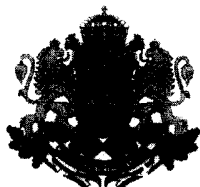


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 108287A

(51) C07D 401/12

A61K 31/4439

A61P 1/04

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 108287				(71) Заявител(и):	
(22) Заявено на 24.10.2003				LEK, TOVARNA PHARMACEVTSKIH IN	
(24) Начало на действие на патента от:				KEMICNIH IZDELKOV, D.D. , , SI-1526	
				LJUBLJANA , VEROVSKOVA 57 (SI) ;	
Приоритетни данни				(72) Изобретател(и):	
				HAFNER , Natasa M . , 1526 Ljubljana (SI	
				) ; EOPAR , Anton . , 1526 Ljubljana (SI) ;	
				PODOBNIK , Barbara . , 1526 Ljubljana (SI) ;	
				CIZERLE , Andreja B . , 1526 Ljubljana (SI) ;	
				KOSAK , Alenka . , 1526 Ljubljana (SI) ;	
				ORNIK , Brina . , 1526 Ljubljana (SI) ; URLEB ,	
				Uros . , 1526 Ljubljana (SI) ;	
				(74) Представител по индустриална	
				собственост:	
				Юлиан Иванов Върбанов , 1421 София ,	
				"Юлиан Върбанов и партньори" ООД	
(31) P- 0100111				(86) № на PCT заявка:	
(32) 25.04.2001				PCT/ IB2002 / 001350 , 24.04.2002	
(33) SI				(87) № и дата на PCT публикация:	
				WO2002 / 085889 , 31.10.2002	
(41) Публикувана заявка в бюлетин № 4 30.04.2005					
(45) Отпечатано на					
(46) Публикувано в бюлетин №					
на					
(56) Информационни източници:					
(62) Разделена заявка от рег. №					

(54) КРИСТАЛНА ФОРМА НА ОМЕПРАЗОЛ

(57) Изобретението се отнася до нова кристална форма на веществото, известно под химическото наименование 5-метокси-2-[[(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил) метил] сулфинил]-1H-бензимидазол, което има ген ерично наименование омепразол, посочено в описанието като омепразолна форма С. Изобретението се отнася и до метод за получаване на омепразолна форма С, до фармацевтична формулировка, която я съдържа в смес с фармацевтично приемливи ексципиенти, и до използване на омепразолна форма С за лечение на стомашно-чревни заболявания.

15 претенции , 8

BG 108287A

КРИСТАЛНА ФОРМА НА ОМЕПРАЗОЛ

Техническа област

Изобретението принадлежи към областта на химическата технология и се отнася до нова кристална форма на веществото известно под химическото наименование 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)метил]сулфинил]-1Н-бензимидазол, и има генеричното наименование омепразол. Новата кристална форма на омепразола разкрита тук, по-долу, се споменава като омепразолна форма С. По-нататък, изобретението се отнася до метод за получаване на омепразолната форма С с висок добив и ниско съдържание на примеси и остатъчни разтворители, до използване на омепразолната форма С за лечение на заболявания свързани с хиперсекреция на стомашен сок, и до фармацевтичен състав съдържащ активната субстанция омепразолна форма С.

Технически проблем

Има постоянна необходимост от приготвяне на фармацевтично стабилни кристални форми на активната субстанция омепразол по индустриално прост и възможно бърз начин с висок добив и при температура при която съотношението на остатъчните разтворители и примеси, което е, съотношението на свързаните вещества и продуктите на разпадане, да е ниско или минимално.

Предшестващо състояние на техниката

Веществото известно известно под химическото наименование 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-

пиридинил)метил]сулфинил]-1Н-бензимидазол и имащо генеричното наименование омепразол е известно като протон нагнетяващ инхибитор, който инхибира секрецията на стомашна киселина. Омепразолът се използва за лечението на заболявания свързани със стомашната киселина при бозайници и специално при хора.

Веществото омепразол и неговите фармацевтично приемливи соли са описани в Европейска патентна публикация EP 5129 (31 октомври, 1979). От литературата са известни две кристални форми на омепразол, които са омепразолна форма А и омепразолна форма В. Форма В е описана от Ohishi et al., Acta Cryst. (1989), C45, 1921-1923; форма А и получаването на двете кристални форми на омепразола са описани в РСТ патентна публикация WO 99/08500 (25 февруари, 1999).

В РСТ патентна публикация WO 99/08500 описаният метод за получаването на омепразол А е с времетраене, например 45 часа. Описаната синтеза се базира на бавна кристализация при стайна температура, основата на която е изваряване (изразът изваряване се разбира че означава промиване по такъв начин, че когато продуктът се суспендира в разтворител в който той е неразтворим или лошо разтворим, получаващата се суспензия се разбърква за да се определи продължителността на периода) с алкилов алкохол, например с метанол съдържащ воден амониак. Известно е изобщо, че методът за пречистване, който се базира на изваряване, не е достатъчно ефективен и преди това се започва с изисквания за чиста субстанция тъй като промиването е повърхностна процедура при която е трудно да се постигне проникване на разтворителя до сърцевината, например, ядрото на кристала. В РСТ патентна публикация WO 99/08500 е изложено че

омепразолна форма А проявява по-добра термодинамична стабилност, фотостабилност и хигроскопичност в сравнение с предварително известната омепазолна форма В.

В противоположност, омепазолна форма В се получава чрез бърза кристализация при повишена температура. Термичната рекристализация по същество е по-добър метод за пречистване на вещества; обаче, в случая с омепазола не е полезен понеже омепазола, специално в разтворители при повишена температура бързо се разпада до силно оцветени продукти на разлагане. Именно, омепазолът е известен като активна субстанция която е високо чувствителна към повишена температура. По време на процеса на пречистване чрез термична рекристализация, се образуват продукти на разлагане, които са въведени в кристалите заедно с разтворителя всеки от които може да има силно въздействие върху стабилността на крайния продукт. Освен това, кристалите от омепазолна форма В са по-големи по размер от кристалите на форма А, затова те могат да включват двойно повече примеси и повече остатъчен разтворител от кристалите на форма А.

Кратко описание на диаграмите

Фигура 1: рентгенографска прахова дифрактограма на омепазолни форми А, В и С.

Фигури 2 до 4: FT IR спектър на омепазолна форма А (линия от тирета) и омепазолна форма С (непрекъсната линия).

Фигури 5 до 7: FT IR спектър на омепазолна форма В (линия от тирета) и омепазолна форма С (непрекъсната линия).

Фигура 8: FT IR спектър на омепазолна форма А (линия от тирета), омепазолна форма В (точкова линия) и омепазолна

форма С (непрекъсната линия) при дължина на вълната от порядъка на 1120 cm^{-1} и 1112 cm^{-1} където степените на интензивностите на абсорбционните ивици са различни за омепазолна форма А, форма В и форма С.

Описание на изобретението включващо примери

Тук е описан метод за получаване на нова фармацевтично стабилна кристална форма на активната субстанция омепазол по индустриално прост и възможно бърз начин, например, при стайна температура. Терминът фармацевтична стабилност в този контекст включва стабилност на фармацевтично активната субстанция при стандартни условия на изследване на фармацевтични състави при които стабилността се оценява чрез абсорбиране като най-чувствителен метод за определяне на примеси, който се отнася до субстанциите и продуктите на разпадане.

Фармацевтичната стабилност зависи от едновременното въздействие на различни фактори от които най-важни са размера на кристалите, формата на кристалите, анализа за вода, анализа за остатъчни разтворители и анализа за примеси. Един или повече от тези фактори могат да бъдат единствено характеризирани чрез метода за пречистване на суров омепазол и получаването и изолирането на новата кристална форма на омепазола съгласно изобретението.

Новата форма на омепазола разкрита тук е спомената по-долу като омепазолна форма С. Изненадващо е открито, че отделно от общоприетите известни две форми на омепазола, форма А и форма В, съществува нова форма, по-долу спомената

като омепазолна форма С, някои предимства които включват прост метод за получаване, и по-добър добив от случаите на получаване на омепазолна форма А и форма В.

Тук също са описани метод за пречистване на суров омепазол и получаване и изолиране на омепазолна форма С, по същество свободна от други известни кристални форми на омепазол, като омепазолна форма А и форма В.

Кристалната форма на омепазола, форма С, се характеризира чрез рентгенографски прахов анализ включващ данни с позицията на пиковите в рентгенографските прахови дифрактограми и също чрез параметрите на елементарната клетка. Параметрите на елементарната клетка се определят по метода на Rietveld. Измерването използващо рентгенографския прахов анализ показва че омепазолната форма С ясно се различава от общоприетите известни кристални форми на омепазола.

Омепазолната форма С, съгласно един от вариантите на изобретението, се характеризира с осигуряването на дифрактограмна рентгенограма със следните съществени d -стойности.

d-стойности (A)	Относителен интензитет
9.5-9.6	много силен
7.9-8.0	силен
7.4-7.5	слаб
7.2	много силен
5.9-6.0	среден
5.6	среден
5.1-5.2	много силен
4.88-4.90	слаб
4.81-4.84	слаб
4.65-4.67	среден
4.57-4.60	среден
4.48-4.51	силен
4.34-4.36	среден
4.16-4.19	слаб
3.94-3.97	слаб
3.72-3.73	силен
3.58-3.59	среден
3.46-3.47	силен
3.29-3.30	среден
3.23-3.25	силен
3.19-3.20	среден
3.11-3.12	слаб
3.03-3.04	слаб

Относителните интензитети при d-стойност са идентифицирани по следния критерий:

25-100 % интензитет	много силен
10-25 % интензитет	силен
3-10 % интензитет	среден
1-3 % интензитет	слаб

Омепразолната форма С, съгласно друг вариант на изобретението, е независимо или допълнително характеризирана чрез следните параметри на елементарна клетка от порядъка на:

a(A)	b(A)	c(A)	$\alpha(^{\circ})$	$\beta(^{\circ})$	$\gamma(^{\circ})$
9.705-9.740	10.335-10.375	10.525-10.590	90.95-91.15	111.70-111.90	116.25-116.50

Омепразолната форма С съгласно друг вариант на изобретението, е независимо или допълнително характеризирана чрез Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT IR). Омепразолната форма С има характерни абсорбционни ивици при по същество следните дължини на вълните:

1204 cm^{-1} , 1076 cm^{-1} , 1024 cm^{-1} , 1014 cm^{-1} , 822 cm^{-1} .

Новата кристална форма на омепразола, съгласно друг вариант на изобретението, е независимо или допълнително характеризирана чрез съотношението на интензитетите на абсорбционните ивици от FT IR анализа при дължини на вълните 1120 cm^{-1} до 1112 cm^{-1} , която е различна от общо приетите кристални форми на омепразола, форми А и В:

Омепразолна форма	Съотношение между интензитета на абсорбционните ивици при 1120 cm^{-1} към 1112 cm^{-1}
А	от 1:4.5 до 1:5.5
В	от 1:1.0 до 1:1.9
С	от 1:2.1 до 1:3.0

Тук също е описан метод за пречистване на суров омепразол и получаване и изолиране на стабилната форма С, по същество свободна от други известни кристални форми на

омепразола, като омепазолна форма А и форма В. Общо взето известно е, че кристалите на активната омепазолна субстанция съдържащи голямо количество разтворител и различни примеси са по-малко стабилни от чисти омепазолни кристали, независимо от формата на кристалите. Затова тук също е разкрит метод за получаване на такива кристали на омепазолната форма С

характеризирана чрез един или повече от следните показатели:

- ниско или минимално количество от остатъчни разтворители,
- ниско или минимално количество от свързани вещества,
- ниско или минимално количество от продукти на разпадане и
- висок или максимален добив от зададеното съединение.

Методът за получаване на омепазолна форма С, съгласно един от вариантите на изобретението, включва следните два етапа:

- а) рекристализация чрез утаяване (например, бърза кристализация при стайна температура),
- б) изваряване на кристалите във вода.

Омепазолната форма С може да бъде получена чрез разтваряне на суров омепазол, получен при реакция между 5-метокси-2-[[[(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)метил]тио]-1Н-бензимидазол и 3-хлоропероксибензоена киселина при стайна температура първо в разтворител или смес от разтворители в която омепазола свободно се разтваря и, след това, омепазолната форма С се утаява при стайна температура с разтворител в който е недобре разтворима. Чрез този метод чистите кристали на омепазола се утаяват докато примесите остават в разтвора. Утаените кристали се отфилтруват и промиват. Добивът може да бъде увеличен чрез охлаждане на суспензията от кристали преди

филтруване до температура от порядъка на -10 до -20°C . За разтваряне на омепазола, подходящи разтворители включват: 40 % воден метиламин; смес от : 40 % воден метиламин с дихлорометан, хлороформ или ацетон; смес от 25 % амоняк с дихлорометан, хлороформ или ацетон; и смес на триетиламин с дихлорометан, хлороформ или ацетон. За предпочитане се използва смес от 40 % воден метиламин и ацетон. Утаяващият разтворител, за предпочитане включва ацетон.

Едно предимство на горния метод-рекристализация чрез утаяване е, че вещество съдържащо един или повече примеси, специално продукти на разпадане, може да бъде използвано като изходна субстанция. По-нататък, рекристализацията чрез утаяване е също изгодна понеже може да бъде осъществена при стайна температура при което възможността за следващо образуване на продукти от разпадане на омепазола се намалява. По-нататък, предимство е, че в един етап могат да бъдат решени два проблема: да се получи стабилно вещество съгласно метода с висок или възможно максимален добив и едновременно ефективно чисто вещество (странични продукти от изходни материали и продукти на разпадане) включващо по-голямо изходно количество примеси, специално продукти на разпадане.

От комплектоване на процедурата с проба за рекристализация чрез утаяване остатъчните разтворители намаляват. Полученият продукт след това се суспендира във вода, например, при стайна температура, последвано от разбъркване със смесител който прави силна турбуленция, например смесител ULTRA-TURRAX® (тип 18/10, Janke & Kunkel), в продължение на от

30 минути до 1 час, например при стайна температура. След това образуваният продукт се отфилтрува, промива се с вода, и се суши под вакуум при стайна температура до постоянно тегло.

Омепразолната форма С, получена по метода описан тук, може да съдържа по-малко от 200 $\mu\text{g/g}$ ацетон като остатъчен разтворител, например, определен чрез газова хроматография, за предпочитане по-малко от 100 $\mu\text{g/g}$ ацетон. Чрез технологията на метода описан тук се получава активно вещество което е стабилно съгласно стандартния протокол за характеризиране на стабилността на фармацевтично активна субстанция.

Омепразолната форма С, получена по метода описан тук, може да бъде по същество свободна от други известни кристални форми на омепразола, като омепразолна форма А или форма В.

Известно е, че стабилността на активната субстанция зависи от остатъчните разтворители и от присъстващите примеси-свързани вещества и продукти на разпадане. Стабилността на омепразолни проби се определя чрез стандартна процедура за изследване на веществата във фармацевтичната промишленост (CPMP/ICH/2736/99). Опакованите омепразолни проби остаряват за определен период от време (1 месец, 3 месеца, 6 месеца) при условие от натиск на стареене (при температура 40 °C и 75 % относителна влажност, която е стандартно ускорено условие за изследване на стабилността на фармацевтични състави) и/или условие за ускорено стареене (при температура 25 °C и 60 % относителна влажност която е стандартно ускорено условие за изследване на стабилността на фармацевтично активни вещества). Определяне на

абсорбцията, измерена съгласно метода Ph Eur (PhEur 3 Suppl 2000), се използва като критерий за оценка на качеството на пробата по време на изследване на стабилността. Предварително беше показано, че измерването на абсорбцията е по-чувствителен метод за наблюдаване на процеса на разлагане на омепразола от, например, откриването на присъстващи примеси като се използват хроматографски методи (PhEur 3 Suppl 2000).

Омепразолната форма С, съгласно изобретението, е протон нагнетяващ инхибитор и може да бъде използван за контрол на секрецията на стомашна киселина при бозайници и специално при хора. Той инхибира ензима $H^+/K^+-ATPase$ в обградна клетка, така, той също инхибира последната фаза на секрецията на киселина. Следователно, възбуждането както на основната, така и на стимулираната независима секреция на киселина може да бъде намалена. Омепразолната форма С може да бъде използвана при лечението на дуоденална язва, язва на стомаха, оттегляне на възпаление на хранопровода и синдром на Zollinger-Ellison.

Тук също е описано получаването на фармацевтичен състав съдържащ омепразолна форма С и фармацевтично приемливи ексципиенти. Фармацевтичният състав е подходящ за различни начини на приложение такива като орален, парентерален, през кожата и др. Подходяща фармацевтична форма може да бъде, например, капсула, таблетка, дисперсия, разтвор, суспензия, емулсия, гел, прах и др. Подходящо количество за лекарството е в обхвата от 10 mg до 80 mg дневно, за предпочитане между 20 mg и 40 mg обща дневна доза.

Изобретението се илюстрира, но в никакъв случай ограничава, от следните примери:

Пример 1

Метод за получаване на омепразолна форма С от суров омепразол чрез утаяване с ацетон от смес на воден разтвор на метиламин

125 g суров омепразол, получен чрез окисляване на 5-метокси-2-[[[(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)метил]тио]-1H-бензимидазол с 3-хлоропероксибензоена киселина, се разтварят докато се разбъркват в смес от 100 ml 40 % воден метиламин и 125 ml ацетон при стайна температура. Към този бистър разтвор се добавят 2000 ml ацетон, комбинираният разтвор се разбърква в продължение на 1 час при стайна температура, и след това се охлажда до температура в обхвата от -10 до -15 °C. Образуваният продукт се отфильтрува и след това се промива с ацетон. Образуваните кристали още мокри се суспендират в 400 ml вода при стайна температура и след това се разбъркват интензивно в продължение на 1 час докато се охлажда до не много голяма температура 20 °C със смесител ULTRA-TURRAX® (тип 18/10, Janke & Kunkel). Полученият продукт-омепразолна форма С се отфильтрува, промива се с вода, и се суши под вакуум при стайна температура до постоянно тегло. Добив: 98.7 g (79 %).

Пример 2

Метод за получаване на омепразолна форма С от суров омепразол чрез утаяване с ацетон от смес на воден разтвор на метиламин и дихлорометан

125 g омепазол, получен чрез окисляване на 5-метокси-2-[[[(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)метил]тио]-1Н-бензимидазол с 3-хлоропероксибензоена киселина, се разтварят докато се разбъркват в смес от 62.5 ml 40 % метиламин и 125 ml дихлорометан при стайна температура. Към този бистър разтвор се добавят 2000 ml ацетон, комбинираният разтвор се разбърква в продължение на 1 час при стайна температура, и след това се охлажда до температура в обхвата от -10 до -15 °C. Образуваният продукт се отфильтрува, промива се с ацетон и се суши под вакуум при стайна температура до постоянно тегло. Добив: 103.7 g (83 %).

Образуваните кристали се суспендират в 400 ml вода при стайна температура и след това се разбъркват интензивно в продължение на 1 час докато се охлажда до не много голяма температура 20 °C със смесител ULTRA-TURRAX® (тип 18/10, Janke & Kunkel).

Полученият продукт-омепазолна форма С - се отфильтрува, промива се с вода, и се суши под вакуум при стайна температура до постоянно тегло. Добив: 102.7 g (99 %).

Пример 3

Характеризиране на омепазолна форма С чрез рентгенографски прахов анализ

Фигура 1 е рентгенографска прахова дифрактограма на следните проби:

- омепазолна форма А, синтезирана съгласно пример 1 описан в РСТ патентна публикация WO 99/08500;
- омепазолна форма В, синтезирана съгласно пример 2 описан в РСТ патентна публикация WO 99/08500; и

- омепазолна форма С, синтезирана съгласно описания гореспоменат пример 1.

Рентгенографските прахови диаграми са регистрирани на рентгенографски дифрактометър Simens D-500 (Bragg-Brentano reflectance geometry) с $\text{CuK}\alpha$ радиация в ъгловия интервал 5 до $30^\circ 2\theta$, с 0.02° стъпка и интеграционно време 10 секунди. Нагласяват се променливи прорези до 6 mm за пробно осветление, и входен прорез до 0.2 mm.

Таблица 1 поставя в списък d-стойностите характеризирани чрез рентгенографски прахов анализ на новата кристална форма на омепазола - омепазолна форма С - синтезирана съгласно описания споменат по-горе пример 1, и за сравнение d-стойностите на форма А и форма В, както е описано в РСТ патентна публикация WO 99/08500. Позициите на пиковите (d-стойности) на омепазолната форма С са определени съгласно стандартната процедура (Kug & Aleksander, L.E. (1974)).

Таблица 1: d-стойности на омепазолната форма С, форма А, и форма В

форма С	относителен интензитет	форма А	относителен интензитет	форма В	относителен интензитет
9.5-9.6	много силен	9.5	много силен	9.6	много силен
7.9-8.0	силен	7.9	силен	8.0	среден
7.4-7.5	слаб	7.4	слаб	7.9	среден
7.2	много силен	7.2	много силен	7.5	слаб
5.9-6.0	среден	6.0	среден	7.1	много силен
5.6	среден	5.6	силен	5.9	среден

(A)		(A)		(A)	
9.5-9.6	много силен	9.5	много силен	9.6	много силен
7.9-8.0	силен	7.9	силен	8.0	среден
7.4-7.5	слаб	7.4	слаб	7.9	среден
7.2	много силен	7.2	много силен	7.5	слаб
5.9-6.0	среден	6.0	среден	7.1	много силен
5.6	среден	5.6	силен	5.9	среден

5.1-5.2	много силен	5.2	силен	5.6	среден
4.88-4.90	слаб	5.1	силен	5.3	силен
4.81-4.84	слаб	4.89	слаб	5.1	силен
4.65-4.67	среден	4.64	среден	4.54	среден
4.57-4.60	среден	4.60	среден	4.48	силен
4.48-4.51	силен	4.53	слаб	4.41	среден
4.34-4.36	среден	4.49	среден	4.14	слаб
4.16-4.19	слаб	4.31	среден	3.75	силен
3.94-3.97	слаб	4.19	слаб	3.57	среден
3.72-3.73	силен	4.15	слаб	3.47	силен
3.58-3.59	среден	3.95	слаб	3.40	слаб
3.46-3.47	силен	3.71	силен	3.28	силен
3.29-3.30	среден	3.59	среден	3.22	среден
3.23-3.25	силен	3.48	среден	3.02	слаб
3.19-3.20	среден	3.45	силен		
3.11-3.12	слаб	3.31	слаб		
3.03-3.04	слаб	3.22	силен		
		3.17	среден		
		3.11	слаб		
		3.04	слаб		
		3.00	слаб		

Относителните интензитети при d-стойност са идентифицирани по следния критерий:

25-100 % интензитет	много силен
10-25 % интензитет	силен
3-10 % интензитет	среден
1-3 % интензитет	слаб

От горните данни е очевидно, че омепазолната форма С е нова кристална форма на омепазол.

Таблица 2 поставя в списък параметрите на елементарна клетка от новата кристална форма на омепазола - омепазолна форма С - синтезирана съгласно описания гореспоменат пример 1, и за сравнение параметрите на елементарната клетка на омепазолна форма А и форма В разкрити в РСТ патентна публикация WO 99/08500. Параметрите на елементарна клетка от омепазолна форма С се изчисляват като се използва сравнението Rietveld.

Таблица 2: Параметри на елементарна клетка на омепазолни форми А, В и С

Форма	Параметри на елементарна клетка					
	a(Å)	b(Å)	c(Å)	$\alpha(^{\circ})$	$\beta(^{\circ})$	$\gamma(^{\circ})$
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)	91.76(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

От горните данни е очевидно, че омепазолната форма С е нова кристална форма на омепазола.

Пример 4

Характеризиране на омепазолна форма С като се използва Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT IR)

Кристалната структура на омепазолна форма С, синтезирана съгласно описания гореспоменат пример 1, се характеризира като се използва Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT IR). За сравнение, също са регистрирани FT IR спектрите на омепазолна форма А и форма В, синтезирани съгласно примери 1 и 2 от РСТ патентна публикация WO 99/08500.

Анализът на пробите се извършва с Nicolet Nexus, DTGS KBr детектор. При анализа се използват техническо измерване на дифузна отражателна способност (DRIFTS = Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy) и вложка за Nexus Smart Collector измервания. Пробите без предварително обработване се смесват с KBr (IR ниво на чистота - концентрация 50 % тегловни на омепазол спрямо KBr (марка IR). Целият спектър се измерва с 64 сканирования, което е, броят на точно направените копия на измерванията при едно измерване, при разделителна способност 2 cm^{-1} .

Фигури 2 до 4: FT IR спектър на омепазолна форма А (линия с тирета) и омепазолна форма С (непрекъсната линия).

Фигури 5 до 7: FT IR спектър на омепазолна форма В (линия с тирета) и омепазолна форма С (непрекъсната линия).

Както е очевидно от фигури 2 до 4, пробата на омепазолна форма А проявява характерни абсорбционни ивици при следните дължини на вълните:

1210 cm^{-1} , 1201 cm^{-1} , 1079 cm^{-1} , 1075 cm^{-1} , 1029 cm^{-1} , 1025 cm^{-1} , 1013 cm^{-1} , 1008 cm^{-1} .

Както е очевидно от фигури 5 до 7, пробата на омепазолна форма В проявява характерни абсорбционни ивици при следните дължини на вълните:

1202 cm^{-1} , 1025 cm^{-1} , 1020 cm^{-1} , 1011 cm^{-1} , 1008 cm^{-1} , 821 cm^{-1} .

Както е очевидно от фигури 2 до 7, пробата на омепазолна форма С проявява характерни абсорбционни ивици по същество при следните дължини на вълните:

1204 cm^{-1} , 1076 cm^{-1} , 1024 cm^{-1} , 1014 cm^{-1} , 822 cm^{-1} .

Характерните абсорбционни ивици на омепазолна форма С не припокриват характерните абсорбционни ивици на омепазолна форма А и форма В.

Кристалните форми на омепазола, форми А, В и С, могат да бъдат независимо или допълнително изтъкнати чрез съотношението на интензитетите на абсорбционните ивици при дължини на вълните 1120 cm^{-1} и 1112 cm^{-1} , което е най-голямо за омепазолна форма А и най-малко за омепазолна форма В.

Таблица 3: Съотношение между интензитета на абсорбционните ивици при дължини на вълните 1120 cm^{-1} и 1112 cm^{-1} в зависимост от кристалната форма на омепазола

Форма	Съотношение между интензитета на абсорбционните ивици при 1120 cm^{-1} към 1112 cm^{-1}
А	от 1:4.5 до 1:5.5
В	от 1:1.0 до 1:1.9
С	от 1:2.1 до 1:3.0

Фигура 8: FT IR спектър на омепразолна форма А (линия от тирета), омепразолна форма В (точкова линия) и омепразолна форма С (непрекъсната линия) включващ дължини на вълните от порядъка на 1120 cm^{-1} и 1112 cm^{-1} където съотношенията на интензитетите на абсорбционните ивици са различни за омепразолна форма А, форма В и форма С.

Пример 5 :

Фармацевтична формулировка

а) Сърцевини на пелети

Състав за 1000 g сърцевини на пелети:

Омепразолна форма С	100 g
Малко заместена хидроксипропилцелулоза (13 до 16 % хидроксипропокси групи)	150 g
Микрокристална целулоза	150 g
Манитол	478 g
Натриева напречна кармелоза	50 g
Поливинилпиролidon К 25	70 g
Полиоксиетилирано хидрогенирано рициново масло	2 g

Преди да се използват, фармацевтично приемливите ексципиенти се сушат по такъв начин че да се осигури загуба от сушенето по-малка от 1.0 %, за предпочитане по-малка от 0.5 % от цялото тегло на всеки отделен фармацевтично приемлив ексципиент.

Порцията от 1000 g сърцевини за пелети се приготвя съгласно следната процедура:

2 g полиоксиетилирано хидрогенирано рициново масло (Cremophor® RH 40) се разтваря в 300 g абсолютен етанол при стайна температура. Образуваният разтвор (302 g) се пръска върху предварително приготвена смес от прахообразни компоненти: 100 g омепазолна форма С получена съгласно процедурата описана в пример 1, 150 g изсушена малко заместена хидроксипропилцелулоза (L-HPC LH-20), 150 g изсушена микрокристална целулоза, 478 g сух манитол, 50 g суха натриева напречна кармелоза и 70 g сух поливинилпиролidon К 25, в гранулятор с кипящ слой при стайна температура. Получаващата се мокра маса се екструдира и превръща в сфери. Образуваната сърцевина за пелети се суши в кипящ слой или камерна сушилня при температура на въздуха на входа 35 до 45 °C при загуба от сушенето не по-малка от 0.5 % от общото тегло на сърцевината на пелетите.

Получават се 1000 g сърцевина за пелети.

б) Интестинални с нанесено покритие пелети

Сърцевина за пелети	1000 g
Хипромелозен фталат	150 g
Дибутил себацат	15 g

150 g хипромелозен фталат и 15 g дибутил себацат се разтварят в смес от 1754 g абсолютен етанол и 438 g ацетон при стайна температура. Полученият разтвор се напръсква върху сърцевините на пелетите в устройство с кипящ слой.

Капсуловане

Получените интестинални с нанесено покритие пелети се напълват в желатинови или целулозни капсули като се осигурява образец от 20 mg омепазол/капсула при машинно пълнене на капсулата.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Омега-разолна форма С, характеризираща се с това, че е осигурена с дифракционна рентгенограма показваща по същество следните d-стойности:

d-стойности Относителен интензитет

(A)

9.5-9.6	много силен
7.9-8.0	силен
7.4-7.5	слаб
7.2	много силен
5.9-6.0	среден
5.6	среден
5.1-5.2	много силен
4.88-4.90	слаб
4.81-4.84	слаб
4.65-4.67	среден
4.57-4.60	среден
4.48-4.51	силен
4.34-4.36	среден
4.16-4.19	слаб
3.94-3.97	слаб
3.72-3.73	силен
3.58-3.59	среден
3.46-3.47	силен
3.29-3.30	среден
3.23-3.25	силен
3.19-3.20	среден
3.11-3.12	слаб
3.03-3.04	слаб

2. Омепазолна форма С, съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че има следните параметри за елементарна клетка:

$$a = 9.705-9.740 \text{ \AA}, \quad b = 10.335-10.375 \text{ \AA}, \quad c = 10.525-10.590 \text{ \AA},$$

$$\alpha = 90.95-91.15^\circ, \quad \beta = 111.70-111.90^\circ, \quad \gamma = 116.25-116.50^\circ.$$

3. Омепазолна форма С, характеризираща се с това, че обхваща характерни абсорбционни ивици от Fourier Transform Infrared Spectroscopy при дължини на вълните 1204 cm^{-1} , 1076 cm^{-1} , 1024 cm^{-1} , 1014 cm^{-1} и 822 cm^{-1} .

4. Метод за получаване на омепазолна форма С, както е описана в претенция 1 или 3, характеризиращ се с това, че включва следните етапи:

- а) разтваряне на суров омепазол в разтворител или смес от разтворители в която омепазола е свободно разтворим, и
- б) утаяване на омепазолната форма С с разтворител в който омепазола е слабо разтворим.

5. Метод съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че етапа на добавяне на киселина към разтвора на омепазола при горното утаяване с разтворител, е изключен.

6. Метод за получаване на омепазолна форма С, съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че разтварянето на омепазола се извършва в разтворител или смес от разтворители избран от групата включваща: 40 % воден метиламин; смес от 40 % воден метиламин с дихлорометан, хлороформ или ацетон; смес от

25 % амоняк с дихлорометан, хлороформ или ацетон; и смес опи триетиламин с дихлорометан.

7. Метод за получавање на омепразолна форма С, согласно претенция 4, karakterизирац се с това, че разтварянето на суровия омепразол се извършва в смес от 40 % воден метиламин и ацетон.

8. Метод за получавање на омепразолна форма С, согласно претенция 4, karakterизирац се с това, че разтварянето на суровия омепразол се извършва при стайна температура.

9. Метод за получавање на омепразолна форма С, согласно претенция 4, karakterизирац се с това, че омепразолната форма С съдържа по-малко от 200 $\mu\text{g/g}$ ацетон като остатъчен разтворител.

10. Метод за получавање на омепразолна форма С, согласно претенция 9, karakterизирац се с това, че омепразолната форма С съдържа по-малко от 100 $\mu\text{g/g}$ ацетон като остатъчен разтворител.

11. Метод за получавање на омепразолна форма С, согласно претенция 4, karakterизирац се с това, че утаяването на омепразолна форма С се извършва при стайна температура.

12. Метод за получавање на омепразолна форма С, согласно претенция 4, karakterизирац се с това, че по-нататък включва охлаждане на суспензията от кристали преди филтруване до температура в обхвата от -10 до -20°C .

13. Фармацевтична формулировка, характеризираща се с това, че включва терапевтично ефективно количество от активната субстанция омепразолна форма С, както е определена в претенция 1 или 3, в смес с фармацевтично приемлив ексципиент.

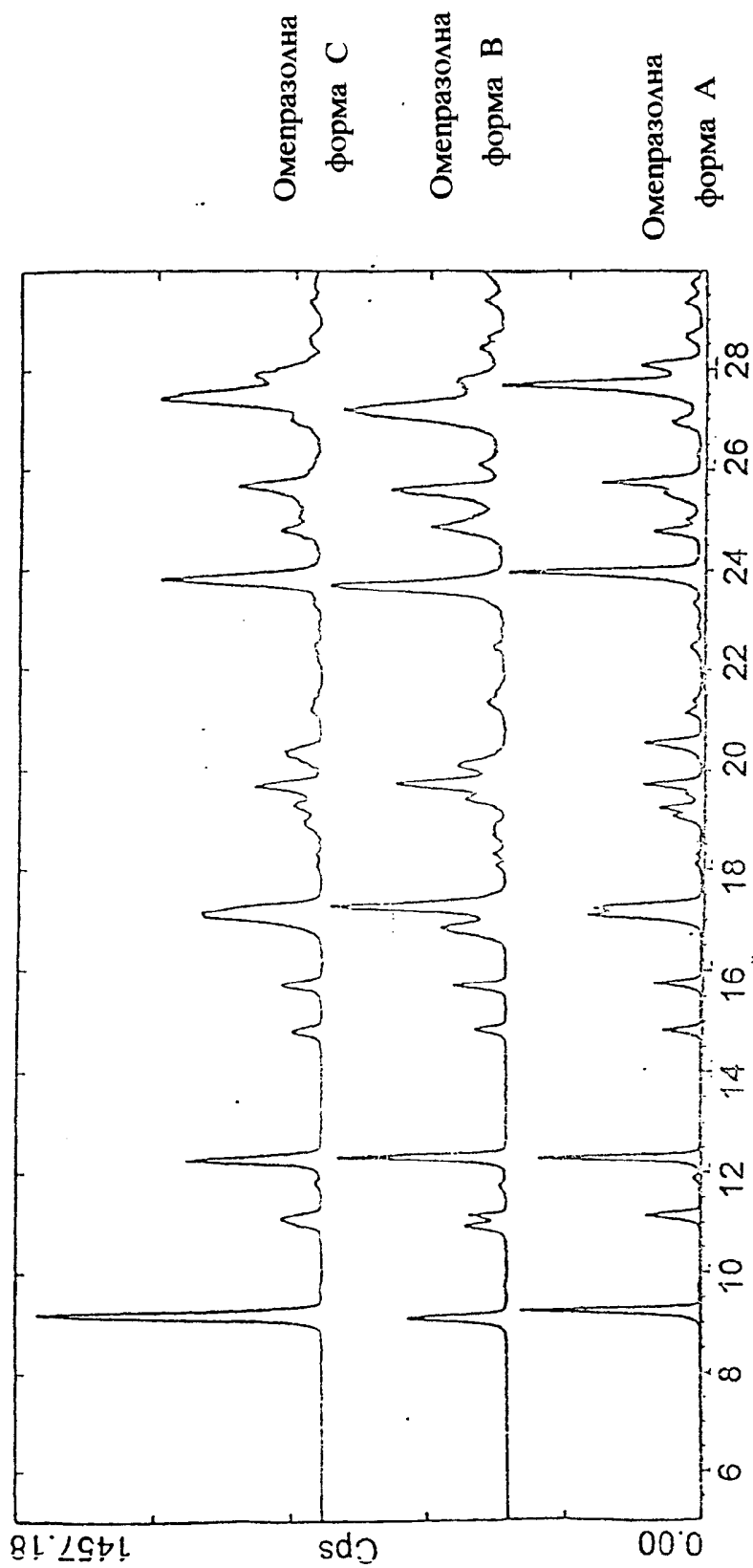
14. Използване на омепразолна форма С, както е определена в претенция 1 или 3, за получаването на лекарство за лечение на стомашночревно заболяване.

15. Използване на омепразолна форма С, съгласно която и да е претенция от 1 до 3 при производството на лекарство ефективно при лечението на стомашночревно заболяване чрез прилагане на фармацевтична формулировка включваща терапевтично ефективно количество от активната субстанция омепразолна форма С в смес с фармацевтично приемлив ексципиент спрямо пациент страдащ от стомашночревно заболяване.

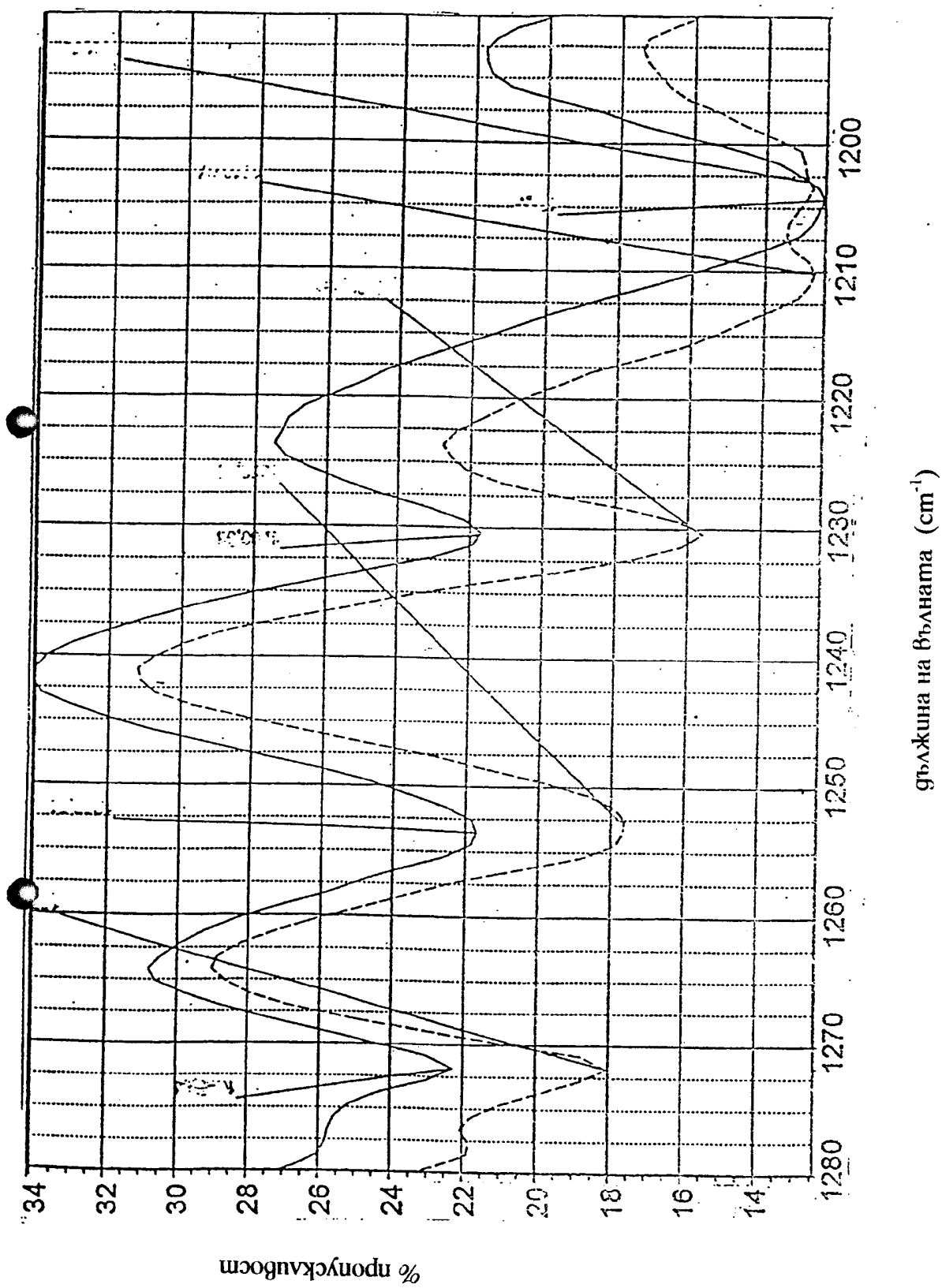
КРИСТАЛНА ФОРМА НА ОМЕПРАЗОЛ

Реферат

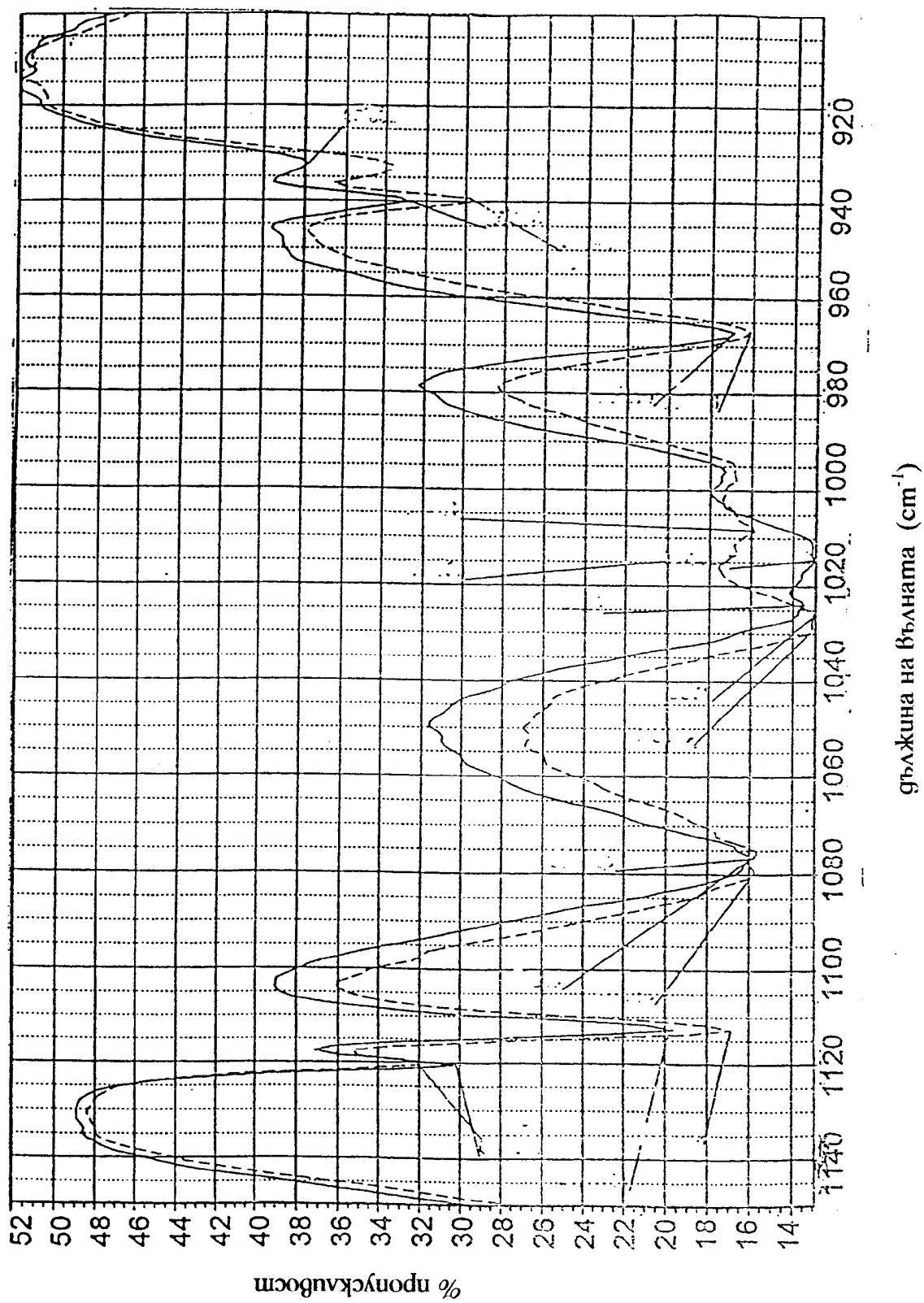
Разкрита е нова кристална форма на веществото известно под химическото наименование 5-метокси-2-[[[(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)метил]сулфинил]-1H-бензимидазол, което има генеричното наименование омепразол, спомената по-долу като омепразолна форма С. По-нататък са разкрити метод за получаване на омепразолна форма С, фармацевтична формулировка съдържаща омепразолна форма С в смес с фармацевтично приемливи ексципиенти и използване на омепразолна форма С за лечение на стомашночревни заболявания.



