aumento significativo de la velocidad de absorción. En particular, las sales de ácido acetilsalicílico con aminoácidos básicos, especialmente lisina, muestran un gran aumento de la velocidad de absorción.

La sal de ácido acetilsalicílico comúnmente utilizada en este contexto es, por lo tanto, lisinato de ácido acetilsalicílico (también denominada acetilsalicilato de lisina). La sal se conoce desde hace más de 60 años. Se ha utilizado en varias composiciones y aplicaciones farmacéuticas. Una ventaja del lisinato de ácido acetilsalicílico es una alta tolerancia en aplicaciones por vía oral, así como una mayor velocidad de aumento de la concentración sanguínea en comparación con el ácido acetilsalicílico solo.

Otra sal importante es el lisina acetilsalicilato glicina (LASAG; también denominada D,L-lisina acetilsalicilato glicina), que muestra otras propiedades beneficiosas. Al controlar el tamaño de partícula del LASAG, es posible controlar parámetros importantes, como la velocidad de disolución (también conocida como tasa de disolución).

La síntesis del lisinato de ácido acetilsalicílico y del LASAG ha sido objeto de varios intentos de optimización. Desafortunadamente, los diferentes métodos de síntesis tienen algunos inconvenientes de mayor o menor importancia. El método de síntesis utilizado generalmente en la actualidad supone un exceso de lisina y el uso de cristales de siembra de lisinato de ácido acetilsalicílico. Tal proceso se describe, por ejemplo, en el documento WO 02/05782 A2, que describe la preparación de lisina acetilsalicilato glicina (LASAG) mediante el mezclado de una solución etanólica de ácido *o*-acetilsalicílico y una solución acuosa de D,L-lisina monohidratada. El lisinato de ácido acetilsalicílico así obtenido no se aísla antes de la preparación del lisina acetilsalicilato glicina. En lugar de ello, se añaden primero al recipiente de reacción cristales de siembra de lisinato de ácido acetilsalicílico, a lo que sigue la adición de acetona. La glicina puede añadirse directamente a la solución acuosa de D,L-lisina monohidratada o después de la adición de acetona, en forma de una suspensión de glicina en agua y etanol; en otras palabras, no se añade acetona a la glicina. Un inconveniente del uso de cristales de siembra es un mayor riesgo de contaminación del producto final. Además, se describe que el tamaño de las partículas de lisina acetilsalicilato glicina (LASAG) así obtenidas es superior a 160 µm. Este tamaño de partícula puede ser excesivo para diversas aplicaciones farmacéuticas y, por lo general, se requeriría una trituración u otra etapa de molienda para alcanzar partículas de menor tamaño.

Algunos otros métodos para la síntesis de lisinato de ácido acetilsalicílico no requieren cristales de siembra, pero adolecen de un bajo rendimiento en comparación con los métodos que utilizan cristales de siembra (p. ej., aproximadamente un 70 % de rendimiento en comparación con un 90 a 95 % de rendimiento). Por ejemplo, el documento WO 2011/039432 A1 describe entre otras cosas un proceso para la preparación de lisinato de ácido acetilsalicílico mediante la combinación de una solución acuosa de lisina y una solución etanólica de ácido acetilsalicílico (ASA), en donde el ASA se añade en exceso (p. ej., con una relación molar entre ASA y lisina en el intervalo de 1:0,97 a 1:0,70), seguida de la precipitación con acetona con vigorosa agitación, así como el posterior aislamiento del producto lisinato mediante filtración, p. ej. con un filtro giratorio. La reacción se realiza a una temperatura de entre -15 °C y 0 °C. La preparación del lisina acetilsalicilato glicina (LASAG) a partir del lisinato de ácido acetilsalicílico así obtenido no se describe en el documento WO 2011/039432 A1.

Por lo tanto, existe la necesidad de un método de síntesis nuevo y mejorado, que no requiera cristales de siembra, pero que mantenga un alto rendimiento de lisinato de ácido acetilsalicílico. Además, existe la necesidad de una síntesis de LASAG, que permita la preparación fácil de partículas de LASAG con tamaños de partícula definidos y pequeños.

Compendio de la invención

La invención se refiere a un método para la producción de lisinato de ácido acetilsalicílico, opcionalmente lisina acetilsalicilato glicina, que comprende las etapas siguientes:

- a) proporcionar una solución de ácido acetilsalicílico en etanol;
- b) proporcionar una solución acuosa de lisina;
- c) combinar las soluciones de las etapas a) y b) para formar una mezcla;
- d) opcionalmente, agitar la mezcla;
- e) añadir acetona a la mezcla;

f) incubar la mezcla, para permitir la formación de un producto de lisinato de ácido acetilsalicílico;

g) aislar el producto de lisinato de ácido acetilsalicílico;

en donde el ácido acetilsalicílico se usa en exceso con respecto a la lisina y en donde no se añaden cristales de siembra a la mezcla; y opcionalmente,

5 h) proporcionar una glicina recristalizada; en donde la glicina se recristaliza en las etapas siguientes:

h1) disolver la glicina en agua;

h2) añadir acetona a la solución de glicina;

h3) agitar la mezcla hasta obtener un precipitado;

10 i) combinar la glicina recristalizada de la etapa h) con el producto de lisinato de ácido acetilsalicílico de la etapa g) para obtener partículas de lisina acetilsalicilato glicina (LASAG).

En una realización preferida de la invención, las partículas obtenidas, en particular, las partículas de LASAG obtenidas en la etapa i), tienen un tamaño mediano de partícula de menos de 40 μm y el 90 % de las partículas tienen un tamaño de partícula de 110 μm o menos.

Breve descripción de las figuras

15 Figura 1: Esquema de reacción para la producción de lisinato de ácido acetilsalicílico.

Figura 2: Análisis de RMN ^1H del lisinato de ácido acetilsalicílico generado con el método de la invención.

Figura 3: Análisis de HPLC-EM de a) una muestra de lisinato de ácido acetilsalicílico producida según el método de la invención y b) una muestra de lisinato de ácido acetilsalicílico disponible comercialmente.

20 Figura 4: Análisis de HPLC-EM de a) una muestra de lisinato de ácido acetilsalicílico producida según el método de la invención a gran escala.

Figura 5: Distribución del tamaño de partícula de una muestra de LASAG, producida según el método de la invención.

Descripción detallada de la invención

25 Los inventores han encontrado un método mejorado para la producción de lisinato de ácido acetilsalicílico, que proporciona rendimientos muy altos ($\geq 90\%$) sin necesidad de cristales de siembra. Además, el método proporciona un tiempo de formación del producto significativamente reducido. Una modificación opcional de este método permite la producción de lisina acetilsalicilato glicina con un tamaño de partícula definido y pequeño.

En consecuencia, en un primer aspecto, la invención se refiere a un método para la producción de lisinato de ácido acetilsalicílico, opcionalmente de lisina acetilsalicilato glicina, que comprende las etapas siguientes:

a) proporcionar una solución de ácido acetilsalicílico en etanol;

30 b) proporcionar una solución acuosa de lisina;

c) combinar las soluciones de las etapas a) y b) para formar una mezcla;

d) opcionalmente, agitar la mezcla;

e) añadir acetona a la mezcla;

f) incubar la mezcla para permitir la formación de un producto de lisinato de ácido acetilsalicílico;

35 g) aislar el producto de lisinato de ácido acetilsalicílico;

en donde el ácido acetilsalicílico se usa en exceso con respecto a la lisina y

en donde no se añaden cristales de siembra a la mezcla;

y, opcionalmente, las etapas adicionales siguientes:

h) proporcionar una glicina recristalizada; en donde la glicina ha sido recristalizada en las etapas siguientes:

40 h1) disolver la glicina en agua;

h2) añadir acetona a la solución de glicina;

h3) agitar la mezcla hasta obtener un precipitado;

i) combinar la glicina recristalizada de la etapa h) con el producto de lisinato de ácido acetilsalicílico de la etapa g) para obtener partículas de lisina acetilsalicilato glicina (LASAG).

