



(12) **Øversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2090574 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 317/54 (2006.01)

Patentstyret

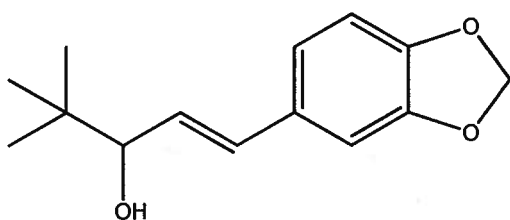
(21)	Øversettelse publisert	2012.02.13
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2011.09.21
(86)	Europeisk søknadsnr:	09150741.8
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.01.16
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2009.08.19
(30)	Prioritet	2008.01.23 FR 0850413
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Biocodex, 7, avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Frankrike
(72)	Oppfinner	Hublot, Bernard, 3, rue des Pommerelles, 60200, COMPIEGNE, Frankrike Berthon-Cedille, Laurence, 41, rue du Général Leclerc, 60490, RICQUEBOURG, Frankrike Leguern, Marie-Emmanuelle, 26, rue Hippolyte Bottier, 60200, COMPIEGNE, Frankrike Renaud, Gilles, 73 rue Ségoffin, 92400, COURBEVOIE, Frankrike
(74)	Fullmektig	Håmsø Patentbyrå ANS, Postboks 171, 4302 SANDNES, Norge

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av stiripentolpartikler som har en definert kornstørrelse
(56)	Anførte publikasjoner	FR-A- 2 173 691 B1

FREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV STIRIPENTOLPARTIKLER SOM HAR EN DEFINERT KORNSTØRRELSE

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av stiripentolpartikler som har en definert kornstørrelse.

- 5 Stiripentol (STP), også kalt 4-dimetyl-1-[(3,4-metylendioksid)-fenyl]-1-penten-3-ol, har den kjemiske formelen:



- 10 Stiripentol tilhører gruppen α -etyleniske alkoholer som har en virkning på sentralnervesystemet. Det er egnet til bruk i behandling av sykdommer i sentralnervesystemet og blir særlig brukt som legemiddel (kalt Diacomit®) for sin antiepileptiske effekt, for eksempel hos pasienter som lider av alvorlig myoklonisk epilepsi i barndommen.

- 15 Diacomit® er tilgjengelig i kapsler inneholdende 250 mg eller 500 mg stiripentol, eller i pulverform for oral suspensjon i form av drikke i doseposer på 250 og 500 mg. Stiripentolpartiklene som inngår i disse sammensetningene er av en slik størrelse at diameteren av 50% (regnet i antall) av partiklene (heretter kalt d_{50}) er mindre enn eller lik 100 μm , især mellom 50 og 85 μm , og diameteren av 90% (i antall) av partiklene (heretter kalt d_{90}) er mindre enn eller lik 300 μm , især mindre eller lik 250 μm .

- 20 Disse partiklene kan fremstilles ved tradisjonelle male- og siktemetoder for å oppnå den definerte kornstørrelsen. Imidlertid byr malingen på problemer fordi stiripentol har tendens til å smelte i løpet av prosessen på grunn av sitt relativt lave smeltepunkt (smeltepunkt = 75°C), noe som fører til at partiklene klistrer seg sammen og dermed forårsaker tap av viktige produkter.

Patentet FR 2 253 504 beskriver krystallisering av stiripentol i etanol. Imidlertid er det ikke gitt noen opplysninger med hensyn til størrelsen på de fremstilte partiklene.

Dessuten, da stiripentol er svært lett oppløselig i etanol i romtemperatur, er denne krystalliseringsmetoden vanskelig å overføre til industrielt nivå.

- 5 Det er nå funnet en fremgangsmåte som med gode utbytter tillater fremstilling av stiripentolpartikler med den ønskede kornstørrelsen, og som kan utnyttes på industrielt nivå. Nærmere bestemt er det vist at ved å foreta en omkrystallisering av stiripentolet i et aromatisk løsemiddel er det mulig å straks oppnå den ønskede kornstørrelsen uten å gå via maling og/eller gjentatt sikting. I tillegg gjør prosessen at man kan få et pro-
- 10 dukt med god renhet.

Ifølge et første aspekt vedrører oppfinnelsen derfor en fremgangsmåte for bearbeiding av stiripentolpartikler som omfatter:

- i) oppløsning av stiripentolet i et aromatisk løsemiddel;
- ii) krystallisering av stiripentolet i nevnte løsemiddel;
- 15 iii) isolering av de fremstilte stiripentolpartiklene.

På gunstig vis har de fremstilte stiripentolpartiklene den ønskede kornstørrelsen, nemlig en kornstørrelse hvor:

-d₅₀ er mindre eller lik 100 µm, især mellom 50 og 85 µm, og

-d₉₀ er mindre eller lik 300 µm, især mindre eller lik 250 µm.

