



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003137221/15, 06.06.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.06.2002

(30) Конвенционный приоритет:
06.06.2001 (пп.1-7) GB 0113792.6

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2005

(45) Опубликовано: 27.12.2007 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2105773 C1, 27.02.1998. WO 01/14367
A1, 01.03.2001. RU 2137766 C1, 20.09.1999.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
23.12.2003

(86) Заявка РСТ:
GB 02/02542 (06.06.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 02/098423 (12.12.2002)

Адрес для переписки:
119296, Москва, а/я 113, пат.пов.
Э.П.Песикову, рег.№ 204

(72) Автор(ы):

ХАМИД Юсуф Хуаджа (IN),
РАО Дхармарадж Рамачандра (IN)

(73) Патентообладатель(и):
СИПЛА ЛИМИТЕД (IN)

(54) КОМПЛЕКС ВКЛЮЧЕНИЯ S-ОМЕПРАЗОЛА (ЭСОМЕПРАЗОЛА) С ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к медицине и описывает устойчивый комплекс включения, содержащий чистый S-омепразол и циклодекстрин, в котором молярное отношение S-омепразола к циклодекстрину составляет от 1:1,5 до 1:5. Способ получения данного комплекса содержит добавление циклодекстрина в водно-щелочной раствор S-омепразола или его соль, приемлемую в фармакологии, разбавление смеси, содержащей данный комплекс, и регулирование pH до величины между 8 и 10, используя водный раствор борной

кислоты или другие эквивалентные средства, при этом температуру раствора/смеси поддерживают на 30°C или выше, далее смесь охлаждают до 5°C или ниже с последующим выделением комплекса включения, образованного таким путем, из раствора. Комплекс включения, полученный данным способом, легко извлекается в виде стабильного белого порошка, и этот порошок, в свою очередь, имеет преимущество, заключающееся в удобстве обращения. 4 н. и 3 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/4439 (2006.01)**A61K 31/724** (2006.01)**A61P 1/04** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003137221/15, 06.06.2002**(24) Effective date for property rights: **06.06.2002**(30) Priority:
06.06.2001 (cl.1-7) GB 0113792.6(43) Application published: **10.06.2005**(45) Date of publication: **27.12.2007 Bull. 36**(85) Commencement of national phase: **23.12.2003**(86) PCT application:
GB 02/02542 (06.06.2002)(87) PCT publication:
WO 02/098423 (12.12.2002)Mail address:
**119296, Moskva, a/ja 113, pat.pov.
Eh.P.Pesikovu, reg.№ 204**(72) Inventor(s):
**KhAMID Jusuf Khuadzha (IN),
RAO Dkharmaradzh Ramachandra (IN)**(73) Proprietor(s):
SIPLA LIMITED (IN)**(54) INCLUSION COMPLEX OF S-OMEPRAZOLE (ESOMEPRAZOLE) WITH CYCLODEXTRIN**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention describes a stable inclusion complex comprising pure S-omeprazole and cyclodextrin wherein the mole ratio of S-omeprazole to cyclodextrin = from 1:1.5 to 1:5. Method for preparing this complex involves addition of cyclodextrin to S-omeprazole or its pharmacologically acceptable salt an aqueous-alkaline solution, dilution of mixture containing this complex and regulation of pH to value between 8 and 10 using boric acid aqueous

solution or other equivalent agents at temperature of a solution/mixture maintaining at the level 30°C or above followed by cooling a mixture to 5°C or below and isolation of the prepared inclusion complex from a solution. The inclusion complex prepared by this method can be extracted easily as a stable white powder and this powder, in turn, shows advantage involving convenience handling.

EFFECT: improved preparing method, improved and valuable properties of complex.

7 cl, 4 ex

Данное изобретение относится к комплексу включения, в особенности, но не исключительно, к комплексу включения S-омепразола и к способу его получения.

Композиционный омепразол (5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5- диметил-2-пиридинил) метил] сульфинил]-1H-бензимидазол) и его соли, применяемые для терапии, хорошо известны как эффективные ингибиторы желудочной кислотной секреции и используются в качестве противоязвенных средств. Омепразол имеет две энантиомерные формы, R- и S-энантиомеры, известные как R-омепразол и S-омепразол, и обычно существует в виде рацемической смеси. Некоторые оптически чистые соли R- и S-омепразола описаны, например, в патенте США 5714504. Магниева соль тригидрата S-омепразола описана в заявке WO 98/54171, а S-омепразол в нейтральной твердой форме (которая может быть частично или в значительной степени кристаллическим состоянием) описан в WO 98/28294. Предполагается, что оптические изомеры омепразола (в особенности S-энантиомер) обладают некоторыми преимуществами над рацемической формой, например, указывается, что оптически чистые соли омепразола, описанные в WO 94/27988, имеют улучшенные фармакокинетические свойства, которые обеспечивают лучшие терапевтические показатели, например, низкую степень межиндивидуальной (inter-individual) изменчивости. Однако одна частная проблема, связанная с S-омепразолом, как и с другими подобными бензимидазольными соединениями, состоит в том, что он нестабилен в свободном виде. Например, это соединение легко деградирует в условиях влажности и в нейтральной и кислотной среде. Предыдущие способы обеспечения устойчивой формы S-омепразола сосредоточивались на получении солей щелочных и щелочно-земельных металлов с S-омепразолом (см. WO 94/27988 и WO 98/54171), но эти способы не вполне удовлетворительны, поскольку соли сами по себе все еще склонны к деградации. Другой проблемой, связанной с S-омепразолом в его свободном виде, является трудность его извлечения.

Его можно извлечь в виде тригидрата с содержанием влаги от 13 до 15%, хотя эту форму для обеспечения даже ограниченной стабильности следует хранить охлажденной.

Теперь мы установили, что S-омепразол и связанные с ним бензимидазолы можно получить в форме, которая и устойчива, и легко извлекается и перерабатывается с минимальным риском деградации.

В данном изобретении предлагается комплекс включения, содержащий практически чистый оптический изомер бензимидазольного соединения, например, омепразола, лансопразола, пантопразола или рабепразола, и циклодекстрин. Предпочтительно оптически чистый изомер является изомером S, а наиболее предпочтительно - S-омепразолом. Циклодекстрин предпочтительно является β -циклодекстрином.

Термин "практически чистый оптический изомер" в контексте данного изобретения означает изомер S, по существу свободный от изомера R (или наоборот), с энантиомерным избытком (е.е.) 90%, более предпочтительно 95% е.е.

В дополнительном аспекте изобретения предлагается способ получения комплекса включения, содержащего практически чистый оптический изомер бензимидазольного соединения и циклодекстрин. Этот способ включает добавление циклодекстрина в водный раствор практически чистого оптического изомера бензимидазольного соединения или его приемлемой в фармакологии соли и извлечение из раствора комплекса включения, образованного таким путем. Во избежание деградации активного соединения pH раствора предпочтительно поддерживать на протяжении всего процесса на значении щелочного pH (то есть pH выше 7). Способ предпочтительно применяется для получения β -циклодекстринового комплекса S-омепразола, но его также можно применять для других замещенных бензимидазолов, например, S-лансопразола, S-пантопразола и S-рабепразола.

Данный способ дает возможность получать S-омепразол и изомеры S других бензимидазольных соединений в устойчивой форме, которая обладает намного большим сопротивлением деградации, чем изомеры S в их свободном виде, или в виде солей. Комплекс включения, предлагаемый в данном изобретении, предлагаемым способом легко

извлекается в виде стабильного белого порошка, и этот порошок, в свою очередь, имеет преимущество, заключающееся в удобстве обращения. Можно, например, легко и удобно переработать его в конечные лекарственные формы без необходимости применения каких-либо специальных мер предосторожности для сохранения стабилизации активного вещества во время обработки.

В патенте США 5399700 описывается способ стабилизации рацемической смеси соединения, нестабильного в кислой среде, например омепразола, путем образования комплекса включения рацемического омепразола с циклодекстрином. В EP 1018340 A описывается способ стабилизации рацемической смеси бензимидазольного соединения путем образования соединения включения, содержащего производное рацемического бензимидазола с одной или несколькими аминокислотами и одним или несколькими циклодекстринами. Однако следует заметить, что оба эти описания относятся к рацемическим бензимидазолам и ничего не говорят ни об изомере S, ни об изомере R. Хорошо известно, что поведение и свойства оптически чистых изомеров (особенно с точки зрения стабильности) могут заметно изменяться в зависимости от рацемического соединения. Так, рацемический омепразол является свободнотекущим порошком с высокой температурой плавления и может быть очищен с помощью обычных способов кристаллизации из растворителя, просушен для избавления от растворителей и легко подвергнут манипуляциям при комнатной температуре для приготовления лекарственных форм. Однако S-омепразол является твердым веществом с низкой температурой плавления, которое не может быть легко очищено способами кристаллизации из растворителя, поскольку обладает тенденцией удерживать молекулы растворителя (в качестве сольвата), поэтому сушка продукта становится крайне затруднительной. S-омепразол может быть извлечен из воды только в виде тригидрата (как указывалось выше). Любая попытка дополнительной сушки продукта для избавления от воды приводит к разложению продукта. Форма тригидрата является устойчивой только при условиях охлаждения, причем непосредственное приготовление лекарственных форм становится почти невозможным. В прошлом отсутствуют описания попыток решения проблемы устойчивости, связанной с оптическими изомерами (в частности с S-изомерами) бензимидазолов путем, предлагаемым в данном изобретении. Соответственно, комплекс включения, содержащий изомер S бензимидазола, например омепразола, и циклодекстрин, является новым. В частности, мы установили, что для получения превосходной устойчивости изомера S нет необходимости использовать аминокислотное производное бензимидазола, как описано в EP 1018340.

