



REPUBLIK
ÖSTERREICH
Patentamt

(19)

(10) Nummer: AT 007 110 U2

(12)

GEBRAUCHSMUSTERNSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: GM 935/03 (51) Int. Cl.⁷: C07D 211/90
(22) Anmeldetag: 15.08.2001
(42) Beginn der Schutzhauer: 15.08.2004
Längste mögliche Dauer: 31.08.2011
(45) Ausgabetag: 25.10.2004 (60) Abzweigung aus EP 01972796

(30) Priorität:
29.12.2000 US 258612 beansprucht.
16.03.2001 US 809343 beansprucht.

(73) Gebrauchsmusterinhaber:
PFIZER LIMITED
CT13 9NJ SANDWICH (GB).

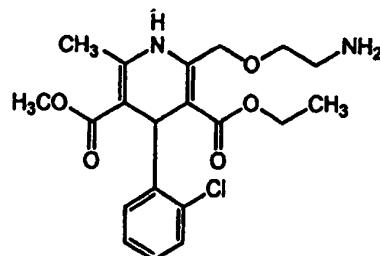
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON AMLODIPINMALEAT

(57) Verfahren zur Herstellung von Amlodipinmaleat umfassend das Umsetzen von Amlodipin oder einem Säure-additionssalz hieron mit Maleinsäure in einer sauren Umgebung zur Bildung eines Amlodipinmaleatprodukts. Das Verfahren ermöglicht die Bildung von Amlodipinmaleat im Wesentlichen frei von Amlodipinaspartat.

AT 007 110 U2

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Amlodipinmaleat mit einer hohen Reinheit.

5 Calciumkanalblocker (Calciumantagonisten) können für die Behandlung kardialer Erkrankungen wie Angina und/oder Hochdruck verwendet werden. Dicarboxylat-dihydropyridinderivate sind allgemein dafür bekannt, Calciumkanal-blockierende Wirkung zu besitzen. Beispielsweise offenbaren EP 0 089 167 und das entsprechende US 4572909 eine Klasse von 2-Amino-3,5-dicarboxylat-dihydropyridin-Derivaten als brauchbare Calciumkanalblocker. In diesen Patenten wird als eine der am meisten bevorzugten Verbindungen 2-[(2-Aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorphenyl)-3-ethoxy-carbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin angegeben. Diese Verbindung, die nun 10 allgemein als Amlodipin bekannt ist, hat die nachfolgende Strukturformel:



Amlodipin hat eine gute Bioverfügbarkeit und eine lange Halbwertszeit im Körper. Während in den genannten Patenten eine Vielzahl von Säureadditionssalzen gelehrt wird, wird das Maleatsalz als das am meisten bevorzugte Säureadditionssalz angegeben. Die Beispiele 9, 11, 12 und 22 von 25 EP 0 089 167, als auch J. Med. Chem. 29, 1698 (1986) offenbaren die Herstellung von Amlodipinmaleat (mit einem molaren Verhältnis beider Komponenten von 1:1) durch Auflösen einer Reaktionsmischung enthaltend eine in situ gebildete rohe Amlodipinbase in Ethylacetat oder Ethanol und Zugabe von fester Maleinsäure, wobei das Amlodipinmaleatsalz ausfällt. Das Salz wird dann durch Filtration isoliert und aus Ethylacetat oder einer 1:1-Mischung von Aceton/Ethylacetat umkristallisiert.

30 Das kommerziell erhältliche Amlodipin-Produkt (Norvasc von Pfizer) umfaßt jedoch Amlodipin-besylat (Benzolsulfonat) und nicht Amlodipinmaleat. Tatsächlich wird in den nachfolgenden Patenten EP 0 244 944 und dem entsprechenden US 4879303 angegeben, dass das Besylatsalz gegenüber den vorbekannten Salzen bestimmte Vorteile zeigt, wie etwa gute Eigenschaften bei der Formulierung. Offensichtlich litt Amlodipinmaleat unter Tablettier- und Stabilitätsproblemen, so dass während der Entwicklung auf das Besylatsalz umgeschwenkt wurde. (Siehe „Review of Original NDA“ für NDA #19, 787 vom 10. Oktober 1990, das von der FDA gemäß dem Freedom of Information Act erhalten werden kann). Die Stabilitäts- und Tablettieraspekte/-ursachen sind nicht in den von der FDA erhältlichen Informationen öffentlich offenbart.

40 Die vorliegende Erfindung betrifft das Auffinden einer bisher nicht offenbarten Verunreinigung von Amlodipinmaleat und ein Verfahren zum Verhindern von dessen Bildung während der Herstellung. Insbesondere bezieht sich die vorliegende Erfindung auf ein Verfahren, das die Umsetzung von Amlodipin oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon mit Maleinsäure unter sauren Bedingungen umfasst, um ein Amlodipinmaleatprodukt zu bilden. Dieses Verfahren betrifft 45 typischerweise die Herstellung eines Amlodipinmaleatsalzes, das im Wesentlichen frei von Amlodipinasparsat ist, umfassend den Schritt (a), bei dem entweder (1) eine Amlodipinquelle kontinuierlich oder portionsweise einer Lösung oder Suspension von Maleinsäure zugesetzt wird, um eine Lösung zu bilden, wobei die relative molare Menge an Maleinsäure zu zugegebenem Amlodipin mindestens 1,01:1 beträgt oder (2) eine Amlodipinquelle kontinuierlich oder portionsweise mit einer 50 Lösung oder Suspension von Maleinsäure unter Kontrolle des pH-Werts in Kontakt gebracht wird, um eine Lösung zu bilden, wobei der pH-Wert der Lösung 6,5 nicht überschreitet und den Schritt (b), das Abtrennen des Amlodipinmaleats in fester Form aus der Lösung. Das Amlodipinmaleat kann durch Kristallisieren oder Ausfällen aus seiner Lösung. Weiters bezieht sich die vorliegende Erfindung auf ein Verfahren zum Reinigen von Amlodipinmaleat, welches das Kristallisieren oder 55 Ausfällen von Amlodipinmaleat aus einer Lösung desselben umfasst, wobei die Lösung einen

Überschuss an Maleinsäure enthält.

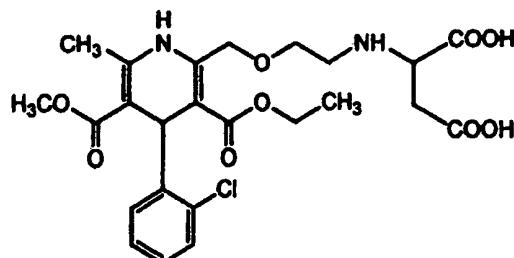
Figur 1 zeigt das IR-Spektrum des Materials gemäß Beispiel 1.

