(11) Número de Publicação: **PT 1020460 E**

(51) Classificação Internacional:
***C07D 401/12*** (2007.10) ***A61K 31/44*** (2007.10)
***A61P 1/04*** (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **1994.05.27**

(30) Prioridade(s): **1993.05.28 SE 9301830**

(43) Data de publicação do pedido: **2000.07.19**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.07.22**
**145/2009**

(73) Titular(es):
**ASTRAZENECA AB**
**15185 SÖDERTÄLJE** **SE**

(72) Inventor(es):
**PER LENNART LINDBERG** **SE**
**SVENKER VON UNGE** **SE**

(74) Mandatário:
**ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO**
**RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA** **PT**

(54) Epígrafe: **SAL DE SÓDIO DO ENANTIÓMERO (-) DE OMEPRAZOLE**

(57) Resumo:

# DESCRIÇÃO

## "SAL DE SÓDIO DO ENANTIÓMERO (–) DE OMEPRAZOLE"

Campo da invenção

A presente invenção é orientada para novos compostos com pureza óptica elevada, sua utilização em medicina, um processo para a sua preparação e para a sua utilização no fabrico de preparações farmacêuticas.

Antecedentes da invenção

O composto 5-metoxi-2-[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1*H*-benzimidazole, possuindo o nome genérico omeprazole e os seus sais alcalinos terapeuticamente aceitáveis são descritos nos documentos EP 5129 e EP 124495, respectivamente. O omeprazole e os seus sais alcalinos são inibidores eficazes da secreção de ácido gástrico e são úteis como agentes antiulcerosos. Os compostos, sendo sulfóxidos, têm um centro de assimetria no átomo de enxofre, *i. e.* existem como dois isómeros ópticos (enantiómeros). É desejável obter compostos com propriedades farmacocinéticas e metabólicas melhoradas os quais originarão um perfil terapêutico melhorado, tal como um menor grau de variação entre indivíduos. A presente invenção proporciona tais compostos, os quais são novos sais de enantiómeros isolados de omeprazole.

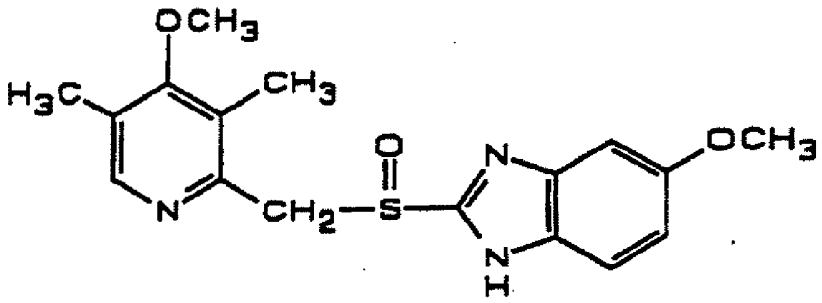
A separação dos enantiómeros de omeprazole à escala analítica é descrita em, *e. g.*, J. Chromatography, 532 (1990), 305-19 e numa escala preparativa no documento DE 4035455. A última foi efectuada utilizando um éter diastereomérico que é separado e depois hidrolisado numa solução acídica. Nas condições acídicas necessárias à hidrólise do grupo ligado, o omeprazole é muito sensível e o ácido tem de ser rapidamente neutralizado com uma base para evitar a degradação do composto sensível ao ácido. No pedido supramencionado, isto é efectuado adicionando a mistura reaccional contendo ácido sulfúrico concentrado a uma solução concentrada de NaOH. Isto é desvantajoso porque existe um risco elevado de se atingir localmente valores de pH entre 1-6, o que seria devastador para a substância. Além disso, a neutralização instantânea gerará calor que será difícil de gerir numa produção em grande escala.

Num outro aspecto, a presente invenção proporciona um método novo para a preparação dos novos compostos da invenção em grande escala. Este método novo também pode ser utilizado em grande escala para obter enantiómeros isolados de omeprazole na forma neutra.

Não existe nenhum exemplo conhecido na técnica anterior de qualquer sal isolado ou caracterizado de omeprazole opticamente puro, *i. e.* enantiómeros isolados de omeprazole, nem de qualquer sal isolado ou caracterizado de qualquer análogo de omeprazole opticamente puro.

Descrição detalhada da invenção

A presente invenção refere-se a novos sais de $Na^+$ de omeprazole opticamente puros de acordo com o composto Ib




(Ib)

**Ib enantiómero (-)**

De acordo com a invenção é proporcionado um sal de sódio de (-)-omeprazole com uma pureza óptica de ≥ 99,8% e.e.

Com a expressão "sais de $Na^+$ de omeprazole opticamente puros" entende-se o sal de $Na^+$ do enantiómero (-) de omeprazole essencialmente livre do enantiómero (+) de omeprazole. Até à data os enantiómeros isolados de omeprazole só foram obtidos como xaropes e não como produtos cristalinos. Através do novo método específico de acordo com um aspecto da invenção de preparação dos enantiómeros isolados de omeprazole, os sais definidos pela presente invenção são fáceis de obter. Além disso, os sais, mas não as formas neutras, são obtidos como produtos cristalinos. Uma vez que é possível purificar os sais opticamente impuros dos enantiómeros de omeprazole por cristalização, eles podem ser obtidos com uma pureza óptica muito elevada, nomeadamente ≥ 99,8% de excesso enantiomérico (e.e.) até mesmo a partir de uma preparação opticamente contaminada. Além disso, os sais opticamente puros são estáveis

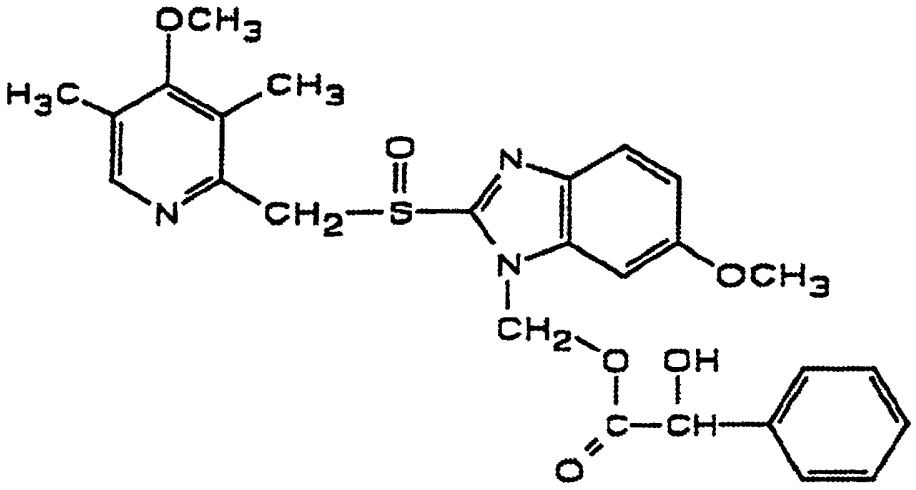
em relação à racemização a pH neutro e pH básico, o que foi surpreendente, uma vez que era esperado que a desprotonação conhecida no átomo de carbono entre o anel de piridina e o átomo de enxofre quiral provocasse racemização em condições alcalinas. Esta estabilidade elevada em relação à racemização torna possível a utilização de um sal enantiomérico isolado da invenção em terapia.

