



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 282 157**

51 Int. Cl.:
C07C 303/44 (2006.01)
C07C 309/51 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00985741 .8**
86 Fecha de presentación : **18.12.2000**
87 Número de publicación de la solicitud: **1237853**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **11.09.2002**

54 Título: **Procedimiento para eliminar trazas de disolvente de un material.**

30 Prioridad: **17.12.1999 WO PCT/IE99/00138**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

73 Titular/es:
Pfizer Science and Technology Ireland Limited
Pottery Road, Dun Laoghaire
County Dublin, IE

72 Inventor/es: **Tully, William**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Un procedimiento para eliminar trazas de disolvente de un material.

5 Introducción

La invención se refiere a un procedimiento a escala industrial para eliminar trazas de disolvente de un material, especialmente un material higroscópico. En particular la invención se refiere a un procedimiento mejorado para producir suramina, la sal hexasodio de naftilurea polisulfonada, ácido 8,8'-[carbonilbis(imino-3,1-fenileno-carbonilimino (4-metil-3,1-fenileno)carbonil-imino]]bis-1,3,5-naftalenotrisulfónico.

La suramina se ha utilizado clínicamente desde los años 20 como un agente antiparasitario, y más recientemente se ha mostrado que es activa en tratamiento de cáncer metastático. *Stein y col., J. Clin. Oncology* 1989; 7(4): 499-508. Las Patentes de los Estados Unidos números 5.767.110 y 5.597.830 describen el efecto sinérgico de suramina en combinación con un alcaloide de vinca o estramustina para tratar cáncer.

Además se puede usar suramina para tratar enfermedades autoinmunes o alérgicas tales como artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, nefritis glomerular, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, síndrome de Sjogren, asma y otras enfermedades alveolares inflamatorias. La suramina puede usarse también para tratar SIDA y virus de leucemia de células T humanas.

El procedimiento para producir suramina se conoce bien, documento GB 224.849, sin embargo se ha encontrado inesperadamente que al aumentar a escala a una escala industrial comercial el régimen de secado del producto final era lento y difícil de optimizar tal como para obtener el producto finalizado deseado. Se encontró que niveles inaceptables de disolventes de reacción estuvieron presentes en el producto final. Surgen problemas similares en secar otros materiales, especialmente materiales higroscópicos.

El objeto de la presente invención es por lo tanto proporcionar un procedimiento mejorado para eliminar trazas de disolventes de un material, especialmente un material higroscópico en una escala industrial la cual rutinariamente y de forma consistente produce material de una calidad alta.

Exposiciones de la invención

De acuerdo con la invención se ha proporcionado un procedimiento a escala industrial para eliminar trazas de disolvente de un material higroscópico que comprende las etapas de:

secar un producto aislado en un secador de cubeta o un secador de bandeja para eliminar disolvente libre;

rehumedecer el producto con vapor de agua mientras que el producto está en el secador; y

volver a resecar el producto en el secador para eliminar disolvente residual al nivel requerido.

El procedimiento de la invención facilita la producción a escala industrial de producto seco con un nivel muy bajo de disolvente residual. No se requiere la molienda intermedia del producto y el tiempo de secado se reduce mucho.

Idealmente el agua añadida se genera a partir de agua desionizada controlada de pirógeno.

En una realización de la invención el producto se calienta para facilitar el procedimiento de rehumedecimiento.

En una realización de la invención el producto se seca en un secador de cubeta agitado a vacío. En este caso preferiblemente el producto se rehumedece inyectando vapor de agua dentro del secador de cubeta. En una realización preferida el procedimiento incluye la etapa de parar intermitentemente la inyección de vapor de agua dentro del secador de cubeta y agitar y tomar muestras del producto antes de recomenzar la inyección de vapor de agua. Idealmente el vapor de agua se inyecta dentro del secador de cubeta usando un transportador inerte tal como gas de nitrógeno.

En el caso en el que el producto se secó en un secador de bandeja, el procedimiento puede incluir las etapas de:

cargar al menos una bandeja que contiene producto dentro del secador de bandeja;

cargar al menos una bandeja distinta que contiene agua dentro del secador de bandeja; y

calentar el agua en el secador para rehumedecer el producto.

