



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 285 857**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **99940964 .2**
86 Fecha de presentación : **06.08.1999**
87 Número de publicación de la solicitud: **1104417**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **06.06.2001**

54 Título: **Procedimiento mejorado de preparación, aislamiento y purificación del omeprazol, y composiciones de omeprazol.**

30 Prioridad: **11.08.1998 US 96037 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es: **Anousis, Nick;**
Banks, Benjamin, Newton;
McManus, James, W.;
Zhou, Lingwen y
Liu, Hui

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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 mejorado de preparación, aislamiento y purificación del omeprazol, y composiciones de omeprazol.

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente invención se refiere a la Solicitud provisional U.S. Serie nº 60/096.037, presentada el 11 de agosto de 1998, y a la Solicitud no provisional U.S. Serie nº 09/169.231, presentada el 9 de octubre de 1998, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia.

10 Campo de la invención

La presente invención proporciona un nuevo procedimiento mejorado para la preparación, aislamiento y purificación del agente contra la úlcera omeprazol. También se describen composiciones de omeprazol que no contienen cantidades cromatográficamente detectables de disolvente de reacción orgánico no alcohólico residual.

Antecedentes de la invención

El omeprazol, el nombre genérico para 5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (representado como Fórmula I más abajo), es un inhibidor de la bomba de protones gástrica bien descrito, y está en el mercado como LOSEC® o PRILOSEC® para el tratamiento de úlceras gástricas y duodenales, gastritis, duodenitis, y esofagitis de reflujo (véase el Índice Merck, 12ª edición, entrada 6977, y referencias citadas allí). El omeprazol se prepara comercialmente vía una secuencia de múltiples etapas, cuya última etapa es la oxidación del intermedio de sulfuro, 5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]metiltio]-1H-benzimidazol (representado según la Fórmula II más abajo), conocido genéricamente como pirtmetazol, que se ve afectado típicamente por un peroxiacido, tal como ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (en lo sucesivo denominado como MCPBA) (patentes U.S. nºs 4.255.431 y 5.386.032), monoperoxifalato de magnesio (MMPP) (patente U.S. nº 5.391.752), o ácido peroxiacético (documento WO 98/09962), en un disolvente de reacción orgánico no alcohólico adecuado. El agente oxidante preferido es habitualmente MCPBA, y los disolventes de reacción orgánicos no alcohólicos adecuados incluyen disolventes de tipo hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno, y disolventes de tipo hidrocarburo alifático clorado, tales como cloroformo y cloruro de metileno, en mezcla con un disolvente alcohólico, tal como metanol, etanol, isopropanol, o 1-butanol. Los disolventes de reacción orgánicos no alcohólicos preferidos son habitualmente cloruro de metileno y tolueno, y el disolvente alcohólico preferido es etanol.

Los procedimientos previos para obtener omeprazol tienen numerosas desventajas que limitan tanto el rendimiento como la pureza del producto final.

Un inconveniente significativo de tales métodos previos es la conversión oxidativa incompleta de pirtmetazol en omeprazol, así como la oxidación no quimioselectiva. En la oxidación de pirtmetazol, son importantes dos aspectos de la quimioselectividad. En primer lugar, el pirtmetazol contiene dos grupos amino terciarios, que pueden competir con el grupo sulfuro por el agente oxidante. Aunque estos grupos amino son menos reactivos que el sulfuro deseado, no obstante puede sufrir una oxidación cuantitativa con MCPBA a temperatura ambiente. En segundo lugar, el producto omeprazol (un sulfóxido) puede reaccionar también con MCPBA para formar un subproducto de sulfona. La falta de quimioselectividad y la sobreoxidación, característicos de los métodos previos, surgen del control ineficaz con respecto a la cantidad del agente oxidante así como con respecto a la manera en la que el agente oxidante se carga en la vasija de reacción. Los métodos previos no usan cantidades determinadas exactamente del agente oxidante, y no proporcionan un control cuidadoso de su adición a la mezcla de reacción. La falta de quimioselectividad, la sobre y la suboxidación contribuyen todas ellas a grandes cantidades de impurezas y a la pérdida de rendimiento del producto deseado final.

Otra desventaja de los procedimientos previos es la pérdida considerable de producto en las etapas de purificación y aislamiento, debido a la solubilidad del omeprazol en los licores madre y en los lavados con disolventes.

Otro inconveniente se refiere a la disminución de la calidad del producto que resulta de la oclusión de disolventes residuales y subproductos de reacción durante las etapas de cristalización. Es deseable eliminar niveles residuales de disolvente de reacción orgánico e impurezas del disolvente de recristalización en el producto cristalino final, por razones de toxicidad/seguridad.

