

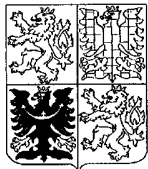
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2001 -2634

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.01.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.01.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19901921**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.10.2001**
(Věstník č. 10/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/00065**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/43370**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 235/18

A 61 K 31/4184

A 61 P 9/12

A 61 P 9/10

(71) Přihlašovatel:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG,
Ingelheim am Rhein, DE;

(72) Původce:

Schneider Heinrich, Ingelheim am Rhein, DE;

(74) Zástupce:

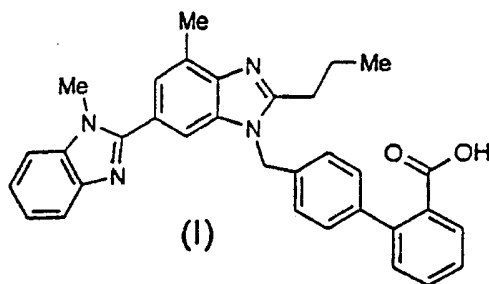
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Polymorfní formy telmisartanu, způsob jejich
výroby a jejich použití pro výrobu
farmaceutického prostředku**

(57) Anotace:

Řešení se týká polymorfních forem kyseliny 4'-[2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl-methyl]-bifenyl-2-karboxylové (INN: Telmisartan), zejména polymorfní formy B (I), u které při termické analýze pomocí DSC nastává endotermické maximum při teplotě 183 ± 2 °C, směsí polymorfních forem, způsobu výroby telmisartanu získaného z formy B a jeho použití pro výrobu farmaceutického prostředku.



19.07.01

2001-2634

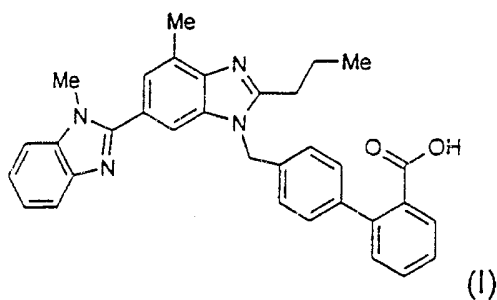
Polymorfní formy telmisartanu, způsob jejich výroby a jejich použití pro výrobu farmaceutického prostředku

Oblast techniky

Vynález se týká polymorfních forem kyseliny 4'-[2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl-methyl]-bifenyl-2-karboxylové (INN: Telmisartan), zejména polymorfní formy B, směsí polymorfních forem, způsobu výroby telmisartanu získaného z formy B a jeho použití pro výrobu farmaceutického prostředku.

Dosavadní stav techniky

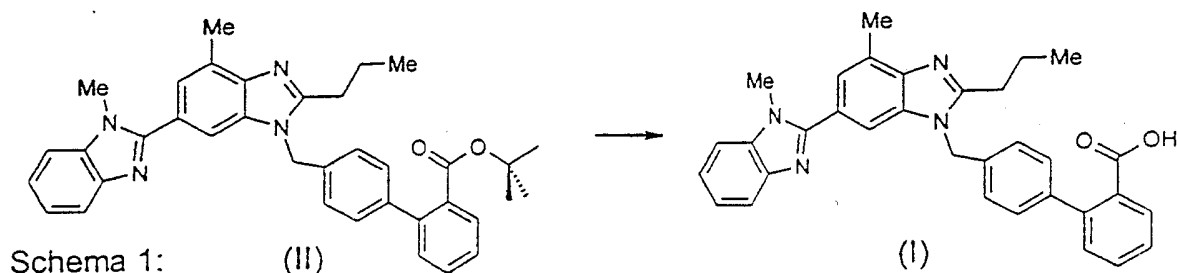
Sloučenina telmisartanu je známá z evropského patentu EP 505 314 B1 a má následující chemickou strukturu (I):



Telmisartan a jeho fyziologicky přijatelné soli mají cené farmakologické vlastnosti. Telmisartan představuje látku antagonizující angiotensin, zejména látku antagonizující angiotensin II, který může na základě svých farmakologických vlastností najít uplatnění například pro léčení hypertonie a srdeční insuficience, pro léčení ischemických periferních poruch prokrvení,

myokardiální ischemie (angina), pro prevenci progresu srdeční insuficience po infarktu myokardu, pro léčení diabetické neuropatie, glaukomu (zelený zákal), gastrointestinálních onemocnění a onemocnění močového měchýře. Další možné oblasti terapie obsahuje EP 502314 B1, na který se na tomto místě co do obsahu odvolává.

V procesu syntézy telmisartanu se jako konečný krok syntézy provádí zmýdelnění terc.-butylesteru (II) podle schema 1.



Odpovídající, v laboratorním měřítku proveditelný experimentální pracovní předpis obsahuje EP 502314 B1. Převedení již známého způsobu syntézy do provozního výrobního procesu nebylo překvapivě proveditelné bez problémů. Podle schema 1 se provozně syntetizovaný telmisartan po zpracování vysráží ve formě produktu, který se musí pro následném čištění podrobit krystalizaci. Při uvedené, bezpodmínečně nutné krystalizaci přinesla morfologie vykrytalizovaného produktu nepředpokládané potíže.

Produkt vysrážený jako pevná látka ve formě dlouhých jehel se může jen těžko filtrovat, promývat a izolovat, a vyznačuje se dále vázáním rozpouštědla velmi dlouhou dobou sušení a při sušení tvoří velmi tvrdé úlomky. Rozdrobením těchto úlomků vzniká suchý prášek, který se projevuje vysokou tendencí k elektrostatickému náboji a nemá prakticky schopnost téci.

Výše uvedené nevýhodné vlastnosti produktu se ukázaly být při provozní výrobě sloučeniny na překážku, protože dovolí její reprodukovatelnou výrobu

ve větším množství a vyšší čistotě pouze při velkých potížích nebo při dodatečné vysoké technické náročnosti.

Podstata vynálezu

Ukolem předkládaného vynálezu je zhotovit telmisartan ve formě, která dovolí provozně proveditelnou syntézu, zpracování, čištění a izolaci telmisartanu, při kterých se překonají výše uvedené nevýhody.

Překvapivě bylo objeveno, že telmisartan může jako pevná látka existovat v různých krystalových modifikacích. Podle druhu krystalizačního procesu je převeditelný na dvě různé polymorfní formy A a B.

U polymorfní formy A se jedná podle stavu techniky o dostupnou formu telmisartanu, která způsobuje výše uvedené potíže při provozní výrobě popř. čištění, izolaci a sušení produktu.

Překvapivě objevená polymorfní forma B telmisartanu se projevuje téměř žádným sklonem k elektrostatickému náboji, lze ji vynikajícím způsobem odsát, odstředit, promýt a sušit a má bez rozdrobení schopnost téci.

Pro výrobu polymorfní formy B telmisartanu se podle vynálezu postupuje následovně.

V odpovídajícím zařízení s míchadlem se surový produkt telmisartanu (krystalizovaný například z dimethylformamidu, dimethylacetamidu nebo podobně) případně s 1-5 % hmotn., výhodně s 3 % hmotn. aktivního uhlí pohltí ve směsi rozpouštědel, která se skládá z vody, kyseliny mravenčí a

vhodného organického rozpouštědla, a následně se při zvýšené teplotě, výhodně při teplotě 50 až 90°C, zvláště výhodně při 60 až 80°C rozpustí.

Podstatou vynálezu je použití směsi rozpouštědel kyselina mravenčí/voda s organickým rozpouštědlem, který musí podle vynálezu splňovat následující kritéria. Musí být způsobilý pro tvorbu roztoku se směsí kyselina mravenčí/voda. Musí být dále chemicky inertí proti směsi kyselina mravenčí/voda a musí být od směsi kyselina mravenčí/voda destilačně oddělitelný. Použití mohou najít organické estery karboxylových kyselin, ketony nebo ethery. Například se uvádí aceton, methylethylketon, methylacetát, ethylacetát, ethylformiát, ethylenglykoldimethylether nebo tetrahydrofuran. Podle vynálezu je výhodný aceton, methylethylketon, methylacetát, ethylacetát, THF, zvláště výhodný je ethylacetát.

Směs rozpouštědel podle vynálezu by se měla na mol telmisartanu skládat z 0,3-0,7 l vody, 10-15 mol kyseliny mravenčí a 0,3-0,9 l organického rozpouštědla. Výhodný je poměr 0,4-0,6 l vody, 11-13 mol kyseliny mravenčí a 0,4-0,7 l organického rozpouštědla vztaženo na 1 mol telmisartanu. Zvláště výhodný je poměr ca. 0,5 l vody, ca. 11,5-12 mol kyseliny mravenčí a ca. 0,5 l organického rozpouštědla vztaženo na 1 mol telmisartanu.

