

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0609622-0 A2**

(22) Data de Depósito: 16/03/2006

(43) Data da Publicação: 20/04/2010
(RPI 2050)



* B R P I 0 6 0 9 6 2 2 A 2 *

(51) *Int.Cl.:*

C07D 401/12 (2010.01)

(54) Título: **PROCESSO APERFEIÇOADO PARA A PRODUÇÃO DE RABEPRAZOL SÓDICO**

(30) Prioridade Unionista: 30/03/2005 IN 370/MUM/2005

(73) Titular(es): LUPIN LIMITED

(72) Inventor(es): DAGESING RAJENDRA MAHALE, GIRIJ PAL SINGH, PAL GURVINDER SINGH, SINGH RAJINDER SIYAN

(74) Procurador(es): Security, do Nascimento Souza & Associados Propriedade Intelectual Ltda

(86) Pedido Internacional: PCT IN2006000104 de 16/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/120701 de 16/11/2006

(57) Resumo: Processo Aperfeiçoado para a Produção de Rabeprazol Sódico. Sendo um processo para a produção de rabeprazol sódico com diâmetro de partícula médio entre 10 e 55 µm, o referido processo compreendendo adição de rabeprazol a hidróxido de sódio aquoso; adição de álcool etílico à solução; destilação dos solventes da solução assim obtida até obter uma massa espessa; adição de um solvente orgânico ao resíduo para obter uma solução límpida; adição desta solução límpida a um anti-solvente com agitação e isolamento do produto.

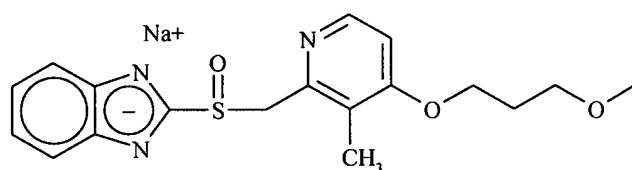
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "Processo Aperfeiçoado para a Produção de Rabeprazol Sódico"

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a um processo
5 aperfeiçoado para a produção de rabeprazol sódico.

Fundamentos da Invenção

Rabeprazol sódico (I) (CAS N° 117976-90-6) é
quimicamente conhecido como ($\pm$) sódio-2-[[[4-(3-
10 metoxipropoxi)-3-metil-piridinil]metil]sulfinil]-1H-
benzimidazol.



(I)

Rabeprazol sódico pertence à classe de inibidores de H⁺
- K⁺ - ATPase. Seu intenso efeito de supressão da
secreção de ácidos gástricos, e duração de ação
15 apropriada torna-o extremamente útil como agente
antiúlcera.

O rabeprazol sódico encontra-se comercialmente
disponível em uma composição farmacêutica sob o nome
comercial ACIPHEX® comercializado por Eisai e está
20 protegido pela patente US 5045552 (pedido de prioridade
JP N° JP19870021989 19870202; JP19870077784
19870331; JP19860270536 19861113).

A patente US 5045552 apresenta a preparação de
rabeprazol sódico por procedimentos tradicionais
25 conhecidos, tais como dissolução do produto em uma
mistura de quantidades estequiométricas de hidróxido de
sódio aquoso e etanol, e em seguida remoção azeotrópica
da água, secagem subsequente do resíduo à baixa pressão
e em seguida cristalização do resíduo com um solvente
30 menos polar tal como éter dietílico, éter ter-butil
metílico.

Este procedimento de preparação de sal sódico apresenta numerosas desvantagens tal como o fato ser necessário um grande volume de solventes para a remoção azeotrópica da água. O processo também envolve
5 evaporação completa dos solventes e agitação do resíduo com solventes de baixa polaridade como éter dietílico, éter ter-butil metílico. Durante esta operação o resíduo fica muito espesso e duro e adere às paredes do reator e às pás do agitador, criando assim dificuldades na
10 agitação. A agitação lenta e interrompida leva à formação de grumos, o que produz um produto mais grosso (i.e., com um tamanho de partícula maior que cerca de 100 μm) com aprisionamento de muito solvente, requerendo um tempo de secagem mais longo. Isto não
15 só aumenta os custos com vapor mas também aumenta o tempo de ciclo da batelada por causa da maior ocupação na unidade da operação de secagem, dessa forma tornando o processo economicamente pouco viável.

