

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **019543**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2014.04.30

(51) Int. Cl. **C07D 401/12** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(21) Номер заявки
201001870

(22) Дата подачи заявки
2009.06.23

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА РАБЕПРАЗОЛА НАТРИЯ, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ, СПОСОБЫ ЕЕ ПРИМЕНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЕЕ

(31) P-200800161

(32) 2008.06.23

(33) SI

(43) 2011.08.30

(86) PCT/EP2009/057846

(87) WO 2010/006904 2010.01.21

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**КРКА, ТОВАРНА ЗДРАВИЛ, Д.Д.,
НОВО МЕСТО (SI)**

(72) Изобретатель:
**Котар-Йордан Берга, Врецер Франц,
Задник Ерней, Уршка Турк, Ковациц
Борут (SI)**

(74) Представитель:
**Кузнецова Ю.В., Пантелеев А.С.,
Ильмер Е.Г. (RU)**

(56) EP-A-0268956
JP-A-2001039975
EP-A-1452533
WO-A-03082858
WO-A-2007091276
EP-A-1674463

CAIRA M.R.: "CRYSTALLINE
POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS".
1 January, 1998 (1998-01-01), TOPICS IN CURRENT
CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, PAGE(S),
163-208, XP001156954, the whole document
EP-A-0446961
US-B1-6296875
WO-A-2007070164
EP-A-0342522
WO-A-2005092297
EP-A-1681056

(57) Изобретение относится к кристаллической форме рабепразола натрия, способу ее получения и способам ее применения, а также к фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму рабепразола натрия по изобретению.

B1

019543

**019543
B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к кристаллической форме рабепразола натрия и способу ее получения. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей рабепразол натрия.

Предшествующий уровень техники

Рабепразол используют для лечения состояний, при которых желудок продуцирует слишком много кислоты, включая язвы, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) и синдром Золлингера-Эллисона. Рабепразол используют в комбинации с другими лекарственными средствами для уничтожения *Н. pylori*, бактерий, вызывающих язвы. Рабепразол входит в класс лекарственных средств под названием "ингибиторы протонного насоса". Он действует путем уменьшения количества кислоты, секретлируемой париетальными клетками желудка.

Рабепразол и его натриевая соль были впервые описаны в EP 268956. Кристаллические формы рабепразола натрия описаны в JP 2001039975, WO 03/082858, EP 1452533, EP 1674463, WO 2007/091276 и IP 135066.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 представляет собой порошковую рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы F рабепразола натрия, полученного согласно примеру 1.

Фиг. 2 представляет собой изображения частиц кристаллической формы F рабепразола натрия, полученного согласно примеру 1.

Фиг. 3 представляет собой хроматограмму ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии) рабепразола натрия, полученного согласно примеру 1.

Фиг. 4 представляет собой хроматограмму ВЭЖХ ядер таблеток рабепразола натрия, полученных согласно примеру 10.

Порошковые рентгеновские дифрактограммы, изображения частиц и хроматограммы ВЭЖХ получали, как описано в указанных примерах.

Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новой кристаллической форме рабепразола натрия, которая подходит для получения фармацевтических лекарственных форм.

В частности, настоящее изобретение относится к кристаллической форме рабепразола натрия, обозначаемой форма F. Данная форма может либо обладать более 90, 95, 99, 99,5 или 99,9% полиморфной чистотой, либо содержать другие полиморфные формы или аморфную форму.

Кристаллическая форма F рабепразола натрия, полученная согласно настоящему изобретению, характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками примерно при 3,9, 5,6, 7,7, 11,6, 14,2±0,2° угла 2θ. Кристаллическая форма F рабепразола натрия может дополнительно характеризоваться пиками порошковой рентгеновской дифрактограммы примерно при 3,9, 5,6, 7,7, 11,6, 14,2, 19,5, 24,6±0,2° угла 2θ. Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы F рабепразола натрия показана на фиг. 1.

Порошковые рентгеновские дифрактограммы могут быть получены, в частности, как описано в примерах.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предложен способ получения кристаллической формы F.

Способ получения кристаллической формы F рабепразола натрия включает следующие стадии:

а) приготовление раствора рабепразола натрия в нитрильном растворителе менее чем с 10% молярным избытком, в частности менее 5% молярным избытком, более предпочтительно 1-5% молярным избытком, наиболее предпочтительно 2-4% молярным избытком катионов натрия относительно рабепразола;

б) кристаллизация рабепразола натрия из указанного раствора путем добавления антирастворителя;

в) выделение полученного осадка.

Предпочтительно нитрильный растворитель для получения кристаллической формы F рабепразола натрия представляет собой ацетонитрил. Антирастворитель предпочтительно представляет собой эфир, более предпочтительно метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ) или диизопропиловый эфир. Также является предпочтительным использование нитрильного растворителя и антирастворителя в соотношении от 5:1 до 1:5, в частности от 2:1 до 1:3, более предпочтительно от 1:1 до 1:2. В частности, концентрация рабепразола натрия в начале кристаллизации составляет менее 0,3 г/мл, в частности от 0,01 до 0,3 г/мл, более предпочтительно менее 0,2 г/мл, наиболее предпочтительно от 0,05 до 0,15 г/мл.

Стадию б) можно осуществлять путем медленного добавления антирастворителя к раствору рабепразола натрия в нитрильном растворителе, или наоборот, предпочтительно при температуре от 0 до 50°C, в частности от 10 до 30°C, более предпочтительно от 15 до 25°C, наиболее предпочтительно от 20 до 25°C. Раствор можно выдерживать при указанной температуре или можно охлаждать до температуры, равной от 0 до 15°C, более предпочтительно от 5 до 15°C, наиболее предпочтительно от 8 до 12°C, для начала кристаллизации.

Рабепразол, используемый согласно настоящему изобретению, может быть получен в соответствии с уже известными способами, такими как способы, описанные в EP 268956, WO 2004/063188, WO 2006/024890, WO 2006/117802, EP 1818331, WO 2008/017020, IP 135066, IP 127347, WO 01/68594, EP 1575935 или WO 01/79194. Он также может быть дополнительно перекристаллизован и/или очищен до степени чистоты, равной более 99, 99,5 или 99,9%. В случае, если чистота кристаллической формы F рабепразола натрия, полученной согласно настоящему изобретению, не является удовлетворительной, она может быть перекристаллизована до степени чистоты, равной более 99, 99,5 или 99,9%.

Средний размер частиц кристаллической формы F рабепразола натрия, полученной согласно настоящему изобретению, может находиться в диапазоне от 0,1 до 600 мкм. Средний размер частиц может быть определен, в частности, как описано в примерах. В случае, если необходимы более мелкие частицы, полученную кристаллическую форму рабепразола натрия можно просеять, раздробить или тонко измельчить возможно совместно с другими наполнителями. В случае агломератов можно использовать обработку ультразвуком.

