



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43343 (13) C2

(51) 7 C07D401/12, A61K31/44,
A61K31/4184

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) МАГНІЄВА СІЛЬ ОМЕПРАЗОЛУ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

(21) 96010059

(22) 08 07 1994

(24) 17 12 2001

(31) 9302396-8

(32) 09 07 1993

(33) SE

(86) PCT/SE94/00680, 08 07 1994

(46) 17 12 2001, Бюл № 11, 2001 р

(72) Ларс Оке Кельстрьом, SE, Моніка Аннеліе
Нюрген, SE

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(56) EP, 0124495, 1984

(57) 1 Магнієвая сіль омепразола, **отличающаяся** тем, что имеет степень кристалличности более 70%, определенную порошковой рентгенографией

2 Магнієвая сіль омепразола по п 1, **отличающаяся** тем, что имеет степень кристалличности более 75%

3 Магнієвая сіль омепразола по п 1, **отличающаяся** тем, что средний диаметр массы частиц, определенный методом лазерной дифракции, составляет менее 30 мкм, и предпочтительно менее 20 мкм

4 Магнієвая сіль омепразола по п 1, **отличающаяся** тем, что имеет плотность, которая лежит в интервале от 1,33 г/см³ до 1,35 г/см³, определенную порошковым пикнометром

5 Магнієвая сіль омепразола по п 1, **отличающаяся** тем, что имеет гигроскопичность, при которой после хранения в течение одного месяца при относительной влажности атмосферы менее 94% увеличение веса составляет менее 2%, как определено гравиметрически

6 Магнієвая сіль омепразола по п 1, **отличающаяся** тем, что содержание воды составляет от 5% вес до 10% вес, как определено методом титрования Карла Фишера

7 Магнієвая сіль омепразола по п 1, содержащая менее 0,1% вес растворителя, как определено методом газовой хроматографии

8 Магнієвая сіль омепразола по п 1, **отличающаяся** тем, что содержит менее 0,05% вес растворителя, как определено методом газовой хроматографии

9 Способ получения магнієвой соли омепразола по любому из пп 1-8, **отличающийся** тем, что осуществляют следующие последовательные стадии

a) обрабатывают омепразол или его соли алко-
лятом магния в растворе,

b) отделяют неорганические соли от реакционной
смеси,

c) проводят кристаллизацию магнієвой соли
омепразола,

d) выделяют полученную кристаллическую маг-
нієвую соль омепразола, и необязательно

e) очищают и сушат кристаллическую магнієвую
соль омепразола с использованием общеизвест-
ных методов

10 Способ по п 9, **отличающийся** тем, что алко-
голятом магния является метилат магния

11 Способ по п 9, **отличающийся** тем, что рас-
творителем является метанол

12 Способ по п 9, **отличающийся** тем, что кри-
сталлизацию проводят добавлением воды

13 Способ по п 9, **отличающийся** тем, что выде-
ление магнієвой соли омепразола выполняют при
помощи центрифугирования кристаллов

14 Способ по п 9, **отличающийся** тем, что выде-
ление магнієвой соли омепразола выпол-
няют посредством кристаллизации с последующей
фильтрацией кристаллов

15 Способ по п 9, **отличающийся** тем, что очист-
ку кристаллов магнієвой соли омепразола выпол-
няют посредством промывки кристаллов раство-
ром полярных растворителей

16 Способ по п 9, **отличающийся** тем, что кри-
сталлы магнієвой соли омепразола сушат пред-
почтительно при пониженном давлении

17 Способ по п 9, **отличающийся** тем, что сушку
кристаллов магнієвой соли омепразола выпол-
няют посредством выпаривания оставшегося рас-
творителя при нагревании

18 Магнієвая сіль омепразола по п 1, **отли-
чающаяся** тем, что представляет собой продукт,
полученный способом по любому из пп 9-17

19 Фармацевтическая композиция, **отличаю-
щаяся** тем, что в качестве активного ингредиента со-
держит магнієвую соль омепразола по любому из
пп 1-8

20 Фармацевтическая композиция по п 19, **отли-
чающаяся** тем, что ее используют для орального
введения

21 Фармацевтическая композиция по п 19, **от-
личающаяся** тем, что представляет собой таб-
летки

22 Магниева соль омепразола по любому из пп 1-8, отличающаяся тем, что ее используют в терапии

23 Магниева соль омепразола по любому из пп 1-8, отличающаяся тем, что ее используют для ингибирования секреции желудком кислоты у животных и человека

24 Магниева соль омепразола по любому из пп 1-8, отличающаяся тем, что ее используют в качестве агента с защитной активностью в отношении слизистой оболочки желудка млекопитающих и человека

25 Магниева соль омепразола по любому из пп 1-8, отличающаяся тем, что ее используют для лечения заболеваний, связанных с секрецией желудком кислоты у млекопитающих и человека

26 Магниева соль омепразола по любому из пп 1-8, отличающаяся тем, что ее используют для

получения лекарственного средства для ингибирования секреции желудком кислоты

27 Магниева соль омепразола по любому из пп 1-8, отличающаяся тем, что ее используют для получения лекарственного средства для защитной активности слизистой оболочки желудка

28 Магниева соль омепразола по любому из пп 1-8, отличающаяся тем, что ее используют для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с секрецией кислоты в желудке

29 Способ лечения заболеваний, связанных с секрецией желудком кислоты у млекопитающих и человека, отличающийся тем, что пациенту, которому это необходимо, вводят терапевтически эффективную дозу магниево соли омепразола по любому из пп 1-8

Данное изобретение относится к новому способу получения омепразола, к новой физической форме магниево соли омепразола, и в частности, магниево соли как к продукту нового способа, применению новой формы магниево соли омепразола для изготовления фармацевтических композиций, применению новой формы магниево соли омепразола в медицине

Соединение, известное под родовым названием омепразол (omeprazole), впервые описано в Европейском патенте № 0005129

Омепразол полезен для ингибирования секреции кислоты в желудке и обладает защитной активностью по отношению к слизистой оболочке желудка млекопитающих и человека. В более широком смысле, омепразол может применяться для профилактики и лечения расстройств, связанных с секрецией кислоты в желудке, и заболеваний желудочно-кишечного тракта воспалительного характера у млекопитающих и человека, в том числе гастрита, язвы желудка и язвы двенадцатиперстной кишки

Термин "омепразол" в данном описании используется для обозначения нейтральной формы соединения, в которой нет солеобразующего катиона

Некоторые соли омепразола описываются в Европейском патенте 0124495. В указанном патенте подчеркивается важность стабильности фармацевтических препаратов при хранении и приводятся требования к стабильности препаратов. В этом патенте описываются соли, обладающие прекрасными свойствами, в том числе имеющими отношение к стабильности при хранении, примеры 5 и 6 раскрывают синтез магниево соли омепразола.

Выделение и очистка описанных солей омепразола в масштабе промышленного производства представляет собой одну из главных проблем, так как кристаллы магниево соли омепразола являются очень непрочными, что делает процессы промышленного получения с применением этих кристаллов менее удобными. Проведение этого процесса без стадии кристаллизации магниево соли омепразола приводит в конечном

итоге к получению продукта, который менее пригоден для применения в производстве фармацевтических препаратов

Для того, чтобы использовать магниево соль омепразола в масштабе промышленного производства фармацевтических композиций, предназначенных, главным образом, для орального введения, таких как таблетки, необходимо, чтобы указанная магниево соль омепразола обладала сочетанием свойств, которые сделают осуществимым получение магниево соли омепразола в промышленном масштабе. Одним из аспектов данного изобретения является разработка способа промышленного получения магниево соли омепразола. Другим аспектом данного изобретения является разработка новой формы магниево соли омепразола, которая может использоваться в процессе полномасштабного промышленного получения фармацевтических композиций, таких как таблетки.

