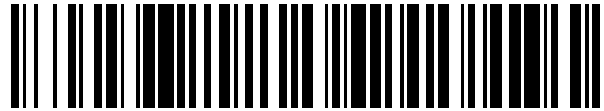


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 563**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2006 E 06754185 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 1907375**

54 Título: **Solvato cristalino de omeprazol sódico**

30 Prioridad:

**08.06.2005 SI 200500172**

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

**04.12.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**VRANICAR SAVANOVIC, LIDIJA;  
HAM, ZORAN y  
RZEN, JANEZ**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 432 563 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

Solvato cristalino de omeprazol sódico

Campo de la invención

5 La presente invención pertenece al campo de la industria farmacéutica y se relaciona con un solvato cristalino de etanol sódico de omeprazol novedoso de sal de Omeprazol que tiene el nombre genérico de (5)6-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil) metil]sulfinil]-1H-bencimidazol utilizado en el tratamiento de trastornos gastrointestinales. Adicionalmente, la invención se relaciona con un proceso para la preparación de solvato cristalino de etanol sódico de omeprazol y con los procesos para su conversión en diferentes formas cristalinas de omeprazol sódico. En primer lugar, con un proceso fácilmente reproducible y factible de conversión de dicho solvato de etanol sódico de omeprazol novedoso a una temperatura ambiente en omeprazol sódico estable de la forma cristalina conocida, denominada en lo sucesivo como omeprazol sódico forma A, con baja cantidad de solventes residuales.

Problema técnico

15 La estabilidad química, estabilidad en estado sólido y "vida útil" de un ingrediente farmacéutico activo son propiedades importantes para un compuesto activo farmacéutico. Se sabe de manera general que la estabilidad del ingrediente farmacéutico activo entre otros también depende de los solventes residuales. Por lo tanto, es altamente deseable proporcionar una forma sólida estable y cristalina del ingrediente farmacéutico activo con bajo nivel de solventes residuales, preferiblemente en un proceso simple y reproducible industrialmente.

20 Subsiste una necesidad constata de nuevas formas sólidas de omeprazol sódico y métodos para su preparación debido a que se ha observado que una serie de fármacos exhibe características de disolución deseables y, en algunos casos, patrones de biodisponibilidad deseable cuando se utiliza en una forma sólida específica. Más aún, pueden diferir las propiedades, tales como estabilidad e higroscopicidad de los polimorfos.

Técnica Anterior

25 El compuesto conocido bajo el nombre químico (5)6-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil]-1H-bencimidazol y que tiene el nombre genérico omeprazol se conoce como un inhibidor de bomba de protón, que inhibe la secreción de ácido gástrico. También se puede utilizar el omeprazol para el tratamiento de trastornos relacionados con el ácido gástrico y enfermedades inflamatorias gastrointestinales en mamíferos y especialmente en el hombre, que incluyen por ejemplo, reflujo gastro-esofágico, esofagitis, ardor de estómago, gastritis, afecciones hipersecretoras (por ejemplo, síndrome de Zollinger-Ellison, adenoma endocrino), duodenitis, úlcera gástrica y úlcera duodenal. El omeprazol también es útil para tratar infecciones tales como las provocadas por *Helicobacter pylori*. El omeprazol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se describieron primero en la patente EP-B-5129.

30 Las sales alcalinas específicas de omeprazol, tales como la sal de sodio, se describieron primero en la patente EP-B-124 495. La sal de omeprazol sódico preparada de acuerdo con los ejemplos 1 y 2 del documento EP-B-124 495 es inestable y es una mezcla de formas cristalinas y material amorfo. Una de las formas de cristal presentes en la mezcla es omeprazol sódico forma A y es un hidrato con una a dos moléculas, de las cuales una molécula de agua se une fuertemente en la estructura cristalina, mientras que la otra se elimina fácilmente por secado. La sustancia seca resultante que contiene una molécula de agua fuertemente unida es muy higroscópica y absorbe el agua rápidamente bajo condiciones normales.

