



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 294 358**

(51) Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03793375 .1**

(86) Fecha de presentación : **21.08.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1501824**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **02.02.2005**

(54) Título: **Procedimiento de purificación de lansoprazol.**

(30) Prioridad: **21.08.2002 US 404845 P**
11.10.2002 US 418056 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2008

(73) Titular/es: **Teva Pharmaceutical Industries Ltd.**
5 Basel Street, P.O. Box 3190
Petah Tiqva 49131, IL

(72) Inventor/es: **Singer, Claude;**
Liberman, Anita;
Veinberg, Irena;
Finklestein, Nina y
Nidam, Tamar

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

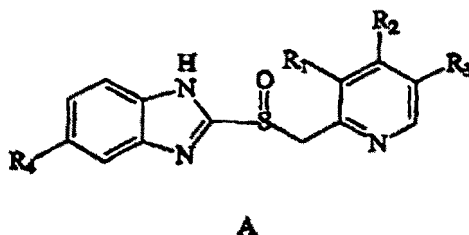
Procedimiento de purificación de lansoprazol.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un 2-(2-piridilmetil) sulfinil-1*H*-bencimidazol (lansoprazol) puro que está exento de derivados de sulfona y de sulfuro.

10 **Antecedentes de la invención**

Varios derivados de 2-(2-piridilmetil) sulfinil-1*H*-bencimidazol sustituidos son inhibidores de la bomba gástrica de protones bien conocidos. Estos derivados de bencimidazol incluyen lansoprazol, omeprazol, pantoprazol y rabeprazol. Esta clase de derivados de bencimidazol está generalmente representada por la fórmula química A siguiente:



La patente US nº 4.628.098 describe el compuesto genérico de lansoprazol. Lansoprazol presenta como denominación química (2[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol), es decir, cuando R₁ es metilo, R₂ es trifluoroetoxi, R₃ es hidrógeno y R₄ es hidrógeno.

Como característica compartida con otros derivados de bencimidazol (p. ej. omeprazol y pantoprazol), el lansoprazol puede inhibir la secreción gástrica ácida, y por lo tanto se utiliza frecuentemente como agente antiulceroso.

Se conocen varios procedimientos para preparar lansoprazol. La mayoría de estos procedimientos implican la utilización de un precursor de lansoprazol que contiene un grupo tioéter. El grupo tioéter se oxida en la última etapa de la preparación para formar el lansoprazol.

Las patentes US nº 4.628.098 y nº 5.578.732 (patente '732) describe la oxidación del grupo tioéter utilizando ácido m-cloro-perbenzoico como agente oxidante. Sin embargo, la utilización de ácido m-cloro-perbenzoico con frecuencia produce una oxidación no selectiva del grupo tioéter. La patente US nº 5.578.732 describe con más detalle un procedimiento de oxidación con peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en presencia de un catalizador de vanadio específico. Otras patentes tales como la ES 2105953, WO 0121617, ES 2063705, patente US nº 6.313.303, WO 9947514 y WO 0168594 describen la utilización de otros reactivos de oxidación y/o de otros catalizadores. Ninguno de estos procedimientos de oxidación produce la oxidación selectiva del grupo tioéter.

Además, la preparación de lansoprazol por procedimientos convencionales está siempre acompañada de la formación de pequeñas cantidades del correspondiente derivado de sulfona como impureza. Por ejemplo, la patente US nº 6.180.652 describe la presencia del derivado de sulfona. La formación del derivado de sulfona da lugar al inconveniente de bajo rendimiento del sulfóxido deseado.

Aunque se han realizado intentos para separar el derivado de sulfona del lansoprazol, no es una tarea sencilla, dadas las estructuras y propiedades fisicoquímicas similares. Con este objetivo, la patente US nº 6.180.652 describe un procedimiento que permite la separación de lansoprazol de su derivado de sulfona. Un complejo de acetona de la sal de lansoprazol se purifica en este procedimiento.

El lansoprazol y otros derivados de 2-(2-piridilmetil) sulfinil-bencimidazol tienden a perder estabilidad y a experimentar descomposición cuando se contaminan con trazas de un disolvente, particularmente agua, en su superficie cristalina. Es deseable que los cristales del bencimidazol estén exentos de disolvente (es decir, el disolvente residual debería reducirse a un mínimo).

