

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 688**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2011 E 11164323 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **09.11.2011 EP 2385046**

54 Título: **Fase precursora y su utilización para preparar la sal de magnesio tetrahidratada de un enantiómero del omeprazol**

30 Prioridad:

03.05.2010 FR 1053419

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

04.02.2013

73 Titular/es:

**PRODUITS CHIMIQUES AUXILIAIRES ET DE
SYNTHESE (50.0%)**

**23, Rue Bossuet de la Vigne aux Loups
F-91160 Longjumeau, FR y
UNIVERSITE DE ROUEN (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CHOUIPPE, SNELLA;
SCHNEIDER, JEAN-MARIE;
TAUVEL, GUILLAUME y
COQUEREL, GÉRARD**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 394 688 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

Fase precursora y su utilización para preparar la sal de magnesio tetrahidratada de un enantiómero del omeprazol.

5 La presente invención se refiere a una fase precursora de la sal de magnesio tetrahidratada de un enantiómero del omeprazol, así como a sus procedimientos de preparación y a su utilización para la preparación de dicha sal de magnesio tetrahidratada. Se refiere igualmente a los cristales de la sal de magnesio tetrahidratada así obtenida, como también a su utilización, especialmente en la preparación del dihidrato en forma A de la sal de magnesio de dicho enantiómero.

10 Las sales alcalinas y alcalinotérricas del omeprazol y de sus enantiómeros son bien conocidas como inhibidores de la secreción gástrica y como agentes antiulcerosos. Entre éstos, la sal de magnesio del enantiómero (S) del omeprazol, o esomeprazol o 5-metoxi-2-[(S)-[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, es el primer inhibidor de la bomba de protones (IPP) desarrollada y comercializada en forma de enantiómero puro. La sociedad ASTRA ZENECA explota así este compuesto en forma de trihidrato, bajo la denominación comercial Inxium®. Otras sociedades han desarrollado una sal de magnesio de esomeprazol en forma de dihidrato.

Los procedimientos de preparación de estos compuestos se describen en la bibliografía.

15 Así, la solicitud de patente WO 2004/002982 describe la separación del omeprazol racémico en sus enantiómeros puros por formación de sales diastereoisómeras a partir de la sal de sodio del omeprazol racémico puesto en presencia del agente de coordinación dietil-D-tartrato/Ti (iso-Pr), en acetona, y la formación de complejos con ayuda del ácido L-mandélico. La cristalización selectiva del diastereoisómero que comprende el esomeprazol, seguida de una hidrólisis básica proporciona la sal de magnesio del esomeprazol trihidrato de 99% ee. La formación del dihidrato correspondiente se obtiene por secado controlado.

20 La solicitud de patente WO 2004/046134 describe la preparación de la sal de magnesio del esomeprazol trihidrato de forma cristalina II a partir de la forma amorfa de la misma sal, la cual se disuelve en metanol para formar una solución. Después de la filtración, eliminación del disolvente y precipitación en agua, se obtiene un sólido que se lava con una mezcla de agua y acetona antes de ser secado,

25 La solicitud de patente WO 2004/089935 describe igualmente la preparación de una nueva forma cristalina de la sal de magnesio del omeprazol trihidrato, denominada H1, caracterizada por su diagrama de difracción X sobre polvo.

La solicitud de patente WO 2007/031845 describe también la preparación de una sal de magnesio del esomeprazol trihidrato, en dos formas cristalinas polimorfas G1 y G2, por reacción de la sal de sodio del esomeprazol con una solución acuosa de sulfato de magnesio

30 Por su lado, la solicitud de patente WO 98/54171 describe la formación de la sal de magnesio de los enantiómeros del omeprazol trihidrato, así como del dihidrato en las formas cristalinas A y B. Está indicada para que el trihidrato de la sal de magnesio de esomeprazol se pueda preparar por hidratación de una sal de magnesio del esomeprazol de forma cristalina I, obtenida como se describe en el documento WO/01623, es decir a partir de esomeprazol y metóxido de magnesio en acetona. Como variante, el trihidrato se puede preparar por reacción de la sal de potasio del esomeprazol con sulfato de magnesio en agua. Para obtener el hidrato de forma A, el sulfato de magnesio se disuelve en metanol, después al producto de la reacción se añade una mezcla de agua y acetona.

35 El documento WO 2008/102145 da a conocer un procedimiento alternativo para la cristalización del dihidrato en forma A, que se supone que mitigue las insuficiencias del procedimiento descrito en el documento WO 98/54171, el cual conduciría a un compuesto inestable, susceptible de convertirse en el secado en trihidrato o en una forma amorfa. Los ejemplos 7 a 9 de WO 2008/102145 divulgan así un procedimiento que comprende las etapas de: (a) reacción de la sal de potasio del esomeprazol con una sal de magnesio (tal como cloruro de magnesio hexahidrato) en medio alcohólico (especialmente metanólico), (b) filtración de los insolubles, (c) adición de una mezcla de agua / acetona a los insolubles, (d) filtración, lavado con acetato de etilo y secado.

40 Tal procedimiento requiere la utilización de varios disolventes orgánicos algunos de los cuales, tales como el metanol, pueden plantear problemas toxicológicos y que, en cualquier caso, deben ser eliminados en el transcurso del procedimiento para obtener un producto lo más puro posible.

45 Más recientemente, en la solicitud FR 2 920 428 se ha propuesto un procedimiento descrito como que conduce a la sal de magnesio del esomeprazol tetrahidrato. Este procedimiento, ilustrado en el Ejemplo 10 de esta solicitud, consiste en disolver en una solución acuosa de potasa una sal de potasio de esomeprazol, después en hacer reaccionar esta sal con cloruro de magnesio disuelto en una mezcla de agua y acetona. Se indica que el tetrahidrato se obtiene con un rendimiento no optimizado de 35%. Sin embargo, los inventores descubrieron después de múltiples tentativas, que este procedimiento no era reproducible y conducía prácticamente cada vez al trihidrato de la sal de magnesio del esomeprazol.

50 La descripción general de este documento sugiere otros procedimientos de síntesis del tetrahidrato por intercambio de cationes a partir de la sal de potasio, sin más precisión. Por lo tanto, la divulgación de la disciplina anterior, citada

55

precedentemente, muestra que la reacción de una sal de magnesio sobre la misma sal de potasio del esomeprazol, en función especialmente de los disolventes utilizados, conduce a una diversidad de formas cristalinas y/o de hidratos. Además, la necesidad de conducir la reacción en presencia de potasa induce una polución del producto obtenido con los iones potasio residuales, la cual afecta la pureza de este producto.

5 Por tanto, sería deseable poder disponer de un nuevo procedimiento para la preparación de una sal de magnesio del enantiómero del omeprazol tetrahidratado, que fuera económico, fácil de realizar y que llevara de forma reproducible y con un rendimiento de al menos 50% a un compuesto que presente una pureza aceptable para una aplicación farmacéutica, especialmente con un bajo contenido de potasio.

10 En este contexto, los inventores han puesto a punto un procedimiento para la preparación de la sal de magnesio de (S) omeprazol tetrahidrato, satisfactorio para este fin. Este procedimiento se puede trasladar fácilmente a la preparación del diastereoisómero correspondiente. De manera realmente sorprendente, tal procedimiento conduce de manera reproducible al tetrahidrato de esta sal, aún cuando la acetona es más bien conocida por su efecto deshidratante, de modo que se habría podido esperar obtener el trihidrato, incluso el dihidrato de esta sal.

15 Además de esto, en este procedimiento de preparación los inventores demostraron la formación de una fase precursora del tetrahidrato de la sal de magnesio del enantiómero, la cual condiciona la obtención de este tetrahidrato y que jamás hasta entonces había sido puesta en su conocimiento.

La presente invención tiene así por objeto una fase precursora de la sal de magnesio tetrahidratada de un enantiómero del omeprazol (a continuación, "fase precursora"), caracterizada porque su difractograma a los rayos X presenta los picos característicos siguientes:

20

d (Angstrom)	2-teta (°)	Intensidad relativa (%)
19,80	4,45	muy fuerte
12,17	7,25	débil
10,78	8,19	media
9,26	9,53	débil
7,28	12,14	débil
6,79	13,03	débil
5,22	16,95	débil
5,01	17,67	media
4,821	18,38	débil
4,009	22,15	débil

Tiene igualmente por objeto tres procedimientos de preparación de dicha fase precursora.

25 El primero de estos procedimientos comprende el nuevo amasado de una sal de magnesio de dicho enantiómero en forma amorfa, en una mezcla de disolvente / agua, eligiéndose dicho disolvente entre los disolventes orgánicos no alcohólicos miscibles con agua, y estando comprendida la relación volúmica de disolvente a agua entre 95:5 y 30:70.