O documento WO 03/101452 apresenta um método para a
20 preparação de rabeprazol sódico que compreende dissolver o rabeprazol base em hidróxido de sódio aquoso e em seguida submetê-lo à liofilização. O processo apresenta duas grandes desvantagens, a saber, 1) emprego da operação de liofilização, que tende a
25 aumentar os custos de produção; 2) a liofilização envolve grande gasto de capital.

Seria evidente pela literatura citada acima que o isolamento de rabeprazol sódico apresenta várias desvantagens. Portanto, é necessário desenvolver um
30 processo econômica e tecnologicamente superior, que
(a) efetuasse a preparação de sal sódico com volume comparavelmente menor de solvente;
(b) fosse fácil de operar em escalas comerciais;
(c) obtivesse um tamanho de partícula ótima com uso
35 mínimo de solvente dessa forma reduzindo o tempo de

secagem;

(d) não empregasse artigos que gerassem gastos de capital substanciais como um liofilizador.

Os inventores descobriram um processo para o
5 isolamento de rabeprazol sódico pelo uso crítico de solventes, que satisfaz os critérios acima.

Objetivos da Invenção

Por conseguinte, constitui um objetivo da presente invenção fornecer um processo industrial aperfeiçoado
10 para a preparação de rabeprazol sódico amorfo com diâmetro de partícula médio abaixo de 50 μm para obter maior biodisponibilidade.

Constitui um outro objetivo da presente invenção fornecer um processo para o isolamento de rabeprazol
15 sódico amorfo, que utiliza um volume comparativamente mais baixo de solvente.

Constitui um outro objetivo da presente invenção fornecer um processo para o isolamento de rabeprazol sódico em forma amorfa, que é fácil de operar em escala
20 comercial.

Constitui um outro objetivo da presente invenção fornecer um processo industrial aperfeiçoado para a preparação de rabeprazol sódico amorfo com maior eficiência de uso do material, i.e., rendimentos maiores
25 que aqueles relatados na literatura.

Constitui um outro objetivo da presente invenção fornecer um processo industrial aperfeiçoado para a preparação de rabeprazol sódico amorfo com pureza farmacêuticamente aceitável.

Sumário da Invenção

Por conseguinte, na presente invenção fornecemos um processo para a produção de rabeprazol sódico amorfo com um diâmetro de partícula médio entre 10 e 55 μm , o referido processo compreendendo

35 a) adição de rabeprazol a um hidróxido de sódio aquoso;

- b) adição de álcool etílico à solução obtida na etapa 'a';
c) destilação dos solventes da solução obtida na etapa 'b' até que seja obtida uma massa espessa;
d) adição de um solvente orgânico selecionado de C3 a C8 éster alifático de cadeia reta ou ramificada, hidrocarboneto alifático clorado, éteres cíclicos e misturas dos mesmos ao resíduo para obter uma solução límpida;
e) adição desta solução límpida a um anti-solvente com agitação e
f) isolamento do produto.

Descrição Detalhada da Invenção

A solução de rabeprazol em hidróxido de sódio é tratada com carvão vegetal ativo e em seguida filtrada. Álcool etílico é adicionado a esta solução e destilado. A destilação contínua até ser obtida uma massa espessa que é então dissolvida em solvente orgânico.

O solvente orgânico usado é selecionado de etil acetato, diclorometano, clorofórmio, butil acetato, etanol, álcool isopropílico, metanol, tetrahidrofurano e misturas dos mesmos. O solvente é usado em uma quantidade de 2 a 5 ml por grama de rabeprazol.

O anti-solvente usado é selecionado de vários solventes orgânicos nos quais o rabeprazol sódico é pouco solúvel. O referido anti-solvente inclui éter diisopropílico, éter dietílico, éter metil ter-butílico e misturas dos mesmos. O anti-solvente é usado em uma quantidade de 10 a 15 ml por grama de rabeprazol.

Finalmente o rabeprazol sódico amorfo é isolado por filtração. Filtração inclui o uso de todos os filtros convencionais tais como filtro a vácuo, filtro de pressão ou centrifugação.