El método puede comprender hasta dos etapas opcionales:

5 g1) lavar el producto aislado, y/o

j) esterilizar el producto aislado.

En el presente documento se describe un lisinato de ácido acetilsalicílico y un lisina acetilsalicilato glicina (LASAG), que pueden obtenerse mediante el método o métodos descritos anteriormente según el primer aspecto de la invención.

10 El método es particularmente adecuado para producir partículas LASAG con un tamaño de partícula definido. El término tamaño de partícula en el contexto de la presente invención se refiere al diámetro de partícula medido por difracción láser; por ejemplo, con el difractómetro láser Mastersizer 3000 (Malvern Instruments) equipado con un módulo de polvo seco. Por tanto, los términos tamaño de partícula y diámetro de partícula pueden utilizarse como sinónimos en este documento. Cuando se hace referencia a las mediciones del tamaño de partícula, todos los porcentajes proporcionados en este documento (tales como "al menos el 90 % de las partículas tiene un tamaño de partícula de ...") deben entenderse como porcentajes en volumen.

15 Preferiblemente, las partículas LASAG obtenidas en la etapa i) tienen un tamaño mediano de partícula de menos de 100 μm , preferiblemente de menos de 80 μm , más preferiblemente de menos de 50 μm , en particular, preferiblemente de menos de 40 μm y, en especial, preferiblemente de menos de 30 μm . En una realización preferida adicional, al menos el 90 % de las partículas de LASAG obtenidas en la etapa i) tiene un tamaño de partícula de menos de 200 μm , preferiblemente de menos de 175 μm , más preferiblemente de menos de 150 μm , aún más preferiblemente de menos de 130 μm , en particular, preferiblemente de menos de 120 μm y, en especial, preferiblemente de menos de 110 μm . En otra realización preferida adicional, no más del 10 % de las partículas LASAG obtenidas en la etapa i) tiene un tamaño de partícula de menos de 1 μm , preferiblemente de menos de 2 μm , más preferiblemente de menos de 3 μm .

25 Las partículas de LASAG obtenidas en la etapa i) tienen un tamaño mediano de partícula de menos de 50 μm y al menos el 90 % de las partículas tiene un tamaño de partícula de 150 μm o menos. En una realización preferida, las partículas de LASAG obtenidas en la etapa i) tienen un tamaño mediano de partícula de menos de 40 μm y al menos el 90 % de las partículas tiene un tamaño de partícula de 130 μm o menos. En una realización preferida adicional, las partículas de LASAG obtenidas en la etapa i) tienen un tamaño mediano de partícula de menos de 30 μm y al menos el 90 % de las partículas tiene un tamaño de partícula de 110 μm o menos. Por ejemplo, en una de las realizaciones preferidas adicionales, las partículas de LASAG obtenidas en la etapa i) tienen un tamaño mediano de partícula de menos de 30 μm , al menos el 90 % de las partículas tiene un tamaño de partícula de 110 μm o menos, y no más del 10 % de las partículas tiene un tamaño de partícula de 3 μm o menos.

El ácido acetilsalicílico, en el contexto de la presente invención, se refiere preferiblemente al ácido *o*-acetilsalicílico.

35 Las etapas a) y b), la provisión de ácido acetilsalicílico en etanol y la provisión de una solución acuosa de lisina, pueden realizarse a cualquier temperatura. Las soluciones pueden tratarse de cualquier forma requerida o deseada. En una realización preferida, la al menos una solución de las etapas a) y/o b) se trata previamente para esterilizar las soluciones antes de su uso. En una realización de la invención, al menos una de las soluciones de las etapas a) y/o b) se esteriliza por filtración.

40 En algunas realizaciones de la invención, las soluciones de las etapas a) y/o b) pueden contener aditivos adicionales, como por ejemplo glicina.

Las soluciones proporcionadas pueden tratarse previamente antes de su uso. El pretratamiento comprende cualquier tratamiento antes del uso de las soluciones en el método. Algunos pretratamientos implican el calentamiento, el enfriamiento o la congelación de una solución antes de su uso en el método. En algunas realizaciones, al menos una de las soluciones se calienta o enfría. En otras realizaciones, al menos una de las soluciones se irradia. En otras realizaciones, se combinan varios pretratamientos diferentes en al menos una solución.

45 Las soluciones de las etapas a) y b) deben comprender compuestos suficientemente puros y estar basadas en disolventes de calidad farmacéutica. Los compuestos ácido acetilsalicílico y lisina son preferiblemente al menos sustancialmente puros, más preferiblemente, al menos de pureza de grado farmacéutico, lo más preferiblemente, esencialmente sin impurezas.

50 Las soluciones de las etapas a) y/o b) pueden comprender concentraciones similares de los compuestos o comprender concentraciones diferentes de los compuestos. En una realización preferida de la invención, la solución de la etapa a) comprende preferiblemente de aproximadamente el 8 al 12 % (p/v) de ácido acetilsalicílico. En una realización preferida de la invención, la solución comprende aproximadamente del 9 al 11 % (p/v) de ácido acetilsalicílico. Lo más

preferiblemente, la solución comprende aproximadamente del 9 al 10 % (p/v) de ácido acetilsalicílico.

La solución que comprende lisina es preferiblemente de mayor concentración que la solución que comprende ácido acetilsalicílico. En una realización de la invención, la solución acuosa que comprende lisina de la etapa b) comprende aproximadamente del 25 al 40 % (p/v) de lisina. En una realización preferida de la invención, la solución acuosa de la etapa b) comprende aproximadamente del 30 al 35 % (p/v) de lisina. Lo más preferiblemente, la solución acuosa de la etapa b) comprende aproximadamente del 32 al 33 % (p/v) de lisina.

Preferiblemente, la lisina se usa en forma de base libre. Aunque es posible usar la lisina en forma de sal, p. ej. como clorhidrato de lisina, se prefiere usar la lisina en forma de lisina monohidratada.

No es relevante qué estereoisómero de lisina se usa. También es posible usar una mezcla de estereoisómeros. En una realización de la invención, se usa D-lisina. En una realización preferida, se usa L-lisina. En una realización alternativa de la invención, se usa D,L-lisina.

Es importante para el método que la cantidad molar de ácido acetilsalicílico supere la cantidad molar de lisina en la mezcla final. Se prefiere usar un pequeño exceso de ácido acetilsalicílico con respecto a la lisina. En una realización de la invención, el ácido acetilsalicílico se usa en un exceso molar de al menos 1,05 veces con respecto a la lisina. Preferiblemente, el ácido acetilsalicílico se usa en un exceso molar de al menos 1,07 veces y, más preferiblemente, el ácido acetilsalicílico se usa en un exceso molar de al menos 1,1 veces.

En una realización particular de la invención, el ácido acetilsalicílico y la lisina se usan en una relación molar de aproximadamente 1 a 0,95. En una realización más preferida de la invención, el ácido acetilsalicílico y la lisina se usan en una relación molar de aproximadamente 1 a 0,90.

En algunas realizaciones, cualquiera de las soluciones de las etapas a) o b) podría comprender adicionalmente glicina. Por ejemplo, la solución que comprende lisina de la etapa b) puede comprender adicionalmente glicina. En una realización alternativa, la glicina se proporciona como una solución independiente. Si la glicina se añade en una solución independiente, se prefiere proporcionar la glicina en una solución de aproximadamente el 75 al 85 % (v/v) en etanol. En una realización, la cantidad de glicina en el producto seco final está en el intervalo del 8 al 12 % en peso, o es aproximadamente del 10 % (p/p).