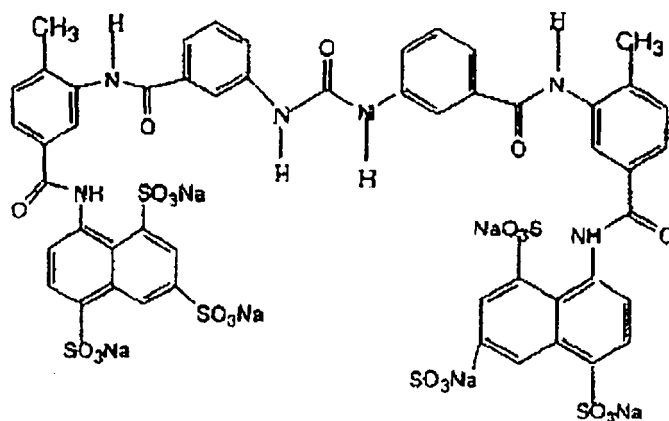
Preferiblemente el secador de bandeja incluye un número de células secadoras y una bandeja que contiene producto y una bandeja que contiene agua se cargan dentro de una célula secadora. En una realización preferida el procedimiento incluye las etapas de eliminar la bandeja de agua antes de secado del producto.

La invención es particularmente aplicable a suramina. El término higroscópico se refiere a un producto el cual toma al menos algo de agua, por ejemplo mediante absorción.

La invención también suministra un producto siempre que se produzca mediante un procedimiento de la invención. Una realización adicional proporciona suramina siempre que se produzca mediante un procedimiento de la invención.

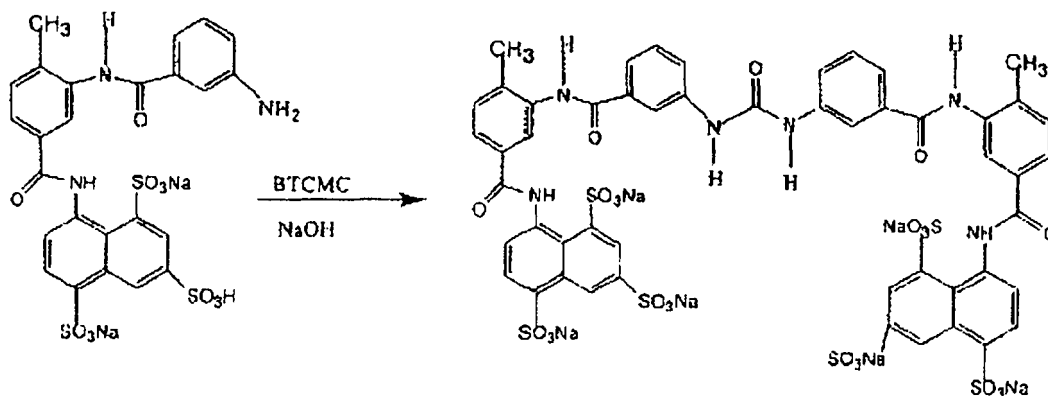
Descripción detallada

La suramina tiene la siguiente estructura química:



Es un polvo blanco o ligeramente rosa o de color crema. Tiene un sabor ligeramente amargo. Es higroscópica y es libremente soluble en agua y en solución salina fisiológica.

La suramina se produce a partir de sal sódica de ácido 8-[3-(3-aminobenzamido)-4-metilbenzamido]-1,3,5-naftalenotrisulfónico en presencia de carbonato de bistriclorometilo (BTCMC) (Trifosgeno) e hidróxido de sodio como se muestra en el siguiente esquema de reacción.



Los procedimientos típicos para secar el producto final implican secar a vacío durante hasta 8 días. Durante el procedimiento de secado el secado se interrumpe y el producto se muele y se tamiza antes de recomenzar secado. Sin embargo se ha encontrado que cuando este procedimiento se aumentó a escala a una escala industrial comercial el procedimiento dio como resultado un producto con altos niveles de disolventes de reacción, tales como metanol, todavía presentes.

