

Separação dos enantiômeros do rabeprazol em escala multimiligramas

Mariana Coimbra (PG), Quezia B. Cass¹ (PQ), Carlos A. Montanari (PQ)²

¹Laboratório de Síntese Orgânica e CLAE – Departamento de Química – UFSCar – São Carlos – SP

²Instituto de Química – USP – São Carlos-SP

*maricoimbramc@yahoo.com.br

Palavras Chave: Rabeprazol, resolução analítica e semi-preparativa, atividade ótica.

Introdução

O Rabeprazol é um benzoimidazol substituído pertencente à classe dos inibidores da bomba de próton, sendo empregado no tratamento de úlceras pépticas.

Embora o metabolismo no fígado, dessa classe de compostos, seja enantiosseletivo pelas enzimas do citocromo P450 este tem sido comercializado como mistura racêmica. Apesar de haver uma série de métodos, que podem ser encontrados na literatura, para enantioressolução do omeprazol, pantoprazol e lansoprazol, só um método recente é descrito na literatura para o rabeprazol com baixa enantiosseletividade.¹

Neste trabalho descrevemos as condições analíticas de separação usando a fase quiral tris[(S)-1-feniletilcarbamato] de amilose no modo normal de eluição e o escalonamento para obtenção dos enantiômeros em escala multimiligramas.

Resultados e Discussão

As fases quirais de tris-carbamatos de polissacarídeos têm se destacado para enantioressolução de misturas enantioméricas de sulfóxidos quirais.² Assim, estas foram selecionadas para resolução do rabeprazol.

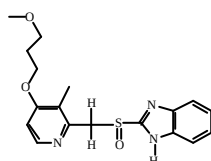
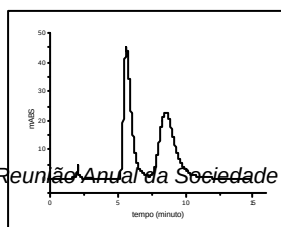


Figura 1. Estrutura do fármaco Rabeprazol

Para a separação em escala preparativa valores de Rs superiores a 1,50 são sugeridos para se trabalhar em sobrecarga e, em consequência, aumentar a produtividade. O Cromatograma da Figura 2 exemplifica a resolução obtida.



$$k_1 = 0,47$$

$$\alpha = 2,66$$

$$R_s = 2,00$$

Figura 2. Cromatograma da separação analítica. Coluna: tris[(S)-1-feniletilcarbamato] de amilose em APS-Nucleosil (500Å, 7µm) (20% g/g) (15 x 0,46cm); fase móvel: hexano/etanol (70:30 v/v); vazão: 1,0 mL/min; injeção: 50µL e λ: 302nm

Embora a acidez do suporte usado para os seletos quirais de polissacarídeos influenciem a enantioresolução³, o alto Rs obtido nas condições analíticas permitiram a troca do suporte de sílica APS-Nucleosil (500Å, 7µm)(20% g/g) para APS-Hypersil (120Å, 5µm)(15% g/g).

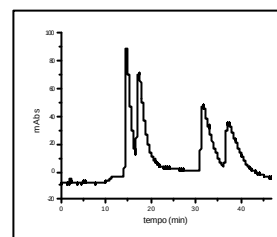


Figura 3. Cromatograma do reciclo na coluna semi-preparativa. Coluna: tris[(S)-1-feniletilcarbamato] de amilose em APS-Hypersil (120Å, 5µm) (15% g/g) (25 x 0,8cm); fase móvel: hexano/etanol (70:30 v/v); fluxo: 3,0 mL/min; injeção: 200µL, λ: 302nm; valor do escalonamento: 3.

A Figura 3 mostra o cromatograma em reciclo e a Tabela 1 os resultados obtidos.

Enantiômero	Fator de retenção*	Massa obtida (mg)	Pureza enantiomérica a (%)	α_D
1º	0,47	4,8	99,9	+ 74,7
2º	1,25	6,6	98,0	- 74,4

* K analítico

Tabela 1. Dados referentes aos enantiômeros do rabeprazol

Conclusões

A fase tris[(S)-1-feniletilcarbamato] de amilose, no modo normal de eluição, tem demonstrado alta capacidade de discriminação quiral para uma variedade de sulfóxidos quirais e, pode ser eficientemente usada para obtenção pela primeira vez dos enantiômeros do rabeprazol.

Agradecimentos

CAPES, FAPESP, CNPQ e Eisai Co., Ltd. Tokyo Japan

- 1-Toribio et.al; *Journal of Chromatography A* **2005**, (109)118-123
- 2- Cass, Q.B, Batigalha, F.; *Journal of Chromatography A* **2003**, (987), 445
- 3- Cass, Q. B.; Oliveira, R. V.. *J. of Liquid Chromatography & Related Technologies* **2002**, 25(5), 819-829