P03 05928

A2

4716D

Omeprazol kristályos formája, eljárás az előállítására és ezt tartalmazó gyógyszerkészítmények

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány az 5-metoxi-2-[/(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil/-szulfinil]-1*H*-benzimidazol kémiai néven, illetve omeprazol generikus néven ismert vegyület új kristályos formájára, azaz az omeprazol C formára vonatkozik. A találmány tárgya továbbá az omeprazol C forma előállítására szolgáló eljárás, egy hatóanyagként omeprazol C formát gyógyászatilag elfogadható segédanyaggal együtt tartalmazó gyógyszerkészítmény, valamint az omeprazol C forma alkalmazása gyomor-bélrendszeri betegségek kezelésére.

PR

P03 03928 4.1675

4716D

A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Omeprazol kristályos formája eljárás az előállítására és ezt tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány a kémiai technológia tárgykörébe tartozik és az 5-metoxi-2-[/(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil/-szulfinil]-1*H*-benzimidazol kémiai néven, illetve omeprazol generikus néven ismert vegyület új, kristályos formájára vonatkozik. Az omeprazol ezen új kristályos formáját a továbbiakban omeprazol C formának nevezzük. A találmány tárgya továbbá egy eljárás az omeprazol C forma nagy hozammal és kis szennyezőanyag- és oldószermaradék-tartalommal történő előállítása, valamint az omperazol C forma alkalmazása gyomorsav túltengés kezelésére és egy hatóanyagként omeprazol C formát tartalmazó gyógyszerkészítmény.

Folyamatosan fennálló igény van az omeprazol olyan gyógyászatilag stabil, kristályos formájának az előállítására, amely iparilag egyszerűen és könnyen, nagy hozammal és olyan hőmérsékleten valósítható meg, amelynél az oldószermaradékok és szennyezőanyagok aránya, vagyis a mellék- és bomlástermékek aránya alacsony vagy minimális.

Az 5-metoxi-2-[/(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil/-szulfinil]-1*H*-benz-

imidazol kémiai névvel, illetve az omeprazol generikus névvel rendelkező vegyület ismert protonpumpa-gátló, amely gátolja a gyomorsav-elválasztást. Az omeprazolt gyomorsavval összefüggő betegségek kezelésére használják emlősökben, különösen emberben.

Az omeprazolt és annak gyógyászatilag elfogadható sóit az EP 5129 számú (1979. 10. 31.) szabadalmi leírásban ismertették. Az irodalomból az omeprazol két kristályos formája ismeretes, az omeprazol A és az omeprazol B forma. A B formát Ohishi és munkatársai írták le az Acta Cryst., (1989), C45, 1921-1923 publikációban, az A forma és a két kristályos forma előállítása pedig a WO 99/08500 számú (1999. 02. 25.) PCT közrebocsátási iratból vált ismertté.

A WO 99/08500 számú PCT közrebocsátási iratban közölt, omeprazol előállítására szolgáló eljárás időigényes, például 45 órán át tart. A leírt szintézis szobahőmérsékleten történő lassú kristályosításon alapul, amelynek lényege a vizes ammóniát tartalmazó alkil-alkoholos, például metanolos digerálás (a digerálás kifejezés olyan mosási műveletet jelent, amelynek során egy terméket olyan oldószerben szuszpendálnak, amelyben oldhatatlan vagy rosszul oldódik, és a keletkező szuszpenziót meghatározott ideig keverik). Általánosan ismert, hogy a digeráláson alapuló tisztítási módszer nem eléggé hatékony és már az eljárás elkezdéséhez is egy tisztább anyagot igényel, mivel a mosás egy felületi művelet, amelynek során nehéz elérni, hogy az oldószer behatoljon a kristály magjához. A WO 99/08500 számú PCT közrebocsátási iratban azt közlik, hogy az omeprazol A forma jobb termodinamikai stabilitással, fotostabilitással és higroszkóposséggal rendelkezik, mint a korábban megismert omeprazol B forma.

Ezzel szemben az omeprazol B formát magas hőmérsékleten végzett gyors kristályosítással kapják meg. A magas hőmérsékleten végzett átkristályosítás a vegyületek tisztítása céljából lényegében előnyösebb módszer a digerálási eljárásnál; azonban omeprazol esetében nem használható, mert az omeprazol – főleg oldatban, magas hőmérsékleten – gyorsan elbomlik élénk színű bomlástermékekké. Az omeprazol ugyanis közismert arról, hogy egy olyan hatóanyag, amely na-

gyon érzékeny a magas hőmérsékletre. A termikus átkristályosítással végzett tisztító eljárás alatt olyan bomlástermékek keletkeznek, amelyek az oldószerrel együtt beépülnek a kristályokba, mindezek együttesen erősen befolyásolhatják a végtermék stabilitását. Ezenkívül az omeprazol B kristályok nagyobb méretűek, mint az A forma kristályai, ezért több szennyezőanyagot és oldószermaradékot tartalmazhatnak, mint az A forma kristályai.

A rajzok rövid ismertetése

1. ábra: az omeprazol A, B és C formáinak röntgen por-diffraktogramja.
2-4. ábra: az omeprazol A formájának (*szaggatott vonal*) és az omeprazol C formájának (*folytonos vonal*) FT infravörös spektruma.
5-7. ábra: az omeprazol B formájának (*szaggatott vonal*) és az omeprazol C formájának (*folytonos vonal*) FT infravörös spektruma.
8. ábra: az omeprazol A formájának (*szaggatott vonal*), az omeprazol B formájának (*pontozott vonal*) és az omeprazol C formájának (*folytonos vonal*) FT infravörös spektruma 1120 cm^{-1} és 1112 cm^{-1} közötti hullámhossz-tartományon belül, ahol az elnyelési sávok intenzitásainak arányait külön feltüntettük az omeprazol A, B és C forma esetében.

A leírásban iparilag egyszerűen és könnyen, például szobahőmérsékleten megvalósítható eljárást ismertetünk az omeprazol hatóanyag új, gyógyászatilag stabil, kristályos formájának az előállítására. A gyógyászati stabilitás ebben a vonatkozásban a gyógyászati hatóanyag standard gyógyszerkészítményekre vonatkozó vizsgálati körülmények közötti stabilitását jelenti, ahol a stabilitást a szennyezőanyagok, vagyis a melléktermékek és a bomlástermékek meghatározására szolgáló legérzékenyebb módszerrel, abszorbancia méréssel határozzuk meg.

A gyógyászati stabilitás számos faktor, amelyek közül a legfontosabbak: a

kristályok mérete, alakja, a víztartalom, az oldószermaradékok, valamint a szennyezőanyagok mennyisége, egyidejű befolyásától függ. Egy vagy több ezek közül a faktorok közül egyedülálló módon jellemezhető a nyers omeprazol tisztítási eljárásával, és az omeprazol találmány szerinti új kristályos formájának az előállításával és izolálásával.

Az omeprazol új formáját a leírásban a továbbiakban omeprazol C formának nevezzük. Meglepő módon azt találtuk, hogy a közismert két omeprazol formán, azaz az omeprazol A és B formán kívül létezik egy új módosulat is, amelyet omeprazol C formának neveztünk el. Az új C forma számos előnye közé tartozik az előállítására szolgáló eljárás egyszerűsége, és az, hogy a kitermelés nagyobb, mint az omeprazol A és B forma előállítása esetében.

Egy, a nyers omeprazol tisztítására szolgáló eljárást és az omeprazol C forma előállítását és izolálását, amely forma lényegében mentes az ismert kristályos omeprazol formáktól, vagyis az A és B formáktól, szintén ismertetjük a leírásban.

Az omeprazol C forma kristályszerkezetét röntgen por-analízissel, beleértve a röntgensugár por-diffraktogramok adatait a csúcsok pozíciójával együtt, és az egységcellák paramétereivel jellemeztük. Az egységcella paramétereket Rietveld módszerrel határoztuk meg. A röntgen por-analízissel kapott mérési eredmények azt mutatják, hogy az omeprazol C forma egyértelműen különbözik az omeprazol eddig ismert kristályos formáitól.

A találmány egyik megvalósítási módja szerint az omeprazol C forma röntgen por-diffrakciós mintáját lényegében az alábbi d-értékek jellemzik:

d-értékek (Å)	Relatív intenzitás
9,5-9,6	Nagyon erős
7,9-8,0	Erős
7,4-7,5	Gyenge
7,2	Nagyon erős
5,9-6,0	Közepes
5,6	Közepes
5,1-5,2	Nagyon erős
4,88-4,90	Gyenge
4,81-4,84	Gyenge
4,65-4,67	Közepes
4,57-4,60	Közepes
4,48-4,51	Erős
4,34-4,36	Közepes
4,16-4,19	Gyenge
3,94-3,97	Gyenge
3,72-3,73	Erős
3,58-3,59	Közepes
3,46-3,47	Erős
3,29-3,30	Közepes
3,23-3,25	Erős
3,19-3,20	Közepes
3,11-3,12	Gyenge
3,03-3,04	Gyenge

A d-értékekhez tartozó relatív intenzitásokat az alábbi kritériumok szerint határozzuk meg:

25-100% intenzitás	nagyon erős
10-25% intenzitás	erős
3-10% intenzitás	közepes
1-3% intenzitás	gyenge

Az omeprazol C formát a találmány egy másik megvalósítási módja szerint a fentiektől függetlenül vagy azt kiegészítve az alábbi, intervallumban megadott egységcella paraméterek jellemzik:

a(Å)	b(Å)	c(Å)	α(°)	β(°)	γ(°)
9,705-9,740	10,335-10,375	10,525-10,590	90,95-91,15	111,70-111,90	116,25-116,50

A találmány szerinti omeprazol C formát egy másik megvalósítási mód szerint a fentiektől függetlenül vagy azt kiegészítve a Fourier transzformációs infravörös spektroszkópiával (FT IR) jellemezzük. Az omeprazol C forma karakterisztikus elnyelési sávokkal rendelkezik lényegében a következő hullámhosszoknál: 1204 cm^{-1}, 1076 cm^{-1}, 1024 cm^{-1}, 1014 cm^{-1}, 822 cm^{-1}.

A omeprazol találmány szerinti új kristályos formáját egy másik megvalósítási mód szerint a fentiektől függetlenül vagy azokat kiegészítve az FT IR analízisek esetében az 1120 cm^{-1} és 1112 cm^{-1} közötti hullámhosszoknál kapott elnyelési sávok intenzitásainak arányával jellemezzük, amely eltér az ismert A és B omeprazol kristályformáktól.

Omeprazol forma	Az elnyelési sávok intenzitása közötti arány 1120 cm^{-1} – 1112 cm^{-1} hullámhosszoknál
A	1:4,5-től 1:5,5-ig
B	1:1,0-tól 1:1,9-ig
C	1:2,1-től 1:3,0-ig

A nyers omeprazol tisztítására szolgáló eljárást és a stabil, az ismert kristályos omeprazol módosulatoktól, vagyis az A és B formáktól lényegében mentes omeprazol C forma előállítását és izolálását szintén ismertetjük. Általánosságban ismert, hogy az aktív omeprazol olyan kristályai, amelyek nagy mennyiségben tartalmaznak oldószert és különféle szennyezőanyagokat, a kristályok alakjától függetlenül kevésbé stabilak, mint a tiszta omeprazol kristályok. Ezért az omeprazol C forma olyan kristályainak az előállítására szolgáló eljárást is leirunk, amelyet egy vagy több alábbi jellemző jellemez:

- az oldószermaradék mennyisége alacsony vagy minimális,
- a melléktermékek mennyisége alacsony vagy minimális,
- a bomlástermékek mennyisége alacsony vagy minimális és
- a célvegyület hozama nagy vagy maximális.

A találmány egyik megvalósítási módja szerint az omeprazol C forma előállítására szolgáló eljárás a következő két lépésből áll:

a) kicsapással történő átkristályosítás (például gyors kristályosítás szobahőmérsékleten),

b) a kristályok digerálása vízben.

Az omeprazol C forma előállítható oly módon, hogy az 5-metoxi-2-[/(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil/-tio]-1*H*-benzimidazol 3-klór-peroxibenzoesavval történő reagáltatásával kapott nyers omeprazolt szobahőmérsékleten először feloldjuk egy olyan oldószerben vagy oldószerelegyben, amelyben az omeprazol jól oldódik, majd ezt követően az omeprazol C formát szobahőmérsékleten ki-

csapjuk egy olyan oldószerrel, amelyben rosszul oldódik. Ezzel az eljárással kicsapjuk a tiszta omeprazolt, míg a szennyezőanyagok oldatban maradnak. A kivált kristályokat leszűrjük és mossuk. A kitermelés fokozható azzal, hogy szűrés előtt a kristályszuszpenziót –10 °C és –20 °C közötti hőmérsékletre hűtjük. Az omeprazol feloldására alkalmas oldószerek körébe tartozik: a 40 %-os vizes metil-amin; 40 %-os vizes metil-amin és diklór-metán, kloroform vagy aceton keveréke; 25 %-os ammónia és diklór-metán, kloroform vagy aceton keveréke; és trietil-amin és diklór-metán, kloroform vagy aceton keveréke. Előnyösen 40 %-os vizes metil-amin és aceton keverékét alkalmazzuk. A kicsapó oldószer előnyösen acetont tartalmaz.

A fenti eljárás – vagyis a kicsapással történő átkristályosítás – egyik előnye, hogy kiindulási anyagként felhasználhatunk olyan anyagot, amely egy vagy több szennyezőanyagot, különösen bomlástermékeket tartalmaz. Ezenkívül a kicsapással történő átkristályosítás azért is előnyös, mert szobahőmérsékleten végrehajtható, amely hőmérsékletnél lecsökken az omeprazol bomlástermékek ezt követő képződésének a lehetősége. További előnyös tulajdonsága az eljárásnak, hogy egyetlen lépésben két probléma oldható meg: stabil anyag előállítása nagy vagy maximális lehetséges hozammal és egyidejűleg olyan anyag hatékony tisztítása, amely nagyobb kiindulási mennyiségben tartalmaz szennyezőanyagokat, különösen bomlástermékeket (kiindulási anyagból származó melléktermékek és bomlástermékek).

A kicsapással történő átkristályosítási művelet befejezésekor a mért maradék oldószermennyiség lecsökkent. A kapott terméket ezután vízben szuszpendáljuk, például szobahőmérsékleten, majd egy erős turbulenciát keltő keverővel, például ULTRA-TURRAX® keverőgéppel (18/10 típus, Janke&Kunkel) 30 perc és egy óra közötti időtartamig keverjük, például szobahőmérsékleten. A terméket ezt követően leszűrjük, vízzel mossuk, és szobahőmérsékleten, vákuumban állandó tömeg eléréséig szárítjuk.

A találmány szerinti eljárással kapott omeprazol C forma például gázkro-

matográfiával meghatározva, oldószermaradékként kevesebb, mint 200 μg/g, előnyösen 100 μg/g acetont tartalmazhat. A találmány szerinti eljárást alkalmazva olyan hatóanyaghoz jutunk, amely a gyógyszerhatóanyagok stabilitásának jellemzésére szolgáló standard előírások szerint stabil.

A találmány szerinti eljárással kapott omeprazol C forma lényegében mentes más omeprazol kristály-módosulatoktól, vagyis az A és B formától.

Ismert, hogy a hatóanyagok stabilitása függ az oldószermaradékoktól és a jelenlévő szennyezőanyagoktól – mellék- és bomlástermékektől. Omeprazol minták stabilitását határoztuk meg gyógyszeriparban alkalmazott anyagok vizsgálatára szolgáló standard módszerrel (CPMP/ICH/2736/99). Lezárt omeprazol mintákat tartottunk megadott időtartamon keresztül (1 hónap, 3 hónap, 6 hónap) terheléses körülmények között (40 °C-on és 75 %-os relatív páratartalomban, amely a gyógyszerkészítmények stabilitásának vizsgálatára szolgáló standard gyorsított stabilitási vizsgálati körülménynek felel meg) és/vagy gyorsított körülmények között (25 °C-on és 60 %-os relatív páratartalomban, amely a gyógyszerkészítmények stabilitásának vizsgálatára szolgáló standard gyorsított stabilitási vizsgálati körülménynek felel meg). A stabilitási vizsgálat ideje alatt az európai gyógyszerkönyv (PhEur 3 Suppl, 2000) módszere szerint végzett abszorbancia-meghatározást alkalmaztuk kritériumként a minták minőségének a becslésére. A vizsgálatot megelőzően már látszott, hogy az abszorbancia mérése érzékenyebb módszer az omeprazol bomlási folyamatának a nyomon követésére, mint például a jelenlévő szennyezőanyagok mérése kromatográfiás módszerrel (PhEur 3 Suppl, 2000).

A találmány szerinti omeprazol C forma protonpumpa inhibitor, és emlősökben, különösen emberben a gyomorsav-elválasztás szabályozására alkalmazható. Az anyag gátolja a H^+/K^+-ATP-áz enzimet a parietális sejtekben, ily módon a sav-elválasztás utolsó fázisát is gátolja. Ennek következtében ingertől függetlenül képes csökkenteni mind a bazális, mind a stimulált savelválasztást. Az omeprazol C forma nyombélfekély, gyomorfekély, reflux oesophagitis és Zollinger-Ellison szindróma kezelésére alkalmazható.

Az omeprazol C formát gyógyászatilag elfogadható segédanyagokkal együtt tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítása szintén a találmány tárgyához tartozik. A gyógyszerkészítmény különféle módokon adagolható, így orálisan, parenterálisan, transzdermálisan, stb. Megfelelő gyógyszerforma lehet például a kapszula, tabletta, diszperzió, oldat, szuszpenzió, emulzió, gél, por, stb. A gyógyszer alkalmazható mennyisége 10 mg és 80 mg közötti naponta, előnyösen a teljes napi dózis 20 mg és 40 mg közötti.

A találmányt a korlátozás szándéka nélkül a következő példákkal szemléltetjük.

1. példa

Eljárás omeprazol C forma nyers omeprazolból történő előállítására metil-amin vizes oldatát tartalmazó keverékből acetonnal történő kicsapással

125 g, az 5-metoxi-2-[/(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil/-tio]-1*H*-benzimidazol és 3-klór-peroxibenzoesav reagáltatásával kapott, nyers omeprazolt szobahőmérsékleten keverés közben feloldunk 100 ml 40 %-os vizes metil-amin és 125 ml aceton elegyében. Ehhez a tiszta oldathoz 2000 ml acetont adunk, és az egyesített oldatot egy óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten, majd –10 °C és –15 °C közötti hőmérsékletre hűtjük. A képződött terméket leszűrjük, majd acetonnal mossuk. A keletkezett kristályokat szobahőmérsékleten, még nedves állapotban 400 ml vízben szuszpendáljuk, majd 1 órán át ULTRA-TURRAX® keverőgéppel (18/10 típus, Janke&Kunkel) élénken keverjük, mialatt 20 °C-ot meg nem haladó hőmérsékletre hűtjük. A kapott terméket, azaz az omeprazol C formát, leszűrjük, majd vízzel mossuk, és vákuumban állandó tömeg eléréséig szobahőmérsékleten szárítjuk. Hozam: 98,7g (79 %).

2. példa

Eljárás omeprazol C forma nyers omeprazolból történő előállítására metil-

amin vizes oldatát és diklór-metánt tartalmazó keverékből acetonnal történő kicsapással

125 g, az 5-metoxi-2-[/(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil/-tio]-1*H*-benzimidazol és 3-klór-peroxibenzoesav oxidációs reakciójából kapott, nyers omeprazolt szobahőmérsékleten keverés közben feloldunk 62,5 ml 40 %-os vizes metil-amin és 125 ml aceton elegyében. Ehhez a tiszta oldathoz 2000 ml acetont adunk, és az egyesített oldatot egy óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten, majd –10 °C és –15 °C közötti hőmérsékletre hűtjük. A képződött terméket leszűrjük, majd acetonnal mossuk, és szobahőmérsékleten vákuumban állandó tömeg eléréséig szárítjuk. Hozam: 103,7 g (83 %).

A képződött kristályokat 400 ml vízben szobahőmérsékleten szuszpendáljuk, majd ULTRA-TURRAX® keverőgéppel (18/10 típus, Janke&Kunkel) élénken keverjük, mialatt 20 °C-ot meg nem haladó hőmérsékletre hűtjük. A kapott terméket, vagyis az omeprazol C formát leszűrjük, majd vízzel mossuk, és vákuumban állandó tömeg eléréséig szobahőmérsékleten szárítjuk. Hozam: 102,7 g (99 %).

3. példa

Az omeprazol C forma röntgen poranalízissel történő jellemzése

Az 1. ábra az alábbi minták röntgen por-diffraktogramját mutatja:

- omeprazol A forma, amelyet a WO 99/08500 sz. PCT közrebocsátási iratban foglaltak szerint állítottunk elő;
- omeprazol B forma, amelyet a WO 99/08500 sz. PCT közrebocsátási iratban foglaltak szerint állítottunk elő; és
- omeprazol C forma, amelyet a fenti 1. példa szerint állítottunk elő.

A röntgen por-diffraktogramokat Siemens D-500 röntgen diffraktométerrel (Bragg-Brentano-féle reflexiós elrendezésű) vettük fel, 5 °–30 ° 2θ szögtartomá-

nyon belüli CuKα besugárzással; 0,02 °-os léptetéssel és 10 másodperces integrálási idő alkalmazásával. A változtatható réseket 6 mm-es mintabesugárzásra és a belépő rést 0,2 mm-re állítottuk be.

Az 1. táblázatban az 1. példa szerint előállított új, kristályos omeprazol C forma röntgen poranalízissel meghatározott d-értékeit és összehasonlításul a WO 99/08500 számú PCT közrebocsátási iratban foglaltak szerint előállított A és a B forma d-értékeit soroljuk fel. Az omeprazol C forma csúcsainak (d-értékeinek) pozícióit standard módszerrel (Kug&Aleksander, L.E. (1974)) határoztuk meg.

1. táblázat

Az omeprazol C, A és B formáinak d-értékei

C forma		A forma		B forma	
d-értékek (Å)	Relatív intenzitás	d-értékek (Å)	Relatív intenzitás	d-értékek (Å)	Relatív intenzitás
9,5-9,6	*Nagy. er.	9,5	Nagy. er.	9,6	Nagy. er.
7,9-8,0	Erős	7,9	Erős	8,0	Közepes
7,4-7,5	Gyenge	7,4	Gyenge	7,9	Közepes
7,2	Nagy. er.	7,2	Nagy. er.	7,5	Gyenge
5,9-6,0	Közepes	6,0	Közepes	7,1	Nagy. er.
5,6	Közepes	5,6	Erős	5,9	Közepes
5,0-5,2	Nagy. er.	5,2	Erős	5,6	Közepes
4,88-4,90	Gyenge	5,1	Erős	5,3	Erős
4,81-4,84	Gyenge	4,89	Gyenge	5,1	Erős
4,65-4,67	Közepes	4,64	Közepes	4,54	Közepes
4,54-4,60	Közepes	4,60	Közepes	4,48	Erős
4,48-4,51	Erős	4,53	Gyenge	4,41	Közepes
4,34-4,36	Közepes	4,49	Közepes	4,14	Gyenge
4,16-4,19	Gyenge	4,31	Közepes	3,75	Erős
3,94-3,97	Gyenge	4,19	Gyenge	3,57	Közepes
3,72-3,73	Erős	4,15	Gyenge	3,47	Erős
3,58-3,59	Közepes	3,95	Gyenge	3,40	Gyenge
3,46-3,47	Erős	3,71	Erős	3,28	Erős

3,29-3,30	Közepes	3,59	Közepes	3,22	Közepes
3,23-3,25	Erős	3,48	Közepes	3,02	Gyenge
3,19-3,20	Közepes	3,45	Erős		
3,11-3,12	Gyenge	3,31	Gyenge		
3,03-3,04	Gyenge	3,22	Erős		
		3,17	Közepes		
		3,11	Gyenge		
		3,04	Gyenge		
		3,00	Gyenge		

*Nagy. er. = nagyon erős

A d-értékekhez tartozó relatív intenzitásokat az alábbi kritériumok szerint azonosítottuk:

25-100 % intenzitás nagyon erős

10-25 % intenzitás erős

3-10 % intenzitás közepes

1-3 % intenzitás gyenge

A fenti adatokból nyilvánvaló, hogy a C forma az omeprazol új kristályos formája.

A 2. táblázatban a fenti 1. példa szerint előállított új kristályos omeprazol C forma egységcella paramétereit és összehasonlításul a WO 99/08500 számú PCT közrebocsátási iratban foglaltak szerint előállított A és a B forma egységcella paramétereit soroljuk fel. Az omeprazol C forma egységcella paramétereit a Rietveld kalibráció felhasználásával számítottuk ki.

2. táblázat

Forma	Egységcella paraméterek					
	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α(°)	β(°)	γ(°)
A	9,729(4)	10,410(4)	10,468(3)	90,77(3)	111,51 (3)	116,78 (3)
B	9,694 (10)	10,257 (10)	10,717(6)	91,75(7)	112,14 (7)	115,56 (5)
C	9,705-9,740	10,335-10,375	10,525-10,590	90,95-91,15	111,70-111,90	116,25-116,50

A fenti adatokból nyilvánvaló, hogy a C forma az omeprazol új kristályos formája.

4. példa

Az omeprazol C forma jellemzése Fourier transzformációs infravörös spektroszkópia (FT IR) felhasználásával

Az 1. példa szerint előállított omeprazol C forma kristályszerkezetét Fourier transzformációs infravörös (FT IR) spektroszkópia felhasználásával jellemeztük. Összehasonlítás céljából feljegyeztük a WO 99/08500 sz. PCT közrebocsátási irat 1. és 2. példája szerint előállított omeprazol A és B forma FT IR spektrumát is.

A minták analízisét Nicolet Nexus DTGS KBr detektorral végeztük el. Az analízis során diffúz reflexiós mérési technikát (DRIFTS = Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy) és a Nexus Smart Collector mérésekhez egy inzertet alkalmaztunk. A mintákat előzetes kezelés nélkül KBr-al összekevertük (IR tisztasági fok – 50 tömeg% omeprazol/KBr koncentráció (IR fok). Minden egyes spektrumot 64 letapogatással mértünk meg, vagyis egyetlen mérésen belül az ismételt mérések száma 64 volt, 2 cm^{-1} nagyságú képfelbontásonként.

2-4. ábra: az omeprazol A formájának (*szaggatott vonal*) és az omeprazol C formájának (*folytonos vonal*) FT infravörös spektruma.

5-7. ábra: az omeprazol B formájának (*szaggatott vonal*) és az omeprazol C formájának (*folytonos vonal*) FT infravörös spektruma.

A 2-4. ábrákból világosan kitűnik, hogy az omeprazol A forma mintája az alábbi hullámhosszoknál mutatja a karakterisztikus elnyelési sávokat: 1210 cm^{-1}, 1201 cm^{-1}, 1079 cm^{-1}, 1075 cm^{-1}, 1029 cm^{-1}, 1025 cm^{-1}, 1013 cm^{-1}, 1008 cm^{-1}.

Az 5-7. ábrán egyértelműen látszik, hogy az omeprazol B forma mintája az alábbi hullámhosszoknál mutatja a karakterisztikus elnyelési sávokat:
1202 cm^{-1}, 1025 cm^{-1}, 1020 cm^{-1}, 1011 cm^{-1}, 1008 cm^{-1}, 821 cm^{-1}.

Az 2-7. ábrán egyértelműen látszik, hogy az omeprazol C forma mintája az alábbi hullámhosszoknál mutatja a karakterisztikus elnyelési sávokat:
1204 cm^{-1}, 1076 cm^{-1}, 1024 cm^{-1}, 1014 cm^{-1}, 822 cm^{-1}.

Az omeprazol C forma karakterisztikus elnyelési sávjai nem fedik az omeprazol A és a B forma karakterisztikus elnyelési sávjait.

Az omeprazol kristályos formáit, tehát az A, B és C formák az előzőektől függetlenül vagy azokat kiegészítve megkülönböztethetők az elnyelési sávok intenzitásának arányával 1120 cm^{-1} és 1112 cm^{-1} hullámhosszon, amely érték a legnagyobb az omeprazol A forma és a legkisebb az omeprazol B forma esetében.

3. táblázat

Az elnyelési sávok intenzitása közötti arány 1120 cm^{-1} és 1112 cm^{-1} hullámhosszoknál az omeprazol kristályos formáinak függvényében

Forma	Az elnyelési sávok intenzitása közötti arány 1120 cm^{-1} – 1112 cm^{-1} hullámhosszoknál
A	1:4,5-től 1:5,5-ig
B	1:1,0-től 1:1,9-ig
C	1:2,1-től 1:3,0-ig

8. ábra: Az omeprazol A formájának (*szaggatott vonal*), az omeprazol B formájának (*pontozott vonal*) és az omeprazol C formájának (*folytonos vonal*) FT infravörös spektruma, amely magában foglalja a 1120 cm^{-1} és 1112 cm^{-1} közötti hullámhossz-tartományt, ahol az omeprazol A, B és C formák esetében az elnyelési sávok intenzitásainak aránya különböző.

5. példa

Gyógyszerkészítmény

a) Pellet-magok

Összetétel 1000 g pelletmag esetében:

Omeprazol C forma	100 g
Alacsony szubsztitúciós fokú hidroxi-propil-cellulóz (a hidroxi-propil-csoportok aránya 13 %-16 %)	150 g
Mikrokristályos cellulóz	150 g
Mannit	478 g
Kroszkarmellóz-nátrium	50 g
Polivinil-pirrolidon K 25	70 g
Polioxi-etilezett hidrogénezett ricinusolaj	2 g

Felhasználás előtt a gyógyászatilag elfogadható segédanyagokat megszárítottuk oly módon, hogy a szárítási veszteség kevesebb legyen, mint az egyes gyógyászatilag elfogadható segédanyagok össztömegének 1,0 %-a, előnyösen kevesebb, mint 0,5 %-a.

Pellet-magokat állítottunk elő 1000 g-os tételben az alábbi eljárás szerint.

2 g polioxi-etilezett, hidrogénezett ricinusolajat (Cremophor® RH 40) szobahőmérsékleten feloldottunk 300 g abszolút etanolban. A kapott oldatot (302 g) egy fluidágyas granulátorban, szobahőmérsékleten ráporlasztottuk az előzőleg elkészített, 100 g, az 1. példában leírt módon előállított omeprazol C formát, 150 g

szárított, alacsony szubsztitúciós fokú hidroxi-propil-cellulózt (L-HPC LH-20), 150 g szárított mikrokristályos cellulózt, 478 g szárított mannitot, 50 g szárított kroszkarmellóz-nátriumot és 70 g szárított polivinil-pirrolidon K 25-t tartalmazó porkeverékre. A keletkező nedves masszát extrudáltuk és gömbölyű szemcsékké alakítottuk. A képződött pellet-magokat fluidágyban vagy szárítókamrában megszárítottuk 35 és 45 °C közötti bemenő hőmérséklet alkalmazása mellett oly módon, hogy a szárítási veszteség a pellet-magok össztömegének kevesebb, mint 0,5 %-át tegye ki. 1000 g pellet-magot kaptunk.

b) Intesztinoszolvens bevonattal ellátott pelletek

Pellet-magok	1000 g
Hipromellóz-ftalát	150 g
Dibutil-szebacát	15 g

Szobahőmérsékleten feloldottunk 150 g hipromellóz-ftalátot és 15 g dibutil-szebacátot 1754 g abszolút etanol és 438 g aceton elegyében. A kapott oldatot fluidágyas berendezésben a pellet-magokra porlasztottuk.

c) Kapszulázás

A fentiek szerint előállított intesztinoszolvens bevonatú pelleteket kapszulatöltő berendezésben zselatin vagy cellulóz kapszulákba töltöttük, ily módon 20 mg omeprazolt tartalmazó kapszulákat kaptunk.

Szabadalmi igénypontok

1. Omeprazol C forma, amelynek röntgen por-diffrakciós mintája lényegében az alábbi d-értékeket mutatja:

d-értékek (Å)	Relatív intenzitás
9,5-9,6	Nagyon erős
7,9-8,0	Erős
7,4-7,5	Gyenge
7,2	Nagyon erős
5,9-6,0	Közepes
5,6	Közepes
5,1-5,2	Nagyon erős
4,88-4,90	Gyenge
4,81-4,84	Gyenge
4,65-4,67	Közepes
4,57-4,60	Közepes
4,48-4,51	Erős
4,34-4,36	Közepes
4,16-4,19	Gyenge
3,94-3,97	Gyenge
3,72-3,73	Erős
3,58-3,59	Közepes
3,46-3,47	Erős
3,29-3,30	Közepes
3,23-3,25	Erős
3,19-3,20	Közepes
3,11-3,12	Gyenge
3,03-3,04	Gyenge

2. Az 1. igénypont szerinti omeprazol C forma, amely az alábbi egységcella paraméterekkel rendelkezik:

a=9,705-9,740 Å; b=10,335-10,375 Å; c=10,525-10,590 Å;

α=90,95-91,15 °; β=111,70-111,90 °; γ=116,25-116,50 °.

3. Omeprazol C forma, amely Fourier transzformációs infravörös spektroszkópiával meghatározott karakterisztikus elnyelési sávokat mutat 1204 cm^{-1}, 1076 cm^{-1}, 1024 cm^{-1}, 1014 cm^{-1} és 822 cm^{-1} hullámhosszon.

4. Eljárás az 1. vagy 3. igénypontban meghatározott omeprazol C forma előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) nyers omeprazolt feloldunk egy olyan oldószerben vagy oldószerkeverékben, amelyben az omeprazol szabadon oldódik és

b) az omeprazol C formát kicsapjuk egy olyan oldószerrel, amelyben az omeprazol rosszul oldódik, amely oldószer az aceton.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az omeprazol oldatához a fenti kicsapó oldószerben nem adunk savat.

6. A 4. igénypont szerinti eljárás omeprazol C forma előállítására, azzal jellemezve, hogy az omeprazol feloldását a 40 %-os vizes metil-amint; 40 %-os vizes metil-amin és diklór-metán, kloroform vagy aceton keverékét; 25 %-os ammónia és diklór-metán, kloroform vagy aceton keverékét; és trietil-amin és diklór-metán keverékét tartalmazó csoportból választott oldószerben vagy oldószerkeverékben valósítjuk meg.

7. A 4. igénypont szerinti eljárás omeprazol C forma előállítására, azzal jellemezve, hogy a nyers omeprazol feloldását 40 %-os vizes metil-amin és aceton

keverékében valósítjuk meg.

8. A 4. igénypont szerinti eljárás omeprazol C forma előállítására, azzal jellemezve, hogy a nyers omeprazol feloldását szobahőmérsékleten valósítjuk meg.

9. A 4. igénypont szerinti eljárás omeprazol C forma előállítására, azzal jellemezve, hogy az omeprazol C forma kevesebb, mint 200 µg/g acetont tartalmaz oldószermaradékként.

10. A 4. igénypont szerinti eljárás omeprazol C forma előállítására, azzal jellemezve, hogy az omeprazol C forma kevesebb, mint 100 µg/g acetont tartalmaz oldószermaradékként.

11. A 4. igénypont szerinti eljárás omeprazol C forma előállítására, azzal jellemezve, hogy az omeprazol C forma kicsapását szobahőmérsékleten valósítjuk meg.

12. A 4. igénypont szerinti eljárás omeprazol C forma előállítására, azzal jellemezve, hogy a kristályszuszpenziót szűrés előtt –10 °C és –20 °C közötti hőmérsékletre hűtjük.

13. Gyógyszerkészítmény, amely az 1. vagy 3. igénypontban meghatározott omeprazol C forma terápiásan hatékony mennyiségét tartalmazza valamely gyógyászatilag elfogadható segédanyaggal összekeverve.

14. Az 1. vagy 3. igénypontban meghatározott omeprazol C forma felhasználása gyomor-bélrendszeri betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

41675

15. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti omeprazol C forma felhasználása olyan gyógyszer előállítására, amely gyomor-bélrendszeri betegségek kezelésében hatékony azáltal, hogy hatóanyagként az omeprazol C forma terápiásan hatékony mennyiségét és egy gyógyászatilag elfogadható segédanyagot tartalmazó gyógyszerkészítményt adunk be a gyomor-bélrendszeri betegségben szenvedő betegnek.

A meghatalmazott:

GÖDÖLLE, KÉKES, MESZÁROS & SZABÓ
Szabadalmi és Védjegyiroda
1024 Budapest, Kelenhegyi u. 18/b
Prof. Dr. Madhyika Dalay
szabadalmi ügyvivő

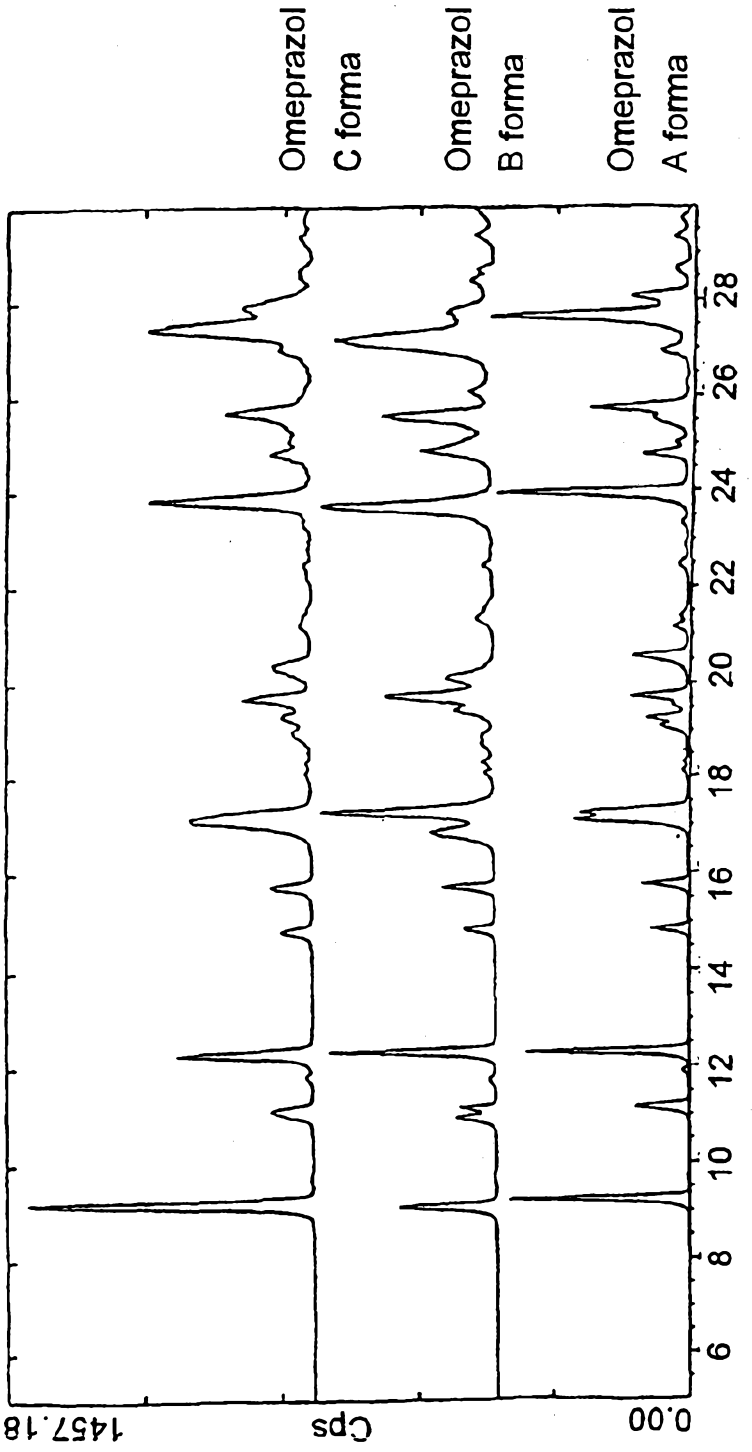
X oldal rajzon

2003. 12. 17. PK

P03 03928

A2

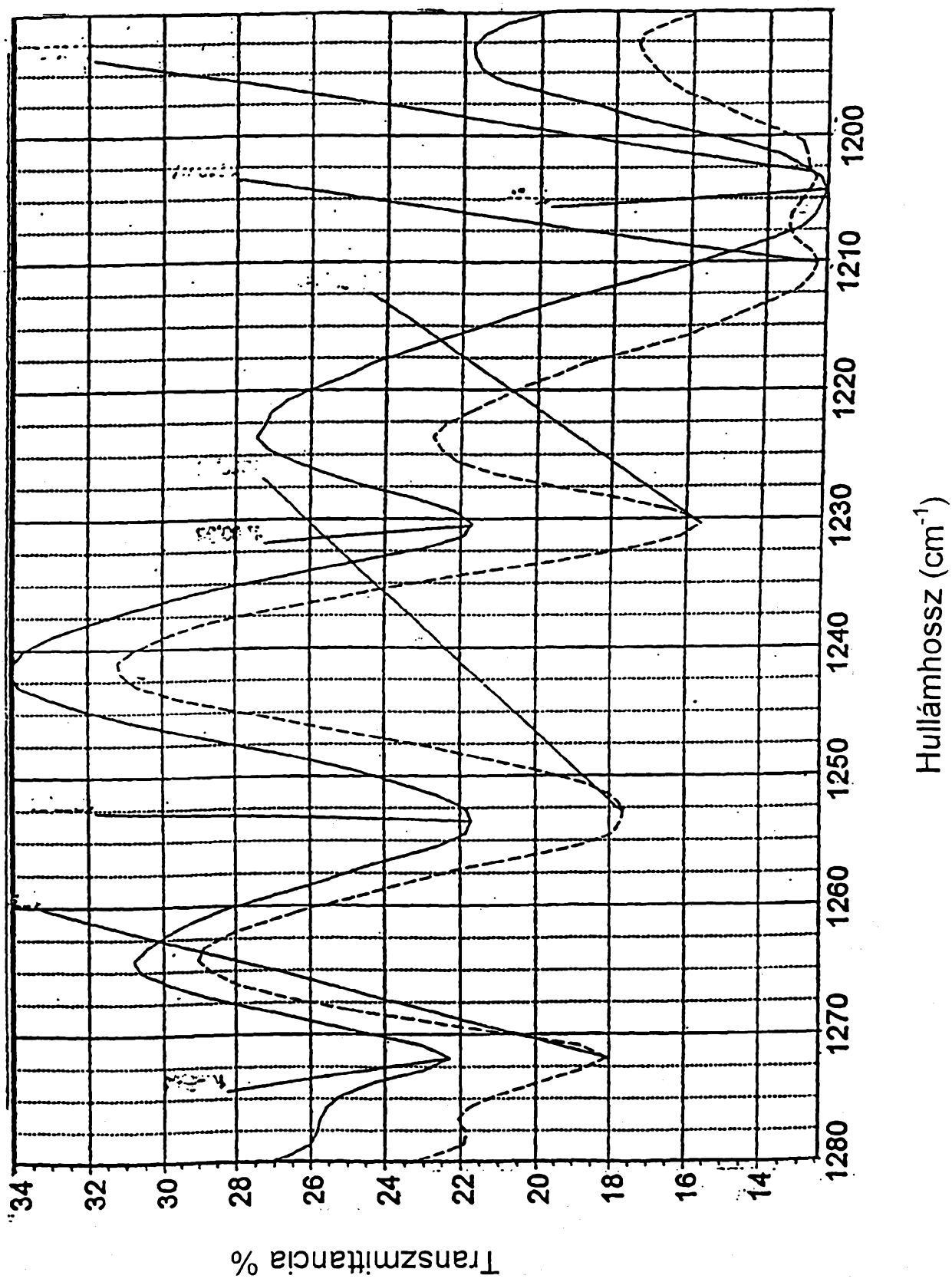
KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY



1. ábra

P03 03928

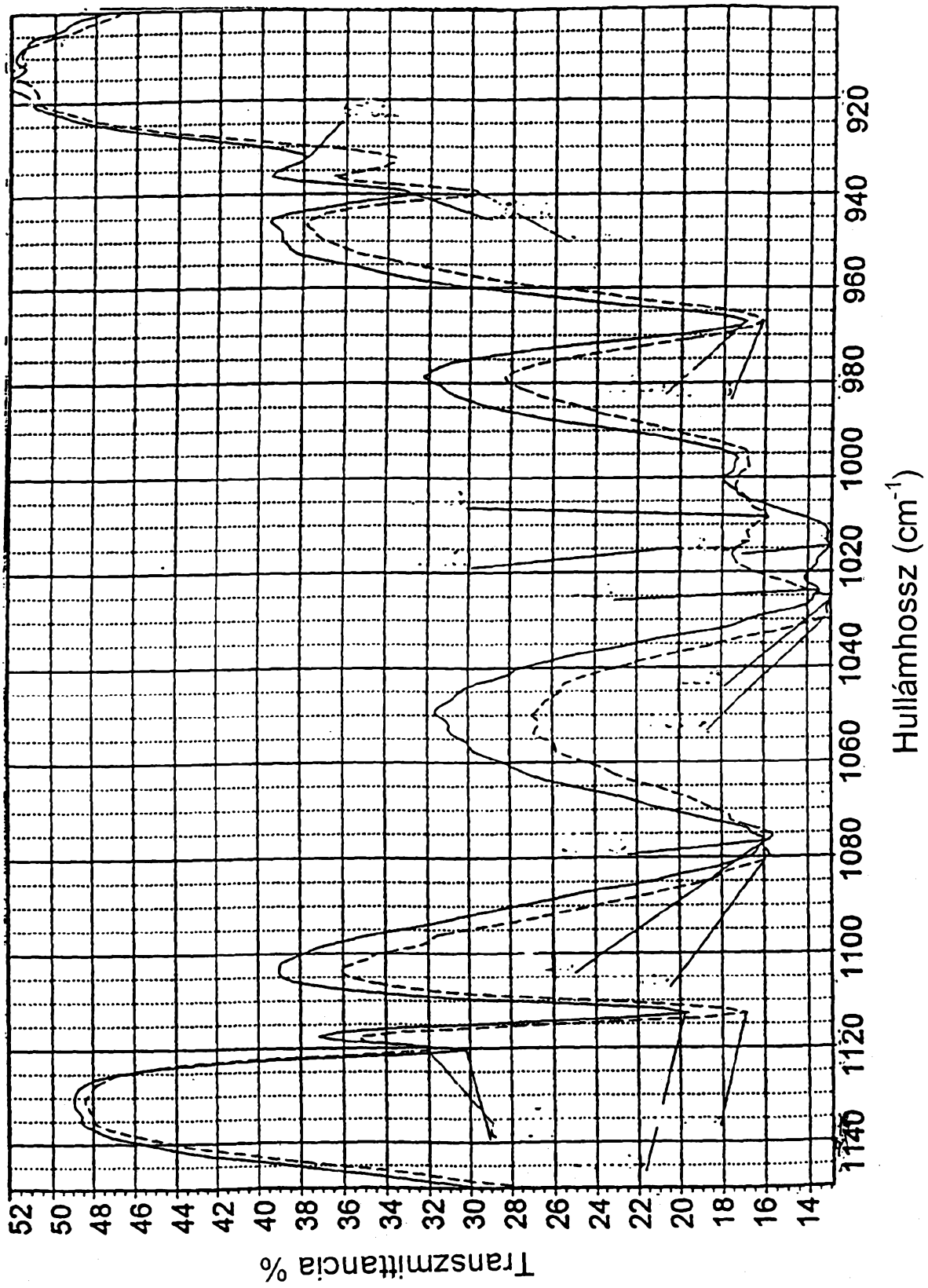
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



2. ábra

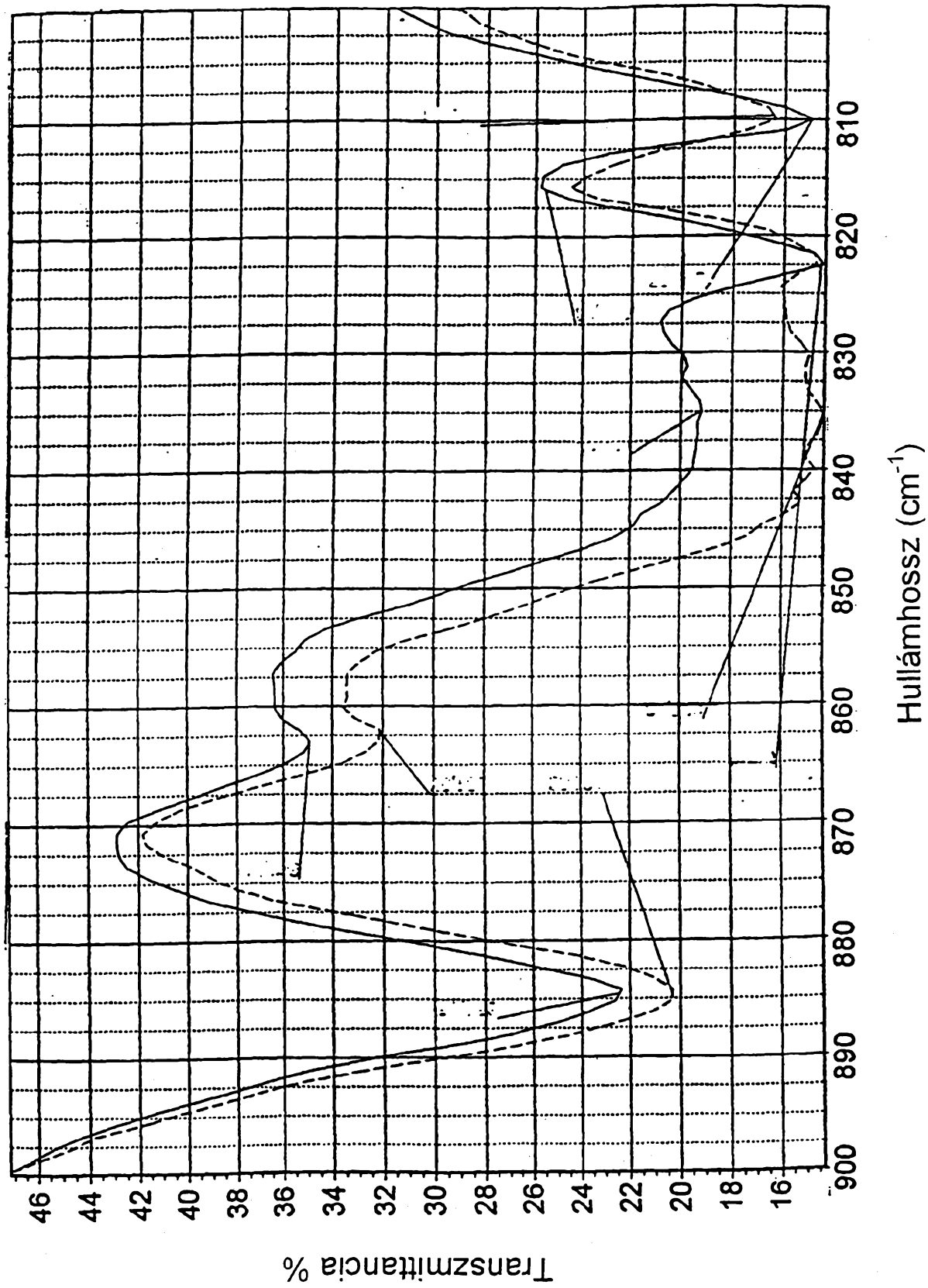
P 03 03928

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



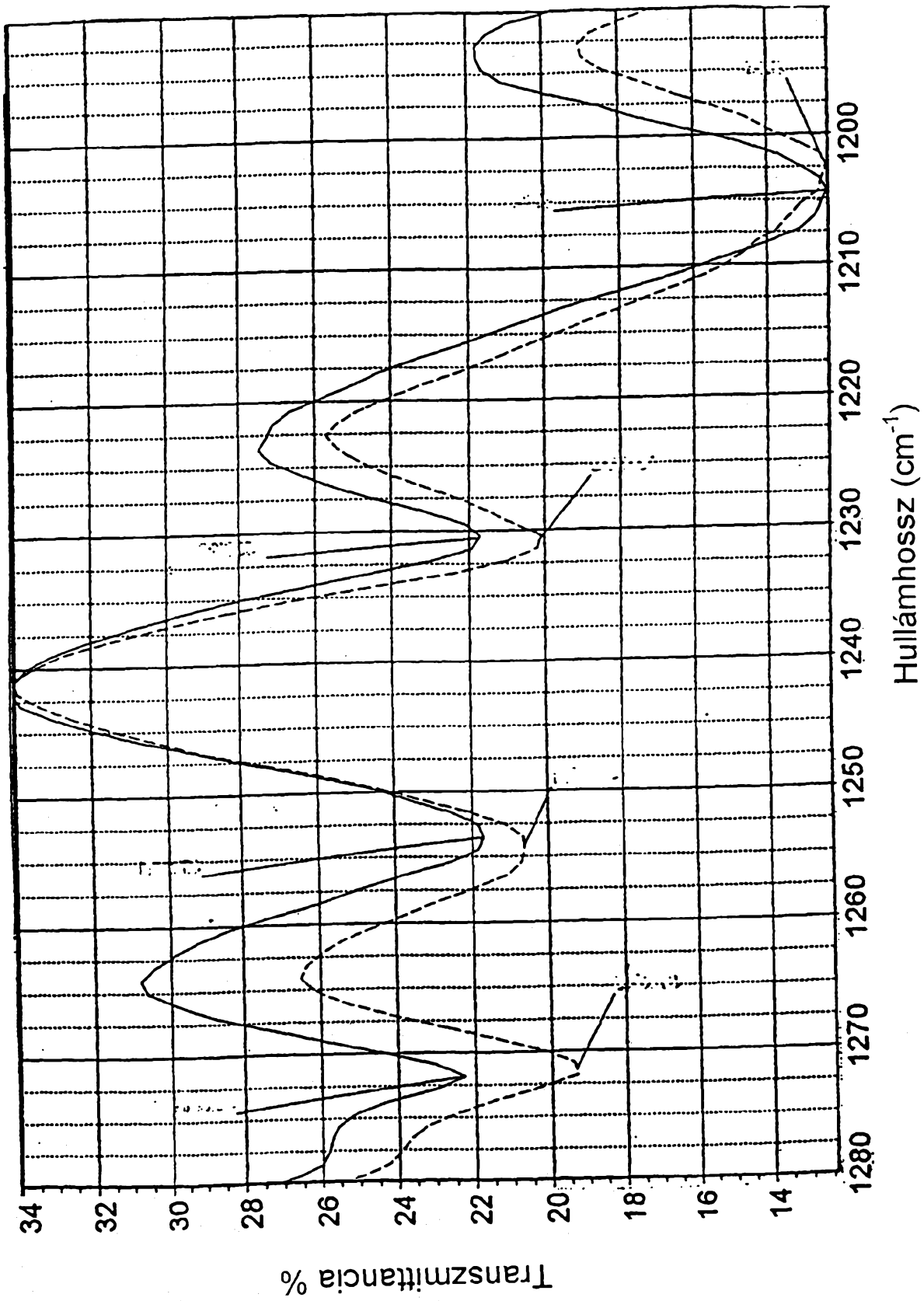
3. ábra

KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY

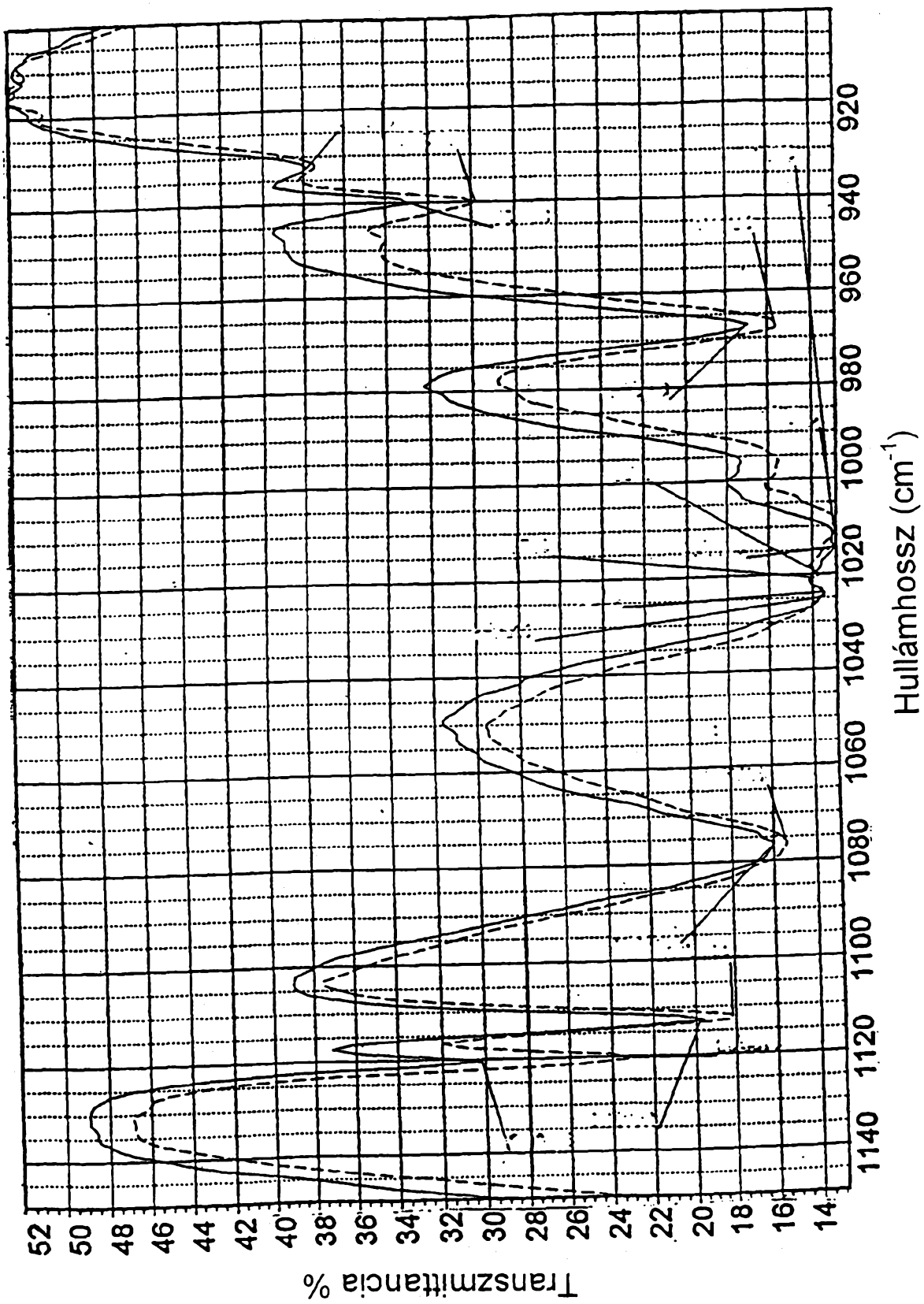


4. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

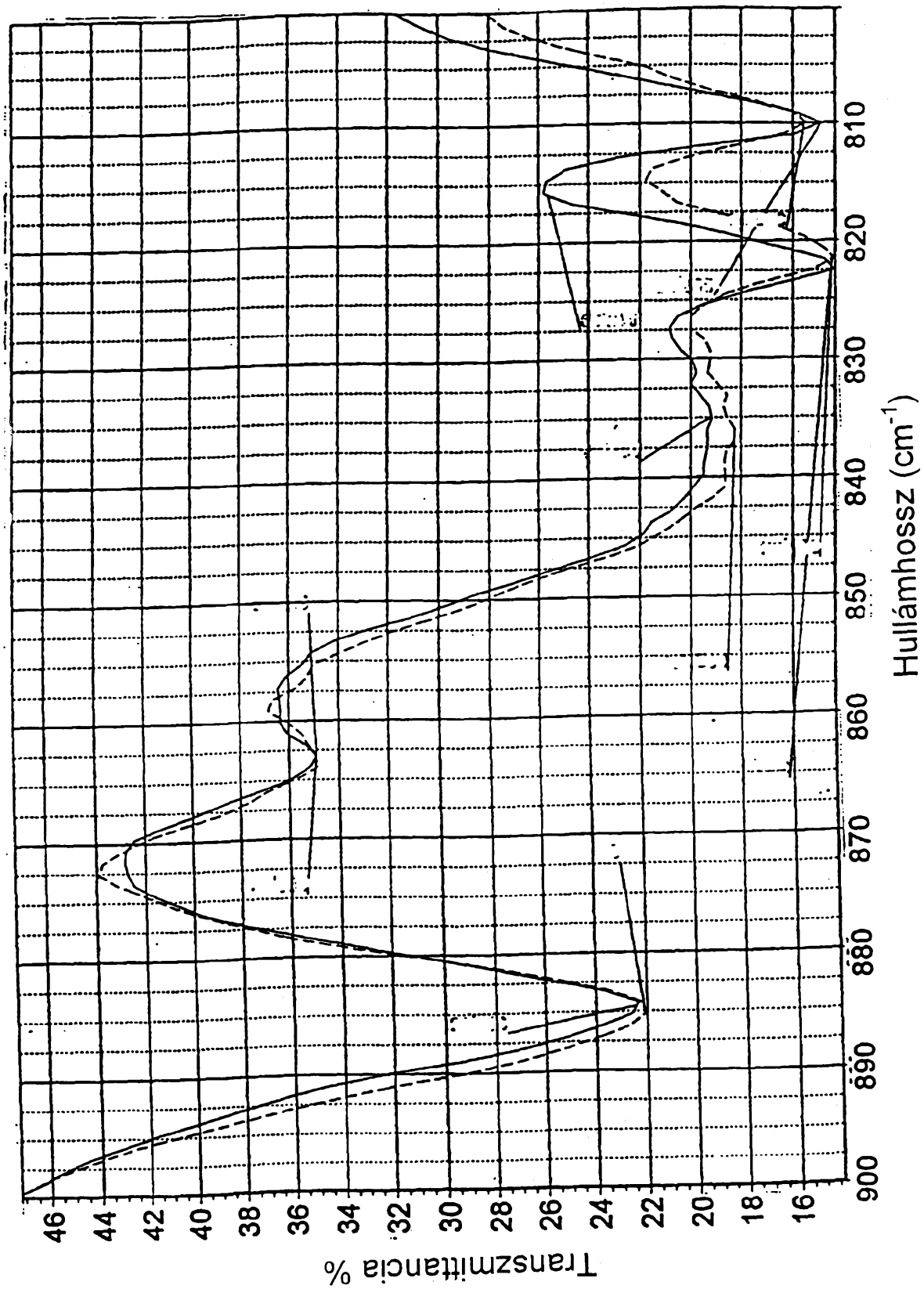


5. ábra


Transzmittancia %
52
50
48
46
44
42
40
38
36
34
32
30
28
26
24
22
20
18
16
14
Hullámhossz (cm-1)
920
940
960
980
1000
1020
1040
1060
1080
1100
1120
1140

6. ábra

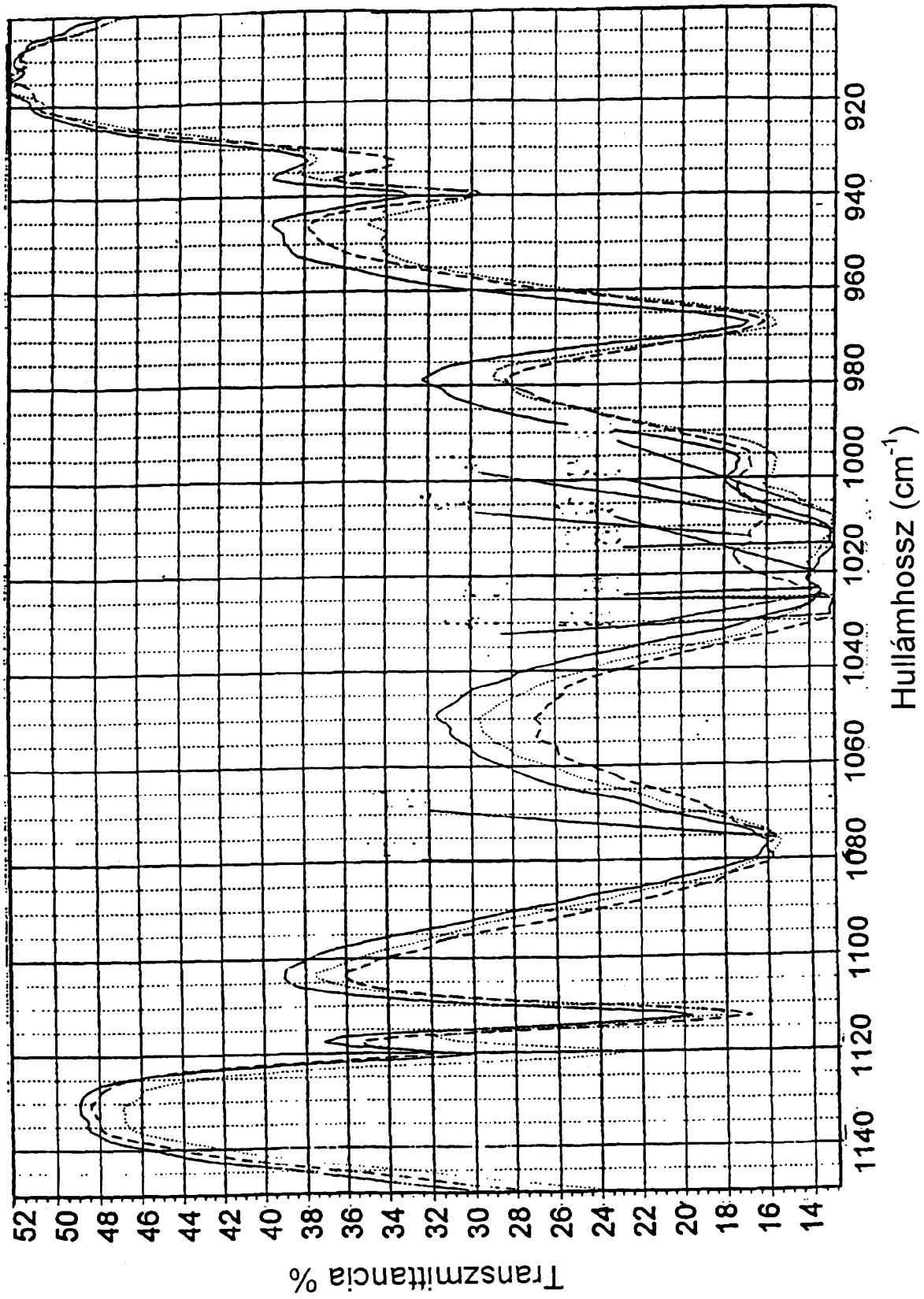
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



7. ábra

P03 03028

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



8. ábra