



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 184 734** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 401/12, A 61 K 31/4439,**
A 61 P 1/04

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

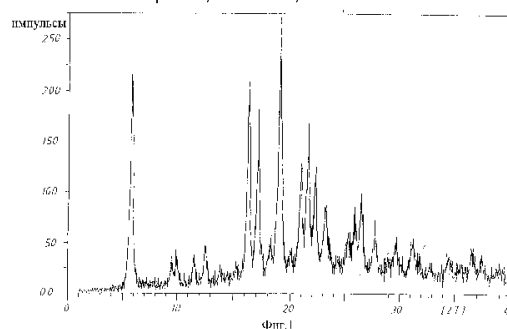
(21), (22) Заявка: 99116303/04, 16.12.1997
(24) Дата начала действия патента: 16.12.1997
(30) Приоритет: 20.12.1996 SE 9604793-1
(46) Дата публикации: 10.07.2002
(56) Ссылки: WO 94/27988 A1, 08.12.1994. WO 92/27988 A1, 29.05.1992. RU 2061693 C1, 10.06.1996.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 20.07.1999
(86) Заявка РСТ: SE 97/02125 (16.12.1997)
(87) Публикация РСТ: WO 98/28294 (02.07.1998)
(98) Адрес для переписки: 193036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ", А.В.Поликарпову

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)
(72) Изобретатель: БОХЛИН Мартин (SE), ХОРВАТ Кароль (SE), Вон УНГЕ Сверкер (SE)
(73) Патентообладатель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)
(74) Патентный поверенный:
Поликарпов Александр Викторович

(54) S-ОМЕПРАЗОЛ В НЕЙТРАЛЬНОЙ ФОРМЕ, СПОСОБЫ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ S-ОМЕПРАЗОЛ В НЕЙТРАЛЬНОЙ ФОРМЕ, И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ СВЯЗАННОГО С ЖЕЛУДОЧНОЙ КИСЛОТОЙ СОСТОЯНИЯ

(57) Изобретение относится к S-омепразолу в нейтральной форме, который эффективен в качестве ингибитора секреции желудочной кислоты и полезен в качестве противоязвенного агента. Описывается S-омепразол в нейтральной форме, находящийся в существенно кристаллической форме. Также раскрыты способы получения S-омепразола в нейтральной форме А и в нейтральной форме В, фармацевтическая композиция, содержащая S-омепразол в нейтральной форме, и способ лечения связанного с желудочной кислотой состояния.

5 с. и 12 з.п. ф-лы, 1 табл., 2 ил.





(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 184 734** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 401/12, A 61 K**
31/4439, A 61 P 1/04

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

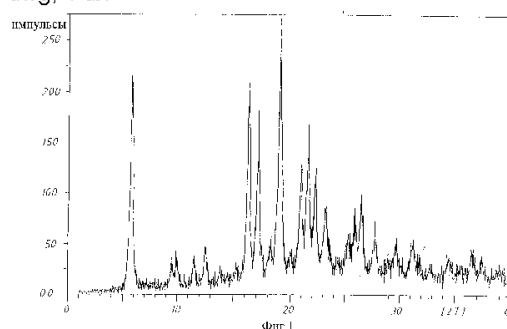
(21), (22) Application: 99116303/04, 16.12.1997
(24) Effective date for property rights: 16.12.1997
(30) Priority: 20.12.1996 SE 9604793-1
(46) Date of publication: 10.07.2002
(85) Commencement of national phase: 20.07.1999
(86) PCT application:
SE 97/02125 (16.12.1997)
(87) PCT publication:
WO 98/28294 (02.07.1998)
(98) Mail address:
193036, Sankt-Peterburg, a/ja 24,
"NEVINPAT", A.V.Polikarpovu

(71) Applicant:
ASTRAZENEKA AB (SE)
(72) Inventor: BOKHLIN Martin (SE),
KhORVAT Karol' (SE), Von UNGE Sverker (SE)
(73) Proprietor:
ASTRAZENEKA AB (SE)
(74) Representative:
Polikarpov Aleksandr Viktorovich

(54) S-OMEPRASOL IN NEUTRAL FORM, METHODS OF ITS PREPARING, PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING S-OMEPRASOL IN NEUTRAL FORM AND METHOD OF TREATMENT OF STATE ASSOCIATED WITH GASTRIC ACID

(57) Abstract:
FIELD: medicine, gastroenterology, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to S-omeprazol in neutral form that is efficient as an inhibitor of secretion of gastric acid and useful as an antiulcer agent. Invention describes S-omeprazol in neutral form existing in an essentially crystalline form. Invention discloses also methods of preparing S-omeprazol in neutral form A and in neutral form B, a pharmaceutical composition comprising S-omeprazol in neutral form and a method of treatment of a state associated with gastric

acid. EFFECT: higher efficiency. 17 cl, 2 dwg, 1 tbl



Область изобретения

В данном изобретении предложены нейтральная форма S-энантиомера омепразола, которая представляет собой S-5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)-метил]сульфинил]-1Н-бензимидазол в новой физической форме, а именно в твердом состоянии, которое может быть по меньшей мере частично кристаллическим, способы получения такой формы S-энантиомера омепразола и содержащие ее фармацевтические композиции.

Предпосылки изобретения

Соединение

5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)-метил]сульфинил]-1Н-бензимидазол, известное под международным непатентованным наименованием омепразол, и его терапевтически приемлемые соли известны (EP 5129). Характерные щелочные соли омепразола описаны в EP 124495. Омепразол эффективен в качестве ингибитора секреции желудочной кислоты и полезен в качестве противоязвенного агента. В более общем смысле он может использоваться для профилактики и лечения связанных с желудочной кислотой заболеваний у млекопитающих и особенно у человека.

Омепразол представляет собой сульфоксид и хиральное соединение, в котором атом серы является стереогенным центром. Таким образом, омепразол представляет собой рацемическую смесь двух своих отдельных энантиомеров, R-омепразола и S-омепразола. Абсолютные конфигурации этих энантиомеров омепразола были определены рентгенографическим исследованием N-алкилированного производного (+)-энантиомера в нейтральной форме. Было обнаружено, что (+)-энантиомер нейтральной формы и (-)-энантиомер нейтральной формы имеют соответственно R и S-конфигурацию. "Условия для измерения оптического вращения для каждого из этих энантиомеров известны (WO 94/27988).

В примере 6 из WO 92/08716 описан R-омепразол в его нейтральной форме как аморфное твердое вещество. Различные соли отдельных энантиомеров омепразола описаны в WO 94/27988. В последнем документе, например в примере 10, описано получение нейтральной формы S-энантиомера омепразола. Однако она была получена в форме сиропа или масла, непригодного для фармацевтического применения в связи с трудностями в обращении с маслом и включении его в твердые фармацевтические композиции, в особенности воспроизводимым образом.

Описание изобретения

В соответствии с данным изобретением предложен S-омепразол в нейтральной форме, то есть не в форме соли, отличающийся тем, что S-омепразол находится в твердом состоянии.

Преимуществами нейтрального S-омепразола в соответствии с данным изобретением являются большая стабильность, простота в обращении и хранении. Его также легче охарактеризовать, поскольку он существует в более точно определенном состоянии, легче очистить и легче синтезировать воспроизводимым образом.

S-омепразол в соответствии с данным изобретением может в общем находиться в аморфном, частично кристаллическом или в существенно кристаллическом твердом состоянии. Предпочтительно он находится в частично кристаллическом твердом состоянии или в существенно кристаллическом твердом состоянии. Более предпочтительно он находится или в форме А, которая представляет собой кристаллическую форму, или в форме В, которая представляет собой менее кристаллическую форму.

Подробное описание графических материалов

На фиг.1 показана картина дифракции рентгеновских лучей на порошке нейтрального S-омепразола в форме А.

На фиг.2 показана картина дифракции рентгеновских лучей на порошке нейтрального S-омепразола в форме В.

Подробное описание изобретения

Формы А и В S-омепразола в нейтральной форме характеризуются как имеющие картины дифракции рентгеновских лучей на порошке, имеющие 20-градусные углы, величины d и относительные интенсивности, приведенные в таблице.

Более конкретно нейтральный S-омепразол в форме А характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, приведенной на Фиг.1, а нейтральный S-омепразол в форме В характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, приведенной на фиг.2. Картины дифракции рентгеновских лучей на порошке (РЛД), приведенные на этих фигурах, были получены в геометрии Брэгга-Бретано (Bragg-Bretano). Поскольку форма В является менее кристаллической, а также имеет пики на порошковой дифрактограмме, которые связаны с пиками на дифрактограмме формы А, не ясно, является ли она другой кристаллической формой.

Анализ дифракции рентгеновских лучей выполняли в соответствии с известными (Kitaigorodsky, A.I. (1973), Molecular Crystals and Molecules, Academic Press, New York; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; или Klug, H.P. & Alexander, L.E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures, John Wiley & Sons, New York) стандартными методами.

Выражение S-омепразол указывает на тот факт, что он по существу не содержит R-энантиомера, предпочтительно с энантиомерным избытком 90%, а более предпочтительно 95%-ным э.и.

В дополнительном аспекте данное изобретение относится к способам получения нейтрального S-омепразола в твердом состоянии, при которых

(а) выпаривают раствор нейтрального S-омепразола в одном или более чем одном органическом растворителе до получения высококонцентрированного раствора, добавляют дополнительный растворитель к высококонцентрированному раствору и дополнительно выпаривают до тех пор, пока не образуется твердый аморфный нейтральный S-омепразол; или

(б) осуществляют кристаллизацию из раствора S-омепразола в одном или более чем одном органическом растворителе и,

возможно, воде; или

(в) осуществляют осаждение из раствора щелочной соли S-омепразола в воде и, возможно, одного или более чем одного органического растворителя с помощью приемлемой кислоты.

Способ (а) может быть дополнительно определен с помощью нижеследующих аспектов. Высококонцентрированный раствор, образованный по способу (а), не должен быть настолько концентрированным, чтобы было невозможно осушить вторую половину способа. После дополнительного выпаривания возможно могут быть добавлены добавочные количества дополнительного растворителя, то есть второго растворителя, и оставшийся растворитель выпаривают до тех пор, пока уже больше нельзя удалить растворитель. Этот дополнительный растворитель предпочтительно таков, чтобы в нем нейтральный S-омепразол был растворим, но не очень растворим, а более предпочтительно представлял собой антирастворитель. Процедура повторного выпаривания помогает удалить весь исходный растворитель, который иначе предотвращал бы образование твердого вещества. Получившийся аморфный осадок может быть дополнительно высушен, например, под пониженным давлением.

Более конкретно способ (а) может быть реализован посредством растворения водорастворимой соли S-омепразола предпочтительно путем использования соли щелочного металла (например, калиевой или предпочтительно натриевой соли) в воде и экстракции нейтрального S-омепразола в несмешиваемый с водой растворитель или в смесь несмешиваемых с водой растворителей (например, метиленхлорид или толуол, предпочтительно метиленхлорид), снижения pH водной фазы, например, от примерно 11, предпочтительно до pH от 7 до 10 (например, до pH от 7 до 8) с помощью водорастворимой кислоты (например, водной HCl или водной уксусной кислоты, предпочтительно разведенной уксусной кислоты). Органическая фаза, содержащая нейтральную форму S-омепразола, может быть отделена от водной фазы, а растворитель может выпариваться до тех пор, пока не образуется высококонцентрированный раствор, в котором предпочтительно останется 1-2 мл растворителя на 1 г S-омепразола. Первую порцию дополнительного растворителя, например, изоктана или n-гептана, добавляют в количестве, например, 5-10 мл на 1 г S-омепразола. Из получившейся смеси испаряют еще растворитель до тех пор, пока не образуется аморфный твердый нейтральный S-омепразол. Дополнительные количества дополнительного растворителя, например 5-10 мл на 1 г S-омепразола, могут быть добавлены и повторно выпарены до тех пор, пока нельзя будет удалить больше растворитель. Получившийся твердый аморфный нейтральный S-омепразол может быть (возможно) дополнительно высушен, например, под пониженным давлением.

Способ (б) может быть дополнительно определен с помощью нижеследующих аспектов. Раствор нейтрального S-омепразола, используемый в способе (б)

данного изобретения, может быть образован либо (I) посредством растворения уже выделенного нейтрального S-омепразола, например, из способа (а), либо (II) он может являться результатом предыдущего этапа, при котором нейтральный S-омепразол образуется с помощью химической реакции, либо (III) он может представлять собой раствор, образованный посредством экстракции.

Кристаллизация по способу (б) может быть индуцирована уменьшением растворимости S-омепразола, например, посредством охлаждения смеси, испарения некоторых из растворителей или смешивания, например, посредством добавления, с каким-либо осаждающим растворителем или антирастворителем. Кристаллизация может начинаться спонтанно, но предпочтительно добавить затравку желаемой формы нейтрального S-омепразола. Более предпочтительно добавляют затравки S-омепразола в форме А.

Приемлемыми растворителями, в которых S-омепразол растворим, но не очень растворим, и которые предпочтительно используются для приготовления используемых по способу (б) растворов посредством растворения нейтрального S-омепразола, являются, например, этилацетат, изобутанол, изопропанол, метилизобутилкетон, ацетон и ацетонитрил. Предпочтительными растворителями являются этилацетат или ацетонитрил; наиболее предпочтительным является этилацетат. Предпочтительное количество органического растворителя 4-10 мл на 1 г S-омепразола.

Приемлемыми органическими растворителями, в которых нейтральный S-омепразол хорошо растворим и которые пригодны для применения в случаях, когда раствор по способу (б) представляет собой реакционный раствор или раствор, полученный посредством экстракции, являются, например, метиленхлорид и толуол. Поскольку нейтральный S-омепразол хорошо растворим в этих растворителях, то для того, чтобы индуцировать кристаллизацию, может оказаться необходимым использовать антирастворитель.

Приемлемым антирастворителем является, например, изоктан, ацетонитрил или этилацетат; предпочтительны этилацетат или изоктан. Предпочтительно кристаллизацию индуцируют посредством добавления затравочных кристаллов, в частности кристаллов формы А.

Способ (в) может быть дополнительно определен, как описано ниже. Способ (в) по данному изобретению предпочтительно осуществляют посредством растворения водорастворимой соли S-омепразола в воде или в смеси воды и органического растворителя, кристаллизацию индуцируют посредством смешивания, например, посредством добавления раствора кислоты так, чтобы pH итогового раствора было все еще достаточно высоко для предотвращения значительной деградации продукта. Органический растворитель(и) предпочтительно представляет собой смешиваемый с водой растворитель(и), такой как, например, ацетон, ацетонитрил или спирт

низшего алкила. Кислота может являться, например, HCl или уксусной кислотой, предпочтительно водной уксусной кислотой. pH итогового раствора может составлять от 7 до 10, а предпочтительно от 7 до 8.

Исходным материалом для способа (в) по данному изобретению предпочтительно является водорастворимая соль S-омепразола, например соль щелочного металла, в частности натриевая соль. Получающийся осадок нейтрального S-омепразола находится обычно в частично кристаллическом твердом состоянии, в частности, в форме В.

Выпаривание растворителей предпочтительно производят посредством вакуумного выпаривания, используя, например, давление от 1 до 2 МПа. В ходе кристаллизации предпочтительно перемешивание, например взбалтывание. Кристаллизация должна продолжаться в течение периода, который позволяет удостовериться, что кристаллизация является настолько полной, насколько это возможно, например от 1 до 15 часов.

После кристаллизации нейтрального S-омепразола, как предполагается по способам (б) и (в), кристаллы могут быть отделены от раствора, например, посредством фильтрации или центрифугирования, с последующим промыванием промывочной жидкостью, предпочтительно смесью растворителей, в которой конкретная форма нейтрального S-омепразола имеет очень низкую растворимость, например антирастворителе. Предпочтительное соотношение промывочной жидкости и продукта составляет от 1:1 до 5:1 по массе. Отделенные кристаллы нейтрального S-омепразола предпочтительно высушивают при условиях, которые не вызывают деградации продукта, например при температуре от +30 до +40 °C, предпочтительно при пониженном давлении, например, от 1 до 2 МПа, в течение, например, от 10 до 48 ч.

Нейтральный S-омепразол по данному изобретению эффективен в качестве ингибитора секреции желудочной кислоты и полезен в качестве противоязвенного агента. В более общем смысле он может применяться для профилактики и лечения связанных с желудочной кислотой состояний у млекопитающих и особенно у человека, включая, например, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастрит, дуоденит, язву желудка и язву двенадцатиперстной кишки. Кроме того, он может применяться для лечения других желудочно-кишечных заболеваний, при которых желателен ингибирование желудочной кислоты, например, у пациентов, получающих НСПВС терапию, у пациентов с неязвенной диспепсией, у пациентов с симптоматическим гастроэзофагеальным рефлюксом и у пациентов с язвенными аденомами поджелудочной железы. Нейтральный S-омепразол по данному изобретению может также применяться у пациентов, требующих интенсивной терапии, у пациентов с острым кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в пред- и послеоперационном периоде для профилактики аспирации желудочной кислоты и для профилактики и лечения стрессовых язв. Кроме того, S-омепразол

может быть полезен в лечении псориазиса, а также в лечении инфекций *Helicobacter* и связанных с ними заболеваний.

Для снабжения пациента эффективной дозой нейтрального S-омепразола по данному изобретению может использоваться любой приемлемый способ введения. Например, могут применяться пероральные или парентеральные препараты и тому подобное. Лекарственные формы включают в себя капсулы, таблетки, дисперсии, суспензии и тому подобное.