35 La sal de monohidrato de omeprazol sódico bien definida, en lo sucesivo denominado como el omeprazol sódico en forma B, y la preparación de los mismos se describe en la patente US 6,207,188. De acuerdo con la descripción el omeprazol sódico forma B es una forma cristalina que exhibe propiedades ventajosas, tal como se define bien, termodinámicamente estables no higroscópicas y tiene una verdadera forma de cristal monohidrato. Por el contrario para la forma B, la patente describe el omeprazol sódico forma A como la forma termodinámicamente inestable que bajo ciertas condiciones de almacenamiento se puede convertir total o parcialmente al omeprazol sódico forma B. La patente US No. 6,207,188 también proporciona un proceso para la preparación de dicho omeprazol sódico forma A inestable. La desventaja del procedimiento descrito es que consume tiempo, ya que toma más de 3 días para ser completado.

40 La Publicación de Solicitud Patente US 2004/0224987 A1 describe un proceso similar, aunque mejorado para la preparación de omeprazol sódico forma A, que comprende las etapas de disolver el omeprazol en una base acuosa,  $\text{Na}^+\text{B}^-$  en donde el Na denota sodio y B denota hidróxido o alcóxido, intercambiadores iónicos, resinas que liberan cationes de sodio, a temperatura ambiente, en un solvente apropiado que consiste en hidrocarburos ramificados o de cadena  $\text{C}_3\text{-C}_7$ , éteres ramificados o de cadena  $\text{C}_2\text{-C}_7$ , éteres cíclicos, ésteres de ácidos grasos inferiores, solventes de cetona alifáticos, solventes de hidrocarburos halogenados o solventes de nitrilo que contienen opcionalmente agua, seguido por neutralización de la solución resultante por un anti-solvente apropiado en el que el producto es poco soluble, al agitar la mezcla de reacción durante 0-24 horas a temperatura ambiente, enfriar la

mezcla de reacción hasta que se cristaliza la masa sólida, filtrar el sólido aislado mediante técnicas convencionales, acompañadas por lavado con un solvente como se mencionó anteriormente, secar el compuesto aislado de 30° a 70° C, preferiblemente a una temperatura de 50° a 60° C para proporcionar el omeprazol sódico forma A. Se dice que el omeprazol sódico forma A resultante es más termodinámicamente estable, no higroscópico y con los límites permisibles de solventes residuales. El documento US 2004/0224987 proporciona adicionalmente omeprazol sódico forma C cristalino novedoso y omeprazol sódico forma D cristalino y los procesos para la preparación de los mismos.

En el documento ES 2023778 se describe un proceso para la producción de sales de metales de omeprazol, tales como la sal de sodio, que utiliza sal alcalina de los compuestos de metileno activos.

Se describen sales de omeprazol en forma amorfa y un proceso para la preparación de las mismas utilizando técnica de secado por rociado en el documento WO 01/87831.

La invención descrita en la patente US No. 6,262,085 proporciona 6-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]sulfonil]-1H-bencimidazol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo con la explicación para hacer una sal en solución que resulta en la fabricación de ambos compuestos, que tienen el grupo metoxi en el anillo de bencimidazol en la posición 6 y 5, debido a la tautomerización que ocurre en la solución.

Los complejos de acetona de compuestos de sulfóxido o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de la fórmula (I) se describen en la patente EP-B-1000 943, proporcionando los ejemplos para el rabeprazol.

#### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de solvato de etanol sódico de omeprazol.

La Figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de omeprazol sódico forma A preparado por el proceso de acuerdo con la presente invención.

La Figura 3 muestra un espectro IR de solvato de etanol sódico de omeprazol.

La Figura 4 muestra un espectro IR de omeprazol sódico forma A preparado por el proceso de acuerdo con la presente invención.

La Figura 5 muestra una curva de calorimetría por barrido diferencial (DSC) de solvato de etanol sódico de omeprazol (línea continua) y omeprazol sódico forma A (línea discontinua) según se prepara de acuerdo con la presente invención.

#### Descripción de la invención que incluye ejemplos

Un objeto de la presente invención es encontrar un proceso novedoso para preparar omeprazol sódico forma A con baja cantidad de solventes residuales, que sería estable a temperatura ambiente.