Кристаллическую форму F рабепразола натрия можно использовать для получения других кристаллических или аморфных форм рабепразола или рабепразола натрия, таких как кристаллическая форма Z (EP 1452533, IP 135066), П (JP 200139975), X и Y (WO 03/082858) или аморфная форма, которые можно дополнительно использовать для получения фармацевтической композиции.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, полученной из кристаллической формы F рабепразола натрия в качестве активного компонента в смеси с одним или несколькими носителями или вспомогательным веществом (веществами), традиционно используемыми в фармацевтической промышленности.

В частности, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму F рабепразола натрия в комбинации по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом.

Содержание воды в кристаллической форме F рабепразола натрия, используемой в получении фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению, предпочтительно составляет менее 8%, более предпочтительно менее 6% и наиболее предпочтительно менее 4%.

Кристаллическая форма F рабепразола натрия может быть изготовлена в твердых лекарственных формах, таких как таблетки, пилюли, капсулы, определяемые как содержащее лекарственное средство ядро, на которое нанесена по меньшей мере одна пленочная оболочка, нерастворимая в средах с pH ниже 4,5.

Содержащее лекарственное средство ядро может быть изготовлено способами существующего уровня техники, такими как прямое прессование, грануляция, таблетирование.

Согласно одному из воплощений настоящего изобретения ядро, содержащее рабепразол натрия, получают путем прямого прессования порошкообразной смеси рабепразола натрия и по меньшей мере одного дополнительного компонента, выбранного из стабилизаторов, разбавителей, связующих веществ, разрыхлителей, веществ, способствующих скольжению, и смазывающих веществ, при этом стабилизаторы, используемые в соотношении с лекарственным средством от 1:5 до 5:1, могут быть выбраны из водонерастворимых щелочных реакционных соединений с pH насыщенного раствора указанного щелочного реакционного соединения в очищенной воде, равным по меньшей мере 8,0, предпочтительно 8,5 и наиболее предпочтительно 9,0, таких как щелочные или щелочно-земельные оксиды, гидроксиды, карбонаты, фосфаты или смешанные неорганические соли, или водорастворимых щелочных реакционных соединений, таких как щелочные гидроксиды, карбонаты, двух- и трехосновные фосфаты (например, динатрия гидрофосфат, тринатрийфосфат) и органические основания, такие как меглюмин, триэтаноламин и т.п.

Разбавители могут быть выбраны из сахарозы, лактозы, маннита, декстрозы, сорбита, трегалозы, крахмала и его производных, микрокристаллической целлюлозы. Разбавители предпочтительно используют в диапазоне от 10 до 60% (мас.%), более предпочтительно в диапазоне от 15 до 50%. Для прямого прессования предпочтительным является маннит.

Связующие вещества могут быть выбраны из водорастворимых полимеров, таких как растворимые эфиры целлюлозы, например гидроксипропилметилцеллюлоза (обладающая вязкостью 2% раствора в воде при 20°C менее 20 сП (определенной согласно способу USP), предпочтительно менее 15 сП и наиболее предпочтительно менее 10 сП), гидроксипропилцеллюлоза, содержащая не менее 52% и не более 81% гидроксипропоксигрупп (-OCH₂CHONCH₃), гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, повидон, коповидон, поливиниловый спирт, и/или водонерастворимых полимеров, таких как крахмал и его производные, и микрокристаллическая целлюлоза. Связующие вещества предпочтительно используют до 10% (мас.%), более предпочтительно от 1 до 8% (мас.%) и наиболее предпочтительно от 2 до 6% (мас.%).

Разрыхлители могут быть выбраны из кросповидона, карбоксиметилцеллюлозы натрия, карбоксиметилцеллюлозы кальция, натрия крахмала гликолята, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, содержащей не менее 5 и не более 16% гидроксипропоксигрупп (-OCH₂CHONCH₃), полакрилина калия. Предпочтительной является гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения.

Вещества, способствующие скольжению, могут быть выбраны из коллоидного диоксида кремния (Аэросил), талька, трисиликата магния, силиката магния, фосфата кальция, порошкообразной целлюлозы и оксида магния.

Смазывающие вещества могут быть выбраны из стеаратов металлов, таких как стеарат магния, кальция, цинка или алюминия, натрия крахмала фумарата, гидрогенизированных растительных масел и стеариновой кислоты.

Согласно другому воплощению настоящего изобретения ядро, содержащее рабепразол натрия, может быть получено посредством грануляции, в настоящем описании способ грануляции может быть осуществлен в присутствии растворителя, например способы влажной грануляции в псевдооживленном слое или грануляторах с большим усилием сдвига, в которых органические растворители или их смеси могут быть использованы в качестве жидкости для грануляции, или в отсутствие растворителя, например способы сухой грануляции, такие как вальцевание или комкование, либо используют способы грануляции из расплава. Гранулят изготавливают путем трансформации порошкообразной смеси рабепразола натрия согласно настоящему изобретению, стабилизатора и по меньшей мере одного дополнительного компонента, выбранного из разбавителей, связующих веществ, разрыхлителей, веществ, способствующих скольжению, смазывающих веществ или поверхностно-активных веществ, которые могут быть такими же, как используют в случае прямого прессования, за исключением связующих веществ, когда помимо связующих веществ, таких как водорастворимые полимеры, например растворимые эфиры целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза (обладающая вязкостью 2% раствора в воде при 20°C менее 20 сП (определенной согласно способу USP), предпочтительно менее 15 сП и наиболее предпочтительно менее 10 сП), гидроксипропилцеллюлоза, содержащая не менее 52 и не более 81% гидроксипропоксигрупп (-ОСН₂СНОНСН₃), гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, повидон, коповидон, поливиниловый спирт и/или водонерастворимые полимеры, такие как крахмал и его производные, и микрокристаллическая целлюлоза, в гранулы включают также связующие вещества с температурой плавления ниже 75°C, предпочтительно ниже 55°C и наиболее предпочтительно от 35 до 45°C, такие как полочсамеры, полиэтиленгликоли с температурой плавления ниже 10,000, неполные глицериды, эфиры сахаров и т.п. вышеуказанными способами существующего уровня техники, такими как сухая, влажная грануляция или грануляция из расплава. Поверхностно-активные вещества могут быть выбраны из анионных поверхностно-активных веществ, таких как лаурилсульфат натрия, и/или неионных поверхностно-активных веществ, таких как полисорбаты, эфиры сахаров, полочсамеры и т.п. Полученный гранулят смешивают с внегранулярными наполнителями, выбранными из стабилизаторов, разбавителей, разрыхлителей, веществ, способствующих скольжению, и смазывающих веществ, и прессуют с получением ядер таблеток. Примерами стабилизаторов являются водонерастворимые щелочные реакционные соединения с рН насыщенного раствора указанного щелочного реакционного вещества в очищенной воде, равным по меньшей мере 8,0, предпочтительно 8,5 и наиболее предпочтительно 9,0, или водорастворимые щелочные реакционные соединения. Примерами щелочных реакционных соединений являются щелочные или щелочно-земельные оксиды, гидроксиды, карбонаты, фосфаты, смешанные неорганические соли, такие как магния гидроксид карбонат, гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид натрия или калия, щелочные карбонаты, щелочные двух- или трехосновные фосфаты, такие как динатрия гидрофосфат или тринатрийфосфат, или сложные вещества, такие как Al₂O₃·6MgO·CO₂·12H₂O или схожие соединения, органические основания, такие как меглюмин, триэтанолламин, диэтанолламин, тригидроксиметиламинометан, соли слабых органических кислот, такие как цитрат калия или натрия, карбонат натрия. Примерами разрыхлителей являются кросповидон, карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбоксиметилцеллюлоза кальция, натрия крахмала гликолят, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, содержащая не менее 5,0 и не более 16,0% гидроксипропоксигрупп (-ОСН₂СНОНСН₃). Вещества, способствующие скольжению, и смазывающие вещества могут быть выбраны из коллоидного диоксида кремния (Аэросил), стеаратов металлов, таких как стеарат магния, кальция, цинка или алюминия, натрия крахмала фумарата, гидрогенизированных растительных масел и стеариновой кислоты.

