

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

3101-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26. 03. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **29.03.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/014414**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 03. 99**
(Věstník č. 3/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/04877**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/36874**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 233/02
C 07 D 233/04
C 07 D 233/54
A 61 K 31/415

(71) Přihlášovatel:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,
Philadelphia, PA, US;

(72) Původce:

Palepu Nageswara R., Northwood, GB;
Venkatesh Gopadi M., King of Prussia, PA,
US;

Duddu Sarma, Lansdale, PA, US;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hájkova 2, Praha 2,
12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Dihydrát eprosartanu, farmaceutický
prostředek s jeho obsahem, způsob
a použití

(57) Anotace:

Řešení se týká dihydrátu monomethansulfonatu kyseliny /E/-..alfa.[2 -n-butyl-1-[/4-karboxyfenyl/methyl]-1H-imidazol-5-yl]met hylene-2-thiofenpropiono vé, způsobu jeho přípravy, prostředků obsahujících tuto sloučeninu a způsob použití této sloučeniny pro blokování receptorů angiotensinu II a pro léčení hypertenze, městnavého srdečního selhání a renálního selhání.

CZ 3101-98 A3

Dihydrát eprosartanu, farmaceutický prostředek s jeho obsahem, způsob a použití

Oblast techniky

Tento vynález se týká farmaceuticky aktivní sloučeniny, způsobu její přípravy, prostředků obsahujících tuto sloučeninu a způsobů použití této sloučeniny při léčbě určitých chorobných stavů u savců, zejména u člověka. Konkrétněji se tento vynález týká dihydrátu monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové, způsobu granulace za vlhka pro přípravu této sloučeniny, prostředků obsahujících tuto sloučeninu a způsobů použití dihydrátu monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové pro blokování receptorů angiotensinu II (AII) a pro léčení hypertenze, městnavého srdečního selhání a selhání ledvin.

Dosavadní stav techniky

Sloučenina monomethansulfonat kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové je známa pod jménem "eprosartan" a je předmětem US patentu č. 5 185 351 (patent '351) publikovaného 9. února 1993. Tento patent uveřejňuje v příkladu 41 způsob přípravy bezvodé formy monomethansulfonatu kyseliny

(E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové. Navíc patent '351 uveřejňuje konvenční způsoby přípravy monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové a příklady 108 až 111 uvádějí zvláštní podrobnosti pro přípravu určitých prostředků. Tato sloučenina je nárokována k použití při blokování receptorů angiotensinu II a při léčbě hypertenze, městnavého srdečního selhání a selhání ledvin.

S překvapením bylo nalezeno, že forma dihydrátu monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové se vytváří během přípravy pevných dávkových forem z bezvodé formy této sloučeniny během způsobu granulace za vlhka. Navíc se ukázalo, že lze dihydrát eprosartanu obdržet rekrytalizací bezvodé formy z vodného kyselého roztoku. Dihydrát má zlepšenou kompatibilitu v pevné dávkové formě ve srovnání s odpovídající bezvodou formou sloučeniny. To je zvláště důležité při přípravě monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové pro terapeutické použití.

Podstata vynálezu

Tento vynález poskytuje dihydrát jako novou formu monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové, zejména ve farmaceutických prostředcích pro léčbu onemocnění, při kterých se indikuje blokování receptorů angiotensinu II, například při léčbě hypertenze, městnavého srdečního selhání a selhání ledvin.

Tento vynález též poskytuje způsob přípravy dihydrátu monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové vlhkou granulací bezvodé formy monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové.

Další aspekt tohoto vynálezu poskytuje způsob přípravy dihydrátu monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové rekrytalizací bezvodé formy monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové z vodného kyselého roztoku, zejména z vodného roztoku kyseliny methansulfonové.

Přehled obrázků na výkresech

Níže se uvádí stručný popis obrázků.

Obrázky 1, 3 a 5 ukazují kalorimetrický termogram diferenciálního snímání (DSC), výsledky termogravimetrické analýzy (TGA) a práškové rentgenové difrakce (XRD) vzorku bezvodé formy monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové.

Bezvodá forma monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové vykazuje jeden tepelný krok, endotermické tání zhruba při 250 °C, spojený s úbytkem hmotnosti, který ukazuje, že po tání následuje rozklad této

složky léku (obr. 1). Při termogravimetrické analýze (TGA) se nepozoruje před táním signifikantní úbytek hmotnosti (obr. 3), což ukazuje, že tato sloučenina neobsahuje významná množství povrchově adsorbované vody a/nebo zbytkových rozpouštědel. Práškový difrakční rentgenogram (obr. 5) vykazuje charakteristické difrakční čáry odpovídající hodnotám 2θ 7° , 14° , $18,9^\circ$, $22,2^\circ$ a 29° .

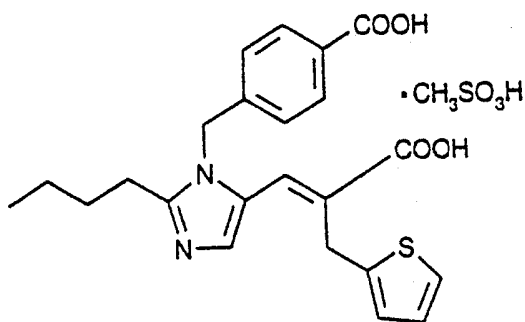
Obrázky 2, 4 a 6 ukazují termogram z diferenciálního kalorimetrického snímání (DSC) a výsledky termogravimetrické analýzy (TGA) a práškový rentgenový difrakční rentgenogram (XRD) formy dihydrátu monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové.