O método de preparação específico dos enantiómeros isolados de omeprazole é um outro aspecto da invenção como mencionada acima e pode ser utilizado para obter os enantiómeros isolados de omeprazole na forma neutra bem como os seus sais.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser utilizados para inibir a secreção de ácido gástrico em mamíferos e no Homem. Num sentido mais lato, os compostos da invenção podem ser utilizados para o tratamento de doenças relacionadas com o ácido gástrico e doenças gastrointestinais inflamatórias nos mamíferos e no Homem, tal como úlcera gástrica, úlcera duodenal, esofagite de refluxo e gastrite. Além disso, os compostos podem ser utilizados para o tratamento de outros distúrbios gastrointestinais, em que é desejado um efeito anti-secretor gástrico, *e. g,.* em doentes sob terapia NSAID, em doentes com gastrinomas e em doentes com hemorragia gastrointestinal superior aguda. Eles também podem ser utilizados em doentes em situações de cuidados intensivos e pré- e pós-cirúrgicos para prevenir a aspiração de ácido e a ulceração de stress. O composto da invenção também pode ser utilizado para o tratamento ou profilaxia de estados inflamatórios em mamíferos, incluindo o Homem, especialmente aquelas envolvendo as enzimas do lisossoma. Os estados que podem ser especificamente mencionados são a artrite reumatóide e a gota. O composto da invenção também pode

ser útil no tratamento de psoríase bem como no tratamento de infecções pela Helicobacter.

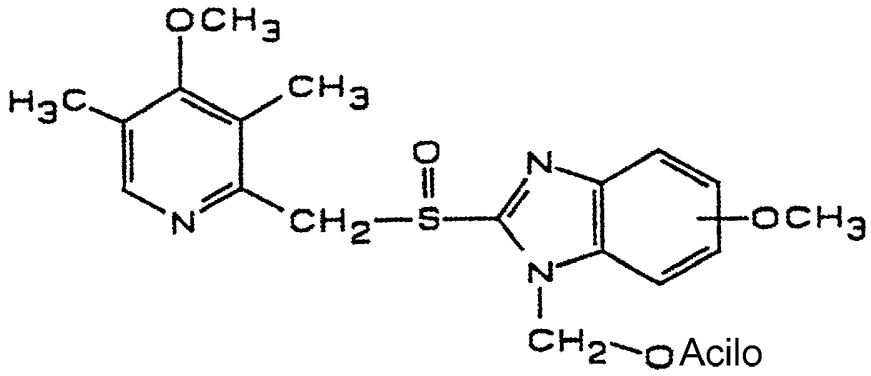
O composto III é um intermediário utilizado no método específico de preparação.



(III)

Preparação

Os compostos opticamente puros da invenção, *i. e.*, os enantiómeros isolados, são preparados separando os dois estereoisómeros de uma mistura diastereomérica do seguinte tipo, 5- ou 6-metoxi-2-[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1-[aciloximetil]-1*H*-benzimidazole, de fórmula IV




(IV)

em que o substituinte metoxilo na unidade benzimidazole está na posição 5 ou 6, e em que o radical Acilo é como definido abaixo, seguida de uma solvólise de cada diastereómero separado numa solução alcalina. Os enantiómeros isolados de omeprazole formados são depois isolados neutralizando soluções aquosas dos sais dos enantiómeros isolados de omeprazole com um agente de neutralização o qual pode ser um ácido ou um éster tal como formato de metilo.

A unidade acilo no éster diastereomérico pode ser um grupo acilo quiral, tal como mandeloílo e o centro assimétrico no grupo acilo quiral pode ter a configuração R ou S.

Os ésteres diastereoméricos podem ser separados por cromatografia ou cristalização fraccionada.

A solvólise ocorre geralmente em conjunto com uma base num solvente prótico, tal como álcoois ou água, mas o grupo acilo também pode ser hidrolisado por uma base num solvente aprótico tal como dimetilsulfóxido ou dimetilformamida. A base reagente pode ser $OH^-$ ou $R^1O^-$ em que $R^1$ pode ser qualquer grupo alquilo ou arilo.

