

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 992**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2008 E 08701361 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2012 EP 2114918**

54 Título: **Proceso para la eliminación del disolvente de las sales de omeprazol**

30 Prioridad:

18.01.2007 EP 07100738

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

01.03.2013

73 Titular/es:

**LEK PHARMACEUTICALS D.D. (100.0%)
VEROVSKOVA 57
1526 LJUBLJANA, SI**

72 Inventor/es:

**MANDIC, DEJAN y
TOPLAK CASAR, RENATA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 396 992 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

Proceso para la eliminación del disolvente de las sales de omeprazol

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere en general al campo de las composiciones farmacéuticas y en particular a la preparación de una sal de omeprazol, en particular una sal de magnesio de omeprazol, que se puede usar en una composición farmacéutica.

Antecedentes de la invención

El compuesto conocido bajo el nombre genérico de omeprazol, se divulga en el documento EP 0 005 129.

10 El omeprazol es útil para inhibir la secreción de ácido gástrico y tiene actividad protectora de la mucosa gástrica en mamíferos y en el hombre. El omeprazol puede utilizarse para la prevención y el tratamiento de trastornos relacionados con el ácido gástrico y enfermedades inflamatorias gastrointestinales en los mamíferos y en el hombre, incluyendo, por ejemplo gastritis, úlcera gástrica y úlcera duodenal.

15 El S-omeprazol magnésico, el nombre genérico de bis (5-metoxi-2-[(S)-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfonil]-1H-benzimidazol) magnesio, es un conocido inhibidor gástrico de la bomba de protones y ha estado disponible en el comercio por parte de la compañía AstraZeneca bajo el nombre comercial NEXIUM desde 2001.

Ciertas sales de omeprazol se divulgan en el documento EP 0 124 495. La patente canadiense 2166794 divulgó una forma de omeprazol magnésico dihidratado, que tiene un mayor grado de cristalinidad. Esta forma tiene un contenido de metanol de menos de 0,1%.

20 La solicitud de patente canadiense No. 2254572 divulga un proceso para la producción de omeprazol magnésico cristalino dihidratado.

El documento WO 97/41114 describe un procedimiento para la preparación de omeprazol magnésico y S-omeprazol magnésico con un bajo contenido de impurezas inorgánicas.

25 El documento EP 1 230 237 describe un procedimiento para la eliminación de disolventes residuales en el omeprazol magnésico y el documento EP 1 375 497 un procedimiento para la eliminación de disolventes residuales en el S-omeprazol magnésico mediante evaporación instantánea, pero los productos tienen una cristalinidad baja irrepetible entre el estado amorfo y un grado de cristalinidad de alrededor del 25% y aún contiene diversas cantidades de disolventes residuales.

30 Se preparó un enantiómero de omeprazol mediante la separación de mezclas de diastereoisoméricas de derivados de omeprazol con una conversión adicional hasta un enantiómero aislado como una sustancia almibarada en el documento WO 92/08716.

35 Se hizo un procedimiento más conveniente para la preparación del isómero particular por medio de oxidación quiral de un sulfuro de partida por parte del peróxido de cumeno en presencia de un catalizador de titanio, tartrato de dietilo y una base. El proceso se divulga en el documento WO 96/02535. La enantioselectividad de la transformación anterior era alta, pero todavía existía la necesidad de remover el enantiómeros R y los productos de sobreoxidación tales como las sulfonas.

El documento WO 97/02261 describe un método de enriquecimiento adicional del enantiómero S de omeprazol a partir de mezclas ya parcialmente enriquecida por medio de precipitación del racemato en disolventes seleccionados.

40 El documento WO 96/17077 describe enantiorresolución enzimática de omeprazol y un procedimiento de HPLC analítica para la determinación del enantiómero.

El documento WO 03/008406 describe un procedimiento para la eliminación de los productos de sobreoxidación del enantiómero S de omeprazol por medio de la extracción del enantiómero S de omeprazol con una solución acuosa que tiene valores seleccionados de pH.

El documento WO 94/27988 describe una forma sólida del S-omeprazol magnésico.

45 El documento WO 95/01977 describe omeprazol magnésico sólido con un grado de cristalinidad superior al 70%.

El documento WO 98/54171 describe una sal de magnesio de S-omeprazol trihidratado caracterizado por ser altamente cristalino y estable. El documento divulga también formas polimórficas (A y B) de la sal de magnesio dihidratada del S-omeprazol y procesos para su preparación utilizando la sal de potasio del S-omeprazol como un compuesto intermedio.

El documento WO 04/020436 divulga una sal amorfa de magnesio de S-omeprazol en una forma hidratada.

El documento WO 04/046134 describe una sal de magnesio cristalina trihidratada de S-omeprazol forma II en la que se utiliza el término trihidratada para definir un material cristalino en el que moléculas de agua están enlazadas en la red cristalina.

5 El documento WO 03/051867 describe la separación de los enantiómeros de omeprazol mediante el uso de cromatografía de lecho móvil simulado. La separación requiere del uso de procedimientos tecnológicamente exigentes de cromatografía en columna quirál para permitir la enantiorresolución de 2-piridinilmetilsulfonil-1H-benzimidazoles.

10 En vista de lo anterior, el objetivo de la presente invención era producir una sal de omeprazol o su enantiómero S que tiene niveles aceptablemente bajos de disolvente orgánico y puede ser producido por medio de un proceso simple.

Resumen de la invención

En general, la presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de una sal de omeprazol, en particular una sal de magnesio de omeprazol.

15 En un aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la eliminación de un disolvente orgánico de una sal de omeprazol, que comprende la etapa de

(I) tratar una sal de omeprazol que contiene al menos un disolvente orgánico con un gas que contiene vapor de agua.

Preferiblemente, la sal de omeprazol es una sal magnésica de omeprazol.

20 De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un proceso para la eliminación de un disolvente orgánico de una sal de magnesio de omeprazol como se describe más arriba, en el que la sal de magnesio de omeprazol que contiene al menos un disolvente orgánico se obtiene mediante un proceso que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar omeprazol con una fuente de magnesio en una solución de un disolvente orgánico,

25 (b) remover parcialmente dicho disolvente orgánico,

(c) aislar una sal de magnesio de omeprazol que contiene hasta 5% en peso de dicho disolvente orgánico.

La etapa (b) puede ser opcional para ciertas realizaciones.

30 La presente invención también proporciona un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de omeprazol, en particular una sal de magnesio de omeprazol, como se describe más arriba, en el que el disolvente orgánico es un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono o acetona, preferiblemente metanol. La fuente de magnesio es preferiblemente un alcoholato de magnesio de un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono.

35 La presente invención también proporciona un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de omeprazol, en particular una sal de magnesio de omeprazol como se describe más arriba, en el que la sal de omeprazol, en particular la sal de magnesio de omeprazol, contiene más de 95% de la correspondiente sal de omeprazol y menos de 5% de omeprazol. La sal de omeprazol, en particular la sal de magnesio de omeprazol, preferiblemente es una sal sólida de omeprazol, en particular una sal de magnesio sólida de omeprazol. En particular, la sal sólida de omeprazol es cristalina o amorfa. También puede estar en forma hidratada, en particular, dihidratada o trihidratada. En particular, el omeprazol es el S-omeprazol.

40 De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de omeprazol como se describe más arriba, en el que el gas que contiene vapor de agua es aire o nitrógeno que contiene vapor de agua, preferiblemente aire o nitrógeno saturado con agua. La etapa (i) se realiza preferiblemente a temperatura ambiente.

45 La presente invención proporciona además un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de omeprazol como se describe más arriba, donde la etapa (i) comprende soplar un gas que contiene vapor de agua a través de la sal de omeprazol que contiene al menos un disolvente orgánico. Preferiblemente, el gas es una corriente de gas.

