



УКРАЇНА

(19) UA (11) 71594 (13) C2

(51) 7 C07D401/12,A61K31/44

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) КАЛІЙНА СІЛЬ (S)-ОМЕПРАЗОЛУ, СПОСІБ ЇЇ ОТРИМАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ ПОРУШЕНЬ**

1	2
(21) 2001074906	3,40 Слабка
(22) 18.01.2000	3,27 Сильна
(24) 15.12.2004	3,20 Посередня
(86) PCT/SE00/00087, 18.01.2000	3,15 Посередня
(31) 9900274-3	3,10 Слабка
(32) 28.01.1999	3,03 Слабка
(33) SE	2,98 Посередня
(46) 15.12.2004, Бюл. №12, 2004р.	2,87 Посередня
(72) Нільссон Матс, SE	2,85 Посередня
(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE	2,38 Посередня
(56) WO, 94/27988, А, 1994	2,30 Слабка.
WO, 98/54171, А, 1998	
(57) 1. Форма В калійної солі (S)-омепразолу, яка відрізняється тим, що є гідратом у кристалічній формі та рентгенодифрактограма порошку по суті має нижченаведені d-проміжки:	2. Форма В калійної солі (S)-омепразолу за п.1, яка відрізняється тим, що її використовують у виробництві фармацевтичної композиції для внутрішньовенного призначення.
d-проміжок (А)	3. Спосіб отримання форми В калійної солі (S)-омепразолу за п.1, який включає етап перетворення (S)-омепразолу у відповідну калійну сіль у толуолі або дихлорметані обробкою джерелом калію, як-то гідроксид калію або метилат калію, а потім виділення утвореної солі.
9,6	4. Спосіб за п.3, який включає додатковий етап окиснення 5-метокси-2-[[4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл)метил]сульфініл]-1Н-бензімідазолу з використанням окисника та хірального комплексу титану, як варіант, у присутності основи у такому органічному розчиннику, як толуол або дихлорметан, з отриманням (S)-омепразолу.
8,0	5. Фармацевтична композиція, що містить форму В калійної солі (S)-омепразолу за п.1 у суміші з фармацевтично прийнятним ексципієнтом.
7,9	6. Фармацевтична композиція за п.5, яка містить форму В калійної солі (S)-омепразолу за п. 1 у суміші з фармацевтично прийнятним ексципієнтом і яка придатна для використання як фармацевтична композиція для внутрішньовенного призначення.
7,5	7. Спосіб лікування шлунково-кишкових порушень, який включає призначення терапевтично ефективної кількості форми В калійної солі (S)-омепразолу за п. 1 пацієнту, що страждає від шлунково-кишкових порушень.
7,3	
7,2	
5,9	
5,6	
5,2	
5,1	
4,88	
4,83	
4,71	
4,67	
4,55	
4,49	
4,39	
4,15	
4,10	
3,95	
3,74	
3,67	
3,58	
3,55	
3,47	

(13) C2

(11) 71594

(19) UA

Винахід стосується нової форми 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл)метил]сульфініл]-1Н-бензімідазолу, що відомий під загальною назвою омепразол. Конкретніше, він стосується нової кристалічної форми калійної солі (S)-енантіомеру 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл)метил]сульфініл]-1Н-бензімідазолу. Винахід стосується також способу виготовлення такої форми калійної солі (S)-омепразолу та фармацевтичних композицій, що її містять.

Сполуку 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл)метил]сульфініл]-1Н-бензімідазол, що має загальну назву омепразол, та її терапевтично прийнятні солі, описано у EP5129. Конкретні лужні солі омепразолу описано у EP124495. Омепразол є інгібітором протонного насосу, тобто є ефективним при інгібуванні секреції шлункової кислоти, і корисний як антивиразковий засіб. В ширшому плані, омепразол можна використовувати для попередження та лікування пов'язаних зі шлунковою кислотою захворювань у ссавців, особливо людини.