Figur 2 zeigt die DSC-Kurve für das Material gemäß Beispiel 1.

Figur 3 zeigt das Röntgendiffraktogramm des Materials gemäß Beispiel 1.

5 Wenn gleich das Verfahren zur Umwandlung der freien Amlodipinbase oder ihres Salzes in ein Amlodipinmaleatsalz im Wesentlichen einfach ist, ist nunmehr gefunden worden, dass die bekannten Verfahren zur Herstellung von Amlodipinmaleat zur Bildung wesentlicher Mengen an einem Nebenprodukt führen können, das folgende Strukturformel (1) hat:

10



15

(1)

20 Die Verbindung der Formel (1), die im folgenden als „Amlodipinaspartat“ bezeichnet wird, ist ein nur in Zusammenhang mit Maleatsalzen des Amlodipins auftretendes Nebenprodukt, da es durch eine Michael-Additionsreaktion der Amino-Gruppe des Amlodipins an die Doppelbindung der Maleinsäure gebildet wird.

25 Es ist nun gefunden worden, dass das in den oben zitierten Patenten und Literaturstellen beschriebene Herstellungsverfahren im Labormaßstab vernachlässigbare Mengen an Amlodipin-aspartat als Nebenprodukt bilden kann, das jedoch im Produktionsmaßstab ein erheblicher Anstieg an Amlodipinaspartat-Nebenprodukt wahrscheinlich ist, nämlich bei erhöhten Temperaturen, die für eine vollständige Umwandlung und für das Erhalten von Amlodipinmaleat in einer guten kristallinen Form erforderlich sind.

30 Die Gegenwart eines Nebenproduktes in irgendeiner Substanz, die einem menschlichen Patienten als Wirkstoff verabreicht werden soll, ist im Allgemeinen unerwünscht. Die Entfernung von Nebenprodukten und Verunreinigungen kann zu höheren Produktionskosten und niedrigeren Ausbeuten führen, da während des Reinigungsschrittes ein Materialverlust auftritt. Es ist daher in erster Linie vorteilhaft, das gewünschte Produkt mit so wenig Nebenprodukten und Verunreinigungen wie möglich zu erzeugen.

35 Die vorliegende Erfindung basiert auf der Erkenntnis, dass Amlodipinmaleat im Wesentlichen frei von Amlodipinaspartat hergestellt werden kann, indem die Reaktionsbedingungen sorgfältig gewählt werden. Es ist nämlich gefunden worden, dass der pH-Wert der Reaktionsmischung während der Bildung von Amlodipinmaleat im Wesentlichen sauer sein sollte. Ein Basisaspekt der Erfindung liegt daher in einem Verfahren zur Herstellung eines Amlodipinmaleatsalzes, das im Wesentlichen frei von Amlodipinaspartat ist, bei dem Amlodipin mit Maleinsäure umgesetzt wird, wobei das Reaktionsmedium im Wesentlichen sauer ist.

40 Das erfindungsgemäße Amlodipinmaleat ist gemäß einer ersten Ausführungsform der Erfindung herstellbar durch Zugabe eines Amlodipin-haltigen Ausgangsmaterials (im Folgenden als „Amlodipinquelle“ bezeichnet) zu einer Maleinsäure-haltigen Lösung derart, dass die Maleinsäure gegenüber Amlodipin in der Reaktionsmischung in einem Überschuss vorliegen kann, das heißt durch Zugabe von Amlodipinbase zu einer äquivalenten oder überschüssigen molaren Menge, vorzugsweise zu einem Überschuss, an Maleinsäure. Die während der Zugabe der Amlodipinquelle vorliegende, nicht-umgesetzte Maleinsäure bewirkt einen sauren pH-Wert der Reaktionsmischung während der Salzbildung. Vorzugsweise wird eine freie Amlodipinbase oder ein anderes Säureadditionssalz des Amlodipins einer Lösung oder Suspension von Maleinsäure in einem geeigneten Lösungsmittel zugesetzt, um eine Lösung zu bilden, wobei die Menge an Maleinsäure mindestens das 1,01-fache der molaren Menge an Amlodipin, vorzugsweise mindestens das 1,05-fache der molaren Menge an Amlodipin ist. Nach der Zugabe scheidet sich Amlodipinmaleat in festem Zustand ab. Bei diesem Verfahren wird das Amlodipin-Reagenz in festem Zustand oder

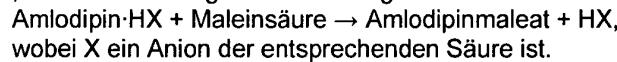
in Form einer Lösung oder einer Suspension verwendet und kann kontinuierlich oder portionsweise zugesetzt werden. Ein geeigneter minimaler Überschuss an Maleinsäure ist ca. 1 Mol-% oder mehr, das heißt ca. 1,01 molare Äquivalente; ein vorteilhafter Überschuss sind ca. 5 Mol-%, kann jedoch wesentlich höher liegen, z.B. bis zu 50 oder 100 Mol-%, das heißt 2 molare Äquivalente.

5 Die Verwendung einer überschüssigen Menge an Maleinsäure ist für die Produktion in industri-
10 lem Maßstab vorteilhaft, bei der die tatsächliche Menge an eingesetztem Amlodipin in einigen
15 Fällen schwierig zu bestimmen sein kann.

Die Amlodipinquelle kann in einem Lösungsmittel mit Maleinsäure unter Kontrolle des pH-Werts in Kontakt gebracht werden, wobei der pH-Wert unterhalb 7, vorzugsweise unterhalb 6,5 und
10 typischerweise im Bereich zwischen 4,5 und 6,5 gehalten wird, gegebenenfalls durch portionsweise oder kontinuierliche Zugabe der Maleinsäure. Bei einem pH-Wert unterhalb 4,5 kann die Bildung
15 von Amlodipinaspartat ebenfalls hinreichend unterdrückt werden, in einigen Fällen können jedoch andere Nebenprodukte gebildet werden. Im Allgemeinen ist es am besten, selbst bei Kontrolle des pH-Werts, die Amlodipinquelle der Maleinsäure gemäß der ersten Ausführungsform zuzusetzen, dies ist jedoch nicht erforderlich. Nach der Zugabe trennt sich das Amlodipinmaleat in einem festen Zustand ab.