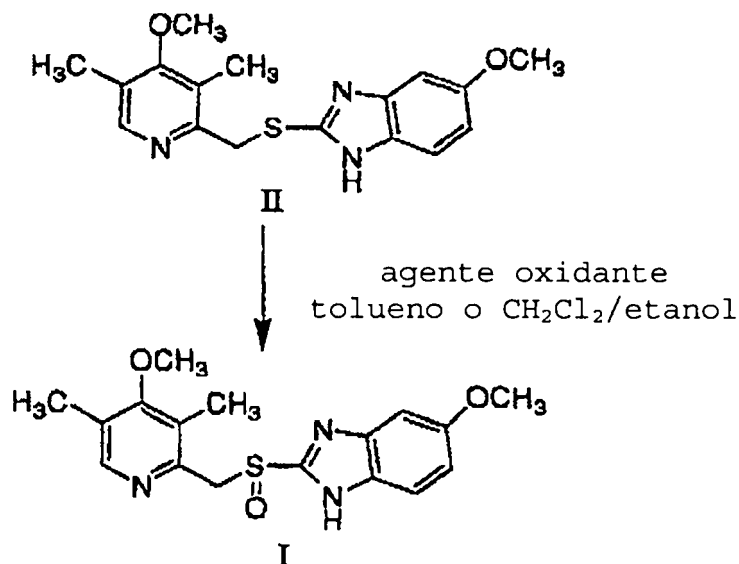
Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación, purificación y aislamiento de omeprazol, que supere las limitaciones de rendimiento y de pureza del producto de los métodos previos.

También es un objeto de la invención proporcionar composiciones de omeprazol que tengan menores niveles de disolvente de reacción orgánico no alcohólico residual tras la etapa de cristalización del reactivo bruto inicial.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar composiciones finales de omeprazol que no contengan disolvente de reacción orgánico no alcohólico residual dentro de los límites de la detección cromatográfica, y que contengan menos de 20 p.p.m. de disolvente de cristalización residual.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación, purificación y aislamiento de omeprazol de la Fórmula I. La última transformación química en la preparación de omeprazol es la conversión oxidativa del intermedio de sulfuro, el pirmetazol de la Fórmula II, en su derivado de sulfóxido, el omeprazol de la Fórmula I.



En una realización del procedimiento mejorado, el agente oxidante es ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (MCPBA), y el disolvente de reacción orgánico no alcohólico es cloruro de metileno o tolueno en mezcla con un disolvente alcohólico, tal como metanol, etanol, isopropanol o 1-butanol, en particular etanol. En esta realización, la plenitud y la quimioselectividad de la oxidación se han optimizado mediante el control cuidadoso de la cantidad de MCPBA cargada a la vasija de reacción. El uso de un equivalente molar de MCPBA, con relación al número de moles de pirmetazol, evita la falta de quimioselectividad, la sobre y la suboxidación, dando como resultado menores impurezas y mayores rendimientos. En otra realización de la presente invención, la concentración de MCPBA en la concentración de cargas se calcula usando un nuevo método analítico basado en la oxidación de MCPBA de 3-metilisoquinolina a su derivado *N*-óxido, y la cuantificación subsiguiente mediante HPLC. Sin este ensayo no existe ninguna forma práctica de evitar la sobreoxidación o la conversión incompleta de pirmetazol en omeprazol.

En otra realización de la presente invención, se logra el control sobre la sobreoxidación localizada mediante la adición subsuperficial de MCPBA, proporcionando la entrada de la disolución oxidante en la vasija de reacción en la punta de las palas agitadoras, con el control simultáneo de la temperatura de reacción. La incorporación de estas nuevas características en el procedimiento asegura la conversión completa de pirmetazol en omeprazol sin formación de subproductos de sulfona.

En otra realización de la presente invención, se ha mejorado el aislamiento del producto bruto mediante destilación a vacío de la fase acuosa bruta después de la extracción de la mezcla de reacción antes de la cristalización, para eliminar la mayoría del cloruro de metileno o del tolueno arrastrado de la etapa de oxidación. La concentración del disolvente alcohólico, en particular etanol, se reajusta a fin de promover un buen crecimiento cristalino durante la etapa de cristalización del bruto. La etapa de cristalización implica una neutralización en dos etapas con formiato de alquilo C₁₋₃, preferiblemente formiato de metilo, o con una disolución de ácido fórmico en metanol o etanol acuoso, que se añade subsuperficialmente a través de un tubo de inmersión situado próximo y dirigido perpendicularmente a la punta del impelente. Este modo de añadir la disolución de formiato de metilo o de ácido fórmico asegura la dispersión rápida del agente neutralizante, lo que promueve el crecimiento cristalino con respecto a la nucleación espontánea. Al hacerlo así, se minimiza la inclusión de licores madre en los cristales. La reducción de la concentración de amoníaco, con respecto a la usada en procedimientos previos, en el lavado de amoníaco-agua, necesario para eliminar las impurezas de color en el producto bruto, proporciona una mejora adicional en el rendimiento de omeprazol.

Otra realización de la presente invención se refiere a la etapa final de purificación. Para la etapa de cristalización se usa una mezcla de metanol-agua, etapa la cual se inicia mediante adición subsuperficial de ácido acético acuoso y la siembra subsiguiente con omeprazol. Como lavado de desplazamiento se usa la misma mezcla de metanol-agua, para eliminar los licores madre y las impurezas disueltas, a la vez que se suprimen pérdidas por solubilidad. De esta manera, se obtienen mejoras significativas del rendimiento sin un impacto adverso sobre la calidad del producto.

