



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU UTLAGGNINGSSKRIFT

83649

C (11) Internationaler
Patentveröffentlichung

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 401/12

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	840851
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	02.03.84
(24) Alkupäivä - Löpdag	02.03.84
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	05.09.84
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pym. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.04.91
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
04.03.83 SE 8301182 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Aktiebolaget Hässle, Mölndal, Sverige, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Brändström, Arne Elof, And. Mattssonsgatan 13 B, Göteborg, Sverige, (SE)

(74) Asiamies - Ombud: Berggren Oy Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä farmakologisesti aktiivisten omepratsolisuolojen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av farmakologiskt aktiva omeprazolsalter

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP C 5129 (C 07D 401/12), EP C 45200 (A 61K 31/415)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Omepratsolin uudet suolat kationien Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Ti^{4+} ,

$\text{N}^+(\text{R}^1)_4$ tai $\text{H}_2\text{N}-\text{C}^+ \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{array}$ kanssa, menetelmät näi-

den valmistamiseksi, näitä suoloja sisältävät farmaseuttiset
seokset ja niiden käyttö lääketieteessä.

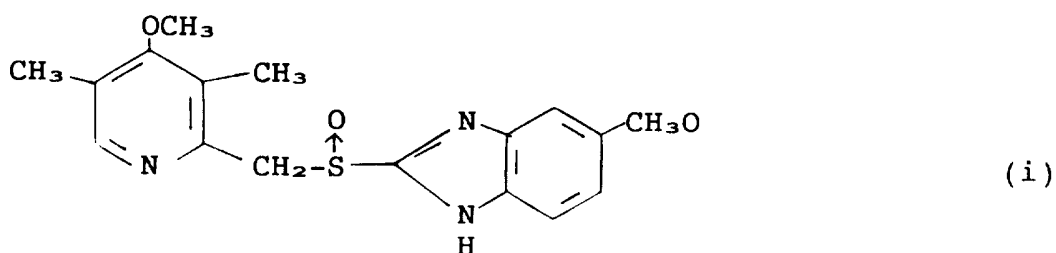
Nya salter av omeprazol med Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Ti^{4+} ,

$\text{N}^+(\text{R}^1)_4$ eller $\text{H}_2\text{N}-\text{C}^+ \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{array}$ som katjon, förfarande för fram-

ställning därav, farmaceutiska kompositioner innehållande
dessa salter och användningen därav i medicin.

Menetelmä farmakologisesti aktiivisten omepratsolisuolojen valmistamiseksi

Yhdistettä 5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetyyli-2-pyridinyyli)-metyyli]-sulfinyyli]-1H-bentsimidatsoli (joka tunnetaan yleisesti nimellä omepratsoli), jolla on rakennekaava



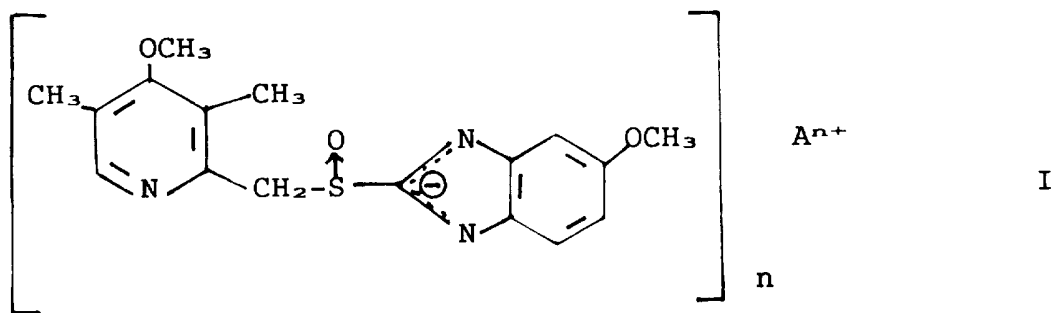
joka yhdiste on kuvattu mm. EP-patenttijulkaisussa 0 005 129, on tutkittu laajasti kliinisesti mahahapon erittymistä estävänä aineena.

Omepratsoli on käyttökelpoinen estämään mahahapon erittymisen sekä aikaansaamaan sisäelinten solujen suojeleva vaikutus imettäväisissä ja ihmisissä. Yleisemmin sanoen omepratsolia voidaan käyttää sisäelinten tulehdussairauksien estämiseen ja käsittelyyn imeväisissä ja ihmisissä, joita sairauksia ovat esim. gastritis, mahahaava ja pohjukaissuolen haava. Omepratsolia voidaan lisäksi käyttää muiden sellaisten sisäelinsairauksien estämiseen ja käsittelyyn, joissa halutaan aikaansaada soluja suojeleva ja/tai mahahapon erittymistä estävä vaikutus, esim. kysymyksen ollessa potilaista, joilla on gastrinooma, akuuttinen ylempien sisäelinten verenvuoto tai jotka käyttävät alkoholia kroonisesti ja liian suuria määriä.

Termi "omepratsoli", jota käytetään tässä selityksessä, tarkoittaa kaavan (i) mukaisen yhdisteen neutraalia muotoa, so. kaavassa (i) esitettyä muotoa ilman, että läsnä on suolaa muodostavia komponentteja.

Eräs probleema omepratsolin suhteen ovat sen stabiilisuusominaisuudet. Jos sitä varastoidaan ilman erikoistoimenpiteitä se hajoaa nopeudella, joka on suurempi kuin mikä on haluttua. Varastoitaessa kiihdytetyissä olosuhteissa, so. lämpötilassa 37°C ja 80 %:n suhteellisessa kosteudessa 6 kuukauden ajan, muuttui 6 % aineesta hajoamistuotteiksi. Vaikkakin omepratsolin hajoaminopeus tavanomaisissa varastoimisolosuhteissa on alhaisempi, on siitä huolimatta toivottavaa aikaansaada sellaisia omepratsolin fysikaalisia muotoja, joilla on parempi stabiilisuus. Tämä omepratsolin stabiilimpien muotojen tarve on ilmeinen ottaen huomioon ne usein huomattavan pitkät ajat, jotka kuluvat aktiivisen aineen synteesistä sen liittämiseen farmaseuttisiin valmisteisiin, lopullisen tuotteen toimittamiseen apteekkeille yms. aina siihen saakka, jolloin potilas käyttää tällaisia preparaatteja. Keksinnön avulla aikaansaadaan täten tällaisia uusia omepratsolin muotoja, joilla on parantunut varastoimisstabiilisuus.

On todettu, että uudet omepratsolin alkalisuolat, joilla on rakennekaava

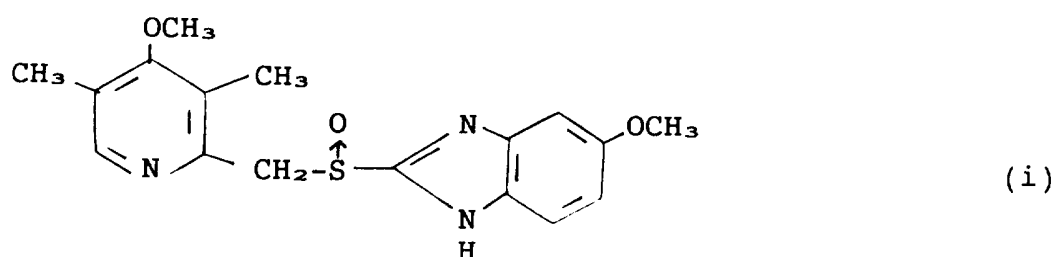


jossa kaavassa n on 1, 2 tai 4; A^{n+} on Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} tai Ca^{2+} , ovat stabiilimpia varastoimisen aikana kuin vastaavat omepratsolin neutraalit muodot. Kaavan I mukaiset suolat ovat myös helpompia käsitellä kuin neutraali muoto farmaseuttisia annosteluyksiköitä valmistettaessa.

Eräs edullinen kaavan I mukaisten omepratsolisuolojen ryhmä on sellainen, jossa A^{n+} on Na^+ , K^+ , Mg^{2+} ja Ca^{2+} .

Muita edullisia suoloja ovat sellaiset, joissa A^{n+} on Na^+ , Mg^{2+} ja Ca^{2+} . Na^+ -suola on erittäin edullinen nestemäisten farmaseuttisten valmisteiden aikaansaamiseksi, esim. intravenööttiseen annosteluun tarkoitettujen liuosten valmistamiseksi. Mg^{2+} ja Ca^{2+} voivat olla erittäin edullisia tablettien valmistukseen. Mg^{2+} -suola on erittäin edullinen.

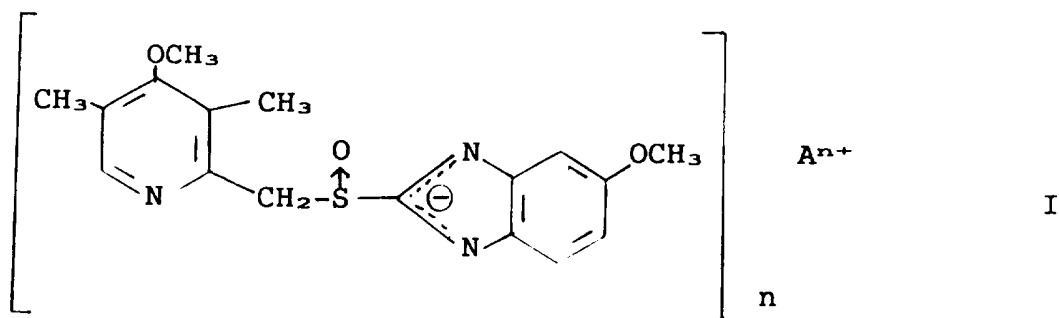
Näitä uusia keksinnön mukaisia suoloja I valmistetaan saatamalla omepratsoli, jolla on kaava



reagoimaan sellaisen emäksen kanssa, joka kykenee vapauttamaan kationin



jolloin A^{n+} on määritelty edellä,
jolloin saadaan suola, jolla on kaava



joka suola erotetaan tämän jälkeen.

Esimerkkejä sellaisista emäksistä, jotka kykenevät vapauttamaan kationin A^{n+} ja esimerkkejä reaktio-olosuhteista, on esitetty jäljempänä.

a) Sellaisia kaavan I mukaisia suoloja, joissa A on Li, Na tai K, valmistetaan käsittelemällä omepratsolia yhdisteillä LiOH, NaOH tai KOH vettä sisältävässä tai sisältämättömässä väliaineessa, tai yhdisteillä LiOR, LiNH₂, LiNR₂, NaOR, NaNH₂, NaNR₂, KOR, KNH₂ tai KNR₂, joissa kaavoissa R on sellainen alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, vettä sisältämättömässä väliaineessa.

b) Kaavan I mukaiset suolat, joissa A on Mg tai Ca, valmistetaan käsittelemällä omepratsolia yhdisteellä Mg(OR)₂, Ca(OR)₂ tai CaH₂, joissa kaavoissa R on alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, vettä sisältämättömässä liuottimessa, kuten alkoholissa (ainoastaan alkoholaattien kysymyksessä ollessa), esim. ROH, tai eetterissä, kuten tetrahydrofuraanissa.

c) Kaavan I mukainen suola voidaan muuttaa toiseksi suolaksi, jolla on sama kaava, vaihtamalla kationi. Kun sekä lähtöaine että lopputuotteena saatu suola ovat riittävän liukoisia, voidaan tällainen vaihto toteuttaa käyttäen kationinvaihtohartsia, joka on kyllästetty tuotteeseen halutulla kationilla. Vaihto voidaan myös toteuttaa käyttämällä hyväksi halutun suolan alhaista liukoisuutta. Tätä periaatetta noudattaen voidaan esimerkiksi Na⁺ vaihtaa ioniin Ca²⁺ tai Mg²⁺.

d) Reaktio yhdisteiden (i) ja (ii) välillä voidaan myös toteuttaa ionipariuuttamisen avulla. Esimerkiksi keksinnön mukaisia tetrabutyyliammoniumsuoloja voidaan valmistaa liuottamalla Na⁺-suola veteen, joka sisältää tetrabutyyliammoniumsulfaattia, jota seuraa tetrabutyyliammoniumsuolan I uuttaminen metyleenikloridifaasiin ja tetrabutyyliammoniumsuolan I erottaminen tämän jälkeen. Tällä tavoin voidaan valmistaa myös muita tetra-alkyyliammoniumsuoloja I.

Kuvaavia esimerkkejä radikaalista R ovat CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, n-C₄H₉, i-C₄H₉, sek.-C₄H₉ ja tert.-C₄H₉.

Seuraavat esimerkit kuvaavat edelleen keksintöä.

Esimerkki 1

5-metoksi-2- $\text{[4-metoksi-3,5-dimetyyli-2-pyridinyyli]-}$
metyyli $\text{[sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolinatriumsuolan (omeprat-}$
solinatriumsuolan) valmistus

Omepratsolia (1000 g; 2,90 moolia) lisättiin liuokseen, jossa oli NaOH (116 g; 2,90 moolia) deionoidussa vedessä (25 l). Kun oli sekoitettu 5 min, lisättiin metyleenikloridia (5 l) ja sekoittamista jatkettiin 10 min. Faasit erotettiin toisistaan. Vesipitoinen faasi pestiin metyleenikloridilla (5 l), suodatettiin kirkkaaksi ("Celite") ja väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa noin 2 l:n tilavuuteen. Sitten lisättiin absoluuttista etanolia (6 l) ja haihduttamista jatkettiin kuivumiseen saakka. Sitten lisättiin etyyliasetaattia (7 l) ja seosta sekoitettiin palautusjäähdyttämällä 30 min. Jäähdyttämisen ja yli yön seisomisen jälkeen sekoitettiin saatua lietettä etyyliasetaatin lisämäärän (2 l) kanssa ja suodatettiin. Suodatkakku pestiin dietyylieetterillä ja kuivattiin alipaineessa lämpötilassa 40°C yli yön, jolloin saatiin omepratsolinatriumsuola (975 g; 92 %), sp. 208-210°C, NMR: δ (D₂O): 1,85 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 3,5 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 6,85 (dd, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

Esimerkki 2

Omepratsolinatriumsuolan valmistus

Omepratsolia (1300 g; 3,77 moolia) lisättiin voimakkaasti mekaanisesti sekoittaen sellaiseen seokseen, jossa oli tetrahydrofuraania (13 l) ja 50 % vesipitoista NaOH:ta (296 g; 3,7 moolia), ja sekoittamista jatkettiin sitten 45 min. Lisättiin trikloorietyleeniä (5,7 l) ja sekoittamista jatkettiin yli yön huoneen lämpötilassa. Seos jäähdytettiin lämpötilaan +5°C ja sitä sekoitettiin sitten 3 h. Sakka erotettiin suodattamalla ja suodatkakku pestiin trikloorietyleenillä (5 l) ja kuivattiin alipaineessa lämpötilassa 50°C, jolloin saatiin omepratsolin natriumsuola (1314 g; 95 %), sp. 208-210°C.

Esimerkki 3Omepratsolikaliumpuolan valmistus

Omepratsolia (10,0 g; 0,0290 moolia) lisättiin liuokseen, jossa oli KOH:ta (1,60 g; 0,0285 moolia) deionisoidussa vedessä, ja sitten lisättiin metyleenikloridia (50 ml). Seosta sekoitettiin voimakkaasti 15 min. Faasit erotettiin ja vesifaasi pestiin metyleenikloridilla (50 ml) ja suodatettiin kirkkaaksi ("Celite"). Haihdutettaessa kuiviin saatiin kiteinen jäännös. Kiteytettäessä uudelleen etyyliasetaatista saatiin omepratsolin kaliumsuola, sp. 148-150°C (liukenee veteen).

Esimerkki 4Di-omepratsolikalsiumpuolahydraatin valmistus

Vedetöntä CaCl_2 :ta (17,9 g; 0,161 moolia) liuotettuna deionisoituun veteen (200 ml) lisättiin tipottain samalla voimakkaasti sekoittaen liuokseen, jossa oli omepratsolin natriumpuolaa (125 g; 0,340 moolia) deionisoidussa vedessä (1250 ml), ja tämän jälkeen sekoittamista jatkettiin 1 h huoneen lämpötilassa. Sakka erotettiin sentrifugoimalla ja pestiin deionisoidulla vedellä siksi, kunnes Cl ei ollut todettavissa (AgNO_3). Kuivaamisen jälkeen ilmassa ja jauhamisen jälkeen kuivattiin kiteet tyhjiössä lämpötilassa 40°C 20 h, jolloin saatiin omepratsolin kalsiumpuoladihydraatti (104 g; 80 %), sp. 182-184°C, NMR: δ (CDCl_3 +1 tippa $\text{DMSO}-d_6$:ta) 2,0 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,5 (s, 2H), 6,7, (dd, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 8,15 (s, 1H).

Esimerkki 5Di-omepratsolimagnesiumpuoladihydraatin valmistus

Vedetöntä MgCl_2 :ta (16,2 g; 0,17 moolia) liuotettuna deionisoituun veteen (625 ml) lisättiin tipottain samalla voimakkaasti sekoittaen liuokseen, jossa oli omepratsolin natriumpuolaa (125 g; 0,340 moolia) deionisoidussa vedessä (1560 ml), ja tämän jälkeen sekoittamista jatkettiin 1 h huoneen lämpötilassa. Sakka erotettiin sentrifugoimalla ja pestiin sitten deionisoidulla vedellä siksi, kunnes Cl^- ei ollut todettavissa (AgNO_3). Kuivaamisen jälkeen ilmassa, jauhamisen ja

tyhjökuivaamisen jälkeen lämpötilassa 40°C 24 h ajan saatiin omepratsolin magnesiumsuoladihydraattia (111 g; 87 %), sp. 177-178°C.

Esimerkki 6

Di-omepratsolimagnesiumsuolan valmistus

Magnesiumin (0,35 g; 0,0145 moolia) annettiin reagoida absoluuttisen metanolin (10 ml) kanssa (tipan CCl₄ läsnäollessa), jolloin saatiin Mg(OCH₃)₂:n metanoliliuos. Sitten lisättiin lisää metanolia (10 ml) ja liuos lisättiin tipottain sellaiseen liuokseen, jossa oli omepratsolia (10 g; 0,029 moolia) metanolissa (200 ml), ja seosta sekoitettiin sitten 30 min huoneen lämpötilassa. Haihdutettaessa saatiin kiteinen kiinteä di-omepratsolimagnesiumsuola, sp. 178-180°C.

Esimerkki 7

Omepratsolilitiumsuolan valmistus

Omepratsolia (3,0 g; 0,0087 moolia) lisättiin liuokseen, jossa oli LiOH (0,207 g; 0,00865 moolia) deionisoidussa vedessä, ja tämän jälkeen metyleenikloridia (25 ml). Seosta sekoitettiin voimakkaasti 15 min. Faasit erotettiin ja vesifaasi pestiin metyleenikloridilla (25 ml) ja suodatettiin kirkkaaksi ("Celite"). Haihdutettaessa kuiviin saatiin kiteinen omepratsolin litiumsuola, sp. 198-200°C (liukenee veteen).

NMR: δ (CDCl₃) 1,65 (s, 3H), 1,8 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,4 (s, 3H), 4,2 (s, 2H), 6,6 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,75 (s, 1H).

Esimerkeissä esitetyt NMR-arvot on mitattu aaltopituudella 90 MHz.

Keksinnön mukaisten omepratsolisuolojen stabiilisuuskoe

Esimerkin 1 mukaisesti saadun keksinnön mukaisen omepratsolinatriumsuolan stabiilisuutta verrattiin omepratsolin neutraalin muodon stabiilisuuteen. Kumpaakin kokeiltavaa yhdistettä varastoitiin 6 kk lämpötilassa +37°C ja 80 %:n suhteellisessa kosteudessa. Tämän jälkeen mitattiin niiden hajoamistuotteiden määrä, jotka olivat muodostuneet. Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa 1.

Taulukko 1

Neuraalin omepratsolin ja omepratsolinatriumsuolan stabiiliisuus 6 kuukauden pituisen varastoimisen jälkeen lämpötilassa +37°C ja 80 %:n suhteellisessa kosteudessa

Kokeiltava yhdiste	Muodostuneiden hajoamistuotteiden määrä (% laskettuna omepratsolin alkuperäisestä määrästä)
--------------------	---

Neuraali omepratsoli	6
Omepratsolinatriumsuola	0,4

Kuten taulukosta 1 ilmenee, niin keksinnön mukainen omepratsolinatriumsuola muodosti huomattavasti alhaisempia määriä hajoamistuotteita kuin omepratsolin neutraali muoto. Tämä osoittaa keksinnön mukaisten uusien omepratsolisuolojen parantuneen stabiilisuuden.

Taulukko 2

Omepratsolin tai omepratsolisuolojen varastoinnin jälkeen havaittujen sivutuotteiden kokonaismäärä. Tulokset on annettu %:na koskemattomasta omepratsolistä (ylärivi)

Varastoin- tiaika kk	Varastoin- tiolosuht. °C/% s.k.	Omeprat- soli	Omeprat- solin	Omeprat- solin	Omeprat- solin
			Na-suola	Mg-suola	Ca-suola
0	-	0,2	0,1	0,2	0,2
6	+50	> 4	0,1	0,6	1,1
	+37/80	> 6	1,2	0,7	1,7

Taulukosta 2 nähdään, että 6 kuukauden varastoinnin jälkeen sisältää neutraali omepratsoli yli 4 (koe 50°C:ssa) ja yli 6 (koe 37°C:ssa ja 80%:n suhteellisessa kosteudessa) prosenttia sivutuotteita. Sen lisäksi vaihtelee sivutuotteiden määrä 6 kuukauden jälkeen tutkituissa omepratsolisuolapreparaateissa kokeessa 50°C:ssa 0,1 %:sta (natriumsuola) 1,1 %:iin (kalsiumsuola) ja sivutuotteiden määrä 6 kuukauden jälkeen kokeessa 37°C:ssa ja 80%:n suhteellisessa kosteudessa vaih-

telee 0,7 %:sta (magnesiumsuola) 1,7 %:iin (kalsiumsuola). Näin ollen on neutraalissa omepratsolissa muodostuneiden sivutuotteiden määrä 6 kk jälkeen vähintään 4 kertaa (4:1,1) korkeampi kuin tutkituissa suoloissa kokeessa 50°C:ssa kuten myös kokeessa 37°C:ssa ja 80 %:n suhteellisessa kosteudessa (6:1,7).

1. Omepratsolin natrium-, kalsium- ja magnesiumsuolan sekä neutraalin omepratsolin näytteet laitettiin ruskeisiin lasipulloihin ja suljettiin polyetyleenikorkeilla ja varastoitettiin 50°C:een. Toinen koesarja asetettiin avoimille petri-maljoille ja varastoitiin 37°C:ssa ja 80 %:n suhteellisessa kosteudessa. Valitut koeolosuhteet ovat US Food and Drug Administration'in suosittamat koeolosuhteet teoksessa "Draft Guideline for Stability Studies for Human Drugs and Biologics", julkaistu 1984.

2. Näytteitä otettiin jokaisesta näyteastiasta aikana 0 ja 1, 3 ja 6 kuukauden varastoinnin jälkeen. Magnesium- ja kalsiumsuolat analysoitiin 1,5 kuukauden eikä 1 kuukauden varastoinnin jälkeen.

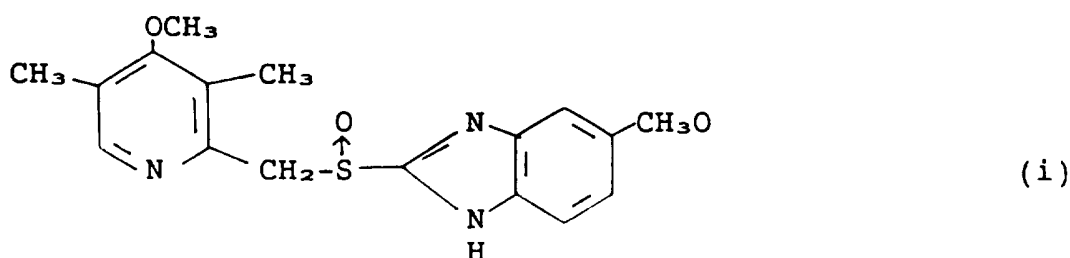
Otetut näytteet johdettiin liuokseen, joka sisälsi 0,12 mg/ml omepratsolia, uuttamalla 25,0 ml:lla ammoniakkime-tanoliliuosta (6,0 ml konsentroitua ammoniakkia laimennet-tuna 100 ml:lla metanolia) laimennettuna 1 litraksi mety-leenikloridilla. Liuokset analysoitiin HPLC:llä, jossa uuttoliuotinta käytettiin liikkuvana faasina hajoamistuot-teiden määrän määrittämiseksi.

3. Omepratsolin hajoaminen määritettiin muodostuneiden hajoamistuotteiden (sivutuotteiden) määrästä ja on esitetty taulukossa 2 jokaiselle tutkitulle näytteelle.

Taulukossa 2 on annettu havaittujen sivutuotteiden määrä omepratsolin neutraalin muodon varastoinnin jälkeen annetun ajan yhdessä sivutuotteiden kokonaismäärän kanssa, joka syntyy omepratsolin natrium-, kalsium- ja magnesiumsuolojen varastoinnin jälkeen.

Förfarande för framställning av farmakologiskt aktiva
omeprazolsalter

Föreningen 5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)-
metyl]-sulfinyl]-1H-bensimidazol (allmänt känd under
namnet omeprazol) med formeln



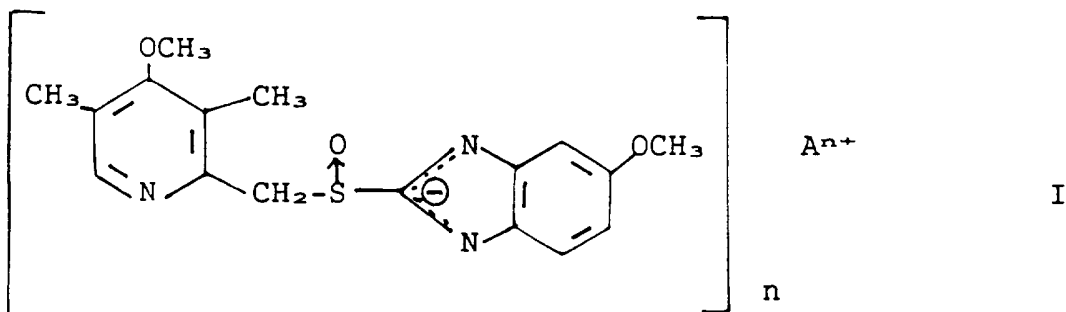
och som beskrivits bl.a. i EP patentskriften 0005 129, har
undersökts i stor utsträckning i egenskap av ett medel som
kliniskt förebygger utsöndring av magsyra.

Omeprazol är användbart för att förebygga utsöndring av
magsyra samt för att åstadkomma en skyddseffekt för
cellerna i inre organ hos däggdjur och människa. Allmänna
kan omeprazol användas för förebyggande och behandling av
infektionssjukdomar i inre organ hos däggdjur och människa.
Dylika sjukdomar är t.ex. gastritis, magsår och sår i
tolvfingerarmen. Omeprazol kan dessutom användas för
förebyggande och behandling av sådana sjukdomar i inre
organ vid vilka man önskar åstadkomma ett skydd för
cellerna och/eller förebyggande av utsöndring av magsyra,
t.ex. beträffande patienter som lider av gastrinom, akut
blödning i de övre inre organen eller som konsumerar
alkohol kroniskt eller i överstora mängder.

Termen "omeprazol" som används i denna beskrivning, avser
den neutrala formen av föreningen enligt formel (i), dvs
formen i formel (i) utan närvaro av saltbildande
komponenter.

stabilitetsegenskaper. Ifall det lagras utan särskilda åtgärder, sönderfaller det med en hastighet som är större än önskat. Vid lagring under accelererade förhållanden, dvs. vid en temperatur på 37°C och i 80 % relativ fuktighet under sex månader, övergick 6 % av ämnet i dispersionsprodukter. Fastän omeprazolets dispersionshastighet under sedvanliga lagringsförhållanden är lägre, är det trots det önskvärt att åstadkomma fysikaliska former av omeprazol med en bättre stabilitet. Detta behov av stabilare former av omeprazol är uppenbart med beaktande av de ofta märkbart långa tider som går från det aktiva ämnets syntes till dess anslutning till farmaceutiska preparat, till leveransen av den slutliga produkten till apotek o.a.d. ända tills patienten använder dylika preparat. Med hjälp av uppfinningen erhålls sålunda dylika nya former av omeprazol med en förbättrad lagringsstabilitet.

Det har konstaterats, att de nya alkalisalterna av omeprazol, med konstruktionsformeln

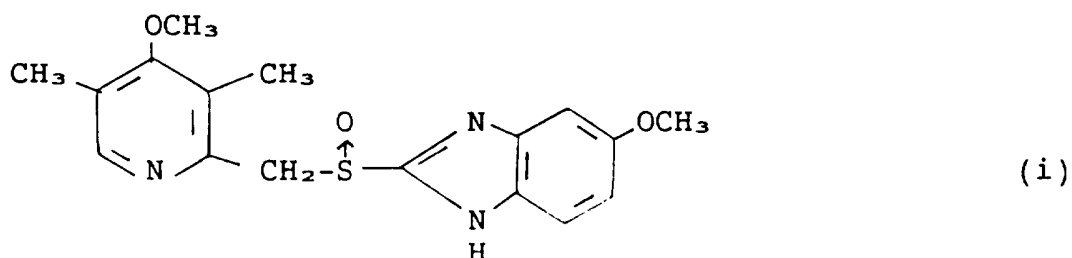


i vilken n är 1, 2 eller 4; A^{n+} eller Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} eller Ca^{2+} , är stabilare under lagring än motsvarande neutrala former av omeprazol. Salterna enligt formel I är även lättare att behandla än en neutral form vid framställning av farmaceutiska doseringsenheter.

En fördelaktig grupp av omeprazolsalter enligt formel I är den i vilken A^{n+} är Na^+ , K^+ , Mg^{2+} och Ca^{2+} .

Övriga fördelaktiga salter är sådana, i vilka A^{n+} är Na^+ , Mg^{2+} och Ca^{2+} . Na^+ -salt är synnerligen fördelaktigt för att åstadkomma flytande farmaceutiska preparat, t.ex. för framställning av lösningar avsedda för intravenös dosering. Mg^{2+} och Ca^{2+} kan vara synnerligen fördelaktiga vid framställning av tabletter. Mg^{2+} -salt är synnerligen fördelaktigt.

Dessa nya salter I enligt uppfinningen framställs genom att låta omeprazol med formeln

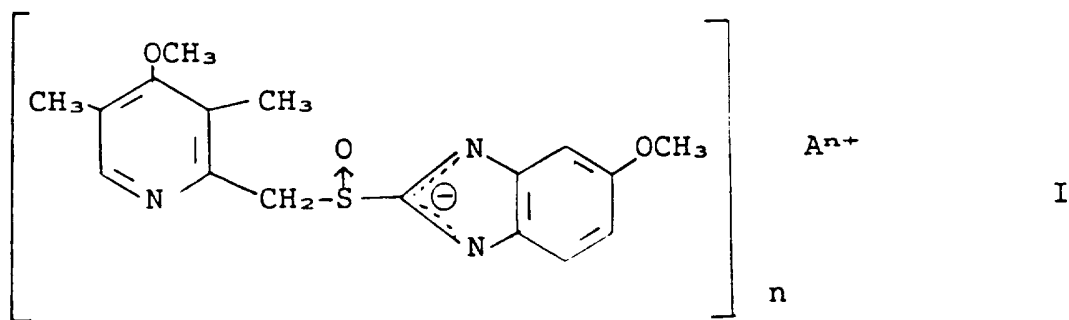


reagera med en bas som förmår frigöra katjon



(ii)

varvid A^{n+} definierats ovan, varvid erhålls ett salt med formeln



vilket salt därefter separeras.

I det följande ges exempel på baser som kan frigöra katjonet A^{n+} och exempel på reaktionsförhållanden.

a) Sådana salter enligt formel I i vilka A är Li, Na eller K, framställs genom att behandla omeprazol med föreningarna LiOH, NaOH eller KOH i medium innehållande vatten eller utan vatten, eller med föreningarna LiOR, LiNH₂, LiNR₂, NaOR, NaNH₂, NaNR₂, KOR, KNH₂ eller KNR₂, i vilka formler R är en alkylgrupp innehållande 1-4 kolatomer i vattenlöst medium.

b) Salter enligt formel I, i vilka A är Mg eller Ca, framställs genom att behandla omeprazol med föreningen Mg(OR)₂, Ca(OR)₂ eller CaH₂, i vilka formler R är en alkylgrupp innehållande 1-4 kolatomer i vattenlöst lösningsmedel, såsom alkohol (endast i fråga om alkoholater), t.ex. ROH, eller i eter, såsom tetrahydrofuran.

c) Saltet enligt formel I kan omvandlas till ett annat salt med samma formel genom att byta ut katjonen. Då både startämnet och det som slutprodukt erhållna saltet är tillräckligt lösliga, kan ett sådant utbyte förverkligas genom att använda katjonbytesharts, som mättats med den katjon som önskas för produkten. Utbytet kan även utföras genom att utnyttja det önskade saltets låga löslighet. Genom att följa denna princip kan till exempel Na⁺ bytas ut mot jonen Ca²⁺ eller Mg²⁺.

d) Reaktionen mellan föreningarna (i) och (ii) kan även utföras genom jonparextraktion. Till exempel tetrabutylammoniumsalter enligt uppfinningen kan framställas genom att lösa Na⁺-salt i vatten innehållande tetrabutylammoniumsulfat, varefter följer extraktion av tetrabutylammoniumsalt I i metylenkloridfasen och separering av tetrabutylammoniumsalt I därefter. På detta sätt kan även andra tetraalkylammoniumsalter I framställas.

Betecknande exempel på radikalen R utgörs av CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, n-C₄H₉, sek.-C₄H₉ och tert.-C₄H₉.

Följande exempel illustrerar ytterligare uppfinningen.

Exempel 1

Framställning av 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)-metyl] sulfinyl] -1H-benzimidazolnatriumsalt(omeprazolnatriumsalt).

Omeprazol (1000 g; 2,90 mol) tillsattes i en lösning innehållande NaOH (116 g; 2,90 mol) i dejoniserat vatten (25 l). Efter 5 minuters omrörning tillsattes metylenklorid (5 l) och omrörningen fortsattes 10 min. Faserna avskildes från varandra. Den vattenhaltiga fasen tvättades med metylenklorid (5 l), filtrerades tills den blev klar ("Celite") och koncentrerades genom avdunstning i undertryck till c. 2 l. volym. Därefter tillsattes absolut etanol (6 l) och avdunstningen fortsattes ända till torkning. Därefter tillsattes etylacetat (7 l) och blandningen omrördes under returavkylning 30 min. Efter avkylningen och avvaktning över natten blandades den erhållna slurryn med en tillsatsmängd (2 l) av etylacetat och filtrerades. Filtrationskakan tvättades med dietyleter och torkades i undertryck vid en temperatur på 40°C över natten, varvid erhöles omeprazolnatriumsalt (975 g; 92 %), sp. 208-210°C, NMR:δ (D₂O): 1,85 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 3,5 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 6,85 (dd, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

Exempel 2

Framställning av omeprazolnatriumsalt

Omeprazol (1300 g; 3,77 mol) tillsattes under kraftig mekanisk omrörning i en lösning innehållande tetrahydrofuran (13 l) och 50 % vattenhaltig NaOH (296 g; 3,7 mol), och omrörningen fortsattes därefter 45 min. Trikloretalen (5,7 l) tillsattes och omrörningen fortsattes under natten vid rumstemperatur. Blandningen avkyldes till en temperatur på +5°C och omrördes sedan 3 h. Fällningen

separerades genom filtrering och filtrationskakan tvättades med triklöretylen (5 l) och torkades i undertryck vid en temperatur på 50°C, varvid erhöles natriumsalt av omeprazol (1314 g; 95 %), sp. 208-210°C.

5

Exempel 3

Framställning av omeprazolkaliumsalt

Omeprazol (10,0 g; 0,0290 mol) tillsattes i en lösning innehållande KOH (1,60 g; 0,0285 mol) i dejoniserat vatten och därefter tillsattes metylenklorid (50 ml). Blandningen omrördes kraftigt i 15 min. Faserna separerades och vattenfasen tvättades med metylenklorid (50 ml) och filtrerades tills den blev klar ("Celite"). Vid torrvadunstning erhöles en kristallinisk rest. Vid upprepad kristallisering erhöles ur etylacetaten kaliumsalt av omeprazol, sp. 148-150°C (vattenlösligt).

15

Exempel 4

Framställning av Di-omeprazolkalciumsalthydrat

20

Vattenfritt CaCl_2 (17,9 g; 0,161 mol) upplöst i dejoniserat vatten (200 ml) tillsattes dropvis under kraftig omrörning i en lösning innehållande natriumsalt av omeprazol (125 g; 0,340 mol) i dejoniserat vatten (1250 ml), och därefter fortsattes omrörningen 1 h vid rumstemperatur. Fällningen separerades genom centrifugering och tvättades med dejoniserat vatten tills Cl inte längre kunde konstateras (AgNO_3). Efter torkning i luft och malning torkades kristallerna i vacuum vid en temperatur på 40°C under 20 h, varvid erhöles kalciomsalthydrat av omeprazol (104 g; 80 %), sp. 182-184°C, NMR: δ (CDCl_3 + en droppe DMSO-d_6) 2,0 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,5 (s, 2H), 6,7, (dd, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 8,15 (s, 1H).

25

30

35

Exempel 5

Framställning av Di-omeprazolmagnesiumsaltdihydrat

Vattenfritt MgCl_2 (16,2 g; 0,17 mol) upplöst i dejoniserat vatten (625 ml) tillsattes droppvis under kraftig omrörning i en lösning innehållande natirumsalt av omeprazol (125 g; 0,340 mol) i dejoniserat vatten (1560 ml) och därefter fortsattes omrörningen 1 h vid rumstemperatur. Fällningen separerades genom centrifugering och tvättades sedan med dejoniserat vatten tills Cl^- (AgNO_3) inte längre kunde konstateras. Efter torkning i luft, malning och vacuumtorkning vid en temperatur på 40°C under 24 h erhölls magnesiumsalthydrat av omeprazol (111 g; 87 %), sp. $177-178^\circ\text{C}$.

Exempel 6

Framställning av Di-omeprazolmagnesiumsalt

Magnesium (0,35 g; 0,0145 mol) tilläts reagera med absolut metanol (10 ml) (i närvaro av en droppe CCl_4 , varvid erhölls en metanollösning av $\text{Mg}(\text{OCH}_3)_2$. Därefter tillsattes metanol (10 ml) och lösningen tillsattes droppvis i en lösning innehållande omeprazol (10 g; 0,029 mol) i metanol (200 ml) och blandningen omrördes sedan 30 min vid rumstemperatur. Vid avdunstning erhölls ett kirstalliniskt fast di-omeprazolmagnesiumsalt, sp. $178-180^\circ\text{C}$.

Exempel 7

Framställning av omeprazolilitiumsalt

Omeprazol (3,0 g; 0,0087 mol) tillsattes i en lösning innehållande LiOH (0,207 g; 0,00865 mol) i dejoniserat vatten, och därefter metylenklorid (25 ml). Blandningen omrördes kraftigt 15 min. Faserna separerades och vattenfasen tvättades med metylenklorid (25 ml) och filterades tills den blev klar ("Celite"). Under torravdunstningen erhölls ett kristalliniskt litiumsalt av omeprazol, sp. $198-200^\circ\text{C}$ (vattenlösligt).

NMR: δ (CDCl_3) 1,65 (s, 3H), 1,8 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,4 (s, 3H), 4,2 (s, 2H), 6,6 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,75 (s, 1H).

- 5 De i exemplen angivna NMR-värdena har mätts med våglängden 90MHz.

Stabilitetstest av omeprazolsalterna enligt uppfinningen

- 10 Stabiliteten av omeprazolsaltet enligt uppfinningen som erhållits enligt exempel 1 jämfördes med stabiliteten av den neutrala formen av omeprazol. Vardera av de testade föreningarna lagrades 6 månader vid en temperatur på +37°C och i 80 % relativ fuktighet. Därefter uppmättes mängden av
15 de dispersionsprodukter som bildats. Resultaten visas i följande tabell I.

Tabell 1

- 20 Stabiliteten av neutralt omeprazol och omeprazolnatriumsalt efter 6 månaders lagring vid en temperatur på +37°C och i 80 % relativ fuktighet

Testad förening	Mängden av bildade dispersionsprodukter (% beräknat på den ursprungliga mängden 25 omeprazol)

30	Neutralt omeprazol	6
	Omeprazolnatriumsalt	0,4

- Såsom framgår av tabell 1, bildade omeprazolnatriumsaltet enligt uppfinningen märkbart mindre mängder dispersionprodukter än den neutrala formen av omeprazol.
35 Detta påvisar den förbättrade stabiliteten av de nya omeprazolsalterna enligt uppfinningen.

Tabell 2

Den totala mängden biprodukter som observerats efter lagring av omeprazol eller omeprazolsalter. Resultaten anges i % av orört omeprazol (övre raden)

5

Lagrings- Lagrings- Omeprazol Na-salt av Mg-salt av Ca-salt
tid förhåll. omeprazol omeprazol av

omeprazol

10

mån. °C/% s.k.

0	-	0,2	0,1	0,2	0,2
6	+50	>4	0,1	0,6	1,1
	+37/80	>6	1,2	0,7	1,7

15

Av tabell 2 framgår att neutral omeprazol efter 6 månaders lagring innehåller över 4 (test vid 50°C) och över 6 (test vid 37°C och i 80 % relativ fuktighet) procent biprodukter. Därför varierar mängden biprodukter efter 6 månader i de undersökta omeprazolsaltpreparaten i test vid 50°C från 0,1 % (natriumsalt) till 1,1 % (kalciumsalt) och mängden biprodukter efter 6 månader i test vid 37°C och i 80 % relativ fuktighet varierar från 0,7 % (magnesiumsalt) till 1,7 % (kalciumsalt). Sålunda är mängden av biprodukter bildade i neutralt omeprazol efter 6 månader minst 4 gånger (4:1,1) större än i de undersökta salterna i test vid 50°C såsom även i test vid 37°C och i 80 % relativ fuktighet (6:1,7).

20

25

30

35

1. Prov av natrium-, kalcium- och magnesiumsalt av omeprazol samt av neutralt omeprazol sattes i bruna glasflaskor och slöts med polyetylenkorkar och lagrades till 50°C. En andra provserie placerades på öppna petriskålar och lagrades vid 37°C och i 80 % relativ fuktighet. De valda testförhållandena är de som rekommenderats av US Food and Drug Administration i verket "Draft Guideline for

Stability Studies for Human Drugs and Biologics",
publicerat 1984.

2. Från varje provkärl togs prov efter 0, 1, 3 och 6
5 månaders lagring. Magnesium- och kalciumsalterna
analyserades efter 1,5 månads och inte efter 1 månads
lagring.

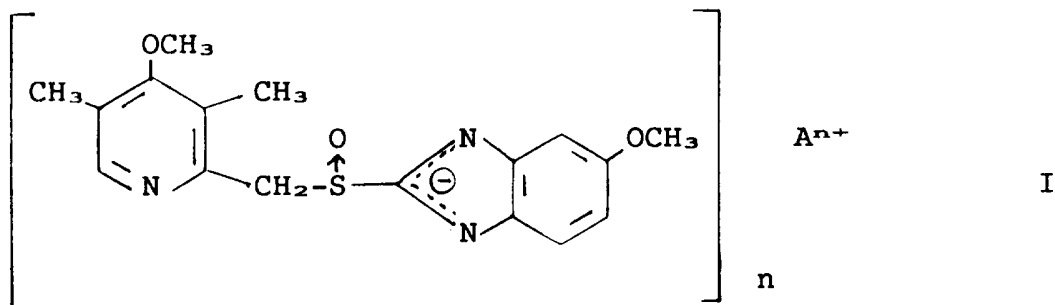
De tagna proven leddes till en lösning innehållande 0,12
10 mg/ml omeprazol genom att extrahera ammoniakmetanollösning
(6,0 ml koncentrerad ammoniak utspädd med 100 ml metanol)
utspädd till 1 liter metylenklorid. Lösningarna
analyserades med HPLC i vilken användes
15 extraktionslösningsmedel som rörlig fas för att bestämma
mängden dispersionsprodukter.

3. Omeprazolets dispersion bestämdes på basen av mängden av
bildade dispersionsprodukter (biprodukter) och visas i
tabell 2 för varje undersökt prov.

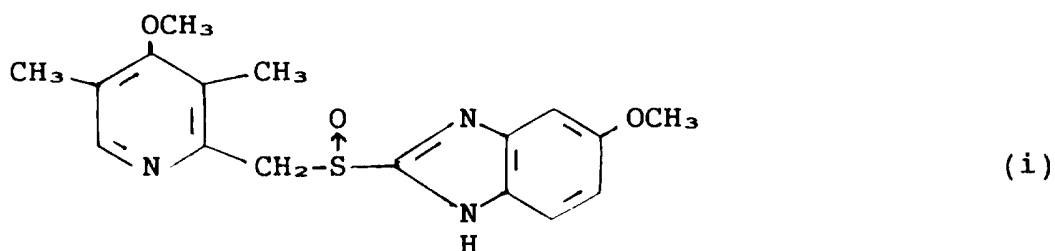
20 I tabell 2 visas mängden av observerade biprodukter efter en
viss tids lagring av den neutrala formen av omeprazol
tillsammans med den totala mängden av biprodukter, som
bildas efter lagring av natrium-, kalcium- och
25 magnesiumsalter av omeprazol.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä sellaisen terapeuttisesti aktiivisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



jossa kaavassa n on 1, 2 tai 4 ja A^{n+} on Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} tai Ca^{2+} , tunnettu siitä, että 5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetyyli-2-pyridinyyli)-metyyli]-sulfinyyli]-1H-bentsimi-datsoli, jolla on kaava



saatetaan reagoimaan sellaisen emäksen kanssa, joka kykenee vapauttamaan kationin



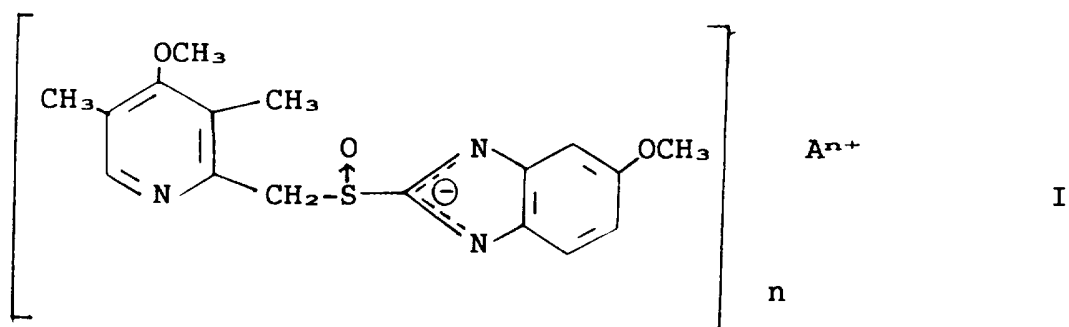
niin, että saadaan kaavan I mukainen suola, joka suola erotetaan tämän jälkeen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa A^{n+} on Na^+ , tunnettu siitä, että emäs, joka vapauttaa kationin A^{n+} , on NaOH, $NaNH_2$ tai $NaNR_2$, jossa R on alkyyli-ryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia.

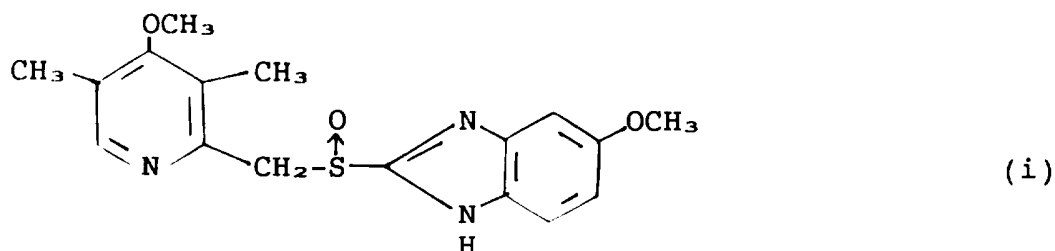
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa A^{n+} on Mg^{2+} , tunnnettu siitä, että emäs, joka vapauttaa kationin A^{n+} , on $Mg(OR)_2$, jossa R on alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt aktiv förening med formeln



i vilken formel n är 1, 2 eller 4 och A^{n+} är Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} eller Ca^{2+} , kännetecknat av att 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)-metyl]-sulfinyl]-1H-bensimidazol med formeln



omsättes med en sådan bas som är kapabel till att frigöra katjonen

A^{n+} (ii)

så att erhålles ett salt med formeln I, vilket salt därefter isoleras.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av en förening med formeln I, vari A^{n+} är Na^+ , kännetecknat

av att basen som frigör katjonen A^{n+} , är NaOH, $NaNH_2$ eller $NaNR_2$, vari R är en alkylgrupp med 1-4 kolatomer.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av en förening med formeln I, vari A^{n+} är Mg^{2+} , kännetecknat av att basen som frigör katjonen A^{n+} , är $Mg(OR)_2$, vari R är en alkylgrupp med 1-4 kolatomer.