

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

(11) **66239 B1**

(51) Int.Cl.

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

C 07 D 209/42 (2006.01)

ЗА

A 61 K 31/404 (2006.01)

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

- (21) Заявителски № 107534
(22) Заявено на 05.02.2003
(24) Начало на действие
на патента от: 06.07.2001

Приоритетни данни

(31) 0008791 (32) 06.07.2000 (33) FR

- (41) Публикувана заявка в
бюлетин № 12 на 31.12.2003
(45) Отпечатано на 31.08.2012
(46) Публикувано в бюлетин № 8
на 31.08.2012
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
**LES LABORATOIRES SERVIER, F-92415
COURBEVOIE, 12, PLACE DE LA
DEFENSE (FR)**

(72) Изобретател(и):
Bruno Pfeiffer
F-95320 Saint Leu la Foret; Yves-
Michel Ginot
F-45000 Orleans;
Gerard Coquerel
F-76520 Boos;
Stephane Beilles
F-76000 Rouen (FR)

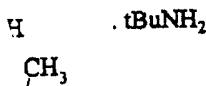
(74) Представител по индустриална
собственост:
Красимир Петков Руев,
2500 Кюстендил, ул. "Неофит
Рилски" 4, ет. 2

(86) № и дата на РСТ заявка:
РСТ/FR01/02169, 06.07.2001

(87) № и дата на РСТ публикация:
01/83439, 08.11.2001

(54) ГАМА КРИСТАЛНА ФОРМА НА ТРЕТ.-БУТИЛАМИНОВА СОЛ НА ПЕРИНДОПРИЛ,
ПРОЦЕС ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ТИ ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ, КОИТО Я СЪДЪРЖАТ

(57) Гамма-кристалното съединение с формула (I):



(I),

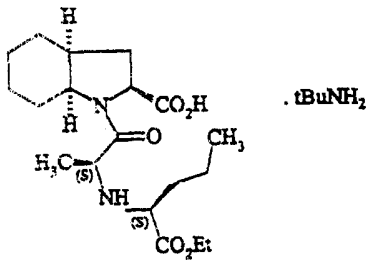
инфракрасна дифрактограма и лекарствени средства, които

тенции

(54) ГАМА КРИСТАЛНА ФОРМА НА ТРЕТ-БУТИЛАМИНОВА СОЛ НА ПЕРИНДОПРИЛ, ПРОЦЕС ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО Й И ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ, КОИТО Я СЪДЪРЖАТ

Област на приложение

Настоящото изобретение се отнася до гама кристална форма на трет.-бутиламинава сол на периндоприл с формула (I):



(I).

до процес за нейното получаване и до фармацевтични състави, които я съдържат.

Предшестващо състояние на техниката

Периндоприлът и неговите фармацевтично приемливи соли, и по-специално неговата трет.-бутиламинава сол, имат ценни фармакологични свойства. Тяхното основно свойство е това, че инхибират ангиотензин I конвертиращия ензим (или кининаза II), който предотвратява от една страна, превръщането на декапептида ангиотензин I в октапептида ангиотензин II (вазоконстриктор) и от друга страна, разграждането на брадикинина (вазодилатор) в неактивен пептид.

Тези две действия допринасят за изгодните ефекти от периндоприла в сърдечносъдовите заболявания, по-специално в артериалната хипертензия и сърдечната недостатъчност.

Периндоприлът, неговото получаване и неговото използване в лечението са били разкрити в европейско патентно описание EP 0 049 658.

Предвид терапевтичната ценност на това съединение, е било от първостепенна важност той да се получи с отлична чистота. Важно е било също съединението да може да се синтезира посредством процес, който лесно може да се преобразува до индустриален мащаб, особено във форма, която позволява бързо филтруване и сушене. Накрая, тази форма е трябвало да бъде напълно възпроизводима, лесна за формулиране и достатъчно стабилна да позволи съхранението ѝ за дълги периоди без специфични изисквания за температура, светлина, влажност или ниво на кислорода.