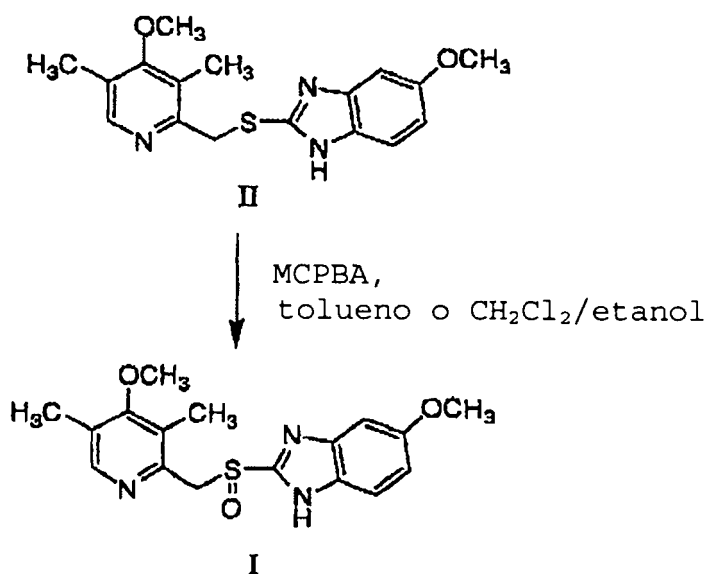
De este modo, se obtiene omeprazol cristalino con una mejora significativa en el rendimiento y en la pureza. El material aislado no contiene cantidades cromatográficamente detectables de disolvente de reacción orgánico no alcohólico residual, y contiene menos de 20 p.p.m. de metanol residual como disolvente de cristalización.

5 Breve descripción de los dibujos

No aplicable.

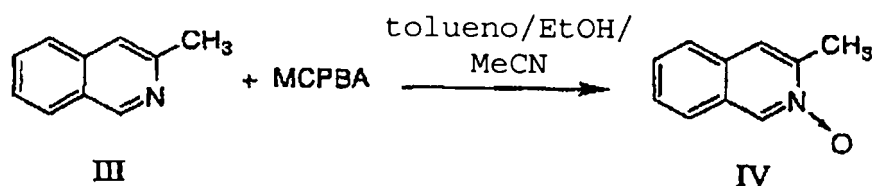
Descripción detallada de la invención

La actual invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación, purificación y aislamiento del inhibidor de la bomba de protones omeprazol, y a sus nuevas composiciones. El omeprazol, que tiene la fórmula I, se prepara obteniendo una disolución de pirmetazol, que tiene la Fórmula II, enfriada a una temperatura de -5 hasta +5°C y tamponada hasta un pH de 5 a 6,



con un equivalente molar de un agente oxidante, con relación al número de moles de pirmetazol, disuelto en un disolvente de reacción orgánico no alcohólico en mezcla con un disolvente alcohólico. El disolvente alcohólico se selecciona de metanol, etanol, isopropanol y 1-butanol.

En una realización del actual procedimiento mejorado, la disolución tamponada comprende bicarbonato de potasio, el agente oxidante es ácido *meta*-cloroperoxibenzoico, y el disolvente de reacción orgánico no alcohólico es cloruro de metileno o tolueno, en cualquier mezcla con etanol. La reacción se lleva a cabo de forma que se optimicen la plenitud y la quimioselectividad de la oxidación. Para forzar a que la reacción transcurra de una manera casi cuantitativa, es necesario que se minimice cualquier exceso del agente oxidante, MCPBA. Por tanto, la disolución que contiene el agente oxidante se determina exactamente de forma que se cargará una cantidad exacta de reactivo en la vasija de reacción. En métodos previos, la cantidad de MCPBA añadida se basaba en el número de ensayo del proveedor comercial. Puesto que el MCPBA sólido contiene alrededor de 15-25% de agua por razones de seguridad, el sólido no es homogéneo. Por lo tanto, el fabricante sólo puede proporcionar los resultados medios del ensayo de MCPBA. Si se usa MCPBA de diferentes recipientes y de diferentes proveedores, resultará una carga inexacta de MCPBA. Por lo tanto, se ha desarrollado un nuevo método analítico para cuantificar MCPBA en la disolución de carga, a fin de suministrar una cantidad exacta del agente oxidante. Según el ensayo, se hace reaccionar una cantidad en exceso de 3-metilisoquinolina (III) con MCPBA en disolución de tolueno/etanol para formar *N*-óxido de 3-metilisoquinolina (IV), según la ecuación:



La reacción es rápida y cuantitativa. La amina terciaria que queda en la mezcla de reacción se cuantifica mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones de fase inversa (RP-HPLC). La cantidad de la amina consumida durante la reacción se usa para calcular la concentración de la disolución de MCPBA.

También es importante que no se acumule un exceso de agente oxidante durante la adición del reactivo. Esto se logra de la mejor manera mediante la adición subsuperficial de MCPBA, de forma que la disolución entra en el lote a través de un tubo de inmersión localizado próximo y dirigido perpendicularmente a las paletas del agitador. Este modo de adición proporciona la dispersión inmediata del oxidante, limitando de este modo la sobreoxidación localizada.

La quimioselectividad y el grado de oxidación también se ven potenciados mediante el control de la temperatura de reacción sin cristalización del agente oxidante. El intervalo óptimo de temperatura es 0-5°C para la disolución del agente oxidante, y de -5 hasta +5°C para la mezcla de reacción durante el proceso de adición. Temperaturas más elevadas de la disolución de MCPBA o de la mezcla de reacción darán como resultado la formación de algo de sulfona. Igualmente, temperaturas mucho más bajas suprimen temporalmente la reacción de oxidación, lo que da como resultado una acumulación localizada del agente oxidante que puede conducir a productos de sobreoxidación.

Tras la adición de la disolución que contiene el agente oxidante, se añade una base acuosa, por ejemplo NaOH o KOH al 50%, la disolución se deja envejecer durante 0,5-1,0 horas a 0-5°C, y la fase acuosa se separa de la fase orgánica. Para minimizar los niveles residuales del disolvente de reacción orgánico no acuoso, en particular tolueno o cloruro de metileno, en el producto bruto, lo que se traduce en niveles más elevados de disolvente de reacción orgánico no alcohólico volátil en el producto puro, es importante eliminar de la fase acuosa bruta tanto tolueno o cloruro de metileno como sea posible. La fuente de tolueno o cloruro de metileno residual es una emulsión que se forma cuando el lote bruto se extrae del tolueno o del cloruro de metileno con una base acuosa. La eliminación del disolvente residual se puede lograr mediante destilación a vacío de la fase acuosa a una presión de 25-70 mm Hg y a una temperatura de 15-35°C durante 1-4 horas. En un ejemplo adicional, la destilación se lleva a cabo a 50 mm Hg y 15°C durante 2 horas. El procedimiento de destilación a vacío reduce los niveles de precristalización de tolueno o cloruro de metileno a menos de 400 p.p.m. Otras opciones para romper la emulsión y efectuar una mejor separación de fases son menos eficaces; éstas incluyen la filtración de la fase acuosa bruta a través de un lecho de Celite™, aumentar el tiempo de sedimentación, y añadir un electrolito fuerte.

Puesto que el proceso de destilación también da como resultado la eliminación del alcohol, en particular etanol, su concentración se debe reajustar hasta aproximadamente 15%, a fin de facilitar el crecimiento de cristales durante el proceso de cristalización del bruto. Un nivel más bajo del disolvente alcohólico, en particular etanol, produce cristales más finos que es más probable que se disuelvan durante los lavados subsiguientes, disminuyendo de ese modo los rendimientos del producto bruto.

En este punto, la cristalización reactiva del omeprazol se inicia y se mantiene en condiciones controladas. Aproximadamente el 40% de una carga de formiato de alquilo C₁₋₃, preferiblemente formiato de metilo, se añade a lo largo de los primeros 30 minutos, para llevar el lote desde un pH de 13,5 hasta cerca de la sobresaturación a un pH de 10,6 a 10,8. La adición del formiato de metilo se logra a través de un tubo de inmersión que es estrecho en un extremo, para crear una corriente fina, y que está localizado próximo y perpendicularmente a la punta del impelente. Esta técnica asegura la dispersión rápida del formiato de metilo de forma que se minimiza la inclusión de impurezas. Cuando se logra un pH de 10,6-10,8, se discontinúa la adición de formiato de metilo, y el lote se envejece durante diez a veinte minutos, para permitir que la temperatura se enfríe hasta aproximadamente 20°C antes de la siembra. Es importante sembrar entre un pH de 10,6 y 10,8. Por debajo de 10,6, se producirá una nucleación espontánea con crecimiento de cristales pequeños, si no hay un lecho suficiente de cristales de siembra. La siembra se realiza con omeprazol molido puro (100% mediante HPLC), y se añade subsuperficialmente el resto del formiato de metilo a lo largo de 6-8 horas para ajustar el pH a 9,0-9,3. Este procedimiento de cristalización mejora tanto el rendimiento como la pureza del producto. Sin estar sometidos a un mecanismo específico, se cree que la mejora de la pureza es debida principalmente a que se evita la oclusión de licores madre promoviendo el crecimiento cristalino con respecto a la nucleación. El omeprazol bruto en esta etapa contiene menos de 100 p.p.m. de tolueno o de cloruro de metileno residual, según se determina mediante análisis cromatográfico de gas-líquido.

La cristalización reactiva del omeprazol bruto también se puede llevar a cabo neutralizando la disolución básica acuosa de omeprazol con una disolución de ácido fórmico en metanol o etanol acuoso, preferiblemente una disolución de ácido fórmico al 20% (v/v) en metanol acuoso al 25%, que se añade de manera subsuperficial como se describe en el párrafo previo. De esta manera se añade suficiente disolución de ácido fórmico para ajustar el pH desde alrededor de 13,5 hasta cerca de la sobresaturación a un pH de 10,6 a 10,8. En estas etapas la siembra se efectúa con omeprazol molido puro (100% mediante HPLC), y el resto de la disolución del ácido fórmico se añade subsuperficialmente a lo largo de 6-8 horas para ajustar el pH hasta 9,0-9,3. Este procedimiento de neutralización alternativo con disolución de ácido fórmico en lugar de formiato de metilo produce omeprazol cristalino bruto con cristales más grandes, más uniformes. El tamaño medio de partículas de los cristales de omeprazol obtenido con neutralización con ácido fórmico es aproximadamente 280 µm, en contraste con un tamaño medio de partículas de 180 µm obtenido con neutralización con formiato de metilo. El mayor tamaño de partículas se traduce en una centrifugación o filtración más eficaz, conduciendo a una mejora significativa de la productividad a escala de producción.

El producto cristalizado bruto, obtenido ya sea de la neutralización con formiato de metilo o con ácido fórmico, se filtra entonces, se lava con 0,01-1,0%, preferiblemente 0,1%, de amoníaco-agua, y después con metanol.

El omeprazol húmedo bruto se purifica entonces disolviéndolo en una disolución 2:1-0,5-1 (v/v) de metanol-agua que contiene una base acuosa, preferiblemente NaOH o KOH al 50%, a 20°C, enfriando la disolución básica hasta 0-5°C, reduciendo el pH de >11,0 hasta aproximadamente 10,5 mediante adición subsuperficial a través de un tubo

ES 2 285 857 T3

de inmersión de extremo estrecho (configuración del aparato igual que en la etapa de aislamiento del bruto) de ácido acético acuoso, preferiblemente ácido acético acuoso al 25%, a lo largo de un período de 30 minutos, a la vez que se mantiene la temperatura a 0-5°C. En este punto, el lote se siembra con omeprazol puro (100% mediante HPLC), y se continúa la adición subsuperficial de ácido acético acuoso al 25% durante un período de 2-4 horas hasta que se logra un pH de 9,0. El lote se envejece entonces durante 0,5-1,0, preferiblemente 0,5, horas. Después del período de envejecimiento, el producto se altera, se lava con la misma mezcla de metanol-agua para desplazar los licores madre que contienen las impurezas, y finalmente con metanol frío. El omeprazol puro se obtiene después de secar a vacío con una purga de nitrógeno a 30-50 mm Hg y 30-35°C.

La relación óptima de metanol-agua en esta etapa de purificación final es 1:1. Los métodos previos usaron una relación más elevada de metanol a agua. La reducción de la proporción de metanol en la mezcla de disolventes usada en el lavado de desplazamiento minimiza las pérdidas por solubilidad y proporciona las necesidades de purificación, mejorando de ese modo el rendimiento del producto final sin comprometer la calidad del producto.

El omeprazol cristalino obtenido usando el procedimiento mejorado de la actual invención tiene una pureza de 100% mediante HPLC, sin niveles detectables de tolueno o cloruro de metileno residual arrastrado de la etapa del bruto, según se mide mediante cromatografía de gas-líquido, siendo el límite de detección 3 p.p.m. Los métodos anteriores han dado un omeprazol que contiene 30-100 p.p.m. de disolvente de reacción orgánico no alcohólico residual, a saber, tolueno o cloruro de metileno. El producto puro contiene menos de 20 p.p.m. de metanol residual como disolvente de la cristalización.

Para la preparación de composiciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación para administración oral, el omeprazol preparado según el procedimiento de la presente invención se puede mezclar con un vehículo sólido pulverulento, tal como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, amilopectina, derivados de celulosa, o gelatina, así como con un agente contra la fricción, tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, y polietilenglicol, ceras. La mezcla se comprime entonces en comprimidos. Si se desean comprimidos recubiertos, el núcleo preparado anteriormente se reviste con una disolución concentrada de azúcar, que puede contener goma arábiga, gelatina, talco, dióxido de titanio, o con una laca disuelta en un disolvente orgánico volátil o una mezcla de disolventes. A este revestimiento se le pueden añadir diversos colorantes a fin de distinguir comprimidos con diferentes cantidades de compuesto activo presente.

Se pueden preparar cápsulas de gelatina blandas, que contienen una mezcla de omeprazol puro preparado según el procedimiento de la presente invención y un aceite vegetal. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener gránulos del compuesto activo en combinación con un vehículo sólido pulverulento, tal como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, derivados de celulosa, o gelatina.

Los comprimidos farmacéuticos para uso oral se preparan de la siguiente manera. Las sustancias sólidas se trituran o tamizan hasta un cierto tamaño de partículas, y el agente de unión se homogeneiza y se suspende en un disolvente adecuado. El omeprazol sólido, preparado según el procedimiento de la presente invención, y los agentes auxiliares se mezclan con la disolución del agente de unión. La mezcla resultante se humedece para formar una suspensión uniforme que tiene la consistencia de una nieve húmeda. El humedecimiento hace que las partículas se agreguen ligeramente, y la masa resultante se prensa a través de un tamiz de acero inoxidable que tiene un tamaño de mallas de alrededor de 1 milímetro. Las capas de la mezcla se secan en cabinas de secado controladas cuidadosamente, durante aproximadamente diez horas, para obtener el tamaño de partículas y la consistencia deseados. Los gránulos de la mezcla seca se tamizan para eliminar cualquier polvo. A esta mezcla se añaden agentes disgregantes, antifricción y antiadhesivos. Finalmente, la mezcla se comprime en comprimidos usando una máquina con los punzones y matrices apropiados para obtener el tamaño deseado de comprimidos. La presión aplicada afecta al tamaño del comprimido, a su resistencia y a su capacidad para disolverse en agua. La presión de compresión usada debería de estar en el intervalo de 0,5 a 5 toneladas. Los comprimidos, especialmente aquellos que son ásperos o amargos, se pueden revestir con una capa de azúcar o de alguna otra sustancia de sabor agradable. Después, se envasan mediante máquinas que tienen dispositivos de recuento electrónico.

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

Ejemplo 1

Ensayo Mediante HPLC de la Disolución de Carga de MCPBA

Etapa A

Parámetros de Funcionamiento de la HPLC

La cromatografía de líquidos de altas prestaciones se llevó a cabo usando una columna Waters μ Bondapak C-18 (4,6 x 300 mm, tamaño de partículas de 10 μ m), con los siguientes parámetros adicionales:

Fase móvil: A = acetonitrilo; B = H₃PO₄ al 0,1%

Modo: isocrático 25%A/75%B a un caudal de 1,0 ml/min.

ES 2 285 857 T3

Tamaño de la inyección: 10 μ l

Longitud de onda del detector: 254 nm

5 Tiempo del experimento: 32 min.

Método de cuantificación: área mediante integración electrónica

10 Tiempos de retención aproximados:

3-metilisoquinolina: 3,5 min.