La invención proporciona un régimen de secado mejorado usando un secador de cubeta agitado a vacío o un secador de bandeja. El procedimiento de secado inicial reduce el contenido en metanol a del 0,3 al 0,8%. El producto se rehumece después pasando una corriente de vapor a través del espacio frontal del secador. Cuando el contenido en agua del producto se ha incrementado suficientemente, al 10-15%, el rehumedecimiento se detiene y el producto se reseca a vacío a 80°C hasta secar. Este procedimiento permite suramina de calidad alta con un contenido de agua de menos del 10% y un contenido de metanol de menos del 0,1% para producirse sobre una base consistente. La molienda intermedia del material no es necesaria y el tiempo de secado se reduce mucho.

La invención se entenderá más claramente a partir de la siguiente descripción dada a modo de ejemplo.

ES 2 282 157 T3

Ejemplo 1

Preparación de suramina en bruto

- 5 Se cargan 142 kg de sal sódica de ácido 8-[3-(3-aminobenzamido)-4-metilbenzamido]-1,3,5-naftalenotrisulfónico preparado mediante procedimientos conocidos y se cargan 1150 litros de agua a un recipiente de reacción y se agitaron durante aproximadamente 10 minutos hasta que la disolución se disuelve. Se carga ácido clorhídrico 2 N (71 g de ácido clorhídrico concentrado y 284 litros de agua) al recipiente de reacción hasta que el pH está en el intervalo 3,8-4,0.
- 10 Una solución de 17 kg de trifosgeno y 62 kg de tolueno se cargan al recipiente de reacción durante aproximadamente 2 horas. El pH se mantiene a 3,5-4,0 cargando como se requiere con una solución de hidróxido sódico 2 N (21,3 kg de hidróxido de sodio en 264 kg de agua) y la temperatura se mantiene a 20-30°C. Después de agitación durante al menos 1 hora se añaden 206 kg de tolueno al recipiente de reacción y los contenidos se agitan a 70 rpm durante 15 minutos. Los contenidos se dejan asentarse y la fase acuosa rica inferior se transfiere a otro recipiente. Un número de
- 15 lavados de tolueno de la fase acuosa rica se llevan a cabo eliminando fosgeno residual y todas las corrientes de tolueno desechadas se combinan para descontaminación antes de eliminación. El pH de la fase acuosa rica se ajusta a de 6,0 a 6,5 usando hidróxido sódico 2 N. Los contenidos se calientan después a 60-70°C y se añaden 1005 kg de metanol filtrado. Los contenidos se mezclan cuidadosamente a través de una placa individual, un filtro Sparkler de varias placas y filtro de cartucho de elementos múltiples.
- 20 Después de filtración, el filtrado se enfría a 34-36°C y se agita a 50-90 rpm y se enfría adicionalmente a aproximadamente 1°C/10 minutos hasta que comienza la cristalización. Mientras se enfría, los contenidos se siembran con alícuotas de 10 g de cristales iniciadores de suramina. Cuando comienza la cristalización los contenidos se agitan durante 8 horas sin regulación de temperatura. Después de 8 horas los contenidos se agitan a 15-20°C durante al menos
- 25 6 horas, los contenidos se enfrían adicionalmente a de -2 a +2°C y se agitan durante al menos 3 horas. El producto de suramina en bruto se centrifuga y se descarga a cubos forrados de polietileno.

Ejemplo 2

Preparación de suramina pura

- 30 Se carga suramina en bruto húmeda como se prepara en el Ejemplo 1 (correspondiente a peso seco estimado de 138,7 kg) a un recipiente de reacción seguido por 39 litros de agua desionizada controlada de pirógeno y 256,5 kg de metanol filtrado. Los contenidos se agitan durante al menos 8 horas sin regulación de temperatura. Después de 8 horas
- 35 los contenidos se enfrían a 15-20°C y se mantienen a esta temperatura durante al menos 6 horas. La solución se enfría después a -2/+2°C durante al menos 3 horas. El producto de suramina puro se aísla después en una centrifuga y se seca.