Si se añade una solución de glicina, dicha solución se añade preferiblemente al mismo tiempo que se combinan las soluciones de las etapas a) y b) o con la acetona o poco después de la adición de la misma.

En algunas realizaciones, si se desea glicina en el producto final, es decir, la forma sólida de lisinato de ácido acetilsalicílico, la glicina también puede añadirse en un momento posterior y en forma sólida; por ejemplo, la glicina recristalizada como se describe anteriormente en la etapa opcional h).

Generalmente, se prefiere que el volumen de la solución etanólica de la etapa a) supere el volumen de la solución acuosa de la etapa b). Preferiblemente, el volumen de la solución etanólica de la etapa a) es al menos aproximadamente 2 veces, preferiblemente al menos aproximadamente 3 veces, más preferiblemente, aproximadamente 4 veces mayor que el volumen de la solución acuosa de la etapa b).

Las etapas a) y b) pueden realizarse en cualquier orden.

La etapa c) de combinación de las soluciones para formar una mezcla puede realizarse de cualquier forma adecuada. Preferiblemente, las soluciones se combinan lentamente, mientras se agita opcionalmente la mezcla de formación. Idealmente, la mezcla comenzará a cristalizar durante el proceso de mezclado. En una realización preferida, las soluciones se combinan añadiendo la solución de la etapa b) a la solución de la etapa a), mientras se agitan la solución y la mezcla de formación. Preferiblemente, las soluciones se combinan en menos de una hora, más preferiblemente en menos de 30 minutos, más preferiblemente en menos de 15 minutos, aún más preferiblemente en menos de 10 minutos, lo más preferiblemente en menos de 5 minutos.

A continuación, la mezcla puede agitarse opcionalmente durante un período de tiempo definido. Preferiblemente, la mezcla se almacena durante menos de 24 horas, preferiblemente la mezcla se agita durante menos de 12 horas, más preferiblemente durante menos de 6 horas, aún más preferiblemente, la mezcla se agita durante menos de 3 horas, más preferiblemente durante menos de 1 hora. En otra realización preferida, la mezcla se agita durante menos de 15 minutos.

Después de combinar las soluciones en la etapa c) y agitar opcionalmente, se añade acetona a la mezcla. Preferiblemente, la cantidad de acetona añadida es igual aproximadamente al volumen de la presente mezcla, más preferiblemente, se añade una cantidad ligeramente inferior. En una realización, el volumen de acetona añadido corresponde a aproximadamente 1 a 1,2 veces el volumen de la solución etanólica de la etapa a). En una realización preferida, el volumen de acetona corresponde a aproximadamente 1,05 a 1,15 veces el volumen de la solución etanólica de la etapa a). Lo más preferiblemente, el volumen de acetona corresponde a aproximadamente 1,1 veces el volumen de la solución etanólica de la etapa a).

La adición de la acetona debe dar lugar a una mezcla sobresaturada, lo que conduce a una cristalización mejor y más rápida con mayores rendimientos. Por consiguiente, la cantidad de acetona utilizada debe ser suficiente para asegurar la sobresaturación de la mezcla.

5 En una realización preferida de la invención, la acetona se añade después de haber comenzado la cristalización, es decir, después de haberse formado el precipitado inicial. Por lo general, el primer precipitado debe formarse sin el uso de cristales de siembra en un plazo de 10 minutos o menos. En varias realizaciones de la invención, el primer precipitado se forma en un plazo de cinco minutos.

10 La principal ventaja del método según la invención es que no se necesitan cristales de siembra para lograr una alta pureza del producto después de un corto tiempo de formación del producto, incluso a escala industrial. Otros métodos usados a escala industrial requieren el uso de cristales de siembra o, en otros casos, sus rendimientos son significativamente más bajos que los del método de la invención.

15 Después de la adición de la acetona, se debe dejar incubar la mezcla para permitir la formación de cristales de lisinato de ácido acetilsalicílico. Una ventaja adicional del método es que no se necesita un tiempo de incubación prolongado en dicho método de la invención. Se logran altos rendimientos de producto con un tiempo de incubación de menos de tres horas. La mezcla puede agitarse o no durante la incubación y la formación de los cristales. En una realización preferida de la invención, la mezcla se agita durante la incubación.

20 La mezcla puede incubarse todo el tiempo que sea necesario. Sin embargo, la ventaja de la invención es el breve tiempo de incubación. En una realización de la invención, la mezcla se incuba durante aproximadamente tres horas o menos, preferiblemente durante aproximadamente dos horas o menos, más preferiblemente durante aproximadamente una hora o menos. En una de las realizaciones más preferidas, la mezcla se incuba durante aproximadamente 30 minutos.

En una realización particularmente preferida de la invención, la mezcla se incuba durante aproximadamente una hora o menos y se agita durante la incubación.

25 Después de la incubación, debe aislarse el producto precipitado. Es adecuado cualquier método que permita la separación del producto precipitado de la solución líquida. Preferiblemente, el producto se aísla mediante filtración o centrifugación. En la realización más preferida de la invención, el producto se aísla por filtración.

30 Como ya se indicó anteriormente, el producto puede lavarse opcionalmente en una etapa opcional g1) para eliminar las impurezas. Preferiblemente, el producto se lava con acetona. Más preferiblemente, el producto se lava varias veces con acetona. En una realización de la invención, el producto aislado se lava al menos una vez, preferiblemente al menos dos veces, más preferiblemente al menos tres veces.

35 Después de aislar y lavar el producto, dicho producto puede secarse opcionalmente. En el contexto de la invención, el término secado se refiere a la eliminación de residuos de disolventes, preferiblemente a la eliminación del exceso de agua, etanol y acetona. Los disolventes pueden eliminarse mediante cualquier método adecuado, sin embargo, se prefiere dejar secar el producto con el tiempo a temperatura ambiente o liofilizarlo. Como se usa en este documento, el término temperatura ambiente se refiere a un intervalo de 20 ± 5 °C.

En una realización particular de la invención, el método incluye la adición de glicina para obtener lisina acetilsalicilato glicina. En este caso, el método implica proporcionar glicina, preferiblemente glicina recristalizada.

En una realización de la invención, la glicina se recristaliza disolviendo glicina en agua. Preferiblemente, la glicina se disuelve en agua desionizada.

40 En una realización preferida, la glicina se disuelve en agua para obtener una solución al 20 % (p/v).

Preferiblemente, la glicina se disuelve aproximadamente a temperatura ambiente. En algunas realizaciones de la invención, la solución de glicina se calienta o se enfría a 20 o 21 °C. En una realización, la temperatura de la solución se ajusta a 20 °C. En una realización adicional de la invención, la temperatura de la solución se ajusta a 21 °C.

45 Una vez disuelta la glicina y, opcionalmente, ajustada la temperatura, se añade acetona para precipitar la glicina. Preferiblemente, la acetona se añade lentamente; más preferiblemente, la acetona se añade gota a gota. Preferiblemente, la mezcla se agita durante la adición de la acetona.

En una realización preferida, la adición de la acetona se realiza con control de temperatura. En una realización más preferida, la temperatura de la mezcla no supera los 30 °C durante la adición de la acetona.

50 En una realización de la invención, se añade un exceso de acetona con respecto a la cantidad de glicina. En una realización preferida, se añade al menos 2 veces el volumen de acetona a la solución de glicina, más preferiblemente, se añade al menos cuatro veces el volumen de acetona a la solución de glicina.

En algunas realizaciones de la invención, la mezcla se sigue agitando después de añadir la acetona.