La patente US nº 5.578.732 describe la cristalización de lansoprazol utilizando un sistema disolvente etanol:agua (vol:vol de etanol:agua es 9:1). La patente US nº 6.002.011 describe la cristalización de lansoprazol del mismo sistema etanol:agua, que contiene trazas de amoníaco (0,03 moles de NH₄OH 0,03: 1 mol de lansoprazol). La patente US nº 6.002.011 da a conocer un procedimiento de resuspensión en agua, que permite obtener lansoprazol "sin disolvente" más estable. La patente US nº 6.002.011 fracasa en dar a conocer el nivel de pureza de lansoprazol. Además, el etanol y el agua son difíciles de eliminar. Incluso después de un secado intenso, el lansoprazol contiene todavía disolvente y es inestable al almacenaje.

Continúa existiendo necesidad de obtener 2-(2-piridilmetil) sulfinil-1*H*-bencimidazoles (p. ej., lansoprazol) que estén exentos de contaminantes incluyendo los derivados de sulfona y de sulfuro. Desde hace tiempo existe necesidad también de un método para preparar 2-(2-piridilmetil) sulfinil-1*H*-bencimidazoles (p. ej., lansoprazol) con un contenido en agua reducido (<0,1% p/p de agua).

Se descubrió que el lansoprazol “sin disolvente” puede obtenerse por cristalización en diferentes disolventes. El lansoprazol obtenido por este procedimiento de cristalización puede secarse hasta <0,1% de agua, tal como requiere el foro USP.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para purificar lansoprazol, especialmente hasta 0,20% de impurezas o menos, cuyo procedimiento incluye las etapas siguientes: proporcionar una solución de lansoprazol en un disolvente seleccionado de entre un disolvente orgánico, especialmente un alcohol (especialmente etanol), acetona, 2-butanona, dimetil-formamida y tetrahidrofurano, o una mezcla de disolvente orgánico y agua en presencia de un compuesto amínico, especialmente amoniaco, hidróxido amónico, dietilamina, trietilamina o metilamina; combinar la solución proporcionada con un ácido, especialmente ácido acético, ácido fórmico o ácido clorhídrico; y aislar el lansoprazol purificado en el que la relación de compuesto amínico a lansoprazol está comprendida entre 17:1 y 1:1 (mol/mol). Cuando el disolvente es una mezcla de disolvente orgánico y agua, la relación de disolvente orgánico a agua es en especial aproximadamente 0,2:1.

Preferentemente el procedimiento de la presente invención proporciona lansoprazol con menos de 0,20% en peso de impurezas, especialmente cuando el contenido en agua es 0,1% en peso o inferior.

Preferentemente el procedimiento de la presente invención proporciona lansoprazol con menos de 0,20% de derivados de sulfuro y sulfona combinados, especialmente cuando el contenido en agua es 0,1% en peso o inferior.

Preferentemente el procedimiento de la presente invención proporciona lansoprazol con menos de 0,10% de uno de los dos derivados de sulfuro y sulfona, especialmente en combinación con un contenido en agua de 0,1% en peso o inferior.

Descripción detallada de la invención

Tal como se utiliza en la presente memoria “LNPS” se refiere al compuesto de partida que contiene sulfuro para la preparación de lansoprazol. La denominación química de LNPS es 2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2 piridinil]tio]-1*H*-bencimidazol. “LNP” se refiere a lansoprazol que tiene la denominación química de 2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil-1*H*-bencimidazol. La presente invención proporciona un lansoprazol “sustancialmente puro”, es decir lansoprazol que contiene menos de 0,2% en peso de impurezas, preferentemente menos de 0,2% en peso de impurezas de sulfuro y de sulfonas combinadas. El lansoprazol sustancialmente puro contiene preferentemente menos de aproximadamente 0,10% (p/p) de derivado de sulfona y menos de aproximadamente 0,10% de derivado de sulfuro.

El agua no se considera una impureza por sí misma, pero su presencia en el lansoprazol es indeseable. La presente invención proporciona también lansoprazol que contiene menos de aproximadamente 0,1% de agua (p/p), referida al lansoprazol como “sin disolvente” (es decir, desolvatado).