- 20 Denne kornstørrelsen er målt ved hjelp av våtkjemisk metode. For eksempel kan den måles ved hjelp av et Malvern Mastersizer 2000 SM apparat utstyrt med en hydro 2000 SM måleenhet, med en prøve på 100 mg stiripentol suspendert i 300 ml vann tilsatt et tensid.

- Fortrinnsvis er det aromatiske løsemiddelet valgt blant meta-, para- eller ortoxylen, diklorbenzen, toluen eller en blanding av disse, idet toluen er spesielt foretrukket.
- 25

Dersom konsentrasjonen av stiripentol i trinn 1) ikke utgjør en kritisk faktor for krystalliseringen, foretrekker man å operere med en stiripentolkonsentrasjon nær metningspunktet i den oppløsningen man velger.

- På foretrukket vis er konsentrasjonen av stiripentol i det aromatiske løsemiddelet i
- 30 trinn i) mellom 1 og 2 kg/L (eller en konsentrasjon mellom 4 og 9 mol/L), fortrinnsvis cirka 1 kg/L.

Typisk utføres trinn i) ved å varme opp stiripentolet til en temperatur på mellom 70°C og 100 °C helt til total oppløsning, fortrinnsvis i vannfrie omgivelser, og især i en inert atmosfære.

5 For å kunne eliminere eventuelle spor av farge kan man tilsette produkter av typen kiselgur (eller «clarcel») eller et aktivt karbon til blandingen.

Ifølge en foretrukket variant blir eventuelle spor av vann som finnes i løsningen eliminert ved azeotropisk destillasjon ved oppvarming av blandingen til tilbakeløp etter oppløsning og før trinn ii). Faktisk kan stiripentol i nærvær av lett syreholdig vann føre til uønskede produkter spesielt som resultat av selvkondensering.

10 Prosessen med krystallisering av stiripentolet i trinn ii) kan akselereres ved hjelp av teknikker som er kjent av en fagmann, nemlig nedkjøling av oppløsningen, fordampning av en del av oppløsningen, tilsetning av en anti-oppløsning eller ved at krystallisering blir igangsatt ved tilsats av krystallkimer av stiripentol. Oftest er blandingen holdt i sirkulasjon gjennom hele krystalliseringsprosessen for å oppnå en homogen suspen-
15 sjon og en rask fornyelse av morvæsken rundt hver krystallitt.

Ifølge en foretrukket utførelse blir krystallisering av stiripentolet gjennomført ved hjelp av nedkjøling, typisk med en nedkjølingsfart på mellom -0,4 og -1,5°C/min, helt til en oppnådd temperatur på vanligvis mellom 0°C og -10°C. Vanligvis holdes blandingen ved denne temperaturen i rundt 1-3 timer.

20 Fortrinnsvis utføres krystallisering av stiripentolet ved omrøring. Frekvensen på omrøringen kan variere i forhold til størrelsen og geometrien til reagensen, og også i forhold til typen anordning som blir brukt for omrøring. Det bemerkes likevel at omrøringsanordning ikke har innvirkning på kornstørrelsen til det oppnådde stiripentolet. Vanligvis opererer man med en hastighet på mellom 75 og 125 rpm.

25 Til slutt danner stiripentolkrystallene partikler som kan isoleres i trinn iii) ifølge kjente metoder slik som filtrering eller sentrifugering.

Ifølge en spesielt foretrukket variant omfatter fremgangsmåten i følge oppfinnelsen i tillegg en andre omkrystallisering, fortrinnsvis i det samme aromatiske løsemiddelet som den første omkrystalliseringen. Nærmere bestemt omfatter fremgangsmåten i
30 tillegg et trinn iv) som følger etter trinn iii) og som er en repetisjon av trinn i) til iii) med utgangspunkt i stiripentolpartikler isolert i trinn iii).

Denne doble omkrystalliseringen har som fordel at den tillater en forbedring av fremgangsmåtenes produktivitet og produktets renhet, og å oppnå et homogent og fargeløst pudder. Dessuten, når det på foretrukket vis er fremstilt ved hjelp av toluen, er giftstoffene i toluenets reststoffer mindre enn 500 ppm, altså godt innenfor ICH Q3C (International Conference of Harmonization) normen på 890 ppm.

Fortrinnsvis blir de isolerte stiripentolpartiklene spesielt etter andre omkrystallisering vasket i nevnte aromatiske løsemiddel, og deretter tørket under vakuum ved en tilstrekkelig temperatur til å eliminere løsemiddelrester.

