

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

294 784

(13) Druh dokumentu:

B6

(51) Int. Cl. : ⁷

C 07 D 401/12

A 61 K 31/44

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999-2202**
(22) Přihlášeno: **16.12.1997**
(30) Právo přednosti: **20.12.1996 SE 1996/9604793**
(40) Zveřejněno: **16.02.2000**
(**Věstník č. 02/2000**)
(47) Uděleno: **13.01.05**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **16.03.2005**
(**Věstník č. 3/2005**)
(86) PCT číslo: **PCT/SE1997/002125**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/028294**

(73) Majitel patentu:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(72) Původce:

Bohlin Martin, Johanneshov, SE
Horvath Karol, Södertälje, SE
Von Unge Sverker, Fjäras, SE

(74) Zástupce:

JUDr. Pavel Zelený, Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

Nová forma S-omeprazolu

(57) Anotace:

S-omeprazol v neutrální formě, charakterizovaný tím, že je v pevném stavu, s výhodou v částečně krystalickém nebo v podstatě v krystalickém stavu, jako je forma A nebo forma B. Způsoby přípravy S-omeprazolu. Využití v medicíně jako inhibitoru sekrece žaludeční kyseliny při léčbě gastrointestinálních poruch, kde je inhibice žádoucí, dále pro léčbu infekcí *Helicobacterem* a pro léčbu psoriázy.

CZ 294784 B6

Nová forma S-omeprazolu

Oblast techniky

Tento vynález popisuje neutrální formu S-enantiomeru omeprazolu, kterým je S-5-methoxy-2-[[4-methoxy-3, 5-dimethyl-2-pyridyl)methyl] sulfinyl]-1H-benzimidazol v nové fyzikální formě, přesněji jako pevnou látku, která může být alespoň částečně krystalická, způsoby přípravy této formy S-enantiomeru omeprazolu a farmaceutické prostředky, které ji obsahují.

Dosavadní stav techniky

Sloučenina 5-methoxy-2-[[4-methoxy-3, 5-dimethyl-2-pyridyl)methyl] sulfinyl]-1H-benzimidazol, která má generický název omeprazol, a její farmaceuticky přijatelné soli, jsou popsány v EP 5129. Specifické alkalické soli omeprazolu jsou popsány v EP 124 495. Omeprazol je účinný jako inhibitor sekrece žaludeční kyseliny a je užitečný jako antiulcerózní přípravek. Obecněji může být omeprazol použit pro prevenci a léčbu chorob spojených s žaludeční kyselinou u savců a obzvláště u člověka.

Omeprazol je sulfoxid a chirální sloučenina, ve které je atom síry stereogenním centrem. Proto je omeprazol racemickou směsí jeho dvou jednotlivých enantiomerů. R-omeprazolu a S-omeprazolu. Absolutní konfigurace enantiomerů omeprazolu byly určeny rentgenovou studií N-alkylováního derivátu (+) enantiomeru v neutrální formě. Bylo nalezeno, že (+) enantiomer neutrální formy a (–) enantiomer neutrální formy mají R a S konfigurace. Požadavky na měření optické rotace každého z těchto enantiomerů jsou popsány ve WO 94/27988.

WO 92/08716 popisuje v příkladu 6 R-omeprazol v jeho neutrální formě jako amorfni pevnou látku. Ve WO 94/27988 jsou popsány různé soli jednotlivých enantiomerů omeprazolu. Poslední uvedený dokument popisuje přípravu neutrální formy S-enantiomeru omeprazolu, například v příkladu 10. Ta byla ale získána jako sirup nebo olej, které jsou nevhodné pro farmaceutické použití kvůli obtížné manipulaci s olejem a jeho inkorporaci do pevných farmaceutických prostředků, zejména reprodukovatelným způsobem.

Podstata vynálezu

Tento vynález poskytuje S-omeprazol v neutrální formě, to znamená ne ve formě soli, která se vyznačuje tím, že S-omeprazol je v pevném stavu.

Neutrální S-omeprazol podle tohoto vynálezu je výhodný, protože je stabilnější, je s ním snadnější manipulace a jeho skladování. Je také snadnější ho charakterizovat, protože je v lépe definovaném stavu, lépe se čistí a je snadnější ho připravit reprodukovatelným způsobem.

S-Omeprazol podle tohoto vynálezu může obecně být v amorfním, částečně krystalickém nebo v podstatě krystalickém pevném stavu. S výhodou je v částečně krystalickém nebo převážně krystalickém pevném stavu. Výhodněji je buď ve formě A, což je krystalická forma, nebo ve formě B, což je méně krystalická forma.

Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1 ukazuje rentgenový difraktogram v prášku neutrálního S-omeprazolu ve formě A.

Obr. 2 ukazuje rentgenový difraktogram v prášku neutrálního S-omeprazolu ve formě B.

Podrobný popis vynálezu

Formy A a B S-omeprazolu v neutrální formě jsou charakterizovány tím, že mají rentgenové difraktogramy v prášku s úhly odpovídajícími 20 stupni, d-hodnotami a relativními intenzitami uvedenými v tabulce 1.

Tabulka 1

Forma A			Forma B		
úhel ° 2θ	d-hodnota α ¹ (nm)	relativní intenzita	úhel ° 2θ	d-hodnota α ¹ (nm)	relativní intenzita
5,78	1,529	velmi silná	5,65	1,564	silná
9,50	0,930	slabá	9,57	0,923	střední
9,99	0,885	slabá	13,75	0,644	střední
11,54	0,766	slabá	15,75	0,562	střední
12,54	0,705	slabá	16,47	0,538	střední
16,27	0,544	silná	19,36	0,458	slabá
17,09	0,519	silná	21,94	0,405	slabá
18,18	0,488	slabá	24,69	0,360	slabá
18,95	0,468	silná	25,28	0,352	slabá
20,90	0,425	střední	27,33	0,326	slabá
21,57	0,412	střední	29,75	0,300	velmi slabá
22,29	0,399	střední			
23,17	0,384	slabá			
25,22	0,353	velmi slabá			
25,90	0,344	slabá			
26,45	0,337	slabá			
27,70	0,322	velmi slabá			
29,66	0,301	velmi slabá			

Přesněji neutrální S-omeprazol ve formě A je charakterizován rentgenovým difraktogramem v prášku, který je znázorněn na obr. 1, a neutrální S-omeprazol ve formě B je charakterizován rentgenovým difraktogramem v prášku, který je znázorněn na obr. 2. Rentgenové difraktogramy v prášku (XRD) z těchto obr. byly sestaveny geometrií podle Bragg-Bretano. Protože forma B je méně krystalická, a také protože má píky na svém rentgenovém difraktogramu v prášku, které jsou ve vztahu s píky na rentgenovém difraktogramu formy A, není jasné, zdali se nejedná o jinou krystalickou formu.

Rentgenová difrakční analýza byla provedena běžnými způsoby, které mohou být vyhledány např. v publikacích A. I. Kitaigorodsky. *Molecular Crystals and Molecules*, vyd. Academic Press, New York (1973); C. W. Bunn. *Chemical Crystallography*, vyd. Clarendon Press, Londýn (1948); nebo H. P. Klug a L. E. Alexander. *X-Ray Diffraction Procedures*, vyd. John Wiley Sons, New York (1974).

Výraz S-omeprazol se vztahuje ke skutečnosti, že v podstatě neobsahuje R-enantiomer, a je s výhodou s nadbytkem enantiomeru 90 % a výhodněji s nadbytkem enantiomeru 95 %.

Vynález se, z dalšího aspektu, týká způsobů přípravy neutrálního S-omeprazolu v pevném stavu, které zahrnují:

(a) odpaření roztoku neutrálního S-omeprazolu v jednom nebo více organických rozpouštědlech na vysoce koncentrovaný roztok, přidání dalšího rozpouštědla k vysoce koncentrovanému roztoku a další odpařování, až se vytvoří pevný amorfnní neutrální S-omeprazol; nebo

(b) krystalizaci z roztoku S-omeprazolu v jednom nebo více organických rozpouštědlech a popřípadě ve vodě, nebo

(c) precipitaci z roztoku alkalické soli S-omeprazolu ve vodě a popřípadě v jednom nebo více organických rozpouštědlech, s vhodnou kyselinou.

Způsob (a) může být dále definován následujícími aspekty. Vysoce koncentrovaný roztok vzniklý způsobem (a) by neměl být tak koncentrovaný, že by nebylo možné provést druhou polovinu postupu. Po dalším odpaření mohou být popřípadě přidána přídatná množství dalšího rozpouštědla, např. druhého rozpouštědla, a zbývající rozpouštědlo se odpařuje do té doby, dokud nelze odstranit více rozpouštědla. Toto další rozpouštědlo je s výhodou takové, ve kterém je neutrální S-omeprazol rozpustný, ale ne velmi rozpustný, a výhodněji se jedná o anti-rozpouštědlo. Opakovaný postup odpaření pomáhá odstranit všechno výchozí rozpouštědlo, které by jinak zabraňovalo vytvoření pevné látky. Výsledná amorfnní sraženina může být popřípadě dále vysušena, například za sníženého tlaku.

Přesněji může být způsob (a) proveden rozpuštěním ve vodě rozpustné soli S-omeprazolu, s výhodou za použití soli alkalického kovu (např. draselné nebo s výhodou sodné soli) ve vodě, a extrakcí neutrálního S-omeprazolu do s vodou nemísitelného rozpouštědla nebo do směsi s vodou nemísitelných rozpouštědel (např. methylenchloridu nebo toluenu, s výhodou methylenchloridu), snížením pH ve vodné fázi, např. z přibližně 11, s výhodou na pH od 7 do 10 (např. na pH od 7 do 8), prostřednictvím ve vodě rozpustné kyseliny (např. vodné HCl nebo vodné kyseliny octové, s výhodou zředěné kyseliny octové). Organická fáze obsahující neutrální formu S-omeprazolu může být oddělena od vodné fáze a ředidlo odpařeno, až se vytvoří vysoce koncentrovaný roztok, s výhodou tak, aby zůstalo 1 až 2 ml rozpouštědla/g S-omeprazolu. K určitému množství, např. 5 až 10 ml/g S-omeprazolu se přidá první dávka dalšího rozpouštědla, např. izooktanu nebo n-heptanu. Z výsledné směsi se dále odpařuje více rozpouštědla, až se vytvoří pevný amorfnní neutrální S-omeprazol. Může být přidáno a opětovně odpařeno více dalšího rozpouštědla, např. 5 až 10 ml/g S-omeprazolu, až nelze odstranit více rozpouštědla. Výsledný amorfnní pevný neutrální S-omeprazol může být popřípadě dále vysušen, například za sníženého tlaku.

Způsob (b) může být dále definován následujícími aspekty. Roztok neutrálního S-omeprazolu používaný ve způsobu (b) podle vynálezu může být vytvořen buď (i) rozpuštěním již izolovaného neutrálního S-omeprazolu, například ze způsobu (a), nebo (ii) může být výsledkem předchozího kroku, kde neutrální S-omeprazol vzniká chemickou reakcí, nebo (iii) může to být roztok vzniklý extrakcí.

Krystalizace ze způsobu (b) může být indukována snižováním rozpustnosti S-omeprazolu, např. chlazením směsi, odpařením některých z rozpouštědel, nebo smísením, např. přidáním, s některým srážecím rozpouštědlem nebo antirozpouštědlem. Krystalizace může začít spontánně, ale je výhodné přidat zárodečné krystaly požadované formy neutrálního S-omeprazolu. Nejvýhodněji se přidají zárodečné krystaly formy A S-omeprazolu.

Vhodná rozpouštědla, ve kterých je S-omeprazol rozpustný, ale ne velmi rozpustný, a která jsou s výhodou použita pro přípravu roztoků pro použití ve způsobu (b) rozpuštěním neutrálního S-omeprazolu, jsou například ethylacetát, izobutanol, izopropanol, methylizobutylketon, aceton a acetonitril. Výhodné rozpouštědlo je ethylacetát nebo acetonitril, nejvýhodněji ethylacetát. Výhodné množství organického rozpouštědla je 4 až 10 ml/g S-omeprazolu.

Vhodná organická rozpouštědla, ve kterých je neutrální S-omeprazol velmi rozpustný a která jsou vhodná pro použití v případě, kdy roztok ze způsobu (b) je reakčním roztokem, nebo se získá extrakcí, jsou například methylenchlorid a toluen. Protože neutrální S-omeprazol je velmi rozpustný v těchto rozpouštědlech, může být pro indukci krystalizace nezbytné používat anti-rozpouštědlo.

Vhodné anti-rozpouštědlo je například izooktan, acetonitril nebo ethylacetát, s výhodou to je ethylacetát nebo izooktan. Krystalizace je s výhodou indukována přidáním zárodečných krystalů, obzvláště krystalů formy A.

Způsob (c) může být dále definován jak je popsáno níže. Způsob (c) podle vynálezu je s výhodou proveden rozpuštěním ve vodě rozpustné soli S-omeprazolu ve vodě nebo ve směsi vody a organického rozpouštědla, a krystalizace se indukuje smísením, např. přidáním, s roztokem kyseliny tak, že pH výsledného roztoku je stále dostatečně vysoká pro to, aby zabránilo signifikantní degradaci produktu. Organické rozpouštědlo (organická rozpouštědla) je (jsou) s výhodou rozpouštědlo (rozpouštědla) mísitelné (mísitelná) s vodou, jako je například aceton, acetonitril nebo nižší alkylalkohol. Kyselina může být například HCl nebo kyselina octová, s výhodou to je vodná kyselina octová, pH výsledného roztoku může být například od 7 do 10, s výhodou od 7 do 8.

Výchozí látka u způsobu (c) podle vynálezu je s výhodou ve vodě rozpustná sůl S-omeprazolu, například sůl alkalického kovu, zejména sodná sůl. Výsledný precipitát neutrálního S-omeprazolu je obecně v částečně krystalickém pevném stavu, obzvláště ve formě B.

Odpaření rozpouštědel se s výhodou provede vakuovým odpařením za použití tlaku 1000 až 2000 Pa. Mísení, např. protřepávání, je během krystalizace výhodné. Krystalizace by měla pokračovat po určitou dobu, aby bylo jisté, že je tak kompletní, jak je jen možné, např. 1 až 15 hodin.

Když je neutrální S-omeprazol krystalizován, jako ve způsobu (b) a (c), mohou se krystaly od roztoku oddělit, např. filtrací nebo odstředováním, následovanou promytím promývací kapalinou, s výhodou směsí rozpouštědel, ve kterém je konkrétní forma neutrálního S-omeprazolu velmi málo rozpustná, například anti-rozpouštědlem. Výhodný poměr promývací kapaliny a produktu je od 1:1 do 5:1 hmotnostně. Oddělené krystaly neutrálního S-omeprazolu se s výhodou vysuší za podmínek, které zabraňují degradaci produktu, např. při +30 až +40 °C, s výhodou za sníženého tlaku, při např. 1000 až 2000 Pa, po dobu např. 10 až 48 hodin.

Neutrální S-omeprazol podle vynálezu je účinný jako inhibitor sekrece žaludeční kyseliny, a je použitelný jako antiulcerózní látka. Obecněji, může být použit pro prevenci a léčbu stavů souvisejících se žaludeční kyselinou u savců a zejména u člověka, které zahrnují například refluxní ezofagitidu, gastritidu, duodenitidu, žaludeční vřed a duodenální vřed. Navíc může být použit pro léčbu jiných gastrointestinálních poruch, kde je inhibiční účinek na žaludeční kyselinu žádoucí, např. u pacientů léčených NSAID's (nesteroidními protizánětlivými léky), u pacientů s nonul-

cerózní dyspepsií, u pacientů se symptomatickým gastroezofageálním refluxním onemocněním a u pacientů s gastrinomy. Neutrální S-omeprazol podle vynálezu může být také použit u pacientů ve stavech vyžadujících intenzivní péči, u pacientů s akutním krvácením z horních částí gastro-intestinálního traktu, preoperačně a postoperačně za účelem prevence aspirace žaludeční kyseliny a prevence a léčby stresových vředů. Neutrální S-omeprazol může být dále použitelný pro léčbu psoriázy, stejně jako pro léčbu infekcí způsobených bakterií *Helicobacter* a onemocnění s nimi souvisejícími.

Pro poskytnutí účinné dávky neutrálního S-omeprazolu podle vynálezu pacientovi může být použita jakákoliv vhodná cesta podání. Mohou být například použity perorální nebo parenterální formulace a jim podobné. Dávkové formy zahrnují kapsle, tablety, disperze, suspenze a jim podobné.

Podle vynálezu je dále poskytnut farmaceutický prostředek obsahující neutrální S-omeprazol podle vynálezu jako aktivní látku ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem, ředidlem nebo excipientem, a popřípadě jinými léčebnými složkami. Prostředky obsahující jiné léčebné složky jsou obzvláště výhodné pro léčbu infekcí *Helicobacterem*. Vynález také popisuje využití neutrálního S-omeprazolu podle vynálezu pro výrobu léčiva použitelného pro léčbu stavů spojených se žaludeční kyselinou a způsob léčby stavu spojeného se žaludeční kyselinou, který zahrnuje podání terapeuticky účinného množství neutrálního S-omeprazolu podle vynálezu subjektu, který trpí uvedeným stavem.

Prostředky podle vynálezu zahrnují prostředky vhodné pro perorální nebo parenterální podání. Nejvýhodnější způsob je cestou perorální. Prostředky mohou být pohodlně předloženy ve formách jednotkové dávky a připraveny jakýmkoliv ze způsobů známých v oboru farmacie, jako jsou tablety, kapsle a tablety obsahující více dávek.

Nejvýhodnější způsob podání, stejně jako velikost terapeutické dávky neutrálního S-omeprazolu podle vynálezu, v jakémkoliv uvedeném případě bude záviset na povaze a závažnosti onemocnění, které má být léčeno. Dávka a frekvence dávkování se může také odlišovat v závislosti na věku, tělesné hmotnosti a odezvě konkrétního pacienta. Pro pacienty s Zollinger-Ellisonovým syndromem mohou být uplatněny speciální požadavky, jako je potřeba vyšších dávek než pro pacienta průměrného. U dětí a pacientů s chorobami jater budou užitečné dávky poněkud nižší než dávky průměrné. Proto může být pro některé stavy nutné použít dávky, které jsou mimo dále uvedená rozmezí. Tyto vyšší a nižší dávky jsou v rámci tohoto vynálezu.

Obecně může vhodná perorální dávková forma pokrývat dávkové rozmezí od 10 mg do 80 mg celkové denní dávky, podáno jako jediná dávka nebo jako rovnoměrně rozdělené dávky. Výhodné dávkovací rozmezí je od 20 mg do 60 mg, a obzvláště výhodné rozmezí je od 20 mg do 40 mg celkové denní dávky.

Neutrální S-omeprazol podle vynálezu může být jako aktivní složka v dobře promísené směsi kombinován s farmaceutickým nosičem podle běžných způsobů, jako například pro perorální prostředky popsané ve WO 96/01623 a EP 247 983, jejichž popisy jsou na tomto místě zahrnuty jako celek v odkazu.

Příklady provedení vynálezu

Vynález je ilustrován následujícími příklady, které by neměly být považovány jako omezení vynálezu. Nejlepší způsob provedení vynálezu je ten, který je podle příkladů uvádějících S-omeprazol ve formě A.

Příklad 1

8 g sodné soli S-omeprazolu se rozpustí v 80 ml vody při teplotě v místnosti. Přidá se 80 ml methylenchloridu a produkt se extrahuje do organické fáze přidáním 4,8 ml (objemově 25 %) zředěné kyseliny octové. Směs míchá po dobu 5 minut a pak se obě nechají oddělit. Organická fáze se oddělí a naplní do baňky s kulatým dnem. Methylenchlorid se odpařuje ve vakuu až se vytvoří vysoce koncentrovaný roztok obsahující přibližně 1 ml methylenchloridu na 1 g omeprazolu. Přidá se 40 ml izooktanu a rozpouštědlo se opětovně odpařuje až se vytvoří téměř suchá amorfnní látka. Přidá se dalších 20 ml izooktanu a suspenze se koncentruje odpařením. Pevná látka se vysušuje v sušárně při 30 °C při sníženém tlaku přes noc, aby vzniklo 6,5 g pevného amorfnního neutrálního S-omeprazolu.

Příklady 2 až 7 včetně ilustrují přípravu neutrálního S-omeprazolu ve formě A rekrytalizací amorfnní látky připravené podle příkladu 1.

Příklad 2

0,5 g amorfnního neutrálního S-omeprazolu se rozpustí v 2 g ethylacetátu. Roztok se přes noc umístí do lednice při teplotě -20 °C. Krystaly se vytvoří spontánně. Získaná suspenze krystalů se použije jako zárodečné krystaly v některých z následujících příkladů.

Příklad 3

2 g amorfnního neutrálního S-omeprazolu se rozpustí v 20 ml ethylacetátu při teplotě v místnosti. Roztok se naočkuje krystaly získanými v příkladu 2 a ponechá krystalizovat přes noc. Získané krystaly se promyjí 2 x 2 ml ethylacetátu a vysuší při +20 °C na vzduchu, aby vzniklo 1,3 g neutrálního S-omeprazolu ve formě A.

Příklad 4

0,5 g amorfnního neutrálního S-omeprazolu se rozpustí v 2 ml methylenchloridu a přidají se 4 ml izooktanu. Roztok se naočkuje malým množstvím neutrálního S-omeprazolu ve formě A. Za 4 dny se vytvoří krystaly. Látka se odfiltruje, promyje 1 ml izooktanu a vysuší při teplotě v místnosti.

Příklad 5

5,0 g amorfnního neutrálního S-omeprazolu se rozpustí při teplotě v místnosti ve 40 ml ethylacetátu a přidá se malé množství (0,5 ml) vody. Roztok se naočkuje krystalickým neutrálním S-omeprazolem ve formě A a ochladí na teplotu 0 °C. Roztok se nechá krystalizovat přes noc při teplotě 0 °C. Výsledné krystaly se odfiltrují, promyjí 3 x 5 ml ethylacetátu a vysuší při teplotě +40 °C za sníženého tlaku, aby vzniklo 3,4 g neutrálního S-omeprazolu ve formě A.

Příklad 6

3 g amorfnního neutrálního S-omeprazolu se rozpustí v 9 ml toluenu při teplotě v místnosti a přidá se 20 ml ethylacetátu. Roztok se naočkuje krystalickým neutrálním S-omeprazolem ve formě A, a nechá se krystalizovat při teplotě v místnosti po dobu asi půl hodiny. Přidá se dalších 9 ml ethylacetátu a roztok se nechá krystalizovat přes noc. Suspenze se pak ochladí na 0 °C a

nechá krystalizovat po dobu 20 hodin. Krystaly se odfiltrují, promyjí 2 x 5 ml izooktanu a vysuší při teplotě +40 °C za sníženého tlaku, čímž vznikne 2,0 g neutrálního S-omeprazolu ve formě A.

5 Příklad 7

Příprava neutrálního S-omeprazolu ve formě A extrakcí roztoku v methylenchloridu

20 g sodné soli S-omeprazolu se rozpustí ve 200 ml vody při teplotě v místnosti. Přidá se 200 ml methylenchloridu. Dvoufázová směs se protřepe a přidá se 12,5 ml (objemově 25 %) vodné kyseliny octové. Směs se míchá po dobu 15 minut a poté se fáze nechají oddělit. Roztok methylenchloridu se naplní do baňky s kulatým dnem a rozpouštědlo se odpařuje až je ředění v poměru 4 ml methylenchloridu na 1 g S-omeprazolu. 18,9 g tohoto roztoku obsahující 3 g S-omeprazolu se přidá do baňky s kulatým dnem. Přidá se 50 ml acetonitrilu, roztok se naočkuje neutrálním S-omeprazolem ve formě A a ponechá přes noc. Methylenchlorid se odpařuje až zůstane 22,5 ml rozpouštědla. Roztok se pak nechá krystalizovat přes noc při teplotě v místnosti. Přidá se 15 ml ethylacetátu a výsledná směs se přefiltruje. Krystaly se promyjí 3 x 3 ml ethylacetátu a vysuší při teplotě +40 °C při sníženém tlaku, aby vzniklo 1,0 g neutrálního S-omeprazolu ve formě A.

20

Příklad 8

Příprava neutrálního S-omeprazolu ve formě A krystalizací roztoku S-omeprazolu

25

Reakční směs obsahující 1,9 g S-omeprazolu v toluenu se koncentruje odpařováním toluenu až je koncentrace 0,71 g/ml toluenu. Pak se k roztoku přidá 16 ml ethylacetátu. Roztok se při teplotě v místnosti naočkuje 0,2 g neutrálního S-omeprazolu ve formě A a ochladí na teplotu 0 °C. Roztok se ponechá krystalizovat přes noc při teplotě 0 °C. Výsledné krystaly se odfiltrují, promyjí 2 x 4 ml ethylacetátu a vysuší při teplotě 30 °C za sníženého tlaku, aby vzniklo 0,89 g neutrálního S-omeprazolu ve formě A.

30

Příklad 9

35

Příprava neutrálního S-omeprazolu ve formě A rekrystalizací

5,0 g částečně krystalického S-omeprazolu ve formě A se rozpustí v 258 ml ethylacetátu při teplotě 40 °C. Roztok se ochladí na teplotu místnosti a ethylacetát se pomalu odpařuje za sníženého tlaku, až zůstane 43 ml ethylacetátu. Koncentrovaný roztok se při teplotě místnosti naočkuje neutrálním S-omeprazolem ve formě A. Suspenze se potom chladí na teplotu 0 °C za dobu 5 hodin. Poté se přidá 6,7 ml ethylacetátu a výsledná suspenze se přefiltruje. Krystaly se znova suspendují v 20 ml ethylacetátu, rozpouštědlo se odfiltruje a krystaly se vysuší při teplotě 25 °C za sníženého tlaku, aby vzniklo 2,9 g neutrálního S-omeprazolu ve formě A.

45

Příklad 10

Příprava neutrálního S-omeprazolu ve formě B reakční krystalizací ze směsi vody/acetonu v objemovém poměru 80/20 %

50

2 g sodné soli S-omeprazolu se rozpustí ve směsi 16 ml vody a 4 ml acetonu. K roztoku v množství 0,45 ml se pomalu přidává vodná kyselina octová (objemově 25 %), až má roztok pH 10. Výsledná suspenze se ponechá při teplotě v místnosti přes noc, krystaly se odfiltrují

a promyjí 3 x 5 ml vody, vysuší při teplotě +40 °C za sníženého tlaku, přičemž vznikne 0,9 g neutrálního S-omeprazolu ve formě B.

5 Příklad 11

Příprava neutrálního S-omeprazolu ve formě B reakční krystalizací ze směsi vody/acetonu v objemovém poměru 90/10 %

- 10 5,2 g sodné soli S-omeprazolu se rozpustí v 46,9 ml vody. K roztoku se přidá se 5,2 ml acetonu. Za vydatného míchání se pomalu přidává 3,2 ml vodné kyseliny octové (objemově 25 %). Krystalizace začíná když pH dosáhne 10. Na konci přidávání je pH 7. Po 3 hodinách se krystaly odfiltrují a promyjí 3 x 5 ml vody. Krystaly se vysuší při teplotě 40 °C za sníženého tlaku přes noc, aby vzniklo 4,4 g částečně krystalického neutrálního S-omeprazolu ve formě B.

15

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5
1. S-Omeprazol v neutrální formě, který je v pevném stavu
 2. S-Omeprazol podle nároku 1, který je v krystalickém stavu.
 - 10 3. S-Omeprazol podle nároku 2, který je ve formě A, definované v této tabulce:

Forma A		
úhel ° 2θ	d-hodnota α ¹ (nm)	relativní intenzita
5,78	1,529	velmi silná
9,50	0,930	slabá
9,99	0,885	slabá
11,54	0,766	slabá
12,54	0,705	slabá
16,27	0,544	silná
17,09	0,519	silná
18,18	0,488	slabá
18,95	0,468	silná
20,90	0,425	střední
21,57	0,412	střední
22,29	0,399	střední
23,17	0,384	slabá
25,22	0,353	velmi slabá
25,90	0,344	slabá
26,45	0,337	slabá
27,70	0,322	velmi slabá
29,66	0,301	velmi slabá

4. S-Omeprazol podle nároku 2, který je ve formě B, definované v této tabulce:

Forma B		
úhel ° 2 θ	d-hodnota α^1 (nm)	relativní intenzita
5,65	1,564	silná
9,57	0,923	střední
13,75	0,644	střední
15,75	0,562	střední
16,47	0,538	střední
19,36	0,458	slabá
21,94	0,405	slabá
24,69	0,360	slabá
25,28	0,352	slabá
27,33	0,326	slabá
29,75	0,300	velmi slabá

5. Způsob přípravy S-omeprazolu podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že zahrnuje odpaření roztoku neutrálního S-omeprazolu v jednom nebo více organických rozpouštědlech na
5 vysoce koncentrovaný roztok, přidání dalšího rozpouštědla k vysoce koncentrovanému roztoku a další odpařování až se vytvoří pevný amorfni neutrální S-omeprazol.

6. Způsob přípravy S-omeprazolu podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že dále zahrnuje rozpuštění alkalické soli S-omeprazolu ve vodě, extrakci neutrálního S-omeprazolu do
10 organického rozpouštědla, snížení pH ve vodné fázi prostřednictvím ve vodě rozpustné kyseliny, poté oddělení organické fáze obsahující neutrální S-omeprazol od vodné fáze dále zpracování odpařením.

7. Způsob přípravy S-omeprazolu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že zahrnuje krystalizaci z roztoku neutrálního S-omeprazolu v jednom nebo více organic-
15 kých rozpouštědlech a popřípadě ve vodě.

8. Způsob podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že roztok neutrálního S-omeprazolu vzniká rozpuštěním izolovaného S-omeprazolu v organickém rozpouštědle nebo organických
20 rozpouštědlech.

9. Způsob podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že organickým rozpouštědlem je ethyl-acetát nebo acetonitril.

10. Způsob podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že roztok neutrálního S-omeprazolu vzniká chemickou reakcí roztoku obsahujícího S-omeprazol v organickém rozpouštědle.

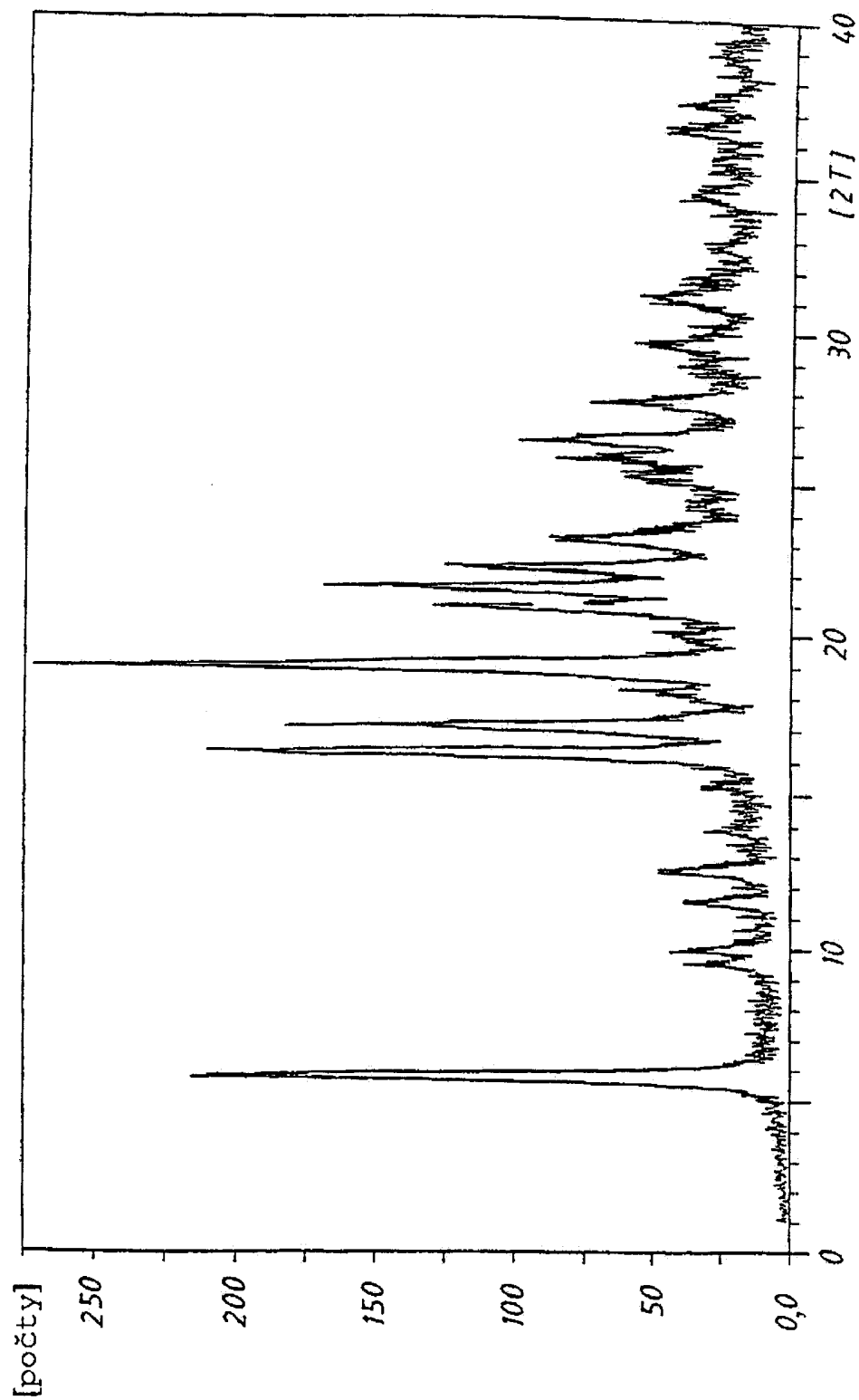
11. Způsob podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že roztok neutrálního S-omeprazolu vzniká z extrakční fáze obsahující S-omeprazol v organickém rozpouštědle.

30

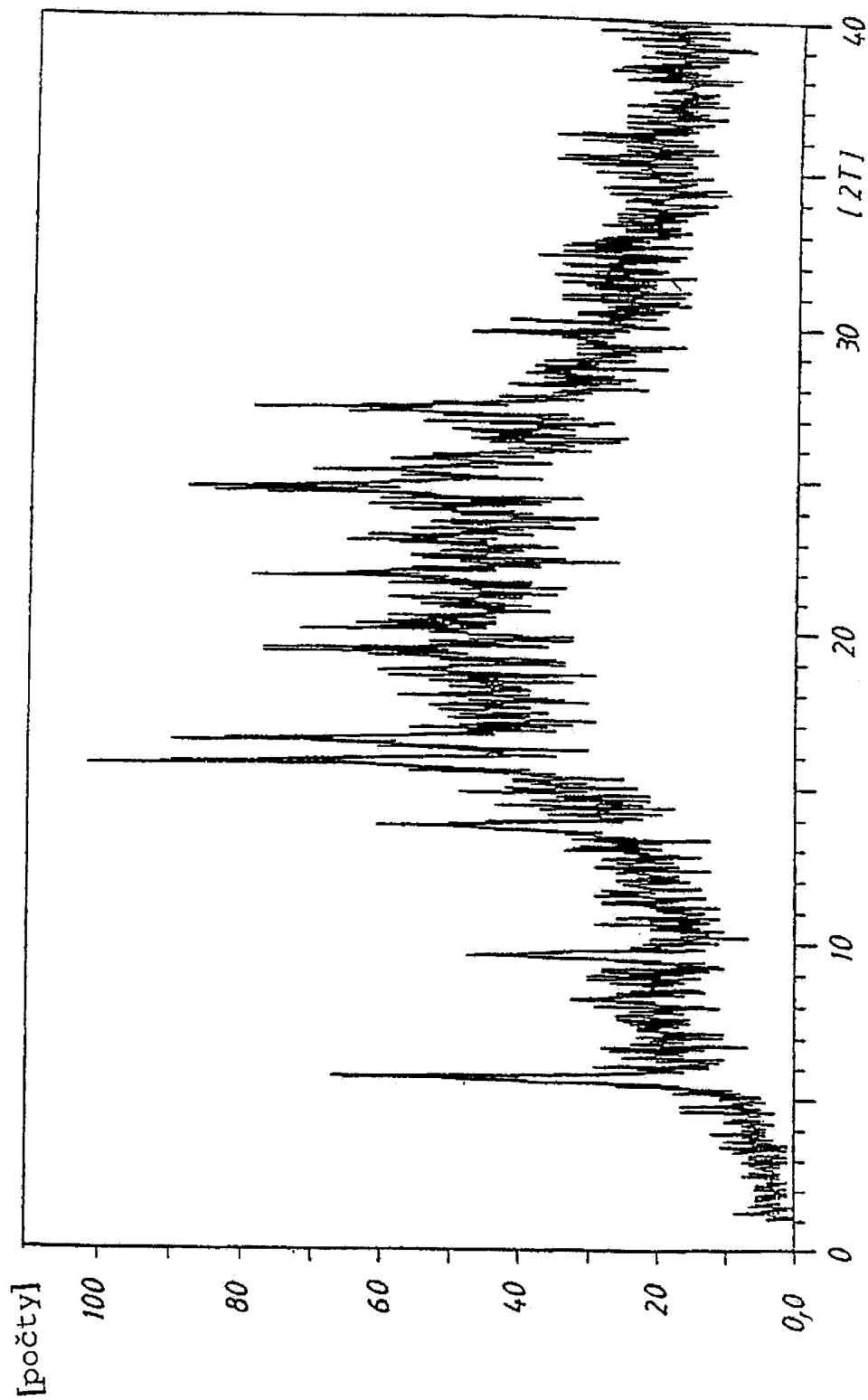
12. Způsob podle nároku 10 nebo 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že organickým rozpouštědlem je methylenchlorid nebo toluen.
- 5 13. Způsob podle nároku 12, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále zahrnuje přidání anti-rozpouštědla, jako ethyl-acetátu nebo izooktanu.
- 10 14. Způsob přípravy S-omeprazolu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje precipitaci roztoku alkalické soli S-omeprazolu ve vodě, a popřípadě v jednom nebo více organických rozpouštědlech, kyselinou rozpustnou ve vodě.
- 15 15. Způsob přípravy S-omeprazolu podle nároku 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že alkalická sůl S-omeprazolu se rozpustí ve směsi vody a organického rozpouštědla.
- 16 16. Způsob podle nároku 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že pH výsledného roztoku v rozmezí mezi 7 a 10 se vytvoří kyselinou.
17. S-Omeprazol podle nároku 2, 3 nebo 4 pro použití v terapii.
- 20 18. Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje S-omeprazol podle nároků 2, 3 nebo 4, kde aktivní složka je ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem a popřípadě s jinými terapeutickými složkami.
- 25 19. Použití S-omeprazolu podle nároku 2, 3 nebo 4 pro výrobu léčiva pro použití v léčbě stavu spojeného se žaludeční kyselinou.

2 výkresy

Obr. 1



Obr. 2



Konec dokumentu