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un proceso para mejorar el grado de cristalinidad de una sal sólida de omeprazol por medio de

50 (i) el tratamiento de una sal de omeprazol que contiene al menos un disolvente orgánico con un gas que contiene vapor de agua.

Preferiblemente, el grado de cristalinidad se mejora desde por debajo de 25% hasta aproximadamente 50% o más, más preferiblemente, el grado de cristalinidad se mejora desde por debajo de 30 a 50% hasta aproximadamente 60 a 75%.

- 5 Además, la presente invención proporciona el uso de un gas que contiene vapor de agua para la eliminación de un disolvente orgánico de una sal de omeprazol, en particular de una sal de magnesio de omeprazol.

El término aproximadamente en esta memoria descriptiva, si no se define explícitamente lo contrario, se entiende que está dentro de $\pm 10\%$ del valor indicado o, cuando se expresa en % de pureza o ee dentro de 10% en relación con (100 - valores indicados) y pueden, en la realización más estricta, ser omitidos.

Descripción de la invención

- 10 La presente invención se refiere en general al campo de las composiciones farmacéuticas y en particular a la preparación de una sal de omeprazol, en particular una sal de magnesio de omeprazol, que se puede usar en una composición farmacéutica. El término omeprazol puede abarcar cada enantiómero específico en el contexto de la presente invención.

- 15 La presente invención proporciona un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de omeprazol, que comprende la etapa de

(i) tratar una sal de omeprazol que contiene al menos un disolvente orgánico con un gas que contiene vapor de agua.

- 20 Una sal de omeprazol puede ser cualquier sal farmacéuticamente aceptable de omeprazol en el contexto de la presente invención. Las sales adecuadas son cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de omeprazol conocidas por la persona ordinariamente capacitada en la técnica, por ejemplo, una sal de magnesio, de calcio, de sodio, de potasio o similares. Preferiblemente, la sal de omeprazol es una sal de magnesio de omeprazol.

Por lo tanto, la presente invención de acuerdo con otra realización proporciona un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de magnesio de omeprazol, que comprende la etapa de

- 25 (i) tratar una sal de magnesio de omeprazol que contiene al menos un disolvente orgánico con un gas que contiene vapor de agua.

El término "tratamiento" en el contexto de la presente invención se entiende como la puesta en contacto, en particular soplando a través. La etapa (i) también se conoce como "secado" en el contexto de la presente invención. Una "sal de magnesio de omeprazol" también se conoce como "omeprazol magnésico" u "omeprazol de magnesio" en el contexto de la presente invención.

- 30 En lo sucesivo, cuando se hace referencia específica a una sal de magnesio de omeprazol, se puede aplicar también esta divulgación a otras sales de omeprazol. Aún cuando la divulgación de la presente invención se centra en sales de omeprazol, el proceso de la presente invención se puede aplicar para la eliminación de un disolvente orgánico del omeprazol como tal en la misma forma que se divulga. La persona capacitada en la técnica ajustará el proceso de acuerdo con la presente invención cuando sea necesario para esa aplicación.

- 35 El proceso de la presente invención sorprendentemente permite reducir la cantidad de disolvente orgánico en una sal de omeprazol, en particular una sal de magnesio de omeprazol. Se ha encontrado que la cantidad de disolvente que puede permanecer en una sal de omeprazol, en particular una sal de magnesio de omeprazol, se puede reducir significativamente mediante el tratamiento de la sal de omeprazol, en particular la sal de magnesio de omeprazol, que contiene al menos un disolvente orgánico con un gas que contiene vapor de agua.

- 40 El grado de cristalinidad (por ejemplo amorfa o cristalina) permanece sustancialmente sin cambios si una sal, en particular una sal de magnesio de un enantiómero de omeprazol se somete a la etapa de tratamiento anteriormente descrita que comprende (i), mientras que el grado de cristalinidad se mejora si un racemato de omeprazol se somete al tratamiento anteriormente descrito de acuerdo con la presente invención. Por lo tanto, el tratamiento de una sal amorfa, en particular una sal de magnesio de un racemato de omeprazol produce un dihidrato cristalino.

- 45 El proceso de la invención se puede combinar fácilmente con procesos conocidos para preparar una sal de omeprazol, en particular una sal de magnesio de omeprazol, que puede contener una cantidad inadecuadamente alta de un disolvente orgánico para ciertas aplicaciones. Al contrario de los procedimientos de la técnica anterior de eliminación de los disolventes de las sales de omeprazol, este proceso es sorprendentemente aplicable en sales racémicas de omeprazol, en particular sales de magnesio de omeprazol racémicas, así como en las sales de S-omeprazol, en particular S-omeprazol magnesio, y es eficiente si dichos productos están en estado amorfo o en estado altamente cristalino dependiendo de las condiciones de preparación.

- 50 De acuerdo con la presente invención, la sal de omeprazol, en particular la sal de magnesio de omeprazol, puede contener hasta un 10% en peso de un disolvente orgánico, en particular hasta un 5% en peso, preferentemente

hasta un 3% en peso o hasta un 2% en peso, en cada caso con base en la cantidad de la sal de omeprazol.

5 La sal de omeprazol se puede preparar de acuerdo con cualquier proceso adecuado conocido, en particular mediante la reacción del omeprazol con un compuesto adecuado, tal como hidróxidos, sales inorgánicas u orgánicas. En particular, la sal de magnesio de omeprazol se puede preparar de acuerdo con cualquier proceso adecuado conocido, en particular mediante la reacción del omeprazol con una fuente adecuada de magnesio.

Por lo tanto, de acuerdo con una realización, la presente invención proporciona un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de magnesio de omeprazol como se describe más arriba, en el que la sal de magnesio de omeprazol que contiene al menos un disolvente orgánico se obtiene mediante un proceso que comprende las etapas de:

- 10 (a) hacer reaccionar omeprazol con una fuente de magnesio en una solución de un disolvente orgánico,
 (b) remover parcialmente dicho disolvente orgánico,
 (c) aislar una sal de magnesio de omeprazol que contiene hasta un 5% en peso de dicho disolvente orgánico.

15 Las etapas (a), (b) y (c) se puede realizar de acuerdo con los procedimientos generales conocidos por la persona ordinariamente capacitada en la técnica. La etapa (b) puede comprender por ejemplo una evaporación y puede en ciertas realizaciones ser opcional. La etapa (c) puede comprender por ejemplo una filtración.

Por lo tanto, de acuerdo con una realización, la presente invención proporciona un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de magnesio de omeprazol como se describe más arriba, en el que la sal de magnesio de omeprazol que contiene al menos un disolvente orgánico se obtiene mediante un proceso que comprende las etapas de:

- 20 (a) hacer reaccionar omeprazol con una fuente de magnesio en una solución de un disolvente orgánico,
 (b) opcionalmente remover dicho disolvente orgánico,
 (c) aislar una sal de magnesio de omeprazol que contiene hasta un 5% en peso de dicho disolvente orgánico.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de magnesio de omeprazol, que comprende las etapas de:

- 25 (a) hacer reaccionar omeprazol con una fuente de magnesio en una solución de un disolvente orgánico,
 (b) remover parcialmente dicho disolvente orgánico,
 (c) aislar una sal de magnesio de omeprazol que contiene hasta un 5% en peso de dicho disolvente orgánico,
 (i) tratar una sal de magnesio de omeprazol que contiene al menos un disolvente orgánico con un gas que contiene vapor de agua.

30 La etapa (b) puede ser opcional en ciertas realizaciones. Generalmente, se puede preparar otras sales de omeprazol de una manera análoga.

35 De acuerdo con la presente invención, la sal de omeprazol contiene preferiblemente más de 95% de la sal de omeprazol y menos de 5% de omeprazol. Por lo tanto, de acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de omeprazol como se describe más arriba, en el que la sal de omeprazol contiene más de 95% de la sal de omeprazol y menos de 5% de omeprazol.