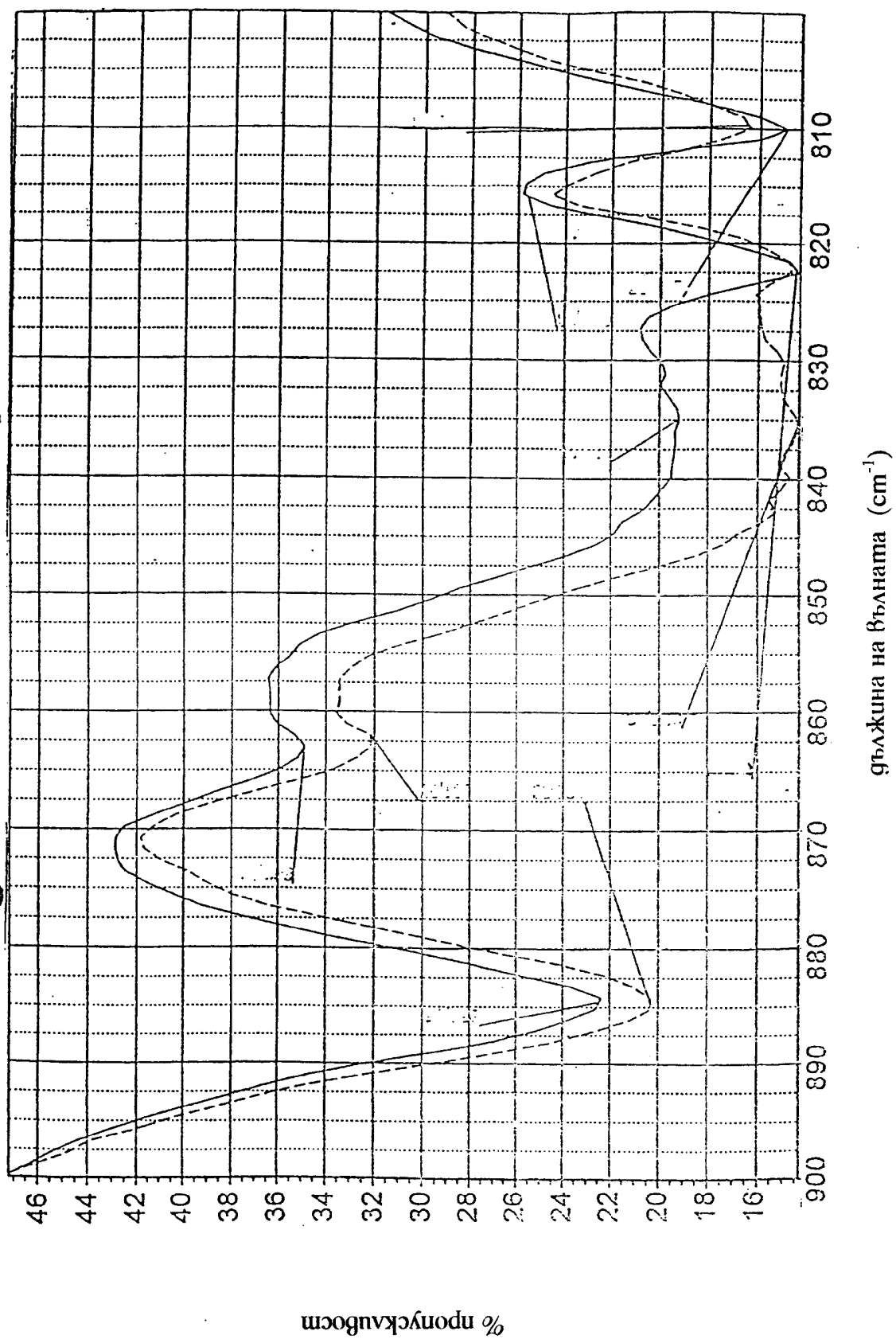
ФИГ. 1



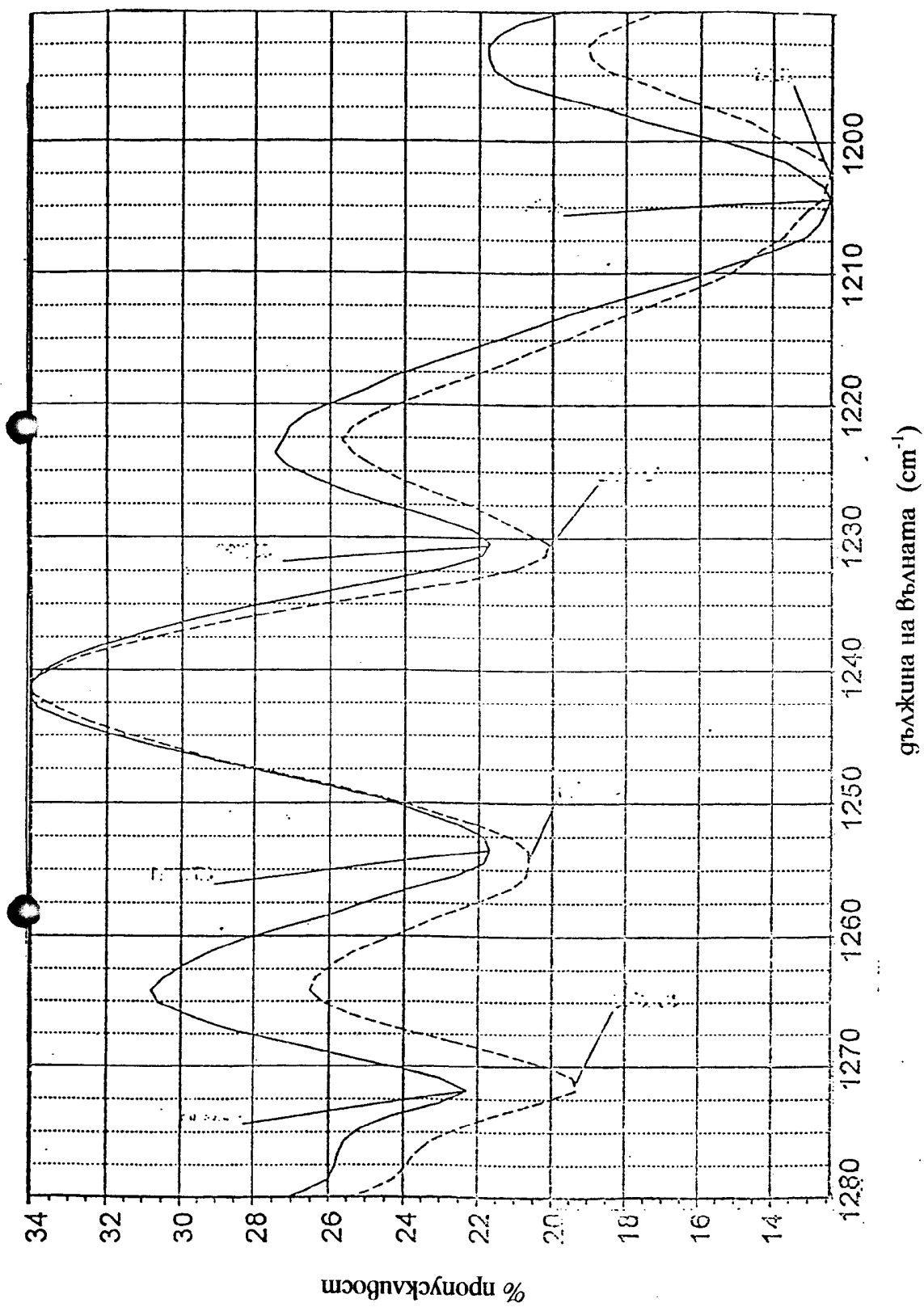
ФИГ. 2



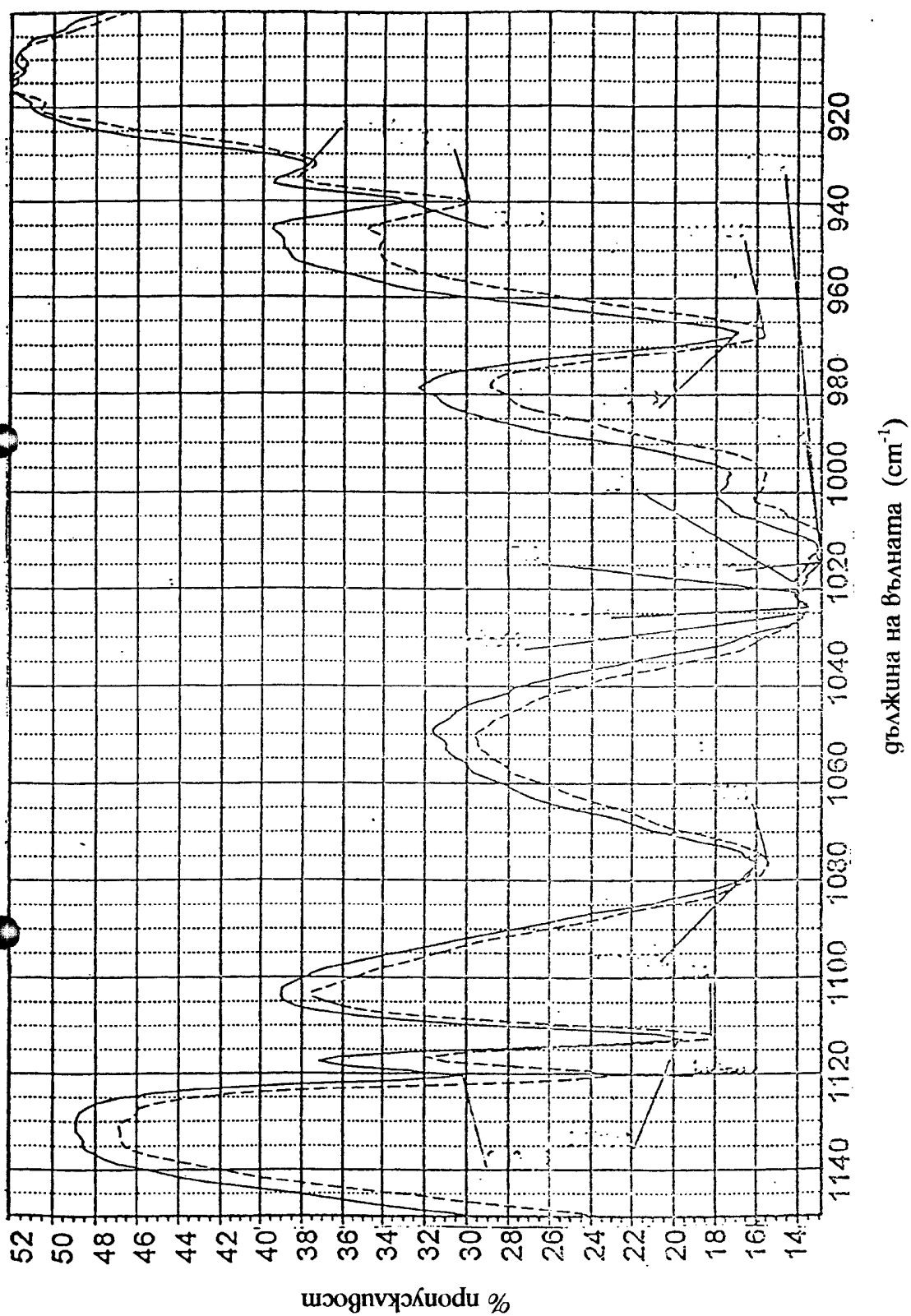
ФИГ. 3



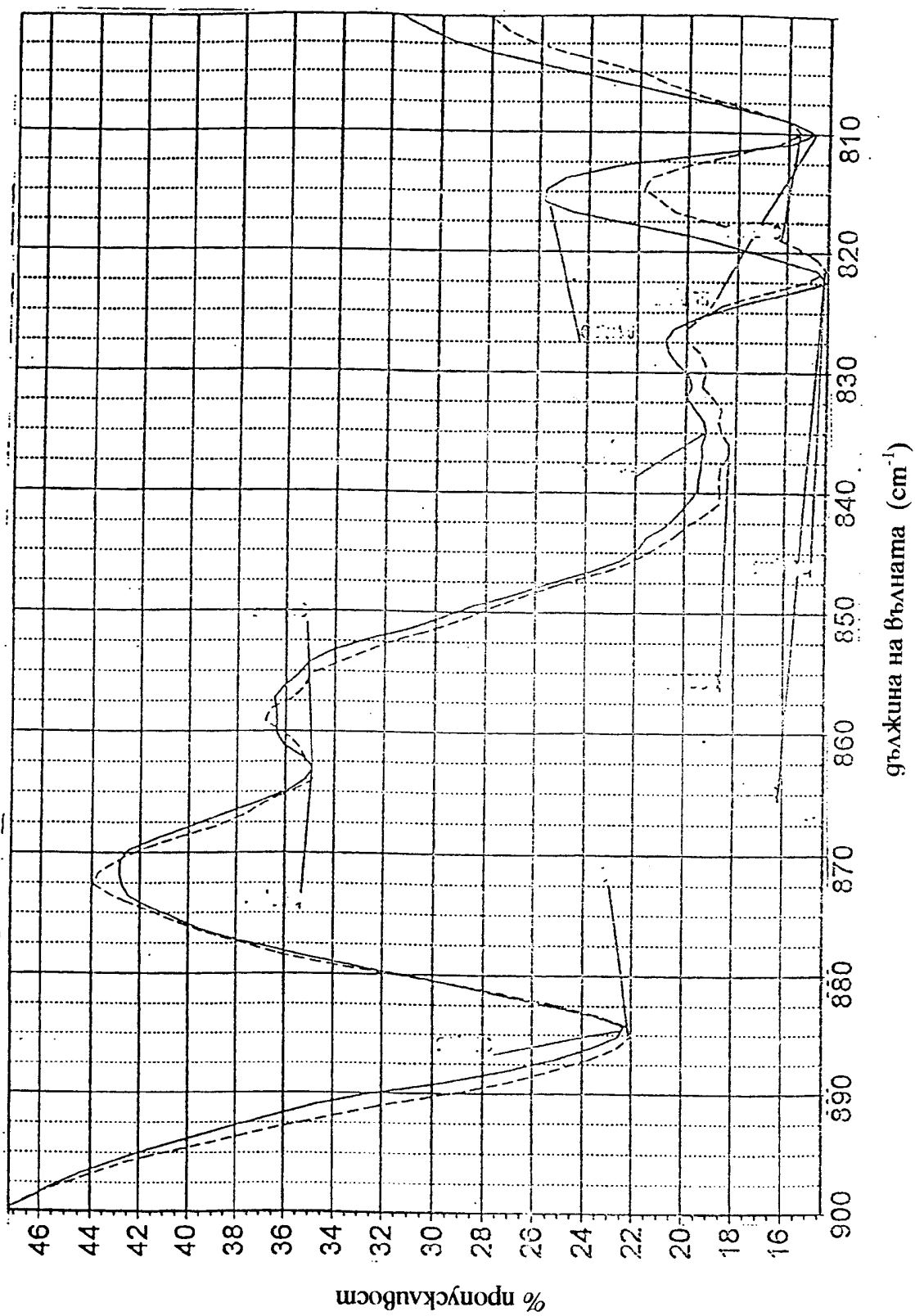
ФИГ. 4



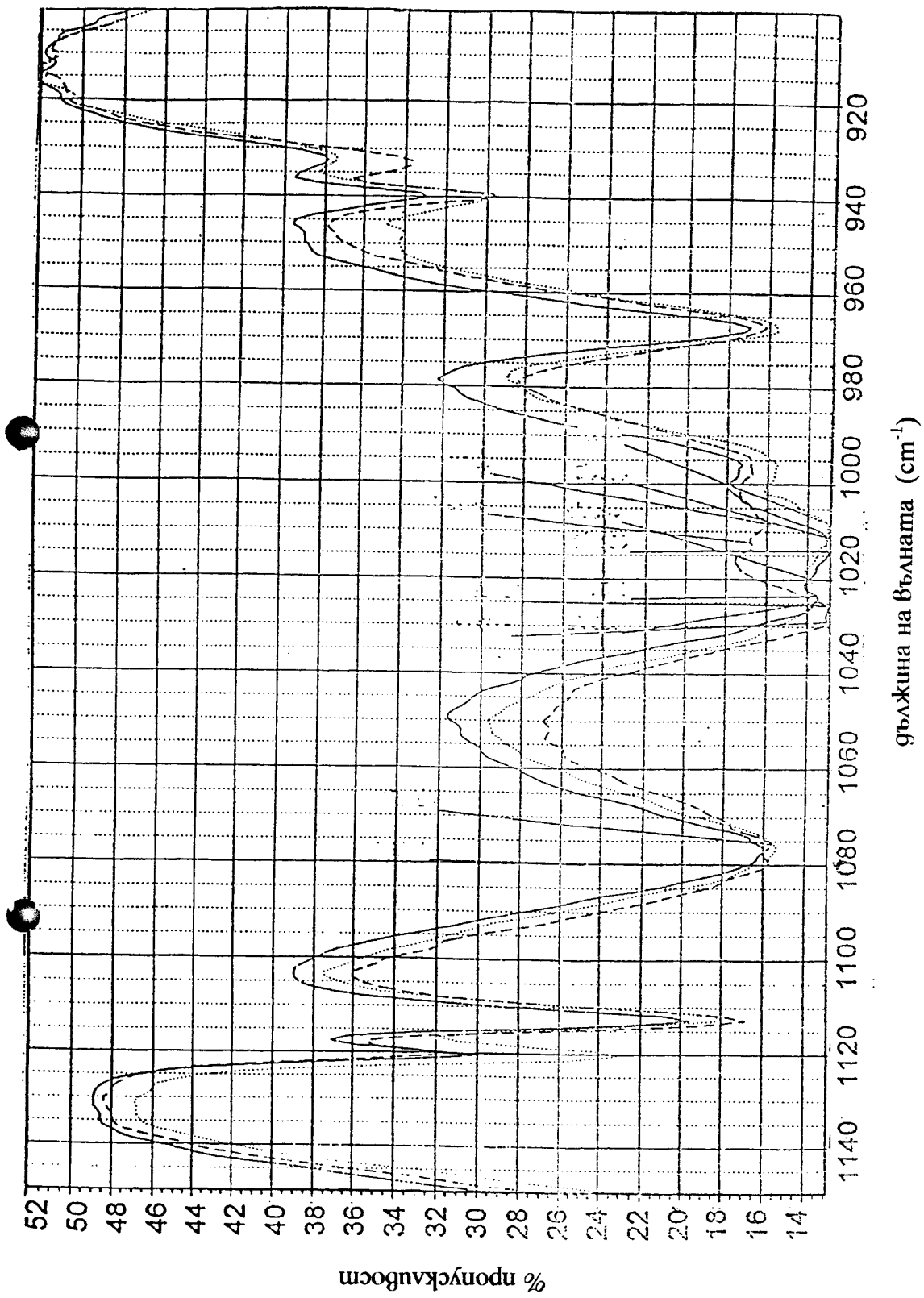
ФИГ. 5



ФИГ. 6



ФИГ. 7



ФИГ. 8

КРИСТАЛНА ФОРМА НА ОМЕПРАЗОЛ

Техническа област

Изобретението принадлежи към областта на химическата технология и се отнася до нова кристална форма на веществото известно под химическото наименование 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)метил]сулфинил]-1H-бензимидазол, и има генеричното наименование омепразол. Новата кристална форма на омепразола разкрита тук, по-долу, се споменава като омепразолна форма С. По-нататък, изобретението се отнася до метод за получаване на омепразолната форма С с висок добив и ниско съдържание на примеси и остатъчни разтворители, до използване на омепразолната форма С за лечение на заболявания свързани с хиперсекреция на стомашен сок, и до фармацевтичен състав съдържащ активната субстанция омепразолна форма С.

Технически проблем

Има постоянна необходимост от приготвяне на фармацевтично стабилни кристални форми на активната субстанция омепразол по индустриално прост и възможно бърз начин с висок добив и при температура при която съотношението на остатъчните разтворители и примеси, което е, съотношението на свързаните вещества и продуктите на разпадане, да е ниско или минимално.

Предшестващо състояние на техниката

Веществото известно известно под химическото наименование 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-

пиридинил)метил]сулфинил]-1Н-бензимидазол и имащо генеричното наименование омепразол е известно като протон нагнетяващ инхибитор, който инхибира секрецията на стомашна киселина. Омепразолът се използва за лечението на заболявания свързани със стомашната киселина при бозайници и специално при хора.

Веществото омепразол и неговите фармацевтично приемливи соли са описани в Европейска патентна публикация EP 5129 (31 октомври, 1979). От литературата са известни две кристални форми на омепразол, които са омепразолна форма А и омепразолна форма В. Форма В е описана от Ohishi et al., Acta Cryst. (1989), C45, 1921-1923; форма А и получаването на двете кристални форми на омепразола са описани в РСТ патентна публикация WO 99/08500 (25 февруари, 1999).

В РСТ патентна публикация WO 99/08500 описаният метод за получаването на омепразол А е с времетраене, например 45 часа. Описаната синтеза се базира на бавна кристализация при стайна температура, основата на която е изваряване (изразът изваряване се разбира че означава промиване по такъв начин, че когато продуктът се суспендира в разтворител в който той е неразтворим или лошо разтворим, получаващата се суспензия се разбърква за да се определи продължителността на периода) с алкилов алкохол, например с метанол съдържащ воден амоняк. Известно е изобщо, че методът за пречистване, който се базира на изваряване, не е достатъчно ефективен и преди това се започва с изисквания за чиста субстанция тъй като промиването е повърхностна процедура при която е трудно да се постигне проникване на разтворителя до сърцевината, например, ядрото на кристала. В РСТ патентна публикация WO 99/08500 е изложено че

омепразолна форма А проявява по-добра термодинамична стабилност, фотостабилност и хигроскопичност в сравнение с предварително известната омепазолна форма В.

В противоположност, омепазолна форма В се получава чрез бърза кристализация при повишена температура. Термичната рекристализация по същество е по-добър метод за пречистване на вещества; обаче, в случая с омепазола не е полезен понеже омепазола, специално в разтворители при повишена температура бързо се разпада до силно оцветени продукти на разлагане. Именно, омепазолът е известен като активна субстанция която е високо чувствителна към повишена температура. По време на процеса на пречистване чрез термична рекристализация, се образуват продукти на разлагане, които са въведени в кристалите заедно с разтворителя всеки от които може да има силно въздействие върху стабилността на крайния продукт. Освен това, кристалите от омепазолна форма В са по-големи по размер от кристалите на форма А, затова те могат да включват двойно повече примеси и повече остатъчен разтворител от кристалите на форма А.

Кратко описание на диаграмите

Фигура 1: рентгенографска прахова дифрактограма на омепазолни форми А, В и С.

Фигури 2 до 4: FT IR спектър на омепазолна форма А (линия от тирета) и омепазолна форма С (непрекъсната линия).

Фигури 5 до 7: FT IR спектър на омепазолна форма В (линия от тирета) и омепазолна форма С (непрекъсната линия).

Фигура 8: FT IR спектър на омепазолна форма А (линия от тирета), омепазолна форма В (точкова линия) и омепазолна

форма С (непрекъсната линия) при дължина на вълната от порядъка на 1120 cm^{-1} и 1112 cm^{-1} където степените на интензивностите на абсорбционните ивици са различни за омепразолна форма А, форма В и форма С.

Описание на изобретението включващо примери

Тук е описан метод за получаване на нова фармацевтично стабилна кристална форма на активната субстанция омепразол по индустриално прост и възможно бърз начин, например, при стайна температура. Терминът фармацевтична стабилност в този контекст включва стабилност на фармацевтично активната субстанция при стандартни условия на изследване на фармацевтични състави при които стабилността се оценява чрез абсорбиране като най-чувствителен метод за определяне на примеси, който се отнася до субстанциите и продуктите на разпадане.

Фармацевтичната стабилност зависи от едновременното въздействие на различни фактори от които най-важни са размера на кристалите, формата на кристалите, анализа за вода, анализа за остатъчни разтворители и анализа за примеси. Един или повече от тези фактори могат да бъдат единствено характеризирани чрез метода за пречистване на суров омепразол и получаването и изолирането на новата кристална форма на омепразола съгласно изобретението.

Новата форма на омепразола разкрита тук е спомената по-долу като омепразолна форма С. Изненадващо е открито, че отделно от общоприетите известни две форми на омепразола, форма А и форма В, съществува нова форма, по-долу спомената

като омепазолна форма С, някои предимства които включват прост метод за получаване, и по-добър добив от случаите на получаване на омепазолна форма А и форма В.

Тук също са описани метод за пречистване на суров омепазол и получаване и изолиране на омепазолна форма С, по същество свободна от други известни кристални форми на омепазол, като омепазолна форма А и форма В.

Кристалната форма на омепазола, форма С, се характеризира чрез рентгенографски прахов анализ включващ данни с позицията на пиковите в рентгенографските прахови дифрактограми и също чрез параметрите на елементарната клетка. Параметрите на елементарната клетка се определят по метода на Rietveld. Измерването използващо рентгенографския прахов анализ показва че омепазолната форма С ясно се различава от общоприетите известни кристални форми на омепазола.

Омепазолната форма С, съгласно един от вариантите на изобретението, се характеризира с осигуряването на дифрактограмна рентгенограма със следните съществени d-стойности.

d-стойности (A)	Относителен интензитет
9.5-9.6	много силен
7.9-8.0	силен
7.4-7.5	слаб
7.2	много силен
5.9-6.0	среден
5.6	среден
5.1-5.2	много силен
4.88-4.90	слаб
4.81-4.84	слаб
4.65-4.67	среден
4.57-4.60	среден
4.48-4.51	силен
4.34-4.36	среден
4.16-4.19	слаб
3.94-3.97	слаб
3.72-3.73	силен
3.58-3.59	среден
3.46-3.47	силен
3.29-3.30	среден
3.23-3.25	силен
3.19-3.20	среден
3.11-3.12	слаб
3.03-3.04	слаб

Относителните интензитети при d-стойност са идентифицирани по следния критерий:

25-100 % интензитет	много силен
10-25 % интензитет	силен
3-10 % интензитет	среден
1-3 % интензитет	слаб

Омепразолната форма С, съгласно друг вариант на изобретението, е независимо или допълнително характеризирана чрез следните параметри на елементарна клетка от порядъка на:

a(A)	b(A)	c(A)	$\alpha(^{\circ})$	$\beta(^{\circ})$	$\gamma(^{\circ})$
9.705-9.740	10.335-10.375	10.525-10.590	90.95-91.15	111.70-111.90	116.25-116.50

Омепразолната форма С съгласно друг вариант на изобретението, е независимо или допълнително характеризирана чрез Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT IR). Омепразолната форма С има характерни абсорбционни ивици при по същество следните дължини на вълните:

1204 cm^{-1} , 1076 cm^{-1} , 1024 cm^{-1} , 1014 cm^{-1} , 822 cm^{-1} .

Новата кристална форма на омепразола, съгласно друг вариант на изобретението, е независимо или допълнително характеризирана чрез съотношението на интензитетите на абсорбционните ивици от FT IR анализа при дължини на вълните 1120 cm^{-1} до 1112 cm^{-1} , която е различна от общо приетите кристални форми на омепразола, форми А и В:

Омепразолна форма	Съотношение между интензитета на абсорбционните ивици при 1120 cm^{-1} към 1112 cm^{-1}
A	от 1:4.5 до 1:5.5
B	от 1:1.0 до 1:1.9
C	от 1:2.1 до 1:3.0

Тук също е описан метод за пречистване на суров омепразол и получаване и изолиране на стабилната форма С, по същество свободна от други известни кристални форми на

омепразола, като омепазолна форма А и форма В. Общо взето известно е, че кристалите на активната омепазолна субстанция съдържащи голямо количество разтворител и различни примеси са по-малко стабилни от чисти омепазолни кристали, независимо от формата на кристалите. Затова тук също е разкрит метод за получаване на такива кристали на омепазолната форма С

характеризирана чрез един или повече от следните показатели:

- ниско или минимално количество от остатъчни разтворители,
- ниско или минимално количество от свързани вещества,
- ниско или минимално количество от продукти на разпадане и
- висок или максимален добив от зададеното съединение.

Методът за получаване на омепазолна форма С, съгласно един от вариантите на изобретението, включва следните два етапа:

- а) рекристализация чрез утаяване (например, бърза кристализация при стайна температура),
- б) изваряване на кристалите във вода.

Омепазолната форма С може да бъде получена чрез разтваряне на суров омепазол, получен при реакция между 5-метокси-2-[[[(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)метил]тио]-1Н-бензимидазол и 3-хлоропероксибензоена киселина при стайна температура първо в разтворител или смес от разтворители в която омепазола свободно се разтваря и, след това, омепазолната форма С се утаява при стайна температура с разтворител в който е недобре разтворима. Чрез този метод чистите кристали на омепазола се утаяват докато примесите остават в разтвора. Утаените кристали се отфилтруват и промиват. Добивът може да бъде увеличен чрез охлаждане на суспензията от кристали преди

филтруване до температура от порядъка на -10 до -20°C . За разтваряне на омепазола, подходящи разтворители включват: 40 % воден метиламин; смес от : 40 % воден метиламин с дихлорометан, хлороформ или ацетон; смес от 25 % амоняк с дихлорометан, хлороформ или ацетон; и смес на триетиламин с дихлорометан, хлороформ или ацетон. За предпочитане се използва смес от 40 % воден метиламин и ацетон. Утаяващият разтворител, за предпочитане включва ацетон.

Едно предимство на горния метод-рекристализация чрез утаяване е, че вещество съдържащо един или повече примеси, специално продукти на разпадане, може да бъде използвано като изходна субстанция. По-нататък, рекристализацията чрез утаяване е също изгодна понеже може да бъде осъществена при стайна температура при което възможността за следващо образуване на продукти от разпадане на омепазола се намалява. По-нататък, предимство е, че в един етап могат да бъдат решени два проблема: да се получи стабилно вещество съгласно метода с висок или възможно максимален добив и едновременно ефективно чисто вещество (странични продукти от изходни материали и продукти на разпадане) включващо по-голямо изходно количество примеси, специално продукти на разпадане.

От комплектоване на процедурата с проба за рекристализация чрез утаяване остатъчните разтворители намаляват. Полученият продукт след това се суспендира във вода, например, при стайна температура, последвано от разбъркване със смесител който прави силна турбуленция, например смесител ULTRA-TURRAX® (тип 18/10, Janke & Kunkel), в продължение на от

30 минути до 1 час, например при стайна температура. След това образуваният продукт се отфильтрува, промива се с вода, и се суши под вакуум при стайна температура до постоянно тегло.

Омепразолната форма С, получена по метода описан тук, може да съдържа по-малко от 200 $\mu\text{g/g}$ ацетон като остатъчен разтворител, например, определен чрез газова хроматография, за предпочитане по-малко от 100 $\mu\text{g/g}$ ацетон. Чрез технологията на метода описан тук се получава активно вещество което е стабилно съгласно стандартния протокол за характеризиране на стабилността на фармацевтично активна субстанция.

Омепразолната форма С, получена по метода описан тук, може да бъде по същество свободна от други известни кристални форми на омепразола, като омепразолна форма А или форма В.

Известно е, че стабилността на активната субстанция зависи от остатъчните разтворители и от присъстващите примеси-свързани вещества и продукти на разпадане. Стабилността на омепразолни проби се определя чрез стандартна процедура за изследване на веществата във фармацевтичната промишленост (CPMP/ICH/2736/99). Опакованите омепразолни проби остаряват за определен период от време (1 месец, 3 месеца, 6 месеца) при условие от натиск на стареене (при температура 40 °C и 75 % относителна влажност, която е стандартно ускорено условие за изследване на стабилността на фармацевтични състави) и/или условие за ускорено стареене (при температура 25 °C и 60 % относителна влажност която е стандартно ускорено условие за изследване на стабилността на фармацевтично активни вещества). Определяне на

абсорбцията, измерена съгласно метода Ph Eur (PhEur 3 Suppl 2000), се използва като критерий за оценка на качеството на пробата по време на изследване на стабилността. Предварително беше показано, че измерването на абсорбцията е по-чувствителен метод за наблюдаване на процеса на разлагане на омепразола от, например, откриването на присъстващи примеси като се използват хроматографски методи (PhEur 3 Suppl 2000).

Омепразолната форма С, съгласно изобретението, е протон нагнетяващ инхибитор и може да бъде използван за контрол на секрецията на стомашна киселина при бозайници и специално при хора. Той инхибира ензима H^+/K^+ -ATPase в обградна клетка, така, той също инхибира последната фаза на секрецията на киселина. Следователно, възбуждането както на основната, така и на стимулираната независима секреция на киселина може да бъде намалена. Омепразолната форма С може да бъде използвана при лечението на дуоденална язва, язва на стомаха, оттегляне на възпаление на хранопровода и синдром на Zollinger-Ellison.

Тук също е описано получаването на фармацевтичен състав съдържащ омепразолна форма С и фармацевтично приемливи ексципиенти. Фармацевтичният състав е подходящ за различни начини на приложение такива като орален, парентерален, през кожата и др. Подходяща фармацевтична форма може да бъде, например, капсула, таблетка, дисперсия, разтвор, суспензия, емулсия, гел, прах и др. Подходящо количество за лекарството е в обхвата от 10 mg до 80 mg дневно, за предпочитане между 20 mg и 40 mg обща дневна доза.

Изобретението се илюстрира, но в никакъв случай ограничава, от следните примери:

Пример 1

Метод за получаване на омепразолна форма С от суров омепразол чрез утаяване с ацетон от смес на воден разтвор на метиламин

125 g суров омепразол, получен чрез окисляване на 5-метокси-2-[[[(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)метил]тио]-1H-бензимидазол с 3-хлоропероксибензоена киселина, се разтварят докато се разбъркват в смес от 100 ml 40 % воден метиламин и 125 ml ацетон при стайна температура. Към този бистър разтвор се добавят 2000 ml ацетон, комбинацията разтвор се разбърква в продължение на 1 час при стайна температура, и след това се охлажда до температура в обхвата от -10 до -15 °C. Образуваният продукт се отфильтрува и след това се промива с ацетон. Образуваните кристали още мокри се суспендират в 400 ml вода при стайна температура и след това се разбъркват интензивно в продължение на 1 час докато се охлажда до не много голяма температура 20 °C със смесител ULTRA-TURRAX® (тип 18/10, Janke & Kunkel). Полученият продукт-омепразолна форма С се отфильтрува, промива се с вода, и се суши под вакуум при стайна температура до постоянно тегло. Добив: 98.7 g (79 %).

Пример 2

Метод за получаване на омепразолна форма С от суров омепразол чрез утаяване с ацетон от смес на воден разтвор на метиламин и дихлорометан

125 g омепазол, получен чрез окисляване на 5-метокси-2-[[[(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)метил]тио]-1H-бензимидазол с 3-хлоропероксибензоена киселина, се разтварят докато се разбъркват в смес от 62.5 ml 40 % метиламин и 125 ml дихлорометан при стайна температура. Към този бистър разтвор се добавят 2000 ml ацетон, комбинираният разтвор се разбърква в продължение на 1 час при стайна температура, и след това се охлажда до температура в обхвата от -10 до -15 °C. Образуваният продукт се отфилтрува, промива се с ацетон и се суши под вакуум при стайна температура до постоянно тегло. Добив: 103.7 g (83 %).

Образуваните кристали се суспендират в 400 ml вода при стайна температура и след това се разбъркват интензивно в продължение на 1 час докато се охладят до не много голяма температура 20 °C със смесител ULTRA-TURRAX® (тип 18/10, Janke & Kunkel).

Полученият продукт-омепазолна форма С - се отфилтрува, промива се с вода, и се суши под вакуум при стайна температура до постоянно тегло. Добив: 102.7 g (99 %).

Пример 3

Характеризиране на омепазолна форма С чрез рентгенографски прахов анализ

Фигура 1 е рентгенографска прахова дифрактограма на следните проби:

- омепазолна форма А, синтезирана съгласно пример 1 описан в РСТ патентна публикация WO 99/08500;
- омепазолна форма В, синтезирана съгласно пример 2 описан в РСТ патентна публикация WO 99/08500; и

- омепазолна форма С, синтезирана съгласно описания гореспоменат пример 1.

Рентгенографските прахови диаграми са регистрирани на рентгенографски дифрактометър Simens D-500 (Bragg-Brentano reflectance geometry) с $\text{CuK}\alpha$ радиация в ъгловия интервал 5 до 30° 2θ , с 0.02° стъпка и интеграционно време 10 секунди. Нагласяват се променливи прорези до 6 mm за пробно осветление, и входен прорез до 0.2 mm.

Таблица 1 поставя в списък d-стойностите характеризирани чрез рентгенографски прахов анализ на новата кристална форма на омепазола - омепазолна форма С - синтезирана съгласно описания споменат по-горе пример 1, и за сравнение d-стойностите на форма А и форма В, както е описано в РСТ патентна публикация WO 99/08500. Позициите на пиковете (d-стойности) на омепазолната форма С са определени съгласно стандартната процедура (Kug & Aleksander, L.E. (1974)).

Таблица 1: d-стойности на омепазолната форма С, форма А, и форма В
 форма С относителен форма А относителен форма В относителен
 d-стойн. интензитет d-стойн. интензитет d-стойн. интензитет

(А)		(А)		(А)	
9.5-9.6	много силен	9.5	много силен	9.6	много силен
7.9-8.0	силен	7.9	силен	8.0	среден
7.4-7.5	слаб	7.4	слаб	7.9	среден
7.2	много силен	7.2	много силен	7.5	слаб
5.9-6.0	среден	6.0	среден	7.1	много силен
5.6	среден	5.6	силен	5.9	среден

5.1-5.2	много силен	5.2	силен	5.6	среден
4.88-4.90	слаб	5.1	силен	5.3	силен
4.81-4.84	слаб	4.89	слаб	5.1	силен
4.65-4.67	среден	4.64	среден	4.54	среден
4.57-4.60	среден	4.60	среден	4.48	силен
4.48-4.51	силен	4.53	слаб	4.41	среден
4.34-4.36	среден	4.49	среден	4.14	слаб
4.16-4.19	слаб	4.31	среден	3.75	силен
3.94-3.97	слаб	4.19	слаб	3.57	среден
3.72-3.73	силен	4.15	слаб	3.47	силен
3.58-3.59	среден	3.95	слаб	3.40	слаб
3.46-3.47	силен	3.71	силен	3.28	силен
3.29-3.30	среден	3.59	среден	3.22	среден
3.23-3.25	силен	3.48	среден	3.02	слаб
3.19-3.20	среден	3.45	силен		
3.11-3.12	слаб	3.31	слаб		
3.03-3.04	слаб	3.22	силен		
		3.17	среден		
		3.11	слаб		
		3.04	слаб		
		3.00	слаб		

Относителните интензитети при d-стойност са идентифицирани по следния критерий:

25-100 % интензитет	много силен
10-25 % интензитет	силен
3-10 % интензитет	среден
1-3 % интензитет	слаб

От горните данни е очевидно, че омепазолната форма С е нова кристална форма на омепазол.

Таблица 2 поставя в списък параметрите на елементарна клетка от новата кристална форма на омепазола - омепазолна форма С - синтезирана съгласно описания гореспоменат пример 1, и за сравнение параметрите на елементарната клетка на омепазолна форма А и форма В разкрити в РСТ патентна публикация WO 99/08500. Параметрите на елементарна клетка от омепазолна форма С се изчисляват като се използва сравнението Rietveld.

Таблица 2: Параметри на елементарна клетка на омепазолни форми А, В и С

Форма	Параметри на елементарна клетка					
	a(Å)	b(Å)	c(Å)	$\alpha(^{\circ})$	$\beta(^{\circ})$	$\gamma(^{\circ})$
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)	91.76(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

От горните данни е очевидно, че омепазолната форма С е нова кристална форма на омепазола.

Пример 4

Характеризиране на омепазолна форма С като се използва Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT IR)

Кристалната структура на омепазолна форма С, синтезирана съгласно описания гореспоменат пример 1, се характеризира като се използва Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT IR). За сравнение, също са регистрирани FT IR спектрите на омепазолна форма А и форма В, синтезирани съгласно примери 1 и 2 от РСТ патентна публикация WO 99/08500.

Анализът на пробите се извършва с Nicolet Nexus, DTGS KBr детектор. При анализа се използвам техническо измерване на дифузна отражателна способност (DRIFTS = Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy) и вложка за Nexus Smart Collector измервания. Пробите без предварително обработване се смесват с KBr (IR ниво на чистота - концентрация 50 % тегловни на омепазол спрямо KBr (марка IR). Целият спектър се измерва с 64 сканирования, което е, броят на точно направените копия на измерванията при едно измерване, при разделителна способност 2 cm^{-1} .

Фигури 2 до 4: FT IR спектър на омепазолна форма А (линия с тирета) и омепазолна форма С (непрекъсната линия).

Фигури 5 до 7: FT IR спектър на омепазолна форма В (линия с тирета) и омепазолна форма С (непрекъсната линия).

Както е очевидно от фигури 2 до 4, пробата на омепазолна форма А проявява характерни абсорбционни ивици при следните дължини на вълните:

1210 cm^{-1} , 1201 cm^{-1} , 1079 cm^{-1} , 1075 cm^{-1} , 1029 cm^{-1} , 1025 cm^{-1} , 1013 cm^{-1} , 1008 cm^{-1} .

Както е очевидно от фигури 5 до 7, пробата на омепазолна форма В проявява характерни абсорбционни ивици при следните дължини на вълните:

1202 cm^{-1} , 1025 cm^{-1} , 1020 cm^{-1} , 1011 cm^{-1} , 1008 cm^{-1} , 821 cm^{-1} .

Както е очевидно от фигури 2 до 7, пробата на омепазолна форма С проявява характерни абсорбционни ивици по същество при следните дължини на вълните:

1204 cm^{-1} , 1076 cm^{-1} , 1024 cm^{-1} , 1014 cm^{-1} , 822 cm^{-1} .

Характерните абсорбционни ивици на омепазолна форма С не припокриват характерните абсорбционни ивици на омепазолна форма А и форма В.

Кристалните форми на омепазола, форми А, В и С, могат да бъдат независимо или допълнително изтъкнати чрез съотношението на интензитетите на абсорбционните ивици при дължини на вълните 1120 cm^{-1} и 1112 cm^{-1} , което е най-голямо за омепазолна форма А и най-малко за омепазолна форма В.

Таблица 3: Съотношение между интензитета на абсорбционните ивици при дължини на вълните 1120 cm^{-1} и 1112 cm^{-1} в зависимост от кристалната форма на омепазола

Форма	Съотношение между интензитета на абсорбционните ивици при 1120 cm^{-1} към 1112 cm^{-1}
А	от 1:4.5 до 1:5.5
В	от 1:1.0 до 1:1.9
С	от 1:2.1 до 1:3.0

Фигура 8: FT IR спектър на омепразолна форма А (линия от тирета), омепразолна форма В (точкова линия) и омепразолна форма С (непрекъсната линия) включващ дължини на вълните от порядъка на 1120 cm^{-1} и 1112 cm^{-1} където съотношенията на интензитетите на абсорбционните ивици са различни за омепразолна форма А, форма В и форма С.

Пример 5 :

Фармацевтична формулировка

а) Сърцевини на пелети

Състав за 1000 g сърцевини на пелети:

Омепразолна форма С	100 g
Малко заместена хидроксипропилцелулоза (13 до 16 % хидроксипропокси групи)	150 g
Микрокристална целулоза	150 g
Манитол	478 g
Натриева напречна кармелоза	50 g
Поливинилпиролidon К 25	70 g
Полиоксиетилирано хидрогенирано рициново масло	2 g

Преди да се използват, фармацевтично приемливите ексципиенти се сушат по такъв начин че да се осигури загуба от сушенето по-малка от 1.0 %, за предпочитане по-малка от 0.5 % от цялото тегло на всеки отделен фармацевтично приемлив ексципиент.

Порцията от 1000 g сърцевини за пелети се приготвя съгласно следната процедура:

2 g полиоксиетилирано хидрогенирано рициново масло (Cremophor® RH 40) се разтваря в 300 g абсолютен етанол при стайна температура. Образуваният разтвор (302 g) се пръска върху предварително приготвена смес от прахообразни компоненти: 100 g омепазолна форма С получена съгласно процедурата описана в пример 1, 150 g изсушена малко заместена хидроксипропилцелулоза (L-HPC LH-20), 150 g изсушена микрокристална целулоза, 478 g сух манитол, 50 g суха натриева напречна кармелоза и 70 g сух поливинилпиролidon К 25, в гранулятор с кипящ слой при стайна температура. Получаващата се мокра маса се екструдира и превръща в сфери. Образуваната сърцевина за пелети се суши в кипящ слой или камерна сушилка при температура на въздуха на входа 35 до 45 °C при загуба от сушенето не по-малка от 0.5 % от общото тегло на сърцевината на пелетите.

Получават се 1000 g сърцевина за пелети.

б) Интестинални с нанесено покритие пелети

Сърцевина за пелети 1000 g

Хипромелозен фталат 150 g

Дибутил себацат 15 g

150 g хипромелозен фталат и 15 g дибутил себацат се разтварят в смес от 1754 g абсолютен етанол и 438 g ацетон при стайна температура. Полученият разтвор се напръсква върху сърцевините на пелетите в устройство с кипящ слой.

Капсуловане

Получените интестинални с нанесено покритие пелети се напълват в желатинови или целулозни капсули като се осигурява образец от 20 mg омепазол/капсула при машинно пълнене на капсулата.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Омега-разолна форма С, характеризираща се с това, че е осигурена с дифракционна рентгенограма показваща по същество следните d-стойности:

d-стойности Относителен интензитет

(A)

9.5-9.6	много силен
7.9-8.0	силен
7.4-7.5	слаб
7.2	много силен
5.9-6.0	среден
5.6	среден
5.1-5.2	много силен
4.88-4.90	слаб
4.81-4.84	слаб
4.65-4.67	среден
4.57-4.60	среден
4.48-4.51	силен
4.34-4.36	среден
4.16-4.19	слаб
3.94-3.97	слаб
3.72-3.73	силен
3.58-3.59	среден
3.46-3.47	силен
3.29-3.30	среден
3.23-3.25	силен
3.19-3.20	среден
3.11-3.12	слаб
3.03-3.04	слаб

2. Омепазолна форма С, съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че има следните параметри за елементарна клетка:

$$a = 9.705-9.740 \text{ \AA}, \quad b = 10.335-10.375 \text{ \AA}, \quad c = 10.525-10.590 \text{ \AA}, \\ \alpha = 90.95-91.15^\circ, \quad \beta = 111.70-111.90^\circ, \quad \gamma = 116.25-116.50^\circ.$$

3. Омепазолна форма С, характеризираща се с това, че обхваща характерни абсорбционни ивици от Fourier Transform Infrared Spectroscopy при дължини на вълните 1204 cm^{-1} , 1076 cm^{-1} , 1024 cm^{-1} , 1014 cm^{-1} и 822 cm^{-1} .

4. Метод за получаване на омепазолна форма С, както е описана в претенция 1 или 3, характеризиращ се с това, че включва следните етапи:

- а) разтваряне на суров омепазол в разтворител или смес от разтворители в която омепазола е свободно разтворим, и
- б) утаяване на омепазолната форма С с разтворител в който омепазола е слабо разтворим.

5. Метод съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че етапа на добавяне на киселина към разтвора на омепазола при горното утаяване с разтворител, е изключен.

6. Метод за получаване на омепазолна форма С, съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че разтварянето на омепазола се извършва в разтворител или смес от разтворители избран от групата включваща: 40 % воден метиламин; смес от 40 % воден метиламин с дихлорометан, хлороформ или ацетон; смес от

25 % амоняк с дихлорометан, хлороформ или ацетон; и смес от триетиламин с дихлорометан.

7. Метод за получаване на омепразолна форма С, съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че разтварянето на суровия омепразол се извършва в смес от 40 % воден метиламин и ацетон.

8. Метод за получаване на омепразолна форма С, съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че разтварянето на суровия омепразол се извършва при стайна температура.

9. Метод за получаване на омепразолна форма С, съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че омепразолната форма С съдържа по-малко от 200 $\mu\text{g/g}$ ацетон като остатъчен разтворител.

10. Метод за получаване на омепразолна форма С, съгласно претенция 9, характеризиращ се с това, че омепразолната форма С съдържа по-малко от 100 $\mu\text{g/g}$ ацетон като остатъчен разтворител.

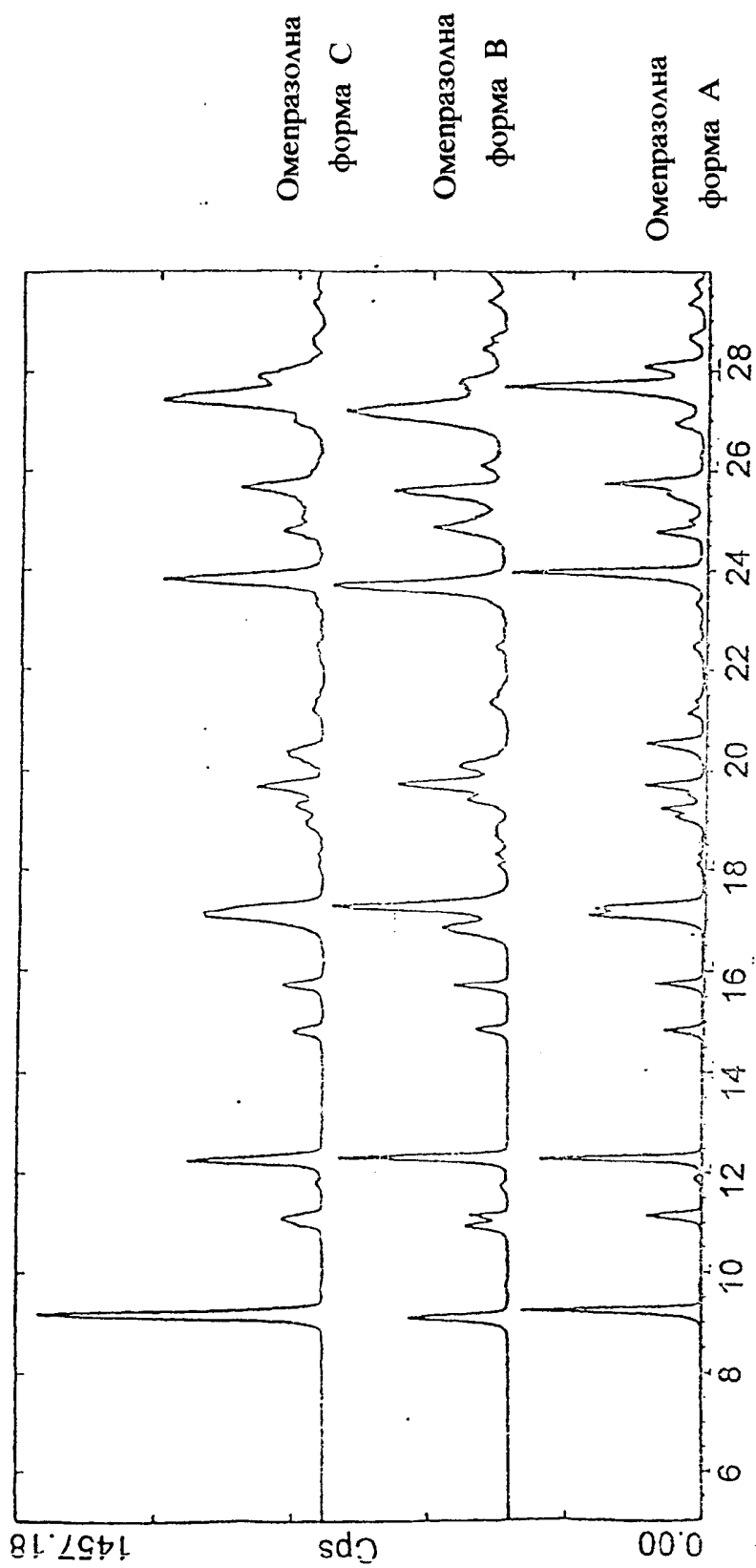
11. Метод за получаване на омепразолна форма С, съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че утаяването на омепразолна форма С се извършва при стайна температура.

12. Метод за получаване на омепразолна форма С, съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че по-нататък включва охлаждане на суспензията от кристали преди филтруване до температура в обхвата от -10 до -20°C .

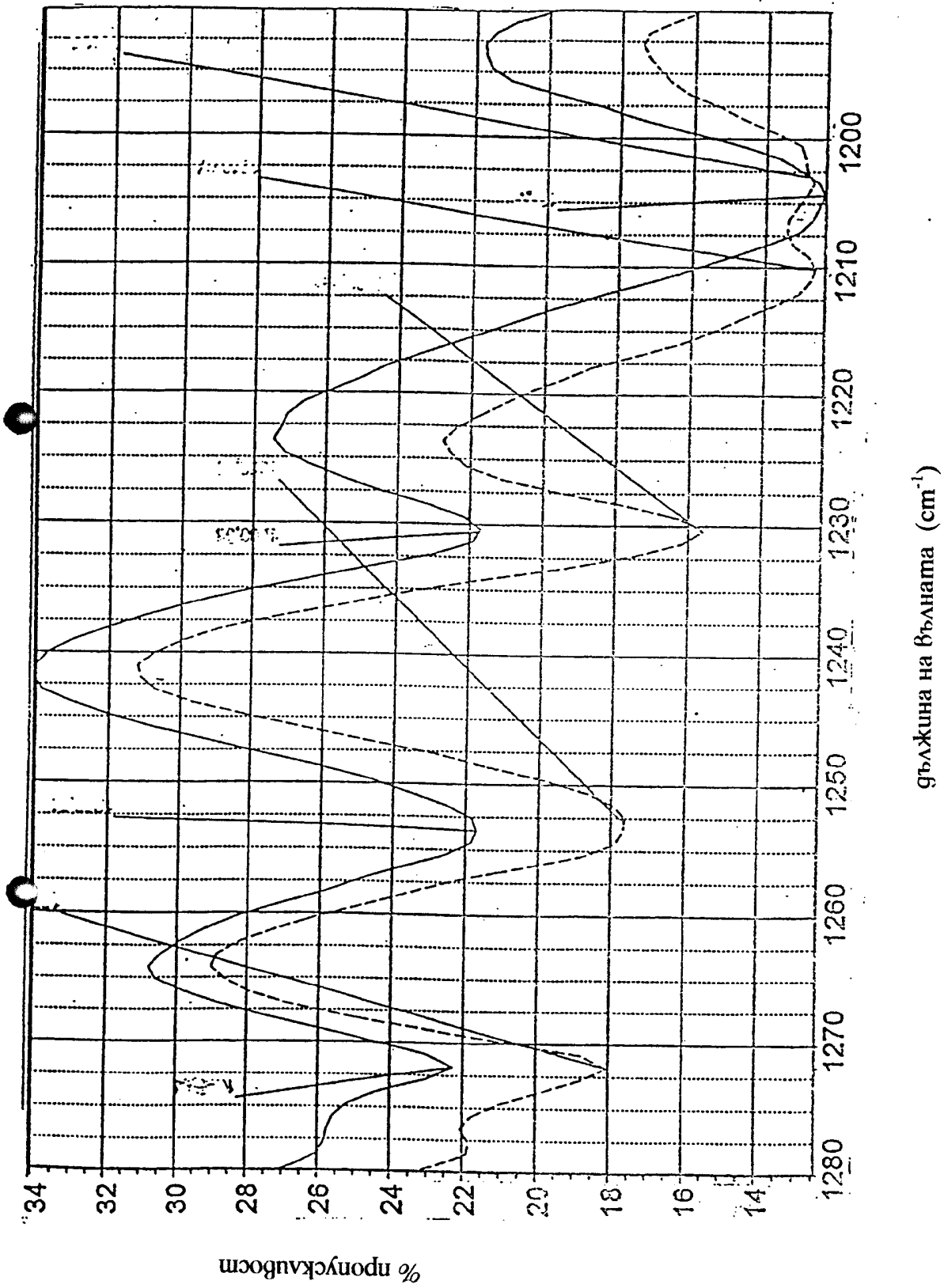
13. Фармацевтична формулировка, характеризираща се с това, че включва терапевтично ефективно количество от активната субстанция омепразолна форма С, както е определена в претенция 1 или 3, в смес с фармацевтично приемлив ексципиент.

14. Използване на омепразолна форма С, както е определена в претенция 1 или 3, за получаването на лекарство за лечение на стомашночревно заболяване.

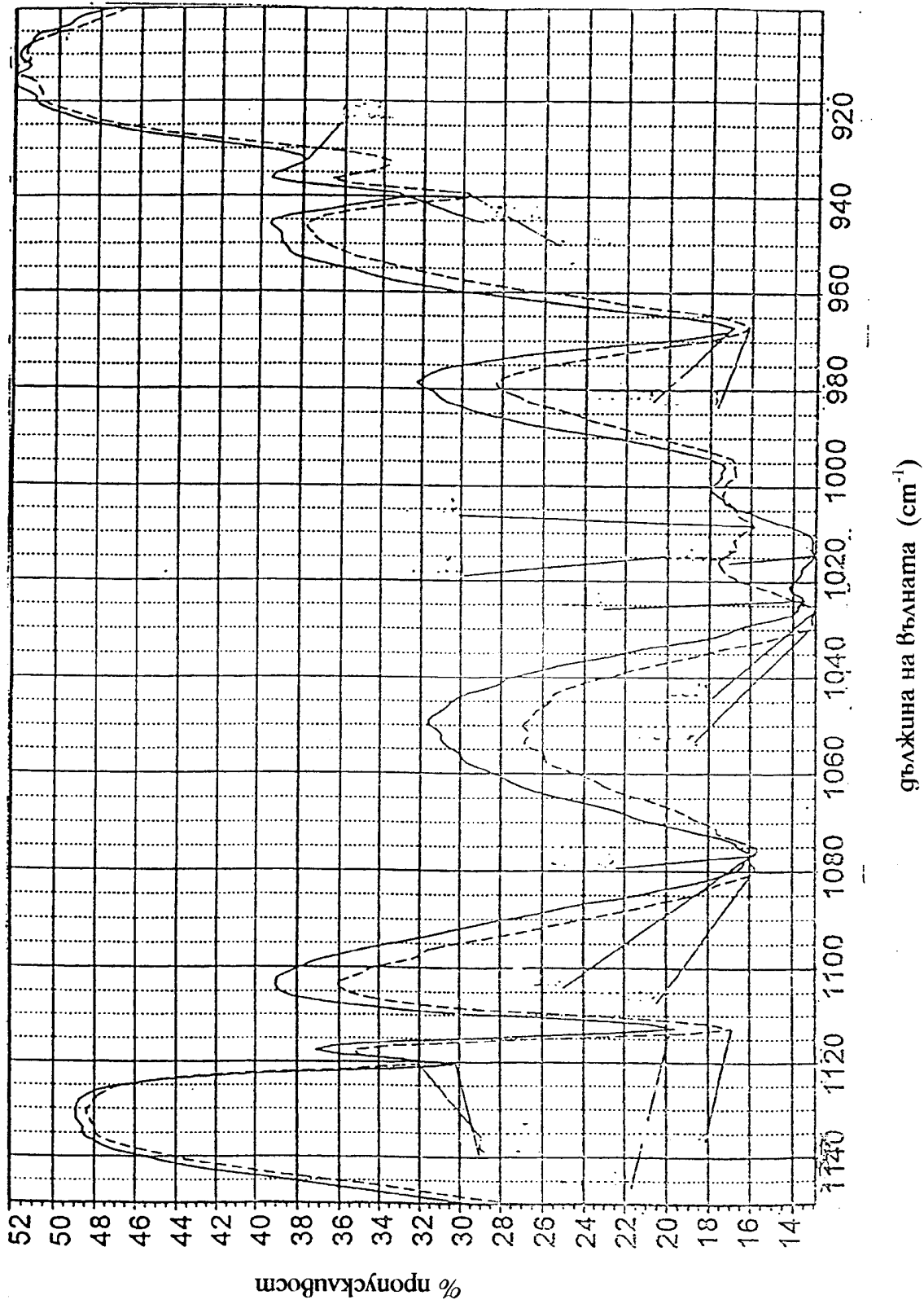
15. Използване на омепразолна форма С, съгласно която и да е претенция от 1 до 3 при производството на лекарство ефективно при лечението на стомашночревно заболяване чрез прилагане на фармацевтична формулировка включваща терапевтично ефективно количество от активната субстанция омепразолна форма С в смес с фармацевтично приемлив ексципиент спрямо пациент страдащ от стомашночревно заболяване.



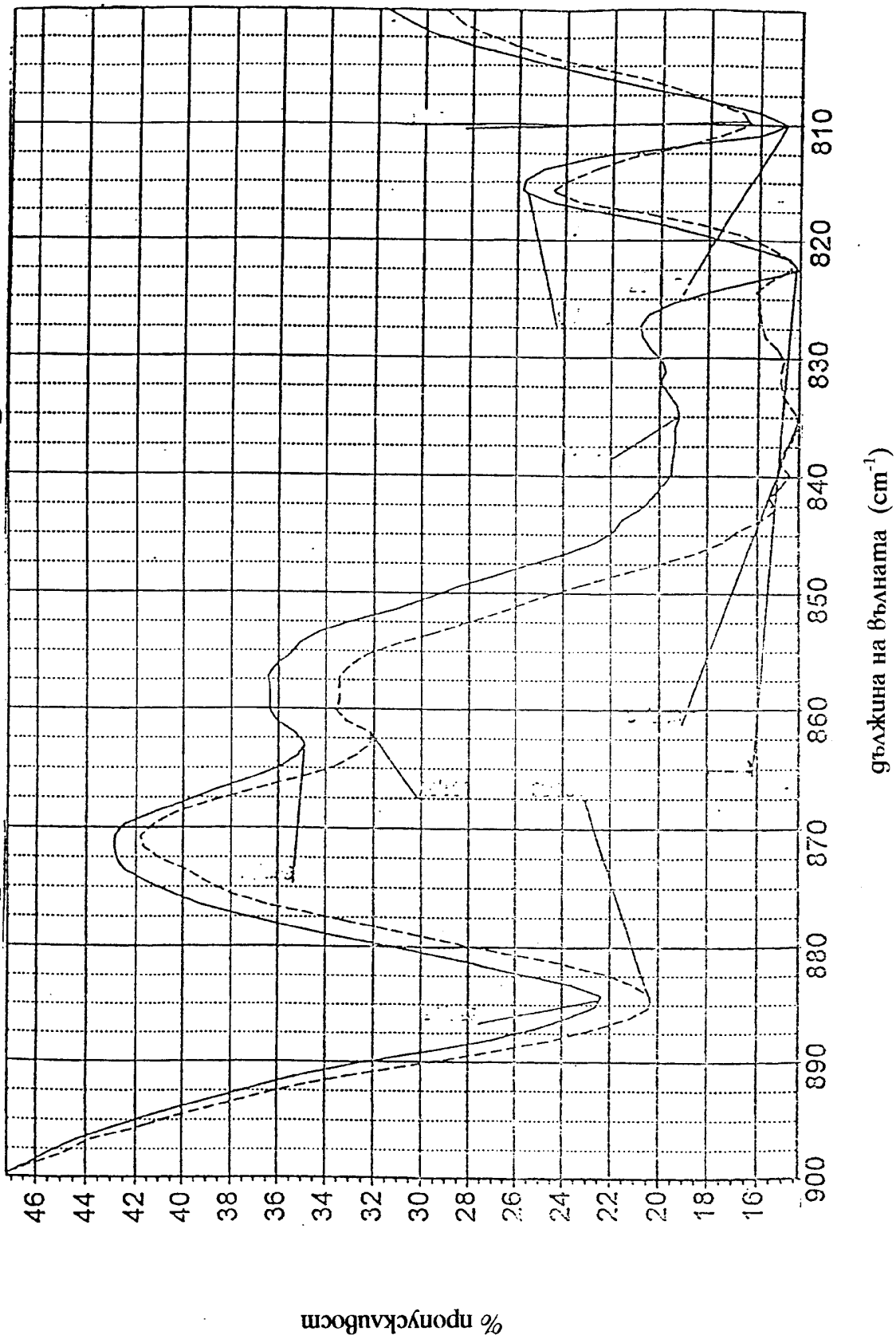
ФИГ. 1



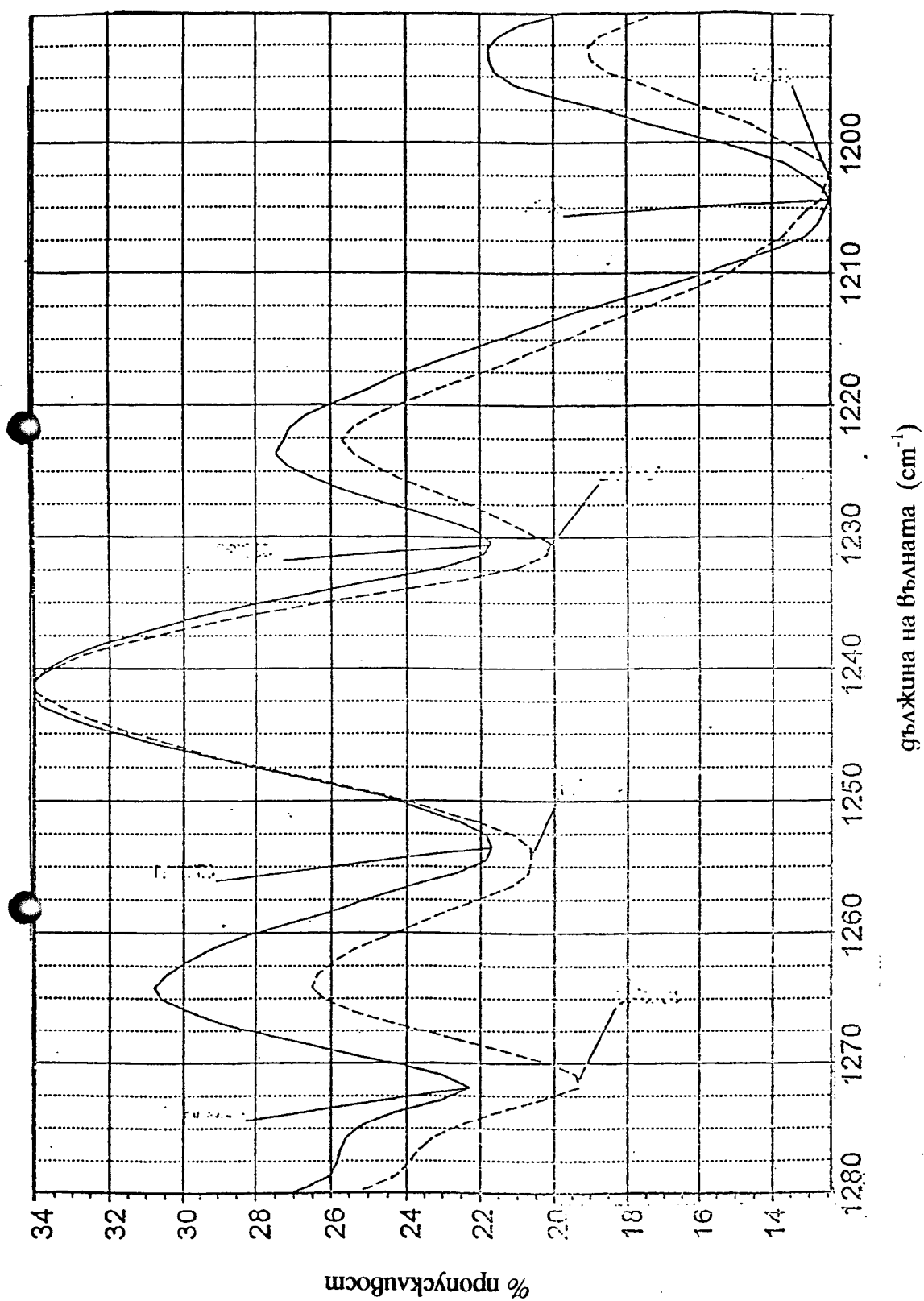
ФИГ. 2



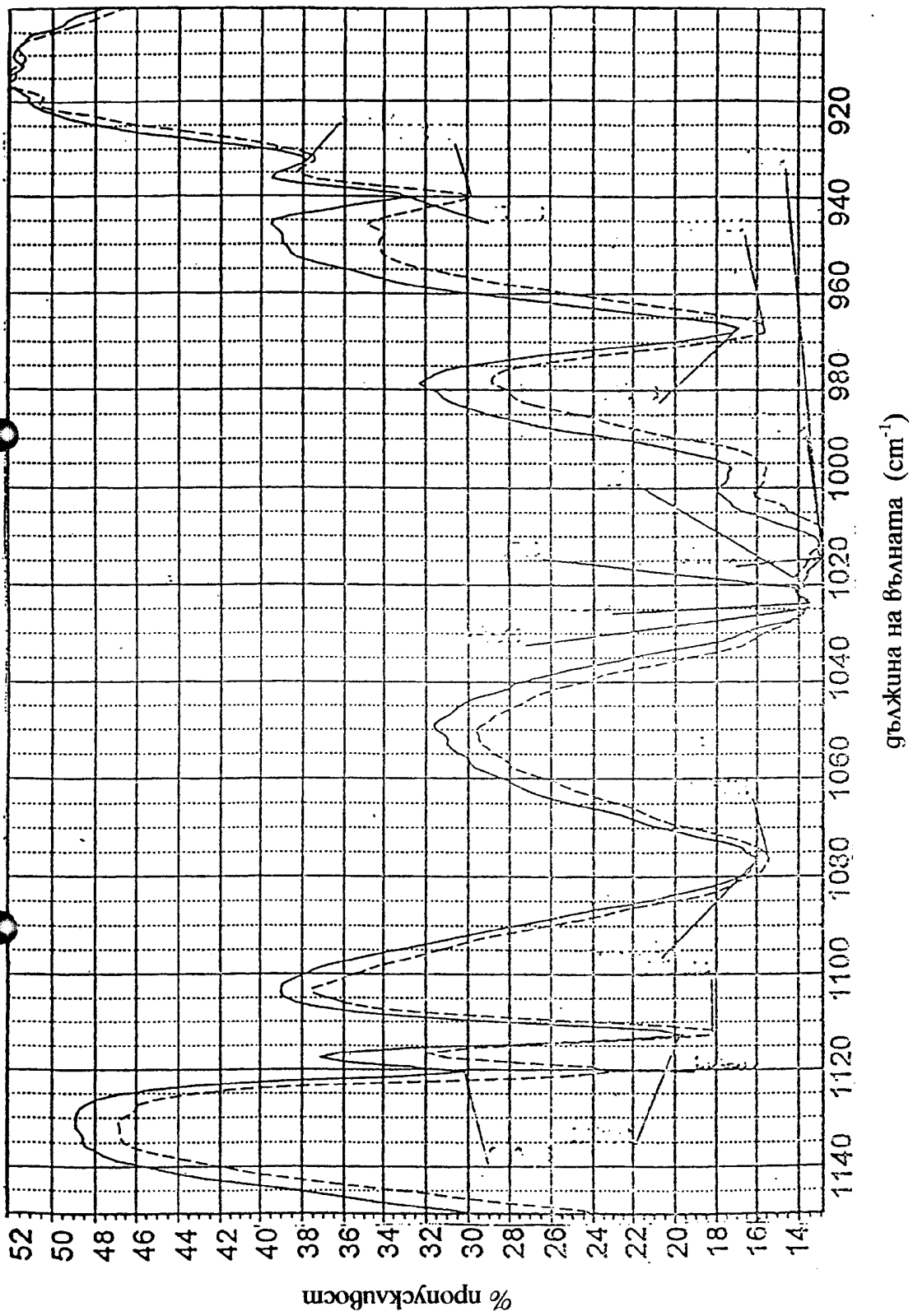
ФИГ. 3



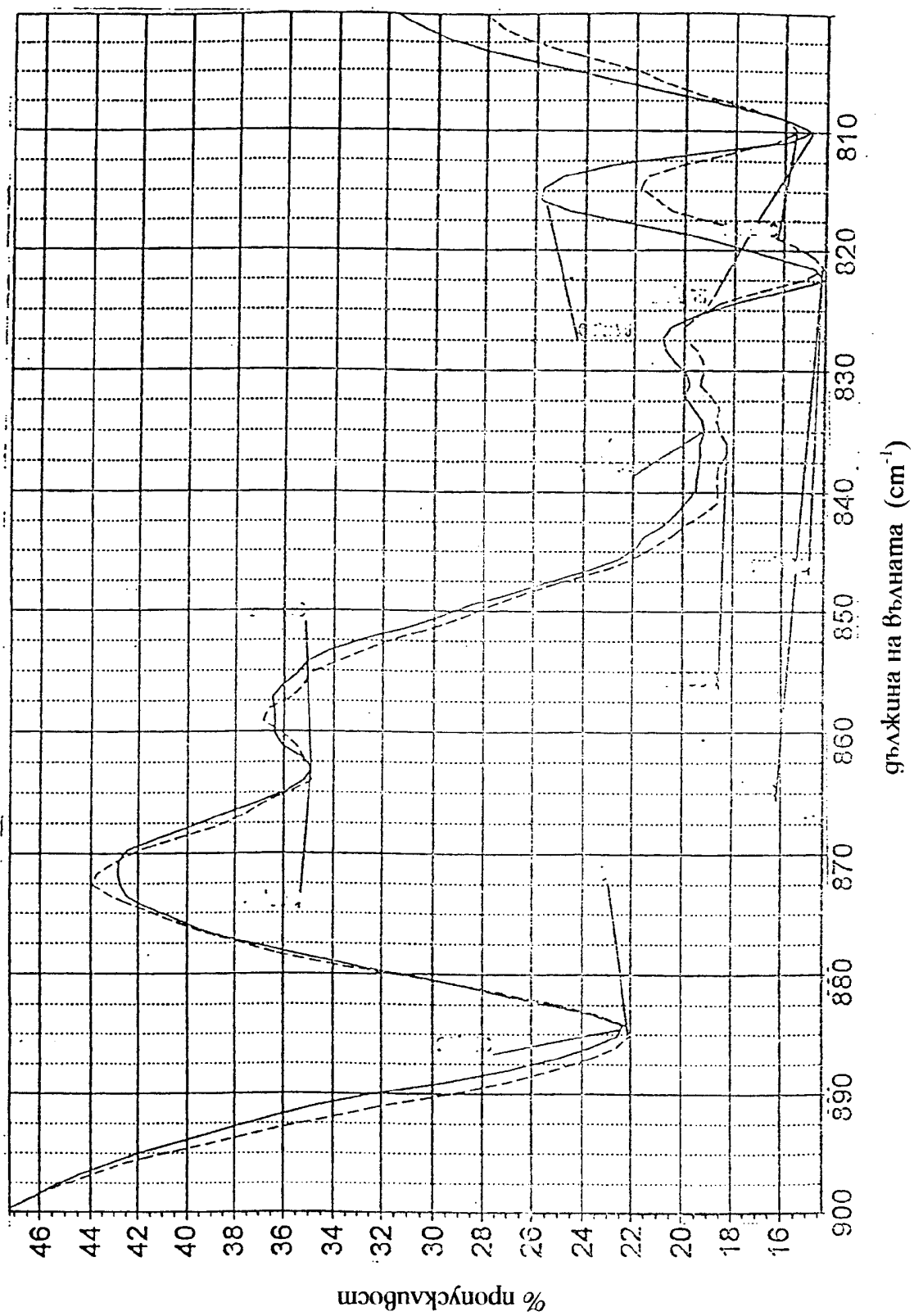
ФИГ. 4



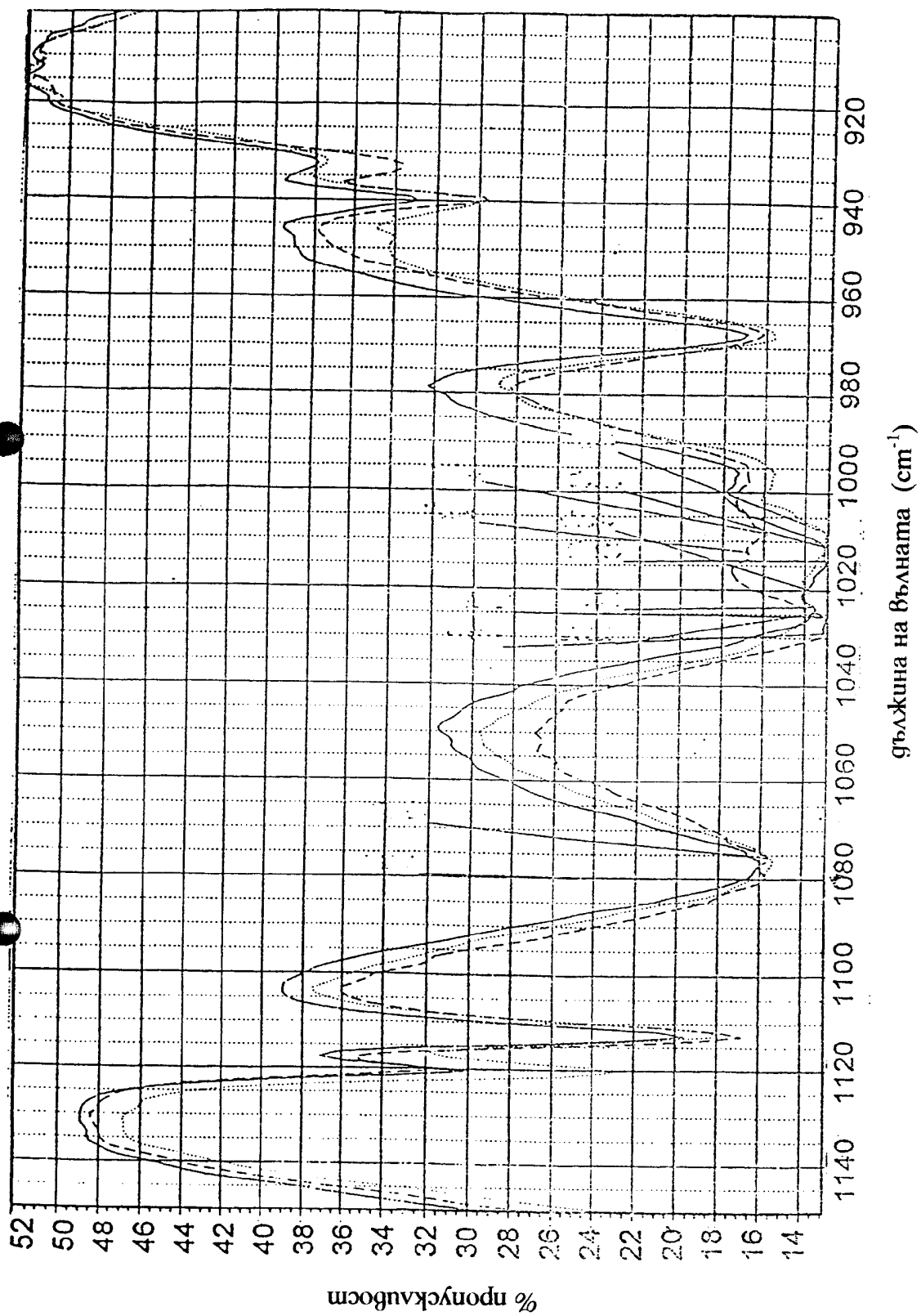
ФИГ. 5



ФИГ. 6



Фиг. 7



ФИГ. 8