Podle vynálezu se získaný roztok po výše uvedeném zahřátí filtruje a promývá směsí výše uvedeného organického rozpouštědla s kyselinou mravenčí. Na mol telmisartanu může promývací roztok obsahovat 0,3-1,0 mol, výhodně 0,4-0,6 mol, zvláště výhodně ca. 0,5 mol kyseliny mravenčí. Množství promývacího roztoku se přirozeně stanoví z množství rozpuštěného telmisartanu. Podle vynálezu se na mol telmisartanu použije 0,1-0,4, výhodně 0,15-0,3, zvláště výhodně 0,2 l organického rozpouštědla.

Po promytí filtračního zbytku výše uvedeným promývacím roztokem se při současném dávkování vody co možná nejúplněji oddestiluje organické rozpouštědlo. Přitom se udržuje teplota v oblasti 60-100°C, výhodně mezi 70-

100°C. Celkové přidané množství vody odpovídá v podstatě celkovému množství oddestilovaného rozpouštědla. Je žádoucí prakticky úplné oddestilování organického rozpouštědla. Destilace se provádí tak, aby se také společně oddestilovala voda, částečně azeotropicky. Oddestilované organické rozpouštědlo se může případně po oddělení vodné fáze opět použít v následných reakcích.

Pro srážení polymorfní formy B telmisartanu se následně ochladí na teplotu 15-60°C, výhodně 20-30°C a pomocí baze se srazí. Množství použité baze je závislé na množství použité kyseliny mravenčí. Výhodně se přidá o 0-2 mol méně baze než je obsah kyseliny mravenčí. Zvláště výhodně se přidá o 0,3-1,5 mol méně baze než je obsah kyseliny mravenčí. Nejvýhodněji se přidá o 0,5-1 mol méně baze než je obsah kyseliny mravenčí. Jako baze přicházejí v úvahu jak vodné roztoky hydroxidu draselného, hydroxidu sodného, hydroxidu lithného nebo amoniaku. Použití dále nacházejí vhodné organické baze jako triethylamin, diisopropylethylamin nebo DBU (diazabicykloundecen). Jako baze jsou zvláště výhodné výše uvedené vodné roztoky hydroxidu draselného, hydroxidu sodného, hydroxidu lithného nebo amoniaku, ze kterých mají zvláštní význam vodné roztoky amoniaku.

Vysrážený produkt se odstředí, promyje vodou a obvykle se suší při 120-125°C ve vakuu.

Vzorek odebraný přímo po odstředění a vysušený v tenké vrstvě v laboratorní sušárně s cirkulujícím vzduchem se typicky vyznačuje obsahem 95-99% krystalové modifikace B.

Po odstředění se začíná produkt, v závislosti na teplotě, pH, době zdržení a obsahu vody, až do ukončení sušení částečně přeměňovat na modifikaci A. Při provozních vsázkách se proto po sušení dosahuje poměru formy A k formě B v nejlepším případě ca. 10:90, ale také poměru 60:40.

Takový nízký obsah formy B také ovšem garantuje pozitivní vlastnosti produktu při provozní výrobě (např. malou tendenci k elektrostatickému

náboji, malou tendenci ke zhrudkování, schopnost téci atd.). Při výše uvedené krystalizaci je podle vynálezu podstatné, aby nejprve vznikla pouze forma B se svou charakteristickou makroskopickou krystalovou formou. Tato makroskopická krystalová forma zůstává při podmínkách sušení přes částečnou přeměnu na formu A nadále obsažena.

Další velmi výhodné aspekty způsobu podle vynálezu jsou u předkládaného procesu vysoké časoprostorové výtěžky a vysoké výtěžky čistého produktu telmisartanu, který se může izolovat téměř kvantitativně.

Telmisartan formy A získaný podle způsobu výroby známého ze stavu techniky se liší od telmisartanu dostupného podle vynálezu, který se vyznačuje obsahem polymorfní formy B, ve výše uvedených výhodných vlastnostech produktu. Další rozdílové znaky budou uvedeny v následujícím.

Telmisartan formy A krystalizuje v dlouhých, jemných popř. tenkých jehličkách, které na sobě ulpívají jako plst. Krystalovou modifikaci telmisartanu formy B vytvářejí velmi kompaktní krychlovité až kulovité krystaly, které mají schopnost téci jako písek nebo stěrk.