DSC dihydrátu (obr. 2) vykazuje 3 charakteristické endothermní píky zhruba při 71°C , 99°C a 250°C . Exothermní děj na obr. 2 při 124°C odpovídá rekrystalizaci dihydrátu eprosartanu na bezvodou formu při dehydrataci. Obr. 4 ukazuje typický průběh TGA pro dihydrát obdržенý granulováním bezvodé formy monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové s pomocnou látkou, jako je laktóza, xanthanová guma, škrob a želatina, která působí tak, že usnadňuje nebo stabilizuje (to jest stabilizuje dihydrát), s dvoustupňovou ztrátou vlhkosti v teplotním rozmezí 25 až 125°C . Ztráta vody spojená se ztrátou vlhkosti v prvním kroku začíná při 25°C a je v podstatě dokončena při 70°C . Tato ztráta hmotnosti činí okolo 3 %, což stechiometricky odpovídá jednomu molu vody na mol bezvodého eprosartanu. Voda spojená se ztrátou vlhkosti v druhém kroku se ztrácí v teplotním rozmezí 75°C až 125°C . Dihydrát též vykazuje charakteristický difrakční práškový rentgenogram

(XRD). XRD (obr. 6) vykazuje charakteristické difrakční čáry odpovídající hodnotám 2θ 8° , $10,8^\circ$, $16,8^\circ$, $21,9^\circ$, $26,6^\circ$ a $30,4^\circ$.

Následuje podrobný popis vynálezu.

Je známo, že monomethansulfonat kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]-methylen-2-thiofenpropionové existuje v bezvodé formě a charakterizuje se údaji ukázanými na obr. 1, 3 a 5. Tato sloučenina má tuto strukturu:



Monomethansulfonat kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[-(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové je nárokován v US patentu č. 5 185 351. Je třeba odkázat na tento patent ohledně plného znění včetně způsobů přípravy a použití této sloučeniny. Úplné uveřejnění patentu '351 se zahrnuje zde formou odkazu.

Eprosartan je bezvodý a je sám o sobě stabilní při teplotě a vlhkosti okolí stejně tak jako za podmínek zrychlených zkoušek ($30^\circ\text{C}/79\%$ relativní vlhkosti nebo $40^\circ\text{C}/75\%$ relativní vlhkosti po dobu 6 měsíců). Tato léčivá

složka nezachycuje ani při vyšších vlhkostech vodu (obvykle až do 95 % relativní vlhkosti). Avšak bezvodá forma této sloučeniny se převádí na hydratovanou formu, pokud je před skladováním navlhčena v uzavřené nádobě při teplotách místnosti nebo při vyšších teplotách nebo pokud se suchý prášek uchovává při relativní vlhkosti 98 % nebo vyšší při teplotách místnosti nebo při vyšších teplotách po dobu 8 dnů nebo déle. V prvním případě, kdy se hydrát obdrží navlhčením lékové složky, není hydratovaná forma stabilní a obecně se převádí sušením zpět na bezvodou formu.

V souladu s tímto nálezem se neočekávaně zjistilo, že lze připravit stabilní formu dihydrátu monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové in situ během způsobu vlhké granulace bezvodé formy této sloučeniny při získávání pevných dávkových forem (například tobolek a tablet). Granule obsahující dihydrát monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové se připraví smísením bezvodé formy sloučeniny s jednou nebo více farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami s následující granulací s vodou.

Formu dihydrátu eprosartanu lze též připravit rekrytalizací bezvodé formy eprosartanu z vodného kyselého roztoku, například z vodného roztoku kyseliny methansulfonové.

Dihydrát podle tohoto vynálezu se charakterizuje údaji ukázanými na obr. 2, 4 a 6. Bezvodá forma monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové a jeho dihydrát se charakterizují dále. Krystalová struktura

bezvodého eprosartanu a dihydrátu eprosartanu se zjišťovala na základě trojrozměrných údajů rentgenové difrakce získávaných na monokrystalech při teplotách místnosti. Bezvodá forma krystalizuje v trojklonné soustavě, zatímco dihydrát krystalizuje v jednoklonné soustavě s následujícími hodnotami krystalové mřížky:

Prostorová grupa a mřížkové konstanty eprosartanu

Parametr	Bezvodá forma	Dihydrát
Prostorová grupa	P1	P2 ₁ /C
a	0,865 nm	1,835 nm
b	0,1268 nm	1,710 nm
c	0,1366 nm	1,735 nm
α	112,7°	90°
β	101,4°	90,8°
τ	96,7°	90°

Podle tohoto vynálezu se pomocné látky, jako je laktóza, škrob, poly(vinylpyrrolidon) (Povidon, PVP), xanthanová guma, alginát sodný a želatina přidávají při granulaci jako suchý prášek nebo v roztoku a usnadňují převedení bezvodé formy na formu dihydrátu monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové a stabilizují takto vytvořený dihydrát. Vytváření dihydrátu se obvykle ukončí zhruba během 2 až 10 min s použitím vysokosmykového granulačního způsobu při přípravě pevných dávkových forem bezvodé formy monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové. Takto připravený granulát obsahující

složku léku ve formě dihydrátu se může sušit a tato složka se udrží v hydratované formě.