Вдобавок, в то время как другие известные комплексы фармацевтически активного вещества и циклодекстрина можно получить даже с помощью физического смешивания, суспендирования, совместного перемешивания в виде пасты и т.п. активного вещества и циклодекстрина в любой пропорции, эти способы не могут быть применены к комплексу S-омепразола и циклодекстрина вследствие проблемы устойчивости. Данное изобретение, однако, обеспечивает подходящий способ получения комплекса циклодекстрина с нестабильным оптическим изомером соединения бензимидазола, например S-омепразола.

Данное изобретение описывается ниже применительно к S-омепразолу, но должно быть понятно, что изобретение также применимо к оптическим изомерам других соединений бензимидазола, например, S-лансопразола, S-пантопразола и S-рабепразола, а также к изомерам R всех этих соединений.

S-омепразол можно получить с помощью процессов, хорошо известных в технике, таких, как описанные и указанные с помощью ссылок в WO 94/27988. Для образования комплекса включения S-омепразол может использоваться либо в свободной форме, либо в форме соли, применимой в фармакологии, например, соли калия.

Для образования комплекса включения можно использовать любой циклодекстрин, но мы предпочитаем использовать β -циклодекстрин.

Для образования устойчивого комплекса важно использовать S-омепразол и циклодекстрин в определенных пропорциях. Мы предпочитаем использовать молярное

отношение S-омепразола к β -циклодекстрину в диапазоне 1:1,5 с особым предпочтением отношения 1:2. Уменьшение количества циклодекстрина намного ниже этих уровней вызывает нежелательное обесцвечивание продукта.

Процесс предпочтительно протекает в щелочной среде, то есть в водно-щелочном растворе, содержащем, например, едкий натр, куда добавляется S-омепразол. В принципе, можно использовать любое щелочное вещество при условии, что оно не мешает образованию комплекса включения. Наиболее подходящими являются гидроокиси щелочных металлов, например, едкий натр. S-омепразол можно добавлять в щелочной раствор либо в твердом виде (например, в виде порошка), либо в виде водного раствора. Предпочтительно, чтобы температура раствора была выше 30°C, более предпочтительно - выше 40°C. Идеальной является температура около 45°C.

На следующей стадии в щелочной раствор S-омепразола добавляют циклодекстрин, предпочтительно β -циклодекстрин. Предпочтительно добавлять циклодекстрин небольшими дозами в течение одного часа. Смесь желательно тщательно перемешивать в продолжение всего добавления. Затем смесь разбавляют водой, чтобы получить прозрачный раствор. Разбавление обеспечивает полное растворение циклодекстрина и полную готовность для образования комплекса. Предпочтительно, чтобы разбавление составляло 1 к 4 по объему первоначального раствора. После разбавления pH смеси контролируется и должно быть между 8 и 9. Эта операция может быть выполнена, например, с помощью 5-процентного водного раствора борной кислоты, хотя можно использовать и другие эквивалентные средства.

Смесь затем охлаждают приблизительно до 5°C. Охлаждение способствует максимальному выделению продукта. После этого выделяют комплекс включения. Это можно сделать, например, путем отфильтровывания комплекса из охлажденного раствора. Комплекс включения таким образом выделяется в виде белого порошка.

Комплекс включения можно преобразовать в конечные лекарственные формы, например, таблетки, капсулы и т.п., используя обычные наполнители. Особо предпочтительно формирование лекарств, описанное в нашей публикации WO 98/52564.

Изобретение с применением β -циклодекстрина иллюстрируют следующие примеры 1 и 2.

Пример 1

К водному раствору едкого натра (5,5 г NaOH в 1 литре) с температурой около 45°C добавляют водный раствор калиевого S-омепразола (54 г в 200 мл). К этому раствору малыми дозами в течение одного часа добавляют β -циклодекстрин (495 г). Полученную массу затем разбавляют 3,5 литрами воды, чтобы получить почти прозрачный раствор. Затем доводят pH массы до значения между 8 и 9, используя 5-процентный водный раствор борной кислоты. Содержимое охлаждают до 5°C и фильтруют, получая 420 г комплекса включения S-омепразола с β -циклодекстрином. Комплекс содержит от 10 до 14% активного ингредиента и имеет вид белого порошка.

Пример 2

К водному раствору едкого натра (12,5 г в 1 литре) с температурой 45°C добавляют 45 г S-омепразола. К этому раствору малыми дозами в течение одного часа добавляют β -циклодекстрин (495 г). Полученную массу затем разбавляют 3,5 литрами воды, чтобы получить почти прозрачный раствор. Доводят pH массы до значения между 8 и 10, используя 5-процентный водный раствор борной кислоты. Содержимое затем охлаждают до 5°C и фильтруют, получая 400 г комплекса включения S-омепразола с β -циклодекстрином. Комплекс содержит от 8 до 11% активного ингредиента и имеет вид белого порошка.

Применение α -циклодекстрина иллюстрирует пример 3.

Пример 3

К водному раствору едкого натра (11 г NaOH в 2 литрах) с температурой около 45°C добавляли раствор калиевого S-омепразола (110 г в 400 мл воды). К этому раствору

затем добавляли малыми дозами в течение одного часа альфа-циклодекстрин (1,1 кг). Полученную массу затем разбавляли 3,5 литрами воды для получения прозрачного раствора. Затем pH массы доводили до значения между 8 и 9, используя 5-процентный водный раствор борной кислоты. Содержимое охлаждали до 5°C и фильтровали, получая

5 850 г комплекса включения S-омепразола с альфа-циклодекстрином. Комплекс содержит от 9 до 13% (по массе) активного ингредиента и имеет вид белого порошка.

Применение γ -циклодекстрина иллюстрирует пример 4

Пример 4

К водному раствору едкого натра (13 г в 1 литре) с температурой около 45°C добавляли

10 50 г S-омепразола. К этому раствору затем малыми дозами в течение около 1 часа добавляли гамма-циклодекстрин (500 г). Полученную массу затем разбавляли 3,5 литрами воды для получения почти прозрачного раствора. Затем pH массы доводили до значения между 8 и 10, используя 5%-процентный водный раствор борной кислоты. Содержимое

15 затем охлаждали до 5°C и фильтровали, получая 400 г комплекса включения S-омепразола с гамма-циклодекстрином. Комплекс содержит от 10 до 12% активного ингредиента и имеет вид белого порошка.

Уже известно, что композиции рацемического омепразола и циклодекстрина эффективны при лечении желудочных заболеваний, связанных с кислотностью, и

20 желудочно-кишечных воспалительных заболеваний животных и человека (см., например, D1 (RU 2105773)), а также известно, что энантиомер S омепразола эффективен в том же самом отношении (см., например, D3 (RU 2137766)).

Данное изобретение обеспечивает преимущества, связанные с S-омепразолом, над рацемическим омепразолом, а именно улучшенные фармакокинетические свойства и

25 терапевтический профиль, поскольку обеспечивается сам S-омепразол в стабильном виде, пригодном для приготовления лекарственных средств. Следовательно, данное изобретение позволяет теперь использовать S-омепразол для приготовления

30 лекарственных средств, обладающих повышенной стабильностью и более высокой эффективностью при лечении желудочных заболеваний, связанных с кислотностью, и желудочно-кишечных воспалительных заболеваний животных и человека, таких как язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагит и гастрит.

Формула изобретения

1. Устойчивый комплекс включения, содержащий чистый S-омепразол и циклодекстрин, в котором молярное отношение S-омепразола к циклодекстрину составляет от 1:1,5 до 1:5.

35 2. Комплекс по п.1, в котором циклодекстрин является β -циклодекстрином.

3. Фармацевтическая композиция для лечения желудочных заболеваний, связанных с кислотностью, и желудочно-кишечных воспалительных заболеваний животных и человека, таких как язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагит и гастрит, содержащая комплекс включения по любому из п.1 или 2, и приемлемый в фармакологии

40 носитель для нее.

4. Способ получения комплекса включения по любому из п.1 или 2, причем упомянутый способ содержит добавление циклодекстрина в водно-щелочной раствор S-омепразола или его соль, приемлемую в фармакологии, разбавление смеси, содержащей данный комплекс, и регулирование pH до величины между 8 и 10, используя водный раствор борной кислоты

45 или другие эквивалентные средства, при этом температуру раствора/смеси поддерживают на 30°C или выше, далее смесь охлаждают до 5°C или ниже с последующим выделением комплекса включения, образованного таким путем, из раствора.

5. Способ по п.4, в котором температуру раствора/смеси поддерживают на 40°C или выше.

50 6. Способ по п.5, в котором температуру раствора/смеси поддерживают на 45°C или выше.

7. Применение комплекса включения по любому из п.1 или 2 для изготовления медикамента для лечения желудочных заболеваний, связанных с кислотностью, и

желудочно-кишечных воспалительных заболеваний животных и человека, таких как язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагит и гастрит.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50