N-óxido de 3-metilisoquinolina: 5,7 min.

MCPBA: 11,4 min.

15 Tolueno: 25,1 min.

Etapas

Reactivos

20	Acetonitrilo (MeCN):	Grado HPLC
	Agua:	Grado HPLC
	Ácido fosfórico:	Grado HPLC
	3-Metilisoquinolina:	98%
25	Diluyente de la muestra:	50/50 (MeCN/H ₃ PO ₄ al 0,1%)

Etapas

30 Preparación del Patrón de 3-Metilisoquinolina

35 Se transfirieron 20 $\pm$ 5 mg de 3-metilisoquinolina (98%) a un matraz volumétrico de 10 ml, y se disolvieron en 1,0 ml de MeCN. Tras calentar hasta la temperatura ambiente, se pipeteó cuidadosamente en el matraz 1,0 ml de MCPBA, y los lados del matraz se lavaron con 1,0 ml de MeCN. El matraz se envolvió entonces con parafilm, y se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos. Tras enfriar, los lados del matraz se lavaron con 1,0 ml de MeCN, y el matraz se sometió a ultrasonidos durante un minuto adicional. La mezcla se diluyó cuidadosamente hasta la marca, con acetonitrilo. Se transfirió 1,0 ml de esta disolución mediante pipeta a un matraz volumétrico de 25 ml, y se diluyó, hasta la marca, con el diluyente de muestras procedente de la Etapa B.

40 Etapa D

Procedimientos

45 El sistema de HPLC se equilibró durante al menos 10 minutos en la condición de fase móvil dada en la Etapa A. Se inyectó dos veces la preparación del patrón procedente de la Etapa C, y la respuesta del área media para los picos de 3-metilisoquinolina deberían de estar de acuerdo en $\pm$ 1% con su media. La preparación de la muestra se inyectó una sola vez.

Etapas

50 Cálculos

La concentración (mg/ml) de la disolución de MCPBA se calculó usando la siguiente ecuación:

$$55 \quad \text{mg/ml de disolución de MCPBA} = (B - (A/A_s) \times C_s \times 250) \times \frac{172,57}{143,19}$$

en la que:

60 A = respuesta del área de la 3-metilisoquinolina para la Disolución de la Muestra

B = peso (mg) de la 3-metilisoquinolina en la Preparación de la Muestra

A_s = respuesta de área media de la 3-metilisoquinolina para la Disolución del Patrón

65 C_s = concentración de la 3-metilisoquinolina en la Preparación del Patrón

ES 2 285 857 T3

172,57 = peso fórmula de la 3-metilisquinolina

143,19 = peso fórmula para MCPBA

5 Como ilustración del ensayo, se estudió una muestra de MCPBA de Spectrum (lote nº LF0102, MCPBA al 72,7%), y se obtuvo un valor de 72,8% (% en peso) para el MCPBA.

Ejemplo 2

10 Preparación de Omeprazol con Cloruro de Metileno como Disolvente

Se añadió a una disolución de pirmetazol (0,114 moles) en cloruro de metileno (170 ml) en agua desionizada (115 ml) a una disolución de bicarbonato potásico (14,0 g, 0,140 moles, 1,2 equivalentes) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de un litro, y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se preparó una disolución de ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (MCPBA) (28 g, 0,114 moles, 1,0 equivalente) en cloruro de metileno (51 ml) y etanol (13,3 ml), y se determinó mediante el procedimiento con 3-metilisquinolina/HPLC descrito en el Ejemplo 1, para asegurar que se usó exactamente un equivalente molar de MCPBA. La disolución se enfrió entonces entre 0-5°C, y se añadió, subsuperficialmente dirigida a la punta del impelente, a la disolución rápidamente agitada de pirmetazol, durante un período de 2 horas. La conversión de la oxidación fue 99,8% sin sobreoxidación a sulfona o a *N*-óxidos, según se determina mediante análisis por HPLC. Después se añadieron agua desionizada fría (115 ml, 5°C) y NaOH al 50% (15 ml) a la mezcla de reacción. La disolución se dejó reposar a 0-5°C durante treinta minutos, y las fases se separaron. La capa de cloruro de metileno se desechó, y la capa acuosa se concentró a vacío (50 mm Hg) durante 2 horas a 15°C, para eliminar la mayoría del cloruro de metileno residual. El nivel de etanol se reajustó entonces hasta 15% v/v. En este punto, el nivel de cloruro de metileno residual fue menos de 200 p.p.m., según se determina mediante análisis cromatográfico de gas-líquido.

25 El producto bruto se aisló entonces mediante cristalización reactiva por adición subsuperficial de formiato de metilo. Se añadieron aproximadamente 40% de la carga de formiato de metilo (aproximadamente 6 ml) durante los primeros treinta minutos, para ajustar el pH desde alrededor de 13,5 hasta 10,8. La mezcla se dejó reposar durante alrededor de veinte minutos, para permitir que la temperatura interna se volviese a enfriar hasta aproximadamente 20°C. La mezcla se sembró con omeprazol puro (0,5 g), y el resto del formiato de metilo (aproximadamente 9 ml) se añadió subsuperficialmente durante un período de 7 horas hasta un pH de 9,0. El producto bruto se filtró, se lavó con amoníaco al 0,1% en agua (50 ml), seguido de metanol (40 ml).

35 El producto bruto se disolvió en 1:1 de metanol-agua (270 ml) y NaOH al 50% (4 ml) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml, a 20°C. La disolución se enfrió entonces hasta 0-5°C, y el pH se ajustó desde >11,0 hasta aproximadamente 10,5 mediante adición subsuperficial de ácido acético al 25% durante un período de 30 minutos, manteniendo la temperatura a 5°C. El lote se sembró con omeprazol puro (0,5 g), y se continuó la adición subsuperficial de ácido acético al 25% durante un período de 4 horas hasta que se logró un pH de 9,0. Después de 30 minutos, el sólido resultante se filtró, se lavó con 1:1 de metanol-agua (30 ml), y finalmente con metanol (30 ml) frío (5°C). El omeprazol puro (100% según se determina mediante análisis de HPLC) se obtuvo tras secar a vacío (50 mm Hg, 30-35°C). El rendimiento global fue 92,7%. El nivel de metanol residual fue 10 ppm, según se determina mediante cromatografía de gas-líquido, sin niveles detectables de cloruro de metileno (límite de detección de 3 p.p.m.).

Ejemplo 3

45 Preparación de Omeprazol con Tolueno como Disolvente

Se añadió una disolución de bicarbonato potásico (14,0 g, 0,140 moles, 1,2 equivalentes) en agua desionizada (115 ml) a una disolución de pirmetazol (0,114 moles) en tolueno (310 ml) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de un litro, y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Tras la adición del bicarbonato, se determinó una disolución de ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (0,114 moles, 1 equivalente) en tolueno (53 ml) y etanol (20 ml), y se cargó a la disolución de pirmetazol como en el Ejemplo 2. La conversión de la oxidación fue 99,8% sin sobreoxidación a sulfona o *N*-óxidos. Después se añadieron a la mezcla de reacción agua desionizada fría (145 ml, 5°C) y NaOH al 50% (12 ml). La disolución se dejó reposar a 0-5°C durante treinta minutos, y las fases se separaron. La capa toluénica se desechó, y la capa acuosa se concentró a vacío (50 mm Hg) durante 2 horas a 15°C, para eliminar la mayor parte del tolueno residual. El nivel de etanol se ajustó entonces hasta 15% v/v. En este punto, el nivel de tolueno residual fue menos de 400 p.p.m., según se determina mediante análisis cromatográfico de gas-líquido.

60 El producto bruto se aisló entonces mediante cristalización reactiva por adición subsuperficial de formiato de metilo como en el Ejemplo 2. Se filtró, se lavó con 0,1% de amoníaco-agua (50 ml), seguido de metanol (40 ml). El producto bruto húmedo se procesó entonces hasta omeprazol puro como en el Ejemplo 2. El rendimiento global fue 93,8%, con una pureza del 100% mediante HPLC. El nivel de metanol residual fue 10 ppm, según se determina mediante cromatografía de gas-líquido, sin niveles detectables de tolueno (límite de detección de 3 p.p.m.).

65

Ejemplo 4

Aislamiento de Omeprazol Bruto mediante Cristalización Reactiva con Ácido Fórmico

La disolución básica acuosa de omeprazol se preparó exactamente como en el Ejemplo 3 hasta el punto de la cristalización del producto bruto. Entonces se añadió una disolución de ácido fórmico, metanol y agua en la relación de 20:20:60 a la disolución acuosa de producto bruto, de manera subsuperficial a temperatura ambiente para efectuar la cristalización. Se añadieron aproximadamente 40% de la disolución de ácido fórmico durante los primeros 30 minutos para ajustar el pH desde alrededor de 13,5. El lote se sembró entonces con omeprazol puro (0,5 g), y el resto de la disolución de ácido fórmico se añadió subsuperficialmente durante un período de 7 horas hasta un pH de 9,0. El producto bruto se filtró entonces, se lavó con 0,1% de amoníaco-agua (50 ml a 20°C), seguido de metanol (40 ml a 5°C), y se secó a vacío (50 mm Hg, 34-35°C). El rendimiento de la etapa del bruto fue 95,4%, con una pureza mediante HPLC de 99,9% y un tamaño medio de partículas de 285 μm .

Ejemplo 5

En la siguiente formulación se ilustra una composición farmacéutica que contiene omeprazol preparado según el procedimiento de la presente invención como ingrediente activo.

Se prepararon cápsulas que contienen 30 mg de omeprazol de la presente invención a partir de los siguientes ingredientes:

Compuesto del Ejemplo 2 ó 3	300 gramos
Lactosa	700 gramos
Celulosa microcristalina	40 gramos
Hidroxipropilcelulosa, poco sustituida	62 gramos
Hidrogenofosfato disódico	2 gramos
Agua pura	c.s.

El omeprazol del Ejemplo 2 ó 3 se mezcló con los ingredientes secos y se granuló con una disolución de hidrogenofosfato disódico. La masa húmeda se hizo pasar a través de una extrusora y se esferonizó y se secó en un secador de lecho fluidizado. Se revistieron 500 gramos de los peletes con una disolución de hidroxipropilmetilcelulosa (30 gramos) en agua (750 ml), usando un aparato de revestimiento de lecho fluidizado. Después de secar, los peletes se revistieron con un segundo revestimiento según lo siguiente:

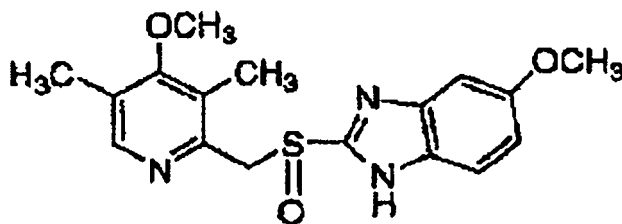
Disolución de revestimiento:

Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa	70 gramos
Alcohol cetílico	4 gramos
Acetona	200 gramos
Etanol	600 gramos

Los peletes revestidos finales se rellenaron en cápsulas.