A menos que se especifique de otro modo, % y % (p/p) se refiere al porcentaje en peso.

Tal como se utiliza en la presente memoria en relación con una cantidad numérica “<” se refiere a inferior a.

Según la presente invención, 2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]tio]-1*H*-bencimidazol (LNPS) se utiliza como material de partida para la preparación de 2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil-1*H*-bencimidazol y se disuelve en un disolvente orgánico o una mezcla de disolvente orgánico y agua. Cualquier residuo de LNPS restante en el producto final es una impureza y es difícil de eliminar.

Los disolventes orgánicos a título de ejemplo adecuados para su utilización en la práctica de la presente invención incluyen alcoholes tales como etanol, metanol, n-propanol, i-propanol; cetonas tales como acetona y 2-butanona; dimetil-formamida; tetrahidrofurano; y similares. Preferentemente, el disolvente orgánico es el etanol.

En formas de realización específicas, pueden utilizarse mezclas de un disolvente orgánico con agua listadas anteriormente. Cuando se utilizan mezclas de disolvente orgánico y agua, pueden utilizarse diferentes proporciones en volumen (vol/vol) de disolvente orgánico y agua. La proporción de disolvente orgánico/agua puede variar entre aproximadamente 0,2:1 y 3:1. Preferentemente, la proporción disolvente/agua es de aproximadamente 1,5:1. La utilización de proporciones de disolvente/agua mayores puede producir rendimientos de cristalización pobres.

Cuando se utilizan mezclas de un disolvente orgánico y agua, la relación general, en un volumen por peso, de disolvente/agua (es decir, disolvente orgánico + agua) a la proporción de lansoprazol puede variar entre aproximadamente 17:1 y aproximadamente 5:1 (vol:p). Preferentemente, la proporción de disolvente/agua a lansoprazol es de aproximadamente 11:1 (vol:p).

ES 2 294 358 T3

En la práctica de la presente invención se utilizan compuestos amínicos. La proporción general, en moles, de compuesto amínico a lansoprazol (mol/mol) puede variar entre aproximadamente 17:1 y aproximadamente 1:1. Preferentemente, la proporción de compuesto amínico a lansoprazol está comprendida entre 17:1 y 7:1 (mol/mol), o entre 7:1 y 1:1 (mol/mol). Preferentemente, la proporción de compuesto amínico:lansoprazol (mol/mol) es de aproximadamente 7:1. Los compuestos amínicos a título de ejemplo útiles en la práctica de la presente invención incluyen amoniaco, hidróxido amónico, dietilamina, trietilamina, metilamina y similares. Preferentemente, el compuesto amínico es hidróxido amónico. La cristalización de lansoprazol en dichas condiciones permite una buena separación de lansoprazol de las impurezas, especialmente de los derivados de sulfona y/o de sulfuro.

En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento de purificación por cristalización para purificar lansoprazol. La cristalización de lansoprazol de la solución en un disolvente orgánico o una mezcla de disolvente y agua en presencia de un compuesto amínico según el procedimiento de purificación por cristalización de la presente invención da como resultados lansoprazol sustancialmente puro.

En la presente invención, la purificación de lansoprazol por cristalización se consigue acidificando (es decir, combinando con ácido) una solución de lansoprazol en un disolvente orgánico o una mezcla de disolvente orgánico y agua. El ácido combinado puede neutralizar el compuesto amínico durante la cristalización de lansoprazol.

Los ácidos a título de ejemplo combinados para cristalizar lansoprazol incluyen ácido acético, ácido fórmico, ácido clorhídrico (HCl) y similares. Preferentemente, el ácido es ácido acético.

Aunque el lansoprazol purificado obtenido por el procedimiento de purificación por cristalización mencionado anteriormente es sustancialmente puro y puede presentar ventajas, no contiene necesariamente <0,1% de agua según el forum USP. Como se mencionó anteriormente, el agua puede tener un impacto negativo sobre la estabilidad a largo plazo de lansoprazol (patente US nº 6.002.011).

Por lo tanto, en otra forma de realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para reducir el agua (es decir, desolvatando) lansoprazol. En esta forma de realización, el contenido en agua de lansoprazol sustancialmente puro, puede reducirse hasta <0,1% de agua por cristalización en el disolvente orgánico.