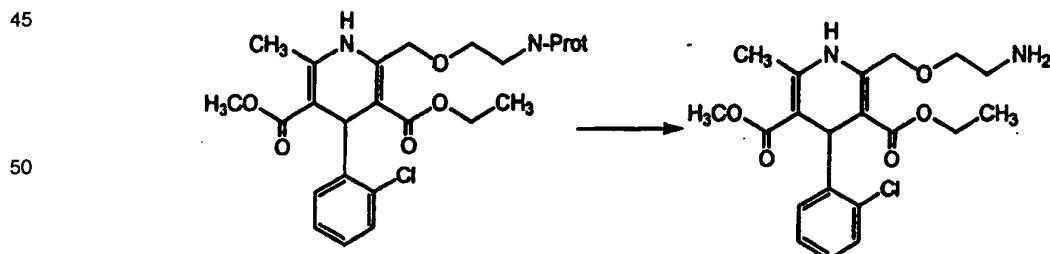
Dieser Vorgang der Kontrolle des pH-Werts ist auch in dem Fall nützlich, in dem die Amlodipinquelle ein ungereinigtes Material ist, da der tatsächliche Gehalt an Amlodipin darin normalerweise nur annähernd erreicht wird und/oder die Amlodipinquelle auch Verunreinigungen oder Nebenprodukte basischer Natur enthalten kann, die ebenfalls mit Maleinsäure reagieren können. Beispielsweise kann ein rohes Amlodipin, das durch Entschützen von Phthalimido-Amlodipin durch einen Überschuss an Methylamin erhalten wurde, Spuren an Methylamin enthalten, deren Gehalt nur schwierig nachweisbar ist. Daher wird der pH-Wert der Reaktionsmischung während der Zugabe bzw. der Behandlung der Maleinsäurelösung oder -suspension mit der Amlodipinquelle überwacht und eingestellt, z.B. durch Zusatz einer Säure, vorzugsweise Maleinsäure, um den pH-Wert, wie zuvor beschrieben, auf unterhalb 7 zu halten.

Alternativ kann der pH-Wert im sauren Bereich gehalten werden, indem ein anderes Amlodipin-Säureadditionssalz als das Maleat verwendet wird. Der erforderliche saure pH-Wert wird durch Freisetzung der entsprechenden Säure aus einem solchen Salz während der Bildung des Maleats eingestellt, wie durch die folgende Gleichung veranschaulicht wird:



Da es sich bei dieser Reaktion um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, sollten Amlodipinsalze verwendet werden, die in dem Reaktionsmedium löslicher sind als Amlodipinmaleat. Während sich das Amlodipinmaleat aus der Lösung abscheidet, verschiebt sich das Gleichgewicht kontinuierlich hinsichtlich der Bildung des nächsten Amlodipinmaleats. Geeignete Salze sind beispielsweise Amlodipinhydrochlorid, -methansulfonat oder -benzolsulfonat. Allgemein kann jedes geeignete Salz verwendet werden, das in dem Reaktionslösungsmittel löslicher ist als Amlodipinmaleat.

In Verfahren der Erfindung können verschiedene Amlodipinquellen für die Reaktion mit Maleinsäure verwendet werden. Beispielsweise kann eine nach dem letzten Schritt der Amlodipinsynthese erhaltene Reaktionsmischung verwendet werden. Derartige Verfahren sind aus dem Stand der Technik bekannt; deren letzte Schritte umfassen üblicherweise das Entschützen einer Amino-Schutzgruppe einer Amlodipinvorstufe, wie durch das folgende Schema wiedergegeben:



55 In diesem Schema steht N-Prot für einen Substituenten oder eine die Aminogruppe schützende

oder maskierende Gruppe; es kann eine Benzylamino- oder Phthalimidogruppe sein (EP 0 089 167), eine Azidogruppe (EP 0 089 167), eine Tritylaminogruppe (EP 0 599 220), eine Hexamethylentetramingruppe (EP 0 902 016) oder dergleichen. Ein anderes geeignetes Syntheseschema zur Herstellung von Amlodipin oder dessen Salzen in guten Ausbeuten und Reinheiten über ein Phthalimidaoamlodipinintermediat wird in der Provisional Application Nummer 60/258,613, angemeldet am 29. Dezember 2000, und in der US-Patentanmeldung Nummer 09/890351, angemeldet am 16. März 2001, der vorliegenden Anmelderin mit dem Titel „Process for making amlodipin, derivatives thereof, and precursors therefor“, beschrieben, auf deren gesamten Inhalt hierin unter Bezugnahme hingewiesen wird.

Nach der Entschüttungsreaktion kann die Reaktionsmischung mittels bekannter Verfahren behandelt werden, um vorzugsweise eine Lösung von rohem Amlodipin in einem geeigneten Lösungsmittel zu ergeben. Eine solche Lösung kann als Amlodipinquelle für die Bildung von Amlodipinmaleat dienen, das gemäß dem Verfahren der Erfindung im Wesentlichen frei von Amlodipin-aspartat ist. Alternativ kann die durch die Amlodipin-Synthese erhaltene freie Amlodipinbase in fester Form isoliert werden, beispielsweise durch ein Verfahren, das in Ind. J. Pharm. 133, 72 (1996) beschrieben wird, und die freie Base kann in rohem oder gereinigtem Zustand verwendet werden. Gemäß einer weiteren Alternative kann die freie Amlodipinbase (gegebenenfalls nach ihrer Isolierung) auch vor dem Inkontaktbringen mit Maleinsäure in ein anderes Salz als das Maleat umgewandelt werden. Die Amlodipinquelle kann in einem Lösungsmittel gelöster Form, in Form eines festen Materials oder in Form einer Suspension vorliegen.

Wie oben ausgeführt, liegt der zentrale Aspekt jedes Prozesses zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen darin, dass die Amlodipinquelle mit Maleinsäure in einem sauren Milieu in Kontakt gebracht wird. Im Allgemeinen sollte der pH-Wert der Reaktionsmischung während der Salzbildungsreaktion ungefähr 6,5 nicht überschreiten.

Für das Verfahren können verschiedene Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische verwendet werden. Bevorzugte Lösungsmittel sind solche, in denen die Ausgangsmaterialien hinreichend löslich sind und in denen das erzeugte Amlodipinmaleat nur wenig löslich ist. Solche Lösungsmittel umfassen Wasser, Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, Ester wie Ethylacetat, Keton wie Aceton, Nitril wie Acetonitril, Ether wie etwa Dioxan oder Tetrahydrofuran, Kohlenwasserstoff wie Toluol, oder Mischungen dieser. Ein Vorteil der vorliegenden Erfindung liegt darin, dass bestimmte Lösungsmittel verwendet werden können, die in vorbekannten Verfahren nicht verwendet werden konnten, wie beispielsweise Wasser.

