

(19)



(10) **LT 5182 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **5182**

(51) Int. Cl. ⁷: **A61K 31/4439**
A61K 31/724

(21) Paraiškos numeris: **2003 100**

(22) Paraiškos padavimo data: **2003 12 03**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2004 09 27**

(45) Patent paskelbimo data: **2004 12 27**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/GB02/02542**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2002 06 06**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2003 12 03**

(30) Prioritetas: **0113792.6, 2001 06 06, GB**

(72) Išradėjas:

Yusuf Khwaja HAMIED, IN
Dharmaraj Ramachandra RAO, IN

(73) Patent savininkas:

CIPLA LTD., 289, Bellasis Road. Mumbai Central, Mumbai 400 008, IN

(74) Patentinis patikėtinis:

Ramunė GARŠVIENĖ, Dūkštų g. 28-20, LT-07171 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

S-omeprazolio įtraukimo kompleksas su ciklodekstrinais

(57) Referatas:

Įtraukimo kompleksas apima iš esmės gryną benzimidazolo optinio izomero cheminį junginį ir ciklodekstriną. Geriau, kompleksas apima S-omeprazolį ir β-ciklodekstriną ir paruošiamas pridedant ciklodekstriną į aktyvios medžiagos vandeninį tirpalą ir tada išskiriant kompleksą iš tirpalo.

Šis išradimas skirtas įtraukimo kompleksui, ypač, bet ne vien tikslai, S-omeprazolio įtraukimo kompleksui, ir jo gaminimo būdai.

Junginys omeprazolis (5-metoksi-2-[[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolas) ir terapiškai priimtinos jo druskos yra gerai žinomi, kaip efektyvūs skrandžio rūgšties sekrecijos inhibitoriai, ir yra naudingi kaip antiopinės medžiagos. Omeprazolis turi dvi enantiomerines formas, R ir S-enantiomerus, kitaip žinomus kaip R-omeprazolis ir S-omeprazolis, paprastai egzistuojančius kaip raceminis mišinys. Kai kurios optiškai grynos R ir S omeprazolio druskos yra aprašytos, pavyzdžiui, US 5714504. R ir S omeprazolio trihidrato magnio druska yra aprašyta WO 98/54171, ir S-omeprazolis neutralios kietos formos (kuri gali būti iš dalies arba iš esmės kristalinės būklės) yra aprašytas WO 98/28294. Omeprazolio optiniai izomerai (ypač S-enantiomeras), tikėtina, žymiai pranašesni už raceminę formą – pavyzdžiui, optiškai grynos omeprazolio druskos, aprašytos WO 94/27988, sakoma, kad turi geresnes farmakokinetines savybes, kurios suteikia pagerintą terapinį profilį, tokį kaip poveikio atskiriems individams svyravimų žemesnis laipsnis. Tačiau viena konkreti problema, susijusi su S-omeprazoliu, kaip su kitais panašiais benzimidazolo junginiais, yra ta, kad jis nėra stabilus savo laisvoje formoje. Taip, pavyzdžiui, junginys greitai skyla dėl drėgmės ir neutralių bei rūgštinių sąlygų. Ankstesni bandymai gauti stabilią S-omeprazolio formą koncentravosi prie S-omeprazolio šarminio metalo arba šarminės žemės metalo druskų (žiūr. WO 94/27988 ir WO 98/54171), bet šie bandymai nėra visai sėkmingi, kadangi druskos *per se* vis dar yra linkę skilti. Kita problema, susijusi su S-

omeprazoliu jo laisvoje formoje, yra ta, kad ji yra sunku išskirti. Ji gali būti išskirtas kaip trihidratas turintis apie 13-15% drėgmės, nors šioje formoje turi būti laikomas užšaldytas, kad būtų užtikrintas bent ribotas stabilumas.

Mes dabar netikėtai išsiaiškinome, kad, S-omeprazoliui ir susijusiems benzimidazolams, galima suteikti formą, kuri būtų ir stabili, ir lengvai išskiriama ir apdorojama su minimalia skilimo rizika.

Pagal šį išradimą, čia yra pateikiamas įtraukimo kompleksas, apimantis iš esmės benzimidazolo junginio, tokio kaip omeprazolis, lanzoprazolis, pantoprazolis arba rabeprazolis, gryną optinį izomerą ir ciklodekstriną. Geriau, kai optiškai grynas izomeras yra S izomeras ir, geriausiai, tai yra S-omeprazolis. Ciklodekstrinas geriausia yra β -ciklodekstrinas.

Terminas "iš esmės grynas optinis izomeras" šio išradimo kontekste reiškia S izomerą, iš esmės laisvą nuo R izomero (arba atvirkščiai), geriau su enantiomero pertekliumi (išskyrus klaidas) 90 % ir geriau, 95 % (išskyrus klaidas).

Kitu aspektu, išradimas pateikia įtraukimo komplekso, apimančio iš esmės gryno optinio benzimidazolo izomero junginio ir ciklodekstrino, paruošimo būdą, kuris apima ciklodekstrino pridėjimą į iš esmės gryno optinio benzimidazolo izomero junginio arba farmaciškai tinkamos jo druskos vandeninį tirpalą, ir iš tirpalo susiformavusio įtraukimo komplekso išskyrimą. Pageidautina palaikyti tirpalo šarminį pH proceso metu (t.y. pH virš 7), tam, kad išvengtume bet kokio aktyvaus junginio skilimo. Būdas dažniau naudojamas paruošti S-omeprazolio β -ciklodekstrino kompleksą, bet taip pat gali būti pritaikytas kitiems pakeistiems benzimidazolams, tokiems kaip S-lanzoprazolis, S-pantoprazolis ir S-rabeprazolis.

Pareiškiamas būdas leidžia S-omeprazolį ir kitų benzimidazolų junginių S izomeras paruošti stabilios formos, turinčios daug didesnę apsaugą nuo skilimo, nei kitų S izomerų laisvos formos, arba nei druskos. Išradimo įtraukimo kompleksas, gali būti lengvai izoliuotas patvarių baltų miltelių forma, pagal pateikiamą išradimą, ir šie milteliai savo ruožtu pasižymi puikiu tvarkymo privalumu. Todėl galima, pavyzdžiui,

lengviau ir paprasčiau paversti į galutinę vaisto formą, nereikia laikytis specialių taisyklių, stabilizuojant aktyvią medžiagą.

US 5399700 pateikia būdą stabilizuoti napatvarų rūgšties atžvilgiu raceminį mišinį, tokį kaip omeprazolis, formuojant raceminio omeprazolio įtraukimo kompleksą su ciklodekstrinu. EP 1018340 A parodo benzimidazolo junginio raceminio mišinio stabilizavimą, formuojant įtraukimo junginį, apimantį raceminį benzimidazolo darinį su viena ar daugiau aminorūgščių ir vienu ar daugiau ciklodekstrinu. Vis dėl to, turėtų būti pažymėta, kad abu šie paskelbimai liečia raceminius benzimidazolus, ir nėra paaiškinimo nei apie S, nei R izomerus. Gera žinoma, kad optiškai grynų izomerų elgesys ir savybės (ypač stabilumo požiūriu) gali smarkiai kisti, priklausomai nuo raceminio junginio. Tokiu būdu raceminis omeprazolis yra laisvi milteliai, turintys aukštą lydymosi temperatūrą, kurie gali būti išgryninti, naudojant įprastus kristalizavimo iš tirpiklio būdus, išdžiovinti, be tirpiklių ir lengvai naudojami kambario temperatūroje, suformuojant vaisto formas. Be abejo, S-omeprazolis yra kieta medžiaga su žema lydymosi temperatūra, kuris negali būti lengvai išgrynintas naudojant kristalizavimo iš tirpiklio būdus, kadangi turi tendenciją išlaikyti tirpiklio molekulę (kaip solvatas), todėl produktą išdžiovinti ypač sudėtinga. S-omeprazolis gali būti išskirtas iš nuo vandens tik kaip trihidratas (kaip minėta aukščiau). Bet kokio mėginimo toliau džiovinti produktą taip, kad neliktų vandens, rezultatas būtų produkto skilimas. Trihidrato būseną yra stabili tik užšaldymo sąlygose, darančiose beveik neįmanomu jį iš karto paversti į vaisto formą. Ankstesniuose šaltiniuose nebuvo pastangų išspręsti stabilumo problemų, susijusių su benzimidazolų optiniais izomerais (iš dalies S-izomerais), ką atskleidžia pateikiamas išradimas. Todėl įtraukimo kompleksas, apimantis benzimidazolo, tokio kaip omeprazolis, S izomerą ir ciklodekstriną yra naujas. Atskirai, mes išsiaiškinome, kad nebūtina naudoti benzimidazolo amino rūgšties darinį, kaip aprašyta EP 1018340, kad būtų pasiektas puikus S izomero stabilumas.

Be to, kol kiti žinomi farmaciškai aktyvių medžiagų kompleksai ir ciklodekstrinas gali būti pagaminti net fiziškai maišant, pilstant, minkant kartu kaip

tešlą ir t.t. aktyvią medžiagą ir ciklodekstriną, bet kokiomis proporcijomis, šie metodai negali būti pritaikyti S-omeprazolio ir ciklodekstrino komplekse dėl stabilumo problemos. Tačiau šis išradimas pateikia priimtina būdą paruošti kompleksą ciklodekstrino su napatvariu benzimidazolo junginio optiniu izomeru, tokiu kaip S-omeprazolis.

Šis išradimas aprašytas žemiau su nuoroda į S-omeprazolį, suprantama, kad išradimas, taip pat tinka ir kitų benzimidazolo junginių optiniams izomerams, tokiems kaip S-lanzoprazolis, S-pantoprazolis, S-rabeprazolis ir taip pat šių visų junginių R izomerams.

S-omeprazolis gali būti ruošiamas gerai žinomomis technikoje procedūromis, tokiomis kaip aprašytos ir paminėtos WO 94/27988. Įtraukimo komplekso formavime S-omeprazolis gali būti naudojamas arba laisvos formos, arba farmaciškai tinkamos druskos, tokios kaip kalio druska, formos.

Įmanoma naudoti, bet kurį ciklodekstriną įtraukimo komplekso suformavimui, bet mes linę naudoti β -ciklodekstriną.

Panaudotos S-omeprazolio ir ciklodekstrino proporcijos yra svarbios stabilaus komplekso suformavimui. Mes linę naudoti S-omeprazolio ir β -ciklodekstrino molinį santykį, ribose nuo 1:1,5 iki 1: 5, su pageidautinu santykiu 1:2. Ciklodekstrino kiekio sumažinimas žemiau šio lygio sąlygoja nepageidaujamą produkto spalvos pakitimą.

Būdas veikiau naudojamas šarminėse sąlygose, naudojant vandeninį šarmo tirpalą, apimantį, pavyzdžiui, natrio hidroksidą, į kurį yra pridėta S-omeprazolio. Iš esmės, bet kokia šarminė medžiaga gali būti naudojama tol, kol ji nekliudo įtraukimo komplekso formavimui. Šarminių metalų hidroksidai, tokie kaip natrio hidroksidas yra ypač tinkami. S-omeprazolis gali būti pridedamas į šarminį tirpalą arba kietos formos (tokios kaip milteliai), arba vandeninio tirpalo formos. Tinkama tirpalo temperatūra yra bent virš 30° C, dar tinkamesnė-virš 40 °C. Apie 45 °C temperatūra yra ideali.

Kitu žingsniu ciklodekstrinas, geriau kaip β -ciklodekstrinas, yra įdedamas į S-omeprazolio šarminį mišinį. Geriau sudėti ciklodekstriną mažomis dozėmis maždaug per vienos valandos laikotarpį. Dedant mišinys yra labai kruopščiai išmaišomas. Mišinys tada toliau skiedžiamas, pripilant vandens, kad būtų gautas skaidrus tirpalas. Atskiedimas užtikrina, kad ciklodekstrinas visiškai ištirpo ir yra visiškai tinkamas komplekso formavimui. Geriau, kad atskiedimas būtų bent 1 prie 4 nuo pradinio tirpalo kiekio. Po skiedimo tada yra patikrinamas mišinio pH ir sureguliuojamas, geriau, iki tarp 8 ir 9. Pavyzdžiui, tai gali būti pasiekta, naudojant 5% boro rūgšties vandeninį tirpalą, nors kitos ekvivalentinės priemonės irgi gali būti naudojamos.

Verčiau, tada tirpalą atšaldyti, geriausia iki apie 5 °C. Atšaldymas įgalina maksimalią produkto rekuperaciją. Tada įtraukimo kompleksas yra išskiriamas. Tai gali būti pasiekta, pavyzdžiui, filtruojant kompleksą iš atšaldyto tirpalo. Taip įtraukimo kompleksas yra išskiriamas baltų miltelių pavidalu. Įtraukimo kompleksas gali būti suformuotas į galutines vaisto formas, tokias kaip tabletės, kapsulės ir panašios, panaudojant standartinius užpildus. Ypač teikiama pirmenybė dozavimo kompozicijai, aprašomai mūsų publikacijoje WO 98/52564.

Žemiau pateikiami pavyzdžiai iliustruoja išradimą.

1 Pavyzdys

Į natrio hidroksido vandeninį tirpalą (5,5 g NaOH į 1 litrą), esant 45 °C, pripilama kalio S-omeprazolio vandeninio tirpalo (54 g į 200 ml). Į šį tirpalą vėliau sudedamas β -ciklodekstrinas (495 g) mažomis porcijomis maždaug per 1 valandą. Tada masė toliau skiedžiama 3,5 litrais vandens, kad būtų gautas beveik skaidrus tirpalas. Tada masės pH nustatomas tarp 8 ir 9, naudojant 5% boro rūgšties vandeninį tirpalą. Tada turinys yra atšaldomas iki 5 °C ir filtruojamas, gaunama 420 g S-omeprazolio su β -ciklodekstrinu įtraukimo komplekso. Kompleksas apima nuo 10 iki 14% aktyvaus ingrediento ir yra baltų miltelių pavidalo.

2 Pavyzdys

Į natrio hidroksido vandeninį tirpalą (12,5 g į 1 litrą) esant 45 °C pridedama 45 g S-omeprazolio. Į šį tirpalą vėliau sudedamas β -ciklodekstrinas (495 g) mažomis porcijomis maždaug per 1 valandą. Tada masė toliau skiedžiama 3,5 litrais vandens, kad būtų gautas beveik skaidrus tirpalas. Tada masės pH nustatomas tarp 8 ir 10, naudojant 5% boro rūgšties vandeninį tirpalą. Tada turinys yra šaldomas iki 5 °C ir filtruojamas, gaunama 400 g S-omeprazolio su β -ciklodekstrinu įtraukimo komplekso. Komplexas apima apie nuo 8 iki 11% aktyvaus ingrediento ir yra baltų miltelių pavidalo.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Patvarusis įtraukimo kompleksas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad apima iš esmės gryną S-omeprazolį ir ciklodekstriną.
2. Patvarusis įtraukimo kompleksas, apimantis iš esmės gryną S-omeprazolį ir ciklodekstriną, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kompleksas paruoštas pridedant ciklodekstriną į iš esmės gryną S-omeprazolį arba farmaciškai tinkamą jo druską ir išskiriant suformuotą įtraukimo kompleksą iš tirpalo.
3. Kompleksas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ciklodekstrinas yra β -ciklodekstrinas.
4. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad apima įtraukimo kompleksą pagal bet kurį iš 1-3 punktų, ir farmaciškai tinkamą jo nešiklį.
5. Patvariojo įtraukimo komplekso, apimančio iš esmės gryną S-omeprazolį ir ciklodekstriną, paruošimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad būdas apima ciklodekstrino įdėjimą į iš esmės gryno S-omeprazolio vandeninį tirpalą arba farmaciškai tinkamą jo druską, ir suformuoto įtraukimo komplekso išskyrimą iš tirpalo.
6. Būdas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vandeninis tirpalas yra vandeninis šarminis tirpalas.
7. Būdas pagal 5 arba 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad prieš įtraukimo komplekso išskyrimą, būdas papildomai apima mišinio, apimančio minėtą kompleksą, skiedimo ir pH reguliavimo žingsnius.
8. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pH yra reguliuojamas tarp 5 ir 8, naudojant boro rūgšties vandeninį tirpalą.

9. Būdas pagal bet kurį iš 5-8 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpalo/mišinio temperatūra išlaikoma apie 45 °C arba daugiau.

10. Būdas pagal bet kurį iš 5-9 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad prieš įtraukimo komplekso išskyrimą mišinys yra atšaldomas iki 5 °C arba žemiau.

11. Įtraukimo komplekso pagal bet kurį iš 1-3 punktų paruošimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad natrio hidroksido vandeninį tirpalą (5,5 g NaOH į 1 litrą), esant 45 °C, pripila kalio S-omeprazolio vandeninio tirpalo (54 g į 200 ml), vėliau į tirpalą mažomis porcijomis maždaug per 1 valandą sudeda 495 g β-ciklodekstrino, po to masę toliau skiedžia 3,5 litrais vandens, gaudami beveik skaidrų tirpalą, vėliau nustato masės pH tarp 8 ir 9, naudodami 5 % boro rūgšties vandeninį tirpalą, turinį atšaldo iki 5 °C ir filtruoja, gaudami 420 g S-omeprazolio su β-ciklodekstrinu įtraukimo komplekso, apimančio nuo 10 iki 14 % aktyvaus ingrediento ir esančio baltų miltelių pavidalo, arba į natrio hidroksido vandeninį tirpalą (12,5 g į 1 litrą) esant 45 oC prideda 45 g S-omeprazolio, vėliau į tirpalą mažomis porcijomis maždaug per 1 valandą sudeda 495 g β-ciklodekstrino, po to masę toliau skiedžia 3,5 litrais vandens, gaudami beveik skaidrų tirpalą, vėliau nustato masės pH tarp 8 ir 10, naudodami 5 % boro rūgšties vandeninį tirpalą, turinį atšaldo iki 5 °C ir filtruoja, gaudami 400 g S-omeprazolio su β-ciklodekstrinu įtraukimo komplekso, apimančio nuo 8 iki 11 % aktyvaus ingrediento ir esančio baltų miltelių pavidalo,

12. Įtraukimo komplekso pagal bet kurį iš 1-3 punktų panaudojimas medikamento, gydančio su skrandžio rūgštimi susietus susirgimus ir virškinamojo trakto uždegiminius susirgimus gyvuliams ir žmonėms, tokius kaip skrandžio opa, dvylikapirštės žarnos uždegimas, stemplės uždegimas ir gastritas, gamyboje.