(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 323 319**

(51) Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **05760736 .8**
(96) Fecha de presentación : **29.06.2005**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1765807**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **28.03.2007**

(54) Título: **Formas sólidas de la sal magnésica de (S)-omeprazol y procedimiento para su preparación.**

(30) Prioridad: **02.07.2004 ES 200401729**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.07.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.07.2009

(73) Titular/es: **ESTEVE QUÍMICA, S.A.**
Avenida Mare de Deu de Montserrat, 12
08024 Barcelona, ES

(72) Inventor/es: **Berenguer Maimo, Ramón;**
Coppi, Laura;
Gasanz Guillén, Yolanda y
Medrano Rupérez, Jorge

(74) Agente: **Zea Checa, Bernabé**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Formas sólidas de la sal magnésica de (S)-omeprazol y procedimiento para su preparación.

La presente invención se refiere a nuevas formas sólidas de la sal magnésica de S-omeprazol y a procedimientos para su preparación, así como a intermedios para su preparación.

Estado de la técnica anterior

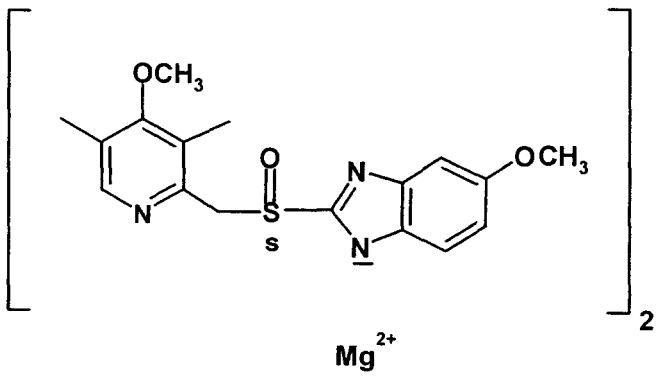
El compuesto 5-metoxi-2-[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, que tiene el nombre genérico de omeprazol, se describe por primera vez en el documento EP 5.129-A. El omeprazol es un sulfóxido que tiene un centro de asimetría en el átomo de azufre, por lo que existe en forma de mezcla racémica de dos enantiómeros, el R-omeprazol y el S-omeprazol. La configuración R corresponde al (+)-enantiómero y la configuración S al (-)-enantiómero.

El omeprazol es susceptible a la degradación en medio ácido y neutro. Su estabilidad también se ve afectada por otros factores tales como la humedad, temperatura y solventes orgánicos. En la EP 124.495-A se describen ciertas sales de omeprazol y se indica que son más estables durante el almacenamiento que la forma neutra del omeprazol.

El omeprazol y sus sales alcalinas son inhibidores eficaces de la secreción de ácido gástrico y, por tanto, son útiles para la prevención y el tratamiento de trastornos relacionados con el ácido gástrico y enfermedades inflamatorias gastrointestinales (p. ej. úlcera gástrica, úlcera duodenal, esofagitis por reflujo y gastritis). Además, también pueden utilizarse para el tratamiento de otros trastornos gastrointestinales donde se desea un efecto citoprotector y/o de antisecreción gástrica (p. ej en pacientes con gastrinomas, en pacientes con hemorragia gastrointestinal superior aguda y en pacientes con historia de consumo de alcohol crónico y excesivo).

En la EP 652.872-A se describe la sal magnésica del S-omeprazol cuya fórmula se incluye más abajo, y se indica que presenta propiedades farmacocinéticas y metabólicas que le proporcionan un perfil terapéutico mejorado. Existen otros documentos que describen diferentes formas sólidas de la sal magnésica del S-omeprazol. La EP 984.957-A describe una forma trihidratada de la sal magnésica del S-omeprazol. La WO 04/20436 describe un hidrato de la sal magnésica del S-omeprazol en forma de sólido amorfo. Por último, la EP 1.375.497-A describe una sal magnésica de S-omeprazol con un grado de cristalinidad menor del 67% y una sal magnésica de S-omeprazol con una cantidad de solvente orgánico menor del 7%.

El Ejemplo 9 de la WO 97/41114 describe S-omeprazol Mg y su procedimiento de preparación basado en la reacción de S-omeprazol con una base débil (amoníaco acuoso) y una fuente de magnesio, usando metanol y acetona como disolventes.