Se ha resuelto este problema por la presente invención que se relaciona con un solvato cristalino de etanol sódico de omeprazol estable novedoso que es un compuesto intermedio en el proceso novedoso para la preparación de omeprazol sódico estable cristalino forma A. Se utiliza difracción en polvo de rayos X (XRPD) como un método de diferenciación entre el omeprazol sódico estable cristalino forma A y el solvato cristalino de etanol sódico de omeprazol estable novedoso.

De acuerdo con la presente invención el solvato de etanol sódico de omeprazol se prepara al disolver omeprazol (base) en una solución de NaOH en etanol absoluto. Se eliminan las partículas mecánicas de la solución resultante, por ejemplo mediante filtración, y se siembran adicionalmente con cristales de omeprazol sódico forma A para inducir cristalización. La suspensión luego se agita durante varias horas a temperatura ambiente y adicionalmente durante varias horas a bajas temperaturas, por ejemplo de 0° a 5° C, con el fin de mejorar el rendimiento. El omeprazol sódico forma A precipitado se separa, por ejemplo mediante filtración o centrifugación, y se lava con etanol absoluto enfriado. El etanol sódico de omeprazol húmedo así derivado se seca bajo presión reducida desde 40° hasta 50° C, preferiblemente a aproximadamente 45° C para producir omeprazol sódico anhidro estable en forma de solvato etanol. Por el término "etanol sódico de omeprazol húmedo" se entiende el producto obtenido antes de la etapa de secado bajo presión reducida. El término "presión reducida" de manera general se refiere a una presión de aproximadamente 10 mbar a aproximadamente 50 mbar.

El solvato de etanol sódico de omeprazol preparado por el proceso bajo condiciones anhidras de acuerdo con la presente invención contiene desde aproximadamente 8 hasta aproximadamente 11% en peso (según se determina por cromatografía de gas) de etanol residual incorporado en la red cristalina. Este etanol incorporado define la forma cristalina de solvato de etanol del omeprazol sódico y no se puede eliminar luego de secado adicional. Se encuentra que el ensayo de agua en solvato de etanol sódico de omeprazol determinado por análisis termogravimétrico o mediante las técnicas Karl Fischer, conocidas per se, es menor de 0.5% en peso, que corresponde al producto anhidro.

El omeprazol sódico forma A es altamente soluble en agua y como tal adecuado para formulaciones parenterales, proporcionando una oportunidad para que los médicos traten pacientes que sufren de enfermedades de reflujo gastroesofágico (GERD) quienes son incapaces de tomar terapia oral. En esta forma, las formulaciones parenterales de solvato de etanol sódico de omeprazol novedoso con solvente residual incorporado en el sólido serían farmacéuticamente no aceptables, pero es útil como intermedio valioso para la preparación de formas cristalinas de omeprazol sódico, sustancialmente libre de solventes incorporados. El término sustancialmente libre significa menos de 0.5% en peso de solvente residual, es decir etanol.

Por lo tanto, con el fin de obtener un hidrato de omeprazol sódico en la forma cristalina específica, a saber forma A conocida, es necesario intercambiar el etanol que se incorpora en la red cristalina de solvato de etanol sódico de omeprazol con moléculas de agua. Hemos encontrado sorprendente e inesperadamente que el intercambio se puede realizar de forma conveniente al digerir el solvato de etanol sódico de omeprazol novedoso en una mezcla de agua y no solvente. El término digerir se entiende como un método en el que un producto se suspende en un solvente en el que es insoluble o pobremente soluble, aquí denominado como no solvente, entonces se agrega una pequeña cantidad de agua y se agita una suspensión resultante durante un periodo de tiempo definido.

Más específicamente, el solvato de etanol sódico de omeprazol se convierte a omeprazol sódico forma A mediante el proceso de digerir los cristales de solvato de etanol sódico de omeprazol en una mezcla de agua y no solvente adecuada. Por el término solvente adecuado se entiende un no solvente seleccionado del grupo que consiste de éter de diisopropilo, éter de tert - butil metilo, éter de dietilo, acetato de etilo y acetonitrilo, preferiblemente éter de diisopropilo, en el rango de temperatura desde 0° hasta 20° C, preferiblemente desde 5° hasta 10° C, durante un periodo de 30 minutos a 10 horas, más preferiblemente durante aproximadamente 4 horas. Después de completar entonces se recupera la reacción el omeprazol sódico forma A precipitado, por ejemplo mediante filtración o centrifugación, en rendimiento excelente y se seca bajo condiciones que evitan la degradación del producto deseado, por ejemplo a 40° a 50° C bajo presión reducida durante 10 a 24 horas.

