



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 20 774 T2 2004.02.05**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 946 547 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 697 20 774.9

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/SE97/02125

(96) Europäisches Aktenzeichen: 97 951 367.8

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 98/028294

(86) PCT-Anmeldetag: 16.12.1997

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 02.07.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 06.10.1999

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 09.04.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 05.02.2004

(51) Int Cl.⁷: **C07D 401/12**

A61K 31/44

(30) Unionspriorität:

9604793 20.12.1996 SE

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(72) Erfinder:

BOHLIN, Martin, S-121 45 Johanneshov, SE;
HORVATH, Karol, S-152 56 Södertälje, SE; Von
UNGE, Sverker, S-430 33 Fjäras, SE

(54) Bezeichnung: **S-OMEPRAZOL IN FESTFORM**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine neutrale Form des S-Enantiomers von Omeprazol, bei dem es sich um S-5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol handelt, in einer neuen physikalischen Form, insbesondere in einem festen Zustand, der kristallin ist, Verfahren zur Herstellung einer derartigen Form des S-Enantiomers von Omeprazol und diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

[0002] Die Verbindung 5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol mit dem Freinamen Omeprazol und therapeutisch unbedenkliche Salze davon werden in der EP 5129 beschrieben. Die einzelnen alkalischen Salze von Omeprazol werden in der EP 124 495 beschrieben. Omeprazol wirkt als Magensäuresekretionshemmer und eignet sich zur Verwendung als Antiulkusmittel. In allgemeinerem Sinne kann Omeprazol zur Prävention und Behandlung von mit Magensäure in Zusammenhang stehenden Krankheiten bei Säugetieren und insbesondere beim Menschen verwendet werden.

[0003] Omeprazol ist ein Sulfoxid und eine chirale Verbindung, in der das Schwefelatom das stereogene Zentrum darstellt. Somit handelt es sich bei Omeprazol um ein racemisches Gemisch seiner beiden Einzelenantiomere, des R-Omeprazols und S-Omeprazols. Die absoluten Konfigurationen der Enantiomere von Omeprazol wurden durch eine Röntgenstudie eines N-alkylierten Derivats des (+)-Enantiomers in Neutralform bestimmt. Dabei wurde gefunden, daß das (+)-Enantiomer der Neutralform R-Konfiguration und das (-)-Enantiomer der Neutralform S-Konfiguration aufweist. Die Bedingungen für die Messung der optischen Drehung jedes dieser Enantiomere werden in der WO 94/27988 beschrieben.

[0004] In der WO 92/08716 wird in Beispiel 6 R-Omeprazol in Neutralform als amorpher Feststoff beschrieben. In der WO 94/27988 werden verschiedene Salze der Einzelenantiomere von Omeprazol beschrieben. In der letztgenannten Druckschrift wird die Herstellung der Neutralform des S-Enantiomers von Omeprazol beschrieben, beispielsweise in Beispiel 10. Sie wurde jedoch in Form eines Sirups oder Öls erhalten, das für die pharmazeutische Verwendung ungeeignet ist, da die Handhabung eines Öls und die Einarbeitung eines Öls in feste pharmazeutische Zusammensetzungen, insbesondere auf reproduzierbare Art und Weise, schwierig ist.

Beschreibung der Erfindung

[0005] Gegenstand der Erfindung ist S-Omeprazol in neutraler Form, d. h. nicht in Form eines Salzes, dadurch gekennzeichnet, daß das S-Omeprazol in festem kristallinem Zustand vorliegt.

[0006] Erfindungsgemäßes neutrales S-Omeprazol ist vorteilhaft, da es stabiler und leichter handhabbar und zu lagern ist. Es ist außerdem leichter zu charakterisieren, da es in einem besser definierten Zustand vorliegt, leichter zu reinigen und leichter auf reproduzierbare Art und Weise zu synthetisieren ist.

[0007] Erfindungsgemäßes S-Omeprazol liegt in einem weitgehend kristallinen festen Zustand vor. Besonders bevorzugt liegt es entweder in Form A, bei der es sich um eine kristalline Form handelt, oder in Form B, bei der es sich um eine weniger kristalline Form handelt, vor.

Nähere Beschreibung der Zeichnungen

[0008] **Fig. 1** zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm von neutralem S-Omeprazol in Form A.

[0009] **Fig. 2** zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm von neutralem S-Omeprazol in Form B.

Nähere Beschreibung der Erfindung

[0010] Die Formen A und B von S-Omeprazol in neutraler Form sind durch Röntgenpulverdiffraktogramme mit den in Tabelle 1 aufgeführten 20-Grad-Winkel, d-Werten und relativen Intensitäten gekennzeichnet.

Tabelle 1

Form A			Form B		
Winkel °2θ	d-Wert a ¹ (Å)	Relative Intensität	Winkel °2θ	d-Wert a ¹ (Å)	Relative Intensität
5,78	15,29	Sehr stark	5,65	15,64	Stark
9,50	9,30	Schwach	9,57	9,23	Mittel
9,99	8,85	Schwach	13,75	6,44	Mittel
11,54	7,66	Schwach	15,75	5,62	Mittel
12,54	7,05	Schwach	16,47	5,38	Mittel
16,27	5,44	Stark	19,36	4,58	Schwach
17,09	5,19	Stark	21,94	4,05	Schwach
18,18	4,88	Schwach	24,69	3,60	Schwach
18,95	4,68	Stark	25,28	3,52	Schwach
20,90	4,25	Mittel	27,33	3,26	Schwach
21,57	4,12	Mittel	29,75	3,00	Sehr schwach
22,29	3,99	Mittel			
23,17	3,84	Schwach			
25,22	3,53	Sehr schwach			
25,90	3,44	Schwach			
26,45	3,37	Schwach			
27,70	3,22	Sehr schwach			
29,66	3,01	Sehr schwach			

[0011] Insbesondere ist neutrales S-Omeprazol in Form A durch das in **Fig. 1** angegebene Röntgenpulverdiffraktogramm und neutrales S-Omeprazol in Form B durch das in **Fig. 2** angegebene Röntgenpulverdiffraktogramm gekennzeichnet. Die Röntgenpulverdiffraktogramme darin wurden in Bragg-Bretano-Geometrie erhalten. Da die Form B weniger kristallin ist und in ihrem Pulverdiffraktogramm auch Peaks aufweist, die mit Peaks im Diffraktogramm der Form A in Relation stehen, ist nicht klar, daß es sich dabei um eine andere Kristallform handelt.

[0012] Die Röntgenbeugungsanalyse wurde nach Standardverfahren durchgeführt, die z. B. in Kitaigorodsky, A. I. (1973), Molecular Crystals and Molecules, Academic Press, New York; Bunn, C. W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; oder Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures, John Wiley and Sons, New York, zu finden sind.

[0013] Der Begriff S-Omeprazol bezieht sich darauf, daß es weitgehend frei vom R-Enantiomer ist, vorzugsweise mit einem Enantiomerenüberschuß von 90% und besonders bevorzugt 95% e.e.

[0014] Gegenstand der Erfindung sind ferner Verfahren zur Herstellung von neutralem S-Omeprazol in einem festen kristallinen Zustand, bei denen

- (a) eine Lösung von neutralem S-Omeprazol in einem oder mehreren organischen Lösungsmitteln zu einer hochkonzentrierten Lösung eingedampft wird und die hochkonzentrierte Lösung mit einem weiteren Lösungsmittel versetzt wird und weiter eingedampft wird, bis sich festes amorphes neutrales S-Omeprazol bildet, und gemäß Schritt (b) weiter verarbeitet wird;
- (b) aus einer Lösung von S-Omeprazol in einem oder mehreren organischen Lösungsmitteln und gegebenenfalls Wasser kristallisiert wird oder
- (c) aus einer Lösung eines alkalischen Salzes von S-Omeprazol in Wasser und gegebenenfalls einem oder mehreren organischen Lösungsmitteln mit einer geeigneten Säure ausgefällt wird.

[0015] Das Verfahren (a) kann durch die folgenden Aspekte weiter definiert werden. Die bei Verfahren (a) gebildete hochkonzentrierte Lösung sollte nicht so konzentriert sein, daß die Durchführung der zweiten Hälfte des

Verfahrens unmöglich ist. Nach dem weiteren Eindampfen können gegebenenfalls zusätzliche Mengen eines weiteren Lösungsmittels, d. h. eines zweiten Lösungsmittels, zugegeben werden, und das restliche Lösungsmittel wird verdampft, bis kein Lösungsmittel mehr entfernt werden kann. Bei diesem weiteren Lösungsmittel handelt es sich vorzugsweise um ein Lösungsmittel, in dem neutrales S-Omeprazol löslich, aber nicht sehr gut löslich ist, und besonders bevorzugt um ein Antilösungsmittel. Das wiederholte Eindampfen hilft bei der Entfernung des gesamten ursprünglichen Lösungsmittels, das ansonsten die Bildung einer festen Substanz verhindern würde. Der anfallende amorphe Niederschlag kann gegebenenfalls weiter getrocknet werden, beispielsweise unter verminderter Druck.