Согласно определенному воплощению настоящего изобретения содержащее лекарственное средство ядро может быть в форме пилюль, полученных способами существующего уровня техники, такими как прямое гранулирование путем экструзии и сферонизации, гранулирование в роторных установках или грануляторах с большим усилием сдвига, или гранулирование путем наслоения на неактивные основы, такие как нейтральные пилюли, изготовленные из сахарозы и кукурузного крахмала или микрокристаллической целлюлозы, порошкообразного или суспензионного покрытия, содержащего рабепразол натрия, смешанный со стабилизатором и по меньшей мере одним дополнительным наполнителем, выбранным из связующих веществ, разбавителей, поверхностно-активных веществ, препятствующих прилипанию агентов и/или других подходящих компонентов. Вода или смешивающиеся с водой растворители, такие как этанол, метанол, ацетон или их смеси, могут быть использованы в качестве растворителей для нанесения покрытия.

На содержащее лекарственное средство ядро необязательно может быть нанесено разделяющее покрытие толщиной по меньшей мере 5 мкм, предпочтительно по меньшей мере 10 мкм, состоящее из по-

лимера, образующего пленку с низкой проницаемостью для водяного пара, такого как этилцеллюлоза, поливиниловый спирт и т.п., и возможно по меньшей мере одного наполнителя, выбранного из стабилизаторов, водорастворимых добавок, таких как маннит, лактоза, полиэтиленгликоль и/или препятствующих прилипанию агентов. Согласно определенному воплощению настоящего изобретения на содержащее лекарственное средство ядро необязательно могут быть нанесены водорастворимые покрытия на основе водорастворимых полимеров, выбранных из эфиров целлюлозы, таких как виды с низкой вязкостью гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы. Указанное покрытие необязательно может содержать дополнительные компоненты, такие как стабилизаторы, препятствующие прилипанию агенты, пластификаторы, пигменты и красители.

На содержащее лекарственное средство ядро, возможно покрытое разделяющим слоем, дополнительно наносят покрытие, нерастворимое в кислотах предпочтительно в кислых растворах с рН ниже 4,5. Нерастворимое в кислотах покрытие изготавливают из полимеров, нерастворимых в кислотах, таких как фталат гипромеллозы, фталат поливинилацетата, сополимеры метакриловой кислоты, ацетатфталат целлюлозы, ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, и возможно других наполнителей, выбранных из пластификаторов, препятствующих прилипанию агентов, модификаторов рН. рН дисперсии для нанесения на содержащее лекарственное средство ядра покрытия, нерастворимого в кислотах (покрытия, устойчивого к желудочному соку), необязательно может быть доведен до рН, равного 4-5,8, путем частичной нейтрализации полимеров модификаторами рН, такими как щелочные гидроксиды или аммиак. Толщина нерастворимого в кислотах покрытия находится в диапазоне 10-150 мкм, предпочтительно 40-130 мкм и наиболее предпочтительно 50-120 мкм.

На полученную твердую лекарственную форму, на которую нанесено нерастворимое в кислотах покрытие, необязательно может быть дополнительно нанесено внешнее покрытие, растворимое в воде и разбавленных кислотах, улучшающее механическую устойчивость, внешний вид и/или уменьшающее проницаемость для газов, таких как водяной пар или кислород, нерастворимого в кислотах покрытия.

Влажность и содержание влаги представляет собой крайне важный контролируемый параметр для получения стабильного конечного твердого дозированного состава. Следовательно, содержание влаги в твердой лекарственной форме должно быть ограничено до менее 2 мас.%, определенных методом Карла Фишера в фармакопее. Кроме того, первичный упаковочный материал соответственно должен защищать состав от влажности окружающей среды. Таким образом, таблетки, содержащие рабепразол натрия, могут быть упакованы в герметичные контейнеры, такие как контейнеры из ПНД (полиэтилена низкого давления), с крышкой, такой как крышка из ПП (полипропилена), и с влагопоглотителем или без него, блистеры из алюминиевой фольги или блистеры Аklar®, или любую другую подходящую упаковку, непроницаемую для водяного пара. Кроме того, инертные газы, такие как азот, аргон или гелий, могут быть использованы для обеспечения инертной атмосферы в окружающей среде в герметичной упаковке.

Настоящее изобретение проиллюстрировано на основе следующих примеров.

Примеры

Порошковые рентгеновские дифрактограммы получали с помощью порошкового дифрактометра Philips PW3040/60 X'Pert, детектора X'celerator при $\text{CuK}\alpha$ -излучении, 1,54178 Å, $3 < 2\theta < 30^\circ$.

Изображения частиц получали на микроскопе Olympus BX 50, оснащенной камерой Olympus DP70. Образец получали в виде суспензии в парафиновом масле.

Средний размер частиц рабепразола натрия определяли путем лазерной дифракции с использованием устройства для лазерной дифракции Malvern Mastersizer 2000 с силиконовой жидкостью F10 в качестве разбавляющей среды.

Удельную площадь поверхности MgO (оксида магния) измеряли с помощью системы сорбции газа Tristar 3000 на основе поглощения азота с использованием 6-точечного метода Брунауэра, Эммета и Тейлора (БЭТ) с предварительным дегазированием образца при комнатной температуре.

Средний размер частиц MgO определяли путем лазерной дифракции с использованием устройства для лазерной дифракции Malvern Mastersizer 2000, оснащенного питателем сухого порошка Scirocco. Анализ осуществляли путем диспергирования взвешенного количества MgO в потоке воздуха.

Хроматограмму ВЭЖХ рабепразола натрия получали на хроматографе HP 1100 с диодно-матричным детектором (DAD - diode array detector). Хроматографическое разделение осуществляли с использованием аналитической колонки LUNA PFP 150×4,6 мм, 5 мкм. Используемые условия хроматографирования были следующими: концентрация образца, равная 0,4 мг/мл, детектирование при 285 нм, поток 0,6 мл/мин, вводимый объем 5 мкл. Градиентное элюирование с применением подвижной фазы А (0,01 М ацетат аммония рН 7,5, с 25% раствором аммония) и подвижной фазы В (CH_3CN) использовали по графику (0 мин 7% В, 17 мин 50% В, 22 мин 50% В, 28 мин 7% В), время хроматографирования 35 мин.

Раствор для анализа ВЭЖХ рабепразола натрия готовили путем растворения 20 мг рабепразола натрия в 50 мл смеси 0,05 М NaOH (вод.):ацетонитрил, 70:30 (об.%).

Хроматограмму ВЭЖХ ядер таблеток рабепразола натрия получали на хроматографе HP 1100 с диодно-матричным детектором (DAD). Хроматографическое разделение осуществляли с использованием аналитической колонки Eclipse Plus C18 150×4,6 мм, 1,8 мкм. Используемые условия хроматографирования были следующими: концентрация образца, равная 0,4 мг/мл, детектирование при 285 нм, поток 0,6 мл/мин, вводимый объем 5 мкл. Градиентное элюирование с применением подвижной фазы А (0,01 М ацетат аммония рН 7,5, с 25% раствором аммония) и подвижной фазы В (CH₃CN) использовали по графику (0 мин 7% В, 17 мин 50% В, 22 мин 50% В, 28 мин 7% В), время хроматографирования 35 мин.

Раствор для анализа ВЭЖХ ядер таблеток готовили путем растворения взвешенного количества порошка ядер таблеток, соответствующего 20 мг рабепразола натрия, в 50 мл смеси 0,05 М NaOH (вод.):ацетонитрил, 70:30 (об.%).

I. Синтез.

Пример 1. Форма F рабепразола натрия.

20 г рабепразола натрия в аморфной форме растворяли в 100 мл ацетонитрила с добавлением 0,2 мл 30% водного гидроксида натрия при 20-25°C. Раствор постепенно по каплям добавляли к 200 мл диизопропилового эфира при 20-25°C. Маслянистый раствор выдерживали при той же температуре для начала кристаллизации и выдерживали в течение 16 ч. Продукт фильтровали, промывали ацетонитрилом и снова суспендировали в 50 мл ацетонитрила в течение 1 ч. Фильтрованный продукт сушили под вакуумом при 40°C с получением 13,0 г кристаллической формы F.

Пример 2. Форма F рабепразола натрия.

20 г рабепразола натрия в аморфной форме растворяли в 100 мл ацетонитрила с добавлением 0,2 мл 30% водного гидроксида натрия при 20-25°C. Раствор постепенно по каплям добавляли к 200 мл трет-бутилметилового эфира при 20-25°C. Маслянистый раствор охлаждали до 10°C для начала кристаллизации и выдерживали в течение 20 ч при 20-25°C. Продукт фильтровали, промывали ацетонитрилом и сушили под вакуумом при 40°C с получением 13,7 г кристаллической формы F.

Пример 3. Получение формы Z рабепразола натрия из кристаллической формы F.

30 г (0,0786 моль) рабепразола натрия в кристаллической форме F суспендировали в смеси 120 мл толуола и 1,35 г (0,0275 моль) метоксида натрия в 5 мл метанола при 35-30°C. Коллоидный раствор нагревали до температуры флегмы, при которой отгоняли метанол, также включая толуол (вместе около 20 мл). Кристаллизация происходила при температуре кипения и суспензию постепенно охлаждали до 20-25°C и выдерживали при данной температуре в течение еще 2 ч. Продукт фильтровали, промывали толуолом и сушили под вакуумом при 50°C с получением 28,8 г кристаллической формы Z.

Пример 4. Получение аморфной формы рабепразола натрия из кристаллической формы F.

12 г (31,4 ммоль) рабепразола натрия растворяли в 25 мл метанола, на который предварительно действовали 0,61 г (11,0 ммоль) метоксида натрия при комнатной температуре. Все нерастворенные частицы отфильтровывали с получением прозрачного раствора. Указанный раствор концентрировали с получением маслянистого остатка, добавляли 20 мл метилхлорида и выпаривали досуха. Полученный продукт снова сушили под вакуумом при 60°C с получением 12,3 г (с содержанием воды 4%, KF).

1 г полученного таким образом рабепразола натрия суспендировали в 10 мл эфира (диэтилового эфира, или трет-бутилметилового эфира, или диизопропилового эфира) или алканов (гептана или гексана), выдерживали в течение двух дней при 20-25°C. Продукт фильтровали и сушили под вакуумом при 50°C с получением стабильной аморфной формы:

0,96 г (диэтиловый эфир),
0,68 г (трет-бутилметиловый эфир),
0,77 г (диизопропиловый эфир),
0,96 г (гептан),
0,93 г (гексан).

Пример 5. Синтез и кристаллизация формы F рабепразола натрия.

137,20 г (0,400 моль) сульфида рабепразола растворяли в 360 мл 2,2,2-трифторэтанола и охлаждали примерно до -20°C. Затем добавляли 34,3 мл пероксида водорода 35% с последующим постепенным добавлением раствора 200 мг метилтриоксорения (VII) в 40 мл 2,2,2-трифторэтанола в качестве катализатора реакции. Катализатор добавляли порциями. Смесь перемешивали до 0°C и завершение реакции определяли при внутреннем контроле соответствия (анализ ВЭЖХ для сульфида не более 5%).

По завершении реакции добавляли 5% водный раствор тиосульфата натрия при 10-15°C и рН раствора доводили до 11 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия. Отгоняли 2,2,2-трифторэтанол. К концентрированному остатку медленно добавляли 600 мл смеси ацетонитрил/вода (1:3, об.%) примерно при 15°C и добавляли активированный уголь, в результате чего происходило обесцвечивание раствора. Суспензию фильтровали через перлит Randalite.

Рабепразол выделяли путем осаждения 50% уксусной кислотой. рН доводили примерно до 8,5 при около 15°C для осуществления кристаллизации рабепразола, затем охлаждали до 0°C. Кристаллизованный продукт собирали путем фильтрации, промывали или мацерировали ацетонитрилом. Продукт суши-

ли в сушильном устройстве ниже 45°C, выход 120 г.

120 г рабепразола суспендировали в 600 мл ацетонитрила при комнатной температуре. Натриевую соль получали с помощью 26,8 г 50% водного раствора гидроксида натрия и путем нагревания до 50°C с получением раствора. Использовали фильтрацию с удалением всех нерастворенных частиц. Рабепразол натрия осаждали 600 мл диизопропилового эфира, который медленно добавляли к раствору при 20±3°C. Кристаллизацию осуществляли в течение 10 ч при 20±3°C, затем постепенно охлаждали до 0°C и оставляли примерно на 5 ч. Кристаллизованный продукт собирали путем фильтрации и промывали диизопропиловым эфиром. Продукт сушили в сушильном устройстве ниже 45°C. Выход составляет 122 г формы F рабепразола натрия.

II. Фармацевтические составы.

Рабепразол натрия, используемый в следующих примерах, может находиться в кристаллической форме, такой как форма F согласно настоящему изобретению, или кристаллической форме II, X, Y, Z, или аморфной форме, уже известной из предшествующего уровня техники.

Пример 6. Прямое прессование.

Рабепразол натрия, маннит (Parteck M200), оксид магния, гидроксипропилцеллюлозу (НРС Klucel EF), гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НРС LH-11) и стеарат магния просеивали и смешивали. Смесь обрабатывали таблетировочной машиной и таким образом получали таблетки без оболочки следующей композиции, масса каждой таблетки 150 мг.

Композиция.

Компонент	мг/ядро таблетки
Рабепразол натрия	20,00
Маннит	52,00
Оксид магния	45,00
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	15,00
Гидроксипропилцеллюлоза	15,00
Стеарат магния	3,00

Пример 7. Прямое прессование.

Рабепразол натрия, маннит (Parteck M200), оксид магния, гидроксипропилцеллюлозу (НРС Klucel EF), гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НРС LH-11) и стеарат магния просеивали и смешивали. Смесь обрабатывали таблетировочной машиной и таким образом получали таблетки без оболочки следующей композиции, масса каждой таблетки 150 мг.

Композиция.

Компонент	мг/ядро таблетки
Рабепразол натрия	20,00
Маннит	37,00
Оксид магния	60,00
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	19,50
Гидроксипропилцеллюлоза	10,50
Стеарат магния	3,00

Пример 8. Прямое прессование.

Рабепразол натрия, маннит (Parteck M200), оксид магния, гидроксипропилцеллюлозу (НРС Klucel EF), гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НРС LH-11) и стеарат магния просеивали и смешивали. Смесь обрабатывали таблетировочной машиной и таким образом получали таблетки без оболочки следующей композиции, масса каждой таблетки 150 мг.

Композиция.

Компонент	мг/ядро таблетки
Рабепразол натрия	20,00
Маннит	37,00
Оксид магния	60,00
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	22,50
Гидроксипропилцеллюлоза	7,50
Стеарат магния	3,00

Пример 9. Влажная грануляция.

Рабепразол натрия, маннит (Pardeck M200), оксид магния, гидроксипропилцеллюлозу (НПС Klucel EF) просеивали и смешивали. К полученной смеси добавляли этанол. Полученную смесь гранулировали, сушили и пропускали через сито 18 меш с получением сухих гранул, которые смешивали с гидроксипропилцеллюлозой с низкой степенью замещения (L-НПС LH-11) и стеаратом магния. Смесь обрабатывали таблетировочной машиной и таким образом получали таблетки без оболочки следующей композиции, масса каждой таблетки 150 мг.

Композиция.

Компонент	мг/ядро таблетки
Рабепразол натрия	20,00
Маннит	37,00
Оксид магния	60,00
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	15,00
Гидроксипропилцеллюлоза	15,00
Стеарат магния	3,00

Пример 10. Влажная грануляция.

Рабепразол натрия, маннит (Pardeck M200), оксид магния (Магнезия 22), гидроксипропилцеллюлозу (НПС Klucel EF), гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НПС LH-11) просеивали и смешивали. К полученной смеси добавляли этанол. Полученную смесь гранулировали, сушили и пропускали через сито 18 меш с получением сухих гранул, которые смешивали с дополнительным количеством маннита, дополнительным количеством гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения (L-НПС LH-11) и стеаратом магния. Смесь обрабатывали таблетировочной машиной и таким образом получали таблетки без оболочки следующей композиции, масса каждой таблетки 150 мг.

Композиция.

Компонент	мг/ядро таблетки
Рабепразол натрия	20,00
Маннит	37,00
Оксид магния	60,00
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	21,00
Гидроксипропилцеллюлоза	9,00
Стеарат магния	3,00

Пример 11. Влажная грануляция.

Рабепразол натрия, маннит (Pardeck M200), оксид магния (Магнезия 27), гидроксипропилцеллюлозу (НПС Klucel EF), гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НПС LH-11, L-НПС LH-21) просеивали и смешивали. К полученной смеси добавляли метанол. Полученную смесь гранулировали, сушили и пропускали через сито 18 меш с получением сухих гранул, которые смешивали с дополнительным количеством маннита, дополнительным количеством гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения (L-НПС LH-11) и стеаратом магния. Смесь обрабатывали таблетировочной машиной и таким образом получали таблетки без оболочки следующей композиции, масса каждой таблетки 150 мг.

Композиция.

Компонент	мг/ядро таблетки
Рабепразол натрия	20,00
Маннит	37,00
Оксид магния	60,00
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	21,00
Гидроксипропилцеллюлоза	9,00
Стеарат магния	3,00

Пример 12. Промежуточное покрытие.

50 г этилцеллюлозы (Ethocel 45cP) растворяли в 500 г этанола и 50 г оксида магния (Магнезия 27) диспергировали в полученном растворе. На таблетки без оболочки, полученные в примере 28, промежуточно наносили вышеуказанную дисперсию. Таким образом, получали покрытие промежуточной оболочкой таблетки со средней массой 153 мг. На ядра таблеток, полученные согласно примерам 6-10, наносили покрытие с помощью той же процедуры.

Пример 13. Влажная грануляция.

Рабепразол натрия, маннит (Parateck M200), оксид магния (Магнезия 27), гидроксипропилцеллюлозу (HPC Klucel EF), гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-HPC LH-11) просеивали и смешивали. К полученной смеси добавляли этанол. Полученную смесь гранулировали, сушили и пропускали через сито 18 меш с получением сухих гранул (А), которые смешивали с дополнительным количеством маннита, дополнительным количеством гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения (L-HPC LH-11) и стеаратом магния. Смесь обрабатывали таблетировочной машиной и таким образом получали таблетки без оболочки следующей композиции, масса каждой таблетки 150 мг.

Композиция.

Компонент	мг/ядро таблетки
Рабепразол натрия	20,00
Маннит	37,00
Оксид магния	60,00
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	21,00
Гидроксипропилцеллюлоза	9,00
Стеарат магния	3,00

Пример 14. Промежуточное покрытие.

50 г этилцеллюлозы (Ethocel 20cP) растворяли в 500 г этанола и 50 г оксида магния (Магнезия 27) диспергировали в полученном растворе. На таблетки без оболочки, полученные в примере 13, промежуточно наносили вышеуказанную дисперсию. Таким образом, получали покрытие промежуточной оболочкой таблетки со средней массой 152 мг.

Пример 15. Энтеросолюбильное покрытие.

