



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58605 (13) C2  
(51) 7 C07D401/12, A61K31/4439МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ДИГІДРАТ ПАНТОПРАЗОЛУ МАГНІЮ ТА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ НА ЙОГО ОСНОВІ (ВАРІАНТИ)

1

2

(21) 2001021133  
(22) 12 08 1999  
(24) 15 08 2003  
(86) PCT/EP99/05928, 12 08 1999  
(31) 198 43 413 8  
(32) 18 08 1998  
(33) DE  
(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.  
(72) Коль Бернар, DE  
(73) БІК ГУЛДЕН ЛОМБЕРГ КЕМІШЕ ФАБРИК  
ГМБХ, DE  
(56) EP, A, 0 166 287, 02 01 1986  
WO, A, 91/19710, 26 12 1991  
WO, A, 97/41114, 06 11 1997  
EP, B, 0 589 981, 23 10 1996  
WO, A, 95/01977, 19 01 1995  
(57) 1 Дигідрат пантопразолу магнію  
2 Лікарський засіб, який відрізняється тим, що  
містить дигідрат пантопразолу магнію разом із  
загальноживними добавками  
3 Комбінований лікарський засіб, який відрізня-  
ється тим, що містить дигідрат пантопразолу маг-  
нію і напівгідрат пантопразолу натрію  
4 Комбінований лікарський засіб за п 3, який від-  
різняється тим, що містить дигідрат пантопразолу  
магнію і напівгідрат пантопразолу натрію у масо-  
вому співвідношенні (в перерахунку на пантопра-

зол) від 10% дигідрату пантопразолу магнію і 90%  
напівгідрату пантопразолу натрію до 90% дигідра-  
ту пантопразолу магнію і 10% напівгідрату панто-  
празолу натрію  
5 Комбінований лікарський засіб за п 3, який від-  
різняється тим, що містить дигідрат пантопразолу  
магнію і напівгідрат пантопразолу натрію у масо-  
вому співвідношенні (в перерахунку на пантопра-  
зол) від 25 % дигідрату пантопразолу магнію і 75%  
напівгідрату пантопразолу натрію до 75% дигідра-  
ту пантопразолу магнію і 25% напівгідрату панто-  
празолу натрію  
6 Комбінований лікарський засіб за п 3, який від-  
різняється тим, що містить дигідрат пантопразолу  
магнію і напівгідрат пантопразолу натрію у масо-  
вому співвідношенні (в перерахунку на пантопра-  
зол) від 40 % дигідрату пантопразолу магнію і 60%  
напівгідрату пантопразолу натрію до 60% дигідра-  
ту пантопразолу магнію і 40% напівгідрату панто-  
празолу натрію  
7 Комбінований лікарський засіб за п 3, який від-  
різняється тим, що містить дигідрат пантопразолу  
магнію і напівгідрат пантопразолу натрію у масо-  
вому співвідношенні (в перерахунку на пантопра-  
зол) 50% дигідрату пантопразолу магнію і 50%  
напівгідрату пантопразолу натрію

Цей винахід стосується нової форми солі дію-  
чої речовини пантопразолу. Нова форма солі мо-  
же застосовуватись в фармацевтичній промисло-  
вості для приготування лікарських засобів.

Піридин-2-ілметилсульфоніл-1Н-  
бензімідазолі, що описані, наприклад, в EP-A-  
0005129, EP-A-0166287, EP-A-0174726 і EP-A-  
0268956, завдяки їх здатності інгібувати  $H^+/K^+$ -  
АТФазу відіграють велику роль при лікуванні хво-  
роб, зумовлених підвищеною секрецією кислоти  
шлункового солу. Прикладами діючих сполук із цієї  
групи, які поступають в продаж, є 5-метокси-2-[(4-  
метокси-3,5-диметил-2-  
піридиніл)метилсульфоніл]-1Н-бензімідазол (INN  
омепразол), 5-дифторметокси-2-[(3,4-диметокси-2-  
піридиніл)метилсульфоніл]-1Н-бензімідазол (INN

пантопразол), 2-[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-  
2-піридиніл)метилсульфоніл]-1Н-бензімідазол  
(INN лансопразол) і 2-[4-(3-метоксипропокси)-3-  
метилпіридин-2-іл)метилсульфоніл]-1Н-  
бензімідазол (INN рабепразол).

