

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 197**

21 Número de solicitud: 201130657

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 1/04** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **27.04.2011**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **22.11.2012**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**22.11.2012**

71 Solicitante/s:  
**MOEHS IBÉRICA S.L. (100.0%)**  
**CÉSAR MARTINELL I BRUNET 12A POLÍGONO**  
**RUBÍ SUR**  
**08191 RUBÍ, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:  
**PÉREZ CABRÉ, Montserrat y**  
**LLOVERAS SERRACANTA, Isabel**

74 Agente/Representante:  
**ARIAS SANZ, Juan**

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE RABEPRAZOL SÓDICO AMORFO.**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la obtención de la forma amorfa de sal sódica de rabeprazol a partir del solvato de acetona de dicha sal mediante el tratamiento en un sistema de disolventes formado por un alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> y agua, y al uso de dicho proceso para la obtención de la sal sódica de rabeprazol a partir del solvato de acetona de la misma.

ES 2 391 197 A1

## DESCRIPCIÓN

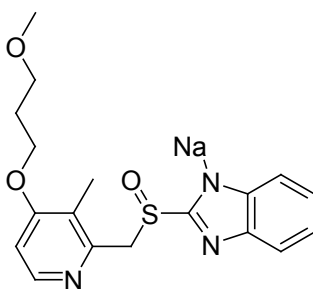
Procedimiento de obtención de rabeprazol sódico amorfo.

## CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la obtención de la forma amorfa de sal sódica de rabeprazol a partir del solvato de acetona de dicha sal.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

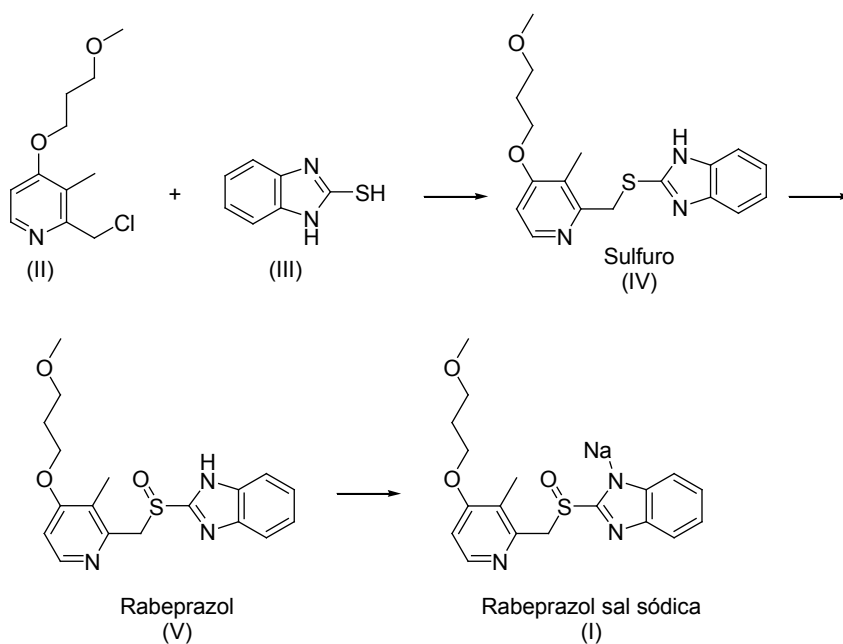
Rabeprazol, 2-([4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridin-2-il]metil)sulfinil]-1*H*-benzimidazol, es un principio activo perteneciente a la clase de compuestos antiseoretos, los benzimidazoles sustituidos, que suprimen la secreción ácida gástrica mediante la inhibición específica de la enzima  $H^+/K^+$ -ATPasa (la bomba de protones o de ácido). Se comercializa formulado como la correspondiente sal sódica de fórmula (I) bajo la marca comercial Aciphex®, propiedad de la compañía Eisai.



(I)

Rabeprazol se describió por primera vez en la familia de patentes correspondiente a la solicitud de patente europea EP 0 268 956 A2. En dicho documento se describe un procedimiento de obtención de la sal sódica de rabeprazol (I), como se muestra en el Esquema 1, mediante reacción de 2-mercapto-1*H*-benzimidazol (III) y 2-clorometil-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridina (II) para rendir un intermedio 2-([4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridin-2-il]metil)io]-1*H*-benzimidazol (IV), cuya oxidación a 2-([4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridin-2-il]metil)sulfinil]-1*H*-benzimidazol (V) y posterior tratamiento con hidróxido sódico conduce al producto de interés. La sal sódica de rabeprazol de fórmula (I) obtenida se caracteriza por un punto de fusión de 141-142 °C.

## Esquema 1



Posteriormente, en la solicitud de patente europea EP 1 000 943 A1 se discute la obtención de solvatos de acetona de compuestos de tipo sulfóxido, entre los que se incluye rabeprazol. Muchos compuestos de tipo sulfóxido y sus sales farmacéuticamente aceptables son inestables al aire, humedad, calor, luz, pH, etc. Por tanto, durante etapas de purificación convencionales como cromatografía de columna y almacenaje se produce la descomposición de los mismos. En dicho documento se describe que el uso de complejos de acetona permite una reducción efectiva de impurezas, así como la estabilización del producto durante su almacenaje. Concretamente, se describen diferentes ejemplos de obtención de un solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol.

Se conoce que el complejo de acetona de la sal sódica de rabeprazol no es adecuado para la fabricación de una composición farmacéutica, por tanto se necesita transformar dicho complejo de acetona en la sal sódica de rabeprazol, para obtener un producto adecuado para dicho fin. Es deseable que la sal sódica de rabeprazol obtenida presente cantidades muy reducidas de acetona y/o solvato de acetona.

La solicitud de patente europea anterior, EP 1 000 943 A1, divulga un proceso de liofilización de una disolución acuosa del solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol para obtener la forma amorfa de dicha sal. La forma amorfa obtenida corresponde a la sal sódica de rabeprazol según se identifica en la solicitud de patente japonesa JP 2001/039975 A como el compuesto de punto de fusión 141-142 °C, sintetizado mediante el procedimiento descrito en la solicitud de patente EP 0 268 956 A2. Sin embargo, desde el punto de vista industrial, el proceso de liofilización no es una metodología fácilmente aplicable, y además se necesitan tiempos elevados para eliminar el disolvente utilizado para obtener la disolución previa a liofilizar (en dicha patente europea se describe 48 horas).

En la solicitud de patente europea EP 1 607 395 A1 se describe un procedimiento de preparación de la forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol a partir del solvato de acetona de dicha sal mediante eliminación de la acetona de solvatación por secado preferiblemente a alta temperatura (85-115 °C) y bajo presión reducida. Algunos ejemplos de esta patente eliminan la acetona de solvatación de la sal sódica de rabeprazol a temperaturas inferiores y bajo presión reducida, sin embargo, se necesitan tiempos largos para obtener el producto de interés. Aparte de que los procesos de secado se realizan preferiblemente a temperaturas próximas a los 100 °C, que provoca la degradación y coloración del producto final, los tiempos utilizados en el secado dificultan la posibilidad de una preparación industrial efectiva.

Finalmente, en la solicitud de patente internacional WO 2007/023393 A2 se describen procedimientos de obtención de la sal sódica de rabeprazol mediante suspensión o disolución del solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol en uno o más sistemas de disolventes orgánicos, destilación total o parcial de los disolventes y/o filtración, y secado a temperaturas inferiores a 100 °C del sólido obtenido mediante el tratamiento anterior. Por una parte, los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2 de la solicitud de patente internacional, proporcionan la sal sódica de rabeprazol con menor pureza ( $\leq 99.7\%$ , determinada por HPLC) que el procedimiento de la presente solicitud.

La presente invención proporciona un método sencillo y fácilmente aplicable desde el punto de vista industrial, que permite obtener eficazmente la forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol a partir del solvato de acetona de dicha sal con cantidades sensiblemente inferiores de acetona, inferiores a 1000 ppm. Sorprendentemente, los inventores han encontrado que el tratamiento del solvato de acetona de rabeprazol con un sistema de disolventes que comprende pequeñas cantidades de agua conduce a la obtención de la forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol con elevado rendimiento ( $> 89,5\%$ ), excelente pureza ( $\geq 99,9\%$ , determinada por HPLC) y sin problemas de coloración. Los inventores han comprobado que el agua es esencial para desolvatar el producto inicial hasta los niveles indicados y poder eliminar eficientemente la acetona. Además, pese a que está descrita y reconocida la inestabilidad de la sal sódica de rabeprazol en contacto con el agua, el producto es estable en el medio acuoso utilizado en la presente invención.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la obtención de la forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol que comprende las siguientes etapas:

- a) proveer el solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol;
- b) añadir una mezcla de disolventes que consiste en alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> y agua;
- c) destilar parcialmente la mezcla de disolventes;
- d) opcionalmente repetir una o más veces las etapas b) y c);
- e) opcionalmente añadir alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>;
- f) aislar la forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol; y
- g) secar la forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol.

**DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

La figura 1 muestra la curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) del solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol obtenida en el ejemplo 1.

5 La figura 2 muestra el difractograma de rayos X (XRPD) de un solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol.

La figura 3 muestra la curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la mezcla de solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol y de la forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol obtenida en el ejemplo 2.

La figura 4 muestra la curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la forma amorfa de sal sódica de rabeprazol obtenida en el ejemplo 3.

10 La figura 5 muestra el difractograma de rayos X (XRPD) de la forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol obtenida en el ejemplo 3.

La figura 6 muestra la curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la forma amorfa de sal sódica de rabeprazol obtenida en el ejemplo 4.

15 La figura 7 muestra el difractograma de rayos X (XRPD) de la forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol obtenida en el ejemplo 4.

La figura 8 muestra la curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la forma amorfa de sal sódica de rabeprazol obtenida en el ejemplo 5.

La figura 9 muestra el difractograma de rayos X (XRPD) de la forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol obtenida en el ejemplo 5.

**20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

La invención se refiere a un nuevo procedimiento para la obtención de la forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol mediante el tratamiento del solvato de acetona de rabeprazol con un único sistema de disolventes formado por un alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> y pequeñas cantidades de agua.

25 El primer aspecto de la presente invención está dirigido a un procedimiento para la obtención de la forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol que comprende las siguientes etapas:

- a) proveer el solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol;
- b) añadir una mezcla de disolventes que consiste en alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> y agua;
- c) destilar parcialmente la mezcla de disolventes;
- d) opcionalmente repetir una o más veces las etapas b) y c);
- 30 e) opcionalmente añadir alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>;
- f) aislar la forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol; y
- g) secar la forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol.

35 La primera etapa del procedimiento, etapa a) comprende la provisión del solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol. La obtención de dicho solvato puede realizarse mediante procedimientos descritos en el estado de la técnica, como por ejemplo los descritos en el documento EP 1 000 943 A1.

40 En la segunda etapa del procedimiento, etapa b), se añade al solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol provisto en la etapa anterior una mezcla de disolventes que consiste en un alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> y agua. Alcanos C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> adecuados para esta etapa se seleccionan entre los alcanos lineales, ramificados o cíclicos, como por ejemplo, n-octano, n-heptano, isoheptano, n-hexano, isohexano, ciclohexano y mezcla de los mismos. Preferiblemente, el alcano es n-heptano.

En una realización preferida de la invención, la proporción de alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> y agua de la mezcla de disolventes de la etapa b) es de 5 a 15 mL de alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> y de 0,01 a 0,1 mL de agua respecto a cada gramo de solvato de acetona provisto en la etapa a). Preferiblemente el alcano es n-heptano.

45 En una realización más preferida de la invención, la mezcla de disolventes de la etapa b) contiene de 7 a 13 mL de alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> y de 0,01 a 0,1 mL de agua respecto a cada gramo de solvato de acetona provisto en la etapa a). Preferiblemente el alcano es n-heptano.

En otra realización preferida de la invención, el volumen de agua de la mezcla de disolventes de la etapa b) es de 0,03 a 0,07 mL respecto a cada gramo de solvato de acetona provisto en la etapa a).

5 Por lo tanto, en una realización de la invención la mezcla de disolventes de la etapa b), contiene de 5 a 15 mL de alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> y de 0,03 a 0,07 mL de agua respecto a cada gramo de solvato de acetona provisto en la etapa a). Preferiblemente el alcano es n-heptano.

En otra realización de la invención la mezcla de disolventes de la etapa b) contiene de 7a 13 mL de alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> y de 0,03 a 0,07 mL de agua respecto a cada gramo de solvato de acetona provisto en la etapa a). Preferiblemente el alcano es n-heptano.

10 La tercera etapa del procedimiento, etapa c), es la destilación parcial de la mezcla de disolventes. En una realización particular, dicha destilación se realiza a una temperatura inferior a 50 °C, preferiblemente, a una temperatura comprendida en el intervalo de 30 a 35 °C. Forma parte de la práctica habitual del experto en la materia la determinación de la presión adecuada para realizar la destilación parcial, según la temperatura seleccionada y la mezcla de disolventes añadida en la etapa b) (principalmente en función del alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> utilizado). En una  
15 realización particular, la destilación se realizará a una presión inferior a 200 mbar, preferentemente a una presión inferior a 150 mbar cuando el alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> es n-heptano.

Por destilación parcial, en el contexto de la presente invención, se entiende que se destila un volumen de disolvente inferior al 100% del volumen de la mezcla de disolventes añadida en la etapa b). En una realización preferida de la invención, se destila entre el 25% y 85% del volumen de la mezcla de disolventes añadida en la etapa b).

20 La siguiente etapa, etapa d), es opcional y consiste en la repetición una o más veces de las etapas b) y c), es decir, en primer lugar se añade al residuo obtenido en la etapa anterior, etapa c), una mezcla de disolventes que consiste en alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> y agua, seguido de una destilación parcial de la mezcla de disolventes. Este proceso de adición-destilación de una mezcla de disolventes se puede repetir una o más veces, por ejemplo una, dos, tres o cuatro veces. En una realización particular de la invención, la etapa d) se realiza una vez.

25 La mezcla de disolventes añadida en esta etapa está formada por un alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, preferiblemente el mismo que el utilizado en la etapa b), y agua.

Alcanos C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> adecuados para esta etapa se seleccionan entre los alcanos lineales, ramificados o cíclicos, como por ejemplo, n-octano, n-heptano, isoheptano, n-hexano, isohexano, ciclohexano y mezcla de los mismos. Preferiblemente, el alcano es n-heptano.

30 En una realización de la invención, la proporción de alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> y agua de la mezcla de disolventes de la etapa d) es de 3 a 15 mL de alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> y de 0,01 a 0,1 mL de agua respecto a cada gramo de solvato de acetona provisto en la etapa a). Preferiblemente el alcano es n-heptano.

35 En otra realización, la mezcla de disolventes de la etapa d) contiene de 3 a 8 mL de alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> y de 0,01 a 0,1 mL de agua respecto a cada gramo de solvato de acetona provisto en la etapa a). Preferiblemente el alcano es n-heptano.

40 En otra realización, el volumen de agua de la mezcla de disolventes de la etapa d) es de 0,03 a 0,07 mL por cada gramo de acetona provisto en la etapa a). Por lo tanto, la proporción de alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> y agua de la mezcla de disolventes de la etapa d) puede ser de 3 a 15 mL de alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> y de 0,03 a 0,07 mL de agua respecto a cada gramo de solvato de acetona provisto en la etapa a). Asimismo, la proporción de alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> y agua de la mezcla de disolventes de la etapa d) también puede ser de 3 a 8 mL de alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> y de 0,03 a 0,07 mL de agua respecto a cada gramo de solvato de acetona provisto en la etapa a).

45 El siguiente paso de la etapa d), es la destilación parcial de la mezcla de disolventes. En una realización particular de la presente invención la destilación se realiza a una temperatura inferior a 50 °C, preferiblemente a una temperatura comprendida en el intervalo de 30 a 35 °C. La selección de la presión adecuada forma parte de la práctica habitual del experto en la materia. En una realización particular de la presente invención, la destilación se realizará a una presión inferior a 200 mbar, preferentemente a una presión inferior a 150 mbar cuando el alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> es n-heptano.

50 Por destilación parcial, se entiende que se destila un volumen de disolvente inferior al 100% del volumen de la mezcla de disolventes añadida en la etapa d). En una realización particular de la presente invención se destila más del 80% del volumen de la mezcla de disolventes añadida en la etapa d).

55 La siguiente etapa, etapa e), es opcional y consiste en la adición de alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> al residuo obtenido en la etapa anterior, etapas c) o d). En una realización particular de la presente invención, el volumen de alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> añadido en esta etapa es inferior a 10 mL respecto a cada gramo de solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol provisto en la etapa a). Aun más preferiblemente está comprendido entre 5 y 8 mL respecto a cada gramo de solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol provisto en la etapa a).

Alcanos C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> adecuados para esta etapa se seleccionan entre los alcanos lineales, ramificados o cíclicos, como por ejemplo, n-octano, n-heptano, isoheptano, n-hexano, isohexano, ciclohexano y mezcla de los mismos. Preferiblemente, el alcano es n-heptano.

5 d), se enfría la suspensión resultante, preferiblemente a una temperatura inferior a 20 °C. Aún más preferiblemente a una temperatura comprendida en el intervalo de 5 a 15 °C.

10 La siguiente etapa del procedimiento, etapa f), es aislar la forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol. Esta etapa se puede llevar a cabo mediante cualquier método convencional conocido por un experto en la materia para aislar un sólido de un disolvente o una mezcla de disolventes. Métodos adecuados para aislar la forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol son, por ejemplo, filtración, decantación y centrifugación.

En una realización particular, la forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol se aísla mediante filtración.

15 La última etapa del procedimiento, etapa g), es el secado de la forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol. La forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol aislada en la etapa f) se somete a un proceso de secado. Esta etapa se puede llevar a cabo mediante cualquier método convencional conocido por un experto en la materia. El secado se puede realizar, por ejemplo, a presión atmosférica o a presión reducida, es decir, a presión inferior a la atmosférica, preferiblemente a una presión inferior a 100 mbar. Preferiblemente, la temperatura a la que se realiza el secado es inferior a 80 °C, preferiblemente entre 50 y 75 °C.

En la presente invención el término "alcano" se refiere a un hidrocarburo lineal, ramificado y/o cíclico que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación.

20 Las expresiones "sal sódica de rabeprazol", "forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol", "rabeprazol sódico" o "rabeprazol sódico amorfo" o "forma amorfa del rabeprazol sódico" se utilizan indistintamente en la presente invención y se refiere en todos los casos a la forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol.

25 Con el fin de facilitar la comprensión de las ideas precedentes, se describen a continuación algunos ejemplos de los procedimientos experimentales y ejemplos de realización de la presente invención. Dichos ejemplos son de carácter meramente ilustrativo.

### **EJEMPLOS**

En la parte experimental se usan las siguientes abreviaturas:

HPLC cromatografía líquida de alta resolución (del inglés *High-Performance Liquid Chromatography*)

DSC calorimetría de barrido diferencial (del inglés *Differential Scanning Calorimetry*)

30 XRPD difracción de rayos X en polvo (del inglés *X-Ray Powder Diffraction*)

### **Métodos de análisis**

#### **HPLC**

35 El análisis se realiza en un cromatógrafo Waters 2690 Mod. Alliance con detector de 2487 de longitud de onda UV dual, equipado con una columna Octadecilsililo de 5 µm 25 x 0,46 cm. Parámetros: velocidad de flujo 1 mL/min, temperatura 30 °C, detección a 285 nm, volumen inyectado 20 µL y tiempo de análisis de 50 min.

#### **Cromatografía de gases por Head Space**

40 El análisis se realiza en un cromatógrafo Thermo Mod. Finnigan Focus GC equipado con un sistema automático Static HeadSpace y columna Rtx-1301 30 m x 0,53 mm ID. Parámetros: temperatura del horno 40-150 °C, rampa de 10 °C/min, temperatura del inyector 140 °C, temperatura del detector 250 °C, temperatura de incubación de muestra 50 °C, tiempo de incubación 30 min y volumen inyectado 1 mL.

#### **DSC**

Se utiliza un aparato Mettler Toledo 822e con software STARe SW8.01. Parámetros: rango de calentamiento es de 50 a 350 °C con una rampa de 10 °C/min y flujo de N<sub>2</sub> de 50 mL/min. La medida se hace con cápsula cerrada perforada.

45 **XRPD**

Los patrones de difracción de rayos X en polvo se midieron en un difractómetro de polvo de rayos X modelo Bruker D-8 Advance Serie 2θ/θ, equipado con uránodo de Cobre. Parámetros: escaneado realizado en 1 hora en un rango de 4-40 grados 2θ. Se utilizan aproximadamente 20 mg de muestra.

**Obtención del solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol****Ejemplo 1**

5 En un reactor se cargaron 24 kg de una solución acuosa al 30% de NaOH, 320 L de alcohol isopropílico y aproximadamente 66 kg de rabeprazol. Se mantuvo la mezcla de reacción a la temperatura entre 15 y 20 °C y posteriormente se filtró la solución resultante. Se aplicó un vacío inferior a 100 mbar y se destiló a una temperatura inferior a 40 °C hasta la obtención de una masa espesa. Posteriormente se cargaron 50 L de alcohol isopropílico y se volvió a destilar manteniendo las mismas condiciones de vacío y temperatura. Se cargaron 50 L de acetona y se repitió el proceso de destilación.

10 A continuación se cargaron 150 L de acetona y se enfrió la masa de reacción resultante a una temperatura entre 0 y 5 °C. El sólido fue filtrado para obtener finalmente 56 kg correspondientes al solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol.

El producto así obtenido presenta un DSC correspondiente a la figura 1. El patrón de XRPD de un solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol se muestra en la figura 2.

**Ejemplo de referencia****15 Ejemplo 2**

En un matraz de reacción se cargaron 19,3 g húmedos (aproximadamente 15,4 g secos) del solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol y 150 mL de n-heptano. Se conectó un vacío inferior a 150 mbar y se calentó con precaución la masa de reacción bajo agitación vigorosa a una temperatura entre 30 y 35 °C. Se destiló un volumen aproximado de 50 mL de disolvente.

20 Posteriormente se recargaron 50 mL de n-heptano y, manteniendo las condiciones indicadas de vacío y temperatura, se destilaron aproximadamente 30 mL de disolvente.

Finalizada la destilación, se cargó 60 mL de n-heptano y se enfrió la masa de reacción resultante a una temperatura de 20 °C. Se filtró para obtener 14,3 g húmedos de un sólido que presentaba un DSC correspondiente al presentado en la figura 3 (mezcla de solvato de acetona y forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol).

**25 Ejemplos de obtención de la forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol****Ejemplo 3**

30 En un matraz de reacción se cargaron 32,3 g húmedos (aproximadamente 25,1 g secos) del solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol, 250 mL de n-heptano y 1,5 mL de agua. Se aplicó un vacío inferior a 150 mbar y se calentó con precaución la masa de reacción bajo agitación vigorosa a una temperatura entre 30 y 35 °C. Se destiló un volumen de 100 mL de disolvente.

Posteriormente se recargaron 100 mL de n-heptano y 1 mL de agua y, manteniendo las condiciones anteriormente indicadas de vacío y temperatura, se destilaron 100 mL de disolvente. Un control de la masa de reacción mediante DSC indica la presencia de forma amorfa, sin observar señal correspondiente al solvato de acetona inicial, tal como se muestra en la figura 4.

35 Finalizada la destilación, se recargaron 200 mL de n-heptano, se enfrió la masa de reacción a una temperatura entre 5 y 10 °C y se filtró el sólido presente en la misma. Se obtuvieron 22,5 g húmedos de la sal sódica de rabeprazol, los cuales se secaron con vacío a una temperatura entre 60 y 70 °C durante 8 horas para obtener finalmente 19,9 g de la sal sódica de rabeprazol (rendimiento 92%). El producto así obtenido presenta un patrón de XRPD correspondiente a la forma amorfa tal como se muestra en la figura 5.

**40 Ejemplo 4**

En un matraz de reacción se cargaron 128,6 g húmedos (aproximadamente 100 g secos) del solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol, 1250 mL de n-heptano y 10 mL de agua. Se aplicó un vacío inferior a 150 mbar y se calentó con precaución la masa de reacción bajo agitación vigorosa a una temperatura entre 30 y 35 °C. Se destiló un volumen aproximado de 400 mL de disolvente.

45 Posteriormente se recargaron 400 mL de n-heptano y 10 mL de agua y, manteniendo las condiciones anteriormente indicadas de vacío y temperatura, se destilaron 400 mL de disolvente. Un control de la masa de reacción mediante DSC indica la presencia de forma amorfa, sin observar señal correspondiente al solvato de acetona inicial, tal como se muestra en la figura 6.

50 Finalizada la destilación, se recargaron 600 mL de n-heptano, se enfrió la masa de reacción a una temperatura entre 10 y 15 °C y se filtró el sólido presente en la misma. Se obtuvieron 99 g húmedos de la sal sódica de rabeprazol, los cuales se secaron con vacío a una temperatura entre 55 y 60 °C durante 8 horas para obtener

finalmente 77,7 g de la sal sódica de rabeprazol (rendimiento 89,5%). El producto así obtenido presenta un patrón de XRPD correspondiente a la forma amorfa tal como muestra en la figura 7.

**Ejemplo 5**

5 En un reactor se cargaron 73 kg húmedos (aproximadamente 62 kg secos) del solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol, 600 L de n-heptano y 2 L de agua. Se aplicó un vacío inferior a 150 mbar y se calentó con precaución la masa de reacción bajo agitación vigorosa a una temperatura entre 30 y 35 °C. Se destiló un volumen aproximado de 400 L de disolvente.

10 Posteriormente se recargaron 400 L de n-heptano y 2 L de agua y, manteniendo las condiciones anteriormente indicadas de vacío y temperatura, se destilaron 400 L de disolvente. Un control de la masa de reacción mediante DSC indica la presencia de forma amorfa, sin que se observe señal correspondiente al solvato de acetona inicial, tal como se muestra en figura 8.

15 Finalizada la destilación, se enfrió la masa de reacción a una temperatura entre 15 y 20 °C y se filtró el sólido presente en la misma. Se obtuvieron 61 kg húmedos de la sal sódica de rabeprazol. El análisis mediante cromatografía de gases por Head Space de una muestra representativa indica un valor de 1030 ppm de acetona residual en el producto húmedo.

20 El producto húmedo se secó en una estufa de vacío a una temperatura entre 50 y 55 °C durante 20 horas para obtener finalmente 50 kg de la sal sódica de rabeprazol (rendimiento 93%). El análisis mediante cromatografía de gases por Head Space de una muestra representativa indica un valor de 222 ppm de acetona residual en el producto húmedo. El producto así obtenido presenta un patrón de XRPD correspondiente a la forma amorfa, tal como se muestra en la figura 9.

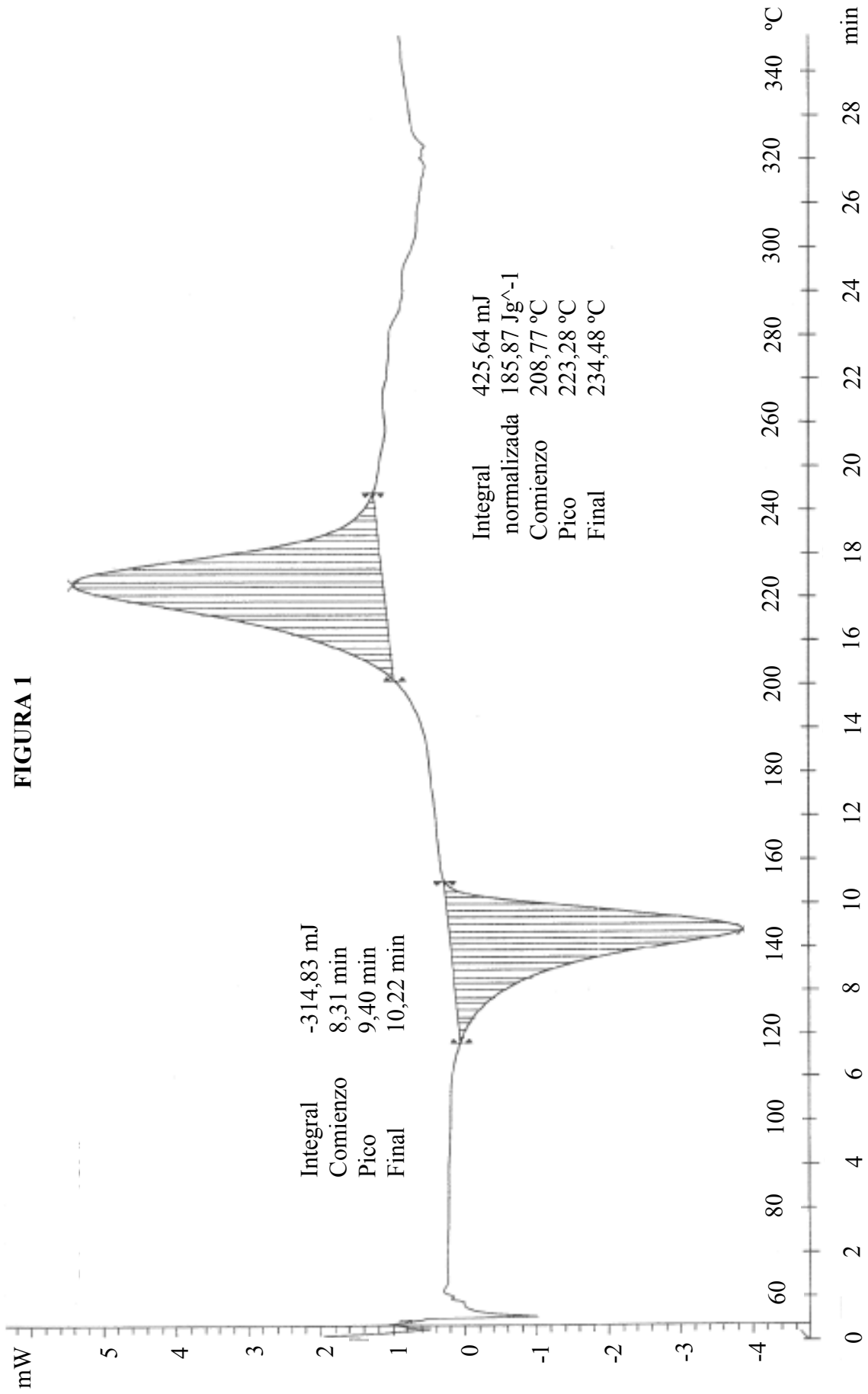
La pureza de la sal sódica de rabeprazol obtenida mediante el método descrito en los ejemplos es del 99,9 % o superior según los análisis de HPLC.