Während des Inkontaktbringens der Amlodipinquelle mit Maleinsäure kann die Temperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels oder des Lösungsmittelgemisches liegen und kann während der Reaktion variieren. Bevorzugt sind Temperaturen oberhalb 40°C, da Amlodipinmaleat aus heißen Lösungen gut und/oder in Form großer Kristalle auskristallisiert. Bei Arbeiten bei Raumtemperatur fällt Amlodipinmaleat in Form kleiner Kristalle aus, die oftmals schwierig zu filtrieren und zu trocknen sind. Die Bildung von Amlodipinaspartat ist jedoch temperaturabhängig. Es ist beobachtet worden, dass, wenn Maleinsäure gemäß vorbekannten Verfahren zu Amlodipinbase zugesetzt wird, unerwünschte Mengen an Amlodipinaspartat bei Temperaturen oberhalb von ca. 40°C gebildet werden. Beispielsweise kann die Zugabe von Maleinsäure zu Amlodipinbase in Isopropanol bei 80°C zu Amlodipinmaleat führen, das mit ca. 0,7% an Aspartat verunreinigt ist. Gemäß den bevorzugten Aspekten der Erfindung, gemäß denen Amlodipin der Maleinsäure zugesetzt wird, können jedoch höhere Temperaturen unproblematisch verwendet werden. Dies ist insbesondere dann vorteilhaft, wenn die Reaktionstemperatur oberhalb 40°C liegt, z.B. wenn ein Lösungsmittel verwendet wird, das höhere Temperaturen erfordert, um Amlodipin oder Maleinsäure zu lösen, oder wenn die Reaktionsmischung durch Eindampfen konzentriert werden soll. Beispielsweise ergab die Zugabe von Amlodipinbase zu einem 5%-igen molaren Überschuss an Maleinsäure in heißem Isopropanol Amlodipinmaleat mit einem Gehalt von nur 0,03% an Aspartat.

Die Bedeutung der im Wesentlichen sauren Umgebung, insbesondere der Anwesenheit eines Überschusses an Maleinsäure bezüglich der Minimierung des Anteils an gebildetem Amlodipin-aspartat kann sich auch für Verfahren zur Reinigung von Amlodipinmaleat von anderen Verunreinigungen mittels Kristallisation oder Ausfällung ergeben. Die zum Auflösen von Amlodipinmaleat in einem Kristallisierungs- oder Ausfällungslösungsmittel erforderlichen Temperaturen -

- können ebenfalls zur Bildung von Amlodipinaspartat beitragen. Da die Löslichkeit von Amlodipinaspartat in den meisten Kristallisierungslösungsmitteln ähnlich ist, ermöglichen übliche Kristallisationsverfahren nicht die Abtrennung von Amlodipinmaleat davon und somit führt die Kristallisation eher zu einer „Verunreinigung“ des Produktes. Wenn jedoch ein Überschuss an Maleinsäure im Kristallisationssystem vorliegt, wird die Bildung von Amlodipinaspartat minimiert. Hochreines Amlodipinmaleat in festem Zustand kann daher gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung mittels eines Ausfällungs- oder Kristallisationsverfahrens aus einer Lösung gewonnen werden, bei dem freie Maleinsäure während der Abtrennung in Mengen eines 1%-igen bis 100%-igen molaren Überschusses, vorzugsweise in einer Menge eines ca. 5%-igen molaren Überschusses vorliegt.
- Die Ausfällung oder Kristallisation von Amlodipinmaleat aus einer Lösung, die einen Überschuss an Maleinsäure enthält, kann daher als Reinigung angewendet werden. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung liegt damit in gereinigter freier Amlodipinbase oder deren Salze, herstellbar durch Umwandlung von ausgefällttem oder kristallisiertem Amlodipinmaleat. Insbesondere kann Amlodipinmaleat, sobald es aus einer Lösung enthaltend einen Überschuss an Maleinsäure ausgefällt oder kristallisiert worden ist, mit guter Reinheit in ein anderes Salz des Amlodipins umgewandelt werden. Die Umwandlung kann direkt durch Behandlung des Amlodipinmaleats in Lösung mit einer geeigneten Säure erfolgen. Alternativ kann die Umwandlung auch die Behandlung von Amlodipinmaleat in Lösung mit einer organischen oder anorganischen Base zur Bildung der freien Amlodipinbase umfassen, gefolgt von der Behandlung der freien Base, die gegebenenfalls isoliert wurde, mit der gewünschten Säure, um das vorgesehene Amlodipinsalz zu bilden. Das neue Salz kann ausgefällt oder auf andere Weise aus dem Lösungsmittel entfernt werden. Aufgrund der Reinheit des ausgefälltten oder kristallisierten Amlodipinmaleats kann es, wie die umgewandelten Salzformen und die freie Base, in pharmazeutisch annehmbarer Qualität erzeugt werden, im Wesentlichen ohne jegliche nachfolgende Reinigung. Mittels dieses Verfahrens sind beispielsweise Salze wie Amlodipinbenzolsulfonat (-besylat) und Amlodipinhydrochlorid herstellbar.
- In üblicher Weise für die Kristallisation von Amlodipinmaleat verwendeten Lösungsmitteln, wie Wasser, Methanol, Ethanol, Isopropanol, Aceton, Acetonitril, Ethylacetat, Toluol und Mischungen dieser, sollte der erforderliche Überschuss an Maleinsäure mindestens 1 Mol-% und bis zu 100 Mol-% betragen, vorzugsweise zwischen 5 und 25 Mol-%. Der hinreichende Überschuss an Maleinsäure, der für industrielle Verfahren brauchbar ist, kann im Einzelfall durch übliche Experimente bestimmt werden, wobei das Lösungsmittel, die Konzentration, die Temperaturbedingungen sowie die Ausbeute und die Reinheit berücksichtigt werden sollten.
- Mit Amlodipinmaleat, das „im Wesentlichen frei“ von Amlodipinaspartat ist, ist gemeint, dass das Amlodipinmaleat weniger als 1 Gew.-%, vorzugsweise weniger als 0,5 Gew.-%, mehr bevorzugt weniger als 0,2 Gew.-% und am meisten bevorzugt weniger als 0,1 Gew.-% an Amlodipinaspartat enthält. Das von Amlodipinaspartat im Wesentlichen freie Amlodipinmaleat kann therapeutisch als ein pharmazeutisch annehmbares Salz von Amlodipin verwendet werden. Dementsprechend liegt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung in Amlodipinmaleat, das im Wesentlichen frei ist von Amlodipinaspartat.
- Das Amlodipinmolekül hat ein Chiralitätszentrum am 1,4-Dihydropyridinring und existiert in zwei optisch aktiven Formen. Diese Formen können durch Kristallisation oder Chromatographie, gegebenenfalls in Form eines Salzes, beispielsweise eines Salzes mit einer optisch aktiven Base oder Säure, getrennt werden und können durch oben beschriebene Verfahren in individuelle Isomere des Amlodipinmaleats umgewandelt werden. Die einzelnen Amlodipinisomere oder ihre Mischungen können gemäß der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden. Demgemäß sind auch die einzelnen oder gemischten Amlodipinmaleatisomere, die im Wesentlichen frei von Amlodipinaspartat sind, Gegenstand der Erfindung.
- Amlodipinmaleat, das im Wesentlichen frei von Amlodipinaspartat ist, kann als Calciumkanalblocker und somit zur Behandlung von kardialen Erkrankungen verwendet werden, die durch die Verabreichung eines Calciumkanalblockers gebessert werden. Insbesondere kann das von Amlodipinaspartat freie Amlodipinmaleat zur Behandlung oder Verbeugung von Hochdruck oder Angina verwendet werden, indem eine wirksame Menge davon an einen Patienten verabreicht wird, der dessen Bedarf. Die spezifische Anginaform ist nicht irgendwie begrenzt und schließt insbesondere die chronische stabile Angina Pectoris und die vasospastische Angina (Prinzmetal-Angina) ein. Die Verbindung kann über jeden geeigneten Weg verabreicht werden, beispielsweise oral oder parenteral.

teral. Die zu behandelnden „Patienten“ sind Menschen und nicht-menschliche Tiere, insbesondere Menschen und nicht-menschliche Säugetiere.

Die Verbindung wird üblicherweise als Bestandteil einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht. Demgemäß betrifft ein weiterer Aspekt der Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung oder zur Vorbeugung von Hochdruck oder Angina, die eine wirksame Menge von im Allgemeinen Amlodipinaspartat freiem Amlodipinmaleat sowie einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfaßt. Trägerstoffe schließen jegliches inerte oder nicht-aktive Material ein, das zur Herstellung pharmazeutischer Darreichungsformen verwendet wird. Beispielsweise schließen Tabletten-Trägerstoffe Calciumphosphat, Cellulose, Stärke oder Lactose ein, ohne auf diese beschränkt zu sein. Beispielsweise aus Gelatine hergestellte Kapseln können Amlodipinmaleat allein oder in Mischung mit anderen Hilfsstoffen enthalten oder tragen. Flüssige Darreichungsformen sind ebenfalls vorgesehen, wie beispielsweise oral zu verabreichende Flüssigkeiten in Form von Säften oder Suspensionen, oder auch in Form von injizierbaren Lösungen. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann für die transdermale Verabreichung in Form eines Pflasters formuliert werden. Alle zuvor beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzungen können gegebenenfalls mindestens einen der folgenden Hilfsstoffe enthalten: Trägerstoffe, Streckmittel, Farbstoffe, Geschmackstoffe, Gleitmittel, Lösungsvermittler, Sprengmittel, Bindemittel und Konserverungsstoffe.

Die pharmazeutische Zusammensetzung wird normalerweise in Form einer Einzeldosiseinheit angegeben. Eine Einzeldosiseinheit wird üblicherweise einmal oder zweimal täglich verabreicht, insbesondere einmal täglich. Im Falle eines transdermalen Pflasters wird die Einzeldosiseinheit (1 Pflaster) im Allgemeinen mindestens einmal im Monat aufgebracht, üblicherweise mindestens einmal in 14 Tagen und insbesondere einmal in der Woche. Eine wirksame Menge an von Amlodipinaspartat freiem Amlodipinmaleat in einer Einzeldosiseinheit zur Behandlung oder der Vorbeugung von Hochdruck oder Angina liegt im Allgemeinen im Bereich zwischen 1 und 100 mg, üblicherweise zwischen 1 und 50 mg und insbesondere zwischen 1 und 20 mg. In festen oralen Darreichungsformen (Tabletten, Kapseln etc.) enthält die pharmazeutische Zusammensetzung typischerweise ca. 1, 2,5, 5,0 oder 10 mg an Amlodipinmaleat. Zur Vereinfachung beziehen sich alle Mengen auf die entsprechende Menge an freier Amlodipinbase in der Zusammensetzung. Die übliche anfängliche orale Dosis an Amlodipin liegt bei Menschen sowohl für den Hochdruck, als auch für Angina bei 5 mg einmal täglich, bei einer maximalen Dosis von 10 mg einmal täglich. Bei kleineren, zerbrechlichen oder älteren Individuen, oder bei Patienten mit Leberinsuffizienz kann bei einer Dosis von 2,5 mg begonnen werden und diese Dosis kann auch verwendet werden, wenn Amlodipin zusätzlich zu einer anderen Hochdrucktherapie gegeben wird. Spezifische Beispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, wie sie in EP 0 244 944 beschrieben werden, wobei Amlodipinmaleat gemäß der vorliegenden Erfindung als aktiver Inhaltsstoff verwendet wird.

Bevorzugte pharmazeutische Zusammensetzungen haben einen pH-Wert im Bereich zwischen ca. 5,5 und 7,0, gemessen als eine 20 Gew.-%-ige wässrige Aufschlämmung, wie es detaillierter in der US-Patentanmeldung Nummer 09/809,346 der vorliegenden Anmelderin beschrieben wird, die am 16. März 2001 angemeldet wurde und den Titel „Pharmaceutical Compositions Comprising Amlodipine Maleate“ hat, auf deren gesamten Inhalt hierin unter Bezugnahme hingewiesen wird. Diese Zusammensetzungen haben im Allgemeinen eine gute oder gesteigerte Stabilität.

Alle zuvor beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzungen können mittels bekannter Verfahren und Techniken hergestellt werden. Beispielsweise können die Tabletten mittels trockener Granulation/Direktverpressung oder durch ein klassisches Feuchtgranulationsverfahren hergestellt werden. Üblicherweise werden Tabletten durch Vermischen, Abfüllen und Verpressen hergestellt. Das Vermischen kann eine feuchte oder trockene Granulation umfassen. In ähnlicher Weise können Kapseln hergestellt werden, indem die Inhaltsstoffe vermischt und in die Kapsel abgefüllt werden.

Die obigen Zusammensetzungen sind auch für die Verminderung der Symptome eines Herzversagens, zur Verbesserung der systolischen links-ventrikulären Funktion und zur Steigerung der Leistungsfähigkeit bei Patienten mit ischämischer LVD und Herzversagen ohne Angina verwendet werden.

Erfindungsgemäße Amlodipinmaleat-Zusammensetzungen können auch für medizinische Anwendungen in Kombination mit anderen Antihypertensiva und/oder Antianginosa verwendet wer-

den, z.B. mit ACE-Hemmern wie beispielsweise Benazepril. Die Kombination kann in Form eines einzelnen Kombinationspräparates, z.B. als eine Amlodipinmaleat und Benazeprilhydrochlorid enthaltende Kapsel, oder durch separate Verabreichung von Arzneimitteln enthaltend die obigen Wirkstoffe realisiert werden. In ähnlicher Weise kann Amlodipinmaleat auch mit HMG-CoA-5 Reduktasehemmern, insbesondere Statinen, wie Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin oder der gleichen, kombiniert werden.

Demgemäß stellt die vorliegende Erfindung einem Patienten, der dies benötigt, ein Verfahren zur Behandlung und/oder Vorbeugung von einem oder mehreren von Angina, Hochdruck und Herzversagen durch Verabreichen einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß der Erfindung bereit, umfassend eine wirksame und/oder prophylaktische Menge von Amlodipinmaleat.

Bei der Herstellung von Amlodipinmaleat als aktivem Wirkstoff oder für eine pharmazeutische Zusammensetzung kann es vorteilhaft sein, die Gegenwart und/oder die Menge an Amlodipinaspartat zu bestimmen, um sicherzustellen, dass der Wirkstoff oder die Zusammensetzung in hinreichendem Maße von der Aspartatverunreinigung frei sind. Dies kann beispielsweise erreicht 15 werden, indem die Wirksamkeit der Kristallisationsbedingungen überprüft wird, die zur Herstellung von Amlodipinmaleat in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung, das im Wesentlichen frei von Amlodipinaspartat ist, gewählt worden sind. Ein Assay für Amlodipinaspartat und ein Verfahren zur Herstellung von Amlodipinaspartat als Referenzstandard oder Referenzmarker werden detaillierter in der US-Patentanmeldung 09/809,347 der vorliegenden Anmelderin beschrieben, die am 20 16. März 2001 angemeldet wurde und den Titel „Reference Standards For Determining The Purity And Stability Of Amlodipine Maleate And Processes Therefor“ trägt, auf deren gesamten Inhalt hierin unter Bezugnahme hingewiesen wird.

Beispiele

25 **Beispiel 1: Amlodipinmaleat aus rohem Amlodipin**

Schritt 1 Zersetzung von Phthalimidoamlodipin

Ein Reaktor A1 wurde mit 64 l 40%-igem wässrigen Methylamin und 8,0 kg Phthalimidoamlodipin unter Rühren beladen. Die Suspension wurde über 8 Stunden bei 40-45°C gerührt. Dann wurden 120 l Toluol zugegeben und die Mischung 30 Minuten gerührt. Dann wurde die Mischung 30 für die Phasentrennung stehengelassen und die wässrige Phase abgetrennt und verworfen. Die Toluolphase wurde mit 40 l Wasser gewaschen. Die Toluollösung wurde auf einem Rotationsverdampfer bei 60°C konzentriert, bis der erste Feststoff auftrat (das Volumen betrug ca. 12 Liter). Der Rückstand wurde in einen Behälter gegossen und der Verdampfer mit 4 l Ethanol gewaschen, das dann zu der Toluollösung gegeben wurde. Der Gehalt an Amlodipin in der Lösung wird mittels 35 Titration bestimmt Ergebnis: 6,13 kg

Schritt 2 Bildung von Amlodipinmaleat

1,83 kg Maleinsäure werden bei 50-55°C im Reaktor A2 in 70 l Ethanol gelöst. Die Lösung wird durch einen Druckfilter in den sauberen Reaktor A1 filtriert. Der Reaktor A2 und der Filter werden mit 7 l Ethanol gewaschen. Die Temperatur der vereinigten Lösung wird auf 50-55°C eingestellt. 40 Die Lösung der 6,13 kg an freier Amlodipinbase aus dem vorhergehenden Schritt wird in den Reaktor A2 eingebracht und 66 l Ethanol werden zugegeben. Die Lösung wird aus dem Reaktor A2 durch den Druckfilter (Druck durch Stickstoff) zu der gerührten Lösung im Reaktor A1 gegeben. Der Reaktor und der Filter werden mit 7 l Ethanol gewaschen. Die Temperatur in A1 steigt spontan auf 45 65°C (Kühlen ist nicht erforderlich) an. Die Mischung wird dann gerührt und langsam auf 15-20°C abgekühlt. Das ausgefallene feste Produkt wird abgenutscht, auf dem Filter zweimal mit 4 l Ethanol gewaschen und bei maximal 40°C eingetrocknet.

Ausbeute: 5,85 kg Amlodipinmaleat

Reinheit (HPLC): < 0,05% an Aspartat

Teilchengröße - 80 - 100 µm im Durchschnitt

50 **Vergleichsverfahren**

5 kg feuchte, freie Amlodipinbase werden in 17,5 l Isopropanol suspendiert. Die Suspension wird auf 65°C erhitzt und eine klare Lösung wird erhalten. 1,17 kg Maleinsäure werden portionsweise zugesetzt. Die Temperatur steigt auf 70°C an und erneut wird eine klare Lösung erhalten. Impfkristalle werden zugesetzt und die Kristallisation beginnt, wobei die Temperatur auf 72,5°C ansteigt. Die Mischung wird in eineinhalb Stunden auf 30°C und des weiteren in einer Stunde auf 55

2°C abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und dreimal mit 5,8 l Isopropanol gewaschen sowie in einem Vakuumofen bei 40°C über zwei Tage getrocknet.

Ausbeute: 4960 g

Reinheit: 0,63% an Amlodipinaspartat

5

Beispiel 5: Kristallisation von Amlodipinmaleat

5 g Amlodipinmaleat werden in einer Mischung aus 60 ml Ethanol und 0,055 g Maleinsäure bei Rückfluss gelöst. Die Lösung wird in einem Kühlschrank auf 5-10°C abgekühlt und der Feststoff abfiltriert und getrocknet.

10

Ausbeute: 4,5 g

HPLC(IN): 0,046% an Aspartat

Vergleichsverfahren:

20 g Amlodipinmaleat werden in 240 ml Ethanol bei Rückfluss gelöst. Die Lösung wird auf 20°C gekühlt und der gebildete Feststoff abfiltriert und getrocknet.

15

Ausbeute: 16,3 g

HPLC(IN): 0,67% an Aspartat

Referenzbeispiel: Herstellung des Amlodipinaspartats als Referenzstandard

16 g Amlodipin und 12 g Amlodipinmaleat werden in einem 300 ml Kolben geschmolzen. Die geschmolzene Substanz wird auf Raumtemperatur abgekühlt und in 300 ml Dichlormethan gelöst.

20

Die Mischung wird mit 300 ml einer 1M Natriumhydroxidlösung extrahiert. Die organische Phase wird verworfen und die wässrige Phase mit 55 ml 6M Salzsäure angesäuert. Die Mischung wird mit 300 ml Dichlormethan extrahiert. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Die Mischung wird zur Trockne eingedampft und der resultierende wachsartige Feststoff aus Ethanol umkristallisiert. Der erhaltene klebrige Feststoff wird in einem Vakuumofen bei 40°C getrocknet, wonach 4,7 g eines gebrochen weißen Produktes zurückbleiben.

25

Ausbeute: 4,7 g (39%)

Schmelzpunkt: 178°C - 183°C (Zersetzung)

Nach Beschreibung der Erfindung ist es für den Fachmann offensichtlich, dass weitere Änderungen und Modifikationen bei der tatsächlichen Verwendung der hierin beschriebenen Konzepte und Ausführungsformen leicht durchzuführen und durch Anwendung der Erfindung erlernt werden können ohne, dass von dem Rahmen der Erfindung, wie durch die folgenden Ansprüche definiert, abgewichen wird.

35

ANSPRÜCHE:

1. Amlodipinmaleat, welches weniger als 0,2 Gew.-% Amlodipinaspartat enthält, bezogen auf die Menge an Amlodipinmaleat.
2. Amlodipinmaleat gemäß Anspruch 1, welches weniger als 0,1 Gew.-% Amlodipinaspartat enthält, bezogen auf die Menge an Amlodipinmaleat.
3. Amlodipinmaleat gemäß Anspruch 1, herstellbar durch ein Verfahren umfassend die Umsetzung von Amlodipin oder eines Säureadditionsalzes davon mit Maleinsäure unter sauren Bedingungen.
4. Amlodipinmaleat nach Anspruch 3, wobei das Amlodipin oder dessen Salz einer molar äquivalenten oder molar überschüssigen Menge Maleinsäure zugesetzt wird.
5. Amlodipinmaleat nach Anspruch 3 oder 4, wobei das Amlodipin zu einer Lösung oder Suspension von Maleinsäure gegeben wird.
6. Amlodipinmaleat gemäß Anspruch 3 oder 4, herstellbar durch ein Verfahren, bei dem das Amlodipin kontinuierlich oder portionsweise zu einer Lösung oder Suspension von Maleinsäure gegeben wird, um eine Lösung zu bilden, wobei die relative molare Menge an Maleinsäure, bezogen auf das zugesetzte Amlodipin, mindestens 1,01:1 beträgt; und das Amlodipinmaleat in fester Form aus der Lösung abgetrennt wird.
7. Amlodipinmaleat gemäß Anspruch 6, wobei die relative molare Menge an Maleinsäure zu dem zugesetzten Amlodipin mindestens etwa 1,05:1 beträgt.
8. Amlodipinmaleat gemäß Anspruch 6 oder 7, wobei das Amlodipin ausgewählt ist aus der

- Gruppe bestehend aus nach der Synthese von Amlodipin erhaltenem, rohem Amlodipin, gereinigter freier Amlodipinbase und einem anderen Säureadditionssalz des Amlodipins als dem Maleat.
- 5 9. Amlodipinmaleat gemäß Anspruch 8, wobei das Amlodipin in fester Form oder gelöst in einem Lösungsmittel vorliegt.
- 10 10. Amlodipinmaleat gemäß einem der Ansprüche 6 bis 9, wobei das Amlodipin zu der Maleinsäure unter Kontrolle des pH-Wertes zugegeben wird, so dass der pH-Wert der Lösung 6,5 nicht überschreitet.
- 15 11. Amlodipinmaleat gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das Amlodipin ein anderes Säureadditionssalz des Amlodipins als das Maleatsalz in einem festen Zustand oder gelöst oder suspendiert in einem geeigneten Lösungsmittel ist.
- 20 12. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung oder Vorbeugung von Hochdruck oder Angina, umfassend eine wirksame Menge an Amlodipinmaleat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, sowie einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 12, wobei die Zusammensetzung eine Einzeldosiseinheit enthaltend 1 bis 20 mg Amlodipinmaleat ist.
14. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 12 oder 13, die einen pH-Wert im Bereich von etwa 5,5 bis 7,0 aufweist.
15. Verwendung von Amlodipinmaleat gemäß den Ansprüchen 1 bis 11 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hochdruck, Angina oder Herzversagen.

HIEZU 3 BLATT ZEICHNUNGEN

25

30

35

40

45

50

55

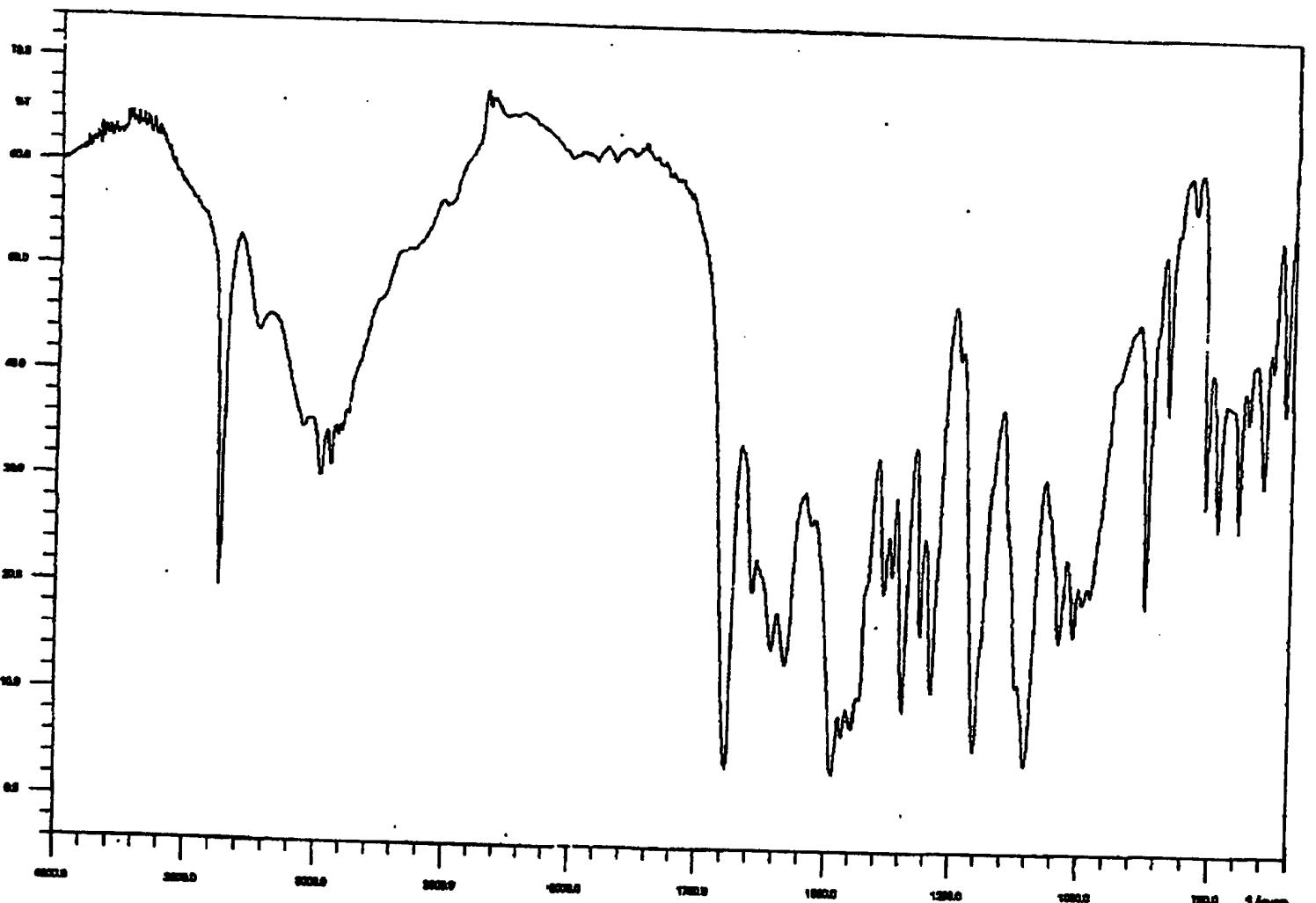


Fig. 1

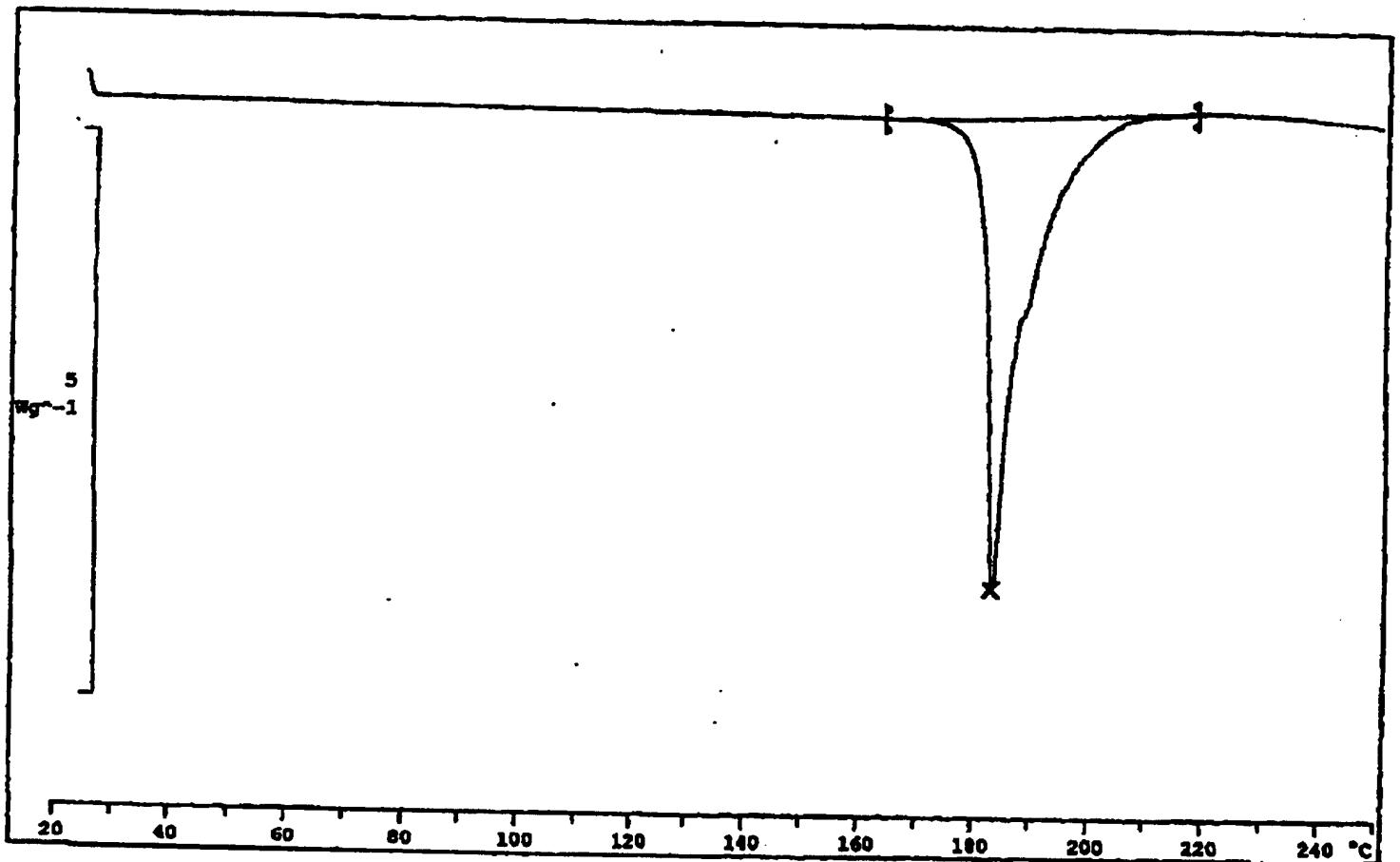


Fig. 2