En otro aspecto de la presente invención, en lugar de solvato de etanol sódico de omeprazol también se puede utilizar etanol sódico de omeprazol húmedo en el proceso variante de digestión pero bajo la condición que se lava previamente con una cantidad adecuada de no solvente, seleccionada del grupo que consiste de éter de diisopropilo, éter de tert-butil metilo, éter de dietilo, acetato de etilo y acetonitrilo, preferiblemente éter de diisopropilo, antes de digerirlo en una mezcla de agua y no solvente. El término cantidad adecuada de no solvente significa la cantidad que lavaré el etanol residual desde aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 10% en peso, obteniendo de esta manera solvato de etanol sódico de omeprazol. El proceso completo para la preparación de la forma de sodio cristalina A que parte de omeprazol (base) y que utiliza el lavado del etanol sódico de omeprazol húmedo por lo tanto llega a consumir menos tiempo al evitar el secado antes de la etapa de digestión.

En razón a que el omeprazol sódico en la forma cristalina A es un hidrato con una o dos moles de agua por una mol de omeprazol sódico, por lo menos aproximadamente 10% a aproximadamente 20% de agua en peso con respecto al omeprazol sódico, preferiblemente aproximadamente 10% de agua en peso, se necesita en el proceso de digestión para obtener el omeprazol sódico forma A cristalino estable y con baja cantidad de solvente residual.

La relación de volumen en la mezcla de no solvente: agua utilizada en el proceso de digestión de acuerdo con la presente invención está en el rango de 40: 1 a 100: 1, más preferiblemente en el rango de 60: 1 a 80: 1.

El nivel de solventes residuales presentes en el omeprazol sódico forma A preparado por el proceso de acuerdo con la presente invención determinado por cromatografía de gas, técnica conocida per se, se encuentra que está por debajo de 0.5% en peso límite.

Se encuentra que el ensayo de agua en el omeprazol sódico forma A cristalino preparado por el proceso de acuerdo con la presente invención determinado por análisis termogravimétrico o por técnicas Karl Fischer, conocidas per se, es de 6 a 8% que corresponde a una mol de agua que se une en el cristal, es decir 4.7%, mientras que las otras moléculas de agua solo se absorben en el cristal.

La presente invención de esta manera describe el proceso para la preparación de omeprazol sódico forma A que comprende disolver omeprazol (base) en solución de NaOH en etanol absoluto, que induce la cristalización al sembrar cristales de omeprazol forma A, aislamiento del intermedio novedoso, es decir solvato de etanol sódico de omeprazol, que se convierte adicionalmente en hidrato de omeprazol sódico, en la forma cristalina A, mediante el proceso de digestión en la mezcla de agua y no solvente. De acuerdo con lo anterior, la presente invención para la preparación de omeprazol sódico forma A utiliza las condiciones que son convenientes para realizar a escala industrial y seguro de forma operacional. Otra ventaja del proceso es que es simple, económico y rápido.

Adicionalmente, hemos encontrado que el omeprazol sódico forma A preparado mediante el proceso de acuerdo con la presente invención es estable, sustancialmente libre de cualesquier otras formas de omeprazol sódico, es decir sin cantidades detectables de cualesquier otras formas de omeprazol sódico, fáciles de manipular y que se pueden almacenar durante un periodo de tiempo apreciable, sin exhibir un cambio significativo en las características físicoquímicas por ejemplo composición química, higroscopicidad, solubilidad y forma cristalina.