40 De acuerdo con una realización preferida, la sal de omeprazol contiene preferiblemente más de 95% de omeprazol magnésico y menos de 5% de omeprazol. Por lo tanto, de acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de magnesio de omeprazol como se describe más arriba, en el que la sal de omeprazol contiene más de 95% de omeprazol magnésico y menos de 5% de omeprazol.

45 Preferiblemente, la sal de omeprazol es una sal sólida de omeprazol, que puede ser cristalina o amorfa. Puede estar también en forma hidratada, en particular, dihidratada o trihidratada. En particular, el omeprazol es el S-omeprazol. Por lo tanto, de acuerdo con una realización, la presente invención proporciona un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de omeprazol como se describe más arriba, en el que la sal de omeprazol es una sal sólida de omeprazol.

En particular, la sal de omeprazol es una sal de magnesio de omeprazol sólida que puede ser cristalina o amorfa.

De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona un proceso, en el que la sal sólida de omeprazol, en particular la sal de magnesio de omeprazol sólida, es cristalina. De acuerdo con otra realización, la presente

invención proporciona un proceso, en el que la sal sólida de omeprazol, en particular la sal de magnesio de omeprazol sólida, es amorfa.

5 Preferiblemente, si el omeprazol es S-omeprazol el sólido obtenido es la forma B. Por lo tanto, de acuerdo con una realización, la presente invención proporciona un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de omeprazol como se describe más arriba, en el que si el omeprazol es S-omeprazol, el sólido obtenido es la forma B.

10 La sal sólida de omeprazol, en particular la sal de magnesio de omeprazol sólida, puede tener una cristalinidad de más de 70%. De acuerdo con la presente invención, la sal sólida de omeprazol, en particular la sal de magnesio de omeprazol sólida, también puede tener una cristalinidad menor del 70%. Por lo tanto, de acuerdo con una realización, la presente invención proporciona un proceso, en el que la sal sólida de omeprazol tiene una cristalinidad de más de 70%. De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un proceso, en el que la sal sólida de omeprazol tiene una cristalinidad menor del 70%, que se puede medir como se describe en el documento WO 95/01977.

15 Las fuentes adecuadas de magnesio para uso en la presente invención incluyen hidróxido de magnesio, sales inorgánicas de magnesio tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, carbonato de magnesio y nitrato de magnesio; sales orgánicas de magnesio seleccionadas de un grupo que consiste de 2-etil-hexanoato de magnesio, citrato de magnesio, estearato de magnesio, ascorbato de magnesio, acetato de magnesio, alcoholato de magnesio, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, la fuente de magnesio es un alcoholato de magnesio de un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, tal como etanolato de magnesio o metanolato de magnesio. Más preferiblemente, se usa metanolato de magnesio en una solución de metanol como fuente de magnesio.

20 De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de magnesio de omeprazol como se describe más arriba, en el que la fuente de magnesio es alcoholato de magnesio de un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono.

25 De acuerdo con la presente invención, el disolvente orgánico puede ser cualquier disolvente que pueda permanecer en una sal de omeprazol, en particular en una sal de magnesio de omeprazol, debido a un proceso de preparación y que se pueda remover mediante un tratamiento de acuerdo con la etapa (i). En particular, el disolvente orgánico puede ser un éter, un alcohol, o una cetona, tal como acetona, preferiblemente un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metanol o etanol, más preferiblemente metanol.

30 De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de omeprazol, en particular a partir de una sal de magnesio de omeprazol, como se describe más arriba, en el que el disolvente orgánico es un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono o acetona.

De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de omeprazol, en particular una sal de magnesio de omeprazol, como se describe más arriba, en el que el alcohol de 1 a 4 átomos de carbono es metanol.

35 De acuerdo con la presente invención, el proceso puede comprender otras etapas, por ejemplo etapas de purificación o etapas para reducir la cantidad de disolvente en la sal de magnesio entre las etapas, en particular entre las etapas (c) e (i). Por ejemplo, el proceso puede comprender una evaporación adicional, por ejemplo una evaporación instantánea entre las etapas (c) e (i).

40 De acuerdo con una realización preferida, el omeprazol es el S-omeprazol. Preferentemente, el omeprazol es una mezcla de S-omeprazol y R-omeprazol en e.e. de más del 90%, preferiblemente de más del 96%, más preferiblemente de más del 98%, lo más preferible de más del 99,5%, de acuerdo con la presente invención.

45 De acuerdo con la presente invención, la sal de omeprazol, en particular la sal de magnesio de omeprazol, se trata con un gas que contiene vapor de agua según la etapa (i). Este gas puede ser cualquier gas adecuado, siempre que contenga vapor de agua y no reaccione con la sal de omeprazol. En particular, el gas puede ser oxígeno, nitrógeno, un gas noble como el argón, helio o neón, o mezclas de éstos. Preferiblemente, el gas es nitrógeno o aire. El gas puede contener cualquier cantidad adecuada de vapor de agua. Preferiblemente, el gas se satura con agua.

De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de omeprazol, en particular una sal de magnesio de omeprazol, como se describe más arriba, en el que el gas que contiene vapor de agua es aire o nitrógeno que contiene vapor de agua, preferiblemente aire o nitrógeno saturado con agua.

50 El tratamiento de acuerdo con la etapa (i) se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 10 °C hasta aproximadamente 40 °C, preferiblemente aproximadamente a temperatura ambiente. El tiempo para el tratamiento de la sal de omeprazol, en particular la sal de magnesio de omeprazol, puede variar de aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 48 horas, preferiblemente aproximadamente desde 5 horas hasta aproximadamente 36 horas, más preferiblemente desde aproximadamente 10 horas hasta aproximadamente 24 horas, por ejemplo desde aproximadamente 15 horas o aproximadamente 20 horas.

55

El tratamiento de acuerdo con la etapa (i) se lleva a cabo a presión atmosférica o a una presión reducida, preferiblemente a una presión reducida desde aproximadamente 50 mbar hasta aproximadamente 500 mbar.

5 De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de omeprazol, en particular una sal de magnesio de omeprazol, como se ha descrito anteriormente, donde la etapa (i) se realiza a temperatura ambiente.

De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de omeprazol, en particular una sal de magnesio de omeprazol, como se ha descrito anteriormente, donde la etapa (i) comprende soplar un gas que contiene vapor de agua a través de la sal de omeprazol, en particular a través de la sal de magnesio de omeprazol, que contiene al menos un disolvente orgánico.

10 Preferiblemente, el gas que contiene vapor de agua se usa en forma de una corriente de gas que contiene vapor de agua de acuerdo con la presente invención. Por lo tanto, de acuerdo con una realización adicional, la presente invención proporciona un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de omeprazol, en particular una sal de magnesio de omeprazol, como se describe más arriba, en el que el gas que contiene vapor de agua es una corriente de gas que contiene vapor de agua.

15 De acuerdo con otra realización, la presente invención también proporciona el uso de un gas que contiene vapor de agua para la eliminación de un disolvente orgánico de una sal de omeprazol. En particular, la presente invención proporciona el uso de un gas que contiene vapor de agua para la eliminación de un disolvente orgánico a partir de una sal de magnesio de omeprazol.

20 De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un proceso para mejorar el grado de cristalinidad de una sal sólida de omeprazol por medio de

(i) el tratamiento de una sal de omeprazol que contiene al menos un disolvente orgánico con un gas que contiene vapor de agua.

25 Preferiblemente, la sal de omeprazol es una sal de magnesio de omeprazol. Por lo tanto, la presente invención también proporciona un proceso para mejorar el grado de cristalinidad de una sal de magnesio de omeprazol sólida por medio de

(i) el tratamiento de una sal de magnesio de omeprazol que contiene al menos un disolvente orgánico con un gas que contiene vapor de agua.