Las diferentes formas sólidas de un principio activo farmacéutico pueden presentar características diferentes, y proporcionar ciertas ventajas, por ejemplo en lo relativo a la solubilidad o a la biodisponibilidad. Así, el descubrimiento de nuevas formas sólidas permite mejorar las características de las formulaciones farmacéuticas de los principios activos, ya que algunas formas son más adecuadas para un tipo de formulación, y otras formas para otras formulaciones distintas. Además, según las indicaciones terapéuticas, serán preferidas unas formulaciones farmacéuticas u otras, así, el omeprazol está comercializado, por ejemplo, en forma de cápsulas y viales, y el S-omeprazol en forma de comprimidos gastroresistentes. Así pues, resulta de interés el disponer de nuevas formas sólidas de la sal magnésica del S-omeprazol.

Explicación de la invención

Según un aspecto de la presente invención se proporciona una forma sólida de la sal magnésica de S-omeprazol que presenta el difractograma de Rayos-X mostrado en la Fig. 1. Dicho difractograma difiere de los difractogramas correspondientes a otras formas de la sal magnésica de S-omeprazol conocidas en el estado de la técnica. Esta nueva forma sólida de la sal magnésica de S-omeprazol se caracteriza por exhibir en el difractograma de Rayos-X de polvo el patrón de picos, expresado en unidades 2 theta en grados, 2θ (º), que se muestra en la siguiente tabla:

2θ (º)	d (Å)	Intensidad (%)
5.9	15.1	100
6.5	13.6	81
7.6	11.7	90
8.2	10.8	40

Esta forma está esencialmente exenta de disolvente orgánico, ya sea libre o de solvatación. Por la expresión "esencialmente exenta de disolvente orgánico" se entiende que cumple las especificaciones farmacéuticas relativas a la presencia de disolventes. Por disolvente libre se entiende que no forma parte de la estructura cristalina del producto y por disolvente de solvatación se entiende que está incorporado en la estructura cristalina del mismo.

El difractograma de Rayos-X se ha obtenido utilizando un difractómetro de geometría de Debye-Scherrer INEL CPS-120 a la radiación Kα1 del Cu (λ=1.5406Å) y a una potencia de trabajo de 40 kV - 30 mA.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de la sal magnésica de S-omeprazol, esencialmente exenta de disolvente orgánico, que comprende las siguientes etapas: a) cristalizar una sal magnésica de S-omeprazol de una disolución de una sal magnésica de S-omeprazol en un sistema disolvente que comprende una mezcla de metanol/agua con una cantidad de agua igual o superior a 0,01 ml/g de la sal magnésica de S-omeprazol de partida; b) aislar la sal magnésica de S-omeprazol que aparece en el paso anterior; y c) separar el disolvente de la sal magnésica de S-omeprazol obtenida.

Preferentemente, la cantidad de agua del sistema disolvente está comprendida entre 0,01 y 4 ml/g de la sal magnésica de S-omeprazol de partida. Más preferentemente, la cantidad de agua está comprendida entre 0,01 y 2 ml/g de la sal magnésica de S-omeprazol de partida. Todavía más preferentemente, la cantidad de agua está comprendida entre 0,01 y 0,5 ml/g de la sal magnésica de S-omeprazol de partida. Aún todavía más preferentemente, la cantidad de agua del sistema disolvente está comprendida entre 0,01 y 0,1 ml/g de la sal magnésica de S-omeprazol de partida. La cantidad de agua varía en función de la dilución de la disolución de la sal magnésica de S-omeprazol en el sistema disolvente utilizado y de los disolventes que formen parte de dicho sistema disolvente, pudiendo ser añadida inicialmente o una vez se ha iniciado la cristalización del producto. Esta última posibilidad se utiliza preferentemente cuando las cantidades de agua están en la franja superior, preferiblemente a partir de 2 ml/g de la sal magnésica de S-omeprazol.

El aislamiento del producto se puede llevar a cabo de manera convencional por ejemplo por filtración. En una realización preferida la separación del disolvente se lleva a cabo mediante suspensión de la sal magnésica de S-omeprazol en agua, seguido de aislamiento de la sal magnésica de S-omeprazol obtenida y de secado posterior. Generalmente la suspensión de la sal magnésica en agua se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 2-30ºC y durante unos 30-60'. A temperaturas superiores el tiempo de suspensión es menor. En otra realización preferida la separación del disolvente se lleva a cabo por secado a una temperatura comprendida entre 60-120ºC.

En una realización particular de este procedimiento de preparación se añade un codisolvente seleccionado entre ésteres de (C_1-C_4)-alquilo y acetonitrilo a la disolución de la sal magnésica de S-omeprazol en metanol/agua. Preferiblemente, el codisolvente se elige entre acetato de etilo o acetonitrilo.

La sal magnésica de S-omeprazol de la presente invención, esencialmente exenta de disolvente orgánico, también puede ser obtenida a partir de la sal magnésica de S-omeprazol solvatada de metanol, mediante un procedimiento de desolvatación. Una sal magnésica de S-omeprazol solvatada de metanol preferida presenta el difractograma de Rayos-X, expresado en unidades 2 theta en grados, 2θ (º), que se muestra en la siguiente tabla:

2θ (º)	d (Å)	Intensidad (%)
5.6	15.9	69
6.5	13.7	61
7.3	12.1	100
8.0	11.1	15
10.6	8.4	10
10.8	8.2	11
11.3	7.9	13
12.6	7.0	21
13.3	6.7	10
13.8	6.4	15
14.7	6.0	13
15.3	5.8	10
16.4	5.4	13
16. 8	5.3	21
17.5	5.1	26
17.8	5.0	14
18.3	4.9	14
18.8	4.7	15
19.1	4.7	23
19.6	4.5	23
20.1	4.4	18
20.4	4.4	26
21.7	4.1	12
21.9	4.1	13
22.1	4.0	14
23.4	3.8	16
24.2	3.7	16
24.8	3.6	16
25.2	3.5	15
25.3	3.5	15
26.2	3.4	11
27.1	3.3	12
28.3	3.2	9
29.1	3.1	9
29.3	3.1	10
31.7	2.8	10

En una realización preferida el procedimiento de desolvatación se lleva a cabo mediante suspensión en agua, generalmente a una temperatura comprendida entre 2-30ºC y durante unos 30-60', seguido de aislamiento de la sal magnésica de S-omeprazol obtenida y de secado posterior. En otra realización preferida el procedimiento de desolvatación se lleva a cabo por secado a una temperatura comprendida entre 60-120ºC.

La sal magnésica de S-omeprazol solvatada de metanol que sirve de intermedio para la preparación de la forma sólida, esencialmente exenta de disolvente orgánico de la presente invención, se puede preparar por un procedimiento que comprende las siguientes etapas: a) cristalizar dicha sal magnésica de S-omeprazol de una disolución de una sal magnésica de S-omeprazol en un sistema disolvente que comprende una mezcla de metanol/agua con una cantidad de agua igual o superior a 0,01 ml/g de la sal magnésica de S-omeprazol de partida; b) aislar la sal magnésica de S-omeprazol que aparece en el paso anterior; y c) secar la sal magnésica de S-omeprazol obtenida a una temperatura inferior a 60ºC. Preferiblemente la temperatura de secado es la temperatura ambiente.

Preferentemente, la cantidad de agua del sistema disolvente está comprendida entre 0,01 y 4 ml/g de la sal magnésica de S-omeprazol de partida. Más preferentemente, la cantidad de agua está comprendida entre 0,01 y 2 ml/g de la sal magnésica de S-omeprazol de partida. Todavía más preferentemente, la cantidad de agua está comprendida entre 0,01 y 0,5 ml/g de la sal magnésica de S-omeprazol de partida. Aún todavía más preferentemente, la cantidad de agua del sistema disolvente está comprendida entre 0,01 y 0,1 ml/g de la sal magnésica de S-omeprazol de partida. La cantidad de agua varía en función de la dilución de la disolución de la sal magnésica de S-omeprazol en el sistema disolvente utilizado y de los disolventes que formen parte de dicho sistema disolvente, pudiendo ser añadida inicialmente o una vez se ha iniciado la cristalización del producto. Esta última posibilidad se utiliza preferentemente cuando las cantidades de agua están en la franja superior, preferiblemente a partir de 2 ml/g de la sal magnésica de S-omeprazol de partida.

En una realización particular de este procedimiento de preparación, se añade un codisolvente que se selecciona entre el grupo formado por ésteres de (C_1-C_4)-alquilo y acetonitrilo a la disolución de la sal magnésica de S-omeprazol en metanol/agua. Preferiblemente, el codisolvente se elige entre acetato de etilo o acetonitrilo.

Las condiciones más adecuadas para llevar a cabo dichos procedimientos varían en función de los parámetros considerados por el experto en la materia, como por ejemplo la concentración del producto de partida, la temperatura, el codisolvente utilizado y similares. Éstos podrán ser fácilmente determinados por dicho experto en la materia mediante pruebas rutinarias, y con la ayuda de las enseñanzas de los ejemplos presentes en esta memoria.

Según un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un procedimiento de preparación que permite obtener formas sólidas de la sal magnésica de S-omeprazol que comprende las siguientes etapas: a) cristalizar una sal magnésica de S-omeprazol de una disolución de una sal magnésica de S-omeprazol en un sistema disolvente que comprende una mezcla de metanol/agua con una cantidad de agua igual o superior a 0,01 ml/g de la sal magnésica de S-omeprazol de partida; b) aislar la sal magnésica de S-omeprazol que aparece en el paso anterior; y c) separar el disolvente orgánico de la sal magnésica de S-omeprazol obtenida. Así, también forman parte de la presente invención las formas sólidas de la sal magnésica de S-omeprazol obtenibles por dicho procedimiento de preparación.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal magnésica de S-omeprazol de la presente invención, esencialmente exenta de disolvente orgánico, junto con adecuados excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

Una ventaja de las formas sólidas de la presente invención es que presentan una alta estabilidad y propiedades físico-mecánicas que les permiten una buena manipulación para la preparación de formulaciones farmacéuticas sólidas. Otra ventaja de las formas sólidas de la presente invención radica en el hecho de que se obtienen con rendimientos altos y riqueza elevada, es decir, con una pureza superior al 99% y con niveles de sulfona y de sulfona N-óxido -impurezas comunes en la síntesis de prazoles, difíciles de eliminar- significativamente inferiores a los niveles de partida, quedando por debajo del 0.10%. Asimismo se obtienen con una pureza óptica elevada, es decir, con un exceso enantiomérico (e.e.) igual o superior al 99%, incluso partiendo de una sal magnésica de S-omeprazol ópticamente contaminada. Además, las formas sólidas de la presente invención tienen otra ventaja adicional, dado que su procedimiento de preparación es reproducible y robusto, y por tanto, fácilmente industrializable.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. El resumen de esta solicitud se incorpora aquí como referencia. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el espectro de difracción de Rayos-X de la sal magnésica de S-omeprazol de la presente invención, esencialmente exenta de disolvente orgánico.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de una nueva forma sólida de la sal magnésica de S-omeprazol solvatada de metanol

Se disolvieron 20 g de la sal magnésica de S-omeprazol (90.6% ee; Karl-Fischer: 2.3%) en 60 ml de metanol a temperatura ambiente. Se añadieron 300 ml de acetonitrilo. Se filtró el sólido en suspensión y se secó a temperatura ambiente y presión reducida. Se obtuvieron 17 g del compuesto del título (85% de rendimiento; 99.3% ee; 4.3% p/p de metanol según cromatografía de gases).

Ejemplo 2

Preparación de una nueva forma sólida de la sal magnésica de S-omeprazol, esencialmente exenta de disolvente orgánico

Se secaron a 70ºC y presión reducida 5.0 g la sal magnésica de S-omeprazol obtenida en el ejemplo 1 y se obtuvieron 4.9 g del compuesto del título. El análisis por difracción de Rayos- X dio el difractograma mostrado en la Fig. 1.

Ejemplo 3

Preparación de una nueva forma sólida de la sal magnésica del S-omeprazol, esencialmente exenta de disolvente orgánico

Se suspendieron en 50 ml de agua, 10.0 g de la sal magnésica del S-omeprazol, obtenida según el ejemplo 1 a partir de una sal magnésica de S-omeprazol de riqueza 97.7% a/a (impureza sulfona N-óxido: 0.6% a/a y impureza sulfona: 0.4% a/a). Se dejó agitando unos 45' a temperatura ambiente y posteriormente se filtró el sólido en suspensión. Se secó a 50ºC y presión reducida. Se obtuvieron 9.5 g del compuesto del título (95% de rendimiento; riqueza: 99.7% a/a, impureza sulfona N-óxido: 0.02% a/a, impureza sulfona: 0.05% a/a). El análisis por difracción de Rayos- X dio un difractograma de Rayos-X igual al mostrado en la Fig. 1.

Ejemplo 4

Preparación de una nueva forma sólida de la sal magnésica de S-omeprazol, esencialmente exenta de disolvente orgánico

Se disolvieron 15.0 g de una sal magnésica de S-omeprazol (90.6% ee; Karl-Fischer: 9.2%) en 45 ml de metanol a temperatura ambiente. Se añadieron 270 ml de acetato de etilo. Se dejó agitando hasta la aparición de un sólido en suspensión. Se filtró el sólido y se secó a 90ºC y presión reducida. Se obtuvieron 12.8 g de sal magnésica de S-omeprazol (85% de rendimiento, 99.2% ee) que presenta un difractograma de Rayos-X igual al mostrado en la Fig. 1.

Ejemplo 5

Preparación de una nueva forma sólida de la sal magnésica de S-omeprazol, esencialmente exenta de disolvente orgánico

Se disolvieron 2.0 g de la sal magnésica de S-omeprazol (Karl-Fischer: 2.3%) en 6 ml de metanol. Se dejó agitando hasta la aparición de un sólido en suspensión. Se filtró, se secó a 70ºC y presión reducida. Se obtuvieron 1.2 g de sal magnésica de S-omeprazol (60% de rendimiento) que presenta un difractograma de Rayos-X igual al mostrado en la Fig. 1.

Ejemplo 6

Preparación de una nueva forma sólida de la sal magnésica de S-omeprazol, esencialmente exenta de disolvente orgánico

Se disolvieron 20.0 g de la sal magnésica de S-omeprazol (Karl-Fischer: 9.7%) en 100 ml de metanol. Se añadieron 300 ml de acetonitrilo y 40 ml de agua. Se filtró el sólido en suspensión y se secó a 70ºC y presión reducida. Se obtuvieron 12.7 g de sal magnésica de S-omeprazol (64% de rendimiento) que presenta un difractograma de Rayos-X igual al mostrado en la Fig. 1.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- EP 5129 A [0002]
- EP 124495 A [0003]
- EP 652872 A [0005]
- EP 984957 A [0003]
- WO 0420436 A [0005]
- EP 1375497 A [0005]
- WO 9741114 A [0006]

REIVINDICACIONES

1. Forma sólida de la sal magnésica de S-omeprazol **caracterizada** porque tiene un difractograma de Rayos-X que comprende picos característicos de mayor intensidad que los restantes a aproximadamente 5.9; 6.5 y 7.6 grados 2 theta a una radiación Kα1 del Cu λ = 1.5406 Å) sin ningún otro pico significativo.

2. Forma sólida de la sal magnésica de S-omeprazol según la reivindicación 1, que además se **caracteriza** por un difractograma de rayos-X como el indicado en la Fig.1.

3. Procedimiento de preparación de la forma sólida de la sal magnésica de S-omeprazol definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-2, **caracterizado** porque comprende las siguientes etapas:

a) cristalizar una sal magnésica de S-omeprazol de una disolución de una sal magnésica de S-omeprazol en un sistema disolvente que comprende una mezcla de metanol/agua con una cantidad de agua igual o superior a 0,01 ml/g de la sal magnésica de S-omeprazol de partida;

b) aislar la sal magnésica de S-omeprazol que aparece en el paso anterior; y

c) separar el disolvente orgánico de la sal magnésica de S-omeprazol obtenida.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** porque la cantidad de agua está comprendida entre 0,01 y 4 ml/g de la sal magnésica de S-omeprazol de partida.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado** porque la cantidad de agua está comprendida entre 0,01 y 2 ml/g de la sal magnésica de S-omeprazol de partida.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado** porque la cantidad de agua está comprendida entre 0,01 y 0,5 ml/g de la sal magnésica de S-omeprazol de partida.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado** porque la cantidad de agua está comprendida entre 0,01 y 0,1 ml/g de la sal magnésica de S-omeprazol de partida.

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3-7, **caracterizado** porque la separación del disolvente orgánico comprende las etapas de suspensión de la sal magnésica de S-omeprazol en agua, aislamiento de la sal magnésica de S-omeprazol obtenida y secado posterior.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3-7, **caracterizado** porque la separación del disolvente se lleva a cabo por secado a una temperatura comprendida entre 60-120ºC.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3-9, **caracterizado** porque comprende añadir un codisolvente que se selecciona entre el grupo formado por ésteres de (C_1-C_4)-alquilo y acetonitrilo a la disolución de la sal magnésica de S-omeprazol en metanol/agua.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, **caracterizado** porque el codisolvente es el acetato de etilo.

12. Procedimiento según la reivindicación 10, **caracterizado** porque el codisolvente es el acetonitrilo.

13. Procedimiento de preparación de la sal magnésica de S-omeprazol definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-2, a partir de una sal magnésica de S-omeprazol solvatada de metanol, **caracterizado** porque comprende la desolvatación de dicha sal magnésica de S-omeprazol.

14. Procedimiento según la reivindicación 13, donde la sal magnésica de S-omeprazol tiene un difractograma de rayos X que comprende picos característicos a aproximadamente 5.6; 6.5, 7.3, 8.0; 10.8; 12.6; 13.8; 14.7; 16.8; 17.5; 17.8; 19.1; 19.6; 20.1; 20.4; 22.1; 23.4; 24.2 ; 25.2 grados 2 theta.

15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13-14, **caracterizado** porque la desolvatación comprende las etapas de suspensión de la sal magnésica de S-omeprazol en agua, aislamiento de la sal magnésica de S-omeprazol obtenida y secado posterior.

16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13-14, **caracterizado** porque la desolvatación se lleva a cabo por secado a una temperatura comprendida entre 60-120ºC.

17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13-16, donde la forma sólida de la sal magnésica del S-omeprazol solvatada de metanol se prepara previamente por un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

a) cristalizar dicha sal magnésica de S-omeprazol de una disolución de una sal magnésica de S-omeprazol en un sistema disolvente que comprende una mezcla de metanol/agua con una cantidad de agua igual o superior a 0,01 ml/g de la sal magnésica de S-omeprazol de partida;

b) aislar la sal magnésica de S-omeprazol que aparece en el paso anterior; y

c) secar la sal magnésica de S-omeprazol obtenida a una temperatura inferior a 60ºC.

18. Procedimiento según la reivindicación 17, **caracterizado** porque la cantidad de agua está comprendida entre 0,01 y 4 ml/g de la sal magnésica de S-omeprazol de partida.

19. Procedimiento según la reivindicación 18, **caracterizado** porque la cantidad de agua está comprendida entre 0,01 y 2 ml/g de la sal magnésica de S-omeprazol de partida.

20. Procedimiento según la reivindicación 19, **caracterizado** porque la cantidad de agua está comprendida entre 0,01 y 0,5 ml/g de la sal magnésica de S-omeprazol de partida.

21. Procedimiento según la reivindicación 20, **caracterizado** porque la cantidad de agua está comprendida entre 0,01 y 0,1 ml/g de la sal magnésica de S-omeprazol de partida.

22. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 17-20, **caracterizado** porque la temperatura de secado es temperatura ambiente.

23. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17-22, **caracterizado** porque comprende añadir un codisolvente que se selecciona entre el grupo formado por ésteres de (C_1-C_4)-alquilo y acetonitrilo a la disolución de la sal magnésica de S-omeprazol en metanol/agua.