La estabilidad del omeprazol sódico forma A obtenida por los procedimientos de la presente invención se puede determinar mediante el protocolo estándar para la caracterización de la estabilidad de una sustancia farmacéuticamente activa (EU: Adoptada por CEF, marzo del 2003, emitida como CPMP/ICH/2736/99 – “Committee for proprietary medical products; Note for Guidance on ICH Q1A (R2) Stability testing guidelines: Stability testing of new drug substances and products”). Se deja madurar el omeprazol sódico forma A empacado durante un período definido de tiempo (1 mes, 3 meses, 6 meses) bajo condiciones aceleradas de maduración (a una temperatura de 40° C y 75% de humedad relativa, que es una condición acelerada estándar para pruebas de estabilidad de formulaciones farmacéuticas) y/o condiciones de estrés por maduración (a temperatura de 60° C, que es una condición de estrés estándar para pruebas de estabilidad de sustancias farmacéuticas activas). La determinación de la absorbancia medida de acuerdo con el método PhEur (PhEur 3 Suppl 2000), se utiliza como criterio para la evaluación de la calidad de la muestra durante la prueba de estabilidad. Se ha demostrado previamente que la medición de la absorbancia es un método más sensible para supervisar el proceso de descomposición del omeprazol sódico que, por ejemplo, la detección de impurezas presentes utilizando métodos cromatográficos (PhEur 3 Suppl 2000).

Se analizan el solvato de etanol sódico de omeprazol y el omeprazol sódico forma A, preparados de acuerdo con el proceso simple y mejorado de la presente invención utilizando patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) y se proporcionan los difractogramas representados en la Figura 1 y la Figura 2. Los picos principales, con las posiciones e intensidades relativas, se han extraído de los difractogramas y se dan adelante en la Tabla 1. Las posiciones de los picos (valores d) en ambos casos se determinan de acuerdo con el procedimiento estándar (Kug, H.P. and Aleksander, L.E., 1974). Las intensidades relativas son menos fiables y en cambio de valores numéricos se utilizan las siguientes definiciones:

Intensidad relativa	Definición
25-100	muy fuerte
10-25	Fuerte
3-10	media
1-3	débil
< 1	muy débil

Se han omitido algunos picos adicionales con bajas intensidades encontrados en los difractogramas de la Tabla 1. Adicionalmente, el solvato de etanol sódico de omeprazol novedoso de la presente invención tiene el espectro IR de la Figura 3 y la curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Figura 5 (línea continua). El omeprazol sódico forma A cristalino preparado de acuerdo con la presente invención tiene el espectro IR de la Figura 4 y la curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Figura 5 (línea discontinua).

Tabla 1. Posiciones e intensidades de los principales picos en el XRPD de solvato de etanol sódico de omeprazol y omeprazol sódico forma A preparado de acuerdo con la presente invención

solvato de etanol sódico de omeprazol		omeprazol sódico forma A	
valor d/Å	intensidad relativa	valor d/Å	intensidad relativa
15,659	muy fuerte	15,651	muy fuerte
8,246	débil		
7,910	débil	7,913	fuerte
7,554	débil		
7,262	débil	7,251	muy fuerte
6,876	débil	6,861	media
6,663	débil	6,660	media
6,515	débil	6,491	media
5,441	débil		

solvato de etanol sódico de omeprazol		omeprazol sódico forma A	
valor d/A	intensidad relativa	valor d/A	intensidad relativa
5,383	débil	5,376	media
5,221	media	5,222	fuerte
4,717	débil	4,710	media
4,552	débil		
4,390	débil	4,416	media
4,307	débil	4,308	media
4,180	débil	4,185	media
4,073	débil	4,074	media
3,948	media	3,945	muy fuerte
3,844	débil	3,839	fuerte
3,759	débil	3,754	media
3,620	débil	3,621	fuerte
3,527	media	3,551	fuerte
		3,499	fuerte
3,426	débil	3,428	media
3,385	débil		
3,311	débil	3,323	media
3,270	débil	3,269	media
		3,220	media
3,126	media	3,130	media
3,043	débil	3,046	media
3,027	débil	3,027	media
2,918	media	2,926	fuerte
		2,888	media
2,839	media	2,841	media

- 5 Sobre la base de los datos analíticos presentados parece que el solvato de etanol sódico de omeprazol y el omeprazol sódico forma A representan compuestos similares, pero un examen minucioso de ambos difractogramas muestra que hay picos en un difractograma que no están presentes en el otro y viceversa, y también las diferencias en las intensidades entre los picos son enormes, que no se deben a la orientación preferencial. Obviamente, el solvato de etanol sódico de omeprazol y omeprazol sódico forma A, ya que uno es solo solvato y el otro hidrato, luego se cristalizan en diferentes estructuras cristalinas por lo tanto tienen diferentes propiedades fisicoquímicas, que incluyen punto de fusión, solubilidad, higroscopicidad, estabilidad.

#### Métodos

- 10 Difracción en polvo de Rayos X: difractómetro de polvo Siemens D-5000 que utiliza geometría de reflexión y radiación CuK $\alpha$  en el rango de 2 a 37° 2 $\theta$  en la etapa de 0.03° 2 $\theta$ , el tiempo de integración es 5 segundos por etapa y las ranuras se fijan a 20 mm (divergencia variable) y 0.6 mm (recepción).

FT- infrarrojo: espectrofotómetro FTIR Nicolet Nexus que utiliza método de glóbulo de bromuro de potasio con escáner 16 y resolución de  $2\text{ cm}^{-1}$ , escaneado desde 400 hasta  $4000\text{ cm}^{-1}$ .

5 Calorimetría de barrido de Difracción: calorímetro de barrido diferencial Mettler Toledo DSC822e, la muestra (4-8 g) se coloca en una bandeja de aluminio sin sellar con un agujero y se calienta a  $3^\circ\text{ K/min}$  en el rango de temperatura de  $70^\circ\text{ C}$  a  $170^\circ\text{ C}$  en la atmósfera de aire.

Cromatografía de gas: columna RTX 624,  $30\text{ m} \times 0.53\text{ mm}$ ;  $T_{\text{partida}} = 40^\circ\text{ C}$ ,  $T_{\text{gradiente}} = 40^\circ\text{ C/min}$  hasta  $200^\circ\text{ C}$ , 5 min; inyector: sin división,  $T = 140^\circ\text{ C}$ , detector: FID,  $T = 200^\circ\text{ C}$ ; fase móvil: helio, 5 psi;  $T_{\text{horno}} = 80^\circ\text{ C}$ ; muestra: 115 mg/mL de DMA (N,N-dimetil acetamida).

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos:

### 10 **Ejemplo 1**

Preparación de etanol sódico de omeprazol húmedo a partir de de omeprazol

15 En una solución de NaOH (36.5 g, 0.91 moles) en etanol absoluto (650 mL) se agrega omeprazol (300 g, 0.87 moles). La suspensión se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. La solución resultante se filtra a través de una capa de celita y carbón vegetal en un embudo Büchner de porosidad B4. La solución se siembra con omeprazol sódico forma A (1 g) para iniciar la cristalización y se agita a temperatura ambiente temperatura durante 8 horas. La suspensión formada se agita durante 8 h adicionales en el rango de temperatura de  $0^\circ\text{ C}$  a  $5^\circ\text{ C}$  y el producto se filtra y se lava con etanol absoluto (100 mL), se enfría a  $5^\circ\text{ C}$  para producir 289 g de etanol sódico de omeprazol húmedo.

### **Ejemplo 2**

20 Preparación de solvato de etanol sódico de omeprazol

Se secan 289 g de etanol sódico de omeprazol húmedo obtenido como se describe en el Ejemplo 1 a presión reducida a  $45^\circ\text{ C}$  durante la noche para producir 245 g de solvato de etanol sódico de omeprazol.

Contenido de agua% (p/p por TGA)  $< 0.5\%$ .

El xrdp en polvo, IR (en KBr) y el DSC se muestran en las Figuras 1, 3 y 5 (línea continua).

### 25 **Ejemplo 3**

Preparación de omeprazol sódico forma A

30 Se lava 289 g de etanol sódico de omeprazol húmedo del Ejemplo 1 adicionalmente tres veces con 300 mL de éter de diisopropilo y se transfiere a un reactor de 5 L. Se agrega éter de diisopropilo (3 L) y agua (45 mL) y la suspensión se agita intensamente durante 4 horas a  $5^\circ\text{ C}$ . Los cristales se separan mediante filtración y se secan a presión reducida a  $45^\circ\text{ C}$  durante la noche para producir 220 g de omeprazol sódico forma A.