Disolventes orgánicos para cristalización destinados a obtener lansoprazol con <1%, p/p, de agua son metanol, carbonato de dimetilo, carbonato de dietilo, acetona y 2-butanona. Preferentemente dichos disolventes orgánicos para cristalización son metanol, carbonato de dimetilo y carbonato de dietilo. Más preferentemente, dicho disolvente orgánico para cristalización es acetona.

La cristalización de lansoprazol para obtener lansoprazol con <0,1% de agua puede realizarse y preferentemente se realiza en presencia de un compuesto amínico. Los compuestos amínicos a título de ejemplo incluyen amoniaco, hidróxido amónico, dietilamina, trietilamina, metilamina y similares. Preferentemente, el compuesto amínico es hidróxido amónico.

Preferentemente, en esta forma de realización la relación molar de compuesto amínico a lansoprazol (mol:mol o mol/mol) es aproximadamente 0,05:1.

Preferentemente el lansoprazol que debe desolvatarse está completamente disuelto en el disolvente antes de la cristalización. La disolución de lansoprazol puede favorecerse mediante la presencia de pequeñas cantidades de agua. La presencia de una pequeña cantidad de agua puede asegurarse utilizando lansoprazol húmedo procedente de la etapa de purificación mencionada anteriormente o añadiendo <20% (vol/vol) de agua al disolvente.

La disolución de lansoprazol que debe desolvatarse puede realizarse a la temperatura de reflujo del disolvente de cristalización. Las temperaturas de disolución preferidas son inferiores a la temperatura de reflujo, dada la inestabilidad descrita de lansoprazol a temperaturas más elevadas. Preferentemente la temperatura de disolución no excede de 50°C.

El rendimiento de cristalización de lansoprazol puede mejorarse enfriando o eliminando el disolvente o la forma acuosa del sistema de cristalización. Un experto en la materia apreciaría las técnicas utilizadas para eliminar el agua de una mezcla de disolvente orgánico y agua incluyendo, p. ej., la destilación azeotrópica.

La presente invención puede ilustrarse mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1

Preparación de lansoprazol en bruto

En un matraz de 1 l se cargó etanol y se enfrió en agitación a 5°C. Bajo mezcla se añadieron 200 gramos de 2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]tio]-1*H*-bencimidazol (LNPS) y 3 gramos de acetil acetato de vanadio. Se añadieron gota a gota lentamente en la suspensión 110 gramos de solución de *tert*-butil-hidroperóxido. La suspensión se mantuvo en mezclado durante 4 horas. Se añadieron 40 gramos de Na₂SO₃ disueltos en 400 ml de agua. Se obtu-

ES 2 294 358 T3

vieron la fase sólida por separado por filtración al vacío y secado. Se obtuvieron 165 gramos de LNP en bruto (79% de rendimiento).

Sulfona 0,3%

LNPS 0,3%

Procedimiento de pureza cromatográfica de la monografía de lansoprazol en el USP Forum vol. 26(5) [Sep.-Oct. 2000].

Condición de HPLC:

Columna: C18

Fase móvil: Gradiente de trietilamina en agua con acetonitrilo

Caudal: 0,8 ml/min.

Detección: 285 nm

Este análisis cromatográfico presenta la sensibilidad de detección inferior a 0,1% de impurezas en LNP.

Ejemplo 1A

Preparación de lansoprazol en bruto

En un matraz de 1 l se cargó etanol (95%) y se enfrió en agitación a 5°C. Bajo mezcla se añadieron 200 gramos de 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]tio]-1H-benzimidazol (LNPS) y 3 gramos de acetil acetato de vanadio. Se añadieron gota a gota lentamente en la suspensión 110 gramos de solución de *tert*-butil-hidroperóxido. Se mantuvo bajo mezclado la suspensión durante 6 horas. Se disolvieron 40 gramos de Na₂SO₃ en 400 ml de agua.

Se añadió 1 l de agua (el pH fue aproximadamente 8-8,5; se ajustó el pH mediante la adición de NH₄OH) a la suspensión y la suspensión se continuó mezclando durante 17 horas a 25°C. Se enfrió la suspensión a 5°C y la fase sólida separada por filtración al vacío se secó a continuación. Se obtuvieron 178 gramos de LNP en bruto (85% de rendimiento). 0,15% de sulfona.

Ejemplo 2

Purificación de lansoprazol

En un matraz de 0,25 l se cargaron 67,5 ml de etanol al 95%, 15 ml de hidróxido amónico (NH₄OH) del 24% y 45 ml de agua y se enfriaron bajo agitación a 5°C. Se añadieron bajo mezclado 10 gramos de lansoprazol en bruto y se calentaron a 52°C hasta disolución. Se añadió 1 gramo de carbón activo a la solución ligeramente turbia y se mantuvo un corto periodo a 49°C. Se separó el carbón en un filtro y se lavó la torta con una mezcla de 14 ml de etanol y 12 ml de agua. Se enfrió la solución y se precipitó lansoprazol mediante la adición de 3,75 ml de ácido acético. Se enfrió la suspensión a 10°C y se filtró. Se lavó el producto con agua y etanol y se secó. Se obtuvieron 8,7 gramos de lansoprazol (rendimiento: 89%). Sulfona 0,05%, LNPS bajo el límite de detección.

Se aplicó el procedimiento descrito anteriormente en otros ejemplos en los que el disolvente y/o la amina eran diferentes. La tabla siguiente es ilustrativa de estos ejemplos:

Ejemplo	Disolvente	Agua	Amina	Rendimiento	Sulfona	LNPS
		sí/no		%	%	%
3	i-propanol	no	NH ₄ OH	52,7	0,03	0,02
4	Etanol	no	NH ₄ OH	46,5	0,07	<DL
5	n-propanol	sí	NH ₄ OH	91,5	0,08	0,04
6	i-propanol	sí	NH ₄ OH	90,8	0,07	<DL
7	Etanol	sí	Trietilamina	87,6	0,05	<DL
8	i-butanol	sí	Trietilamina	80,7	0,06	<DL
¹ inferior al límite de detección						

ES 2 294 358 T3

Ejemplo 9

Preparación de lansoprazol que contiene <0,1% (p/p) de agua

Se cargaron en un matraz de 0,25 l, 29,8 gramos de cristales húmedos de LNP y 30 ml de acetona. Se calentó la suspensión a 52°C y se añadieron gota a gota 150 ml de acetona hasta que se obtuvo una solución transparente. Se enfrió la solución a 10°C y se concentró hasta que el peso de la masa de reacción fue de 48,5 gramos. Se separó el sólido por filtración y se lavó con 20 ml de acetona en frío. Después del secado se obtuvieron 18,58 gramos de producto (rendimiento: 91%). El contenido del agua según el análisis de Karl Fischer fue de 0,05%.

De manera similar al ejemplo 3, se llevaron a cabo los demás ejemplos siguientes:

Ejemplos	Disolvente	Rendimiento	Agua
		%	%(KF ¹)
10	Carbonato de dimetilo	87,5	0,04
11	2-butanona	88,5	0,03
12	metanol	72%	0,06

¹El método de Karl Fischer para la determinación de agua es el método USP escrito en el USP Forum vol. 26(5) [Sep.-Oct. 2000].

Ejemplo 13

Preparación de lansoprazol que contiene <0,1% de agua (p/p)

En un matraz de 0,1 l se cargaron 4 gramos de cristales anhidros de LNP y 60 ml de acetona que contenían 15% de agua. Se mantuvo la solución bajo mezclado a 25°C durante 17 horas. Se concentró la solución hasta 15 gramos y se filtró. Después del secado se obtuvieron 3,4 gramos de producto (rendimiento: 84,7%). Contenido de agua según el análisis de Karl Fischer: 0,06%.

Ejemplo 14

Preparación de lansoprazol que contiene <0,1% de agua (p/p)

En un matraz de 50 ml se cargaron 11,6 ml de acetona, 3,1 ml de agua y 0,05 ml de NH₄OH. Se calentó la solución a 45°C y se cargaron bajo mezclado 5,8 gramos de cristales de LNP. Se calentó la solución a 61°C e inmediatamente se enfrió entre 5 y 10°C. Tras la filtración y secado se obtuvieron 5,0 gramos del producto (rendimiento: 87%). Contenido de agua según el análisis de Karl Fischer: 0,03%.

Ejemplo 15

Se disolvió lansoprazol (5,0 gramos) en 30 ml de acetona, que contenía 15% en volumen de agua, calentando a reflujo. Se añadió gota a gota agua (30 ml) durante 5 minutos a la solución transparente. Después de enfriar a temperatura ambiente se filtró la suspensión, proporcionando tras el secado 4,5 gramos del producto (rendimiento: 90%). El contenido de agua según el análisis de Karl Fischer fue 0,08%.

Ejemplo 16

Se disolvió lansoprazol (5,0 gramos) en 30 ml de acetona, que contenía 15% en volumen de agua, calentando a reflujo. Se añadió gota a gota agua (60 ml) durante 5 minutos a la solución transparente. Después de enfriar a temperatura ambiente se filtró la suspensión, proporcionando tras el secado 4,6 gramos del producto (rendimiento: 92%). El contenido de agua según el análisis de Karl Fischer fue 0,08%.

El alcance de la presente invención no está limitado por las formas de realización específicas descritas en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para purificar lansoprazol, que comprende las etapas siguientes:

a) proporcionar una solución de lansoprazol en un disolvente seleccionado de entre un disolvente orgánico o una mezcla de disolvente orgánico y agua en presencia de un compuesto amínico;

b) combinar la solución proporcionada con un ácido, y

c) aislar el lansoprazol purificado,

en el que la proporción de compuesto amínico y lansoprazol está comprendida entre 17:1 y 1:1 (mol/mol).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la proporción de compuesto amínico y lansoprazol está comprendida entre 17:1 y 7:1 (mol/mol).

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la proporción de compuesto amínico y lansoprazol está comprendida entre 7:1 y 1:1 (mol/mol).

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la proporción de compuesto amínico y lansoprazol es 17:1 (mol/mol).

5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la proporción de compuesto amínico y lansoprazol es 7:1 (mol/mol).

6. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que la proporción de compuesto amínico y lansoprazol es 1:1 (mol/mol).

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la disolución es un disolvente orgánico seleccionado de entre el grupo constituido por un alcohol, acetona, 2-butanona, dimetil-formamida y tetrahidrofurano.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el disolvente orgánico es el alcohol etanol.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el disolvente es una mezcla de disolvente orgánico y agua y la proporción de disolvente y agua está comprendida entre 0,2:1 y 3:1 (vol/vol).

10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la proporción de disolvente a agua es 1,5:1 (vol/vol).

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto amínico se selecciona de entre el grupo constituido por amoníaco, hidróxido amónico, dietilamina, trietilamina y metilamina.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el compuesto amínico es hidróxido amónico.

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ácido se selecciona de entre el grupo constituido por ácido acético, ácido fórmico y ácido clorhídrico.

14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el ácido es el ácido acético.

15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el lansoprazol purificado tiene menos del 0,2% en peso de impurezas.

16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el lansoprazol purificado tiene menos del 0,2% en peso de impurezas de sulfuro y sulfona combinadas.

17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el lansoprazol purificado tiene menos del 0,1% en peso de derivado de sulfuro o de sulfona.

18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende asimismo cristalizar el lansoprazol purificado en un disolvente orgánico seleccionado de entre el grupo constituido por acetona, 2-butanona, metanol, carbonato de dimetilo y carbonato de dietilo, y aislar el lansoprazol que tiene menos del 0,1% p/p de agua.

19. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que el disolvente orgánico se selecciona de entre metanol, carbonato de dimetilo y carbonato de dietilo.

20. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que el disolvente orgánico es acetona.

ES 2 294 358 T3

21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en el que la cristalización se realiza en presencia de un compuesto amínico.

22. Procedimiento según la reivindicación 21, en el que el compuesto amínico se selecciona de entre el grupo
5 constituido por amoníaco, hidróxido amónico, dietilamina, trietilamina y metilamina.

23. Procedimiento según la reivindicación 22, en el que el compuesto amínico es hidróxido amónico.

24. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 23, en el que la cristalización se efectúa mediante
10 la adición de agua.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65