A continuación, la glicina precipitada y recristalizada se recoge y se seca. En algunas realizaciones, la glicina precipitada se lava con acetona, antes del secado. Preferiblemente, la glicina se seca a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la glicina recristalizada se seca al aire a temperatura ambiente y a presión atmosférica. En algunas realizaciones, la glicina recristalizada se seca al vacío.

- 5 Después de la recristalización, la glicina se combina con el lisinato de ácido acetilsalicílico obtenido en la etapa g). La glicina puede combinarse mezclando los compuestos, preferiblemente en forma sólida. Los inventores han descubierto sorprendentemente que la etapa de recristalización h) mejora las propiedades de mezclado del lisinato de ácido acetilsalicílico (o acetilsalicilato de lisina) y la glicina recristalizada; por ejemplo, al mejorar la homogeneidad de la mezcla resultante y prevenir la separación de la mezcla formada (p. ej., durante las operaciones de procesamiento
- 10 posteriores, como el llenado en bolsitas o viales, o durante el almacenamiento). Sin pretender imponer ninguna teoría, actualmente se cree que la mejora del comportamiento de mezclado se debe, o al menos se debe parcialmente, a la menor diferencia de densidad entre el lisinato de ácido acetilsalicílico y la glicina recristalizada (en comparación con la glicina que no se ha recristalizado antes del mezclado).

- 15 En una realización, los compuestos sólidos se mezclan y agitan, preferiblemente, a temperatura ambiente. En una realización preferida, los compuestos se mezclan sin aplicar calor adicional. En otra realización preferida, los compuestos se mezclan a presión atmosférica.

- La última etapa (es decir, la etapa i) permite definir la composición final del LASAG. La cantidad de glicina en el producto final (LASAG) puede controlarse fácilmente. En algunas realizaciones, se añade glicina en una cantidad de aproximadamente el 10 % en peso de la cantidad de lisinato de ácido acetilsalicílico. En algunas realizaciones, la
- 20 cantidad de glicina es de aproximadamente hasta el 20 % en peso de la cantidad de lisinato de ácido acetilsalicílico.

Después del mezclado, el lisina acetilsalicilato glicina (LASAG) puede prepararse adicionalmente de cualquier forma necesaria. En algunas realizaciones, el LASAG puede comprimirse en comprimidos; en realizaciones alternativas, el LASAG puede usarse en forma de polvo.

- 25 Como se mencionó anteriormente, el método es particularmente adecuado para producir partículas de LASAG con un tamaño de partícula definido. Preferiblemente, las partículas de LASAG obtenidas en la etapa i) tienen un tamaño mediano de partícula de menos de 100 μm , preferiblemente de menos de 80 μm , más preferiblemente de menos de 50 μm , en particular, preferiblemente de menos de 40 μm y, en especial, preferiblemente de menos de 30 μm . En una realización preferida adicional, al menos el 90 % de las partículas de LASAG obtenidas en la etapa i) tiene un tamaño de partícula de menos de 200 μm , preferiblemente de menos de 175 μm , más preferiblemente de menos de 150 μm ,
- 30 aún más preferiblemente de menos de 130 μm , en particular, preferiblemente de menos de 120 μm y, en especial, preferiblemente de menos de 110 μm . En otra realización preferida adicional, no más del 10 % de las partículas de LASAG obtenidas en la etapa i) tiene un tamaño de partícula de menos de 1 μm , preferiblemente de menos de 2 μm , más preferiblemente de menos de 3 μm .

- 35 Las partículas de LASAG obtenidas en la etapa i) tienen un tamaño mediano de partícula de menos de 50 μm y al menos el 90 % de las partículas tiene un tamaño de partícula de 150 μm o menos. Preferiblemente, las partículas de LASAG obtenidas en la etapa i) tienen un tamaño mediano de partícula de menos de 40 μm y al menos el 90 % de las partículas tiene un tamaño de partícula de 130 μm o menos. Aún más preferiblemente, las partículas de LASAG obtenidas en la etapa i) tienen un tamaño mediano de partícula de menos de 30 μm y al menos el 90 % de las partículas tiene un tamaño de partícula de 110 μm o menos.

- 40 Las etapas a) a h) del método pueden realizarse en condiciones estériles. En este caso, todos los compuestos utilizados deben ser estériles y adecuados para el uso farmacéutico. Alternativamente, el método puede no realizarse en condiciones estériles y el producto farmacéutico se esteriliza posteriormente en la etapa opcional j). En una realización preferida, el producto se esteriliza opcionalmente en la etapa j) mediante radiación.

- 45 Una ventaja del método desarrollado por los inventores es la independencia de la temperatura del método. A diferencia de otros métodos, el método proporciona altos rendimientos en poco tiempo a temperatura ambiente.

Dentro del contexto de la presente invención, la temperatura ambiente se refiere a una temperatura entre 20 °C y 30 °C. Preferiblemente, la temperatura ambiente se refiere a una temperatura entre 23 °C y 27 °C. Por ejemplo, la temperatura ambiente puede referirse a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

- 50 En una realización particular de la invención, todas las etapas del método se realizan aproximadamente a la misma temperatura. Preferiblemente, el método se realiza a temperatura ambiente. En una realización alternativa, el método se realiza a temperatura ambiente o por debajo de esta, preferiblemente a 20 °C o menos. En una realización adicional, el método se realiza a una temperatura de 15 °C o inferior, preferiblemente de 10 °C o inferior, más preferiblemente de 5 °C o inferior. En una realización particular, el método se realiza a 0 °C o menos.

- 55 En realizaciones alternativas, las etapas del método se realizan a temperaturas diferentes. El método funciona y proporciona rendimientos significativamente mejores, incluso si se realizan una o varias etapas posteriores a temperaturas diferentes.

En particular, las etapas a) y b) son completamente independientes de la temperatura. Sin embargo, se prefiere que las soluciones de las etapas a) y/o b) se proporcionen a la temperatura ambiente o por debajo de esta, o se dejen enfriar a la temperatura ambiente o por debajo de esta, antes de la etapa c).

En una realización de la invención, las soluciones de las etapas a) y/o b) se proporcionan a la temperatura ambiente. En una realización alternativa de la invención, las soluciones de las etapas a) y/o b) se proporcionan por debajo de la temperatura ambiente. En una realización preferida, las soluciones de las etapas a) y/o b) se proporcionan a una temperatura de aproximadamente 20 °C o inferior, preferiblemente a una temperatura de 15 °C o inferior, más preferiblemente a una temperatura de 10 °C o inferior, aún más preferiblemente a una temperatura de 5 °C o inferior. En una realización particular de la invención, las soluciones de las etapas a) y/o b) se proporcionan a una temperatura de 0 °C o inferior.

Las etapas c) y d) de combinación y agitación opcional de las soluciones se realizan preferiblemente a la misma temperatura de al menos una de las soluciones de las etapas a) o b). Sin embargo, cada una de las etapas c) o d) podría realizarse a una temperatura diferente. Preferiblemente, las etapas c) y/o d) se realizan a temperatura ambiente. En una realización, las etapas c) y/o d) se realizan a temperatura ambiente o por debajo de esta. En una realización particular de la invención, las etapas c) y/o d) se realizan a 20 °C o menos, preferiblemente a 15 °C o menos, más preferiblemente a 10 °C o menos, aún más preferiblemente a 5 °C o menos. En una realización particular, las etapas c) y/o d) se realizan a 0 °C o menos.

La adición de la acetona en la etapa e) se realiza preferiblemente a la misma temperatura que las etapas c) y d) o a la misma temperatura que la etapa de incubación f). En una realización, la etapa e) se realiza a temperatura ambiente o por debajo de esta. En una realización alternativa, la etapa e) se realiza a 20 °C o menos, preferiblemente a 15 °C o menos, más preferiblemente a 10 °C o menos, lo más preferiblemente a 5 °C o menos. En una realización particular, la etapa e) se realiza a 0 °C o menos.

