



(19) **UA** (11) **79 463** (13) **C2**
 (51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
 УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
 ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20041109440 , 17.02.2003

(24) Дата начала действия патента: 25.06.2007

(30) Приоритет: 18.04.2002 FR 02/04847

(46) Дата публикации: 25.06.2007_{A61K 38/55}

20070101CFI20070115RMUA	A61P	9/04
20070101ALI20070115RMUA	A61P	9/12
20070101ALI20070115RMUA	C07D	209/42
20070101ALI20070115RMUA	C07K	5/062
20070101ALI20070115RMUA		

(86) Заявка PCT:
 PCT/FR03/00507, 20030217

(72) Изобретатель:

Дамьен Жерар, FR,
 Лефулон Франсуа, FR,
 Маршан Бернар, FR

(73) Патентовладелец:

ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ, FR

(54) СОЛЬ ПЕРИНДОПРИЛА И СОДЕРЖАЩАЯ ЕЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:

Данное изобретение относится к новой соли периндоприла и содержащим ее фармацевтическим композициям.

Официальный бюллетень "Промышленная

собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 9, 25.06.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 7 9 4 6 3 C 2

U A 7 9 4 6 3 C 2



(19) **UA** (11) **79 463** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION

(21), (22) Application: 20041109440 , 17.02.2003

(24) Effective date for property rights: 25.06.2007

(30) Priority: 18.04.2002 FR 02/04847

(46) Publication date: 25.06.2007_{A61K} 38/55

20070101CFI20070115RMUA	A61P	9/04
20070101ALI20070115RMUA	A61P	9/12
20070101ALI20070115RMUA	C07D	209/42
20070101ALI20070115RMUA	C07K	5/062
20070101ALI20070115RMUA		

(86) PCT application:
PCT/FR03/00507, 20030217

(72) Inventor:
Damien Gerard, FR,
Lefoulon Francois, FR,
Marchand Bernard, FR

(73) Proprietor:
LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(54) PERINDOPRIL SALT AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THEREOF

(57) Abstract:

The invention relates to a novel perindopril salt and pharmaceutical compositions containing same. The invention is used for medicaments.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 9, 25.06.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 7 9 4 6 3 C 2

U A 7 9 4 6 3 C 2



(19) **UA** (11) **79 463** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20041109440 , 17.02.2003

(24) Дата набуття чинності: 25.06.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 18.04.2002 FR 02/04847

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 25.06.2007^{A61K} 38/55
20070101CFI20070115RMUA A61P 9/04
20070101ALI20070115RMUA A61P 9/12
20070101ALI20070115RMUA C07D 209/42
20070101ALI20070115RMUA C07K 5/062
20070101ALI20070115RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/FR03/00507, 20030217

(72) Винахідник(и):
Дам'єн Жерар , FR,
Лефулон Франсуа , FR,
Маршан Бернар , FR

(73) Власник(и):
ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, FR

(54) СІЛЬ ПЕРИНДОПРИЛУ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ЇЇ МІСТИТЬ

(57) Реферат:
Даний винахід стосується нової солі
периндоприлу і фармацевтичних композицій, що її

містять. Винахід може використовуватись для
виготовлення ліків.

UA
79463
C2

UA
79463
C2

Опис винаходу

5 Даний винахід стосується нової солі периндоприлу і фармацевтичних композицій, що її містять. Периндоприл, або (2S)-2-[(1S)-карбетоксибутиламіно]-1-оксо-пропіл-(2S,3aS,7aS)пергідроіндол-карбонова кислота, інгібітор ангіотензин I перетворюючого ферменту, є сполукою, відомою, головним чином, для лікування артеріальної гіпертензії і серцевої недостатності.

10 Периндоприл раніше був [описаний у патентному описі EP 0 049 658]. У цьому європейському патенті згадується, як звичайно, що сполуки за винаходом можуть бути представлені у формі адитивних солей з фармацевтично прийнятною, неорганічною або органічною, основою або кислотою. Сполуки, описані у цьому патенті, знаходяться не у формі солі, і в основному, коли адитивні солі з фармацевтично прийнятною основою або кислотою згадують як приклад, пропонують натрієву сіль або малеат.

15 Однак при удосконаленні цього продукту було показано, що дуже важко знайти фармацевтично прийнятну сіль, яка має не лише добру біодоступність, але також достатню стабільність, щоб бути придатною для виготовлення і зберігання фармацевтичних композицій.

У дослідженнях, спочатку проведених над продуктом, було показано, що трет-бутиламінна сіль периндоприлу має адекватні властивості для удосконалення продукту, і саме ця трет-бутиламінна сіль периндоприлу у даний час представлена на ринку.

20 Були досліджені несольова форма, а також малеат і натрієва сіль периндоприлу. У ході досліджень стабільності при підвищеній температурі і вологості було встановлено, що натрієва сіль була непридатною для поводження з нею, оскільки вона відразу ж перетворюється на масло при контакті з атмосферним повітрям; що ж стосується несольової форми і малеату, за таких умов вони швидко руйнуються (за 8 днів при 50°C руйнується приблизно 25-30% продукту).

25 Таким чином, трет-бутиламінна сіль була єдиною, яка продемонструвала найкращу стабільність, порівняно з іншими дослідженими формами. Проте, через властиву периндоприлу крихкість, трет-бутиламінна сіль була нездатною забезпечити повне вирішення проблем стійкості продукту до нагрівання і вологості. Дійсно, для продажу у деяких країнах таблетки трет-бутиламінної солі периндоприлу повинні бути захищені додатковими пакувальними засобами. Крім того, навіть для країн із помірним кліматом ця нестабільність зробила неможливим одержання для таблеток терміну придатності при зберіганні більше 2 років. У кінцевому рахунку, для продажу таблеток вони повинні мати маркування "зберігати при температурі не вище 30°C".

30 Ці обмеження є, звичайно, обтяжливими, особливо у показниках організації і вартості, і особливо корисним здавалося намагання створити нову сіль периндоприлу, щоб зменшити обмеження, зумовлені трет-бутиламінною сіллю.

35 Були вивчені численні солі, і, як показано вище, було доведено, що солі, які звичайно використовуються у фармацевтичному секторі, є непридатними.

З іншого боку, і несподіваним чином, було виявлено, що аргінінова сіль периндоприлу, крім того, що вона є новою, має цілком несподівані переваги над всіма іншими досліджуваними солями, і, більш особливо, над трет-бутиламінною сіллю периндоприлу.

40 Даний винахід, таким чином, стосується аргінінової солі периндоприлу, її гідратів, а також фармацевтичних композицій, що її містять.

Аргінінова сіль периндоприлу є переважно сіллю природного аргініну (L-аргініну).

Фармацевтичні композиції за даним винаходом відповідно містять аргінінову сіль периндоприлу разом з одним або більшою кількістю нетоксичних, фармацевтично прийнятних і придатних наповнювачів.

45 Серед фармацевтичних композицій за даним винаходом більш особливо можуть бути згадані ті, що придатні для перорального, парентерального або назального застосування, таблетки або драже, під'язичні таблетки, желатинові капсули, пастилки, супозиторії, креми, мазі, гелі для зовнішнього застосування і т.д.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом переважно будуть таблетками зі швидким вивільненням.

Придатне дозування змінюється залежно від віку і маси тіла пацієнта, характеру і тяжкості захворювання, а також шляху введення, який може бути пероральним, назальним, ректальним або парентеральним.

50 Кількість аргінінової солі, що міститься у композиціях за даним винаходом, складає від 0,2 до 10мг, переважно від 1 до 10мг. Ці фармацевтичні композиції є корисними у лікуванні гіпертензії і серцевої недостатності.

Основними властивостями цієї солі є дуже висока стійкість до нагрівання і до вологості, порівняно з трет-бутиламінною сіллю.

55 Довготривалі дослідження стабільності, проведені за умов дуже точних значень температури і вологості, дали результати, показані у таблиці нижче.

У цьому дослідженні периндоприл аналізували за допомогою методу оберненофазової рідинної хроматографії високого тиску, використовуючи, як елюент, водну фазу (що містить натрію гептан-сульфонат, і рН якої дорівнює 2) та ацетонітрил (67/33). Виявлення продукту проводили з ультрафіолетовим детектором (довжина хвилі 215нм).

60 Дослідження проводили з використанням таблеток із негайним вивільненням, що містять або 2,4мг аргінінової солі периндоприлу, або 2,0мг трет-бутиламінної солі периндоприлу (кожна з двох таблеток містить 1,7мг периндоприлу). Таблетки аналізували через 6 місяців після початку їхнього зберігання при різних температурах і різній відносній вологості (% в.в.).

65 Аргінінова сіль, використана у цьому дослідженні, є сіллю L-аргініну. Вона була приготована згідно з

класичним в органічній хімії способом солеутворення.

5

Умови 6 місяців	Трет-бутиламінна сіль периндоприлу Відсоток, що залишився (%)	Аргінінова сіль периндоприлу Відсоток, що залишився (%)
25°C 60% в.в.	101,0	99,5
30°C 60% в.в.	94,4	98,1
40°C 75% в.в.	67,2	98,6

10

Результати, наведені у таблиці вище, надзвичайно чітко показують дуже високу стабільність аргінінової солі порівняно з трет-бутиламінною сіллю. Дійсно, через 6 місяців руйнування аргінінової солі практично не спостерігалось, тоді як трет-бутиламінна сіль показала ступінь руйнування приблизно 33%.

Ці результати є цілком несподіваними, і їх не можна було вивести з або припустити за допомогою вивчення літератури по цьому продукту.

15

Ці результати дозволяють нам враховувати менш обтяжливі обмеження стосовно упакування фармацевтичних композицій, а також одержати для наших фармацевтичних композицій термін придатності при зберіганні принаймні три роки.

Формула винаходу

20

1. Аргінінова сіль периндоприлу та її гідрати.

2. Фармацевтична композиція, що містить як активний інгредієнт аргінінову сіль периндоприлу та її гідрати у поєднанні з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних наповнювачів.

25

3. Фармацевтична композиція за п. 2, яка відрізняється тим, що вона представлена у формі таблетки з негайним вивільненням.

4. Фармацевтична композиція за п. 2 або п. 3, яка відрізняється тим, що вона містить від 0,2 до 10 мг аргінінової солі периндоприлу.

30

5. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 2-4, яку використовують для виготовлення ліків, призначених для лікування гіпертензії та серцевої недостатності.

35

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 9, 25.06.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

40

45

50

55

60

65

U A 7 9 4 6 3 C 2

U A 7 9 4 6 3 C 2