

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11)

014716

(13)

B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: **2011.02.28**

(51) Int. Cl. **C07D 209/42** (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(21) Номер заявки: **200801777**

(22) Дата подачи: **2007.02.26**

(54) α-КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА АРГИНИНОВОЙ СОЛИ ПЕРИНДОПРИЛА, СПОСОБ ЕЁ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, КОТОРЫЕ ЕЁ СОДЕРЖАТ

(31) **06/01748**

(32) **2006.02.28**

(33) **FR**

(43) **2009.02.27**

(86) **PCT/FR2007/000335**

(87) **WO 2007/099217 2007.09.07**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR)

(56) **WO-A-03/087050**

WO-A-01/87835

WO-A-01/87836

WO-A-01/83439

EP-A-0049658

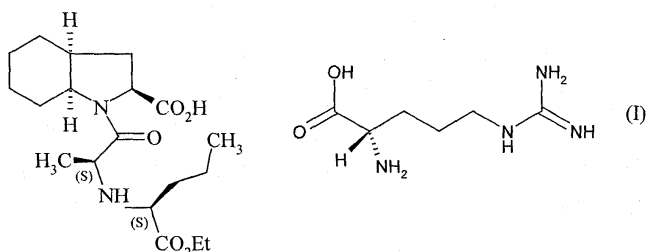
(72) Изобретатель:

**Кокерель Жерар, Лефевре Луа, Сувье
Жан-Клод, Отуар Паскаль (FR)**

(74) Представитель:

**Веселицкая И.А., Пивницкая Н.Н., Кузен-
кова Н.В., Веселицкий М.Б., Каксис Р.А.,
Комарова О.М., Белоусов Ю.В. (RU)**

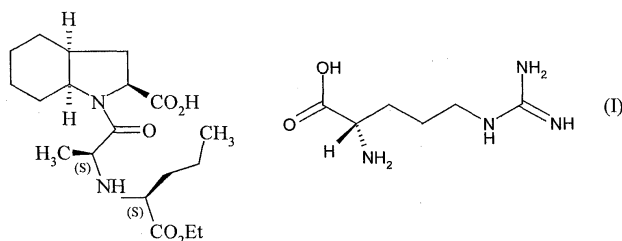
(57) α-Кристаллическая форма соединения формулы (I)



которая характеризуется ее рентгеновской дифракционной порошкограммой. Лекарственные средства.

014716**B1****B1****014716**

Настоящее изобретение относится к α -кристаллической форме L-аргининовой соли периндоприла формулы (I)



к способу ее получения и к фармацевтическим композициям, которые ее содержат.

Периндоприл и его фармацевтически приемлемые соли и в особенности его аргининовая соль обладают ценными фармакологическими свойствами.

Их главное свойство состоит в ингибировании ангиотензин-I-превращающего фермента (или кининазы II), что, с одной стороны, позволяет предотвратить превращение декапептида ангиотензина I в октапептид ангиотензин II (сосудосуживающий фактор), а с другой стороны, предотвратить расщепление брадикинина (сосудорасширяющий фактор) до неактивного пептида.

Эти два действия обуславливают положительное влияние периндоприла на сердечно-сосудистые заболевания, в особенности на артериальную гипертензию и сердечную недостаточность.

Периндоприл, его получение и его применение для лечения описаны в заявке на Европейский патент EP 0049658.

Аргининовая соль периндоприла описана в заявке на Европейский патент EP 1354873.

Принимая во внимание фармацевтическую ценность этого соединения, чрезвычайно важным является его получение с очень хорошей стабильностью, в особенности относительно гигроскопичности, пригодности порошка к переработке, фильтруемости твердого вещества, измельчаемости и удерживания растворителя.

Получаемая тонкоизмельченная кристаллическая форма соответствует этим требованиям.

В патентной заявке EP 1354873 описана аргининовая соль периндоприла. Тем не менее, в этом документе не описаны условия получения этой соли в тонкоизмельченной кристаллической форме.

Сейчас заявителем было обнаружено, что аргининовая соль периндоприла может быть получена в тонкоизмельченной кристаллической форме, которая в результате обладает ценными характеристиками для фильтрации, высушивания и легкого приготовления в лекарственную форму.

Более специфически настоящее изобретение относится к α -кристаллической форме соединения формулы (I), которая характеризуется следующими пиками рентгеновской дифракционной порошкограммы, измеренными при помощи дифрактометра с медным антикатодом и выраженными в виде значения угла 2 тета ($^{\circ}$): 4,5, 7,9 и 13,5.

Предпочтительно настоящее изобретение относится к α -кристаллической форме соединения формулы (I), которая характеризуется следующими пиками рентгеновской дифракционной порошкограммы, измеренными при помощи дифрактометра с медным антикатодом и выраженными в виде значения угла 2 тета ($^{\circ}$): 4,5, 7,9, 13,5, 17,5 и 20,6.