30 Preferiblemente, el grado de cristalinidad se mejora desde por debajo de 25% hasta aproximadamente un 50% o más, en particular hasta un 50% o más, más preferiblemente, el grado de cristalinidad se mejora desde por debajo de 30 a 50% hasta 60 a 75%, en particular hasta 60 a 75%.

35 Por lo tanto, de acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un proceso para mejorar el grado de cristalinidad de una sal sólida de omeprazol, en particular una sal de magnesio de omeprazol sólida, como se describe más arriba, en el que el grado de cristalinidad se mejora desde por debajo de 25% hasta 50% o más, preferiblemente en el que el grado de cristalinidad se mejora desde por debajo de 30 a 50% hasta aproximadamente 60 a 75%.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, el omeprazol es el S-omeprazol. Por lo tanto, la presente invención también proporciona un proceso para mejorar el grado de cristalinidad de una sal sólida de omeprazol, en particular una sal de magnesio de omeprazol sólida, como se describe más arriba, en la que el omeprazol es el S-omeprazol.

40 El contenido residual de disolvente orgánico en peso de la sal de omeprazol obtenido de acuerdo con la presente invención estará por debajo del 1% en peso, preferiblemente por debajo de 0,99% en peso, más preferiblemente por debajo de 0,98% en peso, por ejemplo por debajo de 0,95% en peso, por debajo de 0,90% en peso, por debajo de 0,85% en peso, por debajo de 0,80% en peso, por debajo de 0,75% en peso, por debajo de 0,70% en peso, por debajo de 0,65% en peso, por debajo de 0,60% en peso, por debajo de 0,55% en peso, por debajo de 0,50% en peso, por debajo de 0,45% en peso, por debajo de 0,40% en peso, por debajo de 0,35% en peso, por debajo de 0,30% en peso, o por debajo de 0,25% en peso con base en la cantidad de la sal de omeprazol.

45 En particular, el contenido residual de disolvente orgánico en peso del omeprazol de magnesio obtenido de acuerdo con la presente invención estará por debajo de 1% en peso, preferiblemente por debajo de 0,99% en peso, más preferiblemente por debajo de 0,98% en peso, por ejemplo por debajo de 0,95% en peso, por debajo de 0,90% en peso, por debajo de 0,85% en peso, por debajo de 0,80% en peso, por debajo de 0,75% en peso, por debajo de 0,70% en peso, por debajo de 0,65% en peso, por debajo de 0,60% en peso, por debajo de 0,55% en peso, por debajo de 0,50% en peso, por debajo de 0,45% en peso, por debajo de 0,40% en peso, por debajo de 0,35% en peso, por debajo de 0,30% en peso, o por debajo de 0,25% en peso con base en la cantidad de la sal de magnesio de omeprazol.

Las sales de omeprazol, en particular, las sales de magnesio de omeprazol, que contienen menos del 1% en peso de un disolvente orgánico con base en la cantidad de la sal de omeprazol son particularmente útiles porque los disolventes orgánicos generalmente no están permitidos en las composiciones farmacéuticas en cantidades mayores.

5 De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de omeprazol, en particular una sal de magnesio de omeprazol, como se describe más arriba, en el que el omeprazol es el S-omeprazol. En este caso, una sal, en particular una sal de magnesio de S-omeprazol se utiliza en el proceso de acuerdo con la presente invención. En particular, se pueden utilizar sales amorfas o cristalinas, en particular, sales de magnesio de S-omeprazol, o hidratos de las mismas en dicho proceso.

10 El S-omeprazol se puede preparar de acuerdo con cualquier proceso adecuado conocido y luego ser convertido en la sal de magnesio correspondiente por medio de:

(a') la reacción del S-omeprazol con una fuente de magnesio en una solución de un disolvente orgánico,

(b') opcionalmente, remover parcialmente dicho disolvente orgánico,

15 (c') el aislamiento de una sal de magnesio de S-omeprazol que contiene hasta un 5% en peso de dicho disolvente orgánico.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de magnesio de S-omeprazol, que comprende las etapas de:

(a') hacer reaccionar S-omeprazol con una fuente de magnesio en una solución de un disolvente orgánico,

(b') opcionalmente, remover parcialmente dicho disolvente orgánico,

20 (c') el aislamiento de una sal de magnesio de S-omeprazol que contiene hasta un 5% en peso de dicho disolvente orgánico,

(i') tratar una sal de magnesio de S-omeprazol que contiene al menos un disolvente orgánico con un gas que contiene vapor de agua.

25 En una realización más específica, la presente invención proporciona un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de magnesio de S-omeprazol, que comprende las etapas:

(a') hacer reaccionar S-omeprazol con una fuente de magnesio en una solución de un disolvente orgánico,

(b') opcionalmente, remover parcialmente dicho disolvente orgánico,

(c') el aislamiento de una sal de magnesio amorfa de S-omeprazol que contiene hasta un 5% en peso de dicho disolvente orgánico,

30 (i') tratar una sal de magnesio de S-omeprazol que contiene al menos un disolvente orgánico con un gas que contiene vapor de agua,

(e') opcionalmente, volver a secar el producto para reducir el contenido de agua.

En un ejemplo preferido de la realización, el disolvente orgánico es un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono preferiblemente metanol.

35 En otra realización más específica, la presente invención proporciona un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de magnesio de S-omeprazol, que comprende las etapas de:

(a') hacer reaccionar S-omeprazol con una fuente de magnesio en una solución de un disolvente orgánico,

(b') opcionalmente, remover parcialmente dicho disolvente orgánico,

(c') opcionalmente, añadir un nuevo disolvente,

40 (d') el aislamiento de una sal de magnesio cristalina de S-omeprazol que contiene hasta un 5% en peso de dicho disolvente orgánico,

(i') tratar una sal de magnesio de S-omeprazol que contiene al menos un disolvente orgánico con un gas que contiene vapor de agua.

45 En un ejemplo preferido de la realización, el disolvente orgánico se selecciona a partir de cetonas, preferentemente a partir de acetona, y la forma cristalina B obtenida es una forma dihidratada que se describe en el documento WO 98/54171.

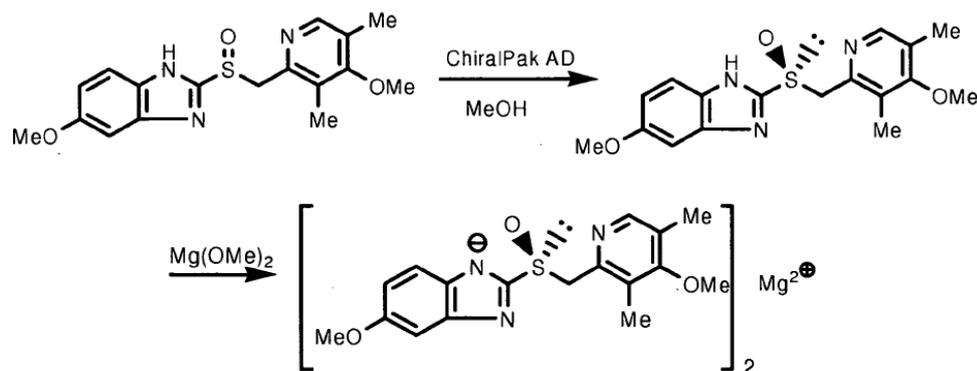
Es posible preparar el S-omeprazol por medio de un proceso de dos etapas para la preparación industrial de S-omeprazol magnésico a partir de omeprazol racémico. El proceso comprende al menos una etapa de separación llevada a cabo por cromatografía en columna quiral para producir S-omeprazol, y una etapa posterior de elaboración de una sal de magnesio de S-omeprazol por medio de la adición de una fuente de magnesio, tal como una solución de metanolato de magnesio, a una eluato concentrado de columna, y la precipitación de la sal en un disolvente orgánico.

