

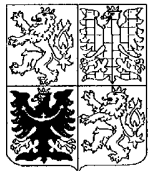
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 621

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12.08.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.08.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19843413**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.08.2001**
(Věstník č. 8/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/05928**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/10995**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 401/12

A 61 K 31/4439

A 61 P 1/04

(71) Přihlašovatel:

BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK
GMBH, Konstanz, DE;

(72) Původce:

Kohl Bernhard, Konstanz, DE;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Pantoprazolmagneziumdihydrát

(57) Anotace:

Pantoprazolmagneziumdihydrát je zvláště výhodná sůl pantoprazolu, která je vzhledem ke své rozpustnosti ve vodě a ke své stálosti při skladování velmi vhodná pro zpracování na farmaceutické prostředky v pevné formě, určené pro perorální podání. Indikace tohoto prostředku je pro léčení chorob vyvolaných zvýšenou sekrecí žaludeční kyseliny.

Pantoprazolmagnesiumdihydrát

Oblast techniky

Vynález se týká pantoprazolmagnesiumdihydrátu, jde o sůl, kterou je výhodně možno použít ve farmaceutickém průmyslu pro výrobu farmaceutického prostředku.

Dosavadní stav techniky

Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazoly byly popsány například v evropských patentových spisech EP-A-0005129, EP-A-0166287, EP-A-0174726 a EP-A-0268956. Tyto látky vyvolávají inhibici účinku H^+/K^+ ATPázy a jsou důležité při léčení chorob, spojených se zvýšeným vylučováním žaludeční kyseliny. Jako příklady běžně dodávaných účinných látek z této skupiny je možno uvést 5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (omeprazol), 5-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (pantoprazol), 2-[3-methyl-(4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (lansoprazol) a 2-[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (rabeprazol).

Společnou vlastností svrchu uvedených pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolů je citlivost na kyselinu, která je nezbytná pro jejich účinnost, jde o silnou tendenci k rozkladu v neutrální a zvláště v kyselém prostředí, v průběhu rozkladu vznikají intenzivně zbarvené produkty tohoto rozkladu.

Již dlouhou dobu jsou vyvíjeny snahy připravit stálé a skladovatelné farmaceutické prostředky pro perorální podání s obsahem uvedených látek přes jejich citlivost na působení kyseliny. Tyto stálé a skladované lékové formy pro perorální podání, například tablety nebo kapsle, jsou již k dispozici. Příprava těchto lékových forem pro perorální podání je však poměrně složitá a je také nutno zachovávat určitá opatření v průběhu balení tak, aby bylo možno dosáhnout přiměřené stálosti těchto lékových forem i za extrémních podmínek skladování, například v tropickém podnebí při vysoké teplotě a vysoké relativní vlhkosti.

V mezinárodní patentové přihlášce WO 97/41114 se popisuje specifický způsob výroby hořečnatých solí pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolů. Jako příklad je popsán také způsob výroby hořečnaté soli pantoprazolu. Podle analytických údajů jde o sůl pantoprazolu s hořčíkem v bezvodé formě.

Podstata vynálezu

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že dihydrát hořečnaté soli pantoprazolu je překvapivě stálý a z tohoto důvodu zvláště vhodný pro použití k přípravě pevných lékových forem, určených pro perorální podání. Uvedená látka má podstatně zvýšenou stálost ve srovnání s pantoprazolem jako takovým i ve srovnání se sesquihydrátem sodné soli pantoprazolu, který je běžně dodávanou formou této účinné látky od roku 1994 a je chráněn evropským patentem EP 0589981 a také ve srovnání s monohydrátem sodné soli pantoprazolu, jde o

meziprodukt, užívaný při průmyslové výrobě podle evropského patentu EP 0533790.

Dihydrát pantoprazolu hořečnatého je úplně stálý po dobu čtyř dnů při teplotě 90 °C bez odbarvení nebo rozkladu, kdežto sesquihydrát a monohydrát sodné soli této látky po této době mění svou barvu na hnědočervenou, současně vzniká značné množství rozkladných produktů.

Podstatu vynálezu tedy tvoří pantoprazolmagnesiumdihydrát, dihydrát hořečnaté soli pantoprazolu.

Pantoprazolmagnesiumdihydrát je možno použít k léčení a prevenci všech chorob, které je možno léčit pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolovými deriváty. Uvedenou látku je zvláště dobře možno použít při léčení žaludečních poruch.

Vzhledem k rozpustnosti uvedené soli je možno pantoprazolmagnesiumdihydrát použít pro řadu farmaceutických prostředků. Použití uvedené látky je zvláště vhodné v tom případě, že účinná látka má být uvolňována nebo vstřebávána v poměrně dlouhém časovém období, jak je popsáno například v evropském patentovém spisu EP 0841903. Při kombinaci hořečnaté soli pantoprazolu se sodnou solí je možno připravit roztok pro požadovaný účinný profil koncentrace účinné látky v průběhu času.

Pantoprazolmagnesiumdihydrát se připravuje o sobě známým způsobem reakcí pantoprazolu nebo jeho snadno rozpustné soli, například sodné soli s hořečnatou solí ve vodě nebo ve směsi vody s polárním organickým

rozpouštědlem, jako jsou alkoholy, s výhodou ethanol nebo isopropanol nebo ketony, jako aceton nebo butanon.

Vhodné hořečnaté soli, které je možno při tomto postupu použít, jsou například chlorid, bromid, fluorid, jodid, mravenčan, octan, propionan, síran, glukonát nebo uhličitan hořečnatý. K reakci je také možno použít alkoxidy hořčíku, jako methoxid, ethoxid, (iso)propoxid, butoxid, hexoxid nebo fenoxid hořčíku a také hydroxid hořečnatý, postup se provádí ve vodném prostředí.

Vynález bude osvětlen následujícím příkladem

Příklad provedení vynálezu

Magnesium bis[5-[difluormethoxy]-2-[[3,4-dimethoxy-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolid]dihydrát

3,85 kg, 8,9 mol sesquihydrátu sodné soli pantoprazolu (natrium [5-[difluormethoxy]-2-[[3,4-dimethoxy-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolid]dihydrát) se rozpustí při teplotě 20 až 25 °C v 38,5 litru čištěné vody v příslušné nádobě za míchání. Pak se za míchání při teplotě 20 až 30 °C v průběhu 3 až 4 hodiny přidá roztok 1,0 kg, 4,90 mol hexahydrátu chloridu hořečnatého v 8 litrech čištěné vody. Směs se míchá dalších 18 hodin, pak se vysrážená pevná látka odstředí, promyje se 23 litry čištěné vody, míchá při teplotě 20 až 30 °C celkem 1 až 2 hodiny ve 35 litrech čištěné vody, pak se směs znovu odstředí a pevný podíl se znovu promyje 30 až 50 litry čištěné vody. Pevný produkt se suší při teplotě 50 °C za sníženého tlaku 3 až 5 kPa až do zbývajícího obsahu vody nižšího než 4,8 %.

Pak se produkt mele.

Tímto způsobem se získá výsledný produkt jako bílý až béžový prášek, který se přímo užije pro farmaceutické zpracování.

Výtěžek je 90 % teoretického množství, 3,40 kg, obsah vody 4,5 až 4,6 %. Teplota tání 194 až 196 °C za rozkladu.

Analýza CHN	C	H	N	S
Vypočteno	46,58	3,91	10,19	7,77
Nalezeno	46,33	3,89	10,04	7,83

Výsledný produkt je možno získat také při použití směsi organického rozpouštědla a vody. K tomuto účelu se sesquihydrát sodné soli pantoprazolu rozpustí v organickém rozpouštědle při teplotě 50 až 60 °C. Pak se přidávají po kapkách 0,5 mol ekvivalenty hořečnaté soli, například hexahydrátu chloridu hořečnatého v roztoku ve vodě a výsledný roztok se nechá zchladnout za stálého míchání. Vysrážená pevná látka se odfiltruje, promyje se odpovídajícím organickým rozpouštědlem a pak se suší ve vakuu při teplotě 50 °C do stálé hmotnosti. Tímto způsobem se získá výsledný produkt ve formě bezbarvého prášku. Příklady použití různých rozpouštědel jsou uvedeny v následující tabulce 1.

Tabulka 1.

Panto- prazol Na sesqui- hydrát	Organické rozpouštědlo	Voda	Výtěžek produktu	Teplota tání °C	Obsah vody %
50 g	isopropanol 300 ml	300 ml	45,4 g	196-197	4,4-4,5
50 g	isopropanol 300 ml	120 ml	45,9 g	196-197	4,3
50 g	ethanol 300 ml	300 ml	45,8 g	197-198	4,6
50 g	aceton 300 ml	300 ml	45,6 g	195-196	4,6-4,7

Je také možno připravit požadovaný výsledný produkt tak, že se pantoprazol nechá reagovat s bazickou horečnatou solí, například s methoxidem hořečnatým například následujícím způsobem: 90 g pantoprazolu se rozpustí v 700 ml 2-propanolu při teplotě 60 až 70 °C. Přidá se 13,4 g, 0,5 mol pevného methoxidu hořčíku, roztok se za míchání nechá zchladnout a pak se zfiltruje. Přidá se ještě 36 ml vody, krystalická pevná látka, která se vytvoří se odfiltruje, promyje se vodou a suší ve vakuu při teplotě 50 °C do stálé hmotnosti. Tímto způsobem se získá výsledný produkt jako béžová pevná látka s teplotou tání 194 až 196 °C, obsah vody 4,8 %.

~~fastupuje~~

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Pantoprazolmagnesiumdihydrát.
2. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako svou účinnou složku obsahuje pantoprazolmagnesiumdihydrát spolu s běžnými pomocnými látkami.
3. Pantoprazolmagnesiumdihydrát pro použití k léčení poruch žaludku nebo střev.
4. Kombinační farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje pantoprazolmagnesiumdihydrát a sesquihydrát sodné soli pantoprazolu.
5. Kombinační farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje pantoprazolmagnesiumdihydrát a sesquihydrát sodné soli pantoprazolu v hmotnostním poměru (na bazi pantoprazolu) 10 % pantoprazolmagnesiumdihydrátu a 90 % sesquihydrátu sodné soli pantoprazolu až 90 % pantoprazolmagnesiumdihydrátu a 10 % sesquihydrátu sodné soli pantoprazolu.
6. Kombinační farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje pantoprazolmagnesiumdihydrát a sesquihydrát sodné soli pantoprazolu v hmotnostním poměru (na bazi pantoprazolu) 25 % pantoprazolmagnesiumdihydrátu a 75 % sesquihydrátu sodné soli pantoprazolu až 75 %

pantoprazolmagnesiumdihydrátu a 25 % sesquihydrátu sodné soli pantoprazolu.

7. Kombinační farmaceutický prostředek,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje
pantoprazolmagnesiumdihydrát a sesquihydrát sodné soli
pantoprazolu v hmotnostním poměru (na bazi pantoprazolu)
40 % pantoprazolmagnesiumdihydrátu a 60 % sesquihydrátu
sodné soli pantoprazolu až 60 %
pantoprazolmagnesiumdihydrátu a 40 % sesquihydrátu sodné
soli pantoprazolu.

8. Kombinační farmaceutický prostředek,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje
pantoprazolmagnesiumdihydrát a sesquihydrát sodné soli
pantoprazolu v hmotnostním poměru (na bazi pantoprazolu)
50 % pantoprazolmagnesiumdihydrátu a 50 % sesquihydrátu
sodné soli pantoprazolu.

Zastupuje: