



KORRIGERT FORSIDE / CORRECTED FRONT COVER

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **317191**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl⁷

C 07 D 401/12 , A 61 K 31/44

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19993068	(86)	Innt.inng.dag og søknadsnr	1997.12.16 PCT/SE97/02125
(22)	Inng.dag	1999.06.21	(85)	Videreføringsdag	1999.06.21
(24)	Løpedag	1997.12.16	(30)	Prioritet	1996.12.20, SE, 9604793
(41)	Alm.tilgj	1999.06.21			
(45)	Meddelt:	2004.09.13			
(71)	Søker	AstraZeneca AB, S-15185 Södertälje, SE			
(72)	Oppfinner	Sverker von Unge, Alvägen 4, S-430 33 Fjärås, SE Martin Bohlin, Johanneshov, SE Karol Horvath, Fornhöjdsvägen 56, S-152 58 Södertälje, SE			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS , Postboks 765 Sentrum, 0106 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	S-omeprazol i nøytral form, fremgangsmåte for fremstilling derav, farmasøytisk preparat inneholdende en slik form, og anvendelse derav			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 92/08716, WO 94/27988			
(57)	Sammendrag	Per Erlandsson et al.: Journal of Chromatography, vol. 532, 1990, side 305-319			

S-omeprazol i en nøytral form som er kjennetegnet ved at den er i en fast tilstand, fortrinnsvis i en delvis krystallinsk eller vesentlig krystallinsk tilstand, slik som form A eller form B. Oppfinnelsen tilveiebringer videre fremgangsmåter for fremstilling av S-omeprazoi og dens anvendelse i medisin.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en nøytral form av S-enantiomeren av omeprazol som er S-5-metoksy-2-[[[(4-metoksy-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)-metyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol i en ny fysikalsk form, mer spesielt i en fast tilstand som kan være i det minste delvis krystallinsk, fremgangsmåter for fremstilling av en slik
5 form av S-enantiomeren av omeprazol, farmasøytisk preparat som inneholder den, og anvendelse derav.

Forbindelsen 5-metoksy-2-[[[(4-metoksy-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol, som har det generiske navnet omeprazol, og terapeutisk akseptable salter
10 derav, er beskrevet i EP 5129. De spesifikke alkaliske saltene av omeprazol er beskrevet i EP 124 495. Omeprazol er effektiv som en mavesyresekresjonsinhibitor, og er nyttig som et antiulcusmiddel. I en mer generell forstand kan omeprazol benyttes for forebyggelse og behandling av mavesyrerelaterte sykdommer i pattedyr og spesielt i mennesket.

15 Omeprazol er et sulfoksyd og en chiral forbindelse, hvor svovelatomet er det stereogeniske senteret. Omeprazol er således en racemisk blanding av to enketenantiomere, R-omeprazol og S-omeprazol. De absolutte konfigurasjonene til enantiomerene av omeprazol har blitt bestemt ved et røntgenstudium av et N-alkylert derivat av (+)-
20 enantiomeren i nøytral form. (+)-enantiomeren av den nøytrale formen og (-)-enantiomeren av den nøytrale formen ble funnet å ha henholdsvis R- og S-konfigurasjonen. Betingelsene for den optiske rotasjonsmålingen for hver av disse enantiomerene er beskrevet i WO 94/27988.

25 WO 92/08716 beskriver R-omeprazol i dens nøytrale form som et amorf fast stoff i eksempel 6. Forskjellige salter av enketenantiomere av omeprazol er beskrevet i WO 94/27988. Sistnevnte dokument beskriver fremstillingen av den nøytrale formen av S-enantiomeren av omeprazol i, f.eks, eksempel 10. Den ble imidlertid oppnådd i form av en sirup eller olje som er uegnet for farmasøytisk bruk på grunn av vanskeligheten med
30 håndtering av en olje og inkorporering derav i faste farmasøytiske preparater, spesielt på en reproducerbar måte.

Ifølge oppfinnelsen er det tilveiebragt S-omeprazol i en nøytral form, dvs ikke i form av et salt, kjennetegnet ved at nevnte S-omeprazol er i en krystallinsk tilstand.

Nøytral S-omeprazol ifølge oppfinnelsen er fordelaktig fordi den er mer stabil, lettere å håndtere og lagre. Den er også lettere å karakterisere fordi den eksisterer i en mer veldefinert tilstand, er lettere å rense og lettere å syntetisere på en reproducerbar måte.

- 5 S-omeprazol ifølge oppfinnelsen kan generelt være i en amorf, delvis krystallinsk eller vesentlig krystallinsk fast tilstand. Den er fortrinnsvis i en delvis krystallinsk fast tilstand eller en vesentlig krystallinsk fast tilstand. Mer foretrukket er den i enten form A som er en krystallinsk form eller form B som er en mindre krystallinsk form.
- 10 Figur 1 viser røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret av nøytral S-omeprazol i form A.
Figur 2 viser røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret av nøytral S-omeprazol i form B.

Formene A og B av S-omeprazol i nøytral form er kjennetegnet ved å ha røntgenpulverdiffraksjonsmønstre som har 2 θ grader vinklene, d-verdiene og de relative intensitetene

- 15 som er gitt i tabell 1.

Tabell 1

Form A			Form B		
Vinkel °2 θ	d-verdi α^1 (Å)	Relativ intensitet	Vinkel °2 θ	d-verdi α^1 (Å)	Relativ intensitet
5,78	15,29	Meget sterk	5,65	15,64	Sterk
9,50	9,30	Svak	9,57	9,23	Middels
9,99	8,85	Svak	13,75	6,44	Middels
11,54	7,66	Svak	15,75	5,62	Middels
12,54	7,05	Svak	16,47	5,38	Middels
16,27	5,44	Sterk	19,36	4,58	Svak
17,09	5,19	Sterk	21,94	4,05	Svak
18,18	4,88	Svak	24,69	3,60	Svak
18,95	4,68	Sterk	25,28	3,52	Svak
20,90	4,25	Middels	27,33	3,26	Svak
21,57	4,12	Middels	29,75	3,00	Meget svak
22,29	3,99	Middels			
23,17	3,84	Svak			
25,22	3,53	Meget svak			
25,90	3,44	Svak			
26,45	3,37	Svak			
27,70	3,22	Meget svak			
29,66	3,01	Meget svak			

Mer spesielt er nøytral S-omeprazol i form A kjennetegnet ved røntgenpulver-
5 diffraksjonsmønstre angitt i figur 1 og nøytral S-omeprazol i form B er kjennetegnet
ved røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret angitt i figur 2. Røntgenpulverdiffraksjons
(XRD) -mønstrene i disse ble oppnådd i Bragg-Bretano-geometri. Siden form B er
mindre krystallinsk og også har topper i sitt pulverdiffraktogram som er relatert til
topper i diffraktogrammet for form A er det ikke klart at dette er en forskjellig krystall-
10 form.

Røntgendiffraksjonsanalysen ble utført ifølge standardmetoder, som kan finnes i f.eks
Kitaigorodsky, A.I. (1973), Molecular Crystals and Molecules, Academic Press, New
York; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; eller
15 Klug, H.P. & Alexander, L.E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures, John Wiley &
Sons, New York.

Uttrykket S-omeprazol refererer til det faktum at den er vesentlig fri for R-enantiomer, fortrinnsvis med et enantiomerisk overskudd på 90 %, og mer foretrukket 95 % e.e.

Ifølge et ytterligere aspekt tilveiebringer oppfinnelsen fremgangsmåter for fremstilling av S-omeprazol som definert ovenfor, hvilke er kjennetegnet ved de trekk som fremgår fra medfølgende krav 4-13.

Slike fremgangsmåter for fremstilling av nøytral S-omeprazol i en fast tilstand, innbefatter:

10

(a) inndampning av en oppløsning av nøytral S-omeprazol i ett eller flere organiske oppløsningsmidler til en sterkt konsentrert oppløsning, tilsetning av et ytterligere oppløsningsmiddel til den sterkt konsentrerte oppløsningen og ytterligere inndampning inntil fast amorf nøytral S-omeprazol er dannet; eller

15

(b) krystallisering fra en oppløsning av S-omeprazol i ett eller flere organiske oppløsningsmidler og eventuelt vann; eller

20

(c) utfelling fra en oppløsning av et alkalisk salt av S-omeprazol i vann og, eventuelt ett eller flere organiske oppløsningsmidler, med en egnet syre.

Fremgangsmåte (a) kan ytterligere defineres ved følgende aspekter. Den sterkt konsentrerte oppløsningen dannet i fremgangsmåte (a) bør ikke være så konsentrert at det ikke er mulig å utføre den andre halvparten av fremgangsmåten. Etter den ytterligere inndampningen kan ekstra mengder av et ytterligere oppløsningsmiddel, dvs et annet oppløsningsmiddel, eventuelt tilsettes og det gjenværende oppløsningsmidlet inndampes inntil ikke mer oppløsningsmiddel kan fjernes. Dette ytterligere oppløsningsmidlet er fortrinnsvis et i hvilket nøytral S-omeprazol er oppløselig, men ikke særlig oppløselig, og er mer foretrukket et anti-oppløsningsmiddel. Den gjenntatte inndampningsprosedyren hjelper å fjerne alt det innledende oppløsningsmidlet som ellers ville hindre dannelsen av en fast substans. Det resulterende amorge bunnfallet kan eventuelt ytterligere tørkes, f.eks under redusert trykk.

Mer spesielt kan fremgangsmåte (a) utføres ved oppløsning av et vannoppløselig salt av S-omeprazol, fortrinnsvis ved anvendelse av et alkalimetallsalt (f.eks kalium- eller fortrinnsvis natriumsaltet) i vann og ekstrahering av nøytral S-omeprazol til et vannublandbart oppløsningsmiddel eller vannublandbar oppløsningsmiddelblanding (f.eks

metylenklorid eller toluen, fortrinnsvis metylenklorid), ved å nedsette pH-verdien i vannfasen, f.eks fra 11, fortrinnsvis til en pH på fra 7 til 10 (f.eks til en pH fra 7 til 8) med en vannoppløselig syre (f.eks vandig HCl eller vandig eddiksyre, fortrinnsvis fortynnet eddiksyre). Den organiske fasen som inneholder den nøytrale formen av S-omeprazol kan separeres fra vannfasen og oppløsningsmiddel inndampes inntil en sterkt konsentrert oppløsning er dannet, fortrinnsvis slik at det er tilbake 1-2 ml oppløsningsmiddel/g av S-omeprazol. En første porsjon av et ytterligere oppløsningsmiddel, f.eks iso-oktan eller n-heptan, tilsettes i en mengde av f.eks 5-10 ml/g av S-omeprazol. Mer oppløsningsmiddel inndampes fra den resulterende blandingen inntil fast amorf nøytral S-omeprazol er dannet. Ytterligere mengder av et ytterligere oppløsningsmiddel, f.eks 5-10 ml/g av S-omeprazol kan tilsettes og inndampes på nytt inntil ikke mer oppløsningsmiddel kan fjernes. Den resulterende faste amorfe nøytrale S-omeprazol kan eventuelt ytterligere tørkes, f.eks under redusert trykk.

15 Fremgangsmåte (b) kan videre defineres ved følgende aspekter. Oppløsningen av nøytral S-omeprazol benyttet i fremgangsmåte (b) ifølge oppfinnelsen kan dannes enten (i) ved oppløsning av allerede isolert nøytral S-omeprazol, f.eks fra fremgangsmåte (a) eller (ii) den kan være resultatet av et tidligere trinn hvor nøytral S-omeprazol er dannet ved kjemisk reaksjon, eller (iii) den kan være en oppløsning dannet ved ekstraksjon.

20 Krystallisering i fremgangsmåte (b) kan foranlediges ved å nedsette oppløseligheten av S-omeprazol, f.eks ved avkjøling av blandingen, ved inndampning av noe av oppløsningsmidlene eller ved blanding med, f.eks ved tilsetning, noe utfellende oppløsningsmiddel eller anti-oppløsningsmiddel. Krystalliseringen kan starte spontant, men det er foretrukket å tilsette kimer av den ønskede formen av nøytral S-omeprazol. Mest foretrukket tilsettes kimer av S-omeprazol form A.

Egnede oppløsningsmidler hvori nøytral S-omeprazol er oppløselig, men ikke særlig oppløselig og som fortrinnsvis benyttes for fremstilling av oppløsninger for bruk i fremgangsmåte (b) ved oppløsning av nøytral S-omeprazol er f.eks etylacetat, iso-butanol, isopropanol, metylisobutylketon, aceton og acetonitril. Oppløsningsmidlet er fortrinnsvis etylacetat eller acetonitril; mest foretrukket er det etylacetat. Den foretrukne mengden av organisk oppløsningsmiddel er 4-10 ml/g av S-omeprazol.

35 Egnede organiske oppløsningsmidler hvori nøytral S-omeprazol er meget oppløselig hvilke er egnede for bruk når oppløsningen i fremgangsmåte (b) er en reaksjons-oppløsning eller oppnådd ved ekstraksjon, er f.eks metylenklorid og toluen. Siden

nøytral S-omeprazol er meget oppløselig i disse oppløsningsmidlene kan det være nødvendig å benytte et anti-oppløsningsmiddel for å foranledige krystallisasjon.

Et egnet anti-oppløsningsmiddel er f.eks iso-oktan, acetonitril eller etylacetat; det er
5 fortrinnsvis etylacetat eller iso-oktan. Krystallisasjonen indueres fortrinnsvis ved tilsetning av kimkrystaller, spesielt krystaller av form A.

Fremgangsmåte (c) kan ytterligere defineres som beskrevet nedenfor. Fremgangsmåte (c) ifølge oppfinnelsen utføres fortrinnsvis ved oppløsning av et vannoppløselig salt av
10 S-omeprazol i vann eller en blanding av vann og et organisk oppløsningsmiddel og krystallisasjon foranlediges ved blanding med, f.eks ved tilsetning av, en oppløsning av en syre slik at sluttoppløsningens pH-verdi fremdeles er høy nok til å hindre signifikant nedbrytning av produktet. Det organiske oppløsningsmidlet (-midlene) er fortrinnsvis et vannblandbart oppløsningsmiddel (-midler) slik som f.eks aceton, acetonitril eller en
15 lavere alkylalkohol. Syren kan f.eks være HCl eller eddiksyre, fortrinnsvis vandig eddiksyre. Sluttoppløsningens pH-verdi kan f.eks være fra 7 til 10, fortrinnsvis fra 7 til 8.

Utgangsmaterialet i fremgangsmåte (c) ifølge oppfinnelsen er fortrinnsvis et vannoppløselig salt av S-omeprazol, f.eks et alkalimetallsalt, spesielt et natriumsalt. Det
20 resulterende bunnfallet av nøytral S-omeprazol er generelt i en delvis krystallinsk fast tilstand, spesielt i form (b).

Inndampning av oppløsningsmidler utføres fortrinnsvis ved vakuumfordampning ved
25 bruk av f.eks et trykk fra 10 til 20 mbar. Blanding, f.eks omrøring, er foretrukket under krystallisering. Krystalliseringen bør fortsette i en periode for å sikre at krystallisering blir så fullstendig som mulig, f.eks fra 1 til 15 timer.

Når den nøytrale S-omeprazol krystalliseres, slik som i fremgangsmåter (b) og (c), kan
30 krystallene separeres fra oppløsningen, f.eks ved filtrering eller sentrifugering, fulgt av vasking med en vaskevæske, fortrinnsvis en oppløsningsmiddelblanding hvori den spesielle formen av nøytral S-omeprazol har en meget lav oppløselighet, f.eks et anti-oppløsningsmiddel. Det foretrukne mengdeforholdet for vaskevæske til produkt er fra 1:1 til 5:1 beregnet på vekt. De separerte nøytrale S-omeprazolkrystallene blir fortrinnsvis
35 tørket under betingelser som unngår nedbrytning av produktet, f.eks ved fra +30 til +40°C, fortrinnsvis ved redusert trykk på f.eks fra 10 til 20 mbar, i f.eks fra 10 til 48 timer.

Nøytral S-omeprazol ifølge oppfinnelsen er effektiv som en mavesyresekresjons-inhibitor, og er nyttig som et antiulcusmiddel. I mer generell forstand kan det benyttes for forebyggelse og behandling av mavesyrerelaterte tilstander i pattedyr og spesielt i mennesket, inkludert f.eks refluksøsofagitt, gastritt, duodenitt, gastrisk ulcus og duodenal ulcus. Videre kan det anvendes for behandling av andre gastrointestinale forstyrrelser hvor mavesyreinhiberende effekt er ønsket f.eks hos pasienter på NSAID-terapi, hos pasienter med ikke-ulcus dyspepsi, hos pasienter med symptomatisk gastro-øsofagial reflukssykdom, og hos pasienter med gastrinomer. Nøytral S-omeprazol ifølge oppfinnelsen kan også benyttes hos pasienter i situasjoner med intensiv pleie, hos pasienter med akutt øvre gastrointestinal blødning, pre- og postoperativt for å forebygge aspirasjon av mavesyre og for å forebygge og behandle stress ulcerasjon. Videre kan nøytral S-omeprazol være nyttig i behandlingen av psoriasis samt i behandlingen av Heliobacter-infeksjoner og sykdommer som er beslektet med disse.

Hvilken som helst egnet administrasjonsvei kan benyttes for å gi pasienten en effektiv dose av nøytral S-omeprazol ifølge oppfinnelsen. Det kan f.eks anvendes perorale eller parentale formuleringer og lignende. Doseringsformer inkluderer kapsler, tabletter, dispersjoner, suspensjoner og lignende.

Ifølge oppfinnelsen er det videre tilveiebragt et farmasøytisk preparat omfattende nøytral S-omeprazol ifølge oppfinnelsen, som aktiv bestanddel, i forbindelse med en farmasøytisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel eller eksipiens og eventuelt andre terapeutiske bestanddeler. Preparater omfattende andre terapeutiske bestanddeler er av særlig interesse i behandlingen av Heliobacter-infeksjoner.

Oppfinnelsen tilveiebringer også anvendelse av nøytral S-omeprazol ifølge oppfinnelsen i fremstillingen av et legemiddel for bruk i behandlingen av en mavesyrerelatert tilstand.

Preparatene ifølge oppfinnelsen innbefatter preparater egnet for peroral eller parental administrasjon. Den mest foretrukne veien er den orale vei. Sammensetningene kan hensiktsmessig presenteres i enhetsdoseringsformer, og fremstilles ved hvilke som helst fremgangsmåter som er kjent innen farmasiteknikken, slik som tabletter, kapsler og flerenhetstabletter.

Den mest egnede administrasjonsveien samt størrelsen av en terapeutisk dose av nøytral S-omeprazol ifølge oppfinnelsen i et hvilket som helst gitt tilfelle, vil avhenge av typen

- og alvorligheten av sykdommen som skal behandles. Dosen og doseshyppigheten kan også variere ifølge den enkelte pasients alder, kroppsvekt og respons. Spesielle betingelser kan være nødvendig for pasienter som har Zollinger-Ellison-syndrom, slik som et behov for høyere doser enn den gjennomsnittlige pasienten. Barn og pasienter med leversykdommer vil generelt ha nytte av doser som er noe lavere enn gjennom-
- 5 snittet. I noen tilstander kan det således være nødvendig å benytte doser utenfor de nedenfor angitte områder. Slike høyere og lavere doser omfattes av foreliggende oppfinnelse.
- 10 Generelt kan en egnet oral doseringsform dekke et doseområde fra 10 mg til 80 mg total daglig dose, administrert i en enkelt dose eller likt oppdelte doser. Det foretrukne doseringsområdet er fra 20 mg til 60 mg og spesielt foretrukket fra 20 mg til 40 mg total daglig dose.
- 15 Nøytral S-omeprazol ifølge oppfinnelsen kan kombineres som aktiv komponent i intim blanding med en farmasøytisk bærer ifølge konvensjonelle teknikker, slik som de orale formuleringene som er beskrevet WO 96/01623 og EP 247 983.

- Oppfinnelsen illustreres av følgende eksempler. Den beste måte for utførelse av
- 20 oppfinnelsen er ifølge et av eksemplene som gir S-omeprazol form A.

Eksempel 1

- Natriumsalt av S-omeprazol (8 g) ble oppløst i vann (80 ml) ved romtemperatur.
- 25 Metylenklorid (80 ml) ble tilsatt og produktet ble ekstrahert til den organiske fasen ved tilsetning av fortynnet (4,8 ml, 25 % v/v) eddiksyre. Blandingen ble omrørt i 5 minutter og deretter fikk de to fasene anledning til å skille seg. Den organiske fasen ble fraseparert og anbragt i en rund kolbe. Metylenkloridet ble inndampet under vakuum inntil en sterk konsentrert oppløsning inneholdende ca 1 ml metylenklorid per 1 g
- 30 omeprazol var dannet. Iso-oktan (40 ml) ble tilsatt og oppløsningsmidlet ble inndampet på nytt inntil en nesten tørr, amorf substans var dannet. En ytterligere mengde iso-oktan ble tilsatt (20 ml) og oppslemmingen ble konsentrert ved inndampning. Det faste materialet ble tørket i en ovn ved 30°C under redusert trykk natten over hvilket ga 6,5 g fast amorf nøytral S-omeprazol.

35

Eksempler 2-7 inklusive, illustrerer fremstillingen av nøytral S-omeprazol form A ved omkrystallisering av den amorfe substansen fremstilt i eksempel 1.

Eksempel 2

Amorf nøytral S-omeprazol (0,5 g) ble oppløst i etylacetat (20 ml). Oppløsningen ble
5 anbragt i kjøleskap (-20°C) natten over. Krystaller ble dannet spontant. Den oppnådde
oppblemning av krystaller ble benyttet for kimtilsetning i noen av de følgende
eksempelene.

Eksempel 3

10 Amorf nøytral S-omeprazol (2 g) ble oppløst i etylacetat (20 ml) ved romtemperatur.
Oppløsningen ble kimtilsatt med krystallene oppnådd i eksempel 2 og fikk anledning til
å krystallisere natten over. De oppnådde krystallene ble vasket med etylacetat (2 x 2 ml)
og tørket ved +20°C i luft og dette ga 1,3 g nøytral S-omeprazol form A.

15

Eksempel 4

Amorf nøytral S-omeprazol (0,5 g) ble oppløst i 2 ml metylenklorid og 4 ml iso-oktan
ble tilsatt. Oppløsningen ble kimtilsatt med en liten mengde av nøytral S-omeprazol
20 form A. Etter fire dager ble det dannet krystaller. Substansen ble frafiltrert og vasket
med iso-oktan (1 ml) og tørket ved romtemperatur.

Eksempel 5

25 Amorf nøytral S-omeprazol (5,0 g) ble oppløst ved romtemperatur i etylacetat (40 ml)
og en liten mengde vann (0,5 ml) ble tilsatt. Oppløsningen ble kimtilsatt med
krystallinsk nøytral S-omeprazol form A og avkjølt til 0°C. Oppløsningen ble gitt
anledning til å krystallisere natten over ved 0°C. De resulterende krystallene ble
frafiltrert, vasket med etylacetat (3 x 5 ml) og tørket ved +40°C under redusert trykk og
30 dette ga 3,4 g nøytral S-omeprazol form A.

Eksempel 6

Amorf nøytral S-omeprazol (3 g) ble oppløst i toluen (9 ml) ved romtemperatur og
35 etylacetat (20 ml) ble tilsatt. Oppløsningen ble kimtilsatt med nøytral S-omeprazol form
A og ble gitt anledning til å krystallisere ved romtemperatur i ca en halv time. Etylacetat
ble videre tilsatt (9 ml) og oppløsningen ble gitt anledning til å krystallisere natten over.

Deretter ble oppslemmingen avkjølt til 0°C og gitt anledning til å krystallisere i 20 timer. Krystallene ble frafiltrert, vasket med iso-oktan (2 x 5 ml) og tørket ved +40°C under redusert trykk hvilket ga 2,0 g nøytral S-omeprazol form A.

5 Eksempel 7

Fremstilling av nøytral S-omeprazol form A fra en ekstraksjonsoppløsning i metylenklorid.

- 10 Natriumsalt av S-omeprazol (20 g) ble oppløst i vann (200 ml) ved romtemperatur. Metylenklorid (200 ml) ble tilsatt. Tofaseblandingen ble omrørt og vandig eddiksyre (25 % v/v, 12,5 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 15 minutter og deretter fikk fasene anledning til å skille seg. Metylenkloridoppløsningen ble anbragt i en rund kolbe og oppløsningsmiddel ble inndampet inntil fortynningen var 4 ml metylenklorid per
- 15 gram S-omeprazol. 18,9 g av denne oppløsningen, inneholdende 3 g S-omeprazol, ble tilsatt til en rund kolbe. Acetonitril ble tilsatt (50 ml) og oppløsningen ble kimtilsatt med nøytral S-omeprazol form A og hensatt natten over. Metylenkloridet ble inndampet inntil 22,5 ml oppløsningsmiddel var tilbake. Oppløsningen fikk deretter anledning til å krystallisere natten over ved romtemperatur. 15 ml etylacetat ble tilsatt og den
- 20 resulterende blanding filtrert. Krystallene ble vasket med etylacetat (3 x 3 ml) og tørket ved +40°C under redusert trykk hvilket ga 1,0 g nøytral S-omeprazol form A.

Eksempel 8

- 25 Fremstilling av nøytral S-omeprazol form A ved krystallisering fra en oppløsning av S-omeprazol.

- En reaksjonsblanding inneholdende S-omeprazol (1,9 g) i toluen ble konsentrert ved inndampning av toluen inntil konsentrasjonen var 0,71 g/ml toluen. Deretter ble
- 30 etylacetat (16 ml) tilsatt til oppløsningen. Oppløsningen ble ved romtemperatur kimsatt med 0,2 g nøytral S-omeprazol form A og avkjølt til 0°C. Oppløsningen fikk anledning til å krystallisere natten over ved 0°C. De resulterende krystallene ble frafiltrert, vasket med etylacetat (2 x 4 ml) og tørket ved 30°C under redusert trykk og dette ga 0,89 g nøytral S-omeprazol, form A.

Eksempel 9

Fremstilling av nøytral S-omeprazol form A ved omkrystallisering.

- 5 Delvis krystallinsk S-omeprazol, form A (5,0 g) ble oppløst i 258 ml etylacetat ved 40°C. Oppløsningen ble avkjølt til romtemperatur og etylacetatet ble langsomt inndampet under redusert trykk inntil 43 ml etylacetat var tilbake. Den konsentrerte oppløsningen ble ved romtemperatur kimtilsatt med nøytral S-omeprazol form A. Oppslemmingen ble deretter avkjølt til 0°C i 5 timer. Deretter ble etylacetat (6,7 ml)
- 10 tilsatt og den resulterende oppslemming filtrert. Krystallene ble gjenoppslemmet i 20 ml etylacetat, oppløsningsmidlet ble frafiltrert og krystallene tørket ved 25°C under redusert trykk og dette ga 2,9 g nøytral S-omeprazol form A.

Eksempel 10

- 15 Fremstilling av nøytral S-omeprazol form B ved reaksjonskrystallisering fra en vann/acetone (80/20 % v/v) blanding.

- Natriumsaltet av S-omeprazol (2 g) ble oppløst i en blanding av vann (16 ml) og acetone (4 ml). Vandig eddiksyre (25 % v/v) ble langsomt tilsatt til oppløsningen i en mengde på
- 20 0,45 ml hvilket var inntil oppløsningen hadde pH på 10. Den resulterende oppslemming ble hensatt natten over ved romtemperatur og krystallene ble frafiltrert og vasket med vann (3 x 5 ml), tørket ved +40°C under redusert trykk hvilket ga 0,9 g nøytral S-omeprazol form B.

- 25 **Eksempel 11**

Fremstilling av nøytral S-omeprazol form B ved reaksjonskrystallisering fra en vann/acetone (90/10 % v/v) blanding.

- 30 Natriumsaltet av S-omeprazol (5,2 g) ble oppløst i vann (46,9 ml). Acetone (5,2 ml) ble tilsatt til oppløsningen. 3,2 ml vandig eddiksyre (25 % v/v) ble langsomt tilsatt under kraftig omrøring. Krystallisering startet da pH-verdien nådde 10. Ved slutten av tilsetningen var pH-verdien 7. Etter 3 timer ble krystallene frafiltrert og vasket med
- 35 vann (3 x 5 ml). Krystallene ble tørket ved 40°C under redusert trykk natten over hvilket ga 4,4 g delvis krystallinsk nøytral S-omeprazol form B.

P a t e n t k r a v

1.

S-omeprazol i en nøytral form, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
5 den er i en krystallinsk tilstand.

2.

S-omeprazol ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den er
i form A som har et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster som følger:

10

Form A		
Vinkel °2 θ	d-verdi α^1 (Å)	Relativ intensitet
5,78	15,29	Meget sterk
9,50	9,30	Svak
9,99	8,85	Svak
11,54	7,66	Svak
12,54	7,05	Svak
16,27	5,44	Sterk
17,09	5,19	Sterk
18,18	4,88	Svak
18,95	4,68	Sterk
20,90	4,25	Middels
21,57	4,12	Middels
22,29	3,99	Middels
23,17	3,84	Svak
25,22	3,53	Meget svak
25,90	3,44	Svak
26,45	3,37	Svak
27,70	3,22	Meget svak
29,66	3,01	Meget svak

3.

S-omeprazol ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den er
i form B som har et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster som følger:

Form B		
Vinkel °2θ	d-verdi α^1 (Å)	Relativ intensitet
5,65	15,64	Sterk
9,57	9,23	Middels
13,75	6,44	Middels
15,75	5,62	Middels
16,47	5,38	Middels
19,36	4,58	Svak
21,94	4,05	Svak
24,69	3,60	Svak
25,28	3,52	Svak
27,33	3,26	Svak
29,75	3,00	Meget svak

4.

Fremgangsmåte for fremstilling av S-omeprazol ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, karakterisert ved at den innbefatter krystallisering fra en oppløsning av nøytral S-omeprazol i ett eller flere organiske oppløsningsmidler og eventuelt vann.

5.

Fremgangsmåte ifølge krav 4, karakterisert ved at oppløsningen av nøytral S-omeprazol dannes fra oppløsning av en isolert S-omeprazol i det organiske oppløsningsmidlet (-midlene).

6.

Fremgangsmåte ifølge krav 4, karakterisert ved at det organiske oppløsningsmidlet er etylacetat eller acetonitril.

7.

Fremgangsmåte ifølge krav 4, karakterisert ved at oppløsningen av nøytral S-omeprazol dannes fra en kjemisk reaksjonsoppløsning innbefattende S-omeprazol i et organisk oppløsningsmiddel.

8.

Fremgangsmåte ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at oppløsningen av nøytral S-omeprazol dannes fra en ekstraksjonsfase innbefattende S-omeprazol i et organisk oppløsningsmiddel.

5

9.

Fremgangsmåte ifølge krav 7 eller 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at det organiske oppløsningsmidlet er metylenklorid eller toluen.

10 10.

Fremgangsmåte ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d at den ytterligere innbefatter tilsetning av et anti-oppløsningsmiddel, slik som etylacetat eller isooktan.

15 11.

Fremgangsmåte for fremstilling av S-omeprazol ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter utfelling fra en oppløsning av et alkalisk salt av S-omeprazol i vann og, eventuelt ett eller flere organiske oppløsningsmidler, med en vannoppløselig syre.

20

12.

Fremgangsmåte for fremstilling av S-omeprazol ifølge krav 11, k a r a k t e r i s e r t v e d at det alkaliske saltet av S-omeprazol oppløses i en blanding av vann og et organisk oppløsningsmiddel.

25

13.

Fremgangsmåte ifølge krav 11, k a r a k t e r i s e r t v e d at syren gir en pH-verdi i sluttoppløsningen på mellom 7 og 10.

30 14.

S-omeprazol ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, for bruk i terapi.

15.

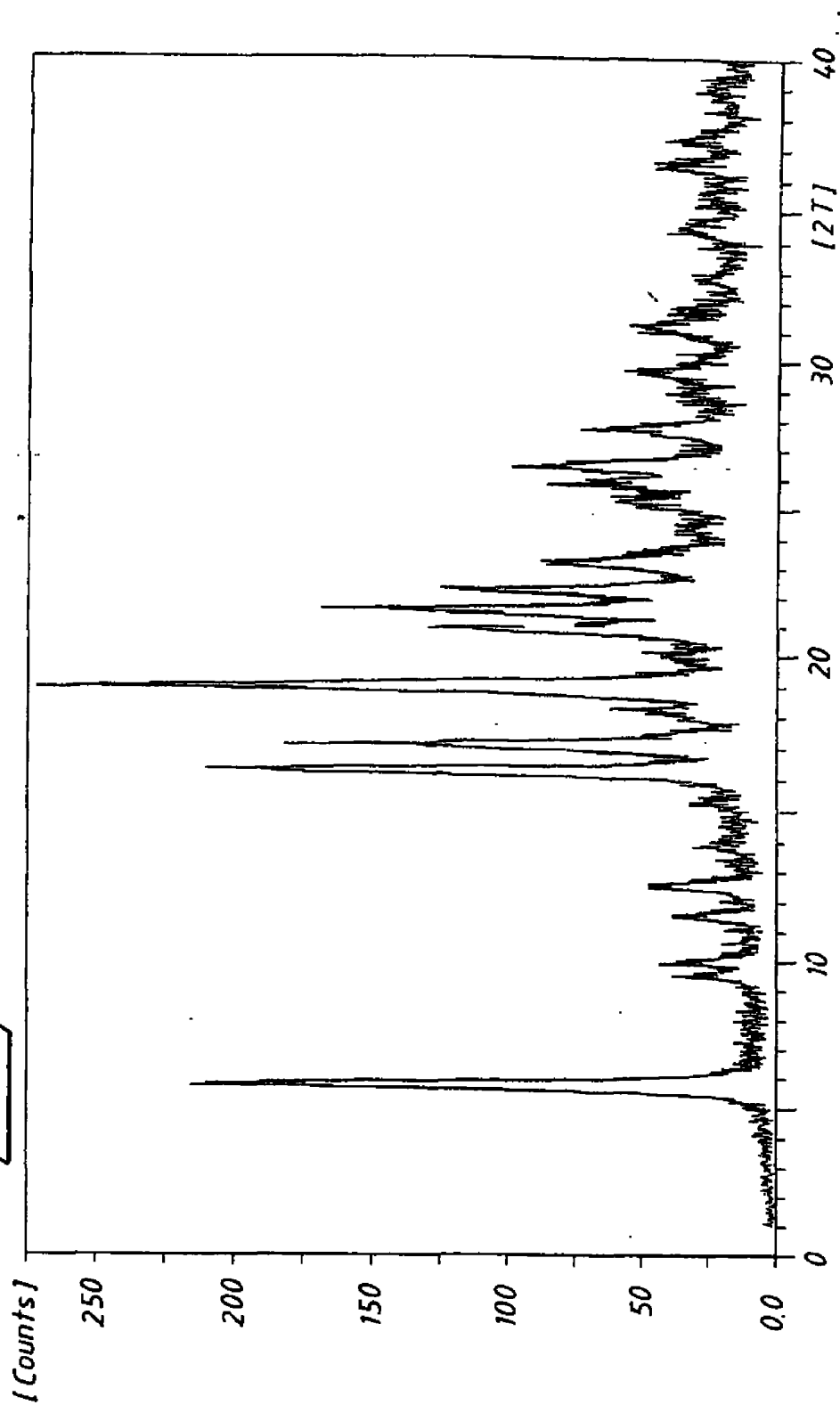
35 Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det innbefatter S-omeprazol ifølge hvilket som helst av kravene 1-3 som aktiv bestanddel i forbindelse med en farmasøytisk akseptabel bærer og eventuelt andre terapeutiske bestanddeler.

16.

Anvendelse av S-omeprazol ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, i fremstillingen av et legemiddel for bruk i behandlingen av en mavesyrerelatert tilstand.

1/2

Fig. 1



2/2

Fig. 2