En forma más detallada, se muestra a continuación un proceso adecuado en el Esquema 1. De acuerdo con el Esquema 1, la preparación de S-omeprazol de magnesio a partir de omeprazol se puede lograr por medio de:

(a) enantiorresolución de enantiómeros de omeprazol por medio de cromatografía en columna quiral usando un polisacárido recubierto sobre un soporte de sílice como fase estacionaria quiral y usando un alcohol como fase móvil; y

(b) concentración de los eluatos de la columna, seguido por la adición de una solución de metanolato de magnesio como fuente de magnesio al concentrado de S-omeprazol, y la precipitación final de S-omeprazol magnésico en un disolvente orgánico y el aislamiento de la masa sólida separada por filtración .

Esquema I



Mediante el uso de tal procedimiento, se puede obtener S-omeprazol de magnesio que tiene una pureza óptica de al menos 85% e.e., preferiblemente al menos 89% e.e.. En particular, la pureza óptica final del S-omeprazol de magnesio puede variar desde aproximadamente 85% e.e. hasta aproximadamente 99% e.e.

De acuerdo con la presente invención, preferiblemente el omeprazol es una mezcla de S-omeprazol y R-omeprazol en e.e. de más del 90%, preferiblemente de más del 96%, más preferiblemente más del 98%, más preferiblemente más del 99,5%.

Preferiblemente, los eluatos recolectados de S-omeprazol a partir de la enantiorresolución se concentran hasta un volumen pequeño por medio de destilación parcial del disolvente de la fase móvil que es preferiblemente un alcohol tal como metanol. Se añade entonces una fuente de magnesio al concentrado de S-omeprazol neutro para producir la sal de magnesio de S-omeprazol. Las fuentes adecuadas de magnesio para uso en la presente invención incluyen hidróxido de magnesio, sales inorgánicas de magnesio tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, carbonato de magnesio y nitrato de magnesio; sales orgánicas de magnesio seleccionadas de entre un grupo que consiste de 2-etil-hexanoato de magnesio, citrato de magnesio, estearato de magnesio, ascorbato de magnesio, acetato de magnesio, alcoholato de magnesio, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, la fuente de magnesio es un alcoholato de magnesio, tal como etanolato de magnesio o metanolato de magnesio. Más preferiblemente, se utiliza metanolato de magnesio en una solución de metanol como fuente de magnesio.

Después de que se ha completado sustancialmente la reacción con la fuente de magnesio, se remueven los residuos de las sales sólidas inorgánicas de magnesio. Opcionalmente, se añade una pequeña cantidad de agua (hasta un 1% (V/V), calculada sobre el volumen (V) de la mezcla de reacción) a la mezcla de reacción con el fin de precipitar la cantidad excedente de la fuente de magnesio. Preferiblemente, la mezcla de reacción obtenida que contiene S-omeprazol de magnesio se filtra a través de una capa de medio filtrante de diatomita (Celite®). En la siguiente etapa el S-omeprazol de magnesio se precipita de la mezcla de reacción. Dependiendo de las condiciones de preparación, se obtiene ya sea S-omeprazol de magnesio amorfo o cristalino.

De acuerdo con la primera forma de realización, el filtrado de la mezcla de reacción se vierte entonces en un disolvente orgánico sustancialmente no polar tal como un disolvente de éter para precipitar el S-omeprazol de magnesio. Los disolventes adecuados de éter para uso en la presente invención se pueden seleccionar entre el

grupo que consiste de éter dietílico, metil t-butil éter, diisopropil éter, y mezclas de uno o más de los mismos. Lo más preferible, se utiliza éter dietílico para la precipitación del S-omeprazol de magnesio. La temperatura del medio de precipitación puede estar en el intervalo de aproximadamente 30°C hasta aproximadamente -30°C, preferiblemente aproximadamente desde 20°C hasta aproximadamente -10°C.

5 Mediante la implementación de la etapa (i) de la presente invención, la sal formada de S-omeprazol de magnesio contiene menos de 1% en peso de un disolvente orgánico, preferiblemente menos de 0,99% en peso, más preferiblemente menos de 0,98% en peso, por ejemplo menos de 0,95% en peso, menos de 0,90% en peso, menos de 0,85% en peso, menos de 0,80% en peso, menos de 0,75 % en peso, menos de 0,70% en peso, menos de 0,65% en peso, menos de 0,60% en peso, menos de 0,55% en peso, menos de 0,50% en peso, menos de 0,45% en peso, menos de 0,40% en peso, menos de 0,35% en peso, menos de 0,30% en peso, o menos de 0,25% en peso con base en la cantidad de la sal de magnesio de S-omeprazol. De acuerdo con un análisis de difracción en polvo de rayos X se obtiene el S-omeprazol de magnesio preparado de acuerdo con este proceso en una forma amorfa. El difractograma de una muestra respectiva se muestra en la Figura 1.

10 Opcionalmente, se puede secar el disolvente del S-omeprazol de magnesio amorfo puro, al vacío por debajo de 40°C para obtener un producto que tiene un contenido de agua aproximadamente por debajo de 4,8% en peso, preferiblemente aproximadamente por debajo de 3,2% en peso, y lo más preferible aproximadamente por debajo de 2,5% en peso.

20 De acuerdo con la segunda forma de realización, se remueve parcialmente el disolvente orgánico del filtrado de la mezcla de reacción que forma una solución de S-omeprazol de magnesio que tiene una concentración de 10 a 70% en peso, preferiblemente de 30 a 50% en peso. La adición de una mezcla de un segundo disolvente orgánico y agua a dicha solución da como resultado la formación de una sal de magnesio de S-omeprazol sólida. Opcionalmente, se puede sembrar la mezcla de reacción con cristales de la sal de magnesio de S-omeprazol. El segundo disolvente orgánico utilizado para la precipitación del producto se selecciona de un grupo de cetonas o alcoholes. A partir de alcoholes precipita un sólido amorfo, mientras que las cetonas facilitan la formación de la forma cristalina B. Por lo tanto, en este segundo aspecto se prefiere más acetona. El segundo disolvente orgánico acuoso comprende de 2 a 25 20% (V/V) de agua, más preferiblemente de 5 a 10% (V/V) de agua. La temperatura del medio de precipitación puede estar en el intervalo de aproximadamente 50°C hasta aproximadamente -10°C, preferiblemente desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 0°C. El producto sólido se separa por medio de filtración o centrifugación y, opcionalmente, se lava con una pequeña cantidad de disolvente orgánico acuoso.

30 El producto sólido aislado es sometido en la siguiente etapa a la etapa (i) divulgada en esta invención, en donde se trata la sal de magnesio de S-omeprazol que contiene hasta 10% en peso de disolvente orgánico con un gas que contiene vapor agua a presión reducida. La etapa también se conoce como secado y se realiza por medio de vapor de gas ya sea de aire o de nitrógeno saturado con agua a temperaturas de aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 20°C, a presión reducida, preferiblemente a una presión entre 500 y 50 mbar.

35 La sal de magnesio de S-omeprazol obtenida tiene un contenido de agua entre 4,5% en peso y 6,7% en peso, que contiene menos de 1% en peso de un disolvente orgánico, preferiblemente menos de 0,99% en peso, más preferiblemente menos de 0,98% en peso, por ejemplo menos de 0,95% en peso, menos de 0,90% en peso, menos de 0,85% en peso, menos de 0,80% en peso, menos de 0,75% en peso, menos de 0,70% en peso, menos de 0,65% en peso, menos de 0,60% en peso, menos de 0,55% en peso, menos de 0,50% en peso, menos de 0,45% en peso, menos de 0,40% en peso, menos de 0,35% en peso, menos de 0,30% en peso, o menos de 0,25% en peso con base en la cantidad de la sal de magnesio de S-omeprazol. El análisis de difracción en polvo por rayos X de una muestra respectiva del S-omeprazol de magnesio preparado de acuerdo con el proceso de esta forma de realización produjo el difractograma representado en la Figura 2. El patrón de difracción corresponde al patrón de difracción de la forma B de S-omeprazol de magnesio dihidratado tal como se describe en el documento WO 98/54171.