Para obter os sais de $Na^+$ opticamente puros da invenção, *i. e.*, os enantiómeros isolados dos sais de $Na^+$ de omeprazole, o composto resultante é tratado com uma base, tal como NaOH, num meio aquoso ou não aquoso, ou com $NaOR^2$ em que $R^2$ é um grupo alquilo contendo 1-4 átomos de carbono, ou com $NaNH_2$. Também pode ser preparados sais alcalinos em que o catião é $Li^+$ ou $K^+$ utilizando sais de lítio ou potássio das bases supramencionadas. De modo a se obter a forma cristalina do sal de $Na^+$ é preferida a adição de NaOH num meio não aquoso, tal como uma mistura de 2-butanona e tolueno.

Para utilização clínica, os enantiómeros isolados, *i. e.* os compostos opticamente puros da invenção são formulados em formulações farmacêuticas para administração oral, rectal, parentérica ou outros modos de administração. As formulações farmacêuticas contêm os enantiómeros isolados da invenção normalmente em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável. O veículo pode estar na forma de um diluente sólido, semi-sólido ou líquido, ou cápsula. Estas preparações farmacêuticas são um outro objecto da invenção. Geralmente a quantidade de composto activo é entre 0,1-95% em peso da preparação, entre 0,2-20% em peso nas preparações para utilização parentérica e entre 1-50% em peso nas preparações para administração oral.

Na preparação de formulações farmacêuticas na forma de unidades de dosagem para administração oral, o composto opticamente puro pode ser misturado com um veículo sólido em pó, tal como lactose, sacarose, sorbitol, manitol, amido, amilopectina, derivados de celulose, gelatina ou outro veículo adequado, substâncias estabilizantes, tais como compostos alcalinos, *e. g.* carbonatos, hidróxidos e óxidos de sódio,

potássio, cálcio, magnésio e semelhantes, bem como com agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearilfumarato de sódio e ceras de polietilenoglicol. A mistura é depois processada em grânulos ou prensada em comprimidos. Os grânulos e comprimidos podem ser revestidos com um revestimento entérico, o qual protege o composto activo de degradação catalisada por ácido enquanto a forma de dosagem permanece no estômago. O revestimento entérico é escolhido entre materiais de revestimento entérico farmaceuticamente aceitáveis, *e. g.*, cera de abelha, goma-laca ou polímeros filmogénios aniónicos e semelhantes, se preferido em combinação com um plasticizante adequado. Ao revestimento podem ser adicionados vários corantes para distinguir entre comprimidos ou grânulos com quantidades diferentes de composto activo presente.

Podem ser preparadas cápsulas de gelatina mole com cápsulas contendo uma mistura do composto activo, óleo vegetal, gordura ou outro veículo adequado para cápsulas de gelatina mole. As cápsulas de gelatina mole também podem ser revestidas entericamente como descrito acima.

As cápsulas de gelatina dura podem conter grânulos ou grânulos revestidos entericamente do composto activo. As cápsulas de gelatina dura também podem conter o composto activo em combinação com um veículo sólido em pó, tais como lactose, sacarose, sorbitol, manitol, amido de batata, amilopectina, derivados de celulose ou gelatina. As cápsulas podem ser revestidas entericamente como descrito acima.

As unidades de dosagem para administração rectal podem ser preparadas na forma de supositórios os quais contêm a substância activa misturada com uma base gorda neutra ou podem ser

preparados na forma de uma cápsula de gelatina rectal a qual contém a substância activa numa mistura com um óleo vegetal, óleo de parafina ou outro veículo adequado para cápsulas de gelatina rectais, ou podem ser preparados na forma de um microenema pré-preparado, ou podem ser preparados na forma de uma formulação de microenema seca a ser reconstituída num solvente adequado imediatamente antes da administração.