En una realización de la invención, la etapa de incubación f) se realiza a temperatura ambiente. En una realización alternativa de la invención, la etapa de incubación f) se realiza a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente. En una realización alternativa preferida, la etapa de incubación se realiza a una temperatura de 20 °C o inferior, más preferiblemente de 15 °C o inferior, aún más preferiblemente de 10 °C o inferior y lo más preferiblemente de 5 °C o inferior. En una realización alternativa particular de la invención, la etapa de incubación se realiza a 0 °C o menos.

La etapa de aislamiento g) y la etapa de lavado opcional g1) se realizan preferiblemente a la misma o a una temperatura similar a la de la etapa de incubación. Sin embargo, si se usa una temperatura diferente, la mezcla y el producto pueden adaptarse o no a la nueva temperatura. Por ejemplo, si la etapa f) se realiza a 5 °C y el aislamiento se realiza a temperatura ambiente, la mezcla que contiene el producto puede calentarse o no a la temperatura ambiente antes del aislamiento.

Las etapas g) y h) pueden realizarse a la misma temperatura o a una temperatura diferente. En una realización preferida, las etapas g) y/o h) se realizan a temperatura ambiente o por debajo de esta. En una realización alternativa, las etapas g) y/o h) se realizan a 20 °C o menos, preferiblemente a 15 °C o menos, más preferiblemente a 10 °C o menos, lo más preferiblemente a 5 °C o menos. En una realización particular, las etapas g) y/o h) se realizan a 0 °C o menos.

La etapa de esterilización opcional se puede realizar a cualquier temperatura adecuada.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de lisinato de ácido acetilsalicílico

Se preparó lisinato de ácido acetilsalicílico de acuerdo con el esquema de reacción que se muestra en la figura 1.

Se disolvió 1 g de ácido acetilsalicílico en 11 ml de etanol y se disolvieron 0,82 g de D,L-lisina monohidratada en 2,5 ml de H₂O. Las dos soluciones se mezclaron con agitación. Después de aproximadamente 5 minutos se formó un precipitado blanco. La suspensión se siguió agitando durante 30 minutos antes de añadir 12 ml de acetona y la mezcla se siguió incubando.

El precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetona y se analizó por RMN y HPLC-EM. El rendimiento fue de 1,429 g de lisinato de ácido acetilsalicílico (88 %). Un aumento de 7 veces en la escala dio como resultado un rendimiento del 91 %.

RMN ¹H (D₂O, 300 MHz, figura 2): δ = 1,44 (m. a., 2H, -CH₂-), 1,70 (m. a., 2H, -CH₂-), 1,87 (m. a., 2H, -CH₂-), 2,32 (s, 3H, Me), 3,00 (t, 2H, -CH₂-, ³J = 4,5 Hz), 3,73 (t, 2H, -CH₂-, ³J = 4,2 Hz), 7,12 (dd, 1H, H-3, ³J₁ = 4,8 Hz, ³J₂ = 0,6 Hz), 7,34 (dt, 1H, H-5, ³J₁ = 4,5 Hz, ³J₂ = 0,6 Hz), 7,49 (dt, 1H, H-4, ³J₁ = 4,8 Hz, ³J₂ = 0,9 Hz), 7,66 (dd, 1H, H-6, ³J₁ = 4,8 Hz, ³J₂ = 0,9 Hz).

El análisis de HPLC-EM confirmó una pureza comparable a la de los productos disponibles comercialmente (figuras 3a y 3b).

Ejemplo 2: Preparación de lisinato de ácido acetilsalicílico en lotes de mayor escala

Se preparó lisinato de ácido acetilsalicílico según el mismo esquema de reacción del ejemplo 1, pero en lotes de mayor escala.

5 Se mezclaron 135 g de ácido acetilsalicílico con 1,5 l de etanol. Tras la formación de una solución transparente, se añadieron rápidamente 117,14 g de D,L-lisina monohidratada disueltos en 340 ml de agua desionizada. Después de 2 minutos se formó un precipitado blanco. La suspensión se mantuvo agitando intensamente. Después de 0,5 horas, se añadieron 1,8 litros de acetona a la mezcla y se continuó la agitación durante 0,5 horas más. A continuación, el precipitado blanco se filtró, se lavó con 800 ml de acetona y se secó al vacío mientras se calentaba a 45 °C en un baño de agua.

10 El rendimiento fue de 222,62 g de lisinato de ácido acetilsalicílico (95 %).

RMN ¹H (D₂O, 300 MHz): δ = 1,44 (m. a., 2H, -CH₂-), 1,70 (m. a., 2H, -CH₂-), 1,87 (m. a., 2H, -CH₂-), 2,32 (s, 3H, Me), 3,00 (t, 2H, -CH₂-, ³J = 4,5 Hz), 3,73 (t, 2H, -CH₂-, ³J = 4,2 Hz), 7,12 (dd, 1H, H-3, ³J₁ = 4,8 Hz, ³J₂ = 0,6 Hz), 7,34 (dt, 1H, H-5, ³J₁ = 4,5 Hz, ³J₂ = 0,6 Hz), 7,49 (dt, 1H, H-4, ³J₁ = 4,8 Hz, ³J₂ = 0,9 Hz), 7,66 (dd, 1H, H-6, ³J₁ = 4,8 Hz, ³J₂ = 0,9 Hz).

El análisis por HPLC-EM confirmó una pureza comparable a la de los productos disponibles comercialmente (figura 4).

15 Ejemplo 3: recristalización de glicina

Se disolvieron 10 g de glicina en 50 ml de agua desionizada. La solución obtenida se calentó a 21 °C y posteriormente se añadieron gota a gota 200 ml de acetona a la solución de glicina con agitación. La adición de la acetona se realizó con una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de acetona y agua no superó los 30 °C. Después de la adición, la suspensión obtenida se siguió agitando durante 60 minutos. Después, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con 30 ml de acetona y se secó al aire para dar 9,29 g de glicina recristalizada.

20 En un ejemplo alternativo, se disolvieron 10 g de glicina en 50 ml de agua desionizada. La solución obtenida se calentó a 20 °C y posteriormente se filtró a través de un filtro de vidrio poroso. Después, el filtrado se añadió gota a gota a 200 ml de acetona con agitación. La adición de la solución acuosa se realizó con una velocidad tal, que la temperatura de la mezcla de acetona y agua no superó los 30 °C. Después de la adición, la suspensión obtenida se siguió agitando durante 20 minutos. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con 20 ml de acetona y se secó al aire para dar 9,62 g de glicina recristalizada.

Ejemplo 4: Preparación de partículas de lisina acetilsalicilato glicina (LASAG)

Se obtuvieron lisinato de ácido acetilsalicílico y glicina recristalizada como se describe anteriormente.

30 Se pusieron 28,03 g de lisinato de ácido acetilsalicílico y 2,80 gramos de glicina en un matraz de fondo redondo de 500 ml. La mezcla se agitó en un evaporador rotatorio sin aplicar calor ni presión reducida durante 1 hora y 25 minutos para obtener la mezcla deseada. La cantidad de glicina en la mezcla resultante está en el intervalo del 8 al 12 % en peso.

35 La figura 5 muestra la distribución del tamaño de partícula (DTP) de una muestra de LASAG preparada por el método según la invención. El tamaño de partícula se midió mediante difracción láser, aquí específicamente con el difractómetro láser Mastersizer 3000 (Malvern Instruments) equipado con un módulo de polvo seco. Puede observarse que la mayoría de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de 100 µm, en donde sólo aproximadamente el 5,5 % en volumen de las partículas mostró un tamaño de partícula superior a 100 µm.

