



HU000227589B1

(19) **HU**(11) Lajstromszám: **227 589**(13) **B1****MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 00 01547**(22) A bejelentés napja: **1997. 12. 16.**(40) A közzététel napja: **2002. 05. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértékesítőben: **2011. 09. 28.**(51) Int. Cl.: **C07D 401/12** (2006.01)**A61K 31/44** (2006.01)**A61P 1/04** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/SE 97/02125

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 9828294

(30) Elsőbbségi adatok: 9604793-1 1996. 12. 20. SE	(73) Jogosult(ak): AstraZeneca AB,, Södertälje (SE)
(72) Feltaláló(k): Bohlin, Martin, Johanneshov (SE) Horvath, Karol, Södertälje (SE) von Unge, Sverker, Fjärås (SE)	(74) Képviselő: Ráthonyi Zoltán, S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) **Az (S)-omeprazol kristályformája**

(57) Kivonat

A találmány tárgyát az (S)-omeprazol neutrális alakjának új, szilárd halmazállapotú, kristályos formája, eljárások ennek előállítására és ezt a formát tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik.

A találmány szerinti új kristályformát úgy állítják elő, hogy

a) neutrális (S)-omeprazol egy vagy több szerves oldószerrel készített oldatát nagyon töményre bepárolják, majd további oldószert hozzáadását követően addig folytatják a bepárlást, amíg szilárd, amorf, neutrális (S)-omeprazol keletkezik, és továbbá a b) pont szerint járnak el;

b) az (S)-omeprazolt egy vagy több szerves oldószerrel és adott esetben vízzel készített oldatából kristályosítják; vagy

c) (S)-omeprazol egy alkalikus sójának vízzel és adott esetben egy vagy több szerves oldószerrel készített oldatából egy alkalmas savval kicsapják az (S)-omeprazolt.

00/1537

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvédi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

68.200/RAZ

NYOMDAPÉLDÁNY

Az (S)-omeprazol új formája

A találmány tárgyát az (S)-omeprazol, azaz az (S)-2-[[[3,5-dimetil-4-metoxi-piridin-2-il)-metil]-szulfinil]-5-metoxi-1H-benzimidazol neutrális alakjának új fizikai formája, kezelebbről meghatározva, olyan szilárd halmazállapotú formája, amely kristályos, eljárások az omeprazol (S)-enantiomerének ilyen formában történő előállítására és ezt tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik.

Az (S)-2-[[[3,5-dimetil-4-metoxi-piridin-2-il)-metil]-szulfinil]-5-metoxi-1H-benzimidazolt, generikus nevén omeprazolt, és gyógyszerészetileg elfogadható sóit az EP 5129 számú szabadalmi iratban írják le. Az omeprazol specifikus alkalikus sóit az EP 124 495 számú szabadalmi iratban közlik. Az omeprazol hatásos gyomorsav-szekréció inhibitor, és gyomorfekély-ellenes szerként hasznosítják. Általánosabb értelemben az omeprazol emlíőskben, és különösen emberben gyomorsavval kapcsolatos betegségek megelőzésére és kezelésére alkalmazható.

Az omeprazol kémiailag egy szulfoxid és egy királis vegyület, amelyben a kénatom a sztereogén centrum. Ebből következik, hogy az omeprazol két enantiomer, az (R)-omeprazol és az (S)-omeprazol racém keveréke. Az omeprazol enantiomereinek abszolút konfigurációját a (+)-enantiomer egy N-alkilezett származékának neutrális formában végzett röntgensugár-vizsgálatával határozták meg. Azt találták, hogy a neutrális forma (+)-enantiomere az (R)-konfigurációjú, és a (-)-enantiomere az (R)-konfigurációjú. Ezekre az enantiomerekre vonatkozóan az optikai forgatóképesség mérésének körülményeit a WO 94/27988 számú szabadalmi iratban ismertetik.

A WO 92/08716 számú szabadalmi iratban, a 6. példában amorf, szilárd anyagként írják le az (R)-omeprazol neutrális formáját. Az omeprazol egyes enantiomereinek különféle sóit a WO 94/27988 számú szabadalmi iratban ismertetik. Az utóbbi dokumentum közli az omeprazol (S)-enantiomerének neutrális formában történő előállítását, például a 10. példában. Ezt azonban szirup vagy olaj formájában nyerték, amely gyógyszerészeti alkalmazásra nem megfelelő egy ilyen olaj kezelésének és szilárd gyógyszerkészítménybe, különösen reprodukálható módon való bevitelének nehézsége miatt.