Загальною властивістю вищевказаних піри-  
дин-2-ілметилсульфоніл-1Н-бензімідазолів є чут-  
ливість цих діючих речовин до кислот, які в кінце-  
вому рахунку необхідні для виявлення їх  
ефективності, що проявляється в їх вираженим  
тенденції розкладатись в нейтральному, і особли-  
во в кислому середовищі, з утворенням сильно  
забарвлених продуктів розкладу.

Раніш, не дивлячись на чутливість піридин-2-  
ілметилсульфоніл-1Н-бензімідазолів до кислот,  
здійснювались значні зусилля для того, щоб одер-

(13) C2

(11) 58605

(19) UA

жати стабільні і такі, що мають здатність зберігатись, форми для орального введення на основі піридин-2-ілметилсульфініл-1Н-бензімідазолів. На цей час можуть бути одержані такі стабільні і такі, що мають здатність зберігатись форми для орального введення (наприклад, таблетки або капсули). Але приготування таких форм для орального введення є досить не легким і, крім того, необхідно застосовувати певні застережні засоби під час їх упакування для того, щоб зазначенні для введення форми мали відповідну стабільність при їх зберіганні навіть в екстремальних умовах зберігання (наприклад, в тропіках при високій температурі і високій атмосферній вологості).

В WO 97/41114 описано конкретний процес приготування магнієвих солей піридин-2-ілметилсульфініл-1Н-бензімідазолів. Серед іншого, як приклад описано процес одержання магнієвої солі пантопразолу. Згідно з наведеними даними аналізу одержана сіль є пантопразол магнію у безводній формі.

При здійсненні винаходу випадково було встановлено, що дигідрат магнієвої солі пантопразолу має дуже високі характеристики стабільності, що робить його особливо придатним для використання в твердих формах або в формах для орального введення. Він відрізняється значною мірою покращеними характеристиками стабільності як по зрівнянню з самим пантопразолом, так і по зрівнянню з напівгідратом пантопразолу натрію (форма діючої речовини, яка існує у продажу з 1994 року, EP 0589981), а також в порівнянні з моногідратом пантопразолу натрію (проміжна форма, яка застосовується при одержанні в промисловості, EP 0533790).

Так, дигідрат пантопразолу магнію повністю зберігає стабільність протягом 4 днів при 90°C і при його зберіганні практично не проходить зміна кольору або розклад, в той час як напівгідрат пантопразолу натрію і моногідрат за цей період зберігання забарвлюється в коричнево-червоний колір з утворенням значної кількості продуктів розкладу.

Таким чином, винахід відноситься до дигідрату магнієвої солі пантопразолу (дигідрату пантопразолу магнію).

Дигідрат пантопразолу магнію може застосовуватись для лікування і запобігання всіх захворювань, для яких вважається, що їх можна лікувати або їх можна запобігти при застосуванні піридин-2-ілметилсульфініл-1Н-бензімідазолів. А саме дигідрат пантопразолу магнію можна застосовувати при лікуванні хвороб шлунка.

Враховуючи його характеристики розчинності, можна передбачити, що існують можливості застосування дигідрату пантопразолу магнію для приготування певних фармацевтичних препаратів. Таке застосування дигідрату пантопразолу магнію, серед іншого, особливо важливо у випадках, коли діюча речовина повинна вивільнятися і абсорбуватися протягом відносно довгого періоду часу (див., наприклад, EP-A-0841903). Шляхом поєднання магнієвої солі пантопразолу з натрієвою сіллю одержують розчин, який дозволяє досягнути пев-

них необхідних рівней діючої речовини в крові.

Дигідрат пантопразолу магнію одержують добре відомим способом шляхом взаємодії пантопразолу або добре розчинної солі пантопразолу (наприклад, пантопразол натрію) з магнієвою сіллю у воді або у сумішах води з полярними органічними розчинниками (наприклад, спиртами, переважно етанолом або ізопропанолом, або кетонами, наприклад, ацетоном або бутанолом).