200 г фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, 10 г оксида титана, 20 г талька, 10 г красного оксида железа и 20 г эфира жирной кислоты глицерина (Mувасет 9/08) растворяли и/или диспергировали в смеси 80% этанола с водой. На таблетки с промежуточной оболочкой, полученные в примере 14, затем наносили полученный раствор в дражировочном котле. Таким образом, получали энтеросолюбильные таблетки со средней массой 167 мг.

Пример 16. Грануляция в псевдооживленном слое.

Гидроксипропилцеллюлозу (HPC Klucel EF) диспергировали в растворе рабепразола натрия в этаноле. Полученную суспензию распыляли на частицы маннита в системе грануляции в псевдооживленном слое с получением гранул. Сухие гранулы, оксид магния, гранулированный оксид магния, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-HPC LH-11) и стеарат магния смешивали и действовали на них таблетировочной машиной и таким образом получали таблетки без оболочки следующей композиции, масса каждой таблетки 150 мг.

Композиция.

Компонент	мг/ядро таблетки
Рабепразол натрия	20,00
Маннит	37,50
Оксид магния	12,00
Оксид магния, гранулированный	48,00
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	20,50
Гидроксипропилцеллюлоза	9,00
Стеарат магния	3,00

Пример 17. Грануляция в псевдооживленном слое.

Гидроксипропилцеллюлозу (НРС Klucel EF) и оксид магния (Магнезия 27) диспергировали в растворе рабепразола натрия в этаноле. Полученную суспензию распыляли на гранулированные частицы оксида магния в системе грануляции в псевдооживленном слое с получением гранул. Сухие гранулы, маннит (Parateck M200), оксид магния (Магнезия 27), гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НРС LH-11) и стеарат магния смешивали, и обрабатывали их таблетировочной машиной и таким образом получали таблетки без оболочки следующей композиции, масса каждой таблетки 150 мг.

Композиция.

Компонент	мг/ядро таблетки
Рабепразол натрия	20,00
Маннит	37,50
Оксид магния	12,00
Оксид магния, гранулированный	48,00
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	25,00
Гидроксипропилцеллюлоза	4,50
Стеарат магния	3,00

Пример 18. Промежуточное покрытие.

40 г этилцеллюлозы (Ethocel 20cP) растворяли в 580 г этанола и 40 г оксида магния (Магнезия 27) диспергировали в полученном растворе. На таблетки без оболочки, полученные в примере 17, промежуточно наносили вышеуказанную дисперсию. Таким образом, получали покрытые промежуточной оболочкой таблетки со средней массой 152 мг. На ядра таблеток, полученные согласно примеру 16, наносили покрытие с помощью той же процедуры.

Пример 19. Промежуточное покрытие.

40 г этилцеллюлозы (Ethocel 20cP) растворяли в 580 г этанола и 60 г оксида магния (Магнезия 27) диспергировали в полученном растворе. На таблетки без оболочки, полученные в примере 17, промежуточно наносили вышеуказанную дисперсию. Таким образом, получали покрытые промежуточной оболочкой таблетки со средней массой 152 мг. На ядра таблеток, полученные согласно примеру 16, наносили покрытие с помощью той же процедуры.

Пример 20. Энтеросолюбильное покрытие.

200 г фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, 10 г оксида титана, 20 г талька, 6 г красного оксида железа и 20 г эфира жирной кислоты глицерина (Muvacet 9/08) растворяли и/или диспергировали в смеси 80% этанола с водой. На таблетки с промежуточной оболочкой, полученные в примерах 18 и 19, затем наносили полученный раствор в дражировочном котле.

Пример 21: Энтеросолюбильное покрытие.

200 г фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, 10 г оксида титана, 20 г талька, 3 г красного оксида железа и 20 г эфира жирной кислоты и глицерина (Muvacet 9/08) растворяли и/или диспергировали в смеси 80% этанола с водой. На таблетки с промежуточной оболочкой, полученные в примерах 18 и 19, затем наносили полученный раствор в дражировочном котле.

Пример 22. Грануляция в псевдооживленном слое.

Гидроксипропилцеллюлозу (НРС Klucel EF) и оксид магния (Магнезия 27) диспергировали в растворе рабепразола натрия в этаноле. Полученную дисперсию распыляли на гранулированные частицы оксида магния в системе грануляции в псевдооживленном слое с получением гранул. Сухие гранулы, маннит (Parteck M200), оксид магния (Магнезия 27), гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НРС LH-11) и стеарат магния смешивали, обрабатывали их таблетировочной машиной и таким образом получали таблетки без оболочки следующей композиции, масса каждой таблетки 150 мг.

Композиция.

Компонент	мг/ядро таблетки
Рабепразол натрия	20,00
Маннит	37,50
Оксид магния	12,00
Оксид магния, гранулированный	48,00
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	27,25
Гидроксипропилцеллюлоза	2,25
Стеарат магния	3,00

Пример 23. Грануляция в псевдооживленном слое.

Гидроксипропилцеллюлозу (НРС Klucel EF) и оксид магния (Магнезия 27) диспергировали в растворе рабепразола натрия в этаноле. Полученную дисперсию распыляли на гранулированные частицы оксида магния и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НРС LH-11) в системе грануляции в псевдооживленном слое с получением гранул. Сухие гранулы, маннит (Parteck M200), оксид магния (Магнезия 27), дополнительное количество гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения (L-НРС LH-11) и стеарат магния смешивали и прессовали с получением содержащих лекарственное средство ядер таблеток следующей композиции, масса каждой таблетки 150,0 мг.

Композиция.

Компонент	мг/ядро таблетки
Рабепразол натрия	20,00
Маннит	37,50
Оксид магния	12,00
Оксид магния, гранулированный	48,00
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	27,25
Гидроксипропилцеллюлоза	2,25
Стеарат магния	3,00

Пример 24. Промежуточное покрытие.

40 г этилцеллюлозы (Ethocel 20cP) растворяли в 580 г этанола и 60 г оксида магния (Магнезия 27) диспергировали в полученном растворе. На таблетки без оболочки, полученные в примере 23, промежуточно наносили вышеуказанную дисперсию. Таким образом, получали покрытые промежуточной оболочкой таблетки со средней массой 152,3 мг. На ядра таблеток, полученные согласно примеру 22, наносили покрытие с помощью той же процедуры.

Пример 25. Энтросолюбильное покрытие.

200 г фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, 10 г оксида титана, 20 г талька, 2 г красного оксида железа и 20 г эфира жирной кислоты глицерина (Mucacet 9/08) растворяли и/или диспергировали в смеси 80% этанола с водой. На таблетки с промежуточной оболочкой, полученные в примере 24, затем наносили полученный раствор в дражировочном котле. Таким образом, получали энтросолюбильные таблетки со средней массой 166 мг.

Пример 26. Грануляция в псевдооживленном слое.

Рабепразол натрия, гидроксипропилцеллюлозу (НРС Klucel EF) растворяли в этаноле и оксид магния (Магнезия 27) диспергировали в полученном растворе. Полученную дисперсию распыляли на гранулированные частицы оксида магния и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НРС LH-11) в системе грануляции в псевдооживленном слое с получением гранул. Сухие гранулы, маннит

(Parateck M200), оксид магния (Магнезия 27), дополнительное количество гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения (L-НПС LH-11) и стеарат магния смешивали, действовали на них таблетировочной машиной и таким образом получали таблетки без оболочки следующей композиции, масса каждой таблетки 150 мг.

Композиция.

Компонент	мг/ядро таблетки
Рабепразол натрия	20,00
Маннит	36,00
Оксид магния	12,00
Оксид магния, гранулированный	48,00
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	27,25
Гидроксипропилцеллюлоза	2,25
Стеарат магния	4,50

Пример 27. Влажная грануляция.

Рабепразол натрия, маннит, оксид магния (Магнезия 27), гидроксипропилцеллюлозу (НПС Klucel EF), гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НПС LH-11, L-НПС LH-21) просеивали и смешивали. К полученной смеси добавляли этанол. Полученную смесь гранулировали, сушили и пропускали через сито 18 меш с получением сухих гранул (А), которые смешивали с дополнительным количеством маннита (Parateck M200), дополнительным количеством гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения (L-НПС LH-11) и стеаратом магния. Смесь обрабатывали таблетировочной машиной и таким образом получали таблетки без оболочки следующей композиции, масса каждой таблетки 150 мг.

Композиция.

Компонент	мг/ядро таблетки
Рабепразол натрия	20,00
Маннит	37,00
Оксид магния	60,00
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	26,25
Гидроксипропилцеллюлоза	4,50
Стеарат магния	2,25

Пример 28. Влажная грануляция.

Маннит, оксид магния (Магнезия 27), гидроксипропилцеллюлозу (НПС Klucel EF), гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НПС LH-11) просеивали и смешивали. Полученную смесь гранулировали с дисперсией, поученной путем диспергирования части оксида магния в растворе рабепразола натрия в этаноле. Полученный влажный гранулят сушили и пропускали через сито 18 меш с получением сухих гранул (А), которые смешивали с дополнительным количеством маннита (Parateck M200), дополнительным количеством гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения (L-НПС LH-11) и стеаратом магния. На смесь действовали таблетировочной машиной и таким образом получали таблетки без оболочки следующей композиции, масса каждой таблетки 150 мг.

Композиция.

Компонент	мг/ядро таблетки
Рабепразол натрия	20,00
Маннит	37,00
Оксид магния	60,00
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	27,75
Гидроксипропилцеллюлоза	3,00
Стеарат магния	2,25

Пример 29. Влажная грануляция.

Маннит, оксид магния (Магнезия 27), гидроксипропилцеллюлозу (НРС Klucel EF), гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НРС LH-11) просеивали и смешивали. Полученную смесь гранулировали с дисперсией, полученной путем диспергирования части оксида магния в растворе рабепразола натрия в этаноле. Полученный влажный гранулят сушили и пропускали через сито 18 меш с получением сухих гранул (А), которые смешивали с дополнительным количеством маннита (Parateck M200), дополнительным количеством гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения (L-НРС LH-11) и стеаратом магния. Смесь обрабатывали таблетировочной машиной и таким образом получали таблетки без оболочки следующей композиции, масса каждой таблетки 150 мг.

Композиция.

Компонент	мг/ядро таблетки
Рабепразол натрия	20,00
Маннит	37,00
Оксид магния	60,00
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	25,50
Гидроксипропилцеллюлоза	5,25
Стеарат магния	2,25

Пример 30. Промежуточное покрытие.

40 г этилцеллюлозы (Ethocel 20cP) растворяли в 580 г этанола и 60 г оксида магния (Магнезия 27) диспергировали в полученном растворе. На таблетки без оболочки, полученные в примере 26, промежуточно наносили вышеуказанную дисперсию. Таким образом, получали покрытие промежуточной оболочкой таблетки со средней массой 153 мг. На ядра таблеток, полученные согласно примерам 27-29, наносили покрытие с помощью той же процедуры.

Пример 31. Энтеросолюбильное покрытие.

200 г фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, 10 г оксида титана, 20 г талька, 1 г красного оксида железа и 20 г эфира жирной кислоты и глицерина (Muvacet 9/08) растворяли и/или диспергировали в смеси 80% этанола с водой. На таблетки с промежуточной оболочкой, полученные в примере 30, затем наносили полученный раствор в дражировочном котле.

Пример 32. Тестирование стабильности составов рабепразола натрия.

Таблица 1

Влажная грануляция

Условие	7 дней, 50°C, закрытый				
	7,0	7,2	17,4	18,2	22,1
Пик (R _t , мин)					
Пример 10					
Площадь (%)	1,09	0,36	96,3	0,59	0,43
Пример 11					
Площадь (%)	0,55	0,19	97,8	0,45	0,23
Условие	14 дней, 50°C, закрытый				
	7,0	7,2	17,4	18,2	22,1
Пик (R _t , мин)					
Пример 10					
Площадь (%)	2,30	0,70	93,3	0,88	0,65
Пример 11					
Площадь (%)	1,10	0,34	96,5	0,60	0,16

Таблица 2

Прямое прессование					
Условие	7 дней, 50 ⁰ С, закрытый				
Пик (R _t , мин)	7,0	7,2	17,4	18,2	22,1
Пример 7 Площадь (%)	0,81	0,27	97,1	0,52	0,23
Пример 8 Площадь (%)	0,25	0,09	97,4	0,43	0,14
Условие	14 дней, 50 ⁰ С, закрытый				
Пик (R _t , мин)	7,0	7,2	17,4	18,2	22,1
Пример 7 Площадь (%)	2,10	0,68	94,1	0,77	0,49
Пример 8 Площадь (%)	0,59	0,17	97,5	0,56	0,10

R_t: время удерживания.

Таблица 3

Рабепразол и его основные примеси	
R _t [мин]	Вещество
7,0	1-(1H-бензимидазол-2-ил)-2,3-диметипиридин-4 (1H)-он
7,2	4-метил-3-оксо-5H-пиридо [1',2':4,5] [1,2,4]тиадиазино [2, 3-а] бензимидазол
17,4	рабепразол
18,2	сульфон рабепразола
22,1	сульфид рабепразола

Таблица 4

Средний размер частиц и удельная площадь поверхности различных видов MgO

Вид MgO	гранулированный	Магнезия 22	Магнезия 27
Средний размер частиц	310 мкм	16 мкм	7 мкм
Удельная площадь поверхности	10 м ² /г	7 м ² /г	37 м ² /г

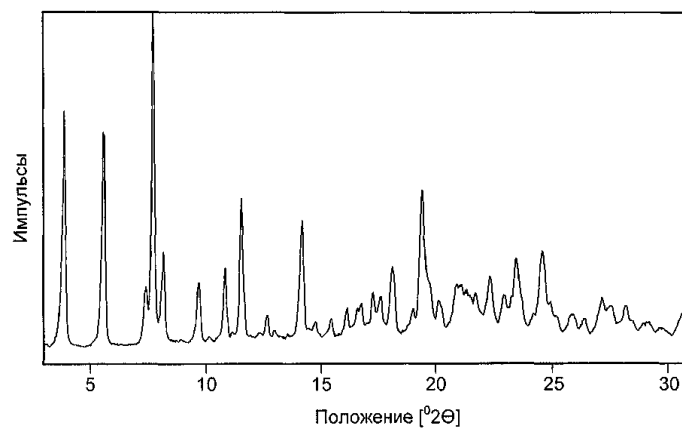
В примере 10 использовали Магнезию 22, в примере 11 - Магнезию 27, в примере 7 - гранулированный MgO и в примере 8 использовали смесь гранулированного MgO и Магнезии 22 в соотношении 1,4:1. Средний размер частиц рабепразола натрия составлял 25 мкм.

Как можно оценить исходя из табл. 1, 2 и 4 более мелкие частицы MgO и/или частицы MgO с большей площадью поверхности обеспечивают большую стабильность рабепразола натрия.

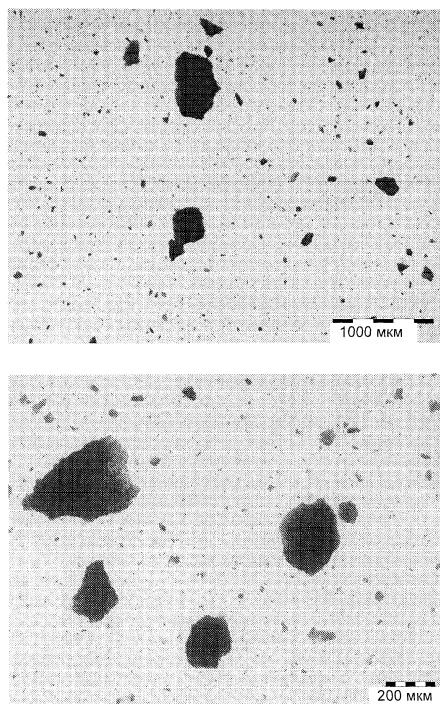
Рентгеновский анализ таблеток, полученных согласно примерам 16, 17, 22, 23, 26-29, показал, что рабепразол натрия в конечных таблетках находится в аморфной форме.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

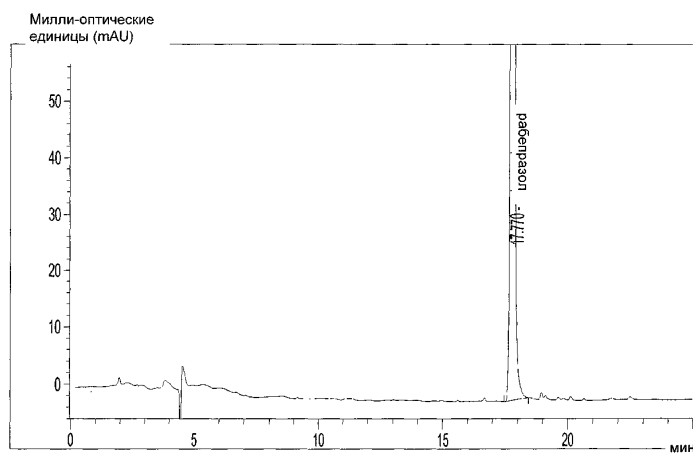
1. Кристаллическая форма F рабепразола натрия, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками примерно при 3,9, 5,6, 7,7, 11,6, 14,2±0,2° угла 2θ.
2. Кристаллическая форма F рабепразола натрия по п.1, характеризующаяся наличием пиков примерно при 3,9, 5,6, 7,7, 11,6, 14,2, 19,5, 24,6±0,2° угла 2θ.
3. Кристаллическая форма F рабепразола натрия по п.1 или 2, демонстрирующая порошковую рентгеновскую дифрактограмму, по существу, такую же, что и дифрактограмма, показанная на фиг. 1.
4. Способ получения кристаллической формы F рабепразола натрия по любому из пп.1-3, включающий следующие стадии:
 - а) приготовление раствора рабепразола натрия в нитрильном растворителе менее чем с 10% молярным избытком катионов натрия относительно рабепразола;
 - б) кристаллизация рабепразола натрия из указанного раствора путем добавления антирастворителя;
 - в) выделение полученного осадка.
5. Способ по п.4, где нитрильный растворитель представляет собой ацетонитрил.
6. Способ по п.4 или 5, где антирастворитель представляет собой эфир.
7. Способ по п.6, где антирастворитель представляет собой метил-трет-бутиловый эфир или диизопропиловый эфир.
8. Способ по любому из пп.4-7, где нитрильный растворитель и антирастворитель применяются в соотношении от 5:1 до 1:5.
9. Способ по п.8, где нитрильный растворитель и антирастворитель применяются в соотношении от 2:1 до 1:3.
10. Способ по п.9, где нитрильный растворитель и антирастворитель применяются в соотношении от 1:1 до 1:2.
11. Способ по любому из пп.4-10, где концентрация рабепразола натрия в начале кристаллизации составляет менее 0,3 г/мл.
12. Применение кристаллической формы рабепразола натрия по любому из пп.1-3 для получения других кристаллических или аморфных форм рабепразола или рабепразола натрия.
13. Применение кристаллической формы рабепразола натрия по любому из пп.1-3 для получения фармацевтической композиции.
14. Фармацевтическая композиция для ингибирования протонного насоса, содержащая кристаллическую форму рабепразола натрия по любому из пп.1-3 в комбинации по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем.



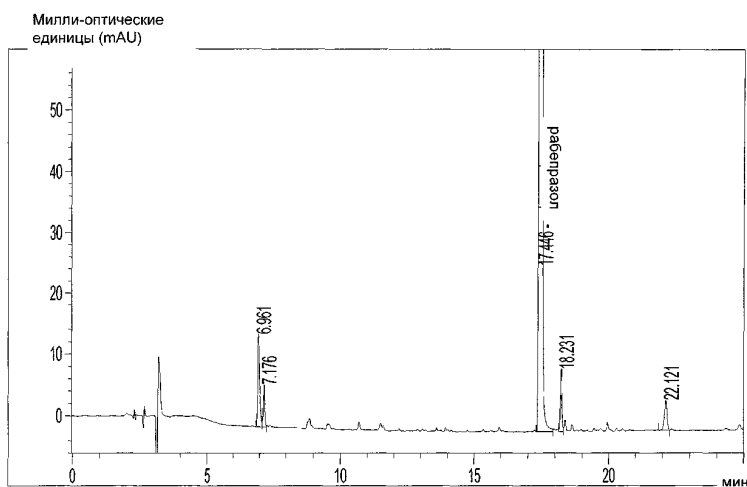
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2