Contenido de agua% (p/p por TGA) =  $7.5\%$

El xrdp en polvo, IR (en KBr) y el DSC se muestran en las Figuras 2, 4 y 5 (línea discontinua).

**REIVINDICACIONES**

1. Un solvato cristalino de etanol sódico de omeprazol caracterizado en proporcionar un patrón de difracción en polvo de rayos X que contiene sustancialmente los siguientes valores de intensidades:

valor d/Å	intensidad relativa	valor d/Å	intensidad relativa
15,659	muy fuerte	4,073	débil
8,246	débil	3,948	media
7,910	débil	3,844	débil
7,554	débil	3,759	débil
7,262	débil	3,620	débil
6,876	débil	3,527	media
6,663	débil	3,426	débil
6,515	débil	3,385	débil
5,441	débil	3,311	débil
5,383	débil	3,270	débil
5,221	media	3,126	media
4,717	débil	3,043	débil
4,552	débil	3,027	débil
4,390	débil	2,918	media
4,307	débil	2,839	media
4,180	débil		

- 5 2. El solvato cristalino de etanol sódico de omeprazol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde se proporciona un patrón de difracción en polvo de rayos X que contiene picos sustancialmente de acuerdo con la Figura 1.
3. El solvato cristalino de etanol sódico de omeprazol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el contenido de etanol residual en dicho compuesto asciende desde aproximadamente 8% a aproximadamente 11% en peso
- 10 4. El solvato cristalino de etanol sódico de omeprazol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el contenido de agua en dicho compuesto es menor de 0.5% en peso.
5. El solvato cristalino de etanol sódico de omeprazol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde se proporciona un espectro infrarrojo sustancialmente de acuerdo con la Figura 3.
6. El solvato cristalino de etanol sódico de omeprazol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde se proporciona un termograma de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 5.
- 15 7. Un proceso para la preparación de solvato cristalino de etanol de omeprazol como se define en las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho proceso comprende las etapas de:
- a) disolver omeprazol en una solución de NaOH en etanol absoluto;
- b) permitir que la solución cristalice;
- c) eliminar los cristales obtenidos mediante filtración o centrifugación,
- 20 d) secar los cristales de omeprazol sódico húmedo así derivados;
- e) aislar el solvato de etanol sódico de omeprazol anhidro así obtenido.



8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde se utiliza omeprazol sódico forma A para inducir cristalización.
9. Un proceso para la preparación de omeprazol sódico forma A cristalino, en donde dicho proceso comprende las etapas de:
- 5 a) digerir el solvato cristalino de etanol de omeprazol anhidro en una mezcla de agua y no solvente,  
b) después de completar la reacción aislar el omeprazol sódico forma A así obtenido;  
c) secar el omeprazol sódico forma A así obtenido.
10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9 a), en donde el no solvente se selecciona del grupo que consiste de éter de diisopropilo, éter de tert-butil metilo, éter de dietilo, acetato de etilo y acetonitrilo.
- 10 11. Un proceso para la preparación de omeprazol sódico forma A, en donde dicho proceso comprende las etapas de:
- 15 a) lavar el etanol sódico de omeprazol húmedo con el no solvente seleccionado del grupo que consiste de éter de diisopropilo, éter de tert-butil metilo, éter de dietilo, acetato de etilo y acetonitrilo;  
b) digerir el solvato de etanol sódico de omeprazol derivado de esta manera en una mezcla de dicho agua y no solvente,  
c) después de completar la reacción, aislar el omeprazol sódico forma A así obtenido;  
d) secar el omeprazol sódico forma A así obtenido.
12. El proceso como se define en las reivindicaciones 9 a 11, en donde la relación de volumen en la mezcla de no solvente: agua en el proceso de digestión está en el rango de 40: 1 a 100:1.
- 20 13. El proceso como se define en las reivindicaciones 9 a 11, en donde la relación de volumen en la mezcla de no solvente: agua en el proceso de digestión está en el rango de 60: 1 a 80:1.
14. El proceso como se define en las reivindicaciones 9 a 11, en donde el contenido de solvente residual presente en el omeprazol sódico forma A es menor de 0.5% en peso.