Патентно описание EP 0 308 341 описва индустриален синтезен процес за периндоприл. Обаче този документ не определя условията за получаване на периндоприл във форма, която показва онези характеристики по възпроизводим начин.

Заявителят сега е намерил, че специфична сол на периндоприла, трет.-бутиламинавата сол, може да бъде получена в добре дефинирана, отлично възпроизводима кристална форма, която показва особено ценни характеристики за формулиране.

Техническа същност на изобретението

По-специфично, настоящото изобретение се отнася до гама кристална форма на съединението с формула (I), охарактеризирана със следната прахова рентгенова дифрактограма, измерена при използване на Siemens D5005 дифрактометър (меден антикатод) и изразена с вътрешно-планарното разстояние d , ъгълът на Браг 2θ , интензитет и относителен интензитет (изразен като процент от най-интензивния лъч):

Ъгъл 2 тета (°)	Вътрешно-планарно разстояние d (Å)	Интензитет	Относителен интензитет (%)
6.298	14.02	630	39.8
7.480	11.81	380	24
8.700	10.16	1584	100
9.276	9.53	318	20.1
10.564	8.37	526	33.2
11.801	7.49	54	3.4
12.699	6.96	86	5.4
13.661	6.48	178	11.2
14.095	6.28	163	10.3
14.332	6.17	290	18.3
14.961	5.92	161	10.2
15.793	5.61	128	8.1
16.212	5.46	179	11.3
16.945	5.23	80	5.1
17.291	5.12	92	5.8
17.825	4.97	420	26.5
18.100	4.90	159	10
18.715	4.74	89	5.6
19.017	4.66	118	7.4
19.362	4.58	134	8.5
19.837	4.47	133	8.4
20.609	4.31	95	6
21.232	4.18	257	16.2
21.499	4.13	229	14.5
21.840	4.07	127	8
22.129	4.01	191	12.1
22.639	3.92	137	8.6
23.000	3.86	88	5.6
23.798	3.74	147	9.3

24.170	3.68	70	4.4
25.066	3.55	167	10.5
25.394	3.50	165	10.4
26.034	3.42	84	5.3
26.586	3.35	75	4.7
27.541	3.24	74	4.7
28.330	3.15	85	5.4
29.589	3.02	96	6.1

Изобретението се отнася също до процес за получаването на гама кристалната форма на съединението с формула (I), който процес се характеризира с това, че:

- или, съгласно едно първо изпълнение, разтвор на трет.-бутиламина сол на периндоприл в хлороформ се нагрива при кипене, разтворът след това бързо се охлажда до 0°C и след разбъркване, полученото твърдо вещество се събира чрез филтруване,

- или съгласно второ изпълнение, разтвор на трет.-бутиламина сол на периндоприл в етилацетат се нагрива при кипене, разтворът бързо се охлажда до между 0 и 5°C и така полученото твърдо вещество се събира чрез филтруване. Твърдото вещество се суспендира в хлороформ, суспензията се разбърква при температура на околната среда за 5 до 10 дни, и твърдото вещество след това се събира чрез филтруване.

В кристализационния процес съгласно изобретението е възможно да се използва съединението с формула (I), получено по какъвто и да е процес. Изгодно е използването на съединението с формула (I), получено посредством процеса за производство, описан в патентно описание EP 0 308 341.

В първото изпълнение на процеса съгласно изобретението, концентрацията на съединението с формула (I) в хлороформ е за предпочитане от 150 до 300 g/l.

Във второто изпълнение на процеса съгласно изобретението, концентрацията на съединението с формула (I) в етилацетата е за предпочитане от 70 до 90 g/l. Концентрацията в хлороформа на полученото твърдо вещество е за

предпочитане от 100 до 150 g/l.

Изобретението се отнася също до фармацевтични състави, съдържащи като активен ингредиент гама кристалната форма на съединението с формула (I) заедно с един или повече подходящи, инертни, нетоксични ексципиенти. Измежду фармацевтичните състави съгласно изобретението, могат да бъдат споменати по-специално онези, които са подходящи за перорално, парентерално (интравенозно или субкутанно) или назