



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 237 354**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03789888 .9**
86 Fecha de presentación : **18.11.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1465890**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **13.10.2004**

54 Título: **Lansoprazol estable que contiene más de 500 ppm, hasta aproximadamente 3.000 ppm de agua y más de 200 ppm, hasta aproximadamente 5.000 ppm de alcohol.**

30 Prioridad: **18.11.2002 US 427589 P**
05.02.2003 US 445219 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

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 y
Veinberg, Irena

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 237 354 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

Lansoprazol estable que contiene más de 500 ppm, hasta aproximadamente 3.000 ppm de agua y más de 200 ppm, hasta aproximadamente 5.000 ppm de alcohol.

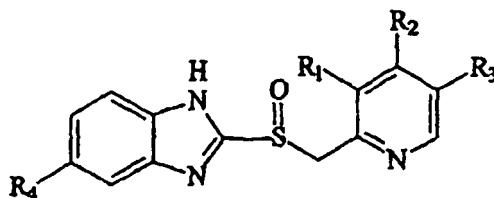
Campo de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de 2-(2-piridilmetil) sulfinil-1*H*-bencimidazol (lansoprazol) estable, que comprende además más de 500 ppm y no más de aproximadamente 3.000 ppm de agua, o más de 200 ppm y no más de aproximadamente 5.000 ppm de alcohol o ambos. La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de los mismos. La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento de purificación de un compuesto de lansoprazol estable que está sustancialmente exento de sulfona y de derivados de sulfuro.

Antecedentes de la invención

Se conocen varios 2-(2-piridilmetil) sulfinil-1*H*-bencimidazoles sustituidos inhibidores gástricos de la bomba de protones. Estos derivados de bencimidazol incluyen omeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol.

El lansoprazol es un inhibidor reversible de la bomba de protones (ácido). El lansoprazol está protegido por sí mismo por la patente US nº 4.628.098 asignada a Takeda Chemical Industries, Ltd. Lansoprazol es conocido químicamente como (2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol) y presenta la fórmula química A siguiente:



A

en la que R₁ es metilo, R₂ es trifluoroetoxi, y R₃ es hidrógeno y R₄ es hidrógeno. Otros derivados de bencimidazol (p. ej., omeprazol y pantoprazol) comparten capacidad con lansoprazol para inhibir la secreción ácida gástrica y se conocen vulgarmente como agentes antiulcerosos.

La preparación de lansoprazol por procedimientos convencionales está siempre acompañada por la formación de pequeñas cantidades del derivado de sulfona correspondiente como impureza. Por ejemplo, la patente US nº 6.180.652 ("patente '652") describe la presencia del derivado de sulfona. La formación del derivado de sulfona adolece del inconveniente de bajo rendimiento del sulfóxido deseado. La patente acabada en 652 describe un procedimiento que permite la separación de lansoprazol de su derivado de sulfona y da a conocer un complejo acetónico de la sal de lansoprazol.

La patente U.S. nº 6.002.011 ("patente '011") da a conocer que lansoprazol y otros derivados de 2-(2-piridilmetil) sulfinil-bencimidazol tienden a perder estabilidad y a descomponerse cuando se contaminan con trazas de disolvente residual, particularmente en su estructura cristalina. Según la patente '011, el disolvente residual debe reducirse a un mínimo y se da a conocer un procedimiento de resuspensión en agua que proporciona un lansoprazol "exento de disolvente" que se dice que es más estable. Específicamente, esto limita el contenido de lansoprazol a no más de 500 ppm de agua y 200 ppm de alcohol C₁₋₆.

La patente '011 expone asimismo que cuando un sistema etanol:agua se utiliza para cristalizar lansoprazol, a menudo contiene disolvente en exceso de los límites tolerables (es decir, más de 500 ppm de agua y más de 200 ppm de alcohol) lo que hace que el lansoprazol sea inestable. Los esfuerzos para eliminar este disolvente en exceso mediante secado intensivo desestabilizan más el lansoprazol. Como tal, este lansoprazol preparado contiene todavía concentraciones intolerables de disolvente y es inadecuado para ser una composición farmacéutica.

La reducción del agua y del etanol a concentraciones por debajo de los límites tolerables descritos (es decir, más de 500 ppm de agua y más de 200 ppm de alcohol) ocupa mucho tiempo y resulta costosa.

En "Stabilization of a New Antiulcer Drug (Lansoprazole) in Solid Dosage Forms", por Tabata *et al.*, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 18(13) 1437-47 (1992) ("artículo de Tabata"), se expone el mecanismo de estabilización de lansoprazol en los gránulos entéricos. El artículo de Tabata da a conocer que lansoprazol es inestable en condiciones de alta temperatura y también de alta humedad, con una disminución en la cantidad de lansoprazol y decoloración del material que se observa en el almacenamiento en dichas condiciones. En la Tabla 2, página 1439, se presenta la variación en el ensayo y el color de lansoprazol sólido a lo largo del tiempo de almacenamiento a varias

temperaturas y humedades. La tabla demuestra que después de 4 meses a 40°C y 75% de humedad ambiental, lansoprazol se vuelve marrón pálido, e incluso en ausencia de humedad en las mismas condiciones, lansoprazol se vuelve marrón amarillento pálido. El artículo de Tabata explica la extraordinariamente elevada inestabilidad de lansoprazol en condiciones incluso ligeramente ácidas que son debidas al ataque del protón sobre el grupo sulfóxido. Lansoprazol parece ser especialmente sensible a dicho ataque en comparación con otros miembros de la familia 2-(2-piridilmetil) sulfinil-bencimidazol de fármacos.

Lansoprazol es un compuesto relativamente inestable, especialmente en condiciones ácidas, pero también en condiciones fuertemente básicas. El artículo de Tabata da a conocer además que la degradación de lansoprazol se minimiza en condiciones ligeramente básicas, y concluye que la degradación de lansoprazol en formas de dosificación se minimiza por ello siendo formulado para que contenga también compuestos estabilizantes adecuados para producir dicho pH ligeramente básico. El artículo de Tabata, sin embargo, no estudia la utilización de lansoprazol como ingrediente farmacéutico activo. Como tal, lansoprazol debe almacenarse y transportarse, con frecuencia durante largos periodos de tiempo.

Existe una necesidad de obtener un 2-(2-piridilmetil) sulfinil-1*H*-bencimidazol (p. ej., lansoprazol) que esté exento de contaminantes (p. ej., derivados de sulfona y sulfuro) y una necesidad sentida hace tiempo de una composición farmacéutica que contenga dicho lansoprazol estable. En otras palabras, existe una necesidad de una forma estable de lansoprazol, que no experimente degradación y/o decoloración incluso si se almacena o transporta en condiciones no óptimas. La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de dicho compuesto de lansoprazol estable.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de lansoprazol estable, que comprende las etapas siguientes:

- a) cristalizar un lansoprazol en un disolvente orgánico o en una mezcla de disolvente orgánico y agua en presencia de hidróxido amónico, en el que el hidróxido amónico está presente en una relación mol/mol a lansoprazol de más de aproximadamente 1 a 1;
- b) aislar un compuesto de lansoprazol estable.

Preferentemente, el procedimiento proporciona un compuesto de lansoprazol estable que comprende además más de 500 ppm y no más de aproximadamente 3.000 ppm de agua.

Preferentemente, el procedimiento proporciona un compuesto de lansoprazol estable, que comprende además más de aproximadamente 600 ppm y no más de aproximadamente 3.000 ppm de agua.

Preferentemente, el procedimiento proporciona un compuesto de lansoprazol estable que comprende además más de 200 ppm y no más de aproximadamente 5.000 ppm de alcohol.

Preferentemente, el procedimiento proporciona un compuesto de lansoprazol estable que comprende además más de 300 ppm y no más de aproximadamente 5.000 ppm de alcohol.

Preferentemente, el procedimiento proporciona un compuesto de lansoprazol estable que comprende menos de aproximadamente el 0,1% (p/p) de derivado de sulfona y menos de aproximadamente el 0,1% (p/p) de derivado de sulfuro.

Preferentemente, el procedimiento, después de la etapa a), comprende además la etapa de lavado del compuesto cristalizado de lansoprazol en una mezcla de acetona y agua. Más preferentemente, el pH de la mezcla de acetona y agua se ajusta a un pH entre aproximadamente 8 y 10. Más preferentemente, el pH de la mezcla de acetona y agua se ajusta a un pH de 9.

Preferentemente la etapa de aislamiento comprende la etapa de secado del compuesto cristalizado de lansoprazol en presencia de un gas ligeramente básico. Más preferentemente, el gas ligeramente básico es amoníaco o metilamina.

Descripción detallada de la invención

Definición

“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-piridil]metil]tio]-1*H* bencimidazol. “LNP” se refiere al lansoprazol que tiene la denominación química de 2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil-1*H* bencimidazol. La presente invención proporciona un lansoprazol sustancialmente exento de sulfona y sulfuro (es decir, que contiene menos de aproximadamente 0,1% (p/p) de derivado de sulfona y menos de aproximadamente 0,1% (p/p) de derivado de sulfuro). Un lansoprazol “estable” se refiere a un lansoprazol que es estable (es decir, descomposición limitada) en las condiciones especificadas de almacenamiento (es decir, 2 a 8°C o 25°C a una humedad relativa de hasta

ES 2 237 354 T3

el 60% durante un periodo de tiempo de hasta aproximadamente 6 meses). En otras palabras, un lansoprazol “estable” no experimenta decoloración y permanece sustancialmente exento de sulfona y sulfuro (es decir, que contiene menos de aproximadamente el 0,1% (p/p) de derivado de sulfona y menos de aproximadamente el 0,1% (p/p) de derivado de sulfuro) en estas condiciones de almacenamiento especificadas.

A menos que se indique de otra manera, % se refiere al % (p/p); “<” se refiere a inferior a; “>” se refiere a superior a; “ppm” se refiere a partes por millón.

El alcohol mencionado en la presente solicitud incluye los alcoholes C₁₋₆ (p. ej., metanol, etanol, alcohol isopropílico y similares). Preferentemente, el alcohol es el etanol.

Según la presente invención, el 2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro etoxi)-2-piridil]metilito]-1*H* bencimidazol se utiliza como material de partida para la preparación de 2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil-1*H* bencimidazol y se disuelve en un disolvente orgánico o una mezcla de disolvente orgánico con agua.

Los disolventes orgánicos a título de ejemplo para su utilización en la presente invención incluyen el alcohol C₁₋₆ tales como etanol, metanol, n-propanol e i-propanol, así como carbonato de dimetilo, carbonato de dietilo, acetona, 2-butanona, dimetilformamida, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos. Preferentemente, el disolvente orgánico es el etanol.

Preferentemente, el hidróxido amónico está presente en una relación mol/mol con respecto a lansoprazol de aproximadamente 7 a aproximadamente 1. Aún más preferentemente, el hidróxido amónico está presente en una relación mol/mol para lansoprazol superior a aproximadamente 1. La cristalización de lansoprazol en dichas condiciones permite una buena separación de lansoprazol de las impurezas, especialmente de los derivados de sulfona y/o sulfuro.

En la presente invención, la precipitación de lansoprazol puede conseguirse acidificando la solución de lansoprazol en disolvente orgánico o una mezcla de disolvente orgánico y agua. A temperaturas inferiores, puede tener lugar una precipitación parcial de lansoprazol aun en ausencia de un ácido. El ácido añadido puede neutralizar el hidróxido amónico durante la cristalización de lansoprazol.

Los ácidos a título de ejemplo utilizados para cristalizar lansoprazol incluyen el ácido acético, ácido fórmico, ácido clorhídrico (HCl) y mezclas de los mismos. Preferentemente, el ácido es el ácido acético.

Aunque el lansoprazol obtenido por el procedimiento de cristalización mencionado anteriormente puede presentar ventajas, éste no puede secarse hasta <0,1% de agua como requiere el foro USP. Como se mencionó anteriormente, el agua puede tener un impacto negativo sobre la estabilidad a largo plazo de lansoprazol (patente '011). La patente '011 expone explícitamente que el lansoprazol que contiene agua a una concentración superior a 500 ppm es inestable; y que el lansoprazol que contiene etanol a una concentración superior a aproximadamente 200 ppm es inestable. La patente '011 da a conocer que el contenido en agua de lansoprazol puede reducirse por recristalización en disolvente orgánico.

Preferentemente el lansoprazol se disuelve completamente en el disolvente antes de la recristalización. La disolución de lansoprazol puede acelerarse por la presencia de pequeñas cantidades de agua. La presencia 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 puede realizarse a la temperatura de reflujo del disolvente. Las temperaturas de disolución preferidas deberían ser inferiores a la temperatura de reflujo, dada la inestabilidad del lansoprazol a temperaturas superiores. Preferentemente, la temperatura de disolución no supera los 50°C.

Según la presente invención, un compuesto de lansoprazol que comprende más de 500 ppm y no más de aproximadamente 3.000 ppm de agua, o más de 200 ppm y no más de aproximadamente 5.000 ppm de alcohol o de ambos, es estable al almacenamiento. Por consiguiente, no es necesario continuar el secado a temperaturas elevadas, lo que puede afectar desfavorablemente la pureza del lansoprazol. Tampoco es necesario reprocesar el lansoprazol por las etapas adicionales tales como las dadas a conocer en la patente '011, que pueden afectar desfavorablemente el rendimiento total del proceso de preparación.

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

Tras la cristalización, el lansoprazol precipitado puede lavarse antes de la cristalización. El lavado se realiza mediante la utilización de una mezcla de acetona y agua a la que se añade una cantidad suficiente de una solución ligeramente básica para llevar el pH de la solución de lavado resultante desde aproximadamente 8 hasta aproximadamente 10. Aún más preferentemente, el pH de la solución de lavado es aproximadamente 9. Otros disolventes que pueden utilizarse incluyen el carbonato de dimetilo, carbonato de dietilo y mezclas de los mismos.

ES 2 237 354 T3

Después del lavado, el lansoprazol precipitado puede secarse por medios convencionales, teniendo en cuenta que a temperaturas elevadas el lansoprazol es inestable. En la presente invención, el procedimiento de secado se realiza en presencia de un gas ligeramente básico. Preferentemente, un gas ligeramente básico puede incluir amoníaco, metilamina y mezclas de los mismos. Más preferentemente, el gas ligeramente básico es el amoníaco.

5

Los ejemplos no limitativos siguientes ilustran la invención:

Ejemplo 1

10 *Preparación de lansoprazol en bruto*

Se cargó en un matraz, 1 l de etanol (95%) y se enfrió en agitación a 5°C. Se añadieron mezclando, 200 gramos de 2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metililo]-1H bencimidazol (LNPS) y 3 gramos de acetyl acetato de vanadio. Se añadieron lentamente 110 gramos de solución de hidroperóxido de terc-butilo a la suspensión. Se mantuvo la suspensión mezclando durante 6 horas.

15

Se añadieron 40 gramos de Na₂SO₃ disueltos en 400 ml de agua. Se añadió 1 l de agua (pH=8-8,5, realizada por adición de NH₄OH). La suspensión se mezcló más durante 17 horas a 25°C. La suspensión se enfrió a continuación a 5°C. Se separó la fase sólida por filtración al vacío y a continuación se secó. Se obtuvieron 178 gramos de LNP en bruto (rendimiento: 85%).

20

Sulfona: 0,15% (p/p)

LNPS: 0,3% (p/p).

25

Ejemplo 2

Purificación de lansoprazol

En un matraz de 0,25 l se cargaron 67,5 ml de etanol (95%), 15 ml de amoníaco (24%) y 45 ml de agua. La suspensión se enfrió en agitación a 5°C. Se añadieron mezclando 10 gramos de lansoprazol en bruto y se calentaron a 52°C hasta que se disolvieron. Se añadió 1 gramo de carbón activo a la solución ligeramente turbia y se mantuvo durante un corto periodo a 49°C.

30

El carbón activo se separó a continuación en un filtro y la torta se lavó con una mezcla de 14 ml de etanol y 12 ml de agua. Se enfrió la solución y se precipitó el lansoprazol mediante la adición de 3,75 ml de ácido acético. La suspensión se enfrió a continuación a 10°C y se filtró.

35

Se lavó el producto (lansoprazol húmedo) con agua y etanol. Posteriormente, el producto de lansoprazol húmedo lavado se secó (al vacío/50°C/17 horas). Se obtuvieron 8,7 gramos de lansoprazol (puro) (rendimiento: 89%).

40

Sulfona: 0,05% (p/p)

LNPS: por debajo del límite de detección.

45

El contenido en agua determinado por el procedimiento de Karl Fisher (KF) fue de 2.200 ppm. El producto del Ejemplo 2 no puede secarse a <0,1% (p/p) de agua pero puede secarse a aproximadamente 0,18% (p/p) de agua.

El contenido en alcohol determinado por cromatografía de gases (GC) fue <50 ppm.

50

El lansoprazol obtenido es estable. La estabilidad del lansoprazol se determinó a diferentes temperaturas y humedades relativas como se muestra en la Tabla 1.