[0016] Im einzelnen kann man im Verfahren (a) ein wasserlösliches Salz von S-Omeprazol, vorzugsweise ein Alkalimetallsalz (z. B. das Kaliumsalz oder vorzugsweise das Natriumsalz) in Wasser lösen und neutrales S-Omeprazol in ein nicht wassermischbares Lösungsmittel oder ein nicht wassermischbares Lösungsmittelgemisch (z. B. Methylenechlorid oder Toluol, vorzugsweise Methylenchlorid) extrahieren, indem man den pH-Wert der Wasserphase mit einer wasserlöslichen Säure (z. B. wäßrigem HCl oder wäßriger Essigsäure, vorzugsweise verdünnter Essigsäure) herabsetzt, z. B. von etwa 11, vorzugsweise auf einen pH-Wert von 7 bis 10 (z. B. auf einen pH-Wert von 7 bis 8). Man kann die neutrale Form von S-Omeprazol enthaltende organische Phase von der Wasserphase abtrennen und Lösungsmittel abdampfen, bis sich eine hochkonzentrierte Lösung bildet, wobei vorzugsweise 1–2 ml Lösungsmittel/g S-Omeprazol zurückbleiben. Ein erster Teil eines weiteren Lösungsmittels, z. B. Isooctan oder n-Heptan, wird in einer Menge von beispielsweise 5–10 ml/g S-Omeprazol zugegeben. Aus der erhaltenen Mischung wird weiteres Lösungsmittel abgedampft, bis sich festes amorphes neutrales S-Omeprazol bildet. Man kann weitere Mengen eines weiteren Lösungsmittels, z. B. 5–10 ml/g S-Omeprazol, zugeben und erneut eindampfen, bis kein Lösungsmittel mehr entfernt werden kann. Das erhaltene feste amorphe neutrale S-Omeprazol kann gegebenenfalls weiter getrocknet werden, beispielsweise unter verminderter Druck.

[0017] Das Verfahren (b) kann durch die folgenden Aspekte weiter definiert werden. Die im erfindungsgemäßen Verfahren (b) verwendete Lösung von neutralem S-Omeprazol kann entweder (i) durch Lösen von bereits isoliertem neutralem S-Omeprazol, beispielsweise aus Verfahren (a) gebildet werden, oder (ii) es kann sich dabei um das Ergebnis eines vorhergehenden Schritts handeln, bei dem durch eine chemische Reaktion S-Omeprazol gebildet wird, oder (iii) es kann sich um eine durch Extraktion gebildete Lösung handeln.

[0018] Zur Induktion der Kristallisation in Schritt (b) kann man die Löslichkeit von S-Omeprazol herabsetzen, z. B. durch Abkühlen der Mischung, durch Eindampfen eines Teils der Lösungsmittel oder durch Mischen mit, z. B. Zugabe von, etwas Fällungslösungsmittel oder Antilösungsmittel. Die Kristallisation kann spontan einsetzen, jedoch setzt man vorzugsweise Keime der gewünschten Form von neutralem S-Omeprazol zu. Ganz besonders bevorzugt gibt man Keime der Form A von S-Omeprazol zu.

[0019] Geeignete Lösungsmittel, in denen neutrales S-Omeprazol löslich, aber nicht sehr gut löslich ist und die zur Herstellung von Lösungen zur Verwendung im Verfahren (b) durch Lösen von neutralem S-Omeprazol vorzugsweise verwendet werden, sind beispielsweise Essigsäureethylester, Isobutanol, Isopropanol, Methyli-sobutylketon, Aceton und Acetonitril. Vorzugsweise handelt es sich bei dem Lösungsmittel um Essigsäureethylester oder Acetonitril und ganz besonders bevorzugt um Essigsäureethylester. Die bevorzugte Menge an organischem Lösungsmittel liegt bei 4–10 ml/g S-Omeprazol.

[0020] Geeignete organische Lösungsmittel, in denen neutrales S-Omeprazol sehr gut löslich ist und die zur Verwendung geeignet sind, wenn die Lösung in Verfahren (b) eine Reaktionslösung ist oder durch Extraktion erhalten wird, sind beispielsweise Methylenchlorid und Toluol. Da neutrales S-Omeprazol in diesen Lösungsmitteln sehr gut löslich ist, kann zur Induktion der Kristallisation die Verwendung eines Antilösungsmittels erforderlich sein.

[0021] Ein geeignetes Antilösungsmittel ist beispielsweise Isooctan, Acetonitril oder Essigsäureethylester; vorzugsweise handelt es sich dabei um Essigsäureethylester oder Isooctan. Vorzugsweise wird die Kristallisation durch Zugabe von Impfkristallen, insbesondere Kristallen der Form A, induziert.

[0022] Das Verfahren (c) kann wie nachstehend beschrieben weiter definiert werden. Vorzugsweise geht man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren (c) so vor, daß man ein wasserlösliches Salz von S-Omeprazol in Wasser oder einem Gemisch aus Wasser und einem organischen Lösungsmittel löst und Kristallisation induziert, indem man eine Lösung einer Säure so zugibt, daß der pH-Wert der letztlich erhaltenen Lösung noch so hoch ist, daß das Produkt nicht in wesentlichem Maße abgebaut wird. Bei dem bzw. den organischen Lösungsmitteln handelt es sich vorzugsweise um ein bzw. mehrere wassermischbare Lösungsmittel, wie beispielsweise Aceton, Acetonitril oder einen Niederalkylalkohol. Bei der Säure kann es sich beispielsweise um HCl oder Essigsäure und vorzugsweise um wäßrige Essigsäure handeln. Der pH-Wert der letztendlich erhaltenen Lösung kann beispielsweise 7 bis 10 und vorzugsweise 7 bis 8 betragen.

[0023] Bei dem Ausgangsmaterial für das erfindungsgemäße Verfahren (c) handelt es sich vorzugsweise um ein wasserlösliches Salz von S-Omeprazol, beispielsweise ein Alkalimetallsalz, insbesondere ein Natriumsalz. Der resultierende Niederschlag von neutralem S-Omeprazol liegt im allgemeinen in teilkristallinem festem Zustand und insbesondere in Form B vor.

[0024] Das Abdampfen von Lösungsmitteln erfolgt vorzugsweise im Vakuum, beispielsweise bei einem Druck von 10 bis 20 mbar. Bei der Kristallisation wird vorzugsweise gemischt, z. B. bewegt. Die Kristallisation sollte so lange fortgeführt werden, bis eine möglichst vollständige Kristallisation gewährleistet ist, z. B. 1–15 Stunden.

[0025] Bei Kristallisation von neutralem S-Omeprazol, wie in den Verfahren (b) und (c), kann man die Kristalle aus der Lösung abtrennen, z. B. durch Filtration oder Zentrifugation, und danach mit einer Waschflüssigkeit, vorzugsweise einem Lösungsmittelgemisch, in dem die jeweilige Form von neutralem S-Omeprazol sehr schlecht löslich ist, beispielsweise einem Antilösungsmittel, waschen. Das bevorzugte Gewichtsverhälts von Waschflüssigkeit zu Produkt beträgt 1 : 1 bis 5 : 1. Die abgetrennten Kristalle von neutralem S-Omeprazol werden vorzugsweise unter Bedingungen getrocknet, unter denen das Produkt nicht abgebaut wird, z. B. bei +30 bis +40°C, vorzugsweise unter verminderter Druck, z. B. 10 bis 20 mbar, über einen Zeitraum von z. B. 10 bis 48 Stunden.

[0026] Erfindungsgemäßes neutrales (S)-Omeprazol wirkt als Magensäuresekretionshemmer und eignet sich zur Verwendung als Antiulkusmittel. In allgemeinerem Sinne kann es zur Behandlung von mit Magensäure in Zusammenhang stehenden Krankheiten bei Säugetieren und insbesondere beim Menschen einschließlich von z. B. Refluxösophagitis, Gastritis, Duodenitis, Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür verwendet werden. Es eignet sich ferner zur Behandlung anderer gastrointestinaler Erkrankungen, bei denen eine magensäuresekretionshemmende Wirkung erwünscht ist, z. B. bei Patienten unter NSAID-Therapie, bei Patienten mit Dyspepsie ohne einhergehende Geschwüre (Non Ulcer Dyspepsia), bei Patienten mit symptomatischem gastroösophagealem Reflux und bei Patienten mit Gastrinomen. Erfindungsgemäßes neutrales S-Omeprazol kann auch bei Intensivpatienten, bei Patienten mit akuten Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt, prä- und postoperativ zur Verhinderung von Magensäureaspiration und zur Prävention und Behandlung von Stressulkusbildung verwendet werden. Neutrales (S)-Omeprazol eignet sich auch zur Behandlung von Psoriasis sowie zur Behandlung von Helicobacter-Infektionen und damit in Zusammenhang stehenden Krankheiten.

[0027] Zur Versorgung des Patienten mit einer wirksamen Dosis von erfindungsgemäßem neutralem S-Omeprazol kommt jeder beliebige geeignete Verabreichungsweg in Betracht. So kann man beispielsweise perorale oder parenterale Formulierungen und dergleichen einsetzen. Beispiele für Dosisformen sind Kapseln, Tabletten, Dispersionen, Suspensionen und dergleichen.

[0028] Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend als Wirkstoff erfindungsgemäßes neutrales S-Omeprazol zusammen mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger, Verdünnungsmittel oder Hilfsstoff und gegebenenfalls anderen therapeutisch wirksamen Bestandteilen. Zusammensetzungen, die andere therapeutisch wirksame Bestandteile enthalten, sind insbesondere bei der Behandlung von Helicobacter-Infektionen von Interesse. Gegenstand der Erfindung sind ferner die Verwendung von erfindungsgemäßem neutralem S-Omeprazol bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung einer mit Magensäure in Zusammenhang stehenden Erkrankung.

[0029] Zu den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen gehören Zusammensetzungen für die perorale oder parenterale Verabreichung. Ganz besonders bevorzugt ist der orale Verabreichungsweg. Die Zusammensetzungen können zweckmäßigerverweise in Einzeldosisform dargeboten und nach in der Pharmazie bekannten Verfahren hergestellt werden, wie z. B. Tabletten, Kapseln und Multiple-Unit-Tabletten.

[0030] Der am besten geeignete Verabreichungsweg sowie die Größe einer therapeutischen Dosis von erfindungsgemäßem neutralem S-Omeprazol hängen in jedem gegebenen Fall von der Art und Schwere der zu behandelnden Krankheit ab. Dosierung und Dosierungshäufigkeit können auch dem Alter, dem Körpergewicht und der Reaktion des einzelnen Patienten entsprechend variieren. Für Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom werden möglicherweise spezielle Anforderungen benötigt, wie z. B. die Notwendigkeit höherer Dosierungen als bei einem Durchschnittspatienten. Bei Kindern und Patienten mit Leberkrankheiten sind etwas unter dem Durchschnitt liegende Dosierungen im allgemeinen vorteilhaft. Daher kann es bei einigen Erkrankungen notwendig sein, außerhalb der nachfolgend angegebenen Bereiche liegende Dosierungen zu verwenden. Derartige höhere und niedrigere Dosierungen liegen im Schutzbereich der vorliegenden Erfindung.

[0031] Eine geeignete orale Dosisform kann im allgemeinen einen Dosisbereich von 10 mg bis 80 mg Gesamttdagesdosis, die in einer einzigen Dosis oder gleichen Teildosen verabreicht wird, abdecken. Ein bevorzugter Dosisbereich liegt bei 20 mg bis 60 mg und besonders bevorzugt bei 20 bis 40 mg Gesamttdagesdosis.

[0032] Neutrales erfindungsgemäßes S-Omeprazol kann nach herkömmlichen Methoden als Wirkkomponente in inniger Abmischung mit einem pharmazeutischen Träger vereinigt werden, wie die in WO 96/01623 und EP 247 983 beschriebenen oralen Formulierungen, worauf hiermit in vollem Umfang ausdrücklich Bezug genommen wird.

[0033] Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele näher erläutert, die jedoch die Erfindung in keiner Weise einschränken sollen. Am besten wird die Erfindung gemäß einem der Beispiele, die zu Form A von S-Omeprazol führen, durchgeführt.