В соответствии с данным изобретением также предложена фармацевтическая композиция, содержащая нейтральный S-омепразол по данному изобретению в качестве активного ингредиента, в сочетании с фармацевтически приемлемыми носителем, разбавителем или эксципиентом и, возможно, другими терапевтическими ингредиентами. Композиции, содержащие другие терапевтические ингредиенты, представляют особый интерес в лечении инфекций *Helicobacter*. В данном изобретении также предложено применение нейтрального S-омепразола по данному изобретению в изготовлении лекарства для использования в лечении связанного с желудочной кислотностью состояния, и способ лечения связанного с желудочной кислотностью состояния, при котором страдающему указанным состоянием субъекту вводят терапевтически эффективное количество нейтрального S-омепразола по данному изобретению.

Композиции по данному изобретению включают в себя композиции, пригодные для перорального или парентерального введения. Наиболее предпочтителен пероральный способ введения. Композиции могут быть удобным образом представлены в стандартных лекарственных формах, таких как таблетки, капсулы и многоединичные таблетки, и приготовлены любыми способами, известными из уровня фармацевтической техники.

Наиболее приемлемый способ введения, а также величина терапевтической дозы нейтрального S-омепразола по данному изобретению будет в каждом конкретном случае зависеть от характера и тяжести подлежащего лечению заболевания. Доза и частота дозирования могут также варьировать в зависимости от возраста, массы тела и реакции на лечение индивидуального пациента. У больных с синдромом Золлингера-Эллисона (Zollinger-Ellison) могут иметь место особые потребности, такие как дозы, превышающие таковые для среднего пациента. У детей и больных с заболеваниями печени благоприятное воздействие оказывают, как правило, дозы, которые несколько ниже средних. Таким образом, в некоторых случаях может оказаться необходимым применение доз, выходящих за указанные ниже пределы. Подобные более высокие или низкие дозы находятся в составе данного изобретения.

Как правило, приемлемая пероральная лекарственная форма может охватывать дозовый диапазон от 10 до 80 мг общей суточной дозы, вводимой в одной отдельной дозе или в равно разделенных дозах. Предпочтительный диапазон доз составляет от 20 до 60 мг, а особенно предпочтительный

- от 20 до 40 мг общей суточной дозы.

Нейтральный S-омепразол по данному изобретению может в качестве активного ингредиента быть объединен в тщательную смесь с фармацевтическим носителем в соответствии с обычными способами, такими как пероральные препараты, описанные в WO 96/01623 и EP 247983, описания которых целиком включено в данное изобретение посредством ссылки.

Данное изобретение проиллюстрировано ниже следующими примерами, которые не следует интерпретировать как ограничивающие изобретение. Наилучшим способом реализации данного изобретения является способ в соответствии с одним из примеров изготовления S-омепразола в форме А.

Пример 1

Натриевую соль S-омепразола (8 г) растворили в воде (80 мл) при комнатной температуре. Добавили метиленхлорид (80 мл) и экстрагировали продукт в органическую фазу добавлением разведенной (4,8 мл, 25 об.%) уксусной кислоты. Смесь перемешали в течение 5 мин и затем двум фазам позволили разделиться. Органическую фазу отделили и влили в круглую колбу. Метиленхлорид выпаривали под вакуумом до тех пор, пока не образовался высококонцентрированный раствор, содержащий приблизительно 1 мл метиленхлорида на 1 г омепазола. Добавили изоктан (40 мл) и снова выпаривали растворитель до образования почти сухого аморфного вещества. Добавили дополнительную порцию изоктана (20 мл) и концентрировали суспензию посредством выпаривания. Твердый материал высушили в термостате при температуре 30°C при пониженном давлении в течение ночи с получением 6,5 г твердого аморфного нейтрального S-омепразола.

Примеры со второго по седьмой включительно иллюстрируют получение нейтрального S-омепразола в форме А посредством перекристаллизации аморфного вещества, полученного в примере 1.

Пример 2

Аморфный нейтральный S-омепразол (0,5 г) растворили в этилацетате (2 г). Раствор на ночь поместили в холодильник (-20°C). Кристаллы образовались спонтанно. Полученную суспензию кристаллов использовали в некоторых из последующих примеров для внесения в качестве затравки.

Пример 3

Аморфный нейтральный S-омепразол (2 г) растворили в этилацетате (20 мл) при комнатной температуре. В раствор в качестве затравки внесли кристаллы, полученные в примере 2 и дали кристаллизоваться в течение ночи. Полученные кристаллы промыли этилацетатом (2•2 мл) и высушили воздухом при температуре +20°C с получением 1,3 г нейтрального S-омепразола в форме А.

Пример 4

Аморфный нейтральный S-омепразол (0,5 г) растворили в 2 мл метиленхлорида и добавили 4 мл изоктана. В раствор в качестве затравки внесли небольшое количество нейтрального S-омепразола в форме А. Через 4 дня образовались кристаллы. Вещество отфильтровали, промыли изоктаном (1 мл) и высушили при

комнатной температуре.

Пример 5

Аморфный нейтральный S-омепразол (5,0 г) при комнатной температуре растворили в этилацетате (40 мл) и добавили небольшое количество воды (0,5 мл). В раствор внесли затравку в виде кристаллического нейтрального S-омепразола в форме А и охладили до 0°C. Раствор оставили кристаллизоваться в течение ночи при температуре 0°C. Получившиеся кристаллы отфильтровали, промыли этилацетатом (3•5 мл) и высушили при температуре +40°C при пониженном давлении с получением 3,4 г нейтрального S-омепразола в форме А.

Пример 6

Аморфный нейтральный S-омепразол (3,0 г) при комнатной температуре растворили в толуоле (9 мл) и добавили этилацетат (20 мл). В раствор внесли затравку в виде нейтрального S-омепразола в форме А и оставили кристаллизоваться при комнатной температуре в течение приблизительно получаса. Добавили еще этилацетата (9 мл) и раствор оставили кристаллизоваться в течение ночи. Затем суспензию охладили до 0°C и оставили кристаллизоваться в течение 20 ч. Кристаллы отфильтровали, промыли изоктаном (2•5 мл) и высушили при температуре +40°C при пониженном давлении с получением 2,0 г нейтрального S-омепразола в форме А.

Пример 7

Получение нейтрального S-омепразола в форме А из экстракционного раствора в метиленхлориде.

Натриевую соль S-омепразола (20 г) растворили в воде (200 мл) при комнатной температуре. Добавили метиленхлорид (200 мл). Двухфазную смесь взболтали и добавили водную уксусную кислоту (25 об.%, 12,5 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем фазам позволили разделиться. Метиленхлоридный раствор влили в круглую колбу и испаряли растворитель до тех пор, пока разведение не составило 4 мл метиленхлорида на 1 г S-омепразола. 18,9 г этого раствора, содержащие 3 г S-омепразола, добавили в круглую колбу. Добавили ацетонитрил (50 мл) и в раствор внесли затравку в виде нейтрального S-омепразола в форме А и оставили на ночь. Метиленхлорид выпаривали до тех пор, пока не осталось 22,5 мл растворителя. Затем раствор оставили кристаллизоваться в течение ночи при комнатной температуре. Добавили 15 мл этилацетата и отфильтровали получившуюся смесь. Кристаллы промыли этилацетатом (3•3 мл) и высушили при температуре +40°C при пониженном давлении с получением 1,0 г нейтрального S-омепразола в форме А.

Пример 8

Получение нейтрального S-омепразола в форме А посредством кристаллизации из раствора S-омепразола.

Реакционную смесь, содержащую S-омепразол (1,9 г) в толуоле, концентрируют выпариванием толуола до концентрации 0,71 г на 1 мл толуола. Затем к раствору добавляют этилацетат (16 мл). В раствор при комнатной температуре вносят затравку в виде 0,2 г нейтрального S-омепразола в форме А и охлаждают до 0°C. Затем раствор

оставляют кристаллизоваться в течение ночи при 0°C. Получившиеся кристаллы отфильтровали, промыли этилацетатом (2,4 мл) и высушили при температуре +30°C при пониженном давлении с получением 0,89 г нейтрального S-омепразола формы А.

Пример 9

Получение нейтрального S-омепразола формы А посредством перекристаллизации.

Частично кристаллический S-омепразол, форма А, (5,0 г) растворили в 258 мл этилацетата при температуре 40°C. Раствор охладили до комнатной температуры и медленно выпаривали этилацетат при пониженном давлении до тех пор, пока не осталось 43 мл этилацетата. В раствор при комнатной температуре внесли затравку в виде нейтрального S-омепразола формы А. Затем суспензию охладили до 0°C в течение 5 ч. Затем добавили этилацетат (6,7 мл) и профильтровали получившуюся суспензию. Кристаллы ресуспендировали в 20 мл этилацетата, растворитель отфильтровали, а кристаллы высушили при температуре +25°C при пониженном давлении с получением 2,9 г нейтрального S-омепразола формы А.

Пример 10

Получение нейтрального S-омепразола формы В посредством реакции кристаллизации из смеси воды и ацетона (80/20 об. %).

Натриевую соль S-омепразола (2 г) растворили в смеси воды (16 мл) и ацетона (4 мл). К этому раствору медленно добавили водную уксусную кислоту (25 об. %) в количестве 0,45 мл, которое потребовалось, чтобы pH раствора стало равным 10. Получившуюся суспензию оставили на ночь при комнатной температуре, после чего кристаллы отфильтровали, промыли водой (3,5 мл) и высушили при температуре +40°C при пониженном давлении с получением 0,9 г нейтрального S-омепразола формы В.

Пример 11

Получение нейтрального S-омепразола формы В посредством реакции кристаллизации из смеси воды и ацетона (90/10 об. %).

Натриевую соль S-омепразола (5,2 г) растворили в воде (46,9 мл). К этому раствору добавили ацетон (5,2 мл). После активного перемешивания к раствору медленно добавили 3,2 мл водной уксусной кислоты (25 об. %). Кристаллизация началась, когда pH достигло 10. В конце добавления значение pH составило 7. Через три часа кристаллы отфильтровали и промыли водой (3,5 мл). Кристаллы высушили при температуре +40°C при пониженном давлении в течение ночи с получением 4,4 г частично кристаллического нейтрального S-омепразола формы В.

Формула изобретения:

1. S-омепразол в нейтральной форме, отличающийся тем, что он находится в существенно кристаллическом состоянии.

2. S-омепразол по п. 1, отличающийся тем, что он находится в форме А, характеризующийся картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке (см.

графическую часть):

3. S-омепразол по п. 1, отличающийся тем, что он находится в форме В, характеризующийся картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке (см. графическую часть):

4. Способ получения S-омепразола по п. 2, при котором осуществляют кристаллизацию из раствора нейтрального S-омепразола в одном или более чем одном органическом растворителе и, возможно, воде.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что раствор нейтрального S-омепразола образуется путем растворения выделенного S-омепразола в органическом растворителе(ях).

6. Способ по п. 4, отличающийся тем, что этот органический растворитель представляет собой этилацетат или ацетонитрил.

7. Способ по п. 4, отличающийся тем, что раствор нейтрального S-омепразола образуется из раствора химической реакции, содержащего S-омепразол в органическом растворителе.

8. Способ по п. 4, отличающийся тем, что раствор нейтрального S-омепразола образуется из экстракционной фазы, содержащей S-омепразол в органическом растворителе.

9. Способ по п. 7 или 8, отличающийся тем, что органический растворитель представляет собой метиленхлорид или толуол.

10. Способ по п. 9, при котором дополнительно добавляют антирастворитель, такой, как этилацетат или изооктан.

11. Способ получения S-омепразола по п. 3, при котором осуществляют осаждение из раствора щелочной соли S-омепразола в воде и, возможно, одном или более чем одном органическом растворителе с помощью приемлемой кислоты.

12. Способ получения S-омепразола по п. 11, отличающийся тем, что щелочную соль S-омепразола растворяют в смеси воды и органического растворителя.

13. Способ по п. 11, отличающийся тем, что эта кислота дает pH в конечном растворе между 7 и 10.

14. S-омепразол по любому из пп. 1-3, обладающий активностью ингибитора секреции желудочной кислоты.

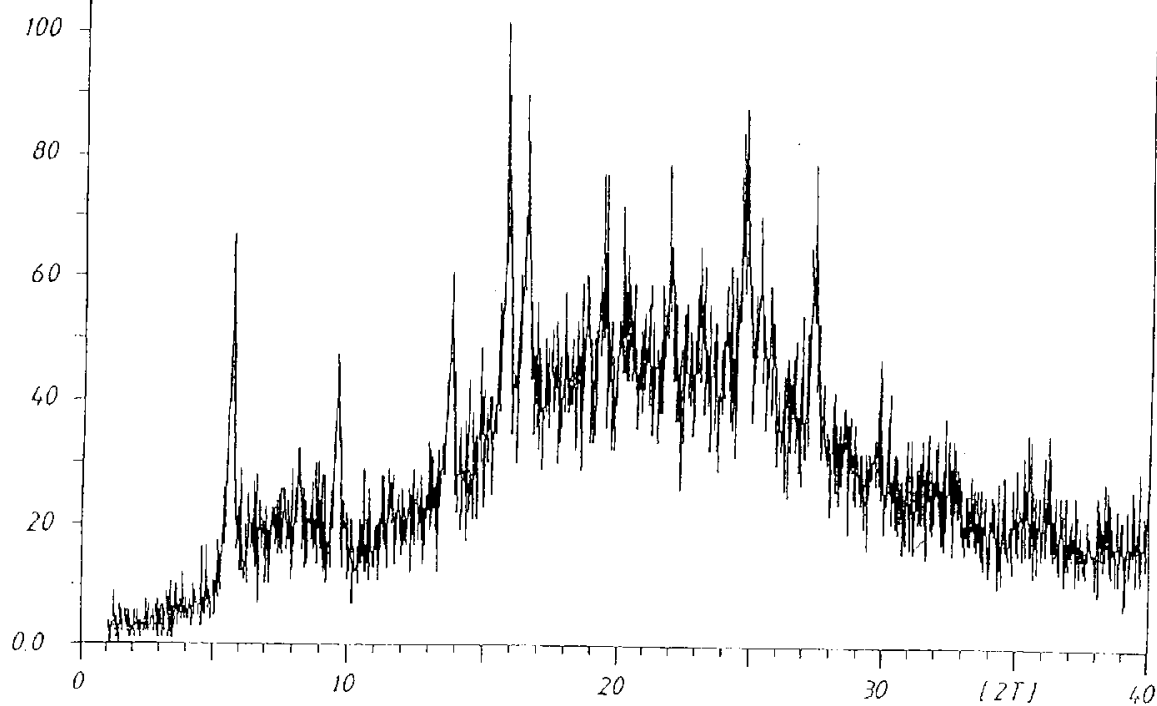
15. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью ингибитора секреции желудочной кислоты, содержащая S-омепразол по любому из пп. 1-3 в качестве активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем и, возможно, другими терапевтическими ингредиентами.

16. S-омепразол по любому из пп. 1-3, используемый в изготовлении лекарства для использования в лечении связанного с желудочной кислотой состояния.

17. Способ лечения связанного с желудочной кислотой состояния, при котором субъекту, страдающему указанным состоянием, вводят терапевтически эффективное количество S-омепразола, определенного в любом из пп. 1-3.

Форма А			Форма В		
Угол °20	величина $d, \alpha^1 (A)$	Относительная интенсивность	Угол °20	величина $d, \alpha^1 (A)$	Относительная интенсивность
5,78	15,29	Очень сильная	5,65	15,64	Сильная
9,50	9,30	Слабая	9,57	9,23	Умеренная
9,99	8,85	Слабая	13,75	6,44	Умеренная
11,54	7,66	Слабая	15,75	5,62	Умеренная
12,54	7,05	Слабая	16,47	5,38	Умеренная
16,27	5,44	Сильная	19,36	4,58	Слабая
17,09	5,19	Сильная	21,94	4,05	Слабая
18,18	4,88	Слабая	24,69	3,60	Слабая
18,95	4,68	Сильная	25,28	3,52	Слабая
20,90	4,25	Умеренная	27,33	3,26	Слабая
21,57	4,12	Умеренная	29,75	3,00	Очень слабая
22,29	3,99	Умеренная			
23,17	3,84	Слабая			
25,22	3,53	Очень слабая			
25,90	3,44	Слабая			
26,45	3,37	Слабая			
27,70	3,22	Очень слабая			
29,66	3,01	Очень слабая			

импульсы



RU 2184734 C2

RU 2184734 C2

Форма А		
Угол °2 θ	величина d, α^1 (Å)	Относительная интенсивность
5,78	15,29	Очень сильная
9,50	9,30	Слабая
9,99	8,85	Слабая
11,54	7,66	Слабая
12,54	7,05	Слабая
16,27	5,44	Сильная
17,09	5,19	Сильная
18,18	4,88	Слабая
18,95	4,68	Сильная
20,90	4,25	Умеренная
21,57	4,12	Умеренная
22,29	3,99	Умеренная
23,17	3,84	Слабая
25,22	3,53	Очень слабая
25,90	3,44	Слабая
26,45	3,37	Слабая
27,70	3,22	Очень слабая
29,66	3,01	Очень слабая

Форма В		
Угол °2θ	величина d, α ¹ (Å)	Относительная интенсивность
5,65	15,64	Сильная
9,57	9,23	Умеренная
13,75	6,44	Умеренная
15,75	5,62	Умеренная
16,47	5,38	Умеренная
19,36	4,58	Слабая
21,94	4,05	Слабая
24,69	3,60	Слабая
25,28	3,52	Слабая
27,33	3,26	Слабая
29,75	3,00	Очень слабая