45 El S-omeprazol de magnesio preparado por medio de los procesos descritos en las realizaciones anteriores muestra características mejoradas que se cree que son debidas al bajo contenido de disolventes residuales y a una purificación de los enantiómeros altamente eficiente.

50 La sal de omeprazol o S-omeprazol, preferiblemente la sal de magnesio de omeprazol o de S-omeprazol, de la presente invención o la sal de omeprazol o de S-omeprazol, preferiblemente la sal de magnesio de omeprazol o de S-omeprazol, que pueden ser obtenidas por medio de un proceso de acuerdo con la presente invención se puede procesar adicionalmente en composiciones farmacéuticas tales como, por ejemplo, tabletas para administración oral. Las tabletas tendrán preferiblemente un recubrimiento entérico para proteger la sal de omeprazol, en particular, el omeprazol magnésico, de los efectos del ácido gástrico.

55 La sal de omeprazol o de S-omeprazol, preferiblemente la sal de magnesio de omeprazol o de S-omeprazol, de la presente invención o la sal de omeprazol o de S-omeprazol, preferiblemente la sal de magnesio de omeprazol o de S-omeprazol, que pueden ser obtenidas por medio de un proceso de acuerdo con la presente invención pueden ser utilizadas para inhibir la secreción de ácido gástrico en mamíferos y el hombre. En un sentido más general, los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el ácido gástrico y con enfermedades inflamatorias gastrointestinales en mamíferos y en el hombre, tales como úlcera gástrica, úlcera

duodenal, esofagitis por reflujo y gastritis. Además, los compuestos se pueden usar para el tratamiento de otros trastornos gastrointestinales donde sea deseable un efecto gástrico antisecretor, por ejemplo, en pacientes en terapia con NSAID, en pacientes con gastrinomas, y en pacientes con hemorragia gastrointestinal superior aguda. También se pueden usar en pacientes de cuidados intensivos, y antes o después de una operación para prevenir la aspiración de ácido y la ulceración por estrés.

La sal de omeprazol o de S-omeprazol, preferiblemente la sal de magnesio de omeprazol o de S-omeprazol, de la presente invención o la sal de omeprazol o de S-omeprazol, preferiblemente la sal de magnesio de omeprazol o de S-omeprazol, que pueden ser obtenidas por medio de un proceso de acuerdo con la presente invención también pueden usarse para el tratamiento o profilaxis de condiciones inflamatorias en mamíferos, incluido el hombre, especialmente las que implican enzimas lisozimáticas. Las condiciones que pueden ser mencionadas específicamente para el tratamiento son la artritis reumatoide y la gota. La sal de omeprazol o de S-omeprazol, preferiblemente la sal de magnesio de omeprazol o de S-omeprazol, de la presente invención o la sal de omeprazol o de S-omeprazol, preferiblemente la sal de magnesio de omeprazol o de S-omeprazol, que pueden ser obtenidas mediante un proceso de acuerdo con la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de la psoriasis, así como en el tratamiento de infecciones por *Helicobacter*.

De acuerdo con otra realización, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende la composición de acuerdo con la presente invención o una sal de omeprazol o de S-omeprazol, preferiblemente la sal de magnesio de omeprazol o de S-omeprazol, que pueden ser obtenidas de acuerdo con un proceso como se ha descrito anteriormente y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Cualquier forma de administración adecuada puede ser empleada proporcionando al paciente una dosis efectiva de la sal de omeprazol o de S-omeprazol, preferiblemente la sal de magnesio de omeprazol o de S-omeprazol, de acuerdo con la invención. Por ejemplo, se pueden emplear formulaciones por vía oral o parental y similares. Las formas de dosificación incluyen cápsulas, tabletas, dispersiones, suspensiones y similares.

Para la preparación de composiciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación para administración oral tales como, por ejemplo, tabletas, la sal de omeprazol o de S-omeprazol, preferiblemente la sal de magnesio de omeprazol o de S-omeprazol, de la presente invención o la sal de omeprazol o de S-omeprazol, preferiblemente la sal de magnesio de omeprazol o de S-omeprazol, que pueden ser obtenidas mediante un proceso de acuerdo con la presente invención se pueden combinar con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo un portador sólido, en polvo, tal como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, amilopectina, derivados de celulosa o gelatina, así como un agente antifricción tal como estearato de magnesio, estearato de calcio y ceras de polietilenglicol. La mezcla se prensa luego en tabletas. Si se desean tabletas recubiertas, se puede recubrir el núcleo preparado anteriormente con una solución concentrada de azúcar, que pueden contener goma arábiga, gelatina, talco, dióxido de titanio, o con una laca farmacéuticamente aceptable disuelta en disolvente orgánico volátil o una mezcla de disolventes. Para este recubrimiento se pueden añadir diversos colorantes farmacéuticamente aceptables con el fin de distinguir entre tabletas con diferentes cantidades del presente compuesto activo. Se pueden preparar cápsulas de gelatina blanda, que contienen una mezcla de la sal de omeprazol o de S-omeprazol, preferiblemente la sal de magnesio de omeprazol o de S-omeprazol, de la presente invención o la sal de omeprazol o de S-omeprazol, preferiblemente la sal de magnesio de omeprazol o S-omeprazol, que pueden ser obtenidas mediante un proceso de acuerdo con la presente invención y aceite vegetal. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto activo en combinación con un portador sólido, en polvo tal como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, derivados de celulosa, gelatina, y mezclas de los mismos.

También se pueden utilizar preparaciones de combinaciones que contienen la sal de omeprazol o de S-omeprazol, preferiblemente la sal de magnesio de omeprazol o de S-omeprazol, de acuerdo con la presente invención y otros ingredientes activos. Los ejemplos de tales ingredientes activos incluyen, pero no se limitan a compuestos antibacterianos, agentes no esteroideos antiinflamatorios, agentes antiácidos, alginatos y agentes procinéticos.

La Figura 1 muestra el difractograma de XRD del S-omeprazol amorfo de magnesio obtenido de acuerdo con el ejemplo 3.

La figura 2 muestra el difractograma de XRD de la forma B de S-omeprazol de magnesio dihidratado obtenido de acuerdo con el ejemplo 4.

Los siguientes ejemplos ilustran el proceso de la presente invención y no están destinados a limitar el alcance de la invención expuesta en las reivindicaciones adjuntas a la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se suspende omeprazol (10 g) en 33 mL de metanol. Se añaden 17,4 mL de solución al 8,8% de metanolato de magnesio en metanol (1,25 g de $Mg(OMe)_2$) a la suspensión de omeprazol. La mezcla de reacción se agita durante media hora a temperatura ambiente. Después de la filtración a través de medio filtrante de tierra de diatomeas

(Celite®) se vierte lentamente en 0,5 L de éter dietílico frío (-10°C) bajo agitación vigorosa. La suspensión formada se mantiene a -10°C durante una hora. Después de la filtración y el lavado con 100 mL de éter dietílico, se seca la torta húmeda del filtro durante 24 horas a presión reducida (200 mbar) en presencia de aire saturado con agua a 40 °C. Se obtienen 8,23 g de omeprazol de magnesio cristalino (omeprazol de magnesio dihidratado) que contiene menos de 0,5% en peso de disolventes residuales (metanol, éter dietílico).

Ejemplo 2

Se resuelve la mezcla racémica de omeprazol y se separa en los enantiómeros S y R usando cromatografía en columna quirál. El omeprazol se disuelve en metanol y se diluye hasta una concentración de aproximadamente 22 - 25 g/L. Se añaden también aproximadamente 0,01% (V/V) de dietilamina a la solución. La separación cromatográfica se lleva a cabo bajo las siguientes condiciones:

Fase estacionaria: CHIRALPAK AD, tamaño de partícula de 20 µm

Longitud de columna: 250 - 350 mm

Diámetro de la columna: 5 cm

Fase móvil: metanol

Carga: $m_{\text{CARGA}}/S_{\text{COLUMNA}} = 175 - 220 \text{ mg/cm}^2$, velocidad lineal = 3,8 - 4,2 cm/min.

Temperatura: temperatura ambiente

Velocidad lineal durante la elución del enantiómero S: 5,7 - 6,2 cm/min.

Velocidad lineal durante la elución del enantiómero R: 9,0 - 11,8 cm/min.

Detector UV: 325 nm

Tiempo de ejecución: 22 - 26 min

Las fracciones combinadas de S-omeprazol (2130 mL de una solución que contiene 11,13 g de S-omeprazol) producidas por cromatografía en columna quirál se concentraron aproximadamente 100 veces por evaporación para producir una solución que contenía aproximadamente 500 g/L de S-omeprazol en metanol. Se preparan una solución al 6% en peso de metanolato de magnesio en metanol haciendo reaccionar 0,398 g de virutas de magnesio en 29 mL de metanol con una cantidad catalítica de diclorometano. Se añaden 29 mL de la solución de metanolato de magnesio (1,41 g de $\text{Mg}(\text{OMe})_2$) a la solución concentrada de S-omeprazol. La mezcla de reacción se agita durante 0,5 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. A continuación, se vierten lentamente en 0,55 L de éter dietílico que se agitan vigorosamente. La suspensión se enfría a -10°C y se mantiene a esta temperatura durante 1 hora para completar la precipitación del producto de S-omeprazol de magnesio. El producto se filtra y se lava con 50 mL de éter dietílico. Se seca el producto durante la noche a 40°C al vacío para reducir el contenido de metanol residual hasta aproximadamente 4% en peso. Además, se sopla una corriente de nitrógeno saturada con agua a temperatura ambiente a través de la torta del filtro durante 5 h. A continuación, se seca nuevamente el producto al vacío durante 24 horas a 40°C. Se obtiene S-omeprazol de magnesio amorfo con un contenido residual de metanol por debajo del 0,5% en peso (determinado por medio del método del espacio de cabeza de GC).

Ejemplo 3

Se resuelven y se separan 7,2 kg de omeprazol en los enantiómeros S y R usando cromatografía en columna quirál. Se disuelve el omeprazol en metanol y se diluye hasta una concentración de aproximadamente 22 - 25 g/L. También se añaden a la solución 0,01% (V/V) de dietilamina. La separación cromatográfica se lleva a cabo bajo condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 2 utilizando una columna de una longitud de 300 mm y de diámetro 15 cm.

Las fracciones combinadas de S-omeprazol producidas por cromatografía en columna quirál se concentran por medio de evaporación a presión reducida para producir una solución que contiene aproximadamente 600 g/L de S-omeprazol en metanol. Se añaden 5,33 kg de una solución al 7,6% en peso de metanolato de magnesio en metanol a la solución concentrada de S-omeprazol. La mezcla de reacción se agita durante 0,5 horas a 20°C bajo una atmósfera de N_2 . A continuación, se filtra la mezcla de reacción a través de una capa de medio de tierra de diatomeas (Celite®) y lentamente se bombea a un reactor que contiene 153 kg de éter dietílico enfriado a -10°C. Se agita vigorosamente el medio de precipitación durante la adición de la solución de S-omeprazol de magnesio. La suspensión formada se agita durante otra hora a -10°C. El producto se separa por filtración y se lava con 10 kg de éter dietílico. Se secan 7 kg de S-omeprazol de magnesio húmedo (que contienen 6 - 8% en peso de metanol y 35 - 60% en peso de éter dietílico) durante 16 horas a 40 °C al vacío con el fin de reducir el contenido de disolventes residuales hasta aproximadamente 2,5% en peso de metanol y menos de 100 ppm (p/p) de éter dietílico. El producto contiene 2,2% en peso de agua. Además, se sopla nitrógeno saturado con agua a temperatura ambiente a través de la torta del filtro hasta que el contenido de agua en el producto se incrementa a 6 - 7% en peso. El contenido de

5 metanol residual se reduce por debajo del 0,5% en peso. Finalmente, se seca el S-omeprazol de magnesio durante un tiempo adicional (30 horas) al vacío a 40 °C obteniéndose 3,34 kg de S-omeprazol amorfo de magnesio (92,4% e.e. determinado mediante HPLC quirál, una pureza del 99,81% determinada por HPLC, 4,0% de contenido de agua determinado por Karl-Fisher, 3,8% de Mg determinado por medio de espectroscopía de absorción atómica (AAS), ensayo de $C_{34}H_{36}N_6O_6S_2Mg$ 99,3% determinado por HPLC, contenido de disolventes residuales 2471 ppm (p/p) de MeOH, <100 ppm (p/p) de éter dietílico determinado por el método del espacio de cabeza de GC). El difractograma XRD del S-omeprazol de magnesio amorfo se muestra en la Figura 1.

Ejemplo 4

10 Se añade una cantidad estequiométrica del solución metanólica al 7,6% en peso de metanolato de magnesio (18,1 mL) a la solución de 9,0 g de S-omeprazol (99,28% e.e.) en 100 mL de metanol. La solución de S-omeprazol se prepara mediante la concentración de las fracciones combinadas producidas por cromatografía en columna quirál bajo las condiciones cromatográficas que se presentan en el Ejemplo 2. La mezcla de reacción obtenida se agita a temperatura ambiente durante 1 hora permitiendo que se forme mientras tanto la sal de magnesio de S-omeprazol.

15 Después de la adición de 0,4 mL de agua, la mezcla de reacción se agita adicionalmente durante 30 min. La sal inorgánica sólida formada se separa del líquido por medio de filtración a través de una capa de medio filtrante de tierra de diatomeas (Celite®). El volumen de filtrado se reduce luego por evaporación del metanol formando una solución de magnesio de S-omeprazol con una concentración de 40 a 45% en peso. Se añade una mezcla de 51 mL de acetona y 2,9 mL de agua al concentrado. La mezcla se siembra con 0,05 g de la forma B de S-omeprazol de magnesio dihidratada. Después de unos minutos se forma un precipitado y se agita la suspensión durante 4 horas.

20 El producto se separó por filtración, se lavó dos veces con 10 mL de una mezcla de acetona y metanol (4/1 (V/V)). La torta de filtrado húmeda se seca durante 20 horas a presión reducida (200 mbar) en presencia de aire saturado con agua a 35 °C. Se obtienen 8,00 g de la forma B de S-omeprazol de magnesio dihidratado (99,84% e.e. determinado mediante HPLC quirál, 100% de pureza determinada por medio de HPLC, se determinó un contenido del agua del 5,31% por Karl-Fisher, 3,6% de Mg determinado mediante valoración complexométrica, ensayo de $C_{34}H_{36}N_6O_6S_2Mg$ del 100,1% determinada por HPLC, un contenido de disolventes residuales de 1106 ppm (p/p) de MeOH, 4439 ppm (p/p) de acetona determinado por medio del método del espacio de cabeza de GC). El difractograma XRD de la muestra del producto se muestra en la Figura 2.

