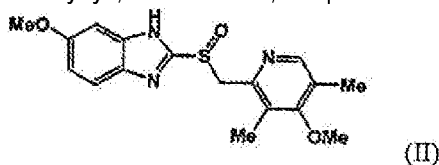


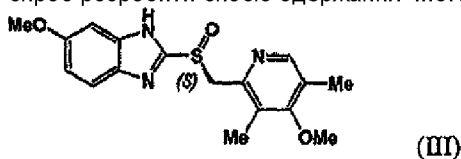
Даний винахід стосується стронцієвої солі S-омеπραзолу або її гідрату, що має підвищену оптичну чистоту, термостабільність, розчинність і негігроскопічність, способу їхнього одержання та фармацевтичної композиції, що їх містить.

Омепразол, 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл)метил]сульфініл]-1Н-бензімідазол, що має структуру формули (II), відомий як H⁺/K⁺-АТФаза або інгібітор протонного насоса, який є ефективним в інгібуванні секреції кислоти шлункового соку для захисту клітин шлунково-кишкового тракту [див. патент EP №0005129], і його комерційні препарати, Losec® і Prilosec® (AstraZeneca AB), продаються як ліки для профілактики і лікування порушень, пов'язаних із кислотою шлункового соку. Готова форма даного омепразолу повинна бути покрита ентросолюбільною оболонкою, оскільки він має структурно нейтральну молекулу і, таким чином, є термічно і хімічно нестабільним при значенні рН нижчому від нейтрального.



Патент US № 4738974 описує солі омепразолу і його гідрати, наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію, титану, амонію і гуанідину. Зазначені солі омепразолу набагато стабільніші, ніж омепразол у нейтральній формі.

Омепразол являє собою рацемічну суміш, що складається з однакових кількостей R- і S-енантіомерів. S-омепразол формули (III) є набагато переважнішим у порівнянні з R-ізомером при лікуванні виразки шлунка або дванадцятипалої кишки, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби і т.д., оскільки R-ізомер схильний до того, щоб бути метаболізованим як неактивні метаболіти в іррегулярних варіаціях. Відповідно, робилося багато спроб розробити спосіб одержання чистого S-омепразолу, який по суті не містить R-омепразолу.



Наприклад, рацемічний омепразол розділяли з виділенням S-ізомеру високоефективною рідинною хроматографією [див. Erlandsson et al., Journal of Chromatography, 535, 305-319 (1990)], і спосіб одержання кожного з енантіомерів омепразолу описаний у публікації міжнародної заявки WO 1992/08716. Однак розділені продукти S-омепразолу не розглядалися як стабільна тверда речовина з фармацевтичною необхідною чистотою. У патенті US 6162816 описаний кристалічний S-омепразол, але навіть дана кристалічна форма S-омепразолу недостатньо стабільна.

Патенти US 5714504 і 5693818 описують солі S-омепразолу та їхні гідрати, наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію та амонію. У патентах US 6369085 і 6511996 описані кристалічна сіль калію, а також дигідрат і тригідрат магнієвої солі S-омепразолу, разом з їхніми поліморфами. Дані солі S-омепразолу мають більшу стабільність у порівнянні з самим S-омепразолом.

У цей час солі S-омепразолу з натрієм, калієм і магнієм або їхні гідрати виведені на ринок під торговим знаком Nexium® (AstraZeneca AB) як лікарський засіб для запобігання і лікування виразки. Солі натрію і калію є переважними для перорального введення внаслідок їхньої хорошої розчинності, але вони непридатні для перорального введення через їх гігроскопічність. З іншого боку, негігроскопічний тригідрат магнієвої солі S-омепразолу переважний із точки зору введення твердої форми омепразолу перорально, але нелегко досягнути фармацевтично необхідної оптичної чистоти. Відповідно, тригідрат магнієвої солі S-омепразолу піддавали сольовому обміну з приготованою заздалегідь оптично чистою сіллю натрію або калію для досягнення задовільних терапевтичних ефектів [див. Cotton et al., Tetrahedron Asymmetry, 11, 3819-3825 (2000)].

У публікаціях міжнародних заявок WO 2004/099182, WO 2005/011692, WO 2003/074514, WO 2005/023796 і WO 2005/023797 описані солі S-омепразолу з барієм, цинком, трет-бутиламіном, адамантанаміном і α -метилциклогексанметанаміном, але дані солі не перевершують тригідрат магнієвої солі S-омепразолу з точки зору розчинності, кристалічності, гігроскопічності, стабільності та оптичної чистоти.

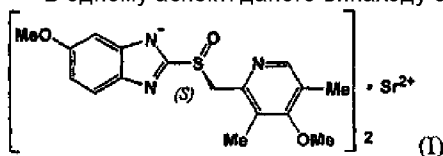
У світлі попереднього рівня техніки, таким чином, існувала необхідність розробки поліпшеної солі S-омепразолу, придатної як для введення перорально, так і для ін'єкційного введення.

Стронцій являє собою лужноземельний метал групи IIA та існує в природі у формі 4 ізотопів, ⁸⁸Sr (82,58%), ⁸⁷Sr (7,00%), ⁸⁶Sr (9,86%) і ⁸⁴Sr (0,56%). Також відомо, що стронцій не викликає проблем із безпекою навіть при дозуванні 633мг/кг/день у щурів [див. P.J. Marie et al., Mineral & Electrolyte Metabolism, 11, 5-13 (1985)]. Повідомляється, що люди споживають стронцій з їжею в середній кількості близько 3,3мг/день на 70кг маси тіла протягом всього життя [див. Report of Toxicological Profile for Strontium, U.S. Department of Health and Human Services, 2004]. Крім того, відомо, що стронцій підтримує метаболізм кальцію в кісткових тканинах, стимулюючи утворення кісткової тканини та інгібує резорбцію кісткових тканин [див. S.P. Nielsen, Bone, 35, 583-588 (2004)]. Як типовий приклад стронцієвих солей, які використовувалися фармацевтично, відомий ранелат стронцію, стронцієва сіль з ранеловою кислотою. Однак у цей час невідомо стронцієвих солей зі слабокислотними похідними бензімідазолу, включаючи омепразол.

Автори даного винаходу спробували розробити нову сіль S-омепразолу і виявили, що стронцієва сіль S-омепразолу або її гідрат має поліпшену оптичну чистоту, термостабільність, негігроскопічність і розчинність у порівнянні з традиційними солями.

Основним об'єктом даного винаходу є стронцієва сіль S-омепразолу або її гідрат і спосіб їхнього одержання.

В одному аспекті даного винаходу описується стронцієва сіль S-омепразолу формули (I) або її гідрат:



В іншому аспекті даного винаходу описується спосіб одержання стронцієвої солі S-омепразолу формули (I) або її гідрату, який включає стадію додавання гідроксиду стронцію або іншої стронцієвої солі до нейтрального або лужного розчину, що містить S-омепразол, і перемішування одержаної суміші.

В іншому аспекті даного винаходу описується фармацевтична композиція, що містить стронцієву сіль S-омепразолу формули (I) або її гідрат у ролі активного інгредієнту і фармацевтично прийнятний носій, для запобігання або лікування порушень, пов'язаних із кислотою шлункового соку.

Вищезгадані та інші об'єкти та ознаки даного винаходу будуть зрозумілими з подальшого опису винаходу, розглянутого разом із прикладеними кресленнями, на яких відповідно зображені:

Фіг.1: порошкова рентгенограма (XPRD) кристалічного тетрагідрату стронцієвої солі S-омепразолу (кристалічна форма A), одержаного відповідно до переважного варіанту здійснення даного винаходу в прикладі 1;

Фіг.2: крива диференціального скануючого калориметра (DSC) кристалічного тетрагідрату стронцієвої солі S-омепразолу (кристалічна форма A), одержаного відповідно до переважного варіанту здійснення даного винаходу в прикладі 1;

Фіг.3: рентгенограма XPRD кристалічної безводної стронцієвої солі S-омепразолу (кристалічна форма B), одержаної відповідно до іншого переважного варіанту здійснення даного винаходу в прикладі 9;

Фіг.4: крива DSC кристалічної безводної стронцієвої солі S-омепразолу (кристалічна форма B), одержаного відповідно до іншого переважного варіанту здійснення даного винаходу в прикладі 9;

Фіг.5: рентгенограма XPRD кристалічного гідрату стронцієвої солі S-омепразолу (кристалічна форма C), одержаного відповідно до іншого переважного варіанту здійснення даного винаходу в прикладі 10;

Фіг.6: крива DSC кристалічного гідрату стронцієвої солі S-омепразолу (кристалічна форма C), одержаного відповідно до іншого переважного варіанту здійснення даного винаходу в прикладі 10;

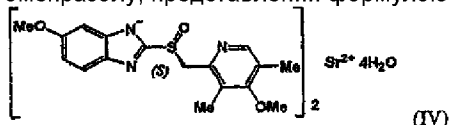
Фіг.7: рентгенограма XPRD аморфної стронцієвої солі S-омепразолу, одержаної відповідно до іншого переважного варіанту здійснення даного винаходу в прикладі 11; і

Фіг.8: крива DSC аморфної стронцієвої солі S-омепразолу, одержаної відповідно до іншого переважного варіанту здійснення даного винаходу в прикладі 11.

Стронцієва сіль S-омепразолу формули (I) або її гідрат являє собою нову сіль S-омепразолу, яка оптично чистіша, термічно стабільніша, менш гігроскопічна і більш розчинна, ніж будь-яка з відповідних магнієвих солей.

Стронцієва сіль S-омепразолу за даним винаходом містить дві молекули S-омепразолу, координаційно пов'язані з іоном стронцію (II), з яким може бути координаційно пов'язана принаймні одна молекула H₂O. Дана стронцієва сіль S-омепразолу або її гідрат може бути одержаний в аморфній формі або в кристалічній формі, переважно в кристалічній формі, що можна підтвердити рентгенівською порошковою дифрактометриєю (XRD) або аналізом на диференціальному скануючому калориметрі (DSC).

Переважний варіант здійснення даного винаходу являє собою кристалічний тетрагідрат стронцієвої солі S-омепразолу, представлений формулою (IV):



Рентгенограма XRD кристалічного тетрагідрату стронцієвої солі S-омепразолу містить основні піки, що мають значення l/l_0 принаймні 3% (l являє собою інтенсивність кожного піка; l_0 являє собою інтенсивність найвищого піка) при значеннях $2\theta \pm 0,2$, що дорівнюють 5,6, 11,1, 13,5, 14,8, 16,2, 17,5, 18,0, 20,1, 20,4, 21,2, 22,2, 24,5, 25,2, 26,3, 27,5, 29,8, 31,1, 32,8 і 36,5 (Фіг.1). Також, скан DSC кристалічного тетрагідрату, одержаний при 5°C/хв, містить ендотермічний пік близько 179Дж/г, який починається близько 100°C і досягає максимуму при близько 118°C, а також екзотермічний пік близько 451Дж/г, який починається близько 203°C і досягає максимуму близько 211°C (Фіг.2). Фактично відмічена температура плавлення кристалічного тетрагідрату знаходиться близько 202°C, і вміст води в ньому, визначений тестом на втрату маси при висушуванні, складає від 8,0 до 9,5%, що знаходиться в межах інтервалу похибки експерименту від теоретичного значення 8,49%.

Даний винахід також включає часткову або гетерогенну кристалічну форму стронцієвої солі S-омепразолу або її гідрату.

Відповідно, інший переважний варіант здійснення даного винаходу описує часткову або гетерогенну кристалічну безводну стронцієву сіль S-омепразолу, рентгенограма XRD якого містить основний пік, що має 100% значення l/l_0 при $2\theta \pm 0,2$, що дорівнює 5,8 (Фіг.3). Скани DSC кристалічного безводного зразка, одержаний при 5°C/хв, має екзотермічний пік, який починається близько 186°C і досягає максимуму близько 197°C (Фіг.4), у той час як значні ендотермічні піки не виявлені. Спостерігалось розкладання кристалічного безводного зразка при температурі близько 196°C або вище.

Інший переважний варіант здійснення даного винаходу описує частковий або гетерогенний кристалічний гідрат стронцієвої солі S-омепразолу, рентгенограма XRD якого містить основний пік, який має 100% значення l/l_0 при $2\theta \pm 0,2$, що дорівнює 25,2 (Фіг.5). Скани DSC кристалічного гідрату, одержаний при 5°C/хв, має ендотермічний пік, який починається близько 37°C і досягає максимуму близько 68°C, а також екзотермічний пік, який починається близько 161°C і досягає максимуму близько 189°C (Фіг.6). Спостерігалось розкладання

кристалічного гідрату при температурі близько 160°C або вище.

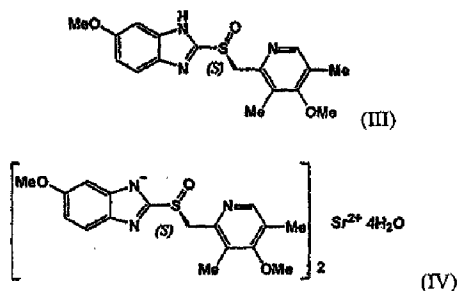
Відповідно до іншого переважного варіанту здійснення даного винаходу, стронцієва сіль S-омепразолу формули (I) також описана в аморфній формі, та її рентгенограма XRD не містить виразного характеристичного піка (Фіг.7). Скан DSC аморфної форми, одержаний при 5°C/хв, має ендотермічний пік, який починається близько 29°C і досягає максимуму близько 56°C, а також екзотермічний пік, який починається близько 183°C і досягає максимуму близько 208°C (Фіг.8). Це говорить про те, що фазовий перехід відбувається близько 196°C. Спостерігалось розкладання аморфної форми при температурі близько 180°C або вище.

Стронцієва сіль S-омепразолу формули (I) або її гідрат задовольняє вимозі фармацевтично необхідної стійкості, оскільки вона може зберігати первинний вміст вологи, чистоту і кристалічність в умовах тривалого зберігання (25°C при 60% відносній вологості), в умовах прискороного старіння (40°C при 75% відносній вологості) або в стресових умовах (60°C і 75% відносна вологість), яких вона зазнавала протягом 4 тижнів або більше в умовах замкненого простору. Особливо, кристалічний тетрагідрат стронцієвої солі S-омепразолу (кристалічна форма A) є негігроскопічним і здатним зберігати первинний вміст вологи у відкритому стані при температурі від 25 до 40°C і відносній вологості від 40 до 90% протягом 2 тижнів або більше.

Крім того, стронцієва сіль S-омепразолу формули (I) або її гідрат може бути фармацевтично переважною в порівнянні з іншими солями S-омепразолу з точки зору розчинності у воді. Наприклад, її розчинність у воді складає близько 17,6мг/мл, що принаймні в 10 разів вище, ніж розчинність тригідрату магнієвої солі S-омепразолу.

Відповідно до даного винаходу, стронцієву сіль S-омепразолу формули (I) або її гідрат можна одержати додаванням стронцієвої солі гідроксиду або іншої стронцієвої солі до нейтрального або лужного розчину, що містить S-омепразол, із подальшою перебудовою його кристалічної структури за необхідності.

Зокрема, кристалічний тетрагідрат стронцієвої солі S-омепразолу формули (IV) можна одержати додаванням гідроксиду стронцію до нейтрального розчину, що містить S-омепразол формули (III), перемішуванням одержаної суміші до утворення осаду і фільтруванням і сушінням одержаного осаду традиційним способом:



Нейтральний розчин, що використовується в даному винаході, означає розчин, одержаний розчиненням або суспендуванням S-омепразолу в органічному розчиннику, вибраному з метанолу, етанолу, 1-пропанолу, 2-пропанолу, ацетонітрилу, тетрагідрофурану та ацетону, переважно з метанолу та ацетону, або в суміші одного із зазначених органічних розчинників із водою, переважно в пропорції від 99:1 до 50:50 (об./об.). У даному винаході гідроксид стронцію переважно використовують у кількості від 0,5 до 0,75 молярного еквівалента, із розрахунку на S-омепразол формули (III). Також, процедуру перемішування можна здійснювати при температурі, що знаходиться в діапазоні від 0°C до температури кипіння розчинника, протягом часу від 30 хвилин до 24 годин.

Альтернативно, кристалічний тетрагідрат стронцієвої солі S-омепразолу можна одержати додаванням реакційноздатної стронцієвої солі до лужного розчину S-омепразолу формули (III), що містить основу, перемішуванням одержаної суміші до утворення осаду і фільтруванням і сушінням одержаного осаду традиційним способом. Реакційноздатна стронцієва сіль може бути вибрана з хлориду стронцію, броміду стронцію, сульфату стронцію, нітрату стронцію, перхлорату стронцію, ацетату стронцію, карбонату стронцію та оксалату стронцію, переважно з хлориду стронцію та ацетату стронцію. Лужний розчин означає розчин, одержаний розчиненням або суспендуванням S-омепразолу та основи в органічному розчиннику, вибраному з метанолу, етанолу, 1-пропанолу, 2-пропанолу, ацетонітрилу, тетрагідрофурану та ацетону, переважно з метанолу та ацетону, або в суміші одного із зазначених органічних розчинників із водою, переважно в пропорції від 99:1 до 50:50 (об./об.). Основа може бути вибрана з гідроксиду літію, гідроксиду натрію, гідроксиду калію, аміаку, метиламіну, етиламіну, пропіламіну, диметиламіну, діетиламіну, триметиламіну і триетиламіну, переважно з гідроксиду натрію і гідроксиду калію. У даному варіанті здійснення основу переважно використовують у кількості, що знаходиться в діапазоні від 1 до 3 молярних еквівалентів, із розрахунку на 1 моль S-омепразолу формули (III), і кількість реакційноздатної стронцієвої солі переважно знаходиться в діапазоні від 0,5 до 0,75 молярного еквівалента, з розрахунку на основу. Перемішування можна здійснювати при температурі, що знаходиться в діапазоні від 0°C до температури кипіння розчинника, протягом часу від 30 хвилин до 24 годин.

Переважно, нейтральний або лужний розчин містить 1г S-омепразолу формули (III) в об'ємі від 1 до 20мл, переважно від 3 до 10мл.

Відповідно до вищеприписаного способу за даним винаходом, солі S-омепразолу з високою оптичною чистотою можуть бути одержані, навіть коли як початковий матеріал використовується оптично нечистий S-омепразол.

У той же час, часткову або гетерогенну кристалічну безводну стронцієву сіль S-омепразолу можна одержати висушуванням кристалічного тетрагідрату стронцієвої солі S-омепразолу при температурі від 80 до 130°C протягом від 30 хвилин до 24 годин у цілях дегідратації, а за необхідності - в умовах зниженого тиску.

Частковий або гетерогенний кристалічний гідрат стронцієвої солі S-омепразолу можна одержати суспендуванням даного безводного кристалічного зразка у воді, перемішуванням суспензії при кімнатній температурі від 1 до 24 годин і фільтруванням і сушінням одержаного продукту традиційним способом.

Аморфну форму стронцієвої солі S-омепразолу можна також одержати розчиненням кристалічного тетрагідрату стронцієвої солі S-омепразолу в органічному розчиннику, такому як ацетон, і видаленням органічного розчинника з одержаного розчину упарюванням при зниженому тиску або сушінням при розпиленні.

Стронцієва сіль S-омепразолу формули (I) або її гідрат, як зазначено вище, має високу оптичну чистоту, що складає принаймні 99,0% енантіомерного надлишку (ee), негігроскопічна і має хорошу стійкість до вологи і нагрівання, так що вона може використовуватися у фармацевтичних цілях для запобігання або лікування порушень, пов'язаних із кислотою шлункового соку, таких як гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гастроентерит і виразка шлунка, викликаних підвищеною кислотністю.

Відповідно, даний винахід описує фармацевтичну композицію, що містить стронцієву сіль S-омепразолу формули (I) або її гідрати у ролі активного інгредієнту.

Фармацевтична композиція за даним винаходом може вводитися декількома способами, включаючи пероральне, ректальне та ін'єкційне введення, переважним є пероральний спосіб.

Для введення перорально фармацевтична композиція за даним винаходом може мати форму таблеток, капсул, пілюль і таке інше і може входити до складу готової форми з фармацевтично прийнятними носіями, розчинниками або наповнювачами. Прикладами придатних носіїв, розчинників і наповнювачів є наповнювачі, такі як крохмаль, цукор і маніт; наповнювачі або поліпшувачі агенти, такі як фосфат кальцію і похідні оксиду кремнію; зв'язуючі агенти, такі як целюлозні похідні карбоксиметилцелюлози або гідроксипропілцелюлози, желатин, сіль аргінової кислоти і полівінілпіролідон; змащувальні агенти, такі як тальк, стеарат магнію або кальцію, гідрогенізована рицинова олія і твердий поліетиленгліколь; дезінтегрувальні засоби, такі як повідон, кроскармелоза натрію і кросповідон; і поверхнево-активні речовини, такі як полісорбат, цетиловий спирт і моностеарат гліцерину. Крім того, різні фармацевтичні композиції, що містять певну кількість активного інгредієнту, разом із або без добавок, таких як зазначені наповнювачі, розчинники або добавки, можуть бути приготовані відповідно до будь-якого з традиційних способів [див. Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition, 1995].

Для стерильного ін'єкційного введення фармацевтична композиція за даним винаходом може бути одержана прямим заповненням ампул стронцієвою сіллю S-омепразолу або її гідратом і фармацевтично прийнятним носієм у стерильних умовах, або заповненням ампул аморфним порошком, одержаним розчиненням стронцієвої солі S-омепразолу або її гідрату і фармацевтично прийнятному носію в стерильній воді з подальшою ліофілізацією, вміст ампул призначений для розчинення в стерильній воді перед введенням.

У переважному варіанті здійснення фармацевтична композиція для введення перорально за даним винаходом може містити стронцієву сіль S-омепразолу формули (I) або її гідрати в кількості, що знаходиться в діапазоні від ОД до 95% за масою, переважно від 1 до 70% за масою, із розрахунку на загальну масу композиції.

Стандартна щоденна доза стронцієвої солі S-омепразолу формули (I) або її гідрату для ссавця, включаючи людину, може знаходитися в діапазоні від близько 0,5 до 500 мг/кг маси тіла, переважно від 5 до 100 мг/кг маси тіла, і може вводитися в однократній дозі або у вигляді декількох роздільних доз.

Даний винахід буде детальніше описаний далі з посиланням на приклади. Однак потрібно розуміти, що даний винахід не обмежений конкретними прикладами.

Приклад

Умови ВЕРХ аналізу, застосованого в прикладах, перераховані нижче, і позначення "% ee" при використанні в даному тексті означає енантіомерний надлишок.

Умови А: Для вимірювання кількості омепразолу

- Колонка: Zorbax C8 XDB, 5мкм (150мм×4,6мм)

- Детектор: 281нм

- Швидкість потоку: 1,0мл/хв

- Умови елюювання: Na₂HPO₄-NaH₂PO₄ буферний розчин/CH₃CN=75/25 (об./об.)

Умови В: Для вимірювання оптичної чистоти стронцієвої солі S-омепразолу

- Колонка: Chiral-AGP, 5мкм (150мм×4мм)

- Детектор: 280нм

- Швидкість потоку: 0,8мл/хв

Умови елюювання: NaH₂PO₄ буферний розчин (рН 6,5)/CH₃CN=10/90 (об./об.)

<Одержання стронцієвої солі S-омепразолу або її гідрату>

Приклади від 1 до 8: Одержання кристалічного тетрагідрату стронцієвої солі S-омепразолу (кристалічна форма А)

Приклад 1

S-Омепразол (30,0г, 86,9ммоль) з оптичною чистотою 95% ee розчинили в 200мл метанолу і повільно додали октагідрат гідроксиду стронцію (13,8г, 51,9 ммоль), розчинений у 100мл метанолу, із подальшим перемішуванням суміші при кімнатній температурі протягом 3 годин. Осад, що утворився, відфільтрували, промили 100мл метанолу і висушили при 45°C протягом 12 годин, одержавши 33,8г цільової сполуки (вихід: 92%) у вигляді білого кристалічного порошку.

Т.пл.: 201-203°C

Вміст вологи (тест на втрату маси при висушуванні): 9,0% (обчислено для тетрагідрату, 8,49%)

Вміст стронцію (титрування ЕДТО): 11,1% (обчислено для безводного, 11,3%)

Вміст омепразолу (ВЕРХ, умови А): 88,5% (обчислено для безводного, 88,7%). Оптична чистота (ВЕРХ, умови В): 99,9% ee

Питоме обертання, [α]_D²⁰: -31,1° (с=1,0, ацетон)

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,26 (с, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,02 (ушир.с, 1H), 6,54 (дд, 1H), 4,58 (д, 2H, J=13,3), 4,46 (д, 2H, J=13,4), 3,68 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,10 (с, 3H).

ІЧ (KBr, см⁻¹): 3422, 2991, 2831, 2364, 1638, 1611, 1569, 1561, 1476, 1444,4, 1390, 1365, 1271, 1204, 1156, 1077, 1027, 1000, 855, 844, 798, 637, 487.

Результат дослідження рентгенівською порошковою дифрактометриєю тетрагідрату стронцієвої солі S-омепразолу показав, що тетрагідрат стронцієвої солі S-омепразолу являв собою кристал, що має виразну характеристичну дифракційну картину, як показано на Фіг.1. Основні піки, що мають значення I/I₀, принаймні 3%, перераховані в таблиці 1.

Таблиця 1

2θ(±2)	D	I/I ₀ (%)	2θ (±2)	d	I/I ₀ (%)
5,6	15,9	100	22,2	4,0	4,3
11,1	8,0	8,6	24,5	3,6	15,4
13,5	6,5	23,5	25,2	3,5	11,6
14,8	6,0	4,5	26,3	3,4	5,4
16,2	5,5	66,5	27,5	3,2	6,3
17,5	5,1	3,4	29,8	3,0	9,8
18,0	4,9	3,2	31,1	2,9	4,2
20,1	4,4	4,4	32,8	2,7	4,3
20,4	4,3	5,3	36,5	2,5	3,2
21,2	4,2	7,8			

2θ: кут дифракції, d: відстань всередині кожної площини кристала,
I/I₀ (%): відносна інтенсивність піка.

Також, як можна побачити з Фіг.2, крива диференціального скануючого калориметра (DSC) кристалічного тетрагідрату стронцієвої солі S-омепразолу, одержана при 5°C/хв, містила ендотермічний пік 178,9Дж/г, який починається при 100,04°C і досягає максимуму при 118,33°C, та екзотермічний пік 451,3Дж/г, який починається при 203,06°C і досягає максимуму при 210,68°C.

Приклад 2

S-Омепразол (10,4г, 30,1 ммоль) з оптичною чистотою 90% її розчинили в 100мл метанолу і повільно додали октагідрат стронцієвої солі гідроксиду (4,6г, 17,3 ммоль), розчинений у 100мл метанолу, із подальшим перемішуванням одержаної суміші при кімнатній температурі протягом 3 годин. Осад, що утворився, відфільтрували, промили 50мл метанолу і висушили при 45°C протягом 12 годин, одержавши 10,7г цільової сполуки (вихід: 84%) у вигляді білого кристалічного порошку.

Т.пл.: 201~203°C.

Вміст води (тест на втрату маси при висушуванні): 8,9% (обчислено для тетрагідрату, 8,49%).

Вміст стронцію (титрування ЕДТО): 11,2% (обчислено для безводного, 11,3%). Вміст омепразолу (ВЕРХ, умови А): 88,4% (обчислено для безводного, 88,7%).

Оптична чистота (ВЕРХ, умови В): 99,9% її.

Приклад 3

S-Омепразол (10,4г, 30,1 ммоль) з оптичною чистотою 80% її розчинили в 100мл метанолу і повільно додали октагідрат стронцієвої солі гідроксиду (4,6г, 17,3 ммоль), розчинений у 50мл метанолу, із подальшим перемішуванням одержаної суміші при кімнатній температурі протягом 3 годин. Осад, що утворився, відфільтрували, промили 50мл метанолу і висушили при 45°C протягом 12 годин, одержавши 9,3г цільової сполуки (вихід: 73%) у вигляді білого кристалічного порошку.

Т.Пл.: 201~203°C.

Вміст води (тест на втрату маси при висушуванні): 8,7% (обчислено для тетрагідрату, 8,49%).

Вміст стронцію (титрування ЕДТО): 11,2% (обчислено для безводного, 11,3%).

Вміст омепразолу (ВЕРХ, умови А): 88,5% (обчислено для безводного, 88,7%).

Оптична чистота (ВЕРХ, умови В): 99,7% її.

Приклад 4

Гідроксид натрію (3,8г, 95,0 ммоль) розчинили в 150мл води, і там же розчинили S-омепразол (27,5г, 79,6 ммоль) із оптичною чистотою 90% її. Повільно додали розчинений у 150мл метанолу гексагідрат стронцієвої солі хлориду (12,7г, 47,8 ммоль), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Осад, що утворився, відфільтрували, промили сумішшю води (20мл) і метанолу (80мл) і висушили при 45°C протягом 12 годин, одержавши 29,7г цільової сполуки (вихід: 88%) у вигляді білого кристалічного порошку.

Т.пл.: 201~203°C.

Вміст води (тест на втрату маси при висушуванні): 8,9% (обчислено для тетрагідрату, 8,49%).

Вміст стронцію (титрування ЕДТО): 11,35% (обчислено для безводного, 11,3%).

Вміст омепразолу (ВЕРХ, умови А): 88,6% (обчислено для безводного, 88,7%). Оптична чистота (ВЕРХ, умови В): 99,8% її.

Приклад 5

Гідроксид калію (5,3г, 94,5 ммоль) розчинили в 150мл води, і там же розчинили S-омепразол (27,5г, 79,6 ммоль) з оптичною чистотою 95% її. Повільно додали розчинений у 150 мл метанолу гексагідрат хлориду стронцію (12,7г, 47,8 ммоль), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Осад, що утворився, відфільтрували, промили сумішшю води (20мл) і метанолу (80мл) і висушили при 45°C

протягом 12 годин, одержавши 28,7г цільової сполуки (вихід: 85%) у вигляді білого кристалічного порошку.

Т.пл.: 201~203°C.

Вміст води (тест на втрату маси при висушуванні): 9,0% (обчислено для тетрагідрату, 8,49%).

Вміст стронцію (титрування ЕДТО): 11,3% (обчислено для безводного, 11,3%).

Вміст омепразолу (ВЕРХ, умови А): 88,5% (обчислено для безводного, 88,7%).

Оптична чистота (ВЕРХ, умови В): 99,8% ee.

Приклад 6

Гідроксид калію (5,3г, 94,5 ммоль) розчинили в 150мл води, і там же розчинили S-омепразол (27,5г, 79,6 ммоль) з оптичною чистотою 95% ee. Повільно додали 150 мл метанолу та ацетат стронцію (12,7г, 47,8 ммоль), розчинений у 50 мл води, і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Осад, що утворився, відфільтрували, промили сумішшю води (20мл) і метанолу (80мл) і висушили при 45°C протягом 12 годин, одержавши 28,0г цільової сполуки (вихід: 83%) у вигляді білого кристалічного порошку.

Т.пл.: 201~203°C.

Вміст води (тест на втрату маси при висушуванні): 8,9% (обчислено для тетрагідрату, 8,49%).

Вміст стронцію (титрування ЕДТО): 11,2% (обчислено для безводного, 11,3%). Вміст омепразолу (ВЕРХ, умови А): 88,5% (обчислено для безводного, 88,7%).

Оптична чистота (ВЕРХ, умови В): 99,9% ee.

Приклад 7

(S)-(-)-Бінол (25,0г, 87,3 ммоль) розчинили в суміші 400мл етанолу і 100мл води при 60°C і охолодили до температури від 50 до 55°C, і до одержаного розчину послідовно додали 5,0мл триетиламіну (35,9 ммоль) і омепразол (50,0г, 144,8 ммоль). Одержаний розчин повільно охолодили до кімнатної температури і перемішували протягом 12 годин. Осад, що утворився, відфільтрували, промили сумішшю 85мл етанолу і 15мл води і потім 100мл гексану і висушили при 40°C, одержавши комплекс включення (S)-(-)-бінолу і S-омепразолу (оптична чистота: 97,0% ee).

80г комплексу включення (S)-(-)-бінолу і S-омепразолу (оптична чистота: 97,0% ee), одержаного, як описано вище, розчинили в 400мл метанолу і додали октагідрат гідроксиду стронцію (20г, 75,3 ммоль) із подальшим перемішуванням одержаної суміші при кімнатній температурі протягом 3 годин. Осад, що утворився, відфільтрували, промили 150мл метанолу і висушили при 45°C протягом 12 годин, одержавши 49,0г цільової сполуки (вихід: 91%) у вигляді білого кристалічного порошку.

Т.пл.: 201~203°C.

Вміст води (тест на втрату маси при висушуванні): 9,0% (обчислено для тетрагідрату, 8,49%).

Вміст стронцію (титрування ЕДТО): 11,2% (обчислено для безводного, 11,3%).

Вміст омепразолу (ВЕРХ, умови А): 88,5% (обчислено для безводного, 88,7%).

Оптична чистота (ВЕРХ, умови В): 99,9% ee.

Приклад 8

50г комплексу включення (S)-(-)-бінолу і S-омепразолу (оптична чистота: 97,0% ee), одержаного в прикладі 7, розчинили в 500мл ізопропілацетату і додали гідроксид натрію (3,8г, 95,0 ммоль), розчинений у 150мл води, з подальшим перемішуванням одержаної суміші при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після відділення ізопропілацетату водний шар промили 200мл ізопропілацетату. До лужного водного шару, що містить S-омепразол, повільно додали розчинений у 150мл метанолу гексагідрат хлориду стронцію (12,6г, 47,5 ммоль). Суспендований розчин перемішували протягом 3 годин. Осад, що утворився, відфільтрували, промили сумішшю води (20мл) і метанолу (80мл) і висушили при 45°C протягом 12 годин, одержавши 28,5г цільової сполуки (вихід: 85%) у вигляді білого кристалічного порошку.

Т.пл.: 201~203°C.

Вміст води (тест на втрату маси при висушуванні): 8,8% (обчислено для тетрагідрату, 8,49%).

Вміст стронцію (титрування ЕДТО): 11,3% (обчислено для безводного, 11,3%). Вміст омепразолу, (ВЕРХ, умови А): 88,6% (обчислено для безводного, 88,7%). Оптична чистота (ВЕРХ, умови В): 99,7% ee.

Приклад 9

Одержання часткової або гетерогенної кристалічної безводної стронцієвої солі S-омепразолу (кристалічна форма В)

30,0г кристалічного тетрагідрату стронцієвої солі S-омепразолу (кристалічна форма А), одержаного в прикладі 1, висушили при 100°C протягом 5 годин, одержавши 27,0г цільової сполуки.

Т.пл.: розкладання при 196°C або вище.

Вміст води (тест на втрату маси при висушуванні): 0,9%.

Оптична чистота (ВЕРХ, умови В): 99,9% ee.

Результат дослідження методом XRD одержаної стронцієвої солі S-омепразолу показав основний пік, який має 100% значення I/I₀ при 2θ±0,2, що дорівнює 5,8 (Fig.3), а крива DSC, одержана при 5°C/хв, містила екзотермічний пік, який починається при 186,09°C і досягає максимуму при 197,23°C, без значного ендотермічного піка, що відповідало частковій або гетерогенній кристалічній безводній формі.

Приклад 10

Одержання часткового або гетерогенного кристалічного гідрату стронцієвої солі S-омепразолу (кристалічна форма С)

20,0г кристалічної безводної стронцієвої солі S-омепразолу (кристалічна форма В), одержаної в прикладі 9, суспендували в 150мл води і перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Осад, що утворився, відфільтрували і висушили при 45°C протягом 12 годин, одержавши 16,5г цільової сполуки.

Т.пл.: фазовий перехід при 105~107°C і розкладання при 160°C або вище.

Вміст води (тест на втрату маси при висушуванні): 8,5%.

Оптична чистота (ВЕРХ, умови В): 99,9% ee.

Результат дослідження методом XRD одержаної стронцієвої солі S-омепразолу показав основний пік, який

має 100% значення I/I₀ при 2θ±0,2, що дорівнює 25,2 (Фіг.5), а крива DSC, одержана при 5°C/хв, містила ендотермічний пік, який починається при 37,11°C і досягає максимуму при 68,09°C, а також екзотермічний пік, який починається при 161,3°C і досягає максимуму при 188,81 °C (Фіг.6), що відповідало частковій або гетерогенній кристалічній безводній формі.

Приклад 11

Одержання аморфної форми стронцієвої солі S-омепразолу

25,0г кристалічного тетрагідрату стронцієвої солі S-омепразолу (кристалічна форма А), одержаного в прикладі 1, розчинили в 250мл ацетону, і з одержаного розчину упарили розчинник при зниженому тиску, одержавши 21,0г цільової сполуки.

Т.пл.: розкладання при 180°C або вище.

Вміст води (тест на втрату маси при висушуванні): 6,0%.

Оптична чистота (ВЕРХ, умови В): 99,8% ee.

Результат дослідження методом XRD одержаної стронцієвої солі S-омепразолу показав аморфну форму без виразного характеристичного піка, як показано на Фіг.7.

Також, як можна побачити з Фіг.8, крива DSC аморфної форми, одержана при 5°C/хв, містила ендотермічний пік, який починається при 29,16°C і досягає точки максимального поглинання тепла при 55,88°C, а також екзотермічний пік, який починається при 182,85°C і досягає піка при 207,78°C, при цьому фазовий перехід відбувався при 195,13°C.

<Одержання тригідрату магнієвої солі S-омепразолу>

Порівняльний приклад 1

Тригідрат магнієвої солі S-омепразолу був одержаний відповідно до прикладу 7 з патенту US 6369085.

Конкретно, гідроксид калію (1,26г, 22,5 ммоль) розчинили в 30мл води і в цей же розчин додали S-омепразол (5,18г, 15,0 ммоль) з оптичною чистотою

95% ee. Потім у розчин повільно додали розчинений у 10мл води сульфат магнію (1,81г, 15,0 ммоль) із подальшим перемішуванням одержаної суміші при кімнатній температурі протягом 3 годин. Осад, що утворився, відфільтрували, промили 15 мл води і висушили продуванням теплим повітрям при 45°C протягом 12 годин, одержавши тригідрат магнієвої солі S-омепразолу у вигляді білого кристалічного порошку з виходом 95%.

Порівняльні приклади 2 і 3

Повторювали методику порівняльного прикладу 1, за винятком того, що використовувався S-омепразол з оптичною чистотою 90% ee і 80% ee, відповідно. Експериментальний приклад 1: тест на оптичну чистоту

Тетрагідрати стронцієвої солі S-омепразолу, одержані в прикладах від 1 до 3, і тригідрати магнієвої солі S-омепразолу, одержані в порівняльних прикладах від 1 до 3, відповідно, піддали дослідженню ВЕРХ за вищезгаданих умов В для визначення їхньої оптичної чистоти.

Результати показані в таблиці 2.

Таблиця 2

Ефект підвищення оптичної чистоти		
Вихідний матеріал (S-омепразол)	Одержана сіль S-омепразолу	
	Тригідрат магнієвої солі	Тетрагідрат стронцієвої солі
80% ee	81,4% ee (порівняльний приклад 1)	99,9% ee (приклад 1)
90% ee	91,1% ee (порівняльний приклад 2)	99,9% ee (приклад 2)
95% ee	95,0% ee (порівняльний приклад 3)	99,7% ee (приклад 3)

Як показано в таблиці 2, оптична чистота тетрагідратів стронцієвої солі S-омепразолу була значно вищою, ніж оптична чистота вихідних матеріалів і тригідратів магнієвої солі S-омепразолу.

Експериментальний приклад 2: тест на розчинність у воді

Одержана відповідно до даного винаходу стронцієва сіль S-омепразолу або її гідрат і тригідрат магнієвої солі S-омепразолу розчинили в деіонізованій воді до насичення. Розчинність у воді кожного з насичених розчинів була проаналізована ВЕРХ за описаних вище умов А, а також була виміряна кількість кожного розчиненого гідрату солі. Результати показані в таблиці 3.

Таблиця 3

Сіль	Розчинність (мг/мл, 25°C)	pH насиченого розчину
Тригідрат магнієвої солі	1,5	9,9
Тетрагідрат стронцієвої солі (кристалічна форма А)	17,6	10,2
Безводний зразок стронцієвої солі (кристалічна форма В)	12,9	
Гідрат стронцієвої солі (кристалічна форма С)	8,1	-
Аморфна форма стронцієвої солі	11,6	

Як показано в таблиці 3, розчинність стронцієвої солі S-омепразолу та її гідратів є принаймні в 10 разів вищою, ніж розчинність відомого тригідрату магнієвої солі S-омепразолу, що говорить про те, що заявлена стронцієва сіль та її гідрати більш придатні для ін'єкційного застосування.

Експериментальний приклад 3: тест на гігроскопічність

Тетрагідрат стронцієвої солі S-омепразолу, одержаний відповідно до даного винаходу, витримували у відкритому вигляді при температурі від 25 до 40°C і відносної вологості від 40 до 90% більш 15 днів. Вміст води у винайденій солі, виміряний за допомогою тесту на втрату маси при висушуванні після витримання

протягом 0, 3, 7 і 15 днів, показаний у таблиці 4.

Таблиця 4

Вміст води (мас.%)				
	40% (25°C)	60% (25°C)	75% (40°C)	90% (35°C)
0 днів	9,0	9,0	9,0	9,0
3 дні	8,9	9,0	8,9	9,2
7 днів	8,7	9,2	9,0	9,3
15 днів	8,8	9,1	8,9	9,2

Як показано в таблиці 4, одержаний тетрагідрат стронцієвої солі S-омепазолу був менш гігроскопічний в умовах високої вологості, і його початковий вміст води зберігся в умовах низької вологості.

Експериментальний приклад 4: тест на термостабільність

Одержаний відповідно до даного винаходу тетрагідрат стронцієвої солі S-омепазолу зберігали в запаяному вигляді в стресових умовах при 60°C і відносній вологості 75%, і залишкові кількості активного S-омепазолу через 7, 14, 21 і 28 днів вимірювали методом ВЕРХ в умовах А.

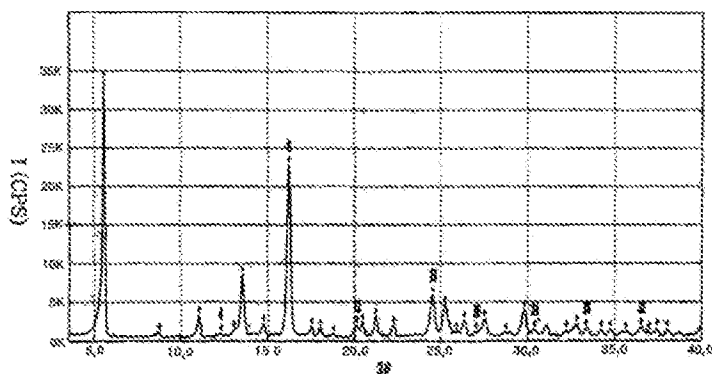
Результати показані в таблиці 5.

Таблиця 5

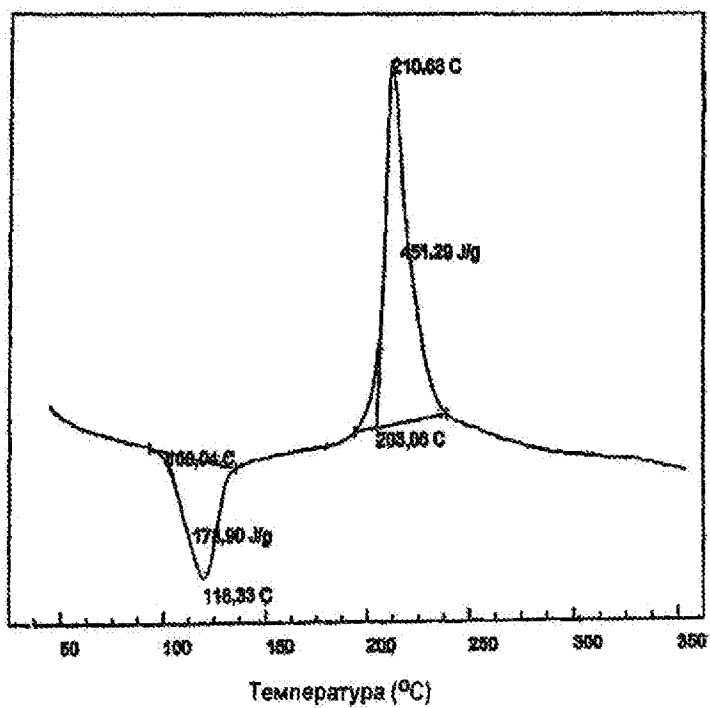
	Кількість титрованого S-омепазолу (мкг/мг)
Початкова	997
7 днів	997
14 днів	998
21 день	997
28 днів	997

Як показано в таблиці 5, одержаний тетрагідрат стронцієвої солі S-омепазолу має високу стабільність, що підтверджується результатом, одержаним в умовах прискореного старіння.

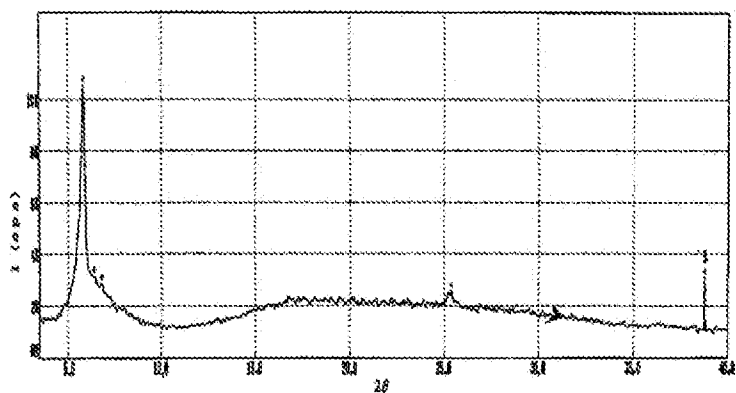
Незважаючи на те, що даний винахід був описаний стосовно конкретних варіантів здійснення, необхідно розуміти, що кваліфікованими фахівцями у винахід можуть бути внесені різні модифікації і зміни, які також знаходяться в межах обсягу даного винаходу, як визначено в наведеній формулі винаходу.



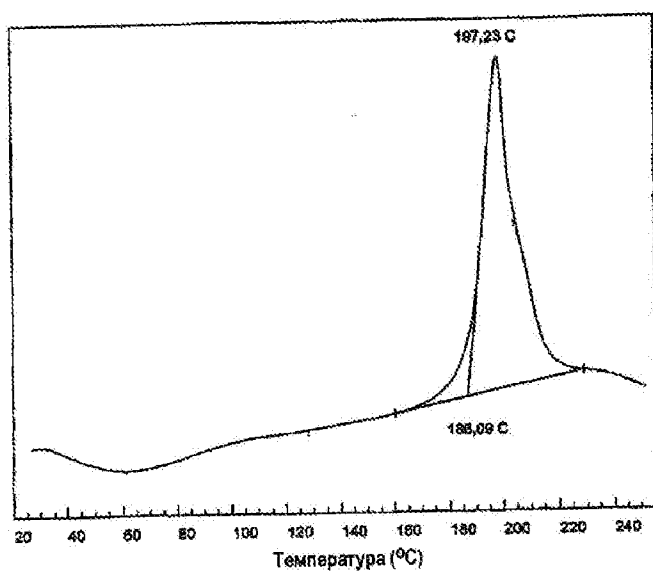
Фіг. 1



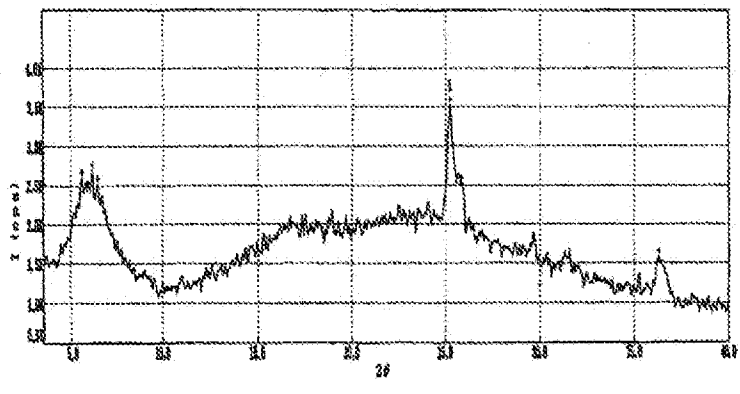
Фиг. 2



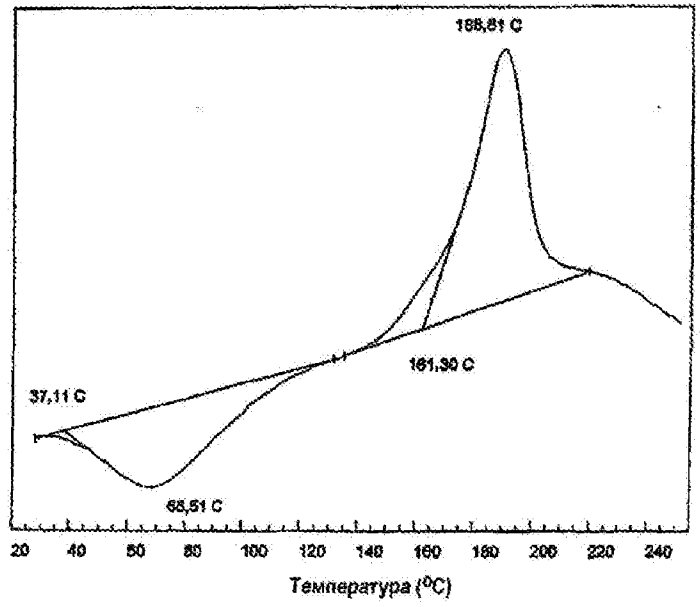
Фиг. 3



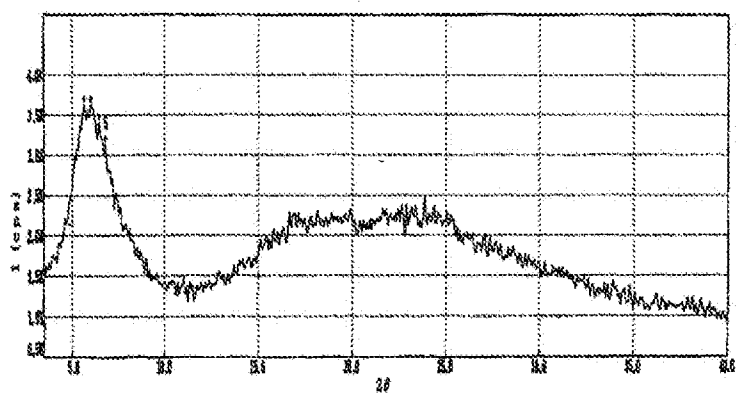
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

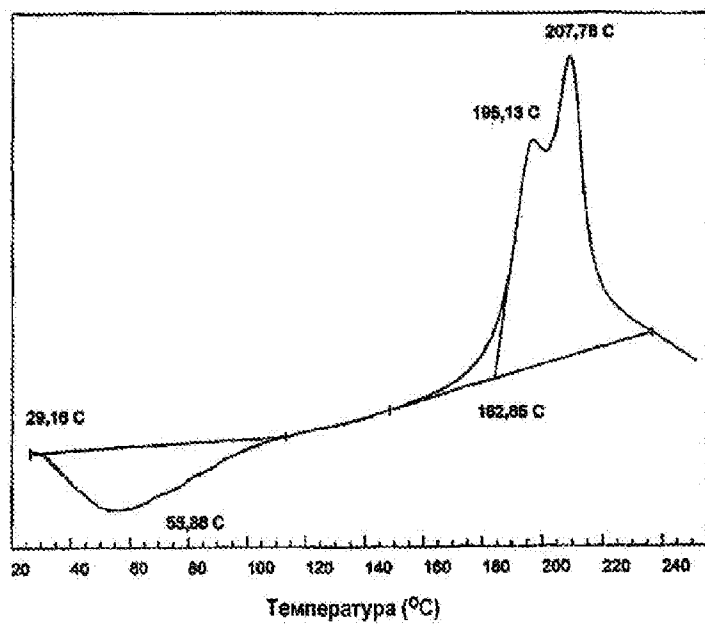


Fig. 8