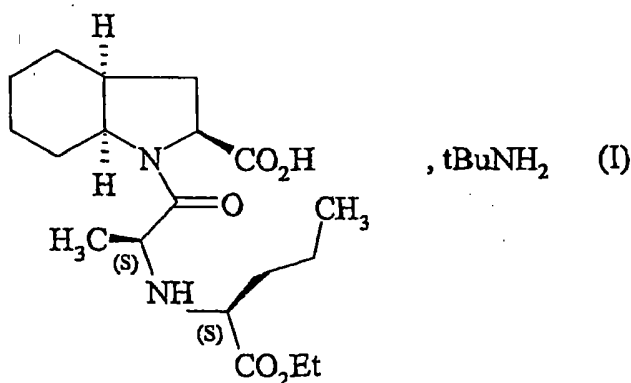


γ -kryštalická forma terc-butylamínovej soli perindoprilu, spôsob jej prípravy a farmaceutické kompozície s jej obsahom

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka novej γ -kryštalickej formy terc-butylamínovej soli perindoprilu vzorca (I):



spôsobu jej prípravy a farmaceutickej kompozície, ktorá ju obsahuje.

Perindopril a jeho farmaceuticky prijateľná soľ, najmä terc-butylamínová soľ, majú cenné farmakologické vlastnosti.

Ich najdôležitejšia vlastnosť je, že inhibujú enzým, ktorý konvertuje angiotenzín I (alebo kininázu II), čím na jednej strane umožňujú prevenciu konverzie dekapektidu angiotenzínu I na oktapeptid angiotenzín II (čo je vazokonstriktor) a na druhej strane prevenciu degradácie bradykinínu (čo je vazodilatátor) na neaktívny peptid.

Tieto dve aktivity prispievajú k pozitívnym účinkom perindoprilu pri kardiovaskulárnych chorobách a najmä pri arteriálnej hypertenzii a srdcových poruchách.

Doterajší stav techniky

Perindopril, jeho príprava a terapeutické použitie boli opísané v európskom patentovom dokumente EP 0 049 658.

Z hľadiska farmaceutickej hodnoty tejto zlúčeniny bolo mimoriadne dôležité získať ju vo vynikajúcej čistote. Taktiež bola dôležitá schopnosť syntetizovať ju spôsobom schopným transformácie do priemyselného meradla, najmä vo forme umožňujúcej rýchlu filtráciu a sušenie. Konečne bolo treba, aby táto forma bola dokonale reprodukovateľná, ľahko formulovateľná a dostatočne stabilná, aby bolo možné jej dlhodobé skladovanie bez mimoriadnych nárokov na teplotu, svetlo, vlhkosť alebo obsah kyslíka.

Patentový dokument EP 0 308 341 opisuje spôsob priemyselnej syntézy perindoprilu. Tento dokument však nešpecifikuje podmienky na získanie perindoprilu vo forme vykazujúcej uvedené vlastnosti, ako vlastnosti reprodukovateľné.

Podstata vynálezu

Prihlasovateľ teraz objavil, že určitú soľ perindoprilu, a to terc-butylamínovú soľ, je možné získať v dobre definovanej, dokonale reprodukovateľnej kryštalickej forme, ktorá najmä vykazuje cenné vlastnosti pri filtrácii a sušení, a je ľahko formulovateľná.

Špecifickejšie sa tento vynález týka γ -kryštalickej formy zlúčeniny podľa vzorca (I), charakterizovanej nasledovným diagramom práškovej röntgenovej difrakcie, ktorý bol získaný difraktometrom fy. Siemens D5005 s medenou antikatódou a ktorý vyjadruje parametre medzirovínnej vzdialenosti d , Braggovho uhla 2θ , intenzity a relatívnej intenzity (ktorá je vyjadrená v percentách najintenzívnejšieho lúča):

Uhol 2 theta (°)	Medzirovinná vzdialenosť d (Angström)	Intenzita	Relatívna intenzita (%)
6,298	14,02	630	39,8
7,480	11,81	380	24
8,700	10,16	1 584	100
9,276	9,53	318	20,1
10,564	8,37	526	33,2
11,801	7,49	54	3,4
12,699	6,96	86	5,4
13,661	6,48	178	11,2
14,095	6,28	163	10,3
14,332	6,17	290	18,3
14,961	5,92	161	10,2
15,793	5,61	128	8,1
16,212	5,46	179	11,3
16,945	5,23	80	5,1
17,291	5,12	92	5,8
17,825	4,97	420	26,5
18,100	4,90	159	10
18,715	4,74	89	5,6
19,017	4,66	118	7,4
19,362	4,58	134	8,5
19,837	4,47	133	8,4
20,609	4,31	95	6
21,232	4,18	257	16,2
21,499	4,13	229	14,5
21,840	4,07	127	8
22,129	4,01	191	12,1
22,639	3,92	137	8,6
23,000	3,86	88	5,6
23,798	3,74	147	9,3
24,170	3,68	70	4,4
25,066	3,55	167	10,5

25,394	3,50	165	10,4
26,034	3,42	84	5,3
26,586	3,35	75	4,7
27,541	3,24	74	4,7
28,330	3,15	85	5,4
29,589	3,02	96	6,1

Vynález sa tiež týka spôsobu prípravy γ -kryštalickej formy zlúčeniny vzorca (I), pričom spôsob je charakterizovaný tým, že:

- buď sa podľa prvého uskutočnenia roztok zlúčeniny terc-butylamínovej soli perindoprilu v chloroforme zahrieva pod spätným chladičom a potom sa rýchlo ochladí na 0 °C a po miešaní sa nadobudnutá pevná fáza oddelí filtráciou,
- alebo sa podľa druhého uskutočnenia roztok zlúčeniny terc-butylamínovej soli perindoprilu v etylacetáte zahrieva pod spätným chladičom, potom sa rýchlo ochladí na teplotu medzi 0 °C a 5 °C a takto nadobudnutá pevná fáza sa oddelí filtráciou. Pevná fáza sa suspenduje v chloroforme, suspenzia sa pri teplote okolia mieša 5 až 10 dní a nadobudnutá pevná fáza sa oddelí filtráciou.
- V stupni kryštalizácie podľa vynálezu je možné použiť zlúčeninu vzorca (I) nadobudnutú akýmkoľvek spôsobom. Je však výhodné, keď sa zlúčenina vzorca (I) získa spôsobom prípravy opísaným v patentovom dokumente EP 0 308 341.
- V prvom uskutočnení spôsobu podľa vynálezu je výhodné, keď je koncentrácia zlúčeniny vzorca (I) v chloroforme od 150 do 300 g/l.
- V druhom uskutočnení spôsobu podľa vynálezu je výhodné, keď je koncentrácia zlúčeniny vzorca (I) v etylacetáte od 70 do 90 g/l. Koncentrácia nadobudnutej pevnej fázy v chloroforme je výhodne od 100 do 150 g/l.

Vynález sa tiež týka farmaceutickej kompozície obsahujúcej ako aktívnu zložku γ -kryštalickú formu zlúčeniny vzorca (I) spolu s jednou alebo viacerými vhodnými inertnými netoxickými prísadami. Medzi farmaceutickými kompozíciami podľa vynálezu je tu možné uviesť najmä kompozície vhodné na orálne,

parenterálne (intravenózne alebo subkutánne) alebo nazálne podanie, tablety alebo dražé, sublingválne tablety, želatínové kapsule, pastilky, čapíky, krémy, masti, kožné gély, injektovateľné preparáty, nápojové suspenzie a podobne.

Použiteľné dávkovanie sa môže meniť podľa povahy a závažnosti zdravotnej poruchy, spôsobu podania, veku a hmotnosti pacienta. Pohybuje sa v rozpätí od 1 do 500 mg na deň pri jednom alebo viacerých podaniach.

Farmaceutická kompozícia podľa vynálezu môže tiež obsahovať diuretikum, ako napríklad indapamid.

Nasledovné príklady vynález ilustrujú, ale v nijakom prípade ho neobmedzujú.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Spektrum práškovej röntgenovej difrakcie sa meralo pri nasledovných experimentálnych podmienkach:

- difraktometer Siemens 5005 so scintilačným detektorom,
- medená antikatóda ($\lambda = 1,5405$ Angström), napätie 40 kV, prúdová hustota 40 mA,
- montáž θ - θ ,
- rozsah merania: 5° až 30° ,
- inkrement medzi jednotlivými meraniami: $0,02^\circ$,
- doba merania pre jeden krok: 2 s,
- variabilné štrbiny: v_6 ,
- filter $K\beta$ (Ni),
- bez vnútorného štandardu,
- nastavenie na nulu pomocou štrbín Siemens,
- experimentálne údaje spracované pomocou softwaru EVA (verzia 5,0).

PRÍKLAD 1

 γ -Kryštalická forma terc-butylamínovej soli perindoprilu

100 g terc-butylamínovej soli perindoprilu nadobudnutej spôsobom opísaným v patente EP 0 308 341 sa rozpustí v 500 ml chloroformu zahrievaním pod spätným chladičom. Potom sa roztok ochladí na 0 °C a pri tejto teplote sa mieša cez noc. Získaná pevná fáza sa oddelí filtráciou.

Diagram práškovej röntgenovej difrakcie:

Profil práškovej röntgenovej difrakcie (difrakčné uhly) γ -formy terc-butylamínovej soli perindoprilu charakterizujú významné lúče zhrnuté v nasledovnej tabuľke spolu s intenzitou a relatívnou intenzitou (vyjadrenou ako percento najintenzívnejšieho lúča).

Uhel 2 theta (°)	Medzirovinná vzdialenosť d (Angström)	Intenzita	Relatívna intenzita (%)
6,298	14,02	630	39,8
7,480	11,81	380	24
8,700	10,16	1 584	100
9,276	9,53	318	20,1
10,564	8,37	526	33,2
11,801	7,49	54	3,4
12,699	6,96	86	5,4
13,661	6,48	178	11,2
14,095	6,28	163	10,3
14,332	6,17	290	18,3
14,961	5,92	161	10,2
15,793	5,61	128	8,1
16,212	5,46	179	11,3
16,945	5,23	80	5,1
17,291	5,12	92	5,8

17,825	4,97	420	26,5
18,100	4,90	159	10
18,715	4,74	89	5,6
19,017	4,66	118	7,4
19,362	4,58	134	8,5
19,837	4,47	133	8,4
20,609	4,31	95	6
21,232	4,18	257	16,2
21,499	4,13	229	14,5
21,840	4,07	127	8
22,129	4,01	191	12,1
22,639	3,92	137	8,6
23,000	3,86	88	5,6
23,798	3,74	147	9,3
24,170	3,68	70	4,4
25,066	3,55	167	10,5
25,394	3,50	165	10,4
26,034	3,42	84	5,3
26,586	3,35	75	4,7
27,541	3,24	74	4,7
28,330	3,15	85	5,4
29,589	3,02	96	6,1

PRÍKLAD 2

γ -Kryštalická forma terc-butylamínovej soli perindoprilu

125 g terc-butylamínovej soli perindoprilu nadobudnutej spôsobom opísaným v patente EP 0 308 341 sa rozpustí v 1,5 l etylacetátu zahrievaním pod spätným chladičom.

Potom sa roztok rýchlo ochladí na teplotu medzi 0 °C a 5 °C.

Získaná pevná fáza sa napokon oddelí filtráciou a suspenduje v 750 g chloroformu. Suspenzia sa mieša pri teplote okolia 5 až 10 dní a napokon sa pevná fáza oddelí filtráciou.

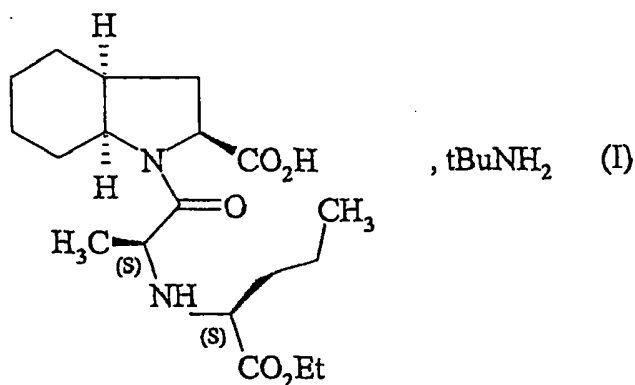
PRÍKLAD 3

Farmaceutická kompozícia

Predpis na prípravu 1 000 tabliet obsahujúcich 4 mg aktívnej zložky:

Zlúčenina podľa Príkladu 1	4 g
Hydroxypropylcelulóza	2 g
pšeničný škrob	10 g
laktóza	100 g
Stearát horečnatý	3 g
Mastenec	3 g

PATENTOVÉ NÁROKY

1. γ -Kryštalická forma zlúčeniny vzorca (I):

charakterizovaná nasledovným diagramom práškovej röntgenovej difrakcie, ktorý bol získaný difraktometrom s medenou antikatódou a vyjadrený parametrami medzirovínnej vzdialenosti d , Braggovho uhľom 2θ , intenzitou a relatívnou intenzitou (ktorá je vyjadrená v percentách najintenzívnejšieho lúča):

Uhol 2θ (°)	Medzirovinná vzdialenosť d (Angström)	Intenzita	Relatívna intenzita (%)
6,298	14,02	630	39,8
7,480	11,81	380	24
8,700	10,16	1 584	100
9,276	9,53	318	20,1
10,564	8,37	526	33,2
11,801	7,49	54	3,4
12,699	6,96	86	5,4
13,661	6,48	178	11,2
14,095	6,28	163	10,3

14,332	6,17	290	18,3
14,961	5,92	161	10,2
15,793	5,61	128	8,1
16,212	5,46	179	11,3
16,945	5,23	80	5,1
17,291	5,12	92	5,8
17,825	4,97	420	26,5
18,100	4,90	159	10
18,715	4,74	89	5,6
19,017	4,66	118	7,4
19,362	4,58	134	8,5
19,837	4,47	133	8,4
20,609	4,31	95	6
21,232	4,18	257	16,2
21,499	4,13	229	14,5
21,840	4,07	127	8
22,129	4,01	191	12,1
22,639	3,92	137	8,6
23,000	3,86	88	5,6
23,798	3,74	147	9,3
24,170	3,68	70	4,4
25,066	3,55	167	10,5
25,394	3,50	165	10,4
26,034	3,42	84	5,3
26,586	3,35	75	4,7
27,541	3,24	74	4,7
28,330	3,15	85	5,4
29,589	3,02	96	6,1

2. Spôsob prípravy γ -kryštalickej formy zlúčeniny vzorca (I) podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že sa roztok terc-butylamínovej soli perindoprilu

v chloroforme zahrieva pod spätným chladičom a potom sa ochladí na 0 °C a nadobudnutá pevná fáza sa oddelí filtráciou.

3. Spôsob prípravy γ -kryštalickej formy zlúčeniny vzorca (I) podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že sa roztok terc-butylamínovej soli perindoprilu v etylacetáte zahrieva pod spätným chladičom, roztok sa rýchlo ochladí, takto nadobudnutá pevná fáza sa oddelí filtráciou, suspenduje sa v chloroforme, suspenzia sa pri teplote okolia mieša 5 až 10 dní a potom sa pevná fáza oddelí filtráciou.
4. Spôsob podľa nároku 2 alebo 3, **vyznačujúci sa tým**, že sa použije zlúčenina vzorca (I) nadobudnutá spôsobom prípravy opísaným v patentovom dokumente EP 0 308 341.
5. Spôsob podľa nároku 2, **vyznačujúci sa tým**, že koncentrácia zlúčeniny vzorca (I) v chloroforme je od 150 do 300 g/l.
6. Spôsob podľa nároku 3, **vyznačujúci sa tým**, že koncentrácia zlúčeniny vzorca (I) v etylacetáte je od 70 do 90 g/l.
7. Farmaceutická kompozícia obsahujúca ako aktívnu prísadu zlúčeninu podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým**, že je v kombinácii s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými inertnými a netoxickými nosičmi.
8. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 7, **vyznačujúca sa tým**, že je vhodná na výrobu liekov použiteľných ako inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín I.

- 9.. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 8, **vyznačujúca sa tým**, že je vhodná na výrobu liekov použiteľných pri liečbe kardiovaskulárnych chorôb.
10. Farmaceutická kompozícia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 7 až 9, **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje aj diuretikum.
11. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 10, **vyznačujúca sa tým**, že týmto diuretikom je indapamid.