El segundo procedimiento comprende:

- la solubilización de una sal alcalina eventualmente solvatada de dicho enantiómero del omeprazol en una mezcla de disolvente / agua, eligiéndose dicho disolvente entre los disolventes orgánicos no alcohólicos miscibles con agua, y estando comprendida la relación volúmica de disolvente a agua entre 90:10 y 50:50,
- 30 - la mezclado de dicha solución de sal alcalina con una solución acuosa de sal de magnesio desprovista de disolvente orgánico, para formar una suspensión.

El tercer procedimiento comprende:

- el nuevo amasado en al menos un disolvente orgánico no alcohólico miscible con agua, con la exclusión de cualquier otro disolvente, de una sal de magnesio del enantiómero del omeprazol, amorfa o cristalina, eventualmente hidratada o solvatada,
- la adición de agua al producto así obtenido.

5 La presente invención tiene además por objeto un procedimiento para la preparación de una sal de magnesio tetrahidratada de un enantiómero del omeprazol, que comprende la filtración, después el secado de una suspensión que contiene la fase precursora anteriormente citada.

Tiene también por objeto los cristales de la sal de magnesio tetrahidratada de un enantiómero del omeprazol obtenidos según este procedimiento.

10 Tiene por objeto, además, estos cristales para una utilización como medicamento, especialmente para la prevención o el tratamiento de úlceras gástricas y/o duodenales.

15 Por último, tiene por objeto la utilización de estos cristales para la preparación de la sal de magnesio de un enantiómero del omeprazol en forma de dihidrato A, así como un procedimiento para la preparación de la sal de magnesio de un enantiómero del omeprazol en forma de dihidrato A, caracterizado porque comprende una etapa de deshidratación cuidadosa de los cristales de la sal de magnesio tetrahidratada de un enantiómero del omeprazol.

20 Tal como se ha indicado anteriormente, la invención apunta a proponer procedimientos que permitan desembocar en la formación de una nueva fase precursora que, por sí misma, de manera simple y reproducible, dé origen a la sal de magnesio de un enantiómero del omeprazol en forma de tetrahidrato (a veces, designado a continuación para mayor simplicidad como "tetrahidrato"), que por sí mismo pueda conducir directamente a la sal de magnesio del enantiómero en forma de dihidrato A (a veces, designado a continuación para mayor simplicidad como "dihidrato A").

25 Esta fase precursora, que fue caracterizada por difracción de rayos X sobre polvo, constituye por tanto una nueva vía de acceso, no solamente al tetrahidrato sino igualmente al dihidrato A, a partir de un enantiómero del omeprazol en forma cristalina o amorfa, eventualmente hidratado y/o solvatado. El rendimiento de estos procedimientos es generalmente superior a 50%, especialmente superior a 60%, incluso superior a 70%, habiéndose calculado este último como la relación molar de la sal de magnesio (tetrahidrato o dihidrato A) aislada del enantiómero utilizado.

Las vías de acceso de esta fase precursora se describirán a continuación.

30 En esta descripción, la expresión "comprendido entre" se debe entender como que incluye los límites citados. Además, todos los valores del ángulo de difracción 2θ indicados en esta descripción se entienden de aproximadamente $0,2^\circ$ y se deben entender como medidos por difracción de rayos X sobre polvo con ayuda de un tubo con anticátodo de cobre.

Preparación del precursor a partir de un compuesto amorfo

En una primera forma de ejecución de la invención, la fase precursora anteriormente citada se obtiene a partir de una sal de magnesio de un enantiómero del omeprazol en forma amorfa.

35 La sal de magnesio de este enantiómero se puede preparar especialmente según un procedimiento que comprende:

- a) la reacción de una sal alcalina eventualmente solvatada de dicho enantiómero con una solución acuosa de sal de magnesio desprovista de disolvente orgánico, para obtener un precipitado,
- b) la filtración de dicho precipitado,
- 40 c) eventualmente, el nuevo amasado con agua del residuo procedente de la etapa (b), seguido de una filtración,
- d) eventualmente, el secado de la suspensión así obtenida.

45 La sal alcalina del enantiómero utilizado en la etapa (a) se obtiene ventajosamente según un procedimiento de cristalización preferente, que comprende: (a1) la transformación del omeprazol racémico en su sal de potasio en forma de solvato por adición de un exceso de base mineral (tal como potasa) y de un disolvente (tal como etanol y/o etilenglicol), para obtener un conglomerado, (a2) la preparación de una mezcla de cristales de dicho conglomerado, de un primer enantiómero del omeprazol y un disolvente, (a3) la refrigeración de la mezcla según una cierta cinética de temperatura y bajo una agitación constante para favorecer el crecimiento de dicho enantiómero al tiempo que se evita la nucleación del otro enantiómero, y (a4) la recuperación de los cristales del primer enantiómero. A continuación, el conglomerado se añade en masa igual a la recogida a las aguas madre para obtener una mezcla bifásica, a partir de la cual se cristaliza a su vez el segundo enantiómero por refrigeración. Este procedimiento, denominado AS3PC (cristalización preferencial politérmica programada y autoinoculada), se describe en la solicitud FR 2 920 428, cuya doctrina se incorpora aquí como referencia.

Preferentemente, la sal alcalina de dicho enantiómero es la sal de potasio del (S) omeprazol eventualmente solvatado en etanol o etilenglicol. De modo más preferente, se trata de la sal de potasio del (S) omeprazol solvatado en etanol.

5 Esta sal alcalina se disuelve ventajosamente en agua (generalmente en ausencia de cualquier otro disolvente o sal), por ejemplo a razón de 0,1 a 0,5 g/ml, incluso de 0,2 a 0,3 g/ml, antes de hacerla reaccionar a continuación con una solución acuosa de sal de magnesio desprovista de disolvente orgánico, para obtener un precipitado. La concentración de magnesio de la solución acuosa puede ir, por ejemplo de 0,05 a 0,5 g/ml, especialmente de 0,1 a 0,2 g/ml. Además, se prefiere utilizar 0,1 a 0,5 equivalentes, de modo más preferente 0,5 a 1 equivalente y, mejor, de 0,51 a 0,55 equivalentes (en moles) de sal de magnesio en relación a la sal alcalina del enantiómero del omeprazol.

Ejemplos de sales de magnesio utilizables son el acetato, cloruro, bromuro y sulfato de magnesio. En esta etapa se prefiere que la solución de sal de magnesio se añada a la solución de la sal del enantiómero del omeprazol, antes bien que a la inversa.

15 Además, la reacción se efectúa generalmente bajo agitación, durante un tiempo de 30 segundos a 30 minutos, a una temperatura que va de 0 a 30°C, preferentemente de 5 a 20°C y mejor de aproximadamente 10°C.

El compuesto obtenido se puede amasar nuevamente en agua, particularmente si se desea reducir la cantidad de potasio residual que contiene, de manera que sea inferior a 1.000 ppm, preferentemente inferior o igual a 500 ppm (tal como el medido por espectrometría de emisión de llama). Después de un secado eventual en condiciones suaves se obtiene una sal de magnesio del enantiómero del omeprazol, en forma amorfa.

20 Como variante, esta sal amorfa se puede preparar a partir de una sal de magnesio de un enantiómero del omeprazol en forma de un hidrato cualquiera, según un procedimiento que comprende las etapas de: (a) disolución de dicha sal en un disolvente apropiado, (b) filtración en condiciones que permitan la eliminación de los gérmenes de cristalización, por ejemplo sobre membrana de 0,23 µm, (c) evaporación rápida o liofilización con objeto de obtener un precipitado que contenga la sal en forma amorfa.

25 Otros procedimientos de preparación de una sal de magnesio de enantiómero del omeprazol en forma amorfa se describen en el documento WO 2006 / 096709 y podrán ser utilizados por el experto en la materia. Comprenden la eliminación rápida de un disolvente (particularmente por evaporación rápida) de una solución que contiene una sal de magnesio del enantiómero del omeprazol. Ésta última se puede obtener especialmente por reacción de magnesio en un disolvente, tal como metanol, con un hidrocarburo clorado, tal como diclorometano, para obtener un alcóxido de magnesio, que se hace reaccionar a continuación con el enantiómero del omeprazol.

30 Como variante, la sal de magnesio del enantiómero en forma amorfa se puede obtener por atomización de una solución alcohólica de una sal de magnesio de dicho enantiómero en forma de uno cualquiera de sus hidratos.

35 La sal de magnesio del enantiómero del omeprazol en forma amorfa se puede convertir en la fase precursora buscada, según un procedimiento que comprende una primera etapa de nuevo amasado del compuesto amorfo en un medio de disolvente/agua, con la condición de elegir un disolvente orgánico polar no alcohólico y de respetar una proporción volúmica correcta de disolvente en relación con el agua. El disolvente es miscible con agua, es decir al menos parcialmente miscible con agua y preferentemente miscible con agua en todas las proporciones. Este disolvente es preferentemente una cetona, tal como la acetona. Como variante, se puede utilizar sin embargo acetonitrilo, THF, metiletilcetona o las mezclas en todas las proporciones de estos disolventes entre sí y/o con acetona.

40 Efectivamente, se puso de manifiesto que a una temperatura dada, el recurrir a una proporción de agua demasiado elevada podía conducir a una sal del enantiómero del omeprazol en forma de trihidrato, incluso efectuando rápidamente la filtración ulterior. Inversamente, una proporción de disolvente demasiado elevada afecta negativamente al rendimiento, así como a la pureza del dihidrato en forma A susceptible de ser obtenido posteriormente. La proporción volúmica de acetona a agua se podía ajustar entre 95:5 y 30:70 por el experto en la materia, en función de la temperatura de trabajo y de la relación másica del soluto (sal amorfa) a la mezcla de disolventes (agua y acetona). Se prefiere que la relación volúmica de acetona a agua esté comprendida entre 75:25 y 40:60, de modo más preferente entre 70:30 y 50:50, particularmente en el caso en que la etapa de nuevo amasado se efectúe a la temperatura ambiente (23°C). Para el cálculo de la relación volúmica de disolvente a agua es conveniente tener en cuenta la cantidad de agua eventualmente combinada a la sal amorfa, en el caso de que esta última no se haya sometido a una etapa de secado. En cualquier caso, es preferible no utilizar en esta etapa otros disolventes o sales que los mencionados anteriormente.

45 La etapa de nuevo amasado se realiza generalmente bajo agitación. La duración de la agitación puede estar comprendida entre 30 minutos y 15h, por ejemplo entre 1h y 12h, particularmente entre 4h y 12h. Ésta puede variar en función de los parámetros del procedimiento (relación volúmica de disolvente/agua y temperatura de trabajo) y de las características pretendidas para el procedimiento (especialmente su productividad) y/o para el producto (particularmente su cristalinidad).

La temperatura a la cual se efectúa el nuevo amasado se mantiene generalmente entre -10 y 25°C, preferentemente entre 0 y 15°C, de modo más preferente a aproximadamente 10°C. Se ha observado que una temperatura más baja permitía reducir la relación acetona/agua y aumentar así el rendimiento en tetrahidrato.

Esta etapa de nuevo amasado conduce a la fase precursora descrita anteriormente.

5 **Preparación del precursor a partir de una sal alcalina del enantiómero**

En una segunda forma de ejecución de la invención, la fase precursora buscada se puede obtener igualmente a partir de una sal alcalina eventualmente solvatada del correspondiente enantiómero del omeprazol, invirtiendo las etapas de intercambio de catión y de nuevo amasado descritas anteriormente.

10 La primera etapa de este procedimiento comprende la disolución, en una mezcla de disolvente / agua, de dicha sal alcalina eventualmente solvatada del enantiómero del omeprazol. La naturaleza del disolvente y las condiciones de ejecución de esta etapa se pueden elegir y se pueden variar en igual medida que en la primera forma de ejecución de la invención. Sin embargo, en esta forma de ejecución se prefiere que la relación volúmica de disolvente a agua esté comprendida entre 90:10 y 50:50, por ejemplo entre 80:20 y 60:40. Además, se prefiere utilizar de 3 a 10 litros de mezcla de disolventes, ventajosamente de 5 a 7 litros de mezcla de disolventes por kilogramo de sal alcalina empleada. En todo caso, en esta etapa se prefiere no utilizar otros disolventes o sales que los mencionados anteriormente.

20 En la segunda etapa del procedimiento según la segunda forma de ejecución de la invención, la solución de la sal alcalina descrita anteriormente se mezcla con una solución acuosa de sal de magnesio desprovista de disolvente orgánico, para formar una suspensión que contiene la fase precursora buscada. En esta etapa se prefiere que la sal de magnesio se introduzca en la solución de sal alcalina, aunque lo inverso sea igualmente a tener en cuenta.

25 Entonces, la naturaleza y la cantidad de sal de magnesio, así como los parámetros del procedimiento de esta etapa pueden ser idénticos a los descritos anteriormente en referencia a la primera forma de ejecución de la invención. Sin embargo, es preferible que la duración de la reacción entre la sal alcalina y la sal de magnesio esté comprendida entre 30 segundos y 4 horas, por ejemplo entre 2 y 3 horas, incluidos los límites. También es posible mantener la suspensión obtenida bajo agitación durante algunas horas, por ejemplo hasta 4 horas.

En una tercera forma de ejecución de la invención, la fase precursora buscada se puede obtener igualmente a partir de una sal de magnesio de un enantiómero del omeprazol. Éste último se puede encontrar en cualquier forma amorfa o cristalina, eventualmente en forma de hidrato (dihidrato A o B, trihidrato...) o de solvato.

30 La primera etapa de este procedimiento consiste en un nuevo amasado de la sal de magnesio del enantiómero en al menos un disolvente orgánico miscible con agua (es decir un disolvente orgánico polar al menos parcialmente miscible con agua y preferentemente miscible con agua en cualquier proporción) con exclusión de cualquier otro disolvente. Ejemplos de tales disolventes comprenden la acetona, el THF, la metiletilcetona y sus mezclas. Esta etapa permite simultáneamente la disolución de dicha sal y la cristalización de un producto en forma de una fase eflorescente. En el caso en que el disolvente es acetona, esta fase se caracteriza porque su difractograma a los rayos X presenta los picos característicos siguientes:

d (Angstrom)	2-teta (°)	Intensidad
15,27	5,78	muy fuerte
12,41	7,12	débil
8,52	10,37	débil
7,61	11,61	débil
6,79	13,03	muy débil
5,10	17,38	media

40 La temperatura a la cual se efectúa el nuevo amasado se mantiene generalmente entre -10 y 30°C, preferentemente entre 15 y 25°C, de modo más preferido a la temperatura ambiente. Se ha observado que una temperatura mas baja disminuía la cinética de conversión. Además, la relación en peso/volumen de la sal del enantiómero a la acetona está comprendida generalmente entre 1:7 y 1:20 (g/ml), por ejemplo en aproximadamente 1:10 (g/ml).

El principio de la segunda etapa de este procedimiento consiste en la conversión de dicho producto en la fase precursora del tetrahidrato, por adición de agua. Esta etapa se realiza generalmente a una temperatura comprendida entre -10 y 30°C, preferentemente entre 0 y 10°C. Además, la relación volúmica de agua a disolvente orgánico

(preferentemente acetona) empleado en la segunda etapa está comprendida generalmente entre 5:95 y 60:40 para una temperatura próxima a 10°C, incluso entre 3:97 y 70:30 para una temperatura próxima a 0°C.

Preparación y utilización del tetrahidrato

- 5 Se ha observado que la fase precursora obtenida según una de las formas de ejecución de la invención, anteriormente citadas, da origen de manera sorprendente, por simple filtración del medio que la contiene, a la sal de magnesio del enantiómero del omeprazol en forma de tetrahidrato.
- Esta etapa de filtración de la suspensión se puede realizar por medio de un filtro abierto, un filtro cerrado, un filtro de secado o una escurridora. Es preferible que se realice sobre vidrio fritado o por centrifugación. La etapa de filtración puede ir seguida eventualmente de un aclarado y un secado del producto o "torta" obtenida, en condiciones suaves.
- 10 El aclarado se puede efectuar con agua o con ayuda de un disolvente orgánico polar tal como acetona. La elección del disolvente influye sobre el rendimiento del procedimiento y la cristalinidad del producto obtenido. Esta última mejora en el caso en que se utilice acetona en detrimento del rendimiento, el cual es mejor en el caso en que se utilice agua. Como variante, es posible aclarar el tetrahidrato sucesivamente con agua, después con acetona o con una mezcla de agua/acetona. Particularmente, se ha puesto de manifiesto que un aclarado final con acetona permitía obtener ulteriormente el dihidrato A con una mayor pureza. El aclarado se puede efectuar por percolación de estos disolventes a través del tetrahidrato, o por amasado rápido del tetrahidrato en estos disolventes, seguido de una etapa final de filtración.
- 15 En cuanto a la etapa de secado, se realiza generalmente en condiciones suaves (temperatura de 20 a 25°C, presión atmosférica, bajo flujo de aire no seco) para evitar que se degrade el tetrahidrato, que constituye una fase meta estable.
- Sin embargo, el tetrahidrato obtenido no es inestable en las condiciones ambientales de temperatura, presión y humedad relativa. Se puede caracterizar por su difractograma de rayos X sobre polvo, como se indica a continuación en el Ejemplo 3.
- 20 Este compuesto se puede utilizar como medicamento, especialmente para la prevención o el tratamiento de úlceras gástricas y/o duodenales. Bajo esta óptica, puede ser llevado a cualquier tipo de composición sólida, por ejemplo en forma de cápsulas de gelatina, comprimidos, cápsulas blandas, gránulos o polvo para diluir extemporáneamente, para fabricar un medicamento adaptado a la administración por vía oral. Estas composiciones pueden comprender excipientes farmacéuticamente aceptables, que podrá elegir fácilmente el experto en la materia en función de la forma galénica considerada y, eventualmente uno o varios principios activos terapéuticos. La cantidad de tetrahidrato incluido en estas composiciones es función de la dosis cotidiana administrada, la cual puede variar igualmente, por ejemplo entre 5 y 300 mg, así como del número de tomas previstas cotidianamente.
- 25 Como variante, se puede utilizar para la preparación de la sal de magnesio de un enantiómero del omeprazol en forma de dihidrato A.
- 30 La presente invención se refiere por tanto igualmente a sus utilizaciones y, en particular, a un procedimiento de preparación de la sal de magnesio de un enantiómero del omeprazol en forma de dihidrato A, caracterizado porque comprende una etapa de deshidratación cuidadosa de los cristales de la sal de magnesio tetrahidratada de un enantiómero del omeprazol susceptible ser obtenido tal como se ha descrito anteriormente.
- Esta etapa de deshidratación cuidadosa puede comprender un secado:
- 40
- a una temperatura comprendida entre 40 y 65°C, bajo una presión de 1 bar o ventajosamente bajo vacío, eventualmente a 0% de humedad relativa, o
 - a una temperatura comprendida entre 20 y 40°C, por ejemplo a la temperatura ambiente (23°C), bajo vacío y/o bajo 0% de humedad relativa (por ejemplo bajo P₂O₅, o bajo corriente de nitrógeno seco).
- 45 Para obtener un producto más puro, según la invención se prefiere que el producto se seque bajo vacío (comprendido entre 1 y 100 milibares, preferentemente entre 20 y 80 milibares, mejor entre 40 y 60 milibares), a una temperatura comprendida entre 20 y 40°C (ventajosamente próxima a 30°C) durante un tiempo que va desde 10 horas a 3 días, eventualmente en presencia de un ligero caudal de nitrógeno.
- Otras ventajas y características de la invención surgirán de los ejemplos siguientes y en los cuales se hará referencias a las figuras anexionadas, en las cuales:
- 50
- la figura 1 muestra el difractograma de la sal de magnesio del esomeprazol, amorfa;
 - la figura 2 muestra el difractograma del tetrahidrato de la sal de magnesio del esomeprazol;

- la figura 3 muestra el TGA-DSC del tetrahidrato de la sal de magnesio del esomeprazol;
- la figura 4 muestra el difractograma de la fase precursora del tetrahidrato;
- la figura 5 ilustra el difractograma del dihidrato de forma A de la sal de magnesio del esomeprazol;
- a figura 6 ilustra el difractograma de la fase eflorescente que conduce a la fase precursora del tetrahidrato.

5

EJEMPLOS**Métodos analíticos utilizados****Determinación del exceso enantiomérico (% ee)**

Los excesos enantioméricos se determinan por cromatografía HPLC quiral con ayuda de una columna ChiralPAK AD (dimensiones 250 mm x 4,6 mm). Las condiciones experimentales son:

- 10
- Disolvente: 100% de etanol absoluto
 - Caudal: 1 ml.min⁻¹
 - Detector: $\lambda = 302 \text{ nm}$
 - Inyección: 20 μL
 - Concentración: aproximadamente 0,4 g.L⁻¹ en etanol.

15 **Análisis por difracción de los rayos X sobre polvo**

Los análisis de difracción de los rayos X sobre polvo (XRPD) se efectuaron con ayuda de un difractómetro Bruker D8 equipado con un detector Lynx Eye en las condiciones siguientes:

- Anticátodo de cobre, voltaje 40 kV, intensidad 40 mA
 - Temperatura ambiente
- 20
- Intervalo de mediciones: 3° a 30°
 - Incremento entre cada medición: 0,04°
 - Tiempo de medición por paso: 1,5 s.

Mediciones calorimétricas y termogravimétricas

- 25
- Los análisis de TGA-TSC se realizaron a partir de un TGA-DSC Netzsch STA 449C. Las mediciones se efectuaron en un crisol de aluminio, entre 0° y 200°C con una velocidad de calefacción de 2°C. min⁻¹ bajo un barrido de helio de 60 ml. min⁻¹.

Ejemplo 1: Preparación de la sal de magnesio del esomeprazol, amorfa

- 30
- La sal de potasio del esomeprazol solvato de etanol, obtenida según el procedimiento descrito en la solicitud WO 2009/027614, se disuelve (10 g) en agua (40 ml). A la solución precedente se añade gota a gota, bajo agitación, una solución acuosa de acetato de magnesio (10 ml, 37 g.L⁻¹ de Mg²⁺). El precipitado blanco obtenido se guarda bajo agitación durante 30 minutos, después se filtra sobre una frita n° 3. El precipitado blanco así recuperado se amasa nuevamente en 40 mL de agua durante 30 minutos, se filtra sobre una frita n°3, después se seca. Este precipitado blanco es una sal de magnesio de esomeprazol, amorfa.

El difractograma (DRXP) de este compuesto se presenta en la figura 1.

35 **Ejemplo 2: Preparación de la sal de magnesio del (S) omeprazol, amorfa**

- 40
- La sal de potasio del (S) omeprazol solvato de etanol, obtenida según el procedimiento descrito en la solicitud WO 2009/027614, se disuelve (10 g) en agua (40 ml). A la solución precedente se añade gota a gota, bajo agitación, una solución acuosa de acetato de magnesio (20 ml, 19 g.L⁻¹ de Mg²⁺). El precipitado blanco obtenido se guarda bajo agitación durante 20 minutos, después se filtra sobre una frita n° 3, después se seca. Este precipitado blanco es una sal de magnesio del (S) omeprazol, amorfa.

Ejemplo 3: Preparación de la sal de magnesio del (S) omeprazol tetrahidrato (vía 1)

La sal de magnesio del (S) omeprazol, amorfa, preparada en el ejemplo 1 se amasa nuevamente en una mezcla de acetona (45 ml) / agua /15 ml). La suspensión se guarda bajo agitación durante dos horas, se filtra y después se

seca (a temperatura y presión ambiente). El sólido blanco obtenido es el tetrahidrato de la sal de magnesio del (S) omeprazol. Este compuesto se obtuvo con un rendimiento de 62%.

El difractograma (DRXP) de este compuesto se muestra en la figura 2 y su TGA-DSC se ilustra en la Figura 3.

- 5 La tabla I siguiente muestra la posición y la intensidad relativa de los picos característicos del tetrahidrato de la sal de magnesio del esomeprazol enantioméricamente puro (es decir que presenta una pureza e.e. > 99%).

Tabla I

Sal de magnesio del esomeprazol tetrahidrato		
Ángulo 2-teta (2θ)	d (Angstrom)	Intensidad I/I ₀ %
5,37	16,46	100
7,36	11,00	11,4
8,76	10,09	26,6
10,63	8,31	6,6
12,26	7,21	7,1
16,21	5,46	10,4
17,61	5,03	6,9
18,28	4,848	13
18,50	4,791	21,9

Ejemplo 4: Preparación del tetrahidrato de la sal de magnesio del (S) omeprazol (vía 1)

- 10 El sólido blanco obtenido en el Ejemplo 2 se vuelve a amasar sucesivamente en 120 ml de una mezcla de acetona / agua (75/25% V/V) durante 2 horas, después en 60 mL de una mezcla de acetona/agua 85:15 V/V durante 1 hora. Después de la filtración y el secado, el tetrahidrato de la sal de magnesio del (S) omeprazol se recupera con un rendimiento de 55%.

Ejemplo 5: Preparación del tetrahidrato de la sal de magnesio del (S) omeprazol (vía 1)

- 15 El sólido blanco obtenido en el Ejemplo 2 se vuelve a amasar sucesivamente en 120 ml de una mezcla de acetona / agua (75/25% V/V) durante 2 horas, después en 60 ml de una mezcla de acetona / agua (85/15% V/V) durante 1 hora. Después de la filtración y el secado, el tetrahidrato de la sal de magnesio del (S) omeprazol se recupera con un rendimiento de 52%.