Obě polymorfní formy A a B telmisartanu se velmi liší ve své teplotě tání. Forma B taje při $183 \pm 2^\circ\text{C}$ (stanoveno metodou DSC). Forma A taje při $269 \pm 2^\circ\text{C}$ (stanoveno metodou DSC). Po roztavení vykristalizuje nízkotající forma B telmisartanu opět jako forma A. K vysrážení dojde například tak, že po endotermním maximu stanoveným pomocí DSC při $183 \pm 2^\circ\text{C}$ následuje charakteristické exotermní maximum, které odráží krystalizaci taveniny formy B na vysokotající formu A. Diagramy DSC (DSC = differential scanning calorimetry) získané pomocí systému Mettler DSC-20, TA 8000 jsou zobrazené na obr. 1.

Polymorfní formy A a B se rovněž liší ve svém spektru IČ. Na základě tohoto rozdílu lze po sušení na konečný produkt rovněž použít IČ-spektroskopii pro kvantitativní stanovení poměru obou krystalových modifikací. Čistá polymorfní forma A má v IČ-spektru charakteristické pásmo 815 cm^{-1} . U polymorfní formy B se tento kmit posouvá na 830 cm^{-1} . Protože jsou obě tato charakteristická pásma polymorfní formy A a B od sebe dostatečně oddělená, jsou zvláště vhodné pro výše uvedené stanovení poměru obou krystalových modifikací.

Stanovení obou polymorfních forem A a B podle IČ-spektroskopie probíhalo pomocí spektrometru Nicolet FTIR Magna-IR 550 v KBr (2,5 μmol na 300 mg KBr; Nicolet soft ware package OMNIC, verze 1.20).

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady slouží pro ilustraci exemplárně provedených způsobů čištění a krystalizace pro výrobu telmisartanu polymorfní formy B. Rozumějí se pouze jako možné, exemplárně zobrazené způsoby, aniž by omezovaly obsah vynálezu.

Příklad 1

Do zařízení smíchadlem o objemu 1200 l se vloží 205,6 kg rekrystalizovaného telmisartanu (rekrystalizovaný z dimethylformamidu nebo dimethylacetamidu), 6,2 kg aktivního uhlí, 205,6 l vody, 211,6 kg kyseliny mravenčí (99-100%) a 205,6 l ethylacetátu. Míchá se ca. 1 hodinu při teplotě $70-80^{\circ}\text{C}$ a potom se filtruje v dalším zařízení s mýchadlem o objemu 1200 l a promývá se směsí z 82,2 l ethylacetátu a 9,2 kg kyseliny mravenčí (99-100%). Při současném dávkování 308 l vody se při teplotě $80-100^{\circ}\text{C}$ ca. oddestiluje ca. 308 l rozpouštědla. Potom se ochladí na $20-30^{\circ}\text{C}$ a nadávkováním 313 kg 25% roztoku amoniaku se vysráží. Vysrážený produkt se odstředí, promyje vodou a suší při teplotě $120-125^{\circ}\text{C}$.

Výtěžek: 200 kg telmisartanu (97,3% teoret. výtěžku)

Příklad 2

Do zařízení s mýchadlem o objemu 1200 l se vloží 185 kg rekrystalizovaného telmisartanu (rekrystalizovaný z dimethylformamidu nebo dimethylacetamidu), 5,6 kg aktivního uhlí, 185 l vody, 190,4 kg kyseliny mravenčí (99-100%) a 185 l tetrahydrofuranu. Míchá se ca. 1 hodinu při teplotě 60-70°C a potom se filtruje v dalším zařízení s mýchadlem o objemu 1200 l a promývá se směsí z 74 l tetrahydrofuranu a 8,3 kg kyseliny mravenčí (99-100%). Při současném nadávkování 278 l vody se oddestiluje při teplotě 70-100°C ca. 278 l rozpouštědla. Potom se ochladí na teplotě 20-30°C a nadávkováním 281,5 kg 25% roztoku amoniaku se vysráží. Vysrážený produkt se odstředí, promyje vodou a suší se při teplotě 120-125°C.

Výtěžek: 180 kg telmisartanu (97,3% teoret. výtěžku)

Příklad 3

Do zařízení s mýchadlem o objemu 1200 l se vloží 185 kg rekrystalizovaného telmisartanu (rekrystalizovaný z dimethylformamidu nebo dimethylacetamidu), 5,6 kg aktivního uhlí, 185 l vody, 190,4 kyseliny mravenčí (99-100%) a 185 l methylethylketonu. Míchá se ca. 1 hodinu při teplotě 60-70°C a potom se filtruje v dalším zařízení s mýchadlem o objemu 1200 l a promývá se směsí ze 74 l methylethylketonu a 8,3 kg kyseliny mravenčí (99-100%). Při současném nadávkování 278 l vody se oddestiluje při teplotě 80-100°C ca. 278 l rozpouštědla. Potom se ochladí na 20-30°C a nadávkováním 281,5 kg 25% roztoku amoniaku se vysráží. Vysrážený produkt se odstředí, promyje vodou a suší se při teplotě 120-125°C.

Výtěžek: 178 kg telmisartanu (96,2% teoret. výtěžku)

Srovnávací příklad

Do zařízení s mýchadlem o objemu 1200 l se vloží 150 kg telmisartanu (rekrytalizovaný z dimethylformamidu nebo dimethylacetamidu), 7,5 kg aktivního uhlí, 750 l ethanolu a 30 kg 25% vodného roztoku amoniaku. Míchá se ca. 1 hodinu a potom se filtruje v dalším zařízení s mýchadlem o objemu 1200 l a promývá se 150 l ethanolu. Zahřeje se na teplotu 70-80°C, přidá se 35 kg ledové kyseliny octové a míchá se ještě 1,5 - 2 hodiny při teplotě 75-80°C. Potom se ochladí na 0-10°C a ještě jednou se 2 hodiny míchá. Vysrážený produkt se odstředí, promyje 300 l ethanolu a 300 l vody a suší při teplotě 70-90°C.

Výtěžek: 135 kg telmisartanu (90% teoret. výtěžku) čisté formy A

Telmisartan se ve výrobním procesu podle vynálezu na základě částečné přeměny polymorfní formy B na polymorfní formu A během procesu sušení vysráží jako čistá látka ve směsi dvou polymorfních forem. To ovšem nemá žádný vliv na vlastnosti farmaceutického prostředku, neboť například v rámci výroby tablet telmisartanu se směs polymorfních forem A a B rozpustí v roztoku 0,1N NaOH a sušením rozprašováním se převede na homogenní a plně amorfnní granulát, který se následně přivádí k dalším kroků pro zhotovení tablet. Další, detailnější údaje ohledně použití produktu podle vynálezu pro výrobu farmaceutického prostředku se uvádějí v EP 502314 B1, na který se na tomto místě co do obsahu odkazuje.

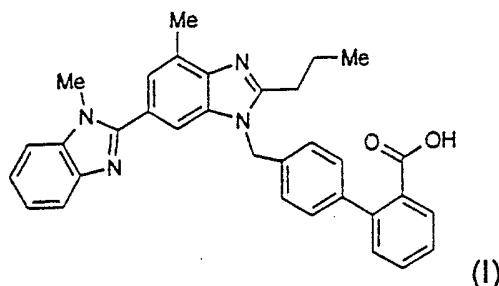
Zastupuje:

19.07.01

2001-2634

Patentové nároky

1. Polymorfní krystalová modifikace B (forma B) telmisartanu (vzorec I),



u které při termické analýze pomocí DSC nastane endotermické maximum při teplotě $183 \pm 2^\circ\text{C}$.

2. Telmisartan obsahuje formu B podle nároku 1.
3. Způsob výroby telmisartanu podle některého z nároků 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se
- a) telmisartan pohlítí ve směsi rozpouštědel sestávající z vody, kyseliny mravenčí a mísitelného organického rozpouštědla, zahřeje se a získaný roztok se následně filtruje,
 - b) organické rozpouštědlo-případně při současném dávkování vody-oddestiluje,
 - c) telmisartan formy B přidavkem baze vysráží ze stávajícího roztoku a
 - d) vysrážený produkt odstředí, promyje a suší.
4. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako organické rozpouštědlo mohou použít organické estery karboxylových kyselin, ketony nebo ethery.

5. Způsob podle nároku 3 nebo 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako organické rozpouštědlo může použít aceton, methylethylketon, methylacetát, ethylacetát, ethylformiát, ethylenglykoldimethylether nebo tetrahydrofuran.
6. Způsob podle nároku 3, 4 nebo 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako organické rozpouštědlo může použít aceton, methylethylketon, methylacetát, ethylacetát nebo tetrahydrofuran.
7. Způsob podle nároku 3, 4, 5 nebo 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako organické rozpouštědlo používá ethylacetát.
8. Způsob podle nároku 3, 4, 5, 6 nebo 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako baze používá amoniak.
9. Použití telmisartanu podle nároku 1 nebo 2 pro výrobu farmaceutického prostředku.

Zastupuje:

19.07.01

2001-2634

1/1

Obr.1:

DSC-diagram polymorfních forem
telmisartanu