55

60

65

ES 2 237 354 T3

TABLA 1

Estabilidad de lansoprazol en diferentes condiciones

Tiempo	Temperatura	Humedad	LNP-SO ₂ ¹	LNPS ²	Impurezas totales
	°C	%	%	%	%
0	-	-	0,04	<límite de detección	0,04
2 semanas	25	60	0,04	<límite de detección	0,04
1 mes	2-8	-	0,04	0,01	0,05
	25	60	0,04	0,01	0,09
2 meses	2-8	-	0,04	0,01	0,05
	25	60	0,04	0,01	0,08
3 meses	2-8	-	0,04	<límite de detección	0,04
	25	60	0,04	<límite de detección	0,1
6 meses	2-8	-	0,04	<límite de detección	0,04
	25	60	0,04	<límite de detección	0,12
9 meses	2-8	-	0,05	<límite de detección	0,05
	25	60	0,05	0,04	0,18
12 meses	2-8	-	-	<límite de detección	0,03
	25	60	0,04	0,07	0,32

¹2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]sulfonyl]-1H bencimidazol

²2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]tio]-1H bencimidazol.

El procedimiento cromatográfico de pureza de lansoprazol se detalla en la monografía de *USP Forum Vol. 26(5) [Sept. -Oct. 2000]*.

Condiciones de HPLC

Columna: C18
 Fase móvil: Gradiente de trietilamina en agua con acetonitrilo
 Caudal: 0,8 ml/min
 Detección: 285 nm.

El procedimiento de Karl Fisher (KF) para la determinación de agua es el procedimiento USP <921> Ia con el disolvente: piridina y etilenglicol 9:1 como se detalla en *USP Forum Vol.26(5) [Sept.-Oct. 2000]*.

Ejemplo 3

Purificación de lansoprazol (condiciones de secado diferentes)

En un matraz de 0,25 l se cargaron 67,5 ml de etanol (95%), 15 ml de amoníaco (24%) y 45 ml de agua. La suspensión se enfrió en agitación a 5°C. Se añadieron mezclando 10 gramos de lansoprazol en bruto y se calentaron a 52°C hasta que se disolvieron. Se añadió 1 gramo de carbón activo a la solución ligeramente turbia y se mantuvo durante un corto periodo a 49°C.

El carbón activo se separó a continuación en un filtro y la torta se lavó con una mezcla de 14 ml de etanol y 12 ml de agua. Se enfrió la solución y se precipitó el lansoprazol mediante la adición de 3,75 ml de ácido acético. La suspensión se enfrió a continuación a 10°C y se filtró.

ES 2 237 354 T3

Se lavó el producto lansoprazol húmedo con agua y etanol. El producto lansoprazol húmedo lavado se sometió a continuación a las siguientes condiciones de lavado:

5

10

15

20

25

Experimento nº	Condiciones de secado	Contenido de agua (por KF)
		ppm
3(a)	Vacío/40°C/17 horas	2.700
3(b)	Vacío/44°C/24 horas	2.300
3(c)	Similar al Ejemplo 5 (véase a continuación) (al vacío en presencia de una corriente diluida de NH ₃ a 45°C)	1.800
3(d)	Similar al Ejemplo 5 (véase a continuación) pero i-propanol en lugar de etanol en la cristalización	2.500
3(e)	Suspensión en tolueno y eliminación azeotrópica de agua	2.900
3(f)	Destilación en seco del disolvente	1.900

30

Ejemplo 4

35

En este experimento, se repite el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 hasta la etapa de lavado del lansoprazol húmedo (es decir, antes de la etapa de secado). Se determinan (antes de la etapa de secado) los contenidos en agua y alcohol del producto lansoprazol húmedo obtenido. El contenido de agua debería ser aproximadamente 2.200 ppm y el contenido de etanol debería ser aproximadamente desde 300 ppm hasta aproximadamente 500 ppm. El producto lansoprazol húmedo debería comportarse de manera similar al lansoprazol seco como se detalla en el Ejemplo 2 con respecto a la estabilidad.

40

Ejemplo 5

Cristalización de lansoprazol

45

En un matraz de 0,25 l se cargaron 29,8 gramos de lansoprazol húmedo, preparado según el Ejemplo 2, 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. La solución se enfrió 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 calentó con 20 ml de mezcla de acetona y agua fría, cuyo pH se corrigió a 9±1 mediante adición de solución de hidróxido amónico (25%). Se secó el lansoprazol al vacío en presencia de una corriente diluida de NH₃ a 45°C.

50

Se obtuvieron 18,58 gramos de producto (rendimiento: 91%)

Contenido en agua: 0,05% (p/p), por el procedimiento de Karl Fischer.

55

Se determinó además el contenido en agua de las muestras de lansoprazol secas adicionales (obtenido repitiendo el procedimiento de este ejemplo) que estaba comprendido en el intervalo entre aproximadamente 200 ppm y aproximadamente 800 ppm (es decir, menos de aproximadamente 1.000 ppm).

60

65

ES 2 237 354 T3

La estabilidad del lansoprazol se determinó además a diferentes temperaturas y humedades relativas como se muestra en la Tabla 2:

TABLA 2

Estabilidad de lansoprazol "exento de disolvente" estabilizado frente a no estabilizado

Tiempo	Temperatura	Humedad	LNP-SO ₂ ¹	LNPS ²	Impurezas totales	Color
	°C	%	%	%	%	
Lansoprazol no estabilizado con amoniaco						
3 meses	40	75	0,04	0,06	0,31	Castaño
Lansoprazol estabilizado con amoniaco						
3 meses	40	75	0,02	0,03	0,08	Blanco

¹2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]sulfonyl]-1H bencimidazol

²2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]tio]-1H bencimidazol.

El procedimiento cromatográfico de pureza de lansoprazol se detalla en la monografía de *USP Forum Vol.26(5)* [Sept.-Oct. 2000].

Condiciones de HPLC

Columna: C18

Fase móvil: Gradiente de trietilamina en agua con acetonitrilo

Caudal: 0,8 ml/min

Detección: 285 nm.

El procedimiento de Karl Fisher (KF) para la determinación de agua es el procedimiento USP <921> Ia con el disolvente:piridina y etilenglicol 9:1 como se detalla en *USP Forum Vol.26(5)* [Sept.-Oct. 2000].

Otros disolventes que pueden utilizarse en lugar de acetona incluyen el carbonato de dimetilo y el carbonato de dietilo.

ES 2 237 354 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de lansoprazol estable, comprendiendo dicho procedimiento las etapas siguientes:
- a) cristalizar el lansoprazol de un disolvente orgánico o de una mezcla de disolvente orgánico y agua en presencia de hidróxido amónico, en el que el hidróxido amónico está presente en una relación mol/mol a lansoprazol superior a aproximadamente 1 a 1; y
- 10 b) aislar un compuesto de lansoprazol estable.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de lansoprazol estable comprende más de 500 ppm y no más de aproximadamente 3.000 ppm de agua.
- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el compuesto de lansoprazol estable comprende más de aproximadamente 600 ppm y no más de aproximadamente 3.000 ppm de agua.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de lansoprazol estable comprende más de 200 ppm y no más de aproximadamente 5.000 ppm de alcohol.
- 20 5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el compuesto de lansoprazol estable comprende más de aproximadamente 300 ppm y no más de aproximadamente 5.000 ppm de alcohol.
- 25 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto de lansoprazol estable comprende menos de aproximadamente 0,1% (p/p) de derivado de sulfona y menos de aproximadamente 0,1% (p/p) de derivado de sulfuro.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto de lansoprazol estable es estable a 2-8°C ó 25°C a una humedad relativa de hasta el 60% durante un periodo de tiempo de hasta aproximadamente 6 meses.
- 30 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el disolvente orgánico es por lo menos un disolvente seleccionado de entre el grupo constituido por etanol, metanol, n-propanol, i-propanol, dimetilcarbonato, dietilcarbonato, acetona, 2-butanona, dimetilformamida y tetrahidrofurano.
- 35 9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el disolvente orgánico es el etanol.
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el hidróxido de amonio está presente en una proporción mol/mol con respecto al lansoprazol de aproximadamente 7 a aproximadamente 1.
- 40 11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la etapa de cristalización se lleva a cabo mediante la acidificación de la solución de lansoprazol con un ácido.
- 45 12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el ácido es por lo menos un ácido seleccionado de entre el grupo constituido por ácido acético, ácido fórmico y ácido clorhídrico.
13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el ácido es ácido acético.
- 50 14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, tras la etapa a), que comprende además la etapa de lavado del compuesto de lansoprazol cristalizado en una mezcla de agua y acetona.
15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que la mezcla de agua y acetona se ajusta a un pH de aproximadamente 8 a aproximadamente 10.
- 55 16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que la mezcla de agua y acetona se ajusta a un pH de aproximadamente 9.
17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que la etapa de aislamiento comprende secar el compuesto de lansoprazol cristalizado en la presencia de un gas ligeramente básico.
- 60 18. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que el gas ligeramente básico es el amoníaco o la metilamina.

65