Омепразол є сульфоксидною хіралною сполукою, де стереогенічним центром є атом сульфуру. Отже, омепразол є рацемічною сумішшю двох одиничних енантіомерів, (R)- та (S)-енантіомерів омепразолу, які позначено як омепразол (R)- та (S)-омепразол. Абсолютні конфігурації енантіомерів омепразолу визначено рентгенографічним дослідженням N-алкілованого похідного (+)-енантіомеру у несольовій формі. Виявлено, що (+)-енантіомер у несольовій формі та (-)-енантіомер у несольовій формі мають конфігурації R та S, відповідно. Умови виміру оптичної ротації для кожного з цих енантіомерів описано у WO94/27988.

Деякі солі одиничних енантіомерів омепразолу та їх виготовлення описано у WO94/27988. Ці сполуки мають поліпшені фармакокінетичні та метаболічні властивості, які дають поліпшений терапевтичний профіль, як-то нижчий ступінь внутрішньоіндивідуальних варіацій.

У WO96/02535 розкрито спосіб виготовлення одиничних енантіомерів омепразолу та структурно споріднених сполук, а також їх солей. У WO96/01623 розкрито дозовані фармацевтичні форми, що містять, наприклад, магнієві солі (R)- та (S)-омепразолу.

У WO98/54171 розкрито спосіб виготовлення тригідрату магнієвої солі (S)-омепразолу, де калійну сіль (S)-омепразолу використовують як інтермедіат. Калійна сіль (S)-омепразолу, згідно з рівнем техніки, кристалізується як метанольний сольват.

Деякі солі (S)-омепразолу, як-то калійна сіль, є взагалі придатними сполуками для внутрішньовенного призначення, що обумовлено притаманними їм властивостями, як-то висока стабільність та висока розчинність у воді. Метанольні сольвати, однак, непридатні для внутрішньовенного призначення, що обумовлено супутнім застосуванням метанолу, яке може бути згубним для пацієнта. Тому для калійної солі (S)-омепразолу необхідна відсутність метанолу.

Нова форма калійної солі (S)-омепразолу згідно з винаходом позначена далі як форма В калійної солі (S)-омепразолу. Відому з рівня техніки форму калійної солі (S)-омепразолу описано у WO98/54171 і позначено далі як форму А калійної солі (S)-омепразолу.

Фіг.1 представляє порошкову рентгенодифрактограму виготовленої згідно з винаходом калійної солі (S)-омепразолу, тобто форми В.

Фіг.2 представляє порошкову рентгенодифрактограму виготовленої згідно з прикладом 2 у WO98/54171 калійної солі (S)-омепразолу, тобто форми А.

Несподівано виявлено, що калійна сіль (S)-омепразолу існує як ряд структурно відмінних форм. Згідно з винаходом запропоновано по суті чисту форму В калійної солі (S)-омепразолу.

Форма В калійної солі (S)-омепразолу є переважною формою, оскільки раніше відома форма А є метанольним сольватом. Форма В калійної солі (S)-омепразолу є особливо придатною для внутрішньовенного призначення. Форма В калійної солі (S)-омепразолу крім того характеризується як кристалічна, переважно як високо кристалічна.

Форма В калійної солі (S)-омепразолу, що отримана згідно з винаходом, по суті позбавлена інших форм калійних солей (S)-омепразолу, як-то відповідних описаній у рівні техніки формі А. Форма В калійної солі (S)-омепразолу, що отримана згідно з винаходом, по суті позбавлена від калійних солей (R)-омепразолу.

Форму В калійної солі (S)-омепразолу омепразолу характеризують положенням та інтенсивністю піків на рентгенодифрактограмі порошку, але її можна також характеризувати звичайною ІЧ-спектроскопією FT-IR. Ці характеристики не виявляють будь-яких інших форм калійної солі (S)-омепразолу та відповідно, форму В калійної солі (S)-омепразолу легко відрізнити від будь-яких інших описаних у рівні техніки форм калійних солей (S)-омепразолу. Вираз "будь-яка форма" означає безводні сполуки, гідрати, сольвати, аморфні форми, та поліморфи. Такі приклади будь-яких форм калійної солі (S)-омепразолу включають без обмеження безводні сполуки моногідрати дигідрати, півтора гідрати, три гідрати, такі алкоголяти як метаноліати та етаноліати, аморфні форми та поліморфи.

Форму В калійної солі (S)-омепразолу можна також характеризувати й елементарною коміркою.

Згідно з ще одним аспектом винаходу запропоновано спосіб виготовлення форми В калійної солі (S)-омепразолу, який включає етап перетворення (S)-омепразолу у відповідну калійну сіль у толуолі чи дихлорметані обробкою джерелом калію, як-то гідроксидом калію або метилатом калію, а потім виділення утвореної солі.

Сирий використаний у способі (S)-омепразол можна, наприклад, виготовити окисненням 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл)метил]сульфініл]-1Н-бензімідазолу у (S)-омепразол, з використанням окиснику та хіралного комплексу титану, як варіант, у присутності основи, у такому органічному розчиннику, як толуол

або дихлорметан, як описано у рівні техніки, дивись WO98/54171.

Форму В калійної солі (S)-омепразолу, виготовлену згідно з винаходом, аналізують характеризують та диференціюють від раніше відомої форми А рентгенодифракцією від порошку, добре відомим способом. Іншим придатним способом аналізу, характеристики та диференціювання форми В калійної солі (S)-омепразолу від відповідної форми А є звичайна FT-IR.

Кількість води у формі В калійної солі (S)-омепразолу визначають термогравіметричним аналізом (TGA), добре відомим способом.

Форма В калійної солі (S)-омепразолу є ефективною як інгібітор секреції шлункової кислоти, та корисна як антивіразковий засіб. В ширшому плані, її можна використовувати для лікування станів, що стосуються шлункової кислоти, у ссавців, особливо людини, включаючи, наприклад, стравохідний рефлюкс, гастрит, дуоденіт, виразку шлунка та виразку дванадцятипалої кишки. Крім того, її можна використовувати для лікування інших шлунково-кишкових порушень, при яких потрібен інгібуючий вплив на шлункову кислоту, наприклад, пацієнтів, яких лікують нестероїдними антизапальними ліками, пацієнтів з невиразковою диспепсією, пацієнтів з симптомами захворювання шлунково-стравохідним рефлюксом, та пацієнтів з гастриномою. Форму В калійної солі (S)-омепразолу можна використовувати також для пацієнтів у випадках інтенсивного догляду, для пацієнтів з гострою верхньою шлунково-кишковою кровотечею, до операції та після неї для попередження аспірації шлункової кислоти та для лікування стресового укривання виразками. Форму В калійної солі (S)-омепразолу можна крім того, використовувати при лікуванні псоріазу, а також при лікуванні інфекції *Helicobacter* та споріднених з нею хвороб. Сполуку, згідно з винаходом, крім того, можна використовувати для лікування запальних станів ссавців, включаючи людину.

Будь-який придатний шлях прийому можна застосовувати для введення ефективної дози форми В калійної солі (S)-омепразолу згідно з винаходом. Наприклад, можна застосовувати пероральні та парентеральні композиції, а подібно можна застосовувати дозовані форми, включаючи капсули, таблетки, дисперсії, суспензії тощо. Внаслідок високої розчинності у воді форма В калійної солі (S)-омепразолу особливо придатна для парентеральних композицій, як-то внутрішньовенних.