Сочетание физических свойств нового продукта - магниево соли омепразола данного изобретения, к которым относятся степень кристалличности, диаметр частицы, плотность, гигроскопичность, содержание воды и других растворителей, дают возможность получать магниево соль омепразола в форме, которая обладает нужными свойствами.

Магниево соль омепразола новой формы может вводиться в другие композиции для орального введения и в композиции для других типов введения, таких как ректальное введение.

Примерами этих композиций являются таблетки, пеллеты, гранулы, капсулы, суспензии и суппозитории.

Описание изобретения

Предлагается новая форма магниево соли омепразола, обладающая необходимым сочетанием физических свойств. Это делает осуществимым полномасштабное производство магниево соли омепразола, а также полномасштабное производство фармацевтических композиций на ее основе.

Новый способ получения магниевой соли омепазола позволяет избежать указанных выше проблем, возникающих в процессе производства, и восстанавливать и создавать магниевую соль омепазола в традиционном оборудовании для химических процессов

Было установлено, что для получения такого продукта большое значение имеют следующие свойства

а) Кристаллическая форма со степенью кристалличности не менее 70%, предпочтительно более 75%, что определяется порошковой рентгенографией. Необходимо, чтобы продукт обладал следующими свойствами

б) Размер частиц, измеренный как средний диаметр массы (СДМ) менее 20 мкм, что определяется методом лазерной дифракции

с) Плотность в области от 1,33 г/см³ до 1,35 г/см³, что определяется порошковым пикнометром,

д) Гигроскопичность, при которой увеличение веса после хранения в течение одного месяца при относительной влажности атмосферы не более 94% составляет не более 2%

е) Содержание воды в интервале от 5% до 10% вес, что определяется методом титрования Карла Фишера

ф) Содержание метанола менее 0,1%, предпочтительно менее 0,05% вес, что определяется методом газовой хроматографии, если в качестве растворителя используется метанол

Другим аспектом данного изобретения является способ получения новой формы магниевой соли омепазола. Далее этот способ описывается более подробно

Изобретение также относится ко всем аспектам, приведенным в разделе Техническая область изобретения

Способ получения новой формы магниевой соли омепазола отличается следующими последовательными стадиями

а) обработка омепазола или его соли алкоголем магния в растворе,

б) отделение неорганических солей от реакционной смеси,

с) кристаллизация магниевой соли омепазола,

д) выделение полученной магниевой соли омепазола, и необязательно

е) очистка и сушка кристаллической магниевой соли омепазола с использованием общеизвестных методов

Способ получения нового продукта может быть описан следующим образом

Низший спирт, такой как метанол, этанол, н-пропанол или изо-пропанол, предпочтительно метанол, в растворе полярных растворителей обрабатывают взвешенным количеством магния при температуре в интервале от 0°C до температуры кипения. Предпочтительно температура должна составлять от 10°C до 30°C. После добавления магния к раствору температура на второй стадии может быть повышена до значения в интервале от 0°C до температуры кипения, предпочтительно до 20-50°C. После окончания реакции температуру понижают до 0-40°C, предпочтительно до 10-25°C. После этого омепазол или соль омепазола до-

бавляют в раствор и после окончания реакции смесь охлаждают до температуры в интервале от -10°C до +20°C, предпочтительно до значения в интервале от -5°C до +5°C. Затем растворитель упаривают до объема, составляющего 40-60% от первоначального объема, в результате чего неорганические соли выпадают в виде осадка. Осадок отделяют от реакционного раствора, например, центрифугированием или фильтрацией, и раствор нагревают до температуры в интервале от 5°C до 30°C, после чего в раствор помещают затравку кристаллов магниевой соли омепазола. Для начала кристаллизации добавляют количество воды, которое приблизительно равно объему раствора. Раствор охлаждают до температуры в интервале от -10 до +20°C, предпочтительно 0-10°C для полной кристаллизации. Далее кристаллы отделяют от маточной жидкости, например, центрифугированием или фильтрацией, и промывают полярными растворителями, предпочтительно водным раствором низших спиртов, таким как водный метанол. Наконец, полученные кристаллы сушат, предпочтительно под вакуумом и с нагреванием.

Способ получения новой формы магниевой соли омепазола отличается от ранее известных способов тем, что продукт выделяют после стадии контролируемой кристаллизации в водном спирте, предпочтительно метаноле, сначала отделением неорганических солей от маточной жидкости. Степень кристалличности продукта, полученного на этой стадии, неожиданно является более высокой, и продукт обладает более высокой степенью чистоты и является более стабильным к разложению, которое происходит вследствие поглощения влаги. Стадия сушки может быть проведена без спекания. Новый способ может проводиться в оборудовании для общеизвестных химических процессов, и приводит к получению продукта с более высоким выходом, чем в ранее известных процессах.

Для более подробного описания способа получения магниевой соли омепазола далее приводится пример 1. На рисунках 1 и 2 образец А получают согласно этому примеру.

Пример 1

В реактор помещают 2026 литров метанола, включают мешалку и доводят температуру реакционной массы до 20°C. В реактор добавляют 3,90 кг магния и сразу же после этого - 1,0 литр CH₂Cl₂. Реактор нагревают до температуры 40°C и выдерживают при этой температуре в течение 60 минут. После этого его охлаждают до 15°C и добавляют 99,9 кг омепазола. Реактор выдерживают при этой температуре в течение 60 минут, а затем охлаждают до температуры 0°C. Температуру поддерживают на этом уровне в течение 30 минут перед упариванием под вакуумом 1000 л метанола и затем неорганическую соль отделяют от жидкости сначала центрифугированием, а затем фильтрацией. Жидкость нагревают до 10°C и вносят затравку кристаллов магниевой соли омепазола, после чего магниевую соль омепазола высаживают посредством добавления 900 л воды. Далее смесь охлаждают до 5°C. После завершения кристаллизации кристаллы магниевой соли омепазола центрифугируют и промывают смесью 50 л метанола и 150 л воды. Полученную магниевую

соль омепразола сушат под вакуумом, в результате получают 92,5 кг кристаллического продукта, что соответствует 81,4% выходу

Новая форма магниевой соли омепразола, полученная в соответствии с примером 1, обладает следующими свойствами

а) Кристаллическая форма со степенью кристалличности 76%, как определено порошковой рентгенографией

б) Размер частиц, измеренный как средний диаметр частиц массы (СДМ), составляет 19 мкм, как определено методом лазерной дифракции

с) Плотность равна 1,342 г/см³, как определено порошковым пикнометром

д) Гигроскопичность обуславливает повышение веса на 1,62% вес после хранения в течение одного месяца при относительной влажности атмосферы 94%, как определено гравиметрически

е) Содержание воды составляет 7,6% вес, как определено титрованием по методу Карпа Фриша

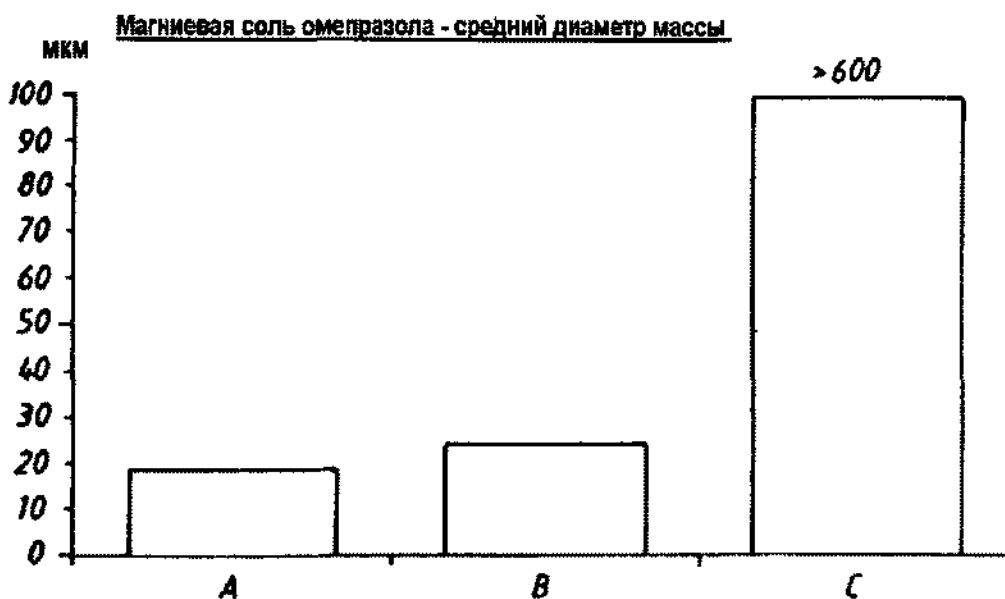
ф) Содержание метанола составляет 0,006% вес, как определено методом газовой хроматографии

На диаграммах 1 и 2 представлено сравнение свойств двух различных образцов новой фор-

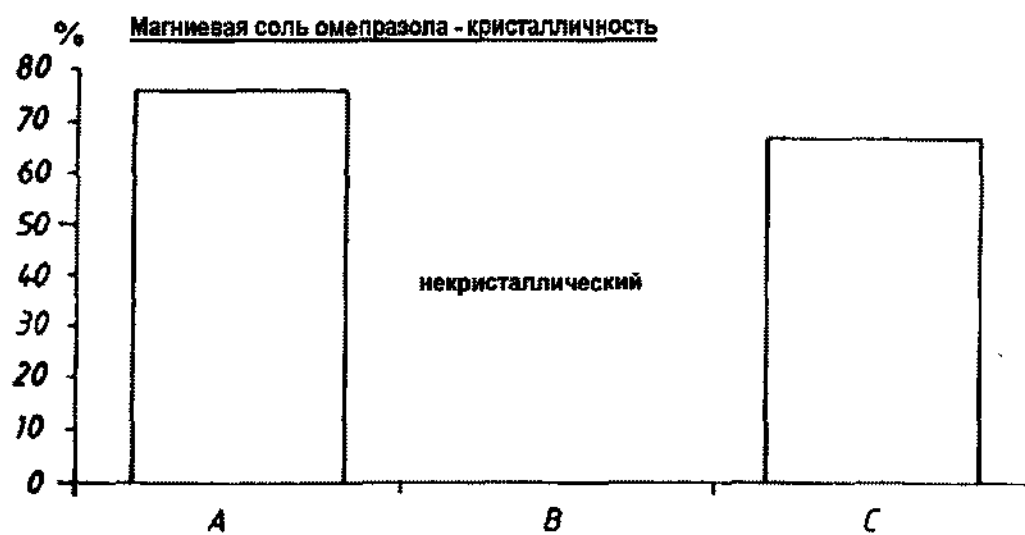
мы магниевой соли омепразола данного изобретения, полученных в лабораторных условиях ранее известными способами, и магниевой соли омепразола, полученную способом данного изобретения. На этих диаграммах образец А представляет собой новую форму данного изобретения, полученную на оборудовании, которое применяется при полномасштабном промышленном производстве. Образец В представляет собой продукт синтеза посредством обработки омепразола метилатом магния $Mg(OCH_3)_2$. Образец С представляет собой продукт, полученный в результате обработки натриевой соли омепразола хлоридом магния $MgCl_2$

На рисунке 1 представлена диаграмма 1, которая показывает, что размер частиц образца А, представленный как средний диаметр массы, составляет 19 мкм и меньше размера частиц продуктов способа В (который равен 25 мкм) и способа С (который превосходит 600 мкм)

На рисунке 2 представлена диаграмма 2, где показано, что степень кристалличности частиц образца А составляет 76% и превосходит степень кристалличности продукта образца В, которая равна 0%, и степень кристалличности образца С, которая равна 67%



Фиг. 1



Фиг. 2

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