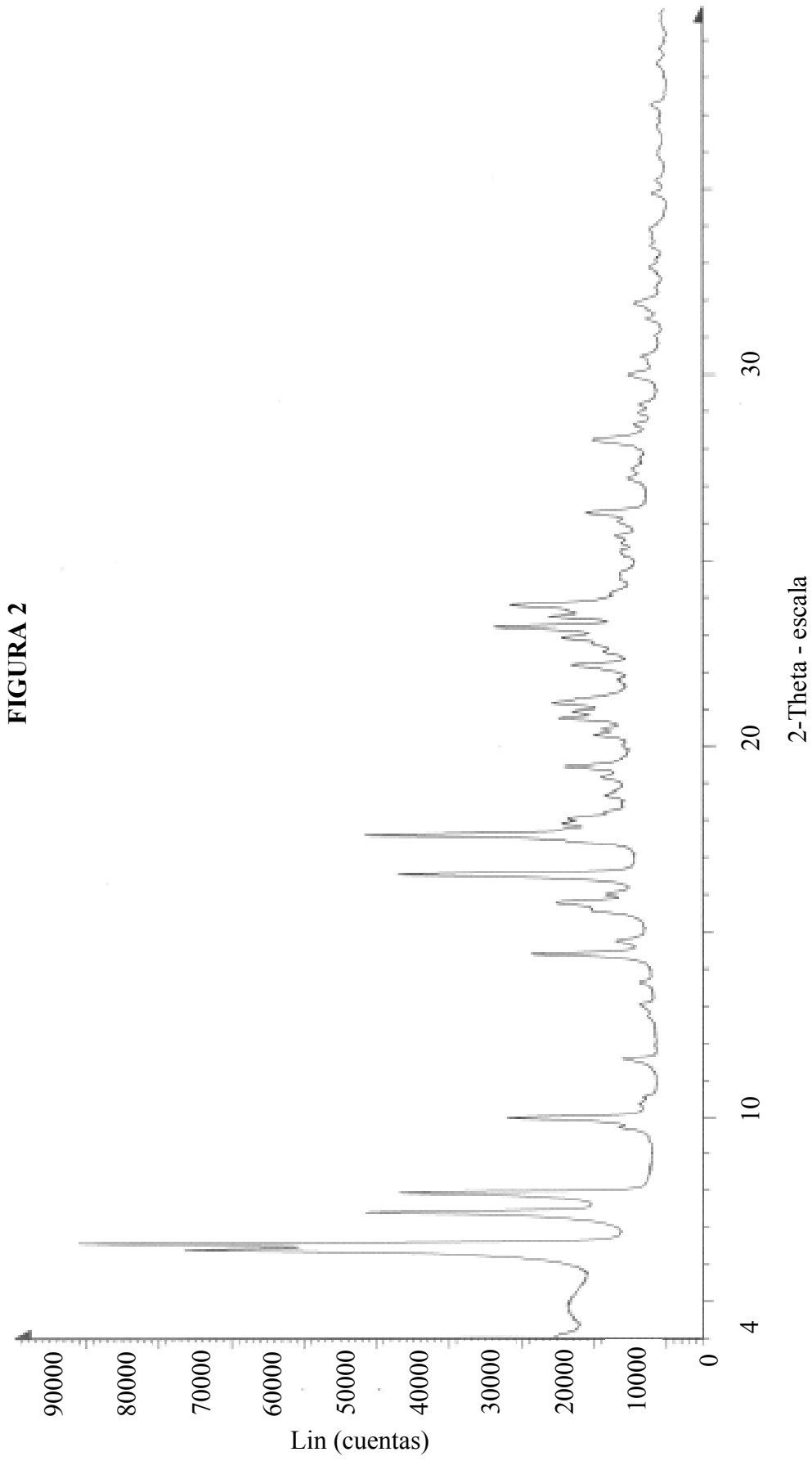


## REIVINDICACIONES

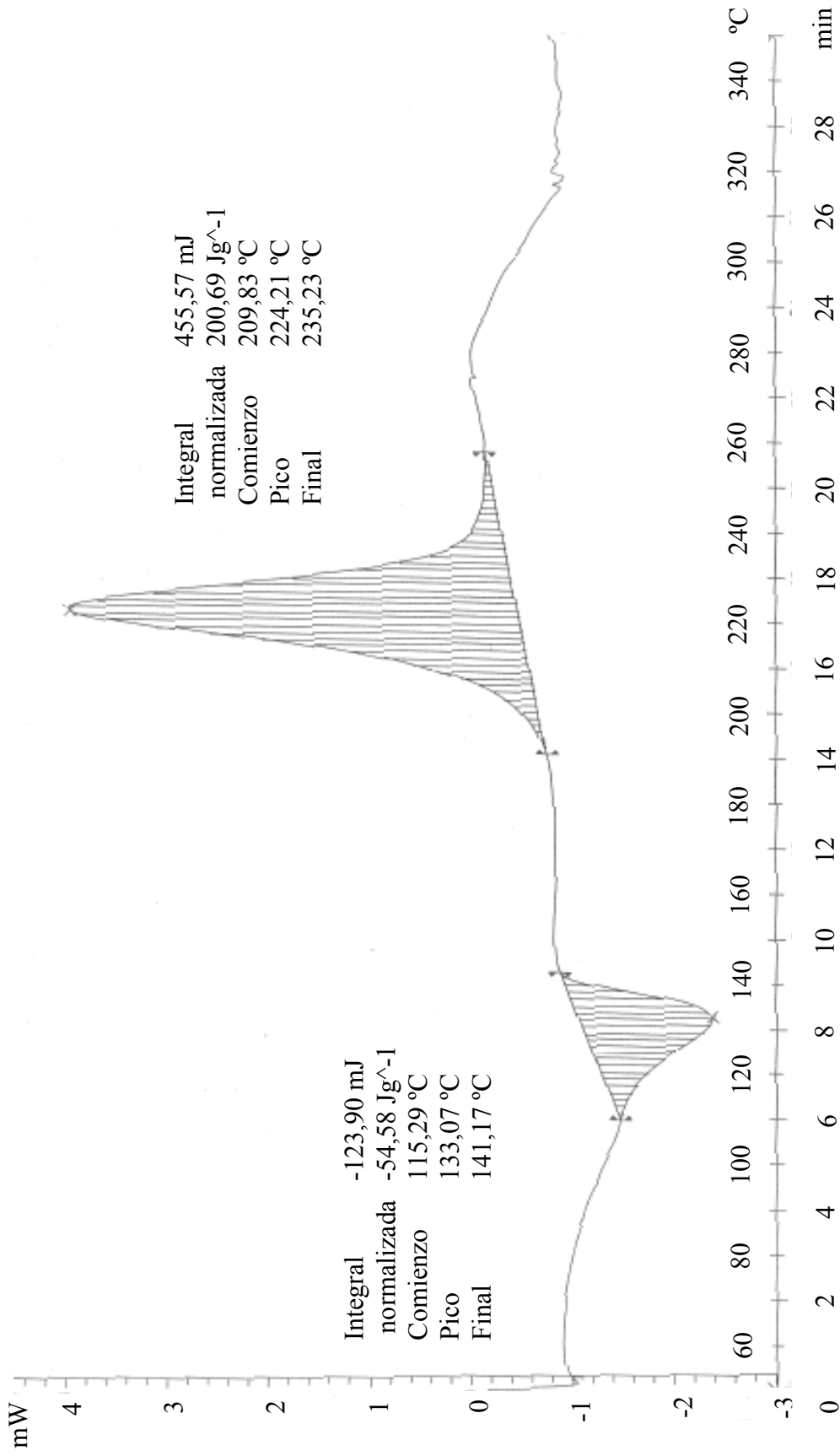
1. Un procedimiento para la obtención de la forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol que comprende las siguientes etapas:
  - a) proveer el solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol;
  - 5 b) añadir una mezcla de disolventes que consiste en alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> y agua;
  - c) destilar parcialmente la mezcla de disolventes;
  - d) opcionalmente repetir una o más veces las etapas b) y c);
  - e) opcionalmente añadir alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>;
  - f) aislar la forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol; y
  - 10 g) secar la forma amorfa de la sal sódica de rabeprazol.
2. El procedimiento según la reivindicación 1 en que la mezcla de disolventes añadida en la etapa b) contiene de 5 a 15 mL de alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> y de 0,01 a 0,1 mL de agua respecto a 1 g de solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol provisto en la etapa a); y la mezcla de disolventes añadida en la etapa d) contiene de 3 a 15 mL de alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> y de 0,01 a 0,1 mL de agua respecto a 1 g de solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol provisto en la etapa a).
- 15 3. El procedimiento según la reivindicación 2 en que el volumen de alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> añadido en la etapa b) es de 7 a 13 mL respecto a 1 g de solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol provisto en la etapa a).
4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en que el volumen de alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> añadido en la etapa d) es de 3 a 8 mL respecto a 1 g de solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol provisto en la etapa a).
- 20 5. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en que el volumen de agua añadido en la etapa b) es de 0,03 a 0,07 mL respecto a 1 g de solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol provisto en la etapa a).
6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en que el volumen de agua añadido en la etapa d) es de 0,03 a 0,07 mL respecto a 1 g de solvato de acetona de la sal sódica de rabeprazol provisto en la etapa a).
- 25 7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en que el alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> se selecciona del grupo que consiste en n-octano, n-heptano, isoheptano, n-hexano, isohexano, ciclohexano o mezcla de los mismos.
- 30 8. El procedimiento según la reivindicación 7 en que el alcano C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> es n-heptano.
9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en que la destilación parcial de las etapas c) y d) se realiza a temperatura inferior a 50 °C.
10. El procedimiento según la reivindicación 9 en que la destilación parcial se realiza en el intervalo de temperaturas comprendido entre 30 y 35 °C.
- 35 11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en que el volumen de disolvente destilado en la etapa c) corresponde a del 25% al 85% del volumen de la mezcla de disolventes añadida en la etapa b).
12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en que el volumen de disolvente destilado en la etapa d) es superior al 80% del volumen de la mezcla de disolventes añadida en la etapa d).
- 40 13. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en que la etapa f) se realiza mediante filtración.