Прийнятні магнієві солі, які можуть застосовуватись згідно цього способу, являють собою, наприклад, хлорид, бромід, фторид, йодид, формиат, ацетат, пропіонат, сульфонат, глюконат або карбонат магнію. Алкоксидами магнію (наприклад, метоксид, етоксид, (ізо)пропоксид, бутоксид, гексоксид або феноксид магнію) або гідроксид магнію також можуть бути піддані взаємодії з пантопразолом або пантопразолом натрію у водному середовищі.

Приклад

Дигідрат біс[5-Гдифторметокси-1-2-[ГЗ 4-диметокси-2-піридиніл(1-метил)сульфініл]-1 Н-бензімідазоліду магнію]

3,85кг (8,9моль) напівгідрату пантопразолу Na [напівгідрат[5-[дифторметокси]-2-[[3,4-диметокси-2-піридиніл]метил]сульфініл]-1Н-бензімідазоліду натрію] розчиняють при 20-25°C в 38,5л очищеної води в посудині з мішалкою. Додають при перемішуванні при 20-30°C протягом 3-4 годин розчин, який містить 1,0кг (4,90 моль) гексагідрату дихлориду магнію в 8л очищеної води. Після перемішування протягом ще 18 годин тверду речовину, яка осіла, центрифугують, промивають 23л очищеної води, перемішують при 20-30°C протягом 1-2 годин в 35л очищеної води, знову центрифугують і знову промивають 30-50л очищеної води. Твердий продукт висушують при 50°C у вакуумі (30-50мбар) до того часу поки вміст води не досягне <4,8%. Потім продукт подрібнюють.

Вказану у заголовку сполуку одержують у вигляді порошку від білого до бежевого кольору, і застосовують безпосередньо для подальшої фармацевтичної обробки.

Вихід 3,40кг (90% від теоретичного), вміст води 4,5-4,6%, Т пл 194-196°C, розклад

CHN-аналіз	C	H	N	S
Теоретично				
розраховано	46,58	3,91	10,19	7,77
Знайдено	46,33	3,89	10,04	7,83

В альтернативному варіанті вказана у заголовку сполука може бути одержана з використанням сумішшю органічних розчинників з водою. Для цього напівгідрат пантопразолу Na розчиняють в органічному розчиннику при 50 -60°C. Додають по краплям 0,5 молярного еквівалента магнієвої солі (наприклад, гексагідрату хлориду магнію), розчинного у воді, і розчину дають час охолодитись при перемішуванні. Випавшу в осад тверду речовину відфільтровують, промивають відповідним органічним розчинником і висушують у вакуумі при 50°C до постійної маси. Одержують вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвного порошку. Приклади різних розчинників наведені нижче в таблиці 1.

Таблиця 1

Напів-гідрат пантопра-золу Na	Органічний розчинник	вода	Вихід вказаної у заголовку сполуки	T пл, °C	Вміст води в%
50г	Ізопропанол 300мл	300мл	45,5г	196-197	4,4-4,5
50г	Ізопропанол 300мл	120мл	45,9г	196-197	4,3
50г	Етанол 300мл	300мл	45,8г	197-198	4,6
50г	Етанол 300мл	300мл	45,6г	195-196	4,6-4,7

Ще в одному випадку вказана в заголовку сполука може бути одержана шляхом взаємодії пантопразолу з основною сіллю магнію, такою як метилат магнію, наприклад, згідно із таким процесом 90г пантопразолу розчиняють в 700мл 2-пропанолу при 60-70°C. Додають 13,4г (0,5моль) твердого метилату магнію, розчину дають час

охолодитись при перемішуванні і фільтрують. Після додання 36мл води кристалічну тверду речовину, яка утворилась відфільтровують, промивають водою і висушують у вакуумі при 50°C до постійної маси. Одержують вказану у заголовку сполуку з T пл 194-196°C (вміст води 4,8%) у вигляді твердої речовини бежевого кольору.