A preparação líquida para administração oral pode ser preparada na forma de xaropes ou suspensões, *e. g.*, soluções ou suspensões contendo de 0,2% até 20% em peso do ingrediente activo, consistindo o remanescente de açúcares ou álcoois de açúcar e uma mistura de etanol, água, glicerol, propilenoglicol e/ou polietilenoglicol. Se desejado, tais preparações líquidas podem conter agentes corantes, agentes aromatizantes, sacarina e carboximetilcelulose ou outros agentes espessantes. As preparações líquidas para administração oral também podem ser preparadas na forma de pó seco para ser reconstituído com um solvente adequado antes de ser utilizado.

As soluções para administração parentérica podem ser preparadas como soluções dos compostos opticamente puros da invenção em solventes farmaceuticamente aceitáveis, de um modo preferido, numa concentração de 0,1 a 10% em peso. Estas soluções também podem conter agentes estabilizantes e/ou agentes tamponantes e podem ser fabricados em ampolas ou frascos de dose unitária distinta. As soluções para administração parentérica também podem ser preparadas como preparações secas para serem reconstituídas extemporaneamente com um solvente adequado antes da utilização.

A dose diária típica do composto activo dependerá de vários factores, tais como, por exemplo, o requisito individual de cada doente, a via de administração e a doença. Em geral, as dosagens oral e parentérica situar-se-ão na gama de 5 a 500 mg de substância activa por dia.

A invenção é ilustrada pelos exemplos seguintes.

Exemplo 1. Preparação de (+)-5-metoxi-2-[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1*H*-benzimidazole, sal de sódio

100 mg (0,3 mmol) de (-)-5-metoxi-2-[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1*H*-benzimidazole (contaminado com 3% do isómero (+)) foi dissolvido em 1 mL de 2-butanona sob agitação. Foram adicionados 60 µL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5,0 M e 2 mL de tolueno. A mistura resultante não era homogénea. De modo a obter uma solução transparente, foi adicionada mais 2-butanona (ca. 1 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O precipitado formado foi removido por filtração e lavado com éter. Foi obtido 51 mg (46%) do composto em epígrafe como cristais brancos, p.f. (decomposição) 246-248 °C. A pureza óptica (*e.e.*), a qual foi analisada por cromatografia em coluna quiral, era ≥ 99,8%. $[\alpha]^{20}_{D}$ = -42,8° (c=0,5%, água).

Os dados de RMN são dados abaixo.

Tabela 1

| **Ex.** | **Solvente** | **Dados de RMN δ ppm** |
|---|---|---|
| 1. | DMSO-$d_6$ 500 MHz | 2,20 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,37 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 8,21 (s, 1H). |

A preparação dos intermediários de síntese será descrita nos exemplos seguintes.

Exemplo 2. Preparação de 6-metoxi-2-[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-(R/S)-sulfinil]-1-[(R)-mandeloiloximetil]-1*H*-benzimidazole

Uma solução de 3,4 g de hidróxido de sódio em 40 mL de água foi adicionada a uma mistura de 14,4 g (42 mmol) de hidrogenossulfato de tetrabutilamónio e 6,4 g (42 mmol) de ácido (R)-(-)-mandélico. A mistura foi extraída com 400 mL de clorofórmio. Após separação, o extracto orgânico foi aquecido a refluxo com 16,6 g (42 mmol) do racemato de 6-metoxi-2-[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1-[clorometil]-1*H*-benzimidazole. A evaporação do solvente foi seguida de diluição com 100 mL de diclorometano e 700 mL de acetato de etilo. A mistura foi lavada com 3 × 200 mL de água e a solução orgânica foi seca sobre $MgSO_4$ e em seguida evaporada. O material em bruto foi purificado por recristalização de 100 mL de acetonitrilo, dando 8,1 g do composto em epígrafe (38%) como uma mistura diastereomérica.

Os dados de RMN são dados abaixo.