EKSEMPLER

Eksempel 1: Fremstilling av ($\pm$)-(E)-4,4 dimetyl-1[3,4- metylendioksid]fenyl]-1-penten-3-ol eller stiripentol

Stiripentolet blir fremstilt fra (metylendioksid -3,4-fenyl)-1-dimetyl-4,4-penten-1-on-3 (n° kode D305), fremstilt ifølge patentet FR 2 173 691. I en reaktor tilsettes fire volum metanol per masseenheter av ketonet D305. Deretter tilsetter man en vandig kalium borhydrid løsning laget av kaliumborhydrid (0,12 kg per kg keton), vann (0,845 liter per kg keton) og 2N natrium hydroksid (0,00235 liter per kg keton). Blandingen holdes på en temperatur mellom 20°-25°C, ved omrøring og under nitrogen.

Blandingen omrøres over natten i romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir deretter tynnet ut med 5 liter vann pr. kilo opprinnelig mengde keton. pH-verdien blir deretter justert til en verdi mellom 8,5 og 9 ved hjelp av saltsyre. Det dannede stoffet blir deretter tørket ved hjelp av sentrifugering og vasket grundig. Produktet blir deretter tørket i en ventilert ovn ved 60°C i 24 timer.

Første omkrystallisering:

Det oppnådde produktet blir deretter oppløst i toluen i forholdet 1 liter toluen per kg tørt produkt. Blandingen blir deretter varmet opp til 80°-90°C helt til stiripentolet er helt oppløst. Deretter tilsettes 2 kg clarcel og 3 kg aktivt karbon. Blandingen blir deretter varmet opp til 110°C til tilbakeløp, og man eliminerer alle spor av vannrester i produktet ved hjelp av azeotropisk destillasjon. Blandingen blir filtrert og deretter nedkjølt til -5°C i en time. Blandingen blir deretter tørket ved hjelp av sentrifugering.

Andre omkrystallisering:

Stiripentolet man har fremskaffet ved denne første omkrystalliseringen blir deretter oppløst i en mengde toluen tilsvarende den som ble brukt i den første renseprosessen.

Blandingen blir deretter varmet opp til 110°C til tilbakeløp, og filtrert for å eliminere alle urenheter i fast form. Blandingen blir deretter nedkjølt til -5°C så raskt som mulig under sterk omrøring (100 rpm) og holdt ved denne temperaturen i en time. Produktet blir deretter tørket ved hjelp av sentrifugering og vasket med cirka 50 liter toluen.

5 Tørking av produktet:

Produktet blir deretter tørket under vakuum i 40°C i 24 timer (helt til en konstant masse). For å homogenisere partiene og å unngå nærvær av eventuelle aggregater som kan ha blitt dannet i løpet av tørkingen, kan produktet bli malt gjennom en rist med maskevidde 1,5 mm. Produktet kan tørkes på nytt under vakuum i en ovn på 10 50°C i 24 timer. Produktet kan siktes gjennom en sikt med maskevidde på 630 µm og blandes.

Gjennomsnittlig utbytte: 85%

Smeltepunkt: 75°C

Gjennomsnittlig diameter (d_{50}): fra 50 til 85 µm.

15 Diameter til 90% av partiklene (d_{90}) $\leq$ 250 µm.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av stiripentolpartikler som har en kornstørrelse hvor:

- diameteren d_{50} er mellom 50 og 85 μm , og

5 - diameteren d_{90} er mindre enn eller lik 300 μm ,

idet nevnte fremgangsmåte omfatter:

- i) oppløsning av stiripentolet i et aromatisk løsemiddel;
- ii) krystallisering av stiripentolet i nevnte løsemiddel;
- iii) isolering av nevnte fremstilte stiripentolpartikler.

10 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor det aromatiske løsemiddelet er valgt blant meta-, para- eller ortoxygen, diklorbenzen, toluen eller en blanding av disse.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2 hvor det aromatiske løsemiddelet er toluen.

4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 hvor konsentrasjonen av stiripentol i det aromatiske løsemiddelet i trinn i) er mellom 1 og 2 kg/L.

15 5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 hvor oppløsningen av stiripentolet i det aromatiske løsemiddelet skjer ved oppvarming av blandingen til en temperatur mellom 70°C og 100°C.

6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 hvor eventuelle spor av vann som finnes i oppløsningen blir fjernet ved hjelp av azeotropisk destillasjon etter
20 oppløsning av stiripentolet og før trinn ii).

7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 hvor krystallisering av stiripentolet skjer ved nedkjøling.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 7 hvor hurtigheten på nedkjølingen er mellom -0,4 og -1,5°C/min.

25 9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor krystallisering av stiripentolet skjer under omrøring.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9 hvor omrøringshastigheten er mellom 75 og 125 rpm.

11. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 som i tillegg omfatter en gjentakelse av trinn i) til iii) med utgangspunkt i stiripentolpartiklene som er dannet i trinn iii).

12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 hvor stiripentolpartiklene som er isolerte blir vasket med nevnte aromatiske løsemiddel.