25

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para remover un disolvente orgánico de una sal de omeprazol, que comprende la etapa de
 - (i) tratar una sal de omeprazol que contiene al menos un disolvente orgánico con un gas que contiene vapor de agua.
- 5 2. El proceso de la reivindicación 1, en donde la sal de omeprazol es una sal de magnesio de omeprazol.
3. El proceso de la reivindicación 2, en el que la sal de magnesio de omeprazol que contiene al menos un disolvente orgánico se obtiene mediante un proceso que comprende las etapas de:
 - (a) hacer reaccionar omeprazol con una fuente de magnesio en una solución de un disolvente orgánico,
 - (b) remover parcialmente dicho disolvente orgánico,
- 10 (c) aislar una sal de magnesio de omeprazol que contiene hasta 5% en peso de dicho disolvente orgánico.
4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la sal de omeprazol contiene más de 95% de una sal de omeprazol y menos de 5% de omeprazol.
5. El proceso de la reivindicación 4, en donde la sal de omeprazol contiene más de 95% de omeprazol de magnesio y menos de 5% de omeprazol.
- 15 6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la sal de omeprazol es una sal sólida de omeprazol.
7. El proceso de la reivindicación 6, en donde la sal sólida de omeprazol es cristalina.
8. El proceso de la reivindicación 7, en donde si el omeprazol es S-omeprazol el sólido obtenido es la forma B.
9. El proceso de la reivindicación 7, en donde la sal sólida de omeprazol tiene una cristalinidad de más del 70%.
- 20 10. El proceso de la reivindicación 7, en donde sal sólida de omeprazol tiene una cristalinidad menor del 70%.
11. El proceso de la reivindicación 6, en donde la sal sólida de omeprazol es amorfa.
12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el disolvente orgánico es un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono o acetona.
- 25 13. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 12, en donde la fuente de magnesio es alcoholato de magnesio de un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono.
14. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13, en donde el alcohol de 1 a 4 átomos de carbono es metanol.
15. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el omeprazol es el S-omeprazol.
- 30 16. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el omeprazol es una mezcla de S-omeprazol y R-omeprazol en e.e. de más del 90%, preferiblemente más del 96%, más preferiblemente más del 98%, lo más preferible más del 99,5% .
17. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde el gas que contiene vapor de agua es aire o nitrógeno que contiene vapor de agua.
- 35 18. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el gas que contiene vapor de agua es aire o nitrógeno saturado con agua.
19. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde la etapa (i) se realiza a temperatura ambiente.
20. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde la etapa (i) comprende soplar un gas que contiene vapor de agua a través de una sal de omeprazol que contiene al menos un disolvente orgánico.
- 40 21. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde el gas que contiene vapor de agua es una corriente de gas que contiene vapor de agua.
22. Un proceso para mejorar el grado de cristalinidad de una sal sólida de omeprazol por medio del
 - (i) tratamiento de una sal de omeprazol que contiene al menos un disolvente orgánico con un gas que contiene vapor de agua.

23. El proceso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el grado de cristalinidad se mejora desde por debajo del 25% hasta 50% o más.
24. El proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el grado de cristalinidad se mejora desde por debajo de 30 a 50% hasta 60 a 75%.
- 5 25. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, en donde la sal de omeprazol es una sal de magnesio de omeprazol.
26. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, en donde omeprazol es el S-omeprazol.
27. El uso de un gas que contiene vapor de agua para la eliminación de un disolvente orgánico de una sal de omeprazol.
- 10 28. El uso de un gas que contiene vapor de agua de acuerdo con la reivindicación 27, en donde la sal de omeprazol es una sal de magnesio de omeprazol.

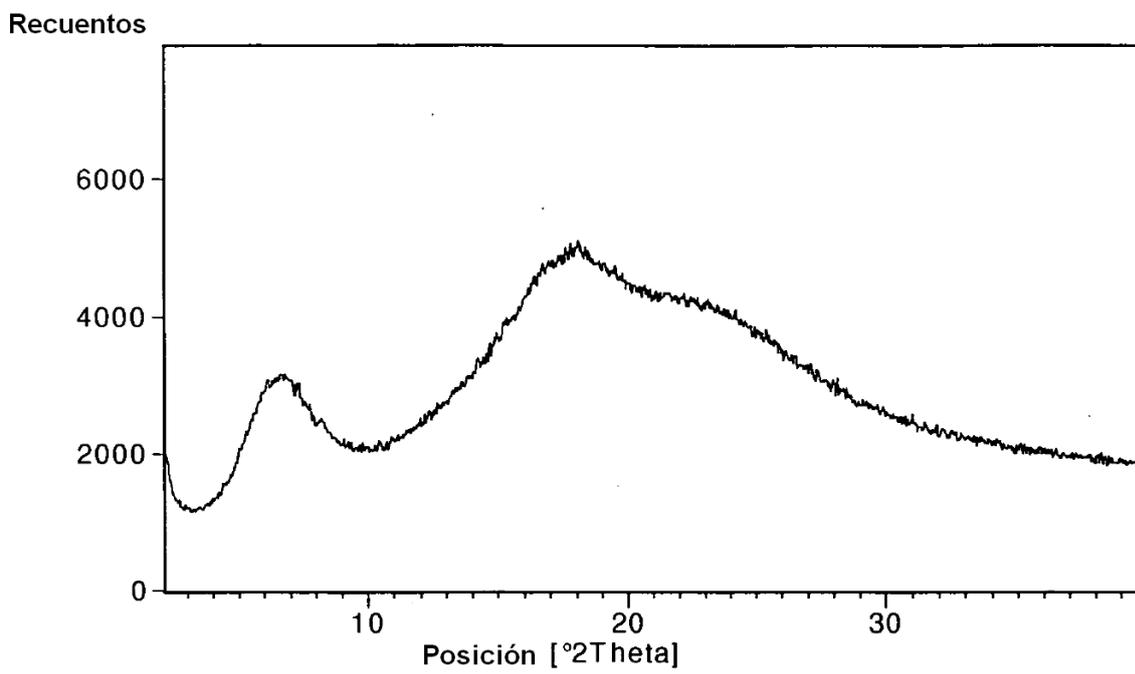


Figura 1

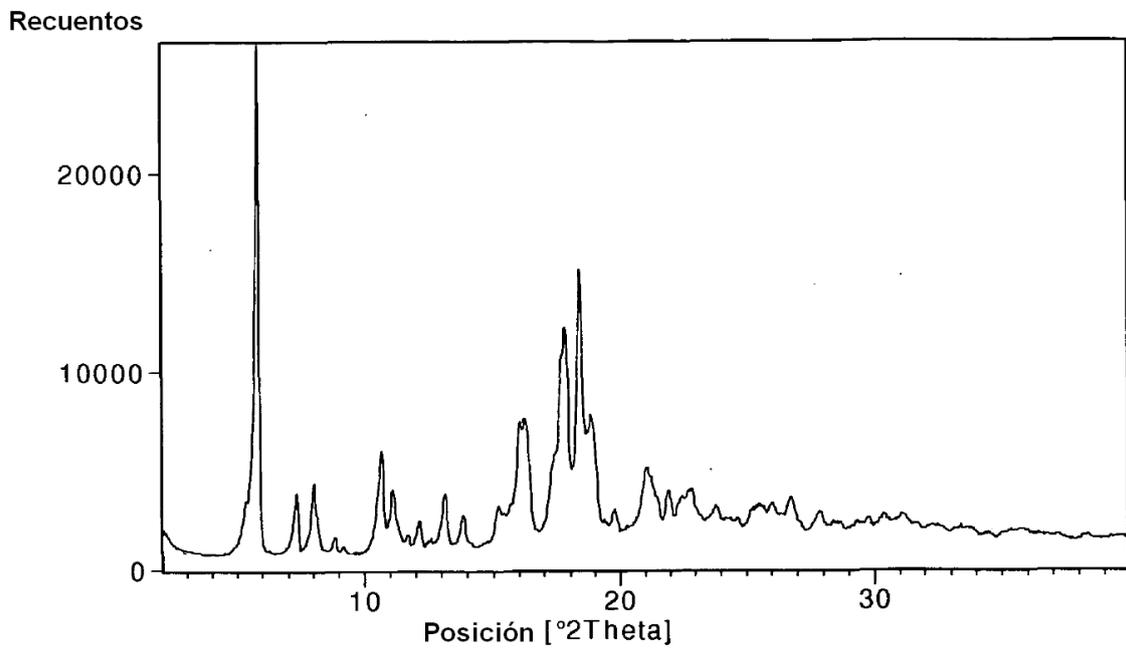


Figura 2