Еще более предпочтительно настоящее изобретение относится к α -кристаллической форме соединения формулы (I), которая характеризуется следующей рентгеновской дифракционной порошкограммой, измеренной при помощи дифрактометра (медный антикатод) и выраженной в виде значений межплоскостного расстояния d, брэгговского угла 2 тета, интенсивности и относительной интенсивности (выраженной в виде процента наиболее интенсивной линии):

Угол 2 тета ($^{\circ}$)	Межплоскостное расстояние d (Å)	Интенсивность	Относительная интенсивность (%)
4,52	19,53	2211	88,7
7,94	11,12	2080	83,5
12,152	7,277	682	27,4
13,480	6,563	2492	100,0
14,029	6,308	422	16,9
14,948	5,922	552	22,1
15,873	5,579	493	19,8
17,531	5,055	1600	64,2
18,787	4,719	363	14,5

Угол 2 тета (°)	Межплоскостное расстояние d (Å)	Интенсивность	Относительная интенсивность (%)
19,579	4,530	1078	43,3
20,635	4,301	1794	72,0
22,616	3,928	798	32,0
23,367	3,804	473	19,0
23,807	3,735	362	14,5
24,434	3,640	409	16,4
27,148	3,282	450	18,1
28,214	3,160	417	16,7

Изобретение также относится к способу получения α -кристаллической формы соединения формулы (I), в котором периндоприл растворяют в воде с L-аргинином, затем добавляют аполярный растворитель и полярный растворитель и полученные кристаллы отфильтровывают, промывают и после этого высушивают.

В качестве аполярных растворителей могут быть упомянуты, например, метилциклогексан, циклогексан и толуол.

В качестве полярных растворителей могут быть упомянуты, например, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и N-метил-2-пирролидинон.

Полученные таким образом кристаллы находятся в компактной форме, состоящей из багетов.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения периндоприл растворяют в воде с L-аргинином, затем добавляют метилциклогексан и диметилсульфоксид и полученные кристаллы отфильтровывают, промывают и после этого высушивают.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат в качестве активного компонента α -кристаллическую форму соединения формулы (I) совместно с одним или более подходящими, инертными, нетоксичными наполнителями. Среди фармацевтических композиций согласно изобретению особенно можно отметить те, которые являются пригодными для перорального, парентерального (внутривенного или подкожного) или назального введения, таблетки или драже, подъязычные таблетки, желатиновые капсулы, лепешки, суппозитории, кремы, мази, кожные гели, составы для инъекций, суспензии для питья.

Полезная дозировка может изменяться в зависимости от природы и тяжести расстройства, пути введения, а также от возраста и веса пациента. Дозировка изменяется от 1 до 500 мг в сутки на одно или больше введений.

Фармацевтические композиции в соответствии с изобретением также могут содержать диуретическое средство, такое как индапамид.

Последующие примеры иллюстрируют изобретение.

Спектр порошковой дифракции рентгеновских лучей измеряли в следующих экспериментальных условиях:

дифрактометр Siemens D5005; сцинтилляционный детектор;

медный антиматод, напряжение 40 кВ, сила тока 30 мА;

установка θ - θ , фиксированный образец;

температура: окружающей среды;

диапазон измерений: от 3 до 30°;

инкремент между каждым измерением: 0,04°;

время измерения на шаг: 4 с;

фиксированная щель: 1,6 мм;

K β фильтр (Ni);

без внутреннего источника опорного напряжения;

процедура обнуления с использованием щелей Siemens;

экспериментальные данные обрабатывали с помощью программного обеспечения EVA (версия 9.0).

Пример 1. α -Кристаллическая форма аргининовой соли периндоприла.

1,5 кг воды, 328 г периндоприла и 155 г L-аргинина вносили в реактор при температуре окружающей среды и перемешивании. После образования прозрачного раствора добавляли 630 г метилциклогексана и затем медленно добавляли 4,7 кг диметилсульфоксида. После этого смесь перемешивали до тех пор, пока температура гетерогенной смеси не стабилизировалась около 20,0°C, затем смесь фильтровали и полученное твердое вещество промывали и высушивали.

Полученные таким образом кристаллы находятся в компактной форме, состоящей из багетов.

Содержание воды в конечном продукте составляло около 3,2%, что соответствует моногидрату.

Рентгеновская дифракционная порошковая диаграмма

Профиль рентгеновской порошковой дифракции (углы дифракции) α формы аргининовой соли периндоприла представлен в виде значимых линий, собранных в нижеприведенной таблице, совместно с интенсивностью и относительной интенсивностью (выраженной в виде процента наиболее интенсивной линии).

Угол 2 тета (°)	Межплоскостное расстояние d (Å)	Интенсивность	Относительная интенсивность (%)
4,52	19,53	2211	88,7
7,94	11,12	2080	83,5
12,152	7,277	682	27,4
13,480	6,563	2492	100,0
14,029	6,308	422	16,9
14,948	5,922	552	22,1
15,873	5,579	493	19,8
17,531	5,055	1600	64,2
18,787	4,719	363	14,5
19,579	4,530	1078	43,3
20,635	4,301	1794	72,0
22,616	3,928	798	32,0
23,367	3,804	473	19,0
23,807	3,735	362	14,5
24,434	3,640	409	16,4
27,148	3,282	450	18,1
Угол 2 тета (°)	Межплоскостное расстояние d (Å)	Интенсивность	Относительная интенсивность (%)
28,214	3,160	417	16,7

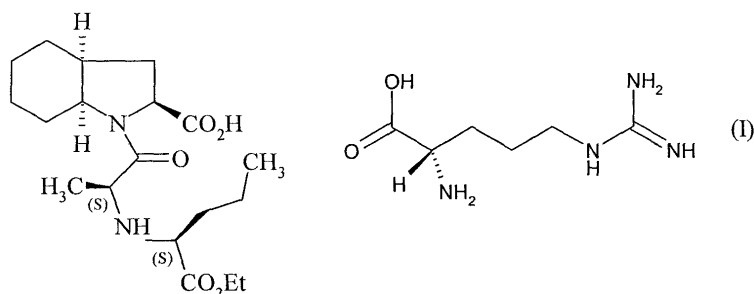
Пример 2. Фармацевтическая композиция.

Состав для приготовления 1000 таблеток, каждая из которых содержит 4 мг активного компонента соединения из примера 1

соединение из примера 1	4 г
гидроксипропилцеллюлоза	2 г
пшеничный крахмал	10 г
лактоза	100 г
стеарат магния	3 г
тальк	3 г

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. α -Кристаллическая форма L-аргининовой соли периндоприла формулы (I)



которая характеризуется следующими пиками рентгеновской дифракционной порошковой диаграммы, измеренными при помощи дифрактометра с медным антикатодом и выраженными в виде значений брегговского угла 2 тета (°): 4,5, 7,9 и 13,5.

2. α -Кристаллическая форма соединения формулы (I) по п.1, которая характеризуется следующими пиками рентгеновской дифракционной порошковой диаграммы, измеренными при помощи дифрактометра с медным антикатодом и выраженными в виде значений брегговского угла 2 тета (°): 4,5, 7,9, 13,5, 17,5 и 20,6.

3. α -Кристаллическая форма соединения формулы (I) по п.1, которая характеризуется следующей рентгеновской дифракционной порошкограммой, измеренной при помощи дифрактометра (медный антикатор) и выраженной в виде значений межплоскостного расстояния d , брэгговского угла 2θ , интенсивности и относительной интенсивности (выраженной в виде процента наиболее интенсивной линии):

Угол 2θ (°)	Межплоскостное расстояние d (Å)	Интенсивность	Относительная интенсивность (%)
4,52	19,53	2211	88,7
7,94	11,12	2080	83,5

Угол 2θ (°)	Межплоскостное расстояние d (Å)	Интенсивность	Относительная интенсивность (%)
12,152	7,277	682	27,4
13,480	6,563	2492	100,0
14,029	6,308	422	16,9
14,948	5,922	552	22,1
15,873	5,579	493	19,8
17,531	5,055	1600	64,2
18,787	4,719	363	14,5
19,579	4,530	1078	43,3
20,635	4,301	1794	72,0
22,616	3,928	798	32,0
23,367	3,804	473	19,0
23,807	3,735	362	14,5
24,434	3,640	409	16,4
27,148	3,282	450	18,1
28,214	3,160	417	16,7

4. Способ получения α -кристаллической формы соединения формулы (I), определенной в любом из пп.1-3, в котором периндоприл растворяют в воде с L-аргинином, затем добавляют аполярный растворитель и полярный растворитель и полученные кристаллы отфильтровывают, промывают и после этого высушивают.

5. Способ по п.4, в котором аполярный растворитель выбирают из метилциклогексана, циклогексана и толуола.

6. Способ по п.4 или 5, в котором полярный растворитель выбирают из диметилсульфоксида, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида и N-метил-2-пирролидинона.

7. Способ по п.4, в котором аполярный растворитель представляет собой метилциклогексан, а полярный растворитель представляет собой диметилсульфоксид.

8. Фармацевтическая композиция для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, которая содержит в качестве активного компонента соединение формулы (I), определенной в любом из пп.1-3, в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми, инертными, нетоксичными носителями.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, отличающаяся тем, что она также содержит диуретическое средство.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, отличающаяся тем, что диуретическое средство представляет собой индапамид.

11. Применение соединения формулы (I), определенной в любом из пп.1-3, для приготовления лекарственных средств, используемых в качестве ингибиторов ангиотензин-I-превращающего фермента.

12. Применение соединения формулы (I), определенной в любом из пп.1-3, для приготовления лекарственных средств, используемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