FIGURA 1

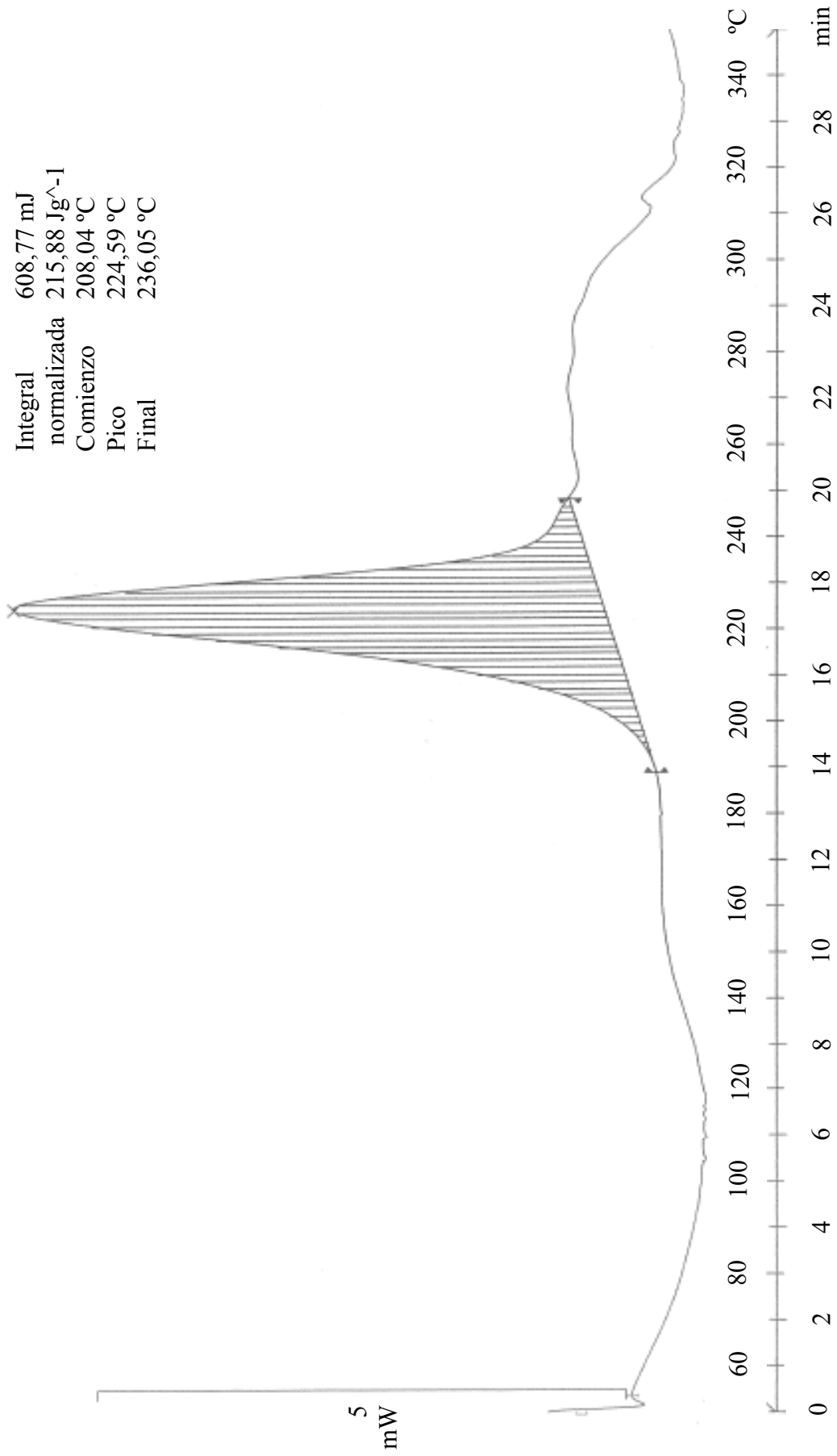




**FIGURA 3**



**FIGURA 4**



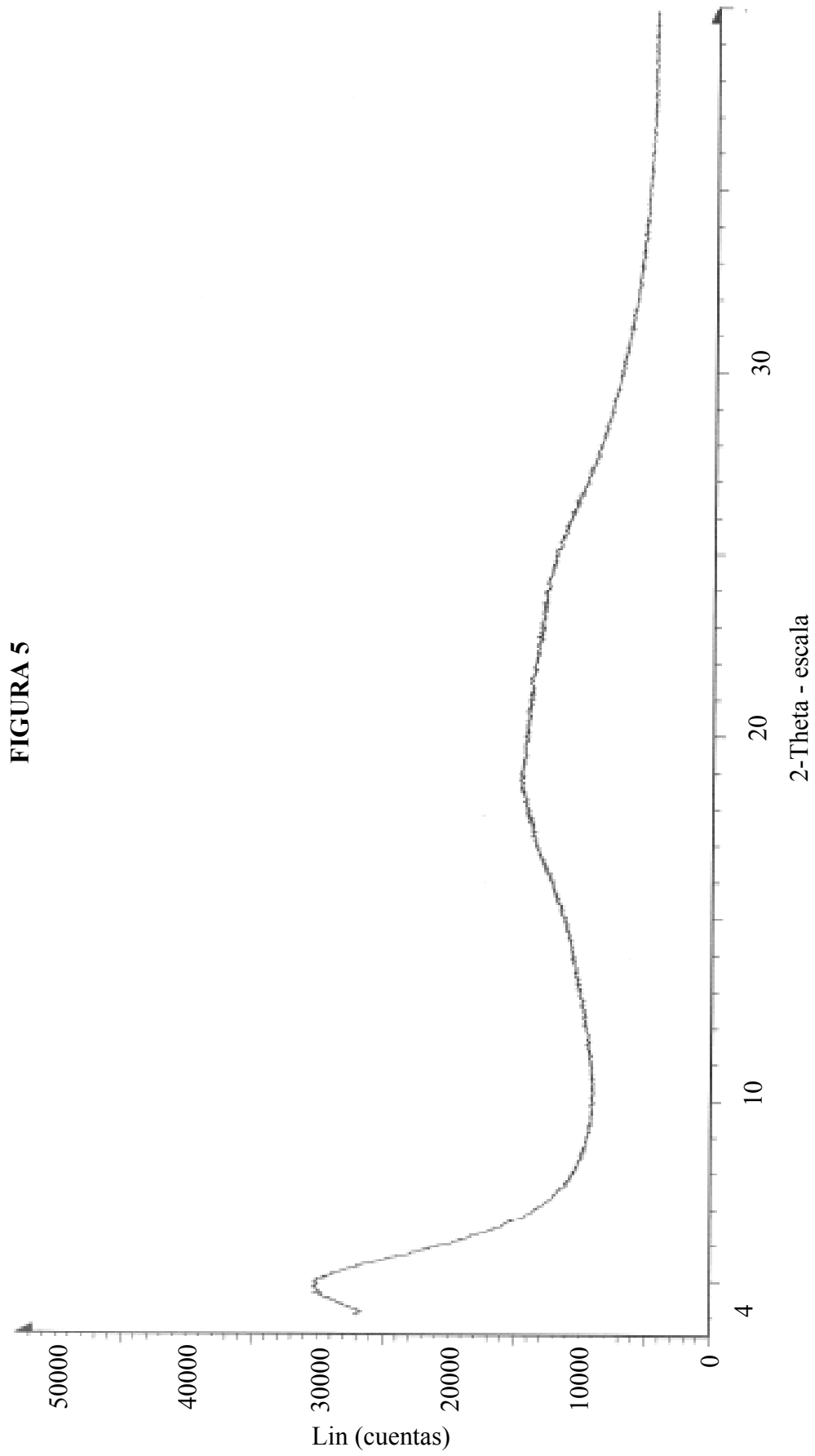
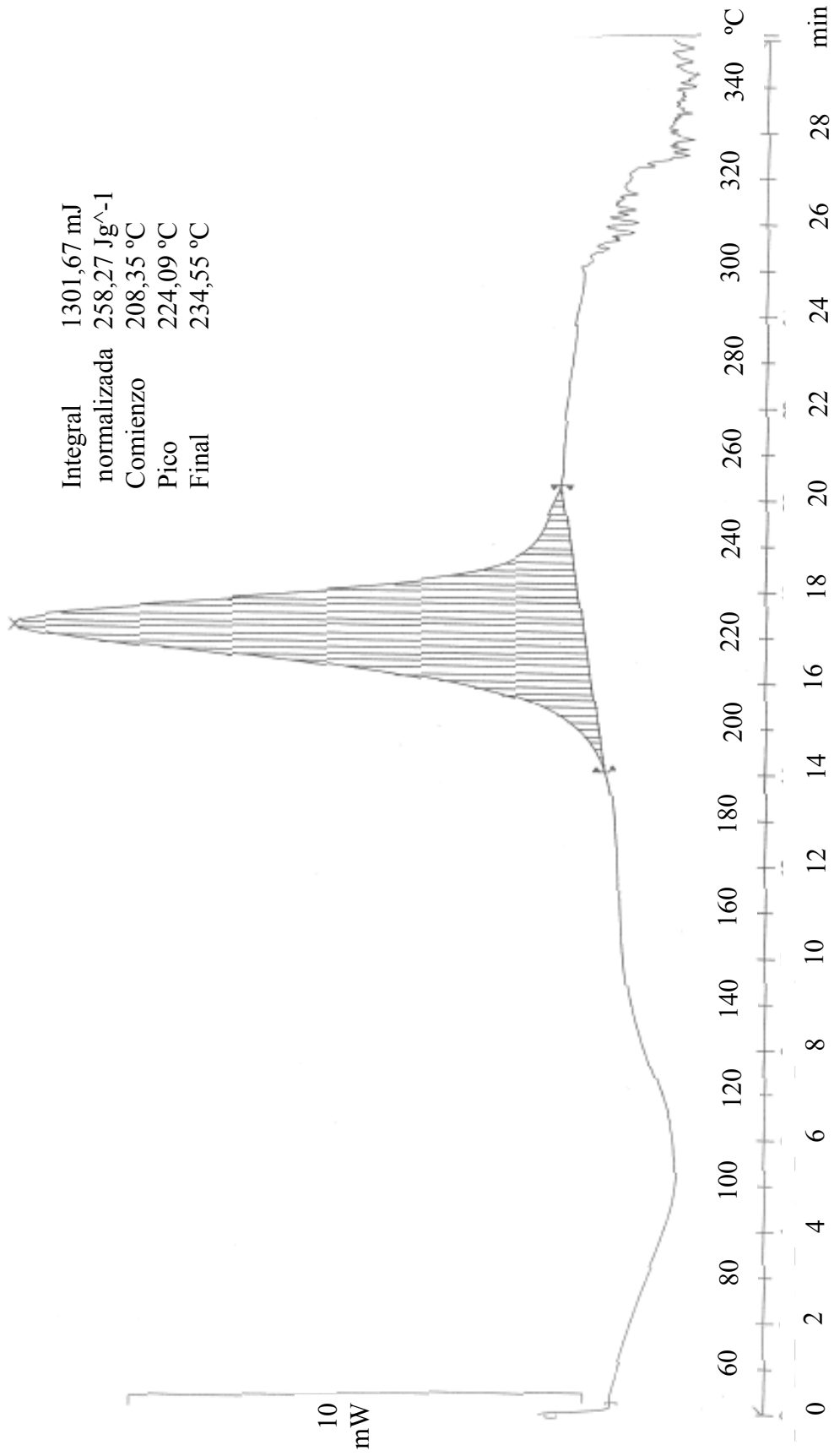
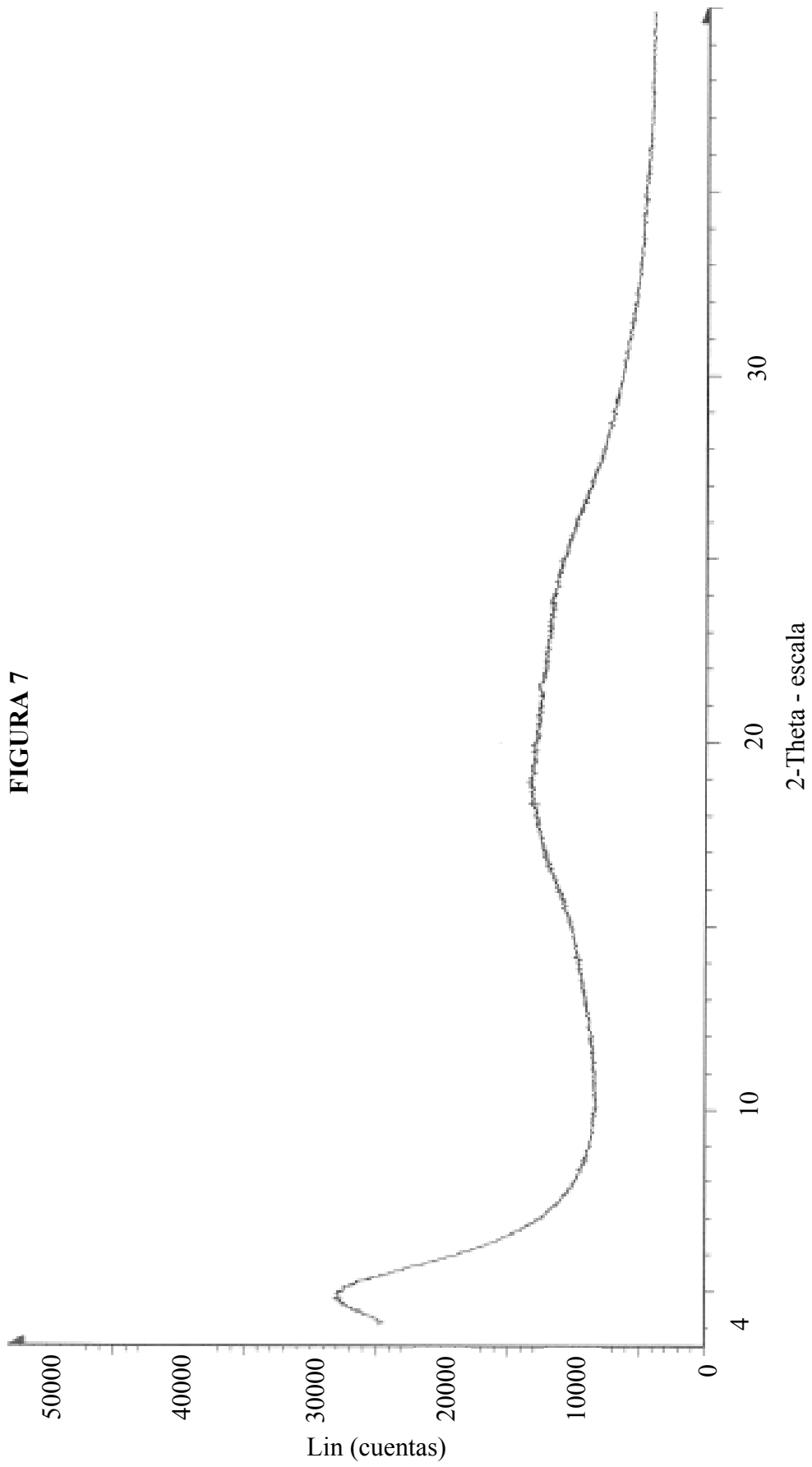