A találmány leírása

A találmány szerint az (S)-omeprazolt neutrális formában, azaz nem valamilyen sója formájában bocsátjuk rendelkezésre, amelyre az jellemző, hogy az (S)-omeprazol szilárd, kristályos állapotban van.

A találmány szerinti neutrális (S)-omeprazol elsősorban megnövekedett stabilitá-



sa, könnyebb kezelhetősége és tárolhatósága miatt előnyös. Továbbá könnyebb jellemezni, mert jobban meghatározott állapotban van, könnyebb tisztítani, és könnyebb reprodukálható módon szintetizálni.

A találmány szerinti (S)-omeprazol lényegében kristályos, szilárd állapotú. Előnyösebben vagy A formájú, amely egy kristályos forma, vagy B formájú, amely egy kevésbé kristályos formának felel meg.

A rajzok részletes leírása

Az 1. ábrán látható a neutrális (S)-omeprazol A formájának röntgen-pordiffrakciós szinképe.

A 2. ábra a neutrális (S)-omeprazol B formájának röntgen-pordiffrakciós szinképet mutatja.

A találmány részletes leírása

Az 1. táblázatban közöljük a neutrális (S)-omeprazol A és B formájának röntgen-pordiffrakciós vizsgálati eredményeit megadva a 2θ szögeket, d-értékeket és a relatív intenzitásokat

1. táblázat:

A forma			B forma		
Szög $^{\circ}2\theta$	d-érték $\alpha^1 (L) \text{ \AA}$	Relatív intenzitás	Szög $^{\circ}2\theta$	d-érték $\alpha^1 (L) \text{ \AA}$	Relatív intenzitás
5,78	15,29	nagyon erős	5,65	15,64	erős
9,50	9,30	gyenge	9,57	9,23	közepes
9,99	8,85	gyenge	13,75	6,44	közepes
11,54	7,66	gyenge	15,75	5,62	közepes
12,54	7,05	gyenge	16,47	5,38	közepes
16,27	5,44	erős	19,36	4,58	gyenge
17,09	5,19	erős	21,94	4,05	gyenge
18,18	4,88	gyenge	24,69	3,60	gyenge
18,95	4,68	erős	25,28	3,52	gyenge
20,90	4,25	közepes	27,33	3,26	gyenge
21,57	4,12	közepes	29,75	3,00	nagyon gyenge
22,29	3,99	közepes			
23,17	3,84	gyenge			
25,22	3,53	nagyon gyenge			



A forma			B forma		
Szög °2θ	d-érték α^1 (Å) Å	Relatív intenzitás	Szög °2θ	d-érték α^1 (Å) Å	Relatív intenzitás
25,90	3,44	gyenge			
26,45	3,37	gyenge			
27,70	3,22	nagyon gyenge			
29,66	3,01	nagyon gyenge			

Pontosabban, a neutrális (S)-omeprazol A formáját az 1. ábrán látható röntgen-pordiffrakciós színekkel, a neutrális (S)-omeprazol B formáját pedig a 2. ábrán látható röntgen-pordiffrakciós színekkel jellemezzük. Az ábrákon látható röntgen-pordiffrakciós képek (XRD) a Bragg-Bretano-féle geometriai elrendezésnek megfelelően lettek felvéve. Mivel a B forma kevésbé kristályos, és pordiffraktogramjában itt is megtalálhatók bizonyos csúcsok, amelyek az A forma diffraktogramjában jelen vannak, nem világos, hogy ez egy eltérő kristályforma.

A röntgen-diffrakciós analízist standard módszerek szerint végeztük, amelyek megtalálhatók például az A. I. Kitaigorodsky: Molecular Crystals and Molecules, Academic Press, New York (1973); C.W. Brunn: Chemical Crystallography, Clarendon Press, London (1948); vagy H.P. Klug and L.E. Alexander: X-Ray Diffraction Procedures, John Wiley & Sons, New York (1974) közleményekben.

Az (S)-omeprazol kifejezés arra a tényre utal, hogy lényegében mentes az (R)-enantiomertől, előnyösen az enantiomer-felelesleg (e.e.) 90%, előnyösebben 95%.

A találmány továbbá eljárásokat bocsát rendelkezésre neutrális (S)-omeprazol szilárd, kristályos állapotban való előállítására, ami abból áll, hogy

a) neutrális (S)-omeprazol egy vagy több szerves oldószerrel készített oldatát nagyon töményre bepároljuk, és a nagyon tömény oldathoz további oldószert adva folytatjuk a bepárlást mindaddig, amíg szilárd, amorf, neutrális (S)-omeprazol képződik; és tovább a b) lépés szerint járunk el,

b) az (S)-omeprazolt egy vagy több szerves oldószerrel és adott esetben vízzel készített oldatából kristályosítjuk; vagy

c) az (S)-omeprazol alkalikus sójának vízzel és adott esetben egy vagy több szerves oldószerrel készített oldatából az (S)-omeprazolt megfelelő savval kicsapjuk.

Az a) pont szerinti eljárás továbbá a következő szempontok szerint definiálható. Az a) pontban képződő nagyon tömény oldat nem lehet annyira tömény, hogy az eljárás második felét ne lehessen kivitelezni. A további bepárlást követően további oldó-



szert, azaz adott esetben egy második oldószert adhatunk az oldathoz, és addig folytatjuk a bepárlást, amíg a visszamaradó oldószerből többet már nem lehet kidesztillálni. Ez a bizonyos további oldószer előnyösen olyan, amelyben oldódik ugyan a neutrális (S)-omeprazol, de nem nagyon oldódik, és előnyösebben egyáltalán nem oldódik. Az ismételt bepárlási művelettel elérhetjük, hogy a kezdeti oldószer, amely egyébként meggátolná a szilárd termék keletkezését, nyomokban sem maradjon vissza a rendszerben. A keletkezett amorf csapadékot adott esetben tovább száríthatjuk, például vákuumban.

Még pontosabban, az a) pont szerinti eljárás kivitelezhető például úgy, hogy az (S)-omeprazol valamilyen víz-oldható sóját, előnyösen egy alkálifémsóját (például káliumsóját vagy előnyösen nátriumsóját) vízben feloldjuk, és a neutrális (S)-omeprazolt egy vízzel nem elegyedő oldószerrel vagy vízzel nem elegyedő oldószereleggyel (például metilén-dikloriddal vagy toluollal, előnyösen metilén-dikloriddal) extraháljuk, miközben a vizes fázis pH-ját valamilyen vízben oldódó savval (például vizes sósavval vagy vizes ecetsavoldattal, előnyösen híg ecetsavoldattal) csökkentjük, például 11-ről 7 és 10 közötti értékre, előnyösen 7 és 8 közötti értékre. A szerves fázist, amely az (S)-omeprazol neutrális formáját tartalmazza, ezután elválaszthatjuk a vizes fázistól, majd annyi oldószert párologtatunk el, amíg nagyon tömény oldat keletkezik, így például előnyösen az 1 g (S)-omeprazolra jutó oldószer mennyisége 1-2 ml. A további oldószer, például izooktán vagy heptán első adagjának a mennyisége például 5-10 ml/g (S)-omeprazol lehet, ezután az elegyből addig folytatjuk az oldószer kidesztillálását, amíg szilárd, amorf, neutrális (S)-omeprazol keletkezik. Egy másik oldószer további mennyiségét, például az (S)-omeprazol 1 g-jára számítva 5-10 ml-t, ekkor adhatjuk az elegyhez, és a bepárlást mindaddig folytatjuk, amíg több oldószert már nem lehet kidesztillálni. Adott esetben az így kapott szilárd, amorf, neutrális (S)-omeprazolt tovább száríthatjuk, például vákuumban.

A b) pont szerinti eljárás tovább definiálható a következő szempontok szerint. A neutrális (S)-omeprazolt tartalmazó oldatot, amelyet a találmány szerinti b) eljárásban használunk, készíthetjük (i) már előzőleg, például az a) pontban leírtak szerint izolált neutrális S-omeprazol oldásával, vagy (ii) származhat a kémiai reakció valamely előző lépéséből, ahol neutrális (S)-omeprazol keletkezik, vagy (iii) kaphatunk ilyen oldatot extrakcióval is.