24. Procedimiento según la reivindicación 23, **caracterizado** porque el codisolvente es el acetato de etilo.

25. Procedimiento según la reivindicación 23, **caracterizado** porque el codisolvente es el acetonitrilo.

26. Composición farmacéutica **caracterizada** porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma sólida de la sal magnésica de S-omeprazol definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-2, junto con cantidades apropiadas de excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

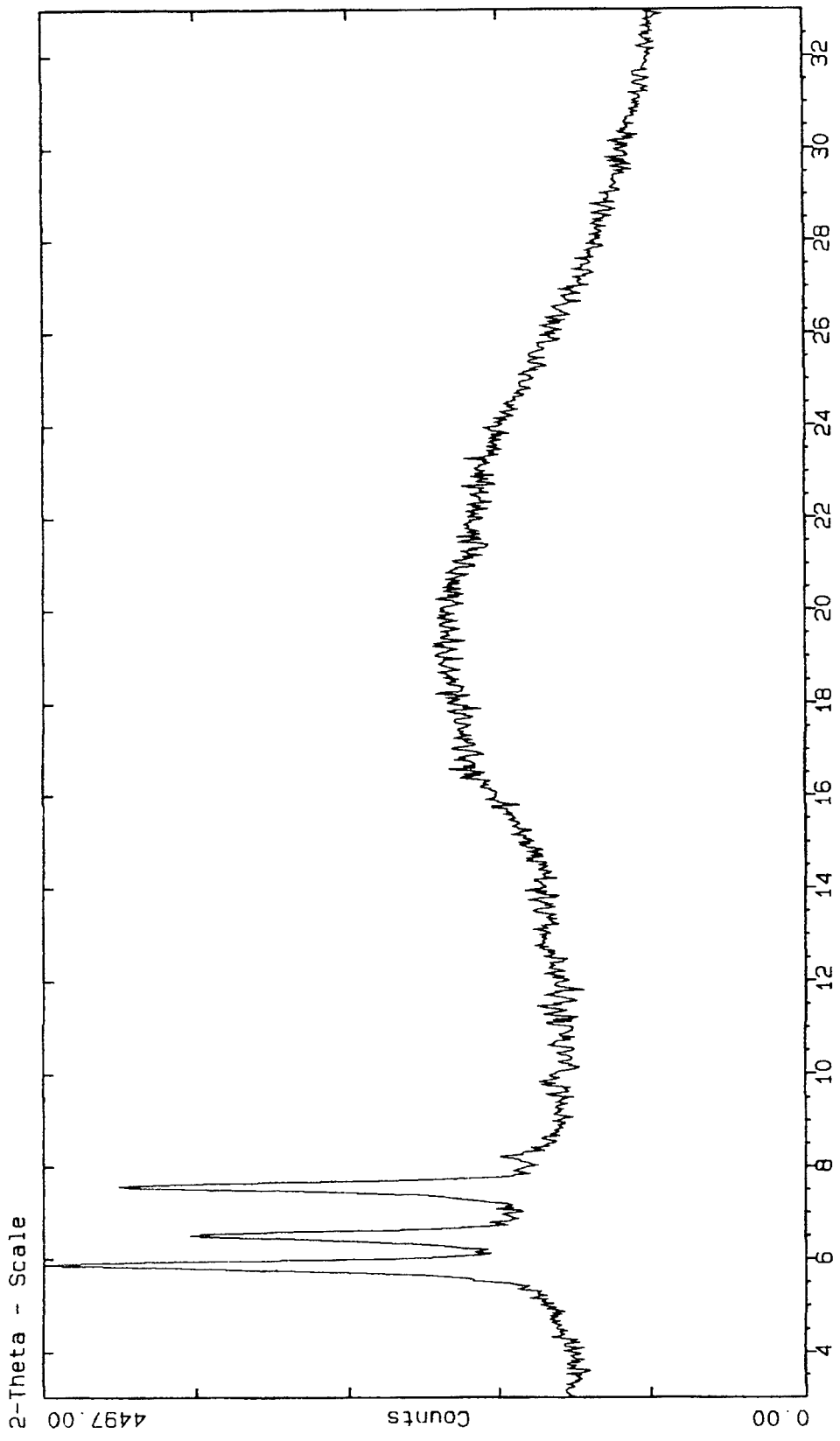

2-Theta - Scale
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
Counts
0.00
4497.00

FIG.1