Ejemplo 3

Suramina seca

Procedimiento A

Secador de cubeta

- El producto de torta húmeda de Ejemplo 2 se carga dentro de un secador de cubeta a vacío con camisa agitado de acero inoxidable (secador mixto Guedo de tipo 2500). Se empieza agitación continua lenta a 10 rpm, la temperatura de la camisa se incrementa a 75-85°C con vacío total hasta que se logra un contenido de agua de menos del 9%.
- 50 La temperatura de la camisa del secador se ajusta a 70°C. El vapor de filtro preparado a partir de agua controlada de pirógeno se inyecta dentro del secador usando gas nitrógeno como un transportador. La inyección de vapor se detuvo y el producto se agitó durante de 5 a 10 minutos antes de tomar muestras. La emisión de vapor se continúa después hasta que se logra un contenido en agua de más del 10% pero menos del 15%. El secado a vacío se recomienza y el
- 55 producto se seca a de 75 a 85°C hasta que se logra que el contenido de agua sea menos del 10% y el contenido en metanol sea de menos del 0,1%. El producto se descarga y se empaqueta en bolsas resistentes a humedad. El tiempo de secado usualmente dura menos de 2 días.

Procedimiento B

Secador de bandeja

- El producto de torta húmeda del Ejemplo 2 se carga sobre bandejas en un secador de bandeja de acero inoxidable (William Boulton Model C3) dispersando a partes iguales el producto en las bandejas. El producto se seca a una temperatura de camisa de aproximadamente 35-45°C con vacío total durante un mínimo de 12 horas. La temperatura de camisa se incrementa a 45-75°C y el producto se secó durante un mínimo de 6 horas hasta que se logra un contenido de agua de menos del 9%.
- 65

ES 2 282 157 T3

Una bandeja de producto junto con una bandeja de agua desionizada controlada de pirógeno se carga dentro de cada una de las células secantes. El secante se calienta a 70°C hasta que el contenido en agua en la torta está entre el 10 y el 15%. Las bandejas de agua se eliminan después y las bandejas de producto se calientan a 80°C y se secan a vacío hasta que se logra un contenido de agua de menos del 10% y un contenido en metanol de menos del 0,1%. El producto se descarga y se empaqueta en bolsas resistentes a la humedad.

Mientras la invención se ha descrito con referencia a la producción a escala industrial de suramina, se anticipa que será también aplicable a otros materiales, especialmente materiales higroscópicos.

La invención no se limita a las realizaciones descritas anteriormente en el presente documento las cuales se pueden variar en detalle.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento a escala industrial para eliminar trazas de disolvente de un material higroscópico que comprende las etapas de:
- secar un producto aislado en un secador de cubeta o un secador de bandeja para eliminar disolvente libre;
- rehumedecer el producto con vapor de agua mientras que el producto está en el secador; y
- 10 volver a resecar el producto en el secador para eliminar disolvente residual al nivel requerido.
2. Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 1 en el que el agua añadida se genera a partir de agua desionizada controlada de pirógeno.
- 15 3. Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 1 ó 2 en la que el agua añadida se genera en la misma cámara que el producto que se está secando.
4. Un procedimiento como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en el que el producto se seca en un
- 20 secador de cubeta agitado al vacío.
5. Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 4 en el que el producto se rehumecece inyectando vapor de agua dentro del secador de cubeta.
- 25 6. Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 5 que incluye la etapa de detener intermitentemente la inyección de vapor de agua dentro del secador de cubeta y agitar y tomar muestras del producto antes de recomenzar la inyección de vapor de agua.
7. Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que el vapor de agua se
- 30 inyecta dentro del secador de cubeta usando un vehículo inerte.
8. Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el producto se seca en un secador de bandeja y en el que el procedimiento incluye las etapas de:
- 35 cargar al menos una bandeja que contiene producto dentro del secador de bandeja;
- cargar al menos otra bandeja distinta que contiene agua dentro del secador de bandeja; y
- calentar el agua en el secador para rehumedecer el producto.
- 40 9. Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 8 en el que el secador de bandeja incluye un número de células secadoras y una bandeja que contiene producto y una bandeja que contiene agua se cargan en una célula secadora.
- 45 10. Un procedimiento como se reivindica en la reivindicación 8 ó 9 que incluye las etapas de eliminar la bandeja del agua antes del secado del producto.
11. Un procedimiento como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en el que el material higroscópico es suramina.