O isolamento do sólido amorfo muitas das vezes leva à aglomeração e resulta em uma massa espessa que adere fortemente ao vaso de reação, agitador etc. se não for

usado solvente com polaridade apropriada para o isolamento. A massa formada desta maneira desintegra-se em grumos e dá lugar a partículas maiores com muito solvente aprisionado. Partículas maiores têm área
5 superficial menor, requerendo assim tempo prolongado para secagem. O rabeprazol sódico amorfo formado desta maneira tem tamanho de partícula menor (diâmetro de partícula médio de 10 a 55 μm) e é portanto capaz de secar mais rápido e não requer o uso de liofilizador. O
10 rendimento do produto obtido pelo presente processo é de 80 a 90% calculado "w.r.t" rabeprazol e tem um nível de pureza não inferior a 99%. Foi verificado que o produto assim obtido é estável abaixo de 75% de umidade relativa a uma temperatura de 40°C. O produto
15 tem biodisponibilidade maior que o produto com tamanho de partícula maior que 100 μm .

A presente invenção está ilustrada em maiores detalhes com referência aos exemplos a seguir, que não devem ser interpretados como limitativos do escopo da invenção.

20 Exemplo 1

Isolamento de rabeprazol sódico usando etil acetato como solvente

Rabeprazol (50 g) foi dissolvido em uma solução de hidróxido de sódio (5,39 g) em água desmineralizada
25 (162,5 ml). A solução foi extraída com diclorometano (100 ml) duas vezes. A camada aquosa foi então tratada com carvão vegetal ativo neutro (1 g) por 30 minutos a uma temperatura de 28 a 35°C. O carvão foi removido por filtração e o resíduo foi lavado com água
30 desmineralizada (12,5 ml). Álcool etílico (50 ml) foi adicionado ao filtrado límpido. A solução foi concentrada até formar uma massa espessa a vácuo a 40 - 45°C. A massa espessa foi dissolvida em álcool etílico (100 ml) e foi novamente concentrada até formar uma
35 massa espessa a vácuo a 40 - 45°C. O resíduo foi então

dissolvido em etil acetato (100 ml) e a solução foi concentrada até formar uma massa oleosa espessa a vácuo. O resíduo assim obtido foi dissolvido em etil acetato (100 ml) e a solução foi adicionada lentamente
 5 durante um período de 20 a 30 minutos a éter diisopropílico (500 ml). A suspensão assim obtida foi agitada por 60 minutos a uma temperatura de 28 a 35°C. O sólido foi filtrado e lavado com éter diisopropílico. Em seguida o sólido foi secado a 45 - 50° para obter
 10 rabeprazol sódico como um sólido amorfo branco (a difração de raios X de pó do produto não apresenta picos acentuados, mostra apenas a linha basal), com diâmetro de partícula médio variando entre 10 e 50 µm. Rendimento: 45 g (85 %), Ensaio: 99,5 % (por HPLC).
 15 Espectros IR (KBr, cm⁻¹): 3382, 2927, 1583, 1462, 1384, 1298, 1269, 1190, 1157, 1093, 1018, 745. Espectros H NMR [200 M Hz, CD₃OD] δ (ppm): 8,23 – 8,25 (1H, d, ArH); 7,57 – 7,62 (2H, m, ArH); 7,0 – 7,09 (2H, m, ArH); 6,87 – 6,90 (1H, d, ArH); 4,57 – 4,63 (2H, d, O=S-CH₂-Ar);
 20 4,0 – 4,1 (2H, t, -O-CH₂-CH₂-); 3,49 – 3,55 (2H, t, -CH₂-O-CH₃); 3,31 (3H, s, -OCH₃); 2,1 (3H, s, Ar-CH₃);
 1.96 - 2.0 (2H, t, -CH₂-CH₂-CH₂-).

Exemplo 2

25 Isolamento de rabeprazol sódico usando diclorometano como solvente

Rabeprazol (50 g) foi dissolvido em uma solução de hidróxido de sódio (5,4 g) em água desmineralizada (150 ml). A solução foi extraída com diclorometano (100 ml)
 30 duas vezes. A camada aquosa foi então tratada com carvão vegetal ativo neutro (1 g) por 30 minutos a uma temperatura de 28 a 35°C. O carvão foi removido por filtração e o resíduo foi lavado com água desmineralizada (12,5 ml). Álcool etílico (50 ml) foi
 35 adicionado ao filtrado límpido. A solução foi

concentrada até formar uma massa espessa a vácuo a 40 - 45°C. A massa espessa foi dissolvida em álcool etílico (100 ml) e foi novamente concentrada até formar uma massa espessa a vácuo a 40 - 45°C. O resíduo foi então
 5 dissolvido em diclorometano (150 ml) e a solução foi filtrada através de um chumaço de filtro de 0,5 micron. A solução límpida obtida desta forma foi adicionada lentamente durante um período de 20 a 30 minutos a éter diisopropílico (500 ml). A suspensão assim obtida foi
 10 agitada por 30 minutos a uma temperatura de 28 a 35°. O sólido foi filtrado e lavado com éter diisopropílico. Em seguida o sólido foi secado a 45 - 50° para dar rabeprazol sódico como um sólido amorfo branco (como evidente a partir da difração de raios X de pó do
 15 produto), com diâmetro de partícula médio variando entre 15 e 55 µm.