Způsob přípravy pevné dávkové formy obsahující tuto sloučeninu zahrnuje:

(i) přípravu granulí obsahujících monomethansulfonat kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové a ve formě dihydrátu v přítomnosti vody a jedné nebo více farmaceuticky přijatelných pomocných látek a

(ii) smísení těchto granulí s dalšími přijatelnými pomocnými látkami pro plnění do tobolek nebo lisování do tablet s okamžitým uvolňováním (100% uvolnění v krátkém časovém intervalu ve vhodném rozpouštěcím prostředí) nebo s modifikovaným uvolňováním (pozdržené uvolňování nebo zpožděné uvolňování).

Tento způsob přípravy pevných dávkových forem obsahujících dihydrát monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové zahrnuje vytváření stabilního dihydrátu této sloučeniny in situ v průběhu vlhké granulace a toto vytváření dihydrátu je usnadněno a stabilizováno některou pomocnou látkou. Úplná hydratace nastává v průběhu 2 min až 24 h, nejlépe v průběhu 2 až 10 min za přítomnosti preferovaných pomocných látek.

Pro získávání granulí obsahujících kyselinu (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionovou ve formě jejího dihydrátu se bezvodá forma sloučeniny dobře promísí s farmaceuticky

přijatelnými pomocnými látkami, jako jsou plnidla, zředovací látky, rozvolňovadla a pojiva, granulují se vodou a suší na předem určený obsah vody (ztráta sušením). V souladu se způsobem vlhké granulace podle tohoto vynálezu lze použít jakoukoliv kombinaci farmaceuticky přijatelných pomocných látek (například zředovacích látek, plnidel, pojiv a rozvolňovadel v žádaných poměrech). Pomocné látky obvykle užívané ve farmaceutickém průmyslu se dostatečně popisují v literatuře (viz Handbook of Pharmaceutical Excipients, A. Wade a P. J. Weller (redakce), American Pharmaceutical Association (1994)). Farmaceuticky přijatelná plnidla a zředovací látky zahrnují, bez omezení na tyto příklady, laktózu (vodnou i bezvodou), škrob [nemodifikovaný (kukuřičný škrob) nebo modifikovaný (například škrob 1500 dodávaný firmou Colorcon)], mannitol, sorbitol, celulózu, anorganické sírany nebo fosforečnany. Rozvolňovadla zahrnují, bez omezení na tyto příklady, natriumglykolát škrobu, karmelózu sodnou a zesíťovaný polyvinylpyrrolidon a pojiva zahrnují, bez omezení na tyto příklady, želatinu, kukuřičný škrob, modifikovaný škrob (škrob 1551, pregelatinizovaný škrob), hydroxypropylmethylcelulózu (HPMC) a hydroxypropylcelulózu (HPC). Pomocné látky vhodné pro použití s modifikovaným uvolňováním zahrnují, bez omezení na tyto příklady, vysokomolekulární HPMC, polymethakrylatové polymery známé jako Eudragity, polyethylenoxid, Polyox^R (Union Carbide Corporation), modifikovanou ethylcelulózu, Sureleasu^R (Colorcon), zesíťované polymery kyseliny akrylové, Carbopol^R (BF Goodrich Specialty Chemicals) a voskové materiály, jako je glycerylbehenat (Compritol^R), glycerylpalmitostearat (Precirol^R a Gelucires^R (všechny od firmy Gattefosse S.a., Francie) a karnaubský vosk.

Přednostně jsou farmaceuticky přijatelnými pomocnými

látkami použitými jako pojiva, zředovací látky a plnidla při způsobu vlhké granulace podle tohoto vynálezu laktóza, škrob (kukuřičný škrob, rozpustný škrob nebo škrob 1551), želatina, xanthanová guma, alginat sodný, Povidon (PVP) a mikrokryсталická či prášková celulóza, a každá tato látka usnadňuje vytváření stabilního dihydrátu eprosartanu. Vhodnějšími pomocnými látkami jsou laktóza, škrob 1551, celulóza a Povidon (PVP). Nejvhodnějšími pomocnými látkami jsou laktóza, celulóza a škrob 1551.

Je vhodné, aby pomocné látky použité při způsobu vlhké granulace byly přítomny v množství 1 až 70 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost základu, v závislosti na požadované síle dávkové jednotky eprosartanu. Nejvhodnější je přítomnost pouhého 1 až 7 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost základu, pomocných látek pro přípravu granulátu s vysokým obsahem léku.

Způsob přípravy pevných dávkových forem podle tohoto vynálezu se může provádět s použitím planetového mísícího zařízení, mísícího zařízení typu V, vysokosmykového granulárního zařízení, granulátoru s fluidním lóžem nebo tabletovacího stroje. Monomethansulfonát bezvodé formy kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové se může případně granulovat nejprve s vhodnou pomocnou látkou s použitím konvenčního granulárního zařízení a tato pomocná látka stabilizuje dihydrát, který se vytváří během 2 až 10 min (doba trvání vysokosmykové granulace). Případně se lze vyhnout sušení granulátu použitím menšího množství vody v granulárním stupni a s obdržením granulátu vhodného pro přímé lisování dávkových forem s okamžitým nebo modifikovaným uvolňováním. Jádra tablet s okamžitým uvolňováním mohou být případně

potažena polymerní membránou zajišťující schopnost zpožděného či pozdržovaného uvolňování.

Tento vynález tedy poskytuje farmaceutický prostředek obsahující dihydrát monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]-methylen-2-thiofenpropionové a farmaceuticky přijatelnou nosnou látku. Farmaceutický prostředek se přizpůsobuje perorálnímu podávání. Dodává se jako farmaceutický prostředek jednotkové dávky obsahující od zhruba 50 mg do zhruba 1,0 g dihydrátu monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]-methylen-2-thiofenpropionové, nejlépe od přibližně 200 do asi 400 mg. Takový prostředek se normálně užívá 1x až 4x denně, nejlépe 1x nebo 2x denně. Preferované jednotkové dávkové formy zahrnují tablety či tobolky. Prostředek podle tohoto vynálezu se může připravovat konvenčními způsoby přidávání, jako je mísení, plnění a lisování. Vhodné farmaceuticky přijatelné nosné látky pro použití podle tohoto vynálezu zahrnují zředovací látky, plnidla, pojiva a rozvolňovadla.

Dihydrát monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]-methylen-2-thiofenpropionové může být podáván spolu s jinými farmaceuticky aktivními látkami, například současně ve fyzikální kombinaci nebo postupným podáváním. Je obvyklé, jestliže se sloučenina podle tohoto vynálezu a jiná aktivní látka připraví v jednom farmaceutickém prostředku. Proto se tento vynález též vztahuje k farmaceutickým prostředkům obsahujícím dihydrát monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]-methylen-2-thiofenpropionové, farmaceuticky přijatelnou nosnou látku a další farmaceuticky účinnou sloučeninu

zvolenou ze skupiny zahrnující diuretikum, blokátor vápníkových kanálků, blokátor β -adrenoceptorů, reninový inhibitor a inhibitor enzymu přeměňujícího angiotensin. Příklady sloučenin, které mohou být součástí farmaceutických prostředků v kombinaci s dihydrátem monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové jsou diuretika, zejména thiazidová diuretika, jako je hydrochlorthiazid nebo kličková diuretika, jako je furosemid, blokátory vápníkových kanálků, zejména antagonisté dihydropyridinu, jako je nifedipin, blokátory β -adrenoreceptorů, jako je propranolol, reninové inhibitory, jako je enalkinen a inhibitory enzymu přeměňujícího angiotensin, jako je kaptopril nebo enalapril. Je vhodné, aby farmaceutický prostředek obsahoval 200 až 400 mg dihydrátu monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové v kombinaci s 6,25 až 25 mg hydrochlorthiazidu.

Při podávání dihydrátu monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové podle tohoto vynálezu se neočekávají žádné nepříjemné toxikologické účinky.

Dihydrát monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové je použitelný pro léčbu onemocnění, při kterých by bylo prospěšné blokování receptoru angiotensinu II. Tato látka se přednostně podává samotná nebo v kombinaci s jinými farmaceuticky účinnými sloučeninami při léčbě hypertenze, městnavého srdečního selhání a selhání ledvin. Dále má dihydrát monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-

-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové význam při léčbě regrese hypertrofie levé komory, diabetické nefropatie, diabetické retinopatie, svalové degenerace, hemoragické mrtvice, při primární a sekundární prevenci infarktu, při prevenci progresu ateromu a regrese ateromu, při prevenci restenózy po angioplastice nebo po chirurgickém zavedení bypassu, pro zlepšení rozpoznávací funkce, při angině pectoris, glaukomu a při poruchách centrálního nervového systému, jako je úzkost.

Následující příklady slouží pro ilustraci tohoto vynálezu. Tyto příklady nemají omezovat rozsah tohoto vynálezu definovaný výše a patentové nároky definované níže.

V příkladech 1 až 5, které následují, termín "vnitřní složky" znamená složky, které se granulují a termín "vnější složky" znamená látky, které se mísí s granulátem.

Příklady provedení vynálezu

Příklady 1 až 5

Příprava a prostředky dihydrátu monomethansulfonátu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové

Tabulka I

Souhrn údajů o prostředcích

	Příklad	Příklad	Příklad	Příklad	Příklad
	1	2	3	4	5
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Vnitřní složky					
Sloučenina A*	30-50	60-80	50-70	50-70	50-70
Vodná laktóza	15-30	7-20	1-5	2-7	1-4
Celulóza (Avicel)	2-15	7-20	-	2-8	-
Škrob 1551	2-7	-	-	2-9	-
Povidon (PVP)	-	2-8	-	-	-
Čištěná voda	**	**	**	**	**
Vnější složky					
Polyethylenoxid	-	-	5-25	-	
Glycerylbehenat					5-25
Avicel PH102	10-20	5-25	5-25	10-25	5-25
Kukuřičný škrob	3-7	-	-	-	-
Ac-Di-Sol	-	2-8	-	2-8	-
Stearat					
hořečnatý	0,5-1,5	0,5-1,5	0,2-1,0	0,5-1,5	0,2-1,0

* Bezvodá forma monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové

** Složení nebere v úvahu vytváření dihydrátu v průběhu granulace.

Tabulka I shrnuje v hmotnostních procentech množství sloučeniny A a pomocných látek použitých v prostředcích popsaných podrobně dále v příkladech 1 až 5.