Ejemplo 6: Preparación del tetrahidrato de la sal de magnesio del (S) omeprazol (vía 1)

- 20 Este ejemplo ilustra un modo de preparación que no comprende la etapa de secado del producto intermedio amorfo formado.

- 25 20 g de sal de potasio del esomeprazol solvato de etanol, obtenido según el procedimiento descrito en la solicitud WO 2009/027614, se disolvieron en 80 ml de agua a la temperatura ambiente. A esta solución se añadieron 4,96 g de acetato de magnesio tetrahidrato en 10 ml de agua desmineralizada, bajo agitación, después 30 ml de agua complementarios. Después de algunos minutos de agitación, el medio se escurrió sobre una frita. La torta obtenida se volvió a amasar en una mezcla de acetona/agua que contiene 55 ml de acetona y 5 ml de agua, o bien en una mezcla de 50/50% en volumen, teniendo en cuenta la cantidad de agua incluida en la torta (40 ml). La agitación se continuó durante 1 hora, después de lo cual se puso de manifiesto en la suspensión la fase precursora del tetrahidrato. Ésta fue caracterizada por DRX. Su difractograma se muestra en la figura 4 anexa.

- 30 Después, la torta se filtró sobre una frita y se lavó con 20 ml de agua. Así se aisló el tetrahidrato de la sal de magnesio del (S) omeprazol.

Ejemplo 7: Preparación del tetrahidrato de la sal de magnesio del (S) omeprazol (vía 2)

5 312,5 g de sal de potasio del esomeprazol solvato de etanol, obtenido según el procedimiento descrito en la solicitud WO 2009/027614, se disolvieron en 625 ml de agua, después se añadieron 1250 ml de acetona. El medio se agitó y refrigeró entonces a 10°C y se introdujeron 71,85 g de acetato de magnesio tetrahidrato en 625 ml de agua desmineralizada, en un espacio de tiempo de tres horas. Después de una noche en agitación a 10°C se puso de manifiesto la presencia de la fase precursora en el medio.

Ésta se escurrió después sobre una frita y luego se lavó por dos lavados con agua desmineralizada (2 x 625 ml) seguidos por dos lavados con acetona (2 x 625 ml). El producto aislado y secado correspondía a la sal de magnesio del esomeprazol tetrahidrato.

Ejemplo 8: Preparación del tetrahidrato de la sal de magnesio del (S) omeprazol (vía 3)

10 1 g de sal de magnesio trihidratada se amasó nuevamente durante una noche en 10 mL de acetona a la temperatura ambiente. La suspensión se refrigeró a continuación a 10°C y después se añadieron 10 mL de agua. Al cabo de 3 horas de agitación a 10°C el medio se filtró sobre una frita y se aclaró con 20 mL de acetona. El producto, correspondiente a la sal de magnesio tetrahidrato se aisló con un rendimiento de 77%.

Ejemplo 9: Preparación del tetrahidrato de la sal de magnesio del (S) omeprazol (vía 3)

15 1 g de sal de magnesio trihidratada se amasó nuevamente durante una noche en 10 mL de acetona a la temperatura ambiente. La suspensión se refrigeró a continuación a 10°C y después se añadieron 0,8 mL de agua. Al cabo de 3 horas de agitación a 10°C el medio se filtró sobre una frita y se aclaró con 20 mL de acetona. El producto, correspondiente a la sal de magnesio tetrahidrato se aisló con un rendimiento de 84%.

Ejemplo (comparativo) 10:

20 Sal de potasio del esomeprazol se disuelve (7 g) en agua con un exceso de potasio (0,8 g o sea 0,2 g equivalentes molares). Se añade cloruro de magnesio en exceso (22,8 g o sea aproximadamente 5 equivalentes molares), previamente disueltos en una solución de agua/acetona (50 ml/100 ml). Esta solución se vierte gota a gota bajo agitación. El sólido se recupera por filtración en Büchner, después se aclara abundantemente con agua destilada.

25 Este sólido no corresponde al tetrahidrato de la sal de magnesio del (S) omeprazol. Es probable que se trate del trihidrato correspondiente, el cual es más estable.

Ejemplo 11: Preparación de la sal de magnesio del (S) omeprazol dihidrato en forma A

El tetrahidrato obtenido en el ejemplo 2 se seca a 0% de humedad relativa, a 40°C. El sólido recuperado es el (S) omeprazol dihidrato en forma A con un rendimiento superior a 99%.

El difractograma de rayos X sobre polvo (DRXP) de esta fase se muestra en la figura 5

30 La tabla II siguiente muestra además la posición y la intensidad relativa de los picos característicos del dihidrato en forma A de la sal de magnesio del esomeprazol enantioméricamente puro (es decir que presenta una pureza e.e. > 99%).

Tabla II

Sal de magnesio del esomeprazol dihidrato en forma A		
Ángulo 2-teta (2θ)	d (Angstrom)	Intensidad I/I ₀ %
5,52	16,0	95,3
13,31	6,65	52,9
13,92	6,36	38,4
14,26	6,21	85,6
15,08	5,872	46,7
16,53	5,359	46,4
16,85	5,258	35,8

18,69	4,744	100
19,38	4,577	61,8
20,37	4,357	42
21,06	4,214	63,7
21,73	4,086	41,4
23,33	3,810	29,6
27,85	3,201	33,9
28,25	3,157	34,3
29,13	3,063	33,6

Ejemplo 12: Preparación de la sal de magnesio del (S) omeprazol dihidrato en forma A

El tetrahidrato obtenido en el ejemplo 2 se seca a 60°C (preferentemente a 0% de humedad relativa). El sólido recuperado es el (S) omeprazol dihidrato en forma A con un rendimiento superior a 99%.

5 **Ejemplo 13: Preparación de la sal de magnesio del (S) omeprazol dihidrato en forma A**

El tetrahidrato obtenido en el ejemplo 2 se seca bajo 0% de humedad relativa, a 20°C y bajo una presión de 100 mbar. El sólido recuperado es el (S) omeprazol dihidrato en forma A con un rendimiento superior a 99%.

Ejemplo 14: Preparación de la sal de magnesio del (S) omeprazol dihidrato forma A

10 El producto obtenido en el ejemplo 7 se seca bajo vacío a 30°C y bajo barrido de nitrógeno. se obtiene el dihidrato A con un rendimiento de 80,9% en relación a la sal alcalina del enantiómero del omeprazol utilizado en el ejemplo 7.

Ejemplo (comparativo) 15:

15 La sal de magnesio del (S) omeprazol, amorfa (0,5 g), preparada en el ejemplo 1, se amasa nuevamente en acetona (10 mL) durante 2 horas, se filtra y después se seca (a temperatura y presión ambiente). El sólido blanco obtenido es un dihidrato en forma B de la sal de magnesio del (S) omeprazol, como lo indica el difractograma (DRXP) de esta fase.

REIVINDICACIONES

1. Fase precursora de la sal de magnesio tetrahidratada de un enantiómero del omeprazol, caracterizada porque su difractograma a los rayos X presenta los picos característicos siguientes:

d (Angstrom)	2-teta (°)	Intensidad relativa (%)
19,80	4,45	muy fuerte
12,17	7,25	débil
10,78	8,19	media
9,26	9,53	débil
7,28	12,14	débil
6,79	13,03	débil
5,22	16,95	débil
5,01	17,67	media
4,821	18,38	débil
4,009	22,15	débil

- 5 2. Procedimiento para la preparación de la fase precursora según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende el nuevo amasado de una sal de magnesio de dicho enantiómero en forma amorfa, en una mezcla de disolvente / agua, eligiéndose dicho disolvente entre los disolventes orgánicos no alcohólicos miscibles con agua, y estando comprendida la relación volúmica de disolvente a agua entre 95:5 y 30:70.
- 10 3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la sal de magnesio de dicho enantiómero en forma amorfa es susceptible de ser obtenida según un procedimiento que comprende las etapas siguientes:
- a) la reacción de una sal alcalina eventualmente solvatada de dicho enantiómero con una solución acuosa de sal de magnesio desprovista de disolvente orgánico, para obtener un precipitado,
 - b) la filtración de dicho precipitado,
 - c) eventualmente, el nuevo amasado en agua del residuo procedente de la etapa (b), seguido de una filtración,
 - d) eventualmente, el secado de la suspensión obtenida.
- 15 4. Procedimiento para la preparación de la fase precursora según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende:
- la disolución de una sal alcalina, eventualmente solvatada de dicho enantiómero del omeprazol, en una mezcla de disolvente / agua, eligiéndose dicho disolvente entre los disolventes orgánicos no alcohólicos miscibles con agua, y estando comprendida la relación volúmica de disolvente a agua entre 90:10 y 50:50, y
 - la mezcladura de dicha solución con una solución acuosa de sal de magnesio desprovista de disolvente orgánico, para formar una suspensión.
- 20 5. Procedimiento para la preparación de la fase precursora según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende:
- el nuevo amasado en al menos un disolvente orgánico no alcohólico miscible con agua, con la exclusión de cualquier otro disolvente, de una sal de magnesio del enantiómero del omeprazol, amorfa o cristalina, eventualmente hidratada o solvatada,
 - la adición de agua al producto así obtenido.
- 25 6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, caracterizado porque el disolvente orgánico se elige entre: las cetonas tales como la acetona y la metiletacetona; el acetonitrilo; el THF; y sus mezclas, preferentemente acetona.
- 30