Згідно з винаходом далі запропоновано фармацевтичну композицію, що містить як активний інгредієнт форму В калійної солі (S)-омепразолу у поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм, розріджувачем або ексципієнтом та, як варіант, іншими терапевтичними інгредієнтами. Композиції, що містять інші терапевтичні інгредієнти, особливо цінні при лікуванні інфекції *Helicobacter*. Згідно з винаходом запропоновано також використання форми В калійної солі (S)-омепразолу у виробництві лікувального засобу для використання при лікуванні стану, що стосується шлункової кислоти, та спосіб лікування стану, що стосується шлунко-

вої кислоти, спосіб включає призначення страждаючій від вказаного стану особі терапевтично ефективної кількості форми В калійної солі (S)-омепразолу.

Композиції згідно з винаходом включають придатні для перорального та парентерального призначення. Композиції зручно представляти одиничними дозованими формами та виготовляти будь-якими відомими в рівні фармацевтичної техніки способами.

На практиці застосування винаходу найпридатніший шлях прийому, а також величина терапевтичної дози форми В калійної солі (S)-омепразолу у будь-якому випадку залежатиме від природи та суворості лікуємої хвороби. Доза та частота й прийому можуть також змінюватися залежно від віку, маси тіла та чутливості конкретного пацієнта. Особливі вимоги можуть стосуватися пацієнтів з синдромом Золінгера-Еллісона, яким необхідні вищі дози, ніж середніми пацієнтам. Діти та пацієнти з захворюванням печінки, а також пацієнти з довготривалим лікуванням взагалі матимуть користь від доз, що дещо нижче середніх. Отже, при деяких станах можливо необхідно використовувати дози за межами нижченаведених рамок. Такі вищі та нижчі дози включено до рамок винаходу.

Взагалі, придатна пероральна дозована форма може містити як загальну добову дозу у 5-120мг, при застосуванні як одиничної дози або однаковими розділеними дозами. Переважними межами дози є 5-100мг, краще 5-80мг.

Сполуку згідно з винаходом як активний компонент можна комбінувати в однорідній суміші з фармацевтичним носієм згідно зі звичайними способами, як-то для пероральних композицій, що розкрито у WO96/01623 та EP247983, зміст яких надано як посилання.

Комбінаційна терапія, що включає форму В калійної солі (S)-омепразолу та інші активні інгредієнти в окремих дозованих формах, або в одній фіксованій дозованій формі, можна використовувати також. Приклади таких активних інгредієнтів включають антибактеріальні сполуки, нестероїдні антизапальні засоби, нейтралізуючі кислоту засоби, альгірати та прокінетичні засоби.

Нижченаведені приклади виготовлення сполуки згідно з винаходом, тобто форми В калійної солі (S)-омепразолу, ілюструють, але без обмеження вищезазначені або наведені у формулі рамки винаходу.

#### Приклади

Форма В калійної солі (S)-омепразолу

Розчин 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл]метил]сульфініл]-1Н-бензімідазолу (67ммоль) у толуолі (4мл/г 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл]метил]сульфініл]-1Н-бензімідазолу) змішували з водою (0,9ммоль) та D-(-)-діетилтарtrateм (14ммоль) при 50°C Після перемішування протягом 20 хвилин, додавали ізопропоксид титану (IV) (6,5ммоль) та розчин перемішували приблизно 50 хвилин. Реакційну суміш тримали при температурі приблизно 35°C та додавали N,N-дизопропілетиламін (10ммоль). Далі

домішували до розчину гідропероксид кумолу (74ммоль), підтримуючи температуру приблизно 35°C.

Через 3 години реакційну суміш розбавляли толуолом (2мл/г 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл)метил]сульфініл]-1Н-бензімідазолу) та додавали як кашку у толуолі метоксид калію (26ммоль) (8мл/г КОМе). Отримані кристали відфільтровували та сушили (36°C, вакуум) протягом ночі. Вихід 0,72г (1,9ммоль, 7% відносно КОМе).

Вміст розчинників, що визначений способом Фішера та GC (газовою хроматографією), відповідно (масова частка в %).

Вода 3,4

Метанол 0,01

Термогравіметрія

Приблизно 2% (масова частка) води знаходиться у кристалічній решітці (тобто приблизно 0,5H<sub>2</sub>O / на молекулу форми В калійної солі (S)-омепразолу).

Рентгенодифракція

Рентгенодифрактограма порошку продукту, що виміряна в межах 1-40° у 2θ з випромінюванням CuK<sub>α</sub>, показала нижченаведені характеристичні піки:

d-проміжок (Å)	Інтенсивність
9,6	дуже сильна
8,0	сильна
7,9	сильна
7,5	слабка
7,3	слабка
7,2	дуже сильна
5,9	сильна
5,6	сильна
5,2	сильна
5,1	дуже сильна
4,88	слабка
4,83	слабка
4,71	слабка
4,67	слабка
4,55	посередня
4,49	сильна
4,39	сильна
4,15	слабка
4,10	слабка
3,95	слабка

3,74	дуже сильна
3,67	посередня
3,58	сильна
3,55	посередня
3,47	сильна
3,40	слабка
3,27	сильна
3,20	посередня
3,15	посередня
3,10	слабка
3,03	слабка
2,98	посередня
2,87	посередня
2,85	посередня
2,38	посередня
2,30	слабка

Крім того рентгенодифрактограма містить кілька слабких піків, що пропущені для ясності.

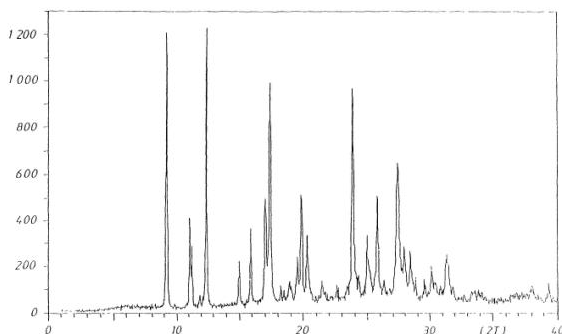
Піки, що ідентифіковані розрахованими за формулою Брега d-проміжками та інтенсивністю, виявлені з рентгенодифрактограми форми В калійної солі (S)-омепразолу. Відносна інтенсивність є менш відтворюваною, і замість числових величин використовують наступні позначення:

Відносна інтенсивність, %	Позначення
25-100	vs (дуже сильна)
10-25	s (сильна)
3-10	m (посередня)
1-3	w (слабка)

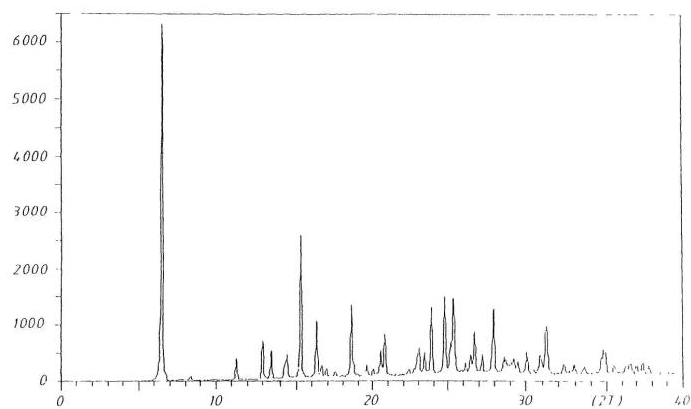
Деякі додаткові слабкі та дуже слабкі піки на дифрактограмах не включено в таблицю 1.

Піки, що ототожнено з розрахованими за формулою Брега d-параметрами, та інтенсивності узяті з дифрактограм форми А та форми В омепразолу, та представлено в таблиці 1, в якій також надано параметри форм А та В омепразолу. Відносні інтенсивності менш надійні і замість числових значень використано такі позначення:

Відносна інтенсивність (%)	Позначення
25-100	vs (дуже висока)
10-25	s (висока)
3-10	m (середня)
1-3	w (слабка)



ФІГ.1



ФІГ.2