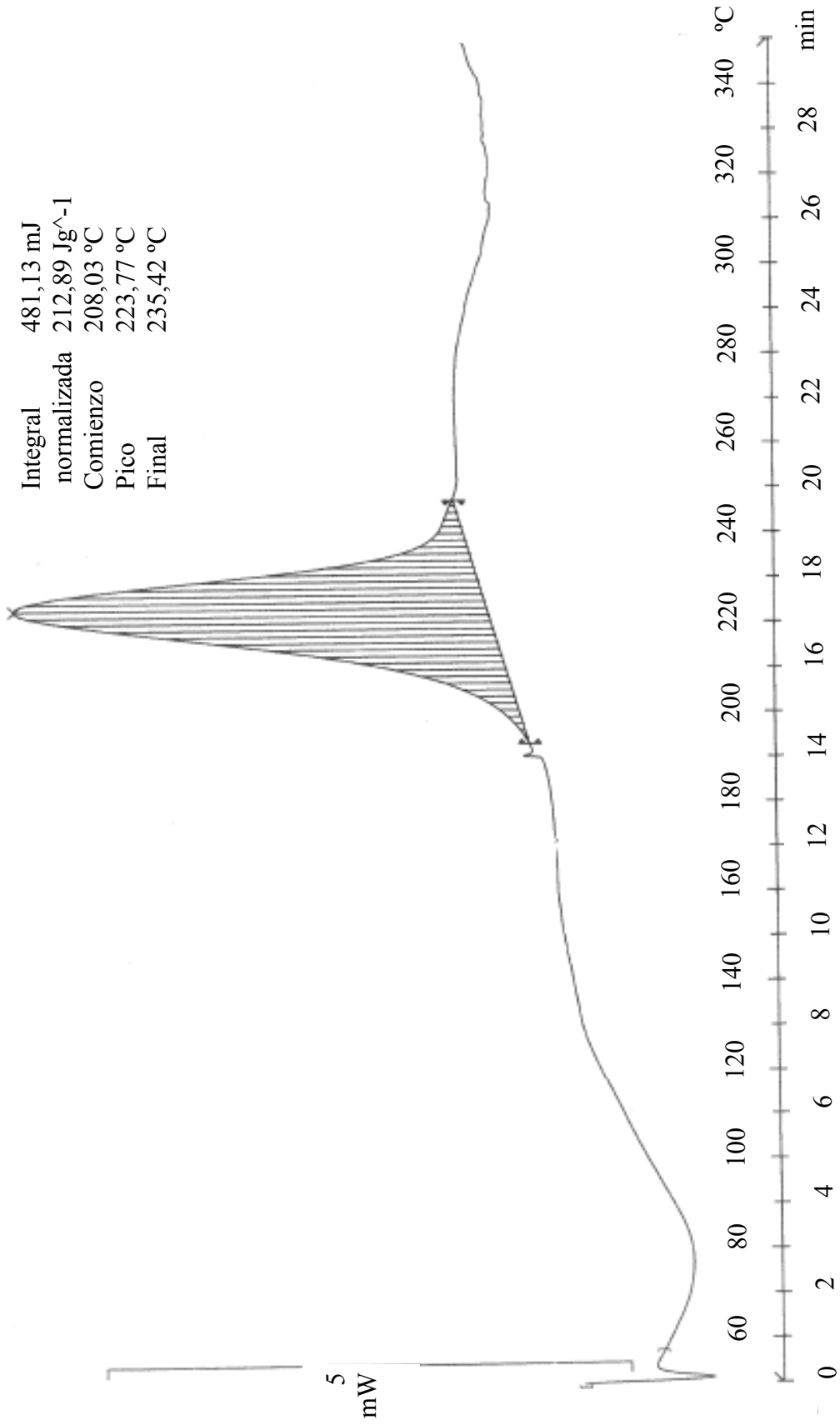
FIGURA 6



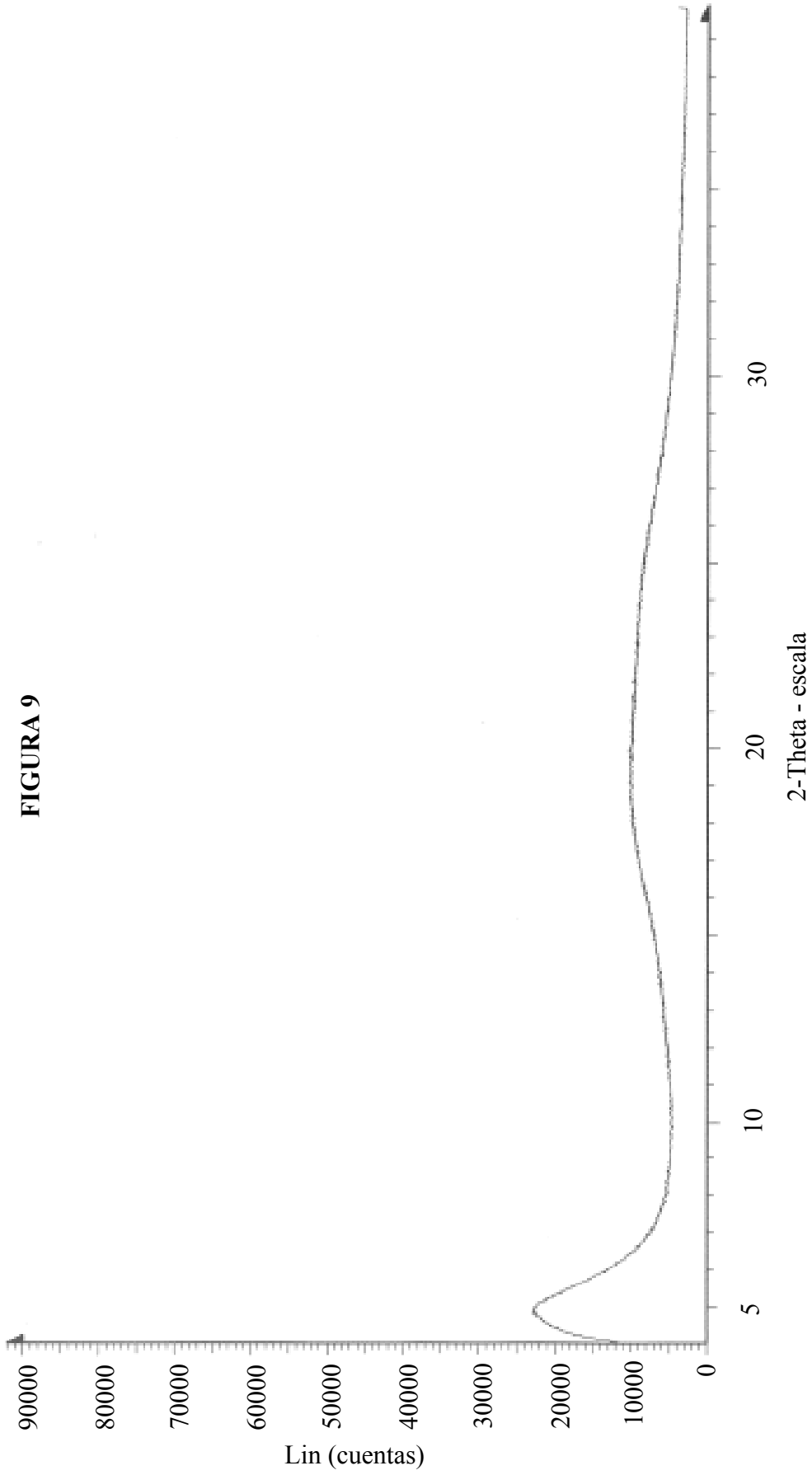




**FIGURA 8**



**FIGURA 9**





OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201130657

②② Fecha de presentación de la solicitud: 27.04.2011

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2007023393 A2 (MEDICHEM, S.A.) 01.03.2007, página 1, párrafo 2; página 7, párrafos 3,4; página 11, ejemplo 1.	1-13
A	WO 2008155780 A2 (MATRIX LABORATORIES LTD.) 24.12.2008, página 1, líneas 5-7; página 6, línea 20 – página 7, línea 10.	1-13
A	EP 1000943 A1 (EISAI CO., LTD.) 17.05.2000, párrafos [0021]-[0022], ejemplos.	1-13
A	WO 2010004571 A2 (HETERO RESEARCHS FOUNDATION) 14.01.2010, página 1, líneas 3-6; página 2, líneas 16-27.	1-13

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
26.09.2012

Examinador  
G. Esteban García

Página  
1/4

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D401/12** (2006.01)

**A61K31/4439** (2006.01)

**A61P1/04** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, TXTE, REGISTRY, CAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, XPESP, NPL, EMBASE, PUBMED

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 26.09.2012

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-13	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-13	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2007023393 A2 (MEDICHEM, S.A.)	01.03.2007

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

El objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de la forma amorfa de la sal sódica de **rabeprazol** que comprende una primera etapa de preparación del solvato de acetona de dicha sal sódica.

El documento D01 divulga un procedimiento para la preparación de la sal sódica de rabeprazol en forma amorfa (ver página 1, párrafo 2) a partir del complejo de acetona de la sal sódica de rabeprazol, por suspensión de ésta en un disolvente, que puede ser, entre otros, *n*-pentano, *n*-hexano, *n*-heptano, ciclohexano y mezclas de los mismos; filtración o destilación, total o parcial, del disolvente; repetición opcional de las etapas anteriores; y secado del producto obtenido (ver página 7, párrafos 3 y 4). Este procedimiento permite obtener rendimientos del 87%, siendo la pureza del producto obtenido del 99.4% (ver página 11, ejemplo 1).

La diferencia existente entre el procedimiento divulgado en el documento D01 y el procedimiento de la invención es que en este último el sistema disolvente empleado incluye una pequeña proporción de agua. Sin embargo, no parece existir un efecto técnico significativo asociado a la utilización de agua en los sistemas disolventes, ya que los valores de rendimiento y pureza del producto obtenido en el procedimiento de la invención son del mismo orden que los descritos para el procedimiento recogido en el documento D01. Por tanto, en ausencia de una ventaja técnica asociada, no es posible reconocer actividad inventiva para el procedimiento objeto de la reivindicación 1.

Del mismo modo, las reivindicaciones dependientes, que se refieren a condiciones de reacción específicas del procedimiento, no contienen características técnicas que, en combinación con las características de la reivindicación 1, de la que dependen, cumplan las exigencias de la Ley de Patentes respecto a actividad inventiva.

Por lo tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-13** no presenta actividad inventiva respecto a lo divulgado en el documento D01 (Artículo 8.1 de la Ley de Patentes).

En conclusión, se considera que el conjunto de las reivindicaciones **1-13** no reúne, respecto al estado de la técnica, los requisitos de patentabilidad recogidos en la Ley de Patentes.