7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3 y 4, caracterizado porque la sal de dicho enantiómero es la sal de potasio del (S) omeprazol, eventualmente solvatado en etanol o etilenglicol, preferentemente la sal de potasio del (S) omeprazol solvatado en etanol.
- 5 8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3 y 4, caracterizado porque la sal de magnesio se elige entre el acetato, el sulfato, el bromuro o el cloruro de magnesio.
9. Procedimiento para la preparación de una sal de magnesio tetrahidratada de un enantiómero del omeprazol, que comprende la filtración, después el secado, de una suspensión que contiene la fase precursora según la reivindicación 1.
- 10 10. Cristales de sal de magnesio tetrahidrata de un enantiómero del omeprazol, obtenidos según el procedimiento según la reivindicación 9.
11. Cristales según la reivindicación 10 para una utilización como medicamento, especialmente en la prevención o el tratamiento de úlceras gástricas y/o duodenales.
12. Utilización de los cristales según la reivindicación 10 para la preparación de la sal de magnesio de un enantiómero del omeprazol en forma de dihidrato A.
- 15 13. Procedimiento de preparación de la sal de magnesio de un enantiómero del omeprazol en forma de dihidrato A, caracterizado porque comprende una etapa de deshidratación cuidadosa de los cristales de la sal de magnesio tetrahidratada de un enantiómero del omeprazol según la reivindicación 10.
14. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque la deshidratación cuidadosa comprende un secado:
- 20 - a una temperatura comprendida entre 40 y 65°C, bajo una presión de 1 bar o ventajosamente bajo vacío, eventualmente a 0% de humedad relativa, o
- a una temperatura comprendida entre 20 y 40°C, por ejemplo a la temperatura ambiente, bajo vacío y/o a 0% de humedad relativa.

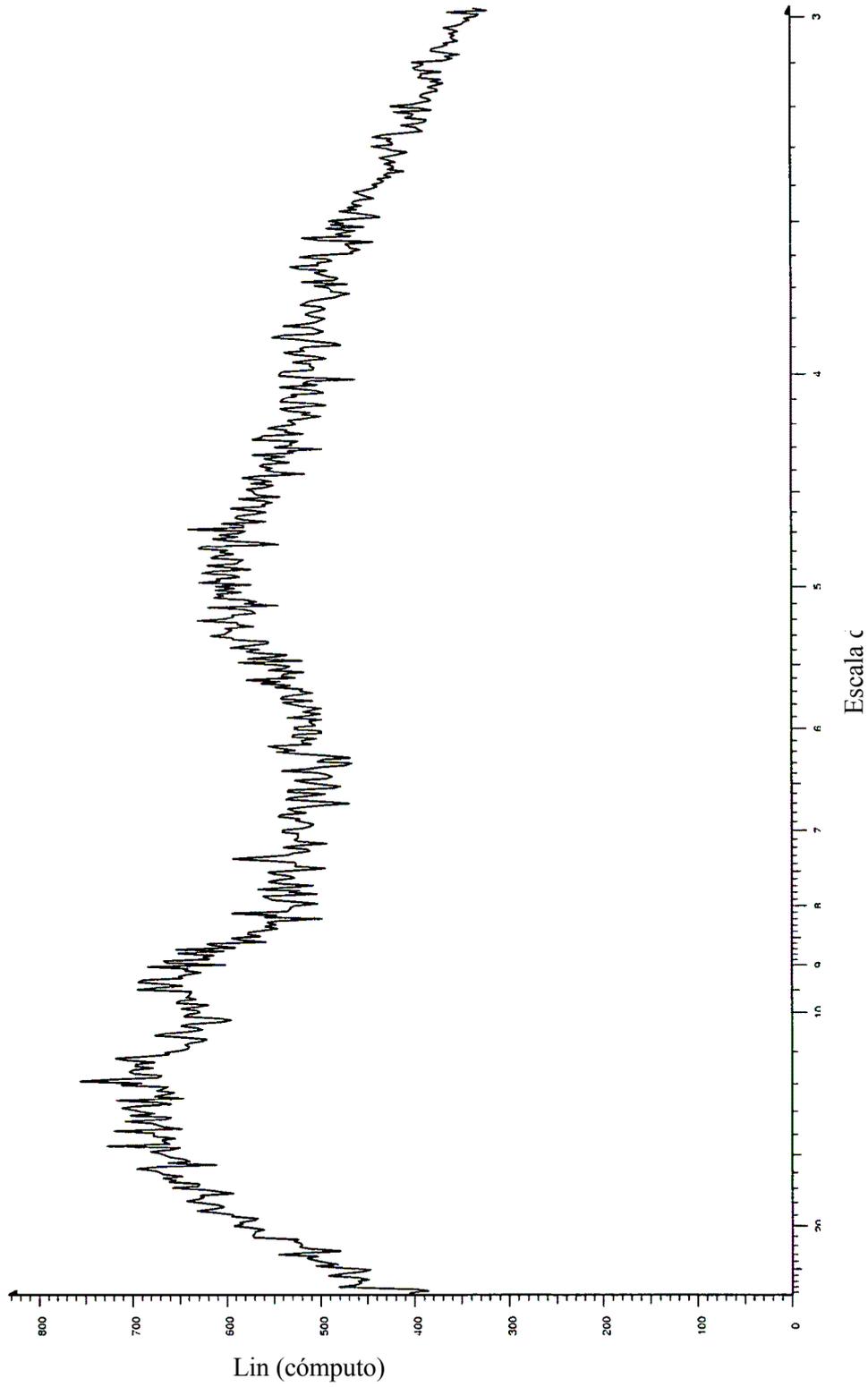


Figura 1: Difractograma de la sal de magnesio del (S) omeprazol amorfa

Sal de magnesio tetrahidrato

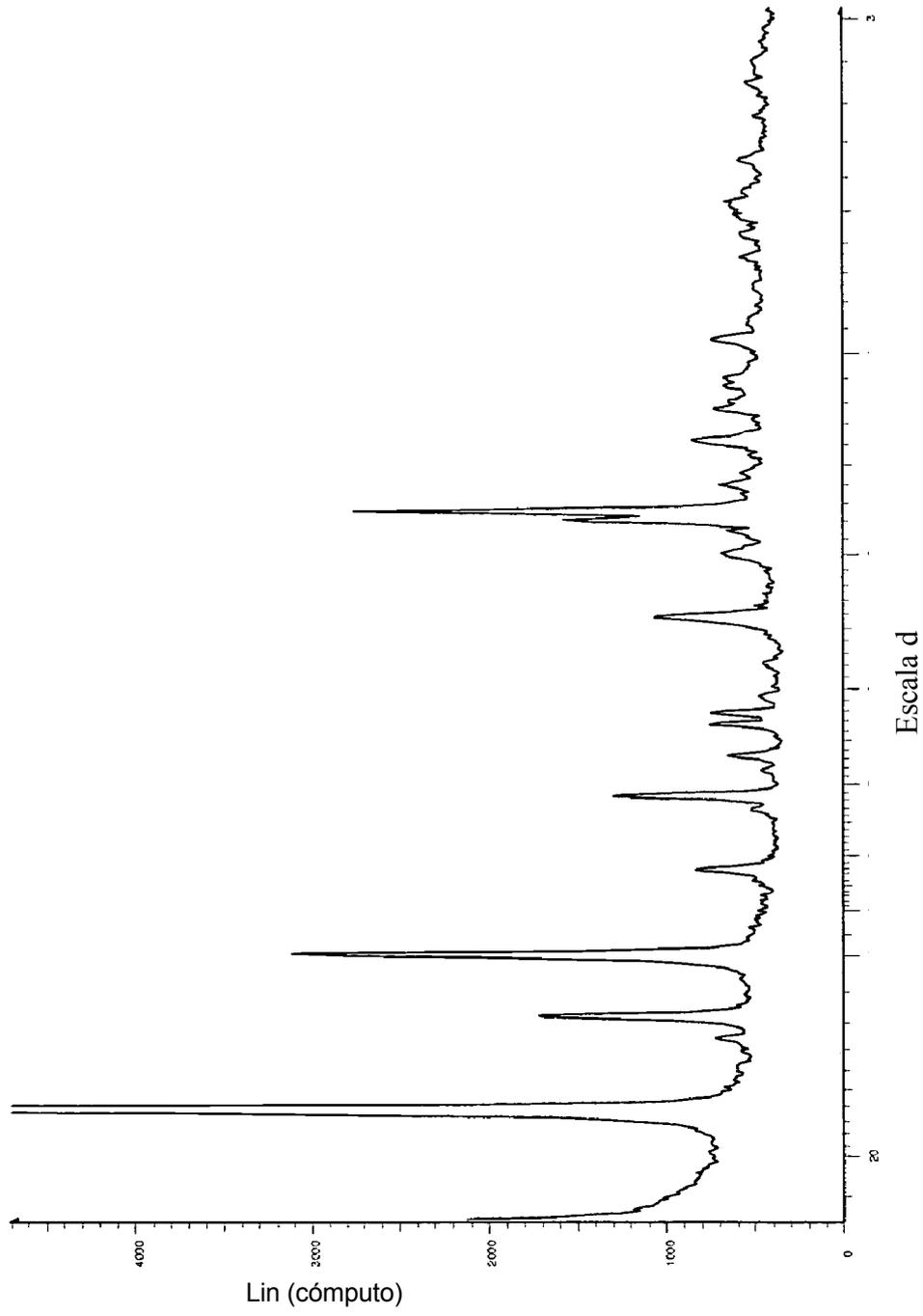
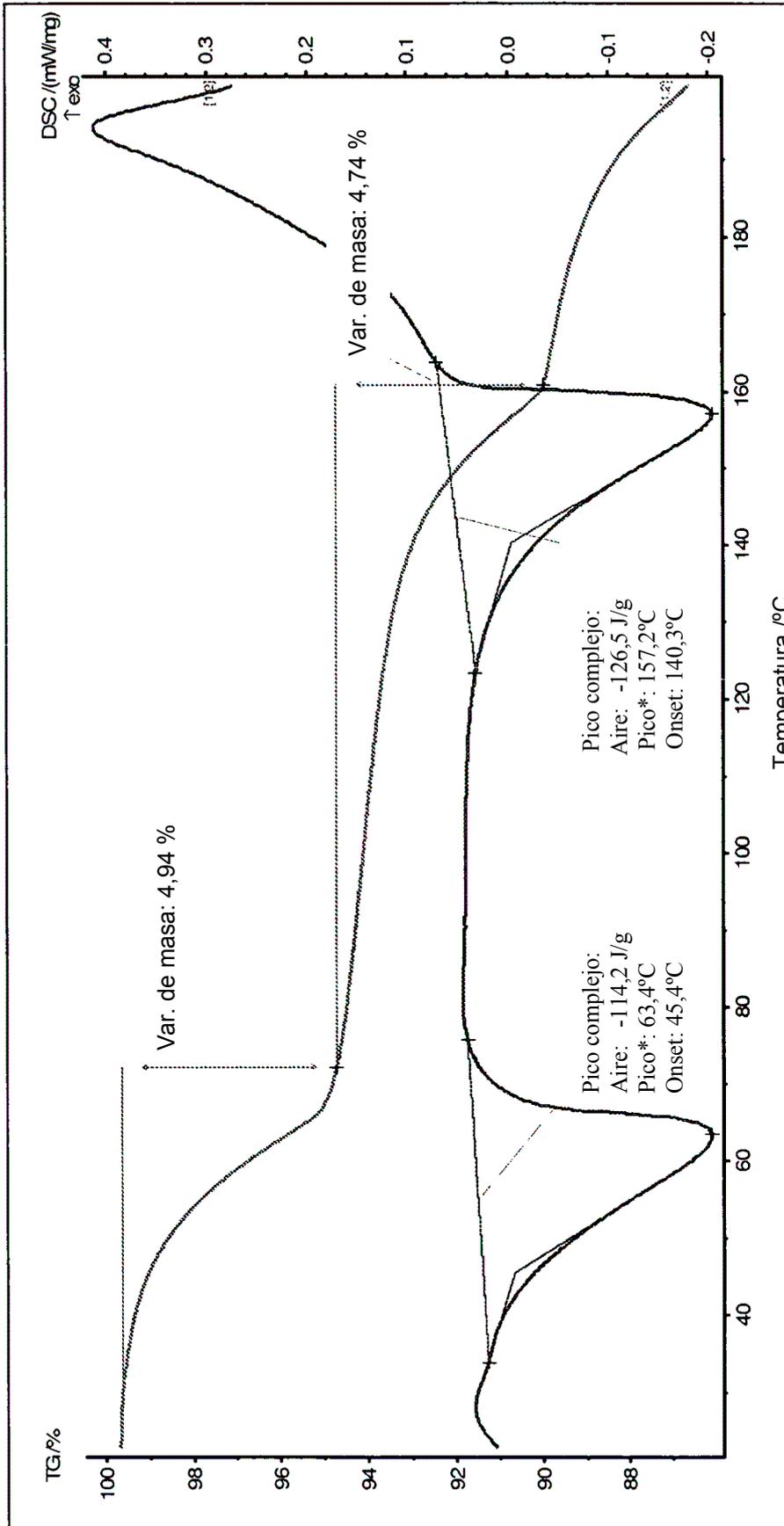


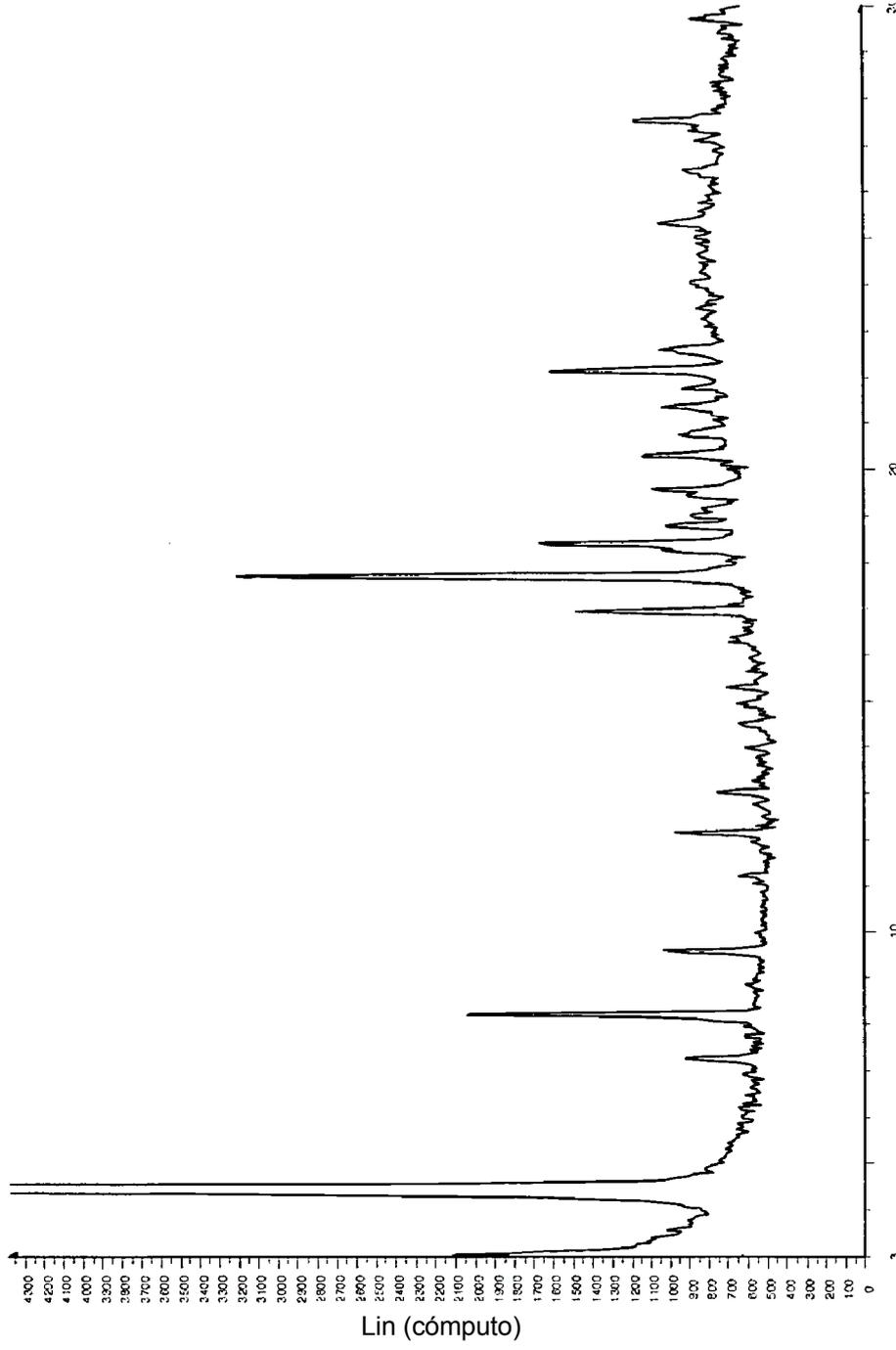
FIGURA 2



TGA-DSC de la sal de magnesio del (S) omeprazol tetrahidrato

FIGURA 3

“fase precursora del tetrahidrato”



Escala 2-teta

Figura 4

Sal de magnesio dihidrato A

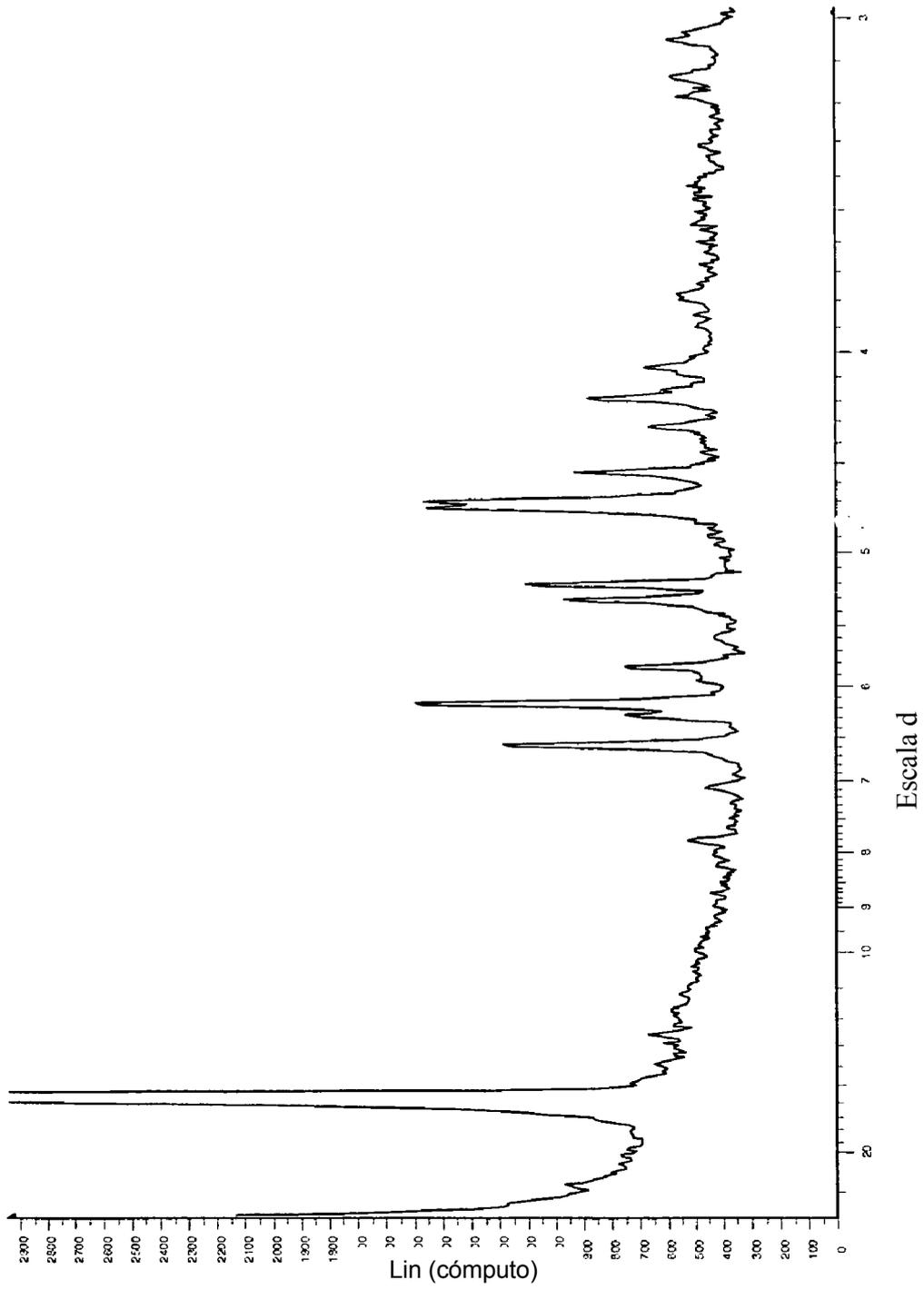


FIGURA 5

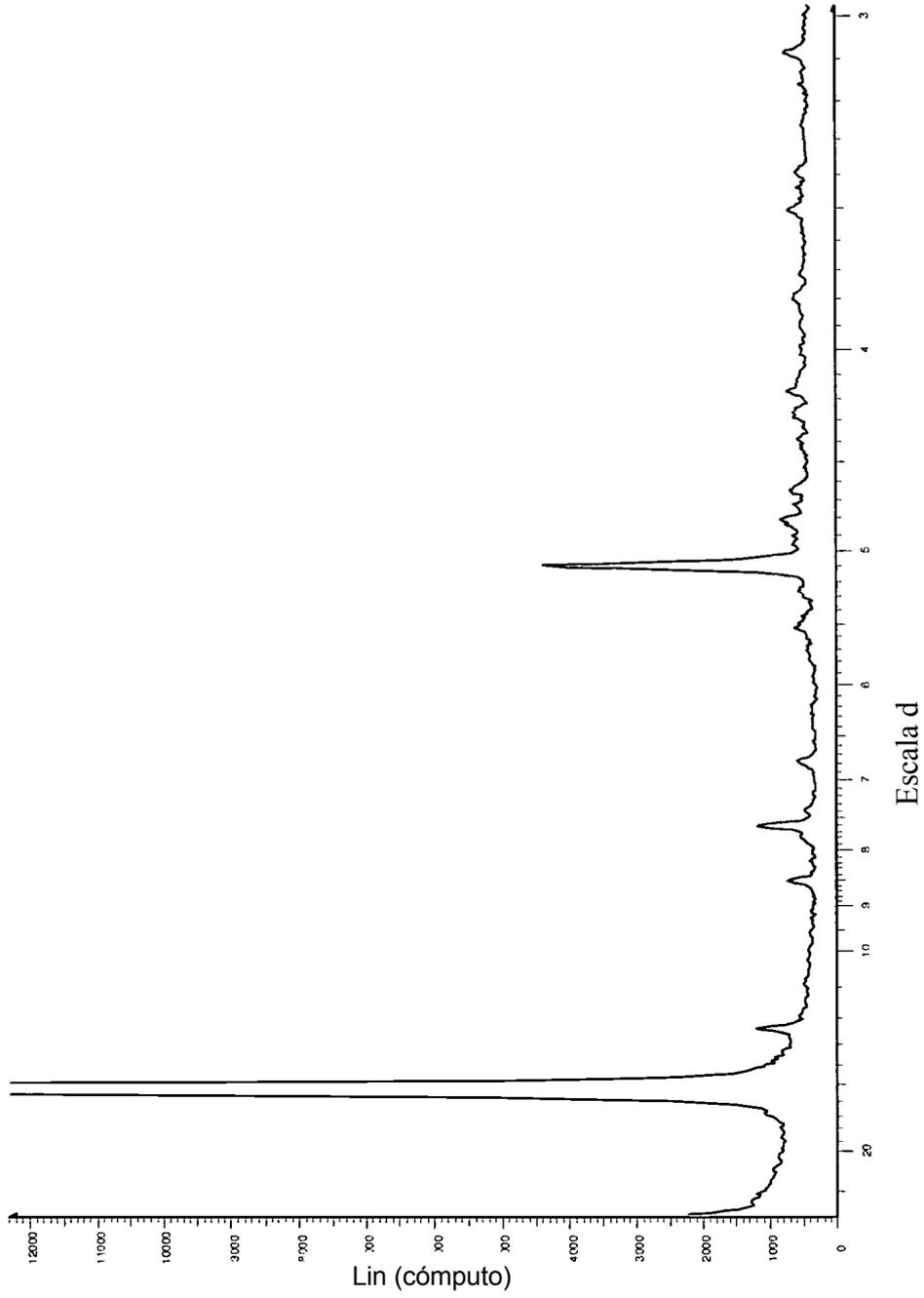


FIGURA 6