A b) eljárás szerint kristályosítási műveletet azzal indítjuk, hogy csökkentjük az (S)-omeprazol oldhatóságát, például az elegy hűtésével, az oldószerek valamelyikének lepárlásával, vagy valamilyen kicsapó oldószerrel, vagy egy ellen-oldószerrel való ele-

gyítéssel. A kristályosodás spontán is megindulhat, előnyös azonban az oldatot a kívánt formájú neutrális (S)-omeprazollal beoltani. Előnyösebb, ha az A formának megfelelő (S)-omeprazol oltókristályokat adunk az oldathoz.

Megfelelő oldószerek, amelyekben a neutrális (S)-omeprazol oldódik, de nem nagyon oldódik, és amelyek előnyösen alkalmazhatók a b) pont szerinti eljáráshoz a neutrális (S)-omeprazolból oldat készítésére, például a következők: etil-acetát, izobutil-alkohol, izopropil-alkohol, izobutil-metil-eton, acetone és acetonitril. Előnyösen az oldószer etil-acetát vagy acetonitril, legelőnyösebben etil-acetát. Előnyösen a szerves oldószerből 1 g (S)-omeprazolra számítva 4-10 ml-t veszünk.

Megfelelő szerves oldószerek a b) pont szerinti eljáráshoz olyan esetben, amikor a reakció egyik lépésében keletkezett oldatot vagy extrakcióval kapott oldatot használunk fel, olyanok, amelyekben a neutrális (S)-omeprazol jól oldódik, például metilén-diklorid és toluol. Mivel ezekben az oldószerekben a neutrális (S)-omeprazol jól oldódik, szükséges lehet a kristályosítás megindításához egy ellen-oldószert alkalmazni.

Megfelelő ellen-oldószer például izooktán, acetonitril vagy etil-acetát, előnyösen etil-acetát vagy izooktán. Előnyösen a kristályosodást oltókristály, elsősorban az A forma kristályainak hozzáadásával indítjuk meg.

A c) eljárás tovább definiálható az alábbiak szerint. A találmány szerinti c) eljárásnál előnyösen az (S)-omeprazol valamilyen vízben oldódó sóját vízben vagy víz és valamilyen szerves oldószer elegyében feloldjuk, és a kristályosodást úgy indítjuk meg, hogy keverés közben valamilyen sav oldatát adagoljuk az elegyhez, ügyelve azonban arra, hogy az oldat pH-ja a művelet befejeztével is elég magas legyen ahhoz, hogy számottevő bomlás ne történhessék. A szerves oldószer(ek)et előnyösen vízzel elegyedő oldószerek, például acetone, acetonitril vagy rövid szénláncú alkoholok közül választjuk. A sav lehet például sósav vagy ecetsav, előnyösen vizes ecetsav. Az oldat végső pH-értéke pedig például 7 és 10, előnyösen 7 és 8 közötti lehet.

A találmány szerinti c) eljárás kiindulási anyaga előnyösen (S)-omeprazol valamilyen vízzel oldható sója, például valamilyen alkálifémsó, előnyösen nátriumsó. Az így leválasztott neutrális (S)-omeprazol általában részlegesen kristályos, szilárd állapotban van, különösen a B formában.

Az oldószerek elpárologtatását előnyösen vákuumbepárlással végezzük, például 10 és 20 mbar közötti nyomáson. A kristályosítás közben keverés vagy mozgatás előnyös. A kristályosodáshoz idő szükséges, ezért ahhoz, hogy ez minél teljesebb legyen, például 1-15 óra hosszáig hagyjuk a terméket kristályosodni.



Olyan esetben, amikor a neutrális (S)-omeprazolt kristályosítjuk, így a b) és c) pont szerinti eljárásoknál, a kristályokat például szűréssel vagy centrifugálással választjuk el az oldattól, majd ezt követően valamilyen mosófolyadékkal, előnyösen olyan oldószerkeleggyel mossuk, amelyben a neutrális (S)-omeprazol kivált formája nagyon csekély mértékben oldódik, például egy ellen-oldószerrel. A mosófolyadék mennyisége a termékre számítva előnyösen 1:1 és 5:1 közötti tömegaránynak felel meg. Az elkülönített kristályos neutrális (S)-omeprazolt ezután előnyösen olyan körülmények között szárítjuk, hogy elkerüljük a termék bomlását, így például 30 és 40 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen vákuumban, például 10 és 20 mbar közötti nyomáson, például 10-48 óra hosszáig.

A találmány szerinti neutrális (S)-omeprazol hatékonyan gátolja a gyomorsav-szekréciót, és gyomorfekély-ellenes szerként hasznosítható. Általánosabban véve említsük, elsősorban embernél a gyomorsavval kapcsolatba hozható kóros állapotok, például refluxoesophagitis, gastritis, duodenitis, valamint gyomorfekély és nyombélfekély megelőzésére és kezelésére alkalmazható. Továbbá olyan gasztrointesztinális rendellenességek kezelésére is alkalmazható, amelyeknél kívánatos a gyomorsavtermelést csökkentő hatás, például nem-szteroid gyulladásgátlókkal (NSAID) kezelt vagy a fekélyvel nem társult emésztési zavarokban (Non Ulcer Dyspepsia) szenvedő páciensek, szimptomás gasztro-özofageális refluxbetegség és gasztrinómás páciensek esetén. A találmány szerinti neutrális (S)-omeprazol alkalmazható még intenzív ápolásra szoruló betegek esetében, akut felső gasztrointesztinális vérzések esetén, valamint műtétet megelőzően és követően gyomorsav aspirációjának megelőzésére és stressz okozta fekélyképződés megelőzésére és kezelésére. A fentiekén kívül a neutrális (S)-omeprazol alkalmazható pszoriázis, valamint *Helicobacter* okozta fertőzések és az ezzel kapcsolatos betegségek kezelésében.

Bármilyen alkalmas beadási módot választhatunk ahhoz, hogy a találmány szerinti neutrális (S)-omeprazol hatásos dózisait a páciensnek beadjuk. Például orális, parenterális és hasonló formulációk alkalmazhatók. A beadási forma lehet kapszula, tabletta, diszperzió, szuszpenzió és hasonló.

A találmány szerint rendelkezésre bocsátunk hatóanyagként a találmány szerinti neutrális (S)-omeprazolt egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval, hígítóval vagy segédanyaggal és adott esetben más terápiás szerekkel társítva tartalmazó gyógyszerkészítményt. Más terápiás összetevőket tartalmazó készítmények különösen *Helicobacter* fertőzések kezelésénél fontosak. A találmány rendelkezésre bocsátja a találmány szerinti

neutrális (S)-omeprazol gyomorsavval összefüggésbe hozható kóros állapotok kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására való alkalmazását.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények körébe egyaránt beletartoznak az orális és parenterális beadásra szánt készítmények. A legelőnyösebb mód az orális alkalmazás. A készítményeket célszerűen egységdózis formákban állítjuk elő, és a tabletták, kapszulák és többszörös egységdózis tabletták részére a gyógyszerészetben általánosan ismert eljárásokkal készítjük el.

A legalkalmasabb beadási mód, valamint a találmány szerinti neutrális (S)-omeprazol terápiás dózisainak nagysága bármely esetben a kezelendő betegség természetétől és súlyosságától függ. A dózis és az alkalmazás gyakorisága változhat például a páciens korától, testtömegétől és egyéni reagálásától függően. Speciális megítélésre lehet szükség Zollinger-Ellison szindrómában szenvedő páciensek esetében, mivel ilyenkor általában nagyobb dózisokat kell adni, mint ahogy az átlagos betegeknel szükséges. Gyermekeknel és májbetegkeknel viszont az lehet előnyös, ha a dózisok némileg kisebbek az átlagosnál. Így bizonyos körülmények között szükséges lehet az alább megadott tartományokon kívül eső dózisok alkalmazása. A nagyobb vagy kisebb dózisok alkalmazása is a találmány oltalmi körébe tartozik.

Általában orális alkalmazás esetén a megfelelő napi dózisok a 10 mg és 80 mg közötti tartományba esnek, és beadhatók egyetlen adagban vagy egyenlően megosztott dózisokban. Az előnyös napi dózistartomány 20 és 60 mg között van, különösen előnyösen naponta összesen 20 és 40 mg közötti dózisok adhatók be.

A találmány szerinti neutrális (S)-omeprazol hatóanyagként egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálható az összetevőket hagyományos technikát alkalmazva megfelelő alaposzággal összekeverve, például a WO 96/01623 és EP 247 983 számú szabadalmi iratokban az orális formulációkra leírtak szerint, amely közleményeket teljes egészében hivatkozásként tekintünk.

A találmány szemléltetésére szolgálnak az itt következő példák, amelyek azonban semmiképp sem értelmezhetők a találmányt korlátozóknak. A találmány megvalósításának legjobb módját akkor választjuk, ha az (S)-omeprazol A formáját eredményező példák valamelyikében megadottak szerint járunk el.

1. példa:

8 g (S)-omeprazol-nátriumsót szobahőmérsékleten feloldunk 80 ml vízben. Hozzáadunk 80 ml metilén-dikloridot, és 4,8 ml 25 térfogat%-os, vizes ecetsavoldat beadagolása után a terméket a szerves fázisba extraháljuk. Az elegyet 5 percig keverjük,



majd a két fázist hagyjuk szétválni. A szerves fázist elválasztjuk, és áttöltjük egy gömb-lombikba. Csökkentett nyomáson annyi metilén-dikloridot desztillálunk ki a lombikból, hogy nagyon tömény, hozzávetőleg 1 g omeprazolra számítva 1 ml metilén-dikloridot tartalmazó oldat maradjon vissza. Hozzáadunk 40 ml izooktánt, és az oldószert ismét eldesztilláljuk, amíg majdnem száraz, amorf anyag keletkezik. További 20 ml izooktánt adunk hozzá, és a szuszpenziót szárazra pároljuk. A szilárd anyagot szárítószekrényben, 30 °C-on, éjszakán át csökkentett nyomáson szárítva 6,5 g szilárd, amorf, neutrális (S)-omeprazolt kapunk.

A 2-7. példák a neutrális (S)-omeprazol A formájának az 1. példában előállított amorf anyag átkristályosításával történő előállítását szemléltetjük.

2. példa:

0,5 g amorf neutrális (S)-omeprazolt oldunk 2 g etil-acetátban. Az oldatot éjszákára hűtőszekrénybe (-20 °C) helyezzük. Így spontán kristályok képződnek. A kapott kristálysuszpenziót oltókristályként használjuk a következő példák némelyikében.

3. példa:

2 g amorf neutrális (S)-omeprazolt oldunk 20 ml etil-acetátban szobahőmérsékleten. Az oldatot beoltjuk a 2. példában kapott kristályokkal, és éjszakán át kristályosodni hagyjuk. A kapott kristályokat kétszer 2 ml etil-acetáttal mossuk, és 20 °C-on, levegőn megszárítva 1,3 g neutrális (S)-omeprazol A formát kapunk.

4. példa:

0,5 g amorf neutrális (S)-omeprazolt oldunk 2 ml metilén-dikloridban, és 4 ml izooktánt adunk hozzá. Az oldatot beoltjuk neutrális (S)-omeprazol A formájának kis mennyiségével. 4 nap állás után kristályok keletkeznek. Az anyagot kiszűrjük, és 1 ml izooktánnal mossuk, majd szobahőmérsékleten megszárítjuk.

5. példa:

5,0 g amorf neutrális (S)-omeprazolt szobahőmérsékleten oldunk 40 ml etil-acetátban, és kevés (0,5 ml) vizet adunk hozzá. Az oldatot neutrális (S)-omeprazol A formájának kristályaival beoltjuk, és lehűtjük 0 °C-ra. Éjszakán át 0 °C-on tartjuk az oldatot. A kapott kristályokat kiszűrjük, háromszor 5 ml etil-acetáttal mossuk, és +40 °C-on, csökkentett nyomáson szárítva 3,4 g a neutrális (S)-omeprazol A formát kapunk.

6. példa:

3 g amorf neutrális (S)-omeprazolt szobahőmérsékleten oldunk 9 ml toluolban, és az oldathoz 20 ml etil-acetátot adunk. Az oldatot neutrális (S)-omeprazol A formájá-



val beoltjuk, és szobahőmérsékleten mintegy fél óra hosszat hagyjuk kristályosadni. További 9 ml etil-acetátot adunk hozzá, és az oldatot éjszakán át hagyjuk kristályosodni. Utána a szuszpenziót lehűtjük 0 °C-ra, és további 20 órát hagyjuk kristályosodni. A kristályokat kiszűrjük, kétszer 5 ml izooktánnal mossuk, és +40 °C-on, csökkentett nyomáson szárítva 2,0 g neutrális (S)-omeprazol A formát kapunk.

7. példa:

Neutrális (S)-omeprazol A formájának előállítása metilén-dikloridos extrakciós oldatból

20 g (S)-omeprazol-nátriumsót szobahőmérsékleten oldunk 200 ml vízben. Hozzáadunk 200 ml metilén-dikloridot. A kétfázisú elegyet keverjük, és beadagolunk 12,5 ml 25 térfogat%-os, vizes ecetsavoldatot. Az elegyet 15 percig kevertjük, és utána a fázisokat hagyjuk szétválni. A metilén-dikloridos oldatot áttöltjük egy gömblombikba, és annyi oldószert párologtatunk el, hogy 1 g omeprazolra számítva 4 ml metilén-diklorid maradjon vissza. Ebből az oldatból 18,9 g-ot, amely 3 g (S)-omeprazol tartalmaz, áttöltünk egy másik gömblombikba. 50 ml acetonitrilt adunk hozzá, és az oldatot neutrális (S)-omeprazol A formájával beoltjuk, és éjszakán át állni hagyjuk. A metilén-dikloridot eldesztilláljuk, amíg 22,5 ml oldószert marad vissza. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten kristályosodni hagyjuk. Hozzáadunk 15 ml etil-acetátot, és a kapott elegyet szűrjük. A kristályokat háromszor 3 ml etil-acetáttal mossuk, és +40 °C-on, csökkentett nyomáson szárítva 1,0 g neutrális (S)-omeprazol A formát kapunk.

8. példa:

Neutrális (S)-omeprazol A formájának előállítása (S)-omeprazol-oldatából való kristályosítással

Egy reakcióelegyet, amely toluolban oldva 1,9 g (S)-omeprazolt tartalmaz, 0,71 g/ml toluol töménységűre bepárolunk. Utána 16 ml etil-acetátot adunk az oldathoz. Az oldatot szobahőmérsékleten neutrális (S)-omeprazol A formájának 0,2 g-jával beoltjuk, és lehűtjük 0 °C-ra. Az oldatot éjszakán át 0 °C-on hagyjuk kristályosodni. A kapott kristályokat kiszűrjük, kétszer 4 ml etil-acetáttal mossuk, és 30 °C-on, csökkentett nyomáson szárítva 0,89 g neutrális (S)-omeprazol A formát kapunk.

9. példa:

Neutrális (S)-omeprazol A formájának előállítása átkristályosítással

5,0 g részben kristályos, A formájú (S)-omeprazolt 40 °C-on feloldunk 258 ml etil-acetátban. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és az etil-acetátot csökkentett nyomá-

son lassan elpárologtatjuk, amíg 43 ml etil-acetát marad vissza. A tömény oldatot szobahőmérsékleten beoltjuk neutrális (S)-omeprazol A formájával. A szuszpenziót 0 °C-ra hűtjük 5 óra hosszáig. Utána 6,7 ml etil-acetátot adunk hozzá, és a kapott szuszpenziót szűrjük. A kristályokat 20 ml etil-acetátban újból felfuszpendáljuk, és az oldószert kiszűrjük, és a kristályokat 25 °C-on, csökkentett nyomáson szárítva 2,9 g neutrális (S)-omeprazol A formát kapunk.

10. példa:

Neutrális (S)-omeprazol B formájának előállítása 80:20% térfogatarányú víz/aceton elegyből történő kristályosítással

2 g (S)-omeprazol-nátriumsót feloldunk 16 ml víz és 4 ml aceton elegyében. Lassan hozzáadunk az oldathoz 0,45 ml 25 térfogat%-os vizes ecetsavoldatot, amíg az oldat pH-ját 10-re állítjuk. A keletkezett szuszpenziót éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, és a kristályokat kiszűrjük, és háromszor 5 ml vízzel mossuk, és +40 °C-on, csökkentett nyomáson szárítva 0,9 g neutrális (S)-omeprazol B formát kapunk.

11. példa:

Neutrális (S)-omeprazol B formájának előállítása 90:10% térfogatarányú víz/aceton elegyből történő kristályosítással

5,2 g (S)-omeprazol-nátriumsót oldunk 46,9 ml vízben. Az oldathoz 5,2 ml acetont adunk. Erőteljes keverés közben lassan beadagolunk 3,2 ml 25 térfogat%-os, vizes ecetsavoldatot. Amikor az oldat pH-ja eléri a 10-es értéket, megindul a kristályosodás. A beadagolás végeztével az elegy pH-ja 7. 3 óra múlva a kristályokat kiszűrjük, és háromszor 5 ml vízzel mossuk. A kristályokat +40 °C-on, csökkentett nyomáson éjszakán át szárítva 4,4 g részben kristályos neutrális (S)-omeprazol B formát kapunk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (S)-Omeprazol neutrális formában, azzal jellemezve, hogy kristályos állapotban van.
2. Az 1. igénypont szerinti (S)-omeprazol, azzal jellemezve, hogy a

A forma		
Szög $^{\circ}2\theta$	d-érték $\frac{1}{d^2} (\text{\AA})^{-2}$	Relatív intenzitás
5,78	15,29	nagyon erős
9,50	9,30	gyenge
9,99	8,85	gyenge
11,54	7,66	gyenge
12,54	7,05	gyenge
16,27	5,44	erős
17,09	5,19	erős
18,18	4,88	gyenge
18,95	4,68	erős
20,90	4,25	közepes
21,57	4,12	közepes
22,29	3,99	közepes
23,17	3,84	gyenge
25,22	3,53	nagyon gyenge
25,90	3,44	gyenge
26,45	3,37	gyenge
27,70	3,22	nagyon gyenge
29,66	3,01	nagyon gyenge

röntgen-pordiffraktogrammal rendelkező A formában van.

3. Az 1. igénypont szerinti (S)-omeprazol, azzal jellemezve, hogy a

B forma		
Szög $^{\circ}2\theta$	d-érték $\frac{1}{d^2} (\text{\AA})^{-2}$	Relatív intenzitás
5,65	15,64	erős
9,57	9,23	közepes
13,75	6,44	közepes

B forma		
Szög $^{\circ}2\theta$	d-érték d^1 (Å)	Relatív intenzitás
15,75	5,62	közepes
16,47	5,38	közepes
19,36	4,58	gyenge
21,94	4,05	gyenge
24,69	3,60	gyenge
25,28	3,52	gyenge
27,33	3,26	gyenge
29,75	3,00	nagyon gyenge

röntgen-pordiffraktogrammal rendelkező B formában van.

4. Eljárás az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (S)-omeprazol előállítására, amely magában foglal egy neutrális (S)-omeprazol egy vagy több szerves oldószerrel és adott esetben vízzel készített oldatából való kristályosítást.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, amelyben a neutrális (S)-omeprazol oldata izolált (S)-omeprazol szerves oldószer(ek)ben való feloldásával készült.

6. A 4. igénypont szerinti eljárás, amelyben a szerves oldószer etil-acetát vagy acetonitril.

7. A 4. igénypont szerinti eljárás, amelyben a neutrális (S)-omeprazol oldata egy (S)-omeprazolt egy szerves oldószerben tartalmazó kémiai reakcióoldatból készült.

8. A 4. igénypont szerinti eljárás, amelyben a neutrális (S)-omeprazol oldata egy (S)-omeprazolt egy szerves oldószerben tartalmazó extrakciós fázisból készült.

9. A 7. vagy 8. igénypont szerinti eljárás, amelyben a szerves oldószer metilén-diklorid vagy toluol.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, amely magában foglalja még egy ellenoldószer, például etil-acetát vagy izooktán hozzáadását.

11. Eljárás az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (S)-omeprazol előállítására, amely magában foglal egy (S)-omeprazol egy alkalikus sójának vízzel és adott esetben egy vagy több szerves oldószerrel készített oldatából egy vízzeloldható savval való kicsapást.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás (S)-omeprazol előállítására, amelyben az (S)-omeprazol alkalikus sója víz és egy szerves oldószer elegyében van oldva.

15010

13. A 11. igénypont szerinti eljárás, amelyben a sav a végső oldatban 7 és 10 közötti pH-t eredményez.

14. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (S)-omeprazol gyógyászatban való alkalmazásra.

15. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (S)-omeprazolt tartalmaz egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval és adott esetben más terápiás alkotórészekkel társítva.

16. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (S)-omeprazol alkalmazása gyorsavval összefüggésbe hozható állapotok kezelésében való alkalmazásra szolgáló gyógyszer előállítására.

A meghatalmazott:



Ráthonyi Zoltán
szabadalmi ügyvéd
az S.B.G. és K. Szabadalmi Ügyvédi Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1000

+ 244 77



2. ábra