Exemplo 3. Separação do diastereómero mais hidrófilo de 6-metoxi-2-[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-(R/S)-sulfinil]-1-[(R)-mandeloiloximetil]-1*H*-benzimidazole

Os diastereómeros do composto em epígrafe no Exemplo 2 foram separados utilizando cromatografia de fase inversa (HPLC). Aproximadamente 300 mg da mistura diastereomérica foi dissolvida em 10 mL de acetonitrilo quente, o qual foi diluído com 10 mL de uma mistura de acetato de amónio aquoso 0,1 M e acetonitrilo (70/30). A solução foi injectada na coluna e os compostos foram eluídos com uma mistura de acetato de amónio aquoso 0,1 M e acetonitrilo (70/30). O isómero mais hidrófilo foi mais fácil de obter puro que o menos hidrófilo. O processo de processamento para a fracção que continha o isómero puro foi como se segue: extracção com diclorometano, lavagem da solução orgânica com solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio a 5%, secagem sobre $Na_2SO_4$ e evaporação do solvente num rotavapor (no final da evaporação, a remoção do acetonitrilo foi facilitada adicionando mais diclorometano). Utilizando 1,2 g da mistura diastereomérica com a técnica supramencionada foi obtido o isómero mais hidrófilo, 410 mg, num estado puro como um xarope incolor.

Os dados de RMN são dados abaixo.

Exemplo 4. Preparação de 6-metoxi-2-[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-(R/S)-sulfinil]-1-[(S)-mandeloiloximetil]-1*H*-benzimidazole

O produto foi obtido de 8,1 g (202 mmol) de hidróxido de sódio em 100 mL de água, 34,4 g (101 mmol) de hidrogenossulfato de tetrabutilamónio, 15,4 g (101 mmol) de ácido

(S)-(+)-mandélico e 39,9 g (101 mmol) do racemato de 6-metoxi-2-[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1-[clorometil]-1*H*-benzimidazole utilizando o mesmo processo que no Exemplo 2. A recristalização de 100 mL de acetonitrilo produziu 21,3 g, *i. e.* 41% do composto em epígrafe como uma mistura diastereomérica.

Os dados de RMN são dados abaixo.

Exemplo 5. Separação do diastereómero mais hidrófilo de 6-metoxi-2-[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-(R/S)-sulfinil]-1-[(S)-mandeloiloximetil]-1*H*-benzimidazole

Os diastereómeros do composto em epígrafe no Exemplo 4 foram separados utilizando cromatografia de fase inversa (HPLC) do mesmo modo que no Exemplo 3, mas utilizando a mistura diastereomérica de 6-metoxi-2-[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-(R/S)-sulfinil]-1-[(S)-mandeloiloximetil]-1*H*-benzimidazole em vez do éster (R)-mandélico utilizado no Exemplo 3. Utilizando 2,1 g da mistura diastereomérica foi obtido o isómero mais hidrófilo, 760 mg, num estado puro como um xarope incolor.

Os dados de RMN são dados abaixo.

Exemplo 6. Preparação de (-)-5-metoxi-2-[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1*H*-benzimidazole

0,23 g (0,45 mmol) do diastereómero mais hidrófilo de 6-metoxi-2-[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-(R/S)-

sulfinil]-1-[(R)-mandeloiloximetil]-1*H*-benzimidazole foi dissolvido em 15 mL de metanol. Foi adicionada uma solução de 36 mg (0,9 mmol) de hidróxido de sódio em 0,45 mL de água, e após 10 minutos a mistura foi evaporada num rotavapor. O resíduo foi submetida a partição entre 15 mL de água e 15 mL de diclorometano. A solução orgânica foi extraída com 15 mL de água e às soluções aquosas reunidas foram adicionados 85 µL (1,4 mmol) de formato de metilo. Após 15 minutos, a mistura foi extraída com 3 × 10 mL de diclorometano. A solução orgânica foi seca sobre $Na_2SO_4$ e depois evaporada. Foi obtido 0,12 g (77%) do composto em epígrafe como um xarope incolor. A pureza óptica (*e.e.*), a qual foi analisada por cromatografia em coluna quiral, era de 94%. $[\alpha]^{20}_D$ = -155° (c=0,5%, clorofórmio).

Os dados de RMN são dados abaixo.

Tabela 2

| **Ex.** | **Solvente** | **Dados de RMN δ ppm** |
|---|---|---|
| 2. | $CDCl_3$ 500 MHz | 2,18 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,80 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 5,0 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,43 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,6-6,7 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,95-6,98 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,2-7,3 (m, 6H), 7,37 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,97 (s, 1H). |

| | | |
|---|---|---|
| 3. | $CDCl_3$<br>500 MHz | 2,20 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,80 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,97 (s, 1H). |
| 4. | $CDCl_3$<br>500 MHz | 2,19 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,80 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 5,0 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,43 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,6-6,7 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,96-6,98 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,2-7,3 (m, 6H), 7,37 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,97 (s, 1H). |
| 5. | $CDCl_3$<br>500 MHz | 2,20 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,80 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,97 (s, 1H). |
| 6. | $CDCl_3$<br>300 MHz | 2,18 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,77 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H), ≈7,0 (l, 1H), ≈7,5 (l, 1H), 8,19 (s, 1H). |

Preparações farmacêuticas contendo os compostos da invenção como ingrediente activo são ilustradas na formulação seguinte.

Cápsulas

Cápsulas contendo 30 mg de composto activo foram preparadas a partir dos ingredientes seguintes:

| | |
|---|---|
| Composto de acordo com o Exemplo 1 | 300 g |
| Lactose | 700 g |
| Celulose microcristalina | 40 g |
| Hidroxipropilcelulose, pouco substituída | 62 g |
| Hidrogenofosfato dissódico | 2 g |
| Água purificada | q.b. |

O composto activo foi misturado com os ingredientes secos e granulado com uma solução de hidrogenofosfato dissódico. A massa húmida foi forçada através de uma extrusora e transformada em pastilhas, e seca num secador de leito fluidizado.

500 g das pastilhas anteriores foram inicialmente revestidas com uma solução de hidroxipropilmetilcelulose, 30 g, em água, 750 g, utilizando um aplicador de leito fluidizado. Depois de secar, as esferas foram revestidas com um segundo revestimento como dado a seguir:

Solução de revestimento:

| | |
|---|---|
| Ftalato de hidroxipropilmetilcelulose | 70 g |
| Álcool cetílico | 4 g |
| Acetona | 200 g |
| Etanol | 600 g |

As pastilhas finais revestidas foram introduzidas em cápsulas.

Estabilidade em relação à racemização a pH:es diferentes

A estabilidade dos compostos opticamente puros da invenção em relação à racemização foi medida a concentrações baixas no frigorífico em soluções aquosas de tampão a pH 8, 9,3, 10 e 11,2. A estabilidade estereoquímica foi medida comparando a pureza óptica para o isómero (-) de 5-metoxi-2-[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1*H*-benzimidazole em solução de tampão imediatamente após dissolução e após vários dias. A medição foi realizada por cromatografia numa coluna analítica quiral. A estabilidade estereoquímica surpreendentemente elevada em condições alcalinas para os compostos da invenção é exemplificada pelo facto de não se ter obtido nenhuma racemização para o composto de teste a pH 11,2 até mesmo após 21 dias. A pH 8, 9,3 e 10, a degradação química do composto é mais evidente o que torna a medição da racemização mais difícil de efectuar, contudo a nenhum destes valores de pH foi obtida uma racemização detectável após 16 dias.