Příklad 1

Granulátor s fluidním lóžem UniGlatt se naplní bezvodou formou monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové a laktózou "Impalpable Lactose", homogenizuje vodnou suspenzí škrobu 1551 a granuluje rozprašováním při žádaném průtoku a suché/vlhké hmotnosti vyjádřené jako LOD (ztráty sušením) 5,5 až 6,5 % stanovené s použitím měřidla vlhkosti Sartorius testovaného při 110 °C. Tvorba hydrátu se ověřuje TGA a práškovou rentgenovou difrakcí. Suchý granulát se ponechá projít sítím s velikostí částice 30 mesh (rozměr řástice 0,542 mm) a poté se připraví lisovací směs mísením s vnějšími složkami a zhotoví se tablety.

Příklad 2

Vnitřní složky se předmísí v Colettově míse během 1 min při nízkém nastavení desintegrace a granulují po dobu 4 min přidavkem vody (po dílech) při vysokém nastavení desintegrace. Granulát se potom umele, sítuje vhodným sítím a suší na LOD (ztrátu sušením) 5,5 až 6,5 %. Sušený granulát se mele s vnějšími složkami a lisuje do tablet. Ukazuje se, že tablety obsahují lékovou látku ve formě dihydrátu.

Příklad 3

Vnitřní složky se předmísí ve vysokosmykovém granu-

lačním zařízení a granulují při vysokém nastavení desintegrace s přídavkem vodné laktózy v roztoku. Granulát obsahující aktivní látku ve formě dihydrátu se mísí s vnějšími složkami [polyethylenoxid o vysoké molekulové hmotnosti (Polyox^R, Union Carbide Corporation), mikrokrytalickou celulózu (Avicel PH102) a stearatem hořečnatým] a lisuje do tablet, které vykazují profily pozdrženého uvolňování.

Příklad 4

Připraví se vážená šarže s použitím vysokosmykového granulátoru Fielder o objemu 700 litrů, Quadro Comil opatřeného sítem 1/4" (6,35 mm) pro vlhké mletí a sítem s rozměrem částice 0,85 mm (20 mesh) pro suché mletí, sušícího zařízení s fluidním ložem pro celkový obsah vlhkosti (LOD) okolo 6 % a zařízení Manesty Unipress pro lisování tablet o tvrdosti v rozmezí od 8 až do 20 kPa. Takto připravené tablety vykazují obsah účinné složky ve formě dihydrátu.

Příklad 5

Granulát (velikost vsádky 8 kg) dihydrátu monomethan-sulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)-methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové se připraví ve 25 litrové Fielderově míse s použitím roztoku laktózy při vysokém nastavení desintegrace. Granulát mísený s glycerylbehenatem [Compritol^R, Gattefosse S.a.] je zhuštěný válcováním, mletý a prosetý. Rozbité granule o rozměru částice 0,370 až 0,907 mm (18 až 40 mesh) se podrobí tepelnému zpracování s použitím granulátoru s fluidním ložem zhruba při 65 °C během 15 min. Ochlazený granulát obsahující aktivní složku ve formě dihydrátu se smísí s vnějšími

složkami a lisuje do tablet vykazujících profil pozdrženého uvolňování.

Příklad 6

Příprava dihydrátu monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -
-[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]-
methylen-2-thiofenpropionové

Bezvodý eprosartan se suspenduje ve vodném roztoku 3,0M roztoku kyseliny methansulfonové. Suspenze se nepřetržitě míchá a zahřívá na 65 až 70 °C. Filtrát obdržený s pomocí odsávání se udržuje při 75 °C po dobu několika minut, aby se zajistilo, že v roztoku není bezvodá forma. Roztok se pomalu ochladí na teplotu místnosti a čistá bezbarvá krystalická léčivá látka se získává filtrací a suší na vzduchu.

Je třeba si uvědomit, že tento vynález se neomezuje na výše popsaná ztělesnění a vyhrazuje se právo na popsaná ztělesnění i na všechny modifikace vyskytující se v rámci následujících patentových nároků.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina, kterou je dihydrát monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové.

2. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se provádí rekrystalizace bezvodé formy monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové z vodného roztoku obsahujícího kyselinu.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že touto kyselinou je kyselina methansulfonová.

4. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje následující kroky:

(i) mísení bezvodé formy monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové s jednou nebo více farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami,

(ii) granulování směsi s vodou a

(iii) sušení granulátu na předem určený obsah vody.

5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se farmaceuticky přijatelná pomocná látka zvolí ze skupiny zahrnující zředovací látky, plnidla, pojiva, rozvolňovadla a maziva.

6. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelnou nosnou látku.

7. Způsob přípravy pevné dávkové formy obsahující sloučeninu podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje následující kroky:

(i) příprava granulí obsahujících dihydrát monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové a

(ii) mísení těchto granulí s jinými farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami pro plnění do tobolek nebo pro lisování do tablet.

8. Způsob přípravy pevné dávkové formy obsahující sloučeninu podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje tyto kroky

(i) uchovávání bezvodé formy monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-

-yl]methylen-2-thiofenpropionové při relativní vlhkosti 98 % nebo vyšší při teplotách místnosti nebo při vyšších teplotách po dobu 8 dnů nebo déle,

(ii) příprava granulí obsahujících dihydrát a

(iii) mísení těchto granulí s jinými farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami pro plnění do tobolek nebo lisování do tablet.

9. Způsob přípravy pevné dávkové formy obsahující sloučeninu podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje následující kroky:

(i) rekrytalizace bezvodé formy monomethansulfonatu kyseliny (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropionové z vodného roztoku obsahujícího kyselinu,

(ii) příprava granulí obsahujících dihydrát a

(iii) mísení těchto granulí s jinými farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami pro plnění do tobolek nebo lisování do tablet.

10. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že touto kyselinou je kyselina methansulfonová.

11. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1, farmace-

uticky přijatelnou nosnou látku a druhou farmaceuticky aktivní složku zvolenou ze skupiny obsahující diuretikum, blokátor vápníkových kanálků, blokátor β -adrenoreceptorů, reninový inhibitor a inhibitor enzymu přeměňujícího angiotensin.

12. Farmaceutický prostředek podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že druhou farmaceuticky aktivní složkou je diuretikum.

13. Farmaceutický prostředek podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tímto diuretikem je hydrochlorthiazid.

14. Farmaceutický prostředek podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že touto druhou farmaceuticky účinnou složkou je kličkové diuretikum.

15. Farmaceutické složení podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tímto kličkovým diuretikem je furosemid.

16. Farmaceutický prostředek podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že touto druhou farmaceuticky účinnou složkou je blokátor vápníkových kanálků.

17. Farmaceutický prostředek podle nároku 16,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že tímto blokátorem
vápníkových kanálků je nifedipin.

18. Farmaceutický prostředek podle nároku 11,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že touto druhou
farmaceuticky účinnou složkou je blokátor β -adrenoreceptorů.

19. Farmaceutický prostředek podle nároku 18,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že tímto blokátorem
 β -adrenoreceptorů je propranolol.

20. Farmaceutický prostředek podle nároku 11,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že touto druhou
farmaceuticky účinnou složkou je inhibitor enzymu
přeměňujícího angiotensin.

21. Farmaceutický prostředek podle nároku 18,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že tímto inhibitorem
enzymu přeměňujícího angiotensin je kaptopril nebo
enalapril.

22. Farmaceutický prostředek podle nároku 11,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že touto druhou
farmaceuticky účinnou složkou je inhibitor reninu.

23. Farmaceutický prostředek podle nároku 20,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že tímto inhibitorem

reninu je enalkinen.

24. Způsob blokování receptorů angiotensinu II, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se osobě, která potřebuje tuto léčbu, podává účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

25. Způsob léčby hypertenze, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se osobě, která potřebuje tuto léčbu, podává účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

26. Způsob léčby hypertenze, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se po sobě nebo současně ve fyzické kombinaci podává sloučenina podle nároku 1 a druhá farmaceuticky aktivní složka zvolená ze skupiny obsahující diuretikum, blokátor vápníkových kanálků, blokátor β -adrenoreceptorů, inhibitor reninu a inhibitor enzymu přeměňujícího angiotensin.

27. Způsob podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m, že touto druhou farmaceuticky účinnou složkou je diuretikum.

28. Způsob podle nároku 27, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tímto diuretikem je hydrochlorthiazid.

29. Způsob podle nároku 26, v y z n a č u j í c í

s e t í m, že touto druhou farmaceuticky účinnou složkou je kličkové diuretikum.

30. Způsob podle nároku 29, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tímto kličkovým diuretikem je furosemid.

31. Způsob podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m, že touto druhou farmaceuticky účinnou složkou je blokátor vápníkových kanálků.

32. Způsob podle nároku 31, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tímto blokátorem vápníkových kanálků je nifedipin.

33. Způsob podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m, že touto druhou farmaceuticky účinnou složkou je blokátor β -adrenoreceptorů.

34. Způsob podle nároku 33, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tímto blokátorem β -adrenoreceptorů je propranolol.

35. Způsob podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m, že touto druhou farmaceuticky aktivní složkou je inhibitor enzymu přeměňujícího angiotensin.

36. Způsob podle nároku 35, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tímto inhibitorem enzymu přeměňujícího angiotensin je kaptopril nebo enalapril.

37. Způsob podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m, že touto druhou farmaceuticky účinnou složkou je inhibitor reninu.

38. Způsob podle nároku 37, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tímto inhibitorem reninu je enalkinen.

39. Způsob léčby městnavého srdečního selhání, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se osobě, která potřebuje tuto léčbu, podává účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

40. Způsob léčby renálního selhání, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se osobě, která potřebuje tuto léčbu podává účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

41. Sloučeniny podle nároku 1, k použití jako léčivo.

42. Použití sloučeniny podle nároku 1, při výrobě léku pro léčbu onemocnění, při kterých se indikuje blokování receptorů angiotensinu II.

43. Použití sloučeniny podle nároku 1, při výrobě léku pro léčbu hypertenze.

44. Použití sloučeniny podle nároku 1, při výrobě léku pro léčbu městnavého srdečního selhání.

45. Použití sloučeniny podle nároku 1, při výrobě léku pro léčbu renálního selhání.

46. Použití sloučeniny podle nároku 1, při výrobě léku pro léčbu hypertenze.

47. Použití podle nároku 46, kde diuretikem je hydrochlorthiazid.

48. Použití podle nároku 46, kde diuretikem je furosemid.

49. Použití sloučeniny podle nároku 1 a blokátoru vápníkových kanálků při výrobě léku pro léčbu hypertenze.

50. Použití podle nároku 49, kde blokátorem vápníkových kanálků je nifedipin.

51. Použití sloučeniny podle nároku 1 a blokátoru β -adrenoreceptoru při výrobě léku pro léčbu hypertenze.

52. Použití podle nároku 51, kde blokátorem β -adrenoreceptorů je propranolol.

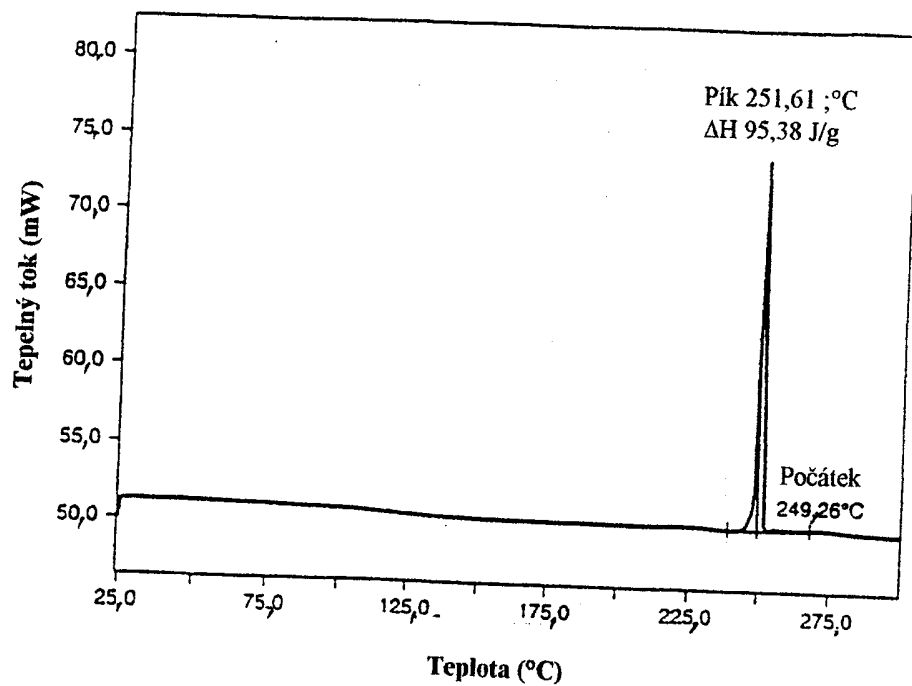
53. Použití sloučeniny podle nároku 1 a inhibitoru reninu při výrobě léku pro léčbu hypertenze.

54. Použití podle nároku 53, kde reninovým inhibitorem je enalkinen.

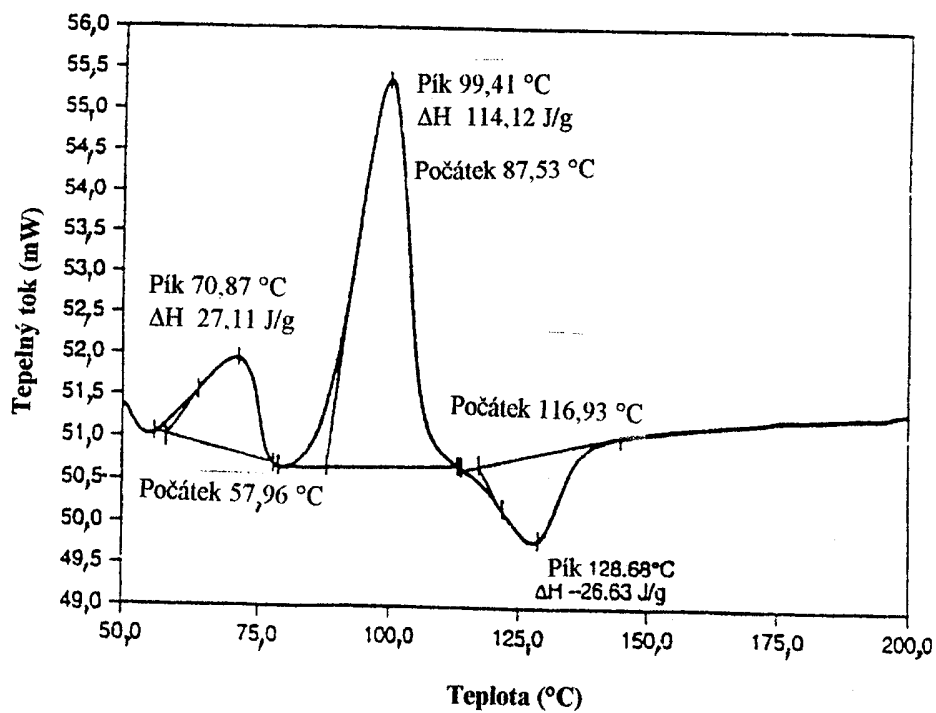
55. Použití sloučeniny podle nároku 1 a inhibitoru enzymu přeměňujícího angiotensin při výrobě léku pro léčbu hypertenze.

56. Použití podle nároku 55, kde inhibitorem enzymu přeměňujícího angiotensin je kaptopril nebo enalapril.

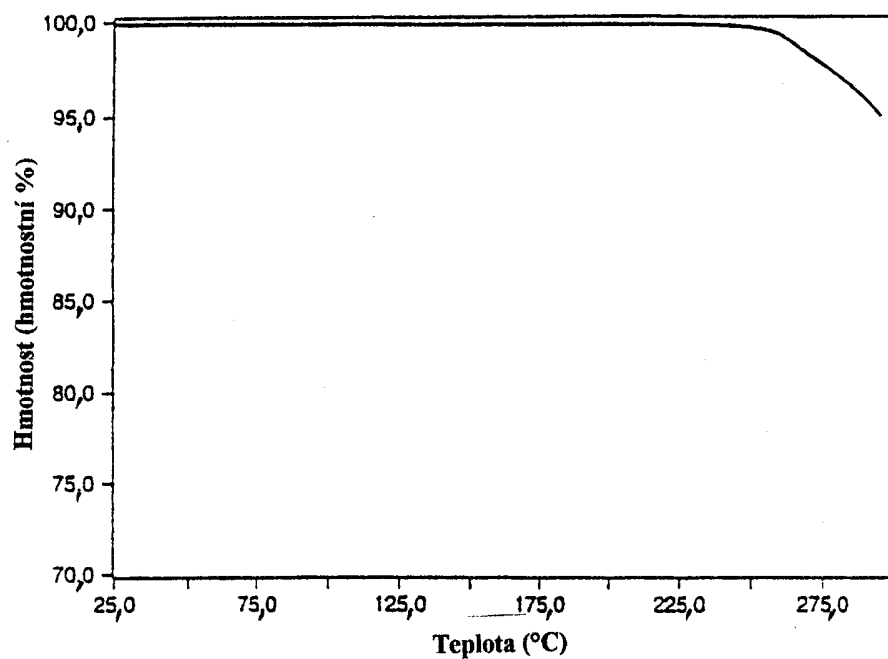
Obr. 1



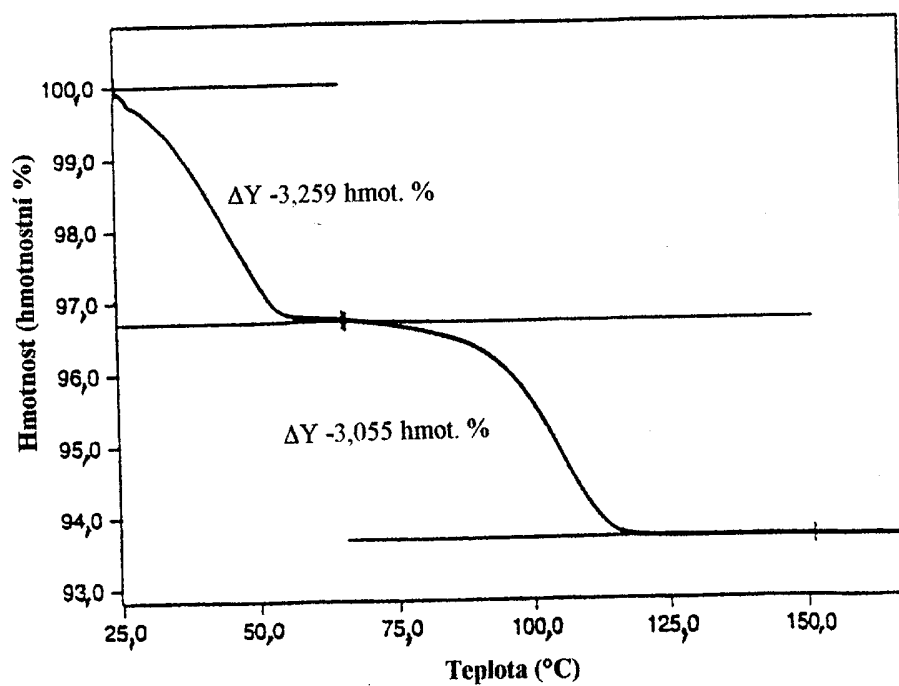
Obr. 2



Obr. 3

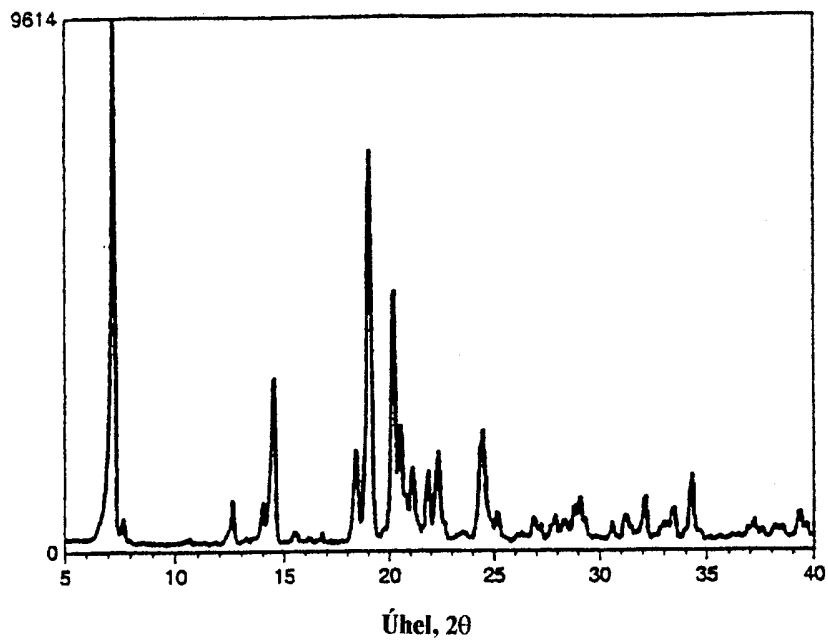


Obr. 4



3101-98
28.12.98

Obr. 5



Obr. 6