REIVINDICACIONES

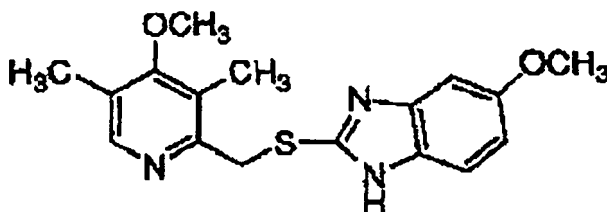
1. Un procedimiento para la preparación de omeprazol, que tiene la fórmula I,



I

que comprende

(a) tratar, a -5 hasta +5°C, una disolución tamponada a un pH de 5 a 6 de pirmetazol, que tiene la fórmula II,



II

en un disolvente de reacción orgánico no alcohólico, con una cantidad de un equivalente molar de ácido metacloroperoxibenzoico con relación al número de moles de dicho pirmetazol, disuelto en el disolvente de reacción orgánico no alcohólico en mezcla con un disolvente alcohólico a 0-5°C, seguido del envejecimiento en presencia de una base acuosa;

(b) separar la fase acuosa de la mezcla de reacción envejecida de la fase orgánica; y

(c) eliminar el disolvente de reacción orgánico no alcohólico residual de dicha fase acuosa, seguido del reajuste de la concentración del disolvente alcohólico hasta 15% v/v.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente alcohólico se selecciona de metanol, etanol, isopropanol y 1-butanol.

3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el disolvente alcohólico es etanol.

4. El procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además:

(a) cristalizar el producto bruto de dicha fase acuosa mediante la adición subsuperficial de un formiato de alquilo C1-3, para ajustar el pH desde 13,5 hasta 10,6-10,8, envejecer durante 10-20 minutos, permitir que la temperatura alcance 20°C, sembrar, y añadir el resto de dicho formiato de alquilo durante 6-8 horas para ajustar el pH hasta 9,0-9,3, o mediante adición subsuperficial de una disolución de alrededor de 20% (v/v) de ácido fórmico en metanol o etanol acuoso para ajustar el pH desde 13,5 hasta 10,6-10,8, sembrar, y añadir el resto de dicha disolución de ácido fórmico durante 6-8 horas para ajustar el pH hasta 9,0-9,3, y

(b) aislar el producto bruto mediante filtración, y lavar con amoníaco-agua y con metanol.

5. El procedimiento según la reivindicación 4, que comprende además:

(a) recristalizar el producto bruto en metanol-agua que contiene hidróxido sódico acuoso enfriando hasta 0-5°C, ajustar el pH hasta 10,5 mediante adición subsuperficial de ácido acético acuoso al 25%, sembrar, añadir ácido acético acuoso al 25% hasta un pH de 9,0, y envejecer durante 0,5 horas; y

(b) aislar el producto puro mediante filtración, lavar con metanol-agua y con metanol frío, y secar a vacío.

ES 2 285 857 T3

6. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente de reacción orgánico no alcohólico residual se elimina de la fase acuosa mediante destilación a vacío a 25-70 mm Hg y a alrededor de 15-35°C durante 1-4 horas.

7. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente de reacción orgánico no alcohólico se selecciona de un disolvente de tipo hidrocarburo aromático y de un disolvente de tipo hidrocarburo alifático clorado.

8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que el disolvente de tipo hidrocarburo es tolueno.

9. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que el disolvente de tipo hidrocarburo alifático clorado se selecciona de cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, y cloroformo.

10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que el disolvente de tipo hidrocarburo alifático clorado es cloruro de metileno.

11. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el envejecimiento se deja transcurrir a 0-5°C durante 0,5-1,0 horas.

12. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el tampón comprende bicarbonato sódico acuoso o bicarbonato potásico acuoso.

13. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la base acuosa comprende hidróxido sódico acuoso o hidróxido potásico acuoso.

14. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que el formiato de alquilo C1-3, en la etapa (a), es formiato de metilo.

15. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que la relación en volumen de metanol a agua, en las etapas (a) y (b), es 2:1 a 0,5-1.

16. El procedimiento según la reivindicación 15, en el que la relación en volumen de metanol a agua es 1:1.

17. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que la destilación a vacío se realiza a una presión de 50 mm Hg y a una temperatura de 15-25°C.

18. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que la concentración de amoníaco-agua, en la etapa (b), es 0,01-1,0% (v/v).

19. El procedimiento según la reivindicación 18, en el que la concentración de amoníaco-agua es 0,1% (v/v).

20. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la cantidad molar de agente oxidante a añadir a dicha disolución de pirmetazol se calcula por medio de un ensayo cromatográfico de líquidos de altas prestaciones, que cuantifica el grado de oxidación de un exceso de 3-metilisoquinolina a *N*-óxido de 3-metilisoquinolina.

21. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente oxidante se añade subsuperficialmente de tal manera que la disolución entra en la mezcla de reacción en la punta de las aletas agitadoras.