Rendimento: 44 g (83 %), Ensaio: 99,5 % (por HPLC)

Exemplo 3

A preparação do sal sódico de rabeprazol é realizada
 20 pelo procedimento descrito no exemplo da patente US 5045552 e o tamanho de partícula e o tempo de secagem para o produto acabado foram comparados com aqueles do produto obtido nos exemplos 1 e 2 (Tabela 1).

Tabela 1

25	Sr. N°	Processo utilizado	Tamanho de partícula*	Tempo de secagem
	1.	Exemplo 6 de US 5045552	80 a 150 µ m	51 h
	2.	Exemplo 1 do presente pedido	10 a 50 µ m	20 h
	3.	Exemplo 2 do presente pedido	15 a 55 µ m	20 h

*Tamanho de partícula medido em um MALVERN®
 30 mastersizer 2000 (Dispersante usado: parafina líquida leve)

É evidente pelos dados mostrados na Tabela 1 que o

processo dos exemplos 1 e 2, que utiliza a combinação necessária de solventes e anti-solventes definidos é capaz de evitar a formação de grumos e por conseguinte leva à formação de partículas menores o que torna a
5 operação de secagem fácil e menos demorada. Além disso o processo da presente invenção usa menos quantidade de solventes e ainda assim consegue o resultado desejado.

REIVINDICAÇÕES

1. “Processo Aperfeiçoado para a Produção de Rabeprazol Sódico” caracterizado por ser um processo para a produção de rabeprazol sódico amorfo com diâmetro de partícula médio entre
5 10 e 55 μm , o referido processo compreendendo:
 - a) adição de rabeprazol a um hidróxido de sódio aquoso;
 - b) adição de álcool etílico à solução obtida na etapa ‘a’;
 - c) destilação dos solventes da solução obtida na etapa ‘b’ até que seja obtida uma massa espessa;
 - 10 d) adição de um solvente orgânico selecionado de C3 a C8 éster alifático de cadeia reta ou ramificada, hidrocarboneto alifático clorado, éteres cíclicos e misturas dos mesmos ao resíduo para obter uma solução límpida;
 - 15 e) adição desta solução límpida a um anti-solvente com agitação e
 - f) isolamento do produto.
2. “Processo Aperfeiçoado para a Produção de Rabeprazol Sódico”, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
20 onde a solução aquosa de rabeprazol sódico é tratada com carvão vegetal.
3. “Processo Aperfeiçoado para a Produção de Rabeprazol Sódico”, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado onde o solvente orgânico usado é selecionado de etil
25 acetato, diclorometano, clorofórmio, butil acetato, tetrahydrofurano e misturas dos mesmos.
4. “Processo Aperfeiçoado para a Produção de Rabeprazol Sódico”, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado onde o anti-solvente usado é selecionado do grupo de C4
30 a C10 éteres alifáticos de cadeia reta ou ramificada e misturas dos mesmos.
5. “Processo Aperfeiçoado para a Produção de Rabeprazol Sódico”, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado onde o anti-solvente usado é selecionado de éter
35 diisopropílico, éter dietílico, éter metil ter-butilico e

misturas dos mesmos.

6. “Processo Aperfeiçoado para a Produção de Rabeprazol Sódico”, acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado onde o isolamento do produto é
- 5 realizado por filtração.

RESUMO

“Processo Aperfeiçoado para a Produção de Rabeprazol Sódico”, sendo um processo para a produção de rabeprazol sódico com diâmetro de partícula médio entre 10 e 55 μm , o
5 referido processo compreendendo adição de rabeprazol a hidróxido de sódio aquoso; adição de álcool etílico à solução; destilação dos solventes da solução assim obtida até obter uma massa espessa; adição de um solvente orgânico ao resíduo para obter uma solução límpida; adição desta solução límpida a um
10 anti-solvente com agitação e isolamento do produto.