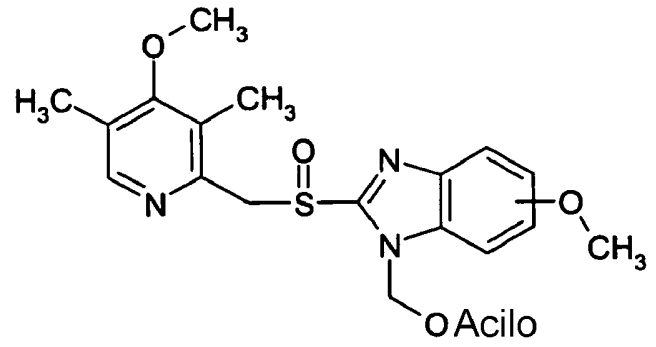
Lisboa, 22 de Julho de 2009

## REIVINDICAÇÕES

1. Sal de sódio de (-)-5-metoxi-2-[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1*H*-benzimidazole (sal de Na do enantiómero (-) de omeprazole) com uma pureza óptica de ≥ 99,8% de excesso enantiomérico (e.e.).

2. Sal de Na como definido na Reivindicação 1 na forma cristalina.

3. Processo para a preparação do sal de Na como definido na Reivindicação 1 caracterizado por se separar uma mistura diastereomérica de um éster de fórmula III




(III)

em que Acilo designa um grupo acilo quiral possuindo a configuração R ou S, para obter os diastereómeros separados após o que o diastereómero compreendendo o derivado aciloximetilo do enantiómero (-) de omeprazole é dissolvido numa solução alcalina em que o grupo aciloximetilo é hidrolisado para dar o enantiómero (-) de omeprazole o qual é opcionalmente convertido no sal de sódio.

4. Processo da Reivindicação 3 caracterizado por o grupo acilo quiral ser mandeloílo.

5. Processo da Reivindicação 3 caracterizado por os diastereómeros serem separados por cromatografia ou cristalização fraccionada.

6. Processo da Reivindicação 3 caracterizado por a solvólise ser realizada em solução alcalina consistindo de uma base num solvente prótico, tal como álcoois ou água; ou uma base num solvente aprótico, tal como dimetilsulfóxido ou dimetilformamida.

7. Processo da Reivindicação 3 caracterizado por o referido sal de sódio ser obtido por tratamento do enantiómero (-) de omeprazole com uma base compreendendo sódio numa solução não aquosa.

8. Preparação farmacêutica contendo o sal de Na como definido na Reivindicação 1, em conjunto com um veículo farmaceuticamente aceitável.

9. Sal de Na como definido na Reivindicação 1 para utilização em terapia.

10. Utilização do sal de Na como definido na Reivindicação 1 para o fabrico de uma formulação farmacêutica para o tratamento de doenças relacionadas com o ácido gástrico por inibição da secreção de ácido gástrico.

11. Utilização do sal de Na como definido na Reivindicação 1 para o fabrico de uma formulação farmacêutica para o tratamento de doenças gastrointestinais inflamatórias.

12. Utilização do sal de Na como definido na Reivindicação 1 para o fabrico de uma formulação farmacêutica para o tratamento de uma úlcera gástrica, uma úlcera duodenal, esofagite de refluxo ou gastrite.

13. Utilização do sal de Na como definido na Reivindicação 1 para o fabrico de uma formulação farmacêutica para o tratamento de esofagite de refluxo.

14. Utilização como reivindicada na Reivindicação 10, em que o doente está sob terapia NSAID, tem um gastrinoma ou tem hemorragia gastrointestinal superior aguda.

15. Utilização como reivindicada na Reivindicação 10, em que o medicamento é para o tratamento de um doente numa situação de cuidados intensivos ou é para ser utilizado pré- e pós-cirurgicamente para prevenir a aspiração de ácido e a ulceração de stress.

16. Utilização como reivindicada na Reivindicação 10, em que o medicamento é utilizado no tratamento de uma infecção pela *Helicobacter*.

Lisboa, 22 de Julho de 2009

## RESUMO

### "SAL DE SÓDIO DO ENANTIÓMERO (–) DE OMEPRAZOLE"

O sal de sódio de (–)-5-metoxi-2-[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1*H*-benzimidazole, um processo para a sua preparação e preparações farmacêuticas contendo o mesmo como ingrediente activo.