La distribución del tamaño de partícula (DTP) de las partículas también se muestra en la tabla siguiente:

Tamaño (µm)	% en volumen	Tamaño (µm)	% en volumen	Tamaño (µm)	% en volumen	Tamaño (µm)	% en volumen	Tamaño (µm)	% en volumen	Tamaño (µm)	% en volumen
0,0100	0,00	0,0995	0,00	0,991	0,29	9,86	2,90	98,1	3,09	976	0,00
0,0114	0,00	0,113	0,00	1,13	0,34	11,2	3,23	111	2,46	1110	0,00
0,0129	0,00	0,128	0,06	1,28	0,39	12,7	3,56	127	1,73	1260	0,00
0,0147	0,00	0,146	0,10	1,45	0,46	14,5	3,84	144	1,01	1430	0,00
0,0167	0,00	0,166	0,12	1,65	0,53	16,4	4,05	163	0,32	1630	0,00
0,0189	0,00	0,188	0,15	1,88	0,62	18,7	4,16	186	0,00	1850	0,00
0,0215	0,00	0,214	0,17	2,13	0,72	21,2	4,18	211	0,00	2100	0,00
0,0244	0,00	0,243	0,19	2,42	0,83	24,1	4,12	240	0,00	2390	0,00
0,0278	0,00	0,276	0,20	2,75	0,95	27,4	4,00	272	0,00	2710	0,00
0,0315	0,00	0,314	0,21	3,12	1,07	31,1	3,86	310	0,00	3080	0,00

ES 2 877 856 T3

Tamaño (µm)	% en volumen	Tamaño (µm)	% en volumen	Tamaño (µm)	% en volumen	Tamaño (µm)	% en volumen	Tamaño (µm)	% en volumen	Tamaño (µm)	% en volumen
0,0358	0,00	0,357	0,21	3,55	1,19	35,3	3,75	352	0,00	3500	
0,0407	0,00	0,405	0,22	4,03	1,32	40,1	3,69	400	0,00		
0,0463	0,00	0,460	0,22	4,58	1,46	45,6	3,70	454	0,00		
0,0526	0,00	0,523	0,22	5,21	1,62	51,8	3,76	516	0,00		
0,0597	0,00	0,594	0,22	5,92	1,81	58,9	3,84	586	0,00		
0,0679	0,00	0,675	0,23	6,72	2,03	66,9	3,88	666	0,00		
0,0771	0,00	0,767	0,24	7,64	2,28	76,0	3,80	756	0,00		
0,0876	0,00	0,872	0,26	8,68	2,58	86,4	3,54	859	0,00		

El tamaño mediano de partícula medido para esta muestra de LASAG es de 24,5 µm, y el 90 % de las partículas tiene un tamaño de partícula de 93,3 µm o menos (es decir, Dv (90) = 93,3 µm).

REIVINDICACIONES

1. Un método para la producción de lisina acetilsalicilato glicina que comprende las etapas:
 - a) proporcionar una solución de ácido acetilsalicílico en etanol;
 - b) proporcionar una solución acuosa de lisina;
 - 5 c) combinar las soluciones de las etapas a) y b) para formar una mezcla;
 - d) opcionalmente, agitar la mezcla;
 - e) añadir acetona a la mezcla;
 - f) incubar la mezcla para permitir la formación de un producto de lisinato de ácido acetilsalicílico;
 - g) aislar el producto de lisinato de ácido acetilsalicílico;
- 10 en donde el ácido acetilsalicílico se usa en exceso con respecto a la lisina y en donde no se añaden cristales de siembra a la mezcla;
- h) proporcionar una glicina recristalizada; en donde la glicina ha sido recristalizada en las etapas siguientes:
 - h1) disolver la glicina en agua;
 - h2) añadir acetona a la solución de glicina;
 - 15 h3) agitar la mezcla hasta obtener un precipitado;
- i) combinar la glicina recristalizada de la etapa h) con el producto de lisinato de ácido acetilsalicílico de la etapa g) para obtener partículas de lisina acetilsalicilato glicina (LASAG).
2. El método según la reivindicación 1, en donde las partículas obtenidas en la etapa i) tienen un tamaño mediano de partícula de menos de 40 μm y en donde al menos el 90 % de las partículas obtenidas en la etapa i) tiene un tamaño de partícula de menos de 110 μm .
3. El método según la reivindicación 1 o 2, en donde al menos las etapas c) a f) y/o h) e i) del método se realizan a temperatura ambiente o por debajo de esta.
4. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la etapa de incubación f) se realiza a 10 °C o menos.
- 25 5. El método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el aislamiento de la etapa g) se realiza mediante filtración o centrifugación.
6. El método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la solución de ácido acetilsalicílico proporcionada en la etapa a) comprende aproximadamente del 8 al 12 % (p/v), preferiblemente, aproximadamente del 9 al 10 % (p/v) de ácido acetilsalicílico.
- 30 7. El método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la solución acuosa de lisina proporcionada en la etapa b) comprende aproximadamente del 30 al 35 % (p/v) de lisina.
8. El método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la solución acuosa de lisina proporcionada en la etapa b) comprende además glicina disuelta y en donde la concentración de glicina en la solución es opcionalmente del 2 al 20 % (p/v).
- 35 9. El método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la solución acuosa de lisina proporcionada en la etapa b) se prepara a partir de lisina monohidratada.
10. El método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el ácido acetilsalicílico y la lisina se usan en una relación molar de 1 a 0,9, o en una relación de 1 a 0,95.
11. El método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende la etapa:
 - 40 g1) lavar el producto aislado.
12. El método según la reivindicación 11, en donde la etapa de lavado implica lavar el producto con acetona.
13. El método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el método se realiza en condiciones estériles.

14. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el método se realiza en condiciones no estériles y comprende la etapa adicional:

j) esterilizar el producto por irradiación.

Figura 1

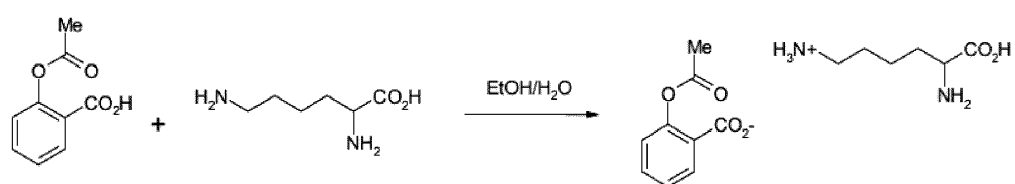


Figura 2

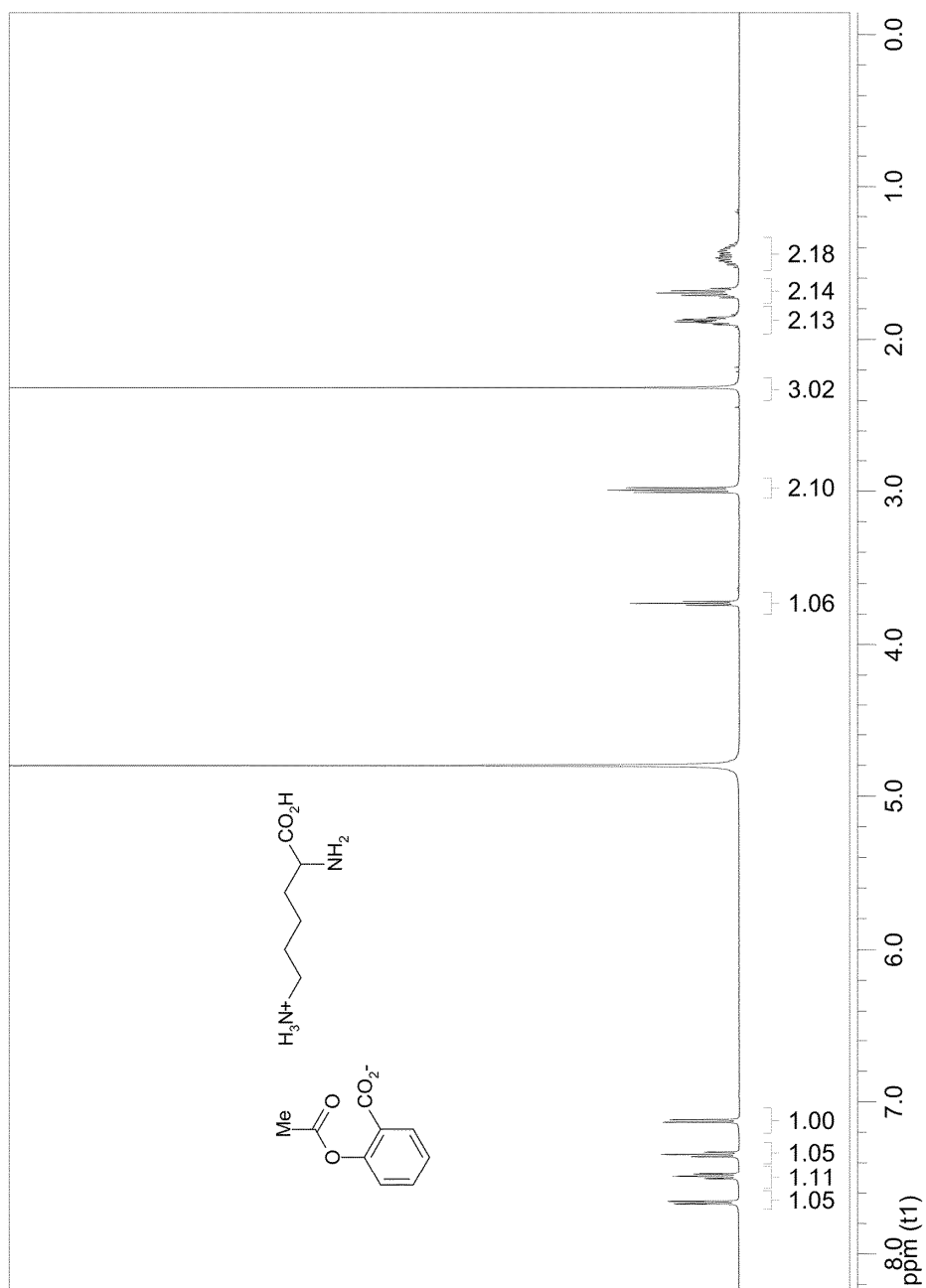


Figura 3a

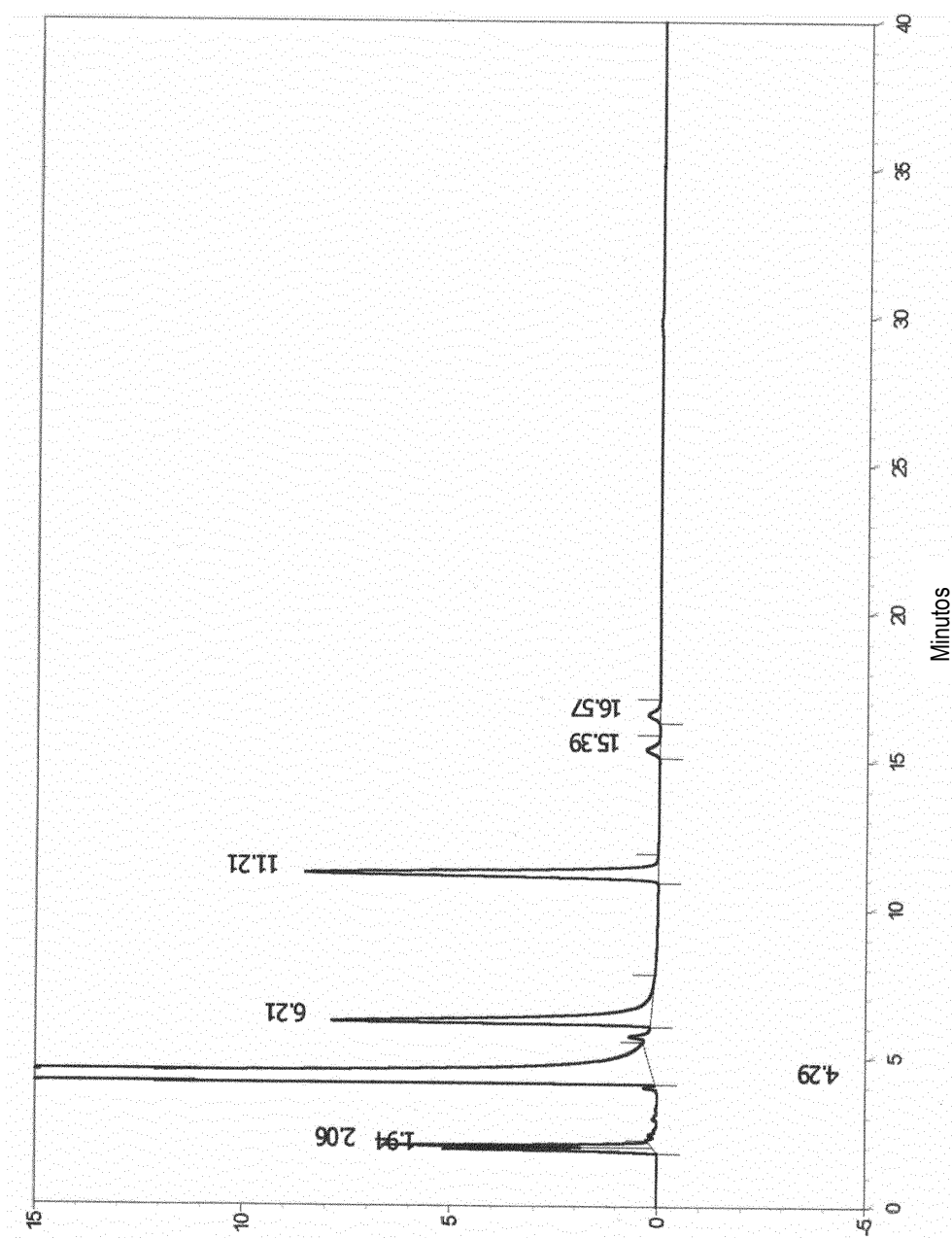


Figura 3a cont.

Detector de UV (237 nm)				
Pico	Nombre	Tiempo de retención	Área	Área porcentual
1		1,94	27679	0,16
2		2,06	30992	0,18
3	Ácido acetilsalicílico	4,29	16596680	98,25
4	Ácido salicílico	6,21	113098	0,67
5		11,21	114332	0,68
6		15,39	5284	0,03
7		16,57	4962	0,03

Figura 3b

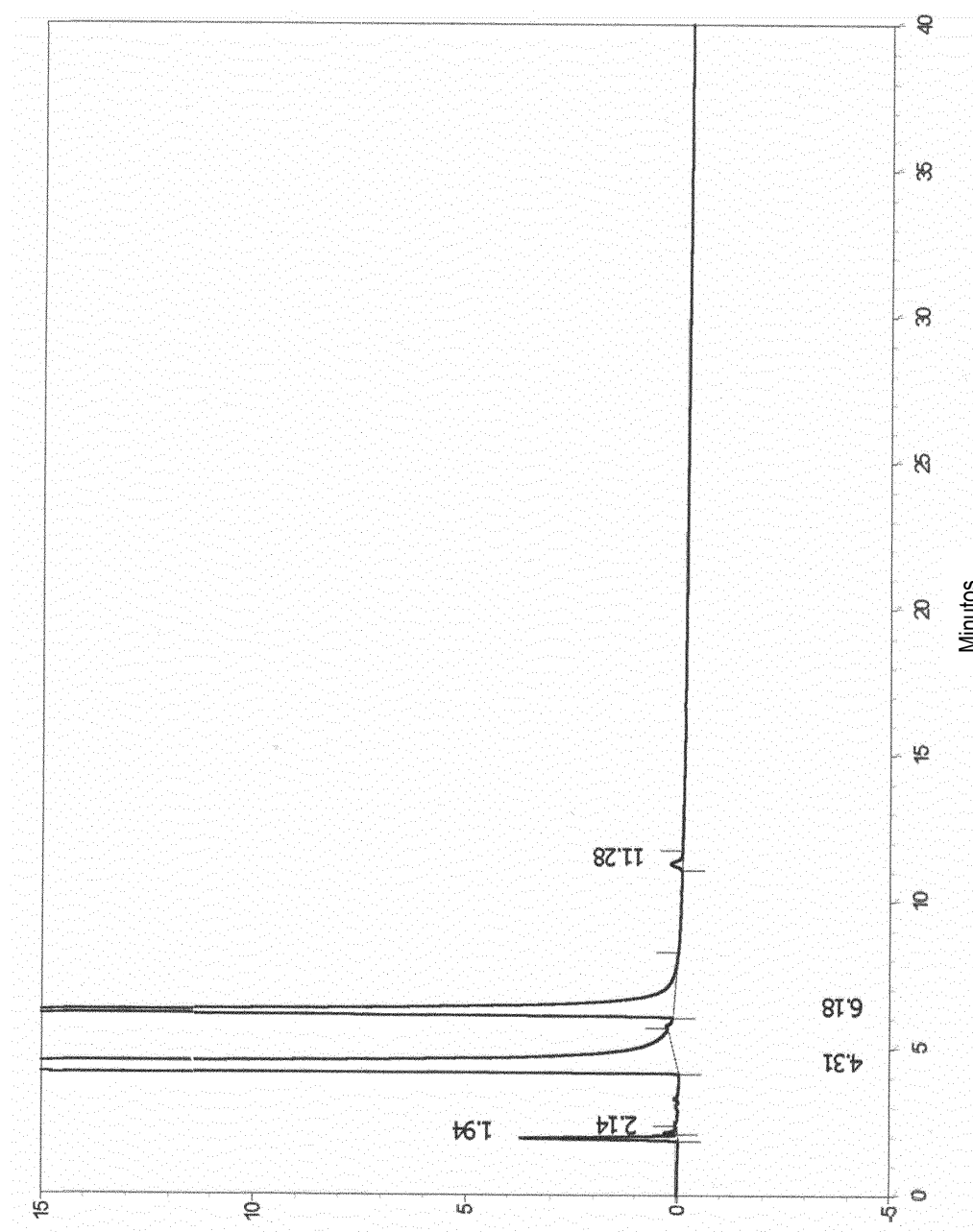


Figura 3b cont.

Detector de UV (237 nm)

Pico	Nombre	Tiempo de retención	Área	Área porcentual
1		1,94	20722	0,13
2		2,14	1527	0,01
3	Ácido acetilsalicílico	4,31	15958524	97,96
4	Ácido salicílico	6,18	306278	1,88
5		11,28	3511	0,02

Figura 4

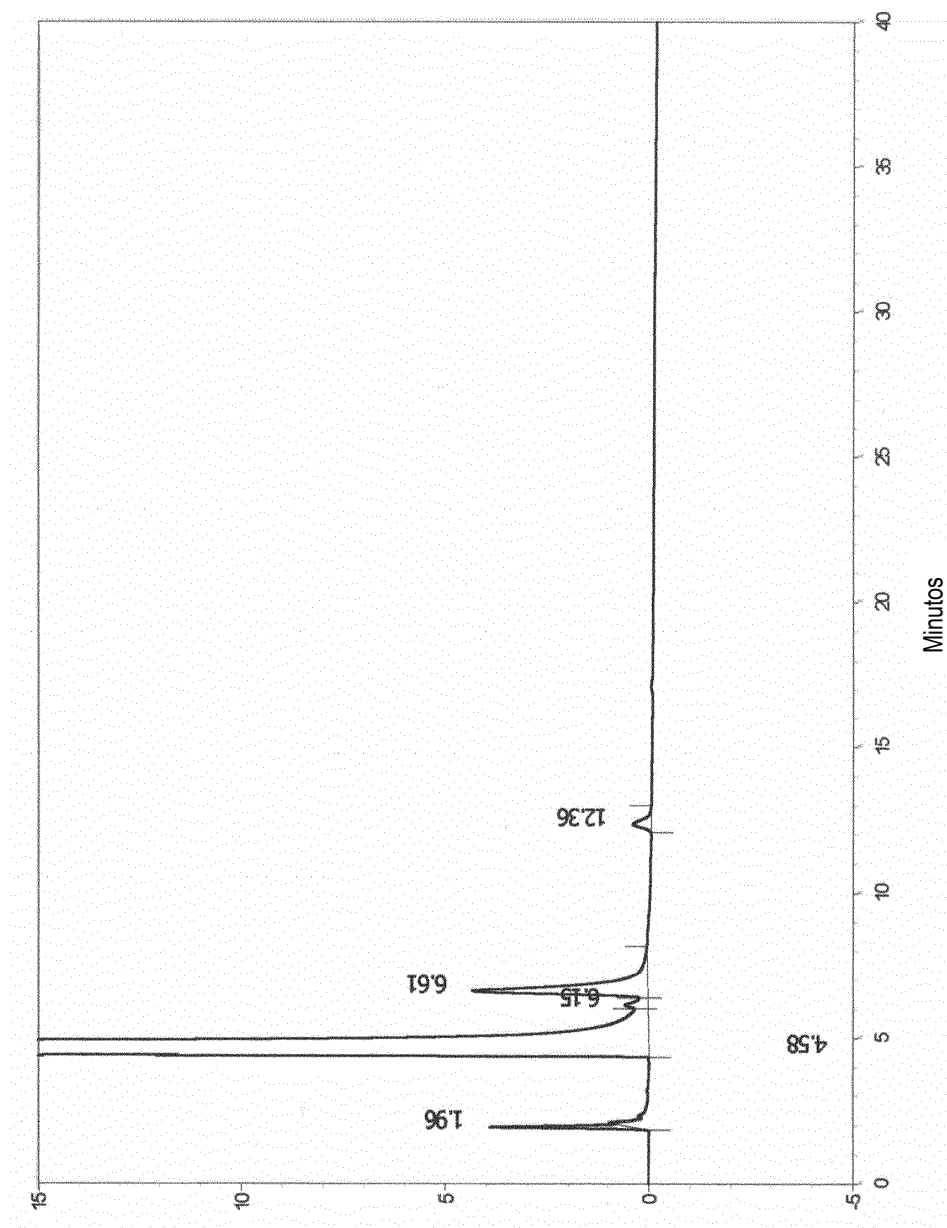


Figura 4 cont.

Detector de UV (237 nm)

Pico	Nombre	Tiempo de retención	Área	Área porcentual
1		1,96	17947	0,08
2	Ácido acetilsalicílico	4,58	22461357	99,45
3		6,15	8370	0,04
4		6,61	89268	0,40
5		12,36	8455	0,04

Figura 5