Beispiel 1

[0034] Natriumsalz von S-Omeprazol (8 g) wurde bei Raumtemperatur in Wasser (80 ml) gelöst. Nach Zugabe von Methylenechlorid (80 ml) wurde das Produkt durch Zugabe von verdünnter (4,8 ml, 25 Vol.-%) Essigsäure in die organische Phase extrahiert. Die Mischung wurde 5 Minuten gerührt, wonach die beiden Phasen separieren gelassen wurden. Die organische Phase wurde abgetrennt und in einen Rundkolben eingetragen. Das Methylenchlorid wurde unter Vakuum abgedampft, bis sich eine hochkonzentrierte Lösung mit ungefähr 1 ml Methylenchlorid pro 1 g Omeprazol bildete. Nach Zugabe von Isooctan (40 ml) wurde das Lösungsmittel erneut abgedampft, bis sich eine fast trockene amorphe Substanz bildete. Nach Zusatz einer weiteren Menge Isooctan (20 ml) wurde die Aufschämmung durch Eindampfen aufkonzentriert. Das feste Material wurde über Nacht in einem Ofen bei 30°C unter verminderter Druck getrocknet, was 6,5 g festes amorphes neutrales S-Omeprazol ergab.

[0035] Die Beispiele 2 bis 7 einschließlich illustrieren die Herstellung der Form A von neutralem S-Omeprazol durch Umkristallisation der in Beispiel 1 hergestellten amorphen Substanz.

Beispiel 2

[0036] Amorphes neutrales S-Omeprazol (0,5 g) wurde in Essigsäureethylester (2 g) gelöst. Die Lösung wurde über Nacht in den Kühlschrank (-20°C) gestellt. Es bildeten sich spontan Kristalle. Die erhaltene Kristallaufschämmung wurde zum Beimpfen in einigen der folgenden Beispiele verwendet.

Beispiel 3

[0037] Amorphes neutrales S-Omeprazol (2,0 g) wurde bei Raumtemperatur in Essigsäureethylester (20 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit den in Beispiel 2 erhaltenen Kristallen beimpft und über Nacht kristallisiert gelassen. Die erhaltenen Kristalle wurden mit Essigsäureethylester (2 × 2 ml) gewaschen und an der Luft bei +20°C getrocknet, was 1,3 g Form A von neutralem S-Omeprazol ergab.

Beispiel 4

[0038] Amorphes neutrales S-Omeprazol (0,5 g) wurde in 2 ml Methylenchlorid gelöst und mit 4 ml Isooctan versetzt. Die Lösung wurde mit einer kleinen Menge von Form A von neutralem S-Omeprazol beimpft. Nach 4 Tagen bildeten sich Kristalle. Die Substanz wurde abfiltriert und mit Isooctan (1 ml) gewaschen und bei Raumtemperatur getrocknet.

Beispiel 5

[0039] Amorphes neutrales S-Omeprazol (5,0 g) wurde bei Raumtemperatur in Essigsäureethylester (40 ml) gelöst und mit einer kleinen Menge Wasser (0,5 ml) versetzt. Die Lösung wurde mit kristalliner Form A von neutralem S-Omeprazol beimpft und auf 0°C abgekühlt. Die Lösung wurde über Nacht bei 0°C kristallisiert gelassen. Die angefallenen Kristalle wurden abfiltriert, mit Essigsäureethylester (3 × 5 ml) gewaschen und unter verminderter Druck bei +40°C getrocknet, was 3,4 g Form A von neutralem S-Omeprazol ergab.

Beispiel 6

[0040] Amorphes neutrales S-Omeprazol (3 g) wurde bei Raumtemperatur in Toluol (9 ml) gelöst und mit Essigsäureethylester (20 ml) versetzt. Die Lösung wurde mit Form A von neutralem S-Omeprazol beimpft und etwa eine halbe Stunde bei Raumtemperatur kristallisiert gelassen. Nach Zugabe von weiterem Essigsäureethylester (9 ml) wurde die Lösung über Nacht kristallisiert gelassen. Dann wurde die Aufschämmung auf 0°C abgekühlt und 20 Stunden kristallisiert gelassen. Die Kristalle wurden abfiltriert, mit Isooctan (2 × 5 ml) gewaschen und unter verminderter Druck bei +40°C getrocknet, was 2,0 g Form A von neutralem S-Omeprazol ergab.

Beispiel 7

[0041] Herstellung von Form A von neutralem S-Omeprazol aus einer Extraktionslösung in Methylenchlorid Natriumsalz von S-Omeprazol (20 g) wurde bei Raumtemperatur in Wasser (200 ml) gelöst. Nach Zugabe von Methylenchlorid (200 ml) wurde die zweiphasige Mischung gerührt und mit wässriger Essigsäure (25 Vol.-%, 12,5 ml) versetzt. Nach 15 Minuten Rühren wurden die Phasen separiert gelassen. Die Methylenchloridlösung wurde in einen Rundkolben eingetragen, wonach Lösungsmittel abgezogen wurde, bis die Verdünnung

4 ml Methylenechlorid pro Gramm S-Omeprazol betrug. 18,9 g dieser Lösung mit 3 g S-Omeprazol wurden in einen Rundkolben eingetragen. Nach Zusatz von Acetonitril (50 ml) wurde die Lösung mit Form A von neutralem S-Omeprazol beimpft und über Nacht stehen gelassen. Dann wurde das Methylenchlorid abgedampft, bis 22,5 ml Lösungsmittel verblieben. Dann wurde die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur kristallisiert gelassen. Nach Zugabe von 15 ml Essigsäureethylester wurde die erhaltene Mischung filtriert. Die Kristalle wurden mit Essigsäureethylester (3 × 3 ml) gewaschen und unter verminderter Druck bei +40°C getrocknet, was 1,0 g Form A von neutralem S-Omeprazol ergab.

Beispiel 8

[0042] Herstellung von Form A von neutralem S-Omeprazol durch Kristallisation aus einer Lösung von S-Omeprazol Eine Reaktionsmischung, die S-Omeprazol (1,9 g) in Toluol enthält, wird durch Abdampfen von Toluol aufkonzentriert, bis die Konzentration 0,71 g/ml Toluol beträgt. Dann wird die Lösung mit Essigsäureethylester (16 ml) versetzt. Danach wird die Lösung bei Raumtemperatur mit 0,2 g Form A von neutralem S-Omeprazol beimpft und auf 0°C abgekühlt. Die Lösung wurde über Nacht bei 0°C kristallisiert gelassen. Die angefallenen Kristalle wurden abfiltriert, mit Essigsäureethylester (2 × 4 ml) gewaschen und unter verminderter Druck bei 30°C getrocknet, was 0,89 g Form A von neutralem S-Omeprazol ergab.

Beispiel 9

[0043] Herstellung von Form A von neutralem S-Omeprazol durch Umkristallisation Teilkristalline Form A von S-Omeprazol (5,0 g) wurde bei 40°C in 258 ml Essigsäureethylester gelöst. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, wonach der Essigsäureethylester unter verminderter Druck langsam abgedampft wurde, bis 43 ml Essigsäureethylester verblieben. Die konzentrierte Lösung wurde bei Raumtemperatur mit Form A von neutralem S-Omeprazol beimpft. Dann wurde die Aufschämmung 5 Stunden auf 0°C abgekühlt. Danach wurde Essigsäureethylester (6,7 ml) zugegeben und die erhaltene Aufschämmung filtriert. Die Kristalle wurden erneut in 20 ml Essigsäureethylester aufgeschämmmt, wonach das Lösungsmittel abfiltriert wurde und die Kristalle unter verminderter Druck bei 25°C getrocknet wurden, was 2,9 g Form A von neutralem S-Omeprazol ergab.

Beispiel 10

[0044] Herstellung von Form B von neutralem S-Omeprazol durch Reaktionskristallisation aus einem Gemisch aus Wasser und Aceton (80/20 Vol.-%) Das Natriumsalz von S-Omeprazol (2 g) wurde in einem Gemisch aus Wasser (16 ml) und Aceton (4 ml) gelöst. Dann wurde die Lösung langsam mit wäßriger Essigsäure (25 Vol.-%) in einer Menge von 0,45 ml versetzt, wonach die Lösung einen pH-Wert von 10 hatte. Die erhaltene Aufschämmung wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen, wonach die Kristalle abfiltriert, mit Wasser (3 × 5 ml) gewaschen und unter verminderter Druck bei +40°C getrocknet wurden, was 0,9 g Form B von neutralem S-Omeprazol ergab.

Beispiel 11

[0045] Herstellung von Form B von neutralem S-Omeprazol durch Reaktionskristallisation aus einem Gemisch aus Wasser und Aceton (90/10 Vol.-%) Das Natriumsalz von S-Omeprazol (5,2 g) wurde in Wasser (46,9 ml) gelöst. Nach Zugabe von Aceton (5,2 ml) wurde unter kräftigem Rühren 3,2 ml wäßrige Essigsäure (25 Vol.-%) langsam zugegeben. Beim Erreichen eines pH-Werts von 10 setzte Kristallisation ein. Nach beendeter Zugabe lag der pH-Wert bei 7. Nach 3 Stunden wurden die Kristalle abfiltriert und mit Wasser (3 × 5 ml) gewaschen. Dann wurden die Kristalle unter verminderter Druck über Nacht bei 40°C getrocknet, was 4,4 g teilkristalline Form B von neutralem S-Omeprazol ergab.

Patentansprüche

1. S-Omeprazol in neutraler Form, **dadurch gekennzeichnet**, daß es in kristallinem Zustand vorliegt.
2. S-Omeprazol nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form A mit folgendem Röntgenpulverdiffraktogramm vorliegt:

Form A		
Winkel °2θ	d-Wert α ¹ (Å)	Relative Intensität
5,78	15,29	Sehr stark
9,50	9,30	Schwach
9,99	8,85	Schwach
11,54	7,66	Schwach
12,54	7,05	Schwach
16,27	5,44	Stark
17,09	5,19	Stark
18,18	4,88	Schwach
18,95	4,68	Stark
20,90	4,25	Mittel
21,57	4,12	Mittel
22,29	3,99	Mittel
23,17	3,84	Schwach
25,22	3,53	Sehr schwach
25,90	3,44	Schwach
26,45	3,37	Schwach
27,70	3,22	Sehr schwach
29,66	3,01	Sehr schwach

3. S-Omeprazol nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form B mit folgendem Röntgenpulverdiffraktogramm vorliegt:

Form B		
Winkel °2θ	d-Wert α ¹ (Å)	Relative Intensität
5,65	15,64	Stark
9,57	9,23	Mittel
13,75	6,44	Mittel
15,75	5,62	Mittel
16,47	5,38	Mittel
19,36	4,58	Schwach
21,94	4,05	Schwach
24,69	3,60	Schwach
25,28	3,52	Schwach
27,33	3,26	Schwach
29,75	3,00	Sehr schwach

4. Verfahren zur Herstellung von S-Omeprazol nach einem der Ansprüche 1–3, bei dem aus einer Lösung von neutralem S-Omeprazol in einem oder mehreren organischen Lösungsmitteln und gegebenenfalls Wasser

kristallisiert wird.

5. Verfahren nach Anspruch 4, bei dem die Lösung von neutralem S-Omeprazol durch Lösen eines isolierten S-Omeprazols in dem organischen Lösungsmittel bzw. den organischen Lösungsmitteln gebildet wird.
6. Verfahren nach Anspruch 4, bei dem es sich bei dem organischen Lösungsmittel um Essigsäureethyl-ester oder Acetonitril handelt.
7. Verfahren nach Anspruch 4, bei dem die Lösung von neutralem S-Omeprazol aus einer bei einer chemischen Reaktion anfallenden Lösung, die S-Omeprazol in einem organischen Lösungsmittel enthält, gebildet wird.
8. Verfahren nach Anspruch 4, bei dem die Lösung von neutralem S-Omeprazol aus einer Extraktionsphase, die S-Omeprazol in einem organischen Lösungsmittel enthält, gebildet wird.
9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, bei dem es sich bei dem Lösungsmittel um Methylenechlorid oder Toluol handelt.
10. Verfahren nach Anspruch 9, bei dem man ferner ein Antilösungsmittel, wie Essigsäureethylester oder Isooctan, zugibt.
11. Verfahren zur Herstellung von S-Omeprazol nach einem der Ansprüche 1–3, bei dem aus einer Lösung eines alkalischen Salzes von S-Omeprazol in Wasser und gegebenenfalls einem oder mehreren organischen Lösungsmitteln mit einer wasserlöslichen Säure ausgefällt wird.
12. Verfahren zur Herstellung von S-Omeprazol nach Anspruch 11, bei dem man das alkalische Salz von S-Omeprazol in einem Gemisch aus Wasser und einem organischen Lösungsmittel löst.
13. Verfahren nach Anspruch 11, bei dem die Säure in der Endlösung einen pH-Wert zwischen 7 und 10 ergibt.
14. S-Omeprazol nach einem der Ansprüche 1–3 zur Verwendung bei der Therapie.
15. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend S-Omeprazol nach einem der Ansprüche 1–3 als Wirkstoff zusammen mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger und gegebenenfalls anderen therapeutisch wirksamen Bestandteilen.
16. Verwendung von S-Omeprazol nach einem der Ansprüche 1–3 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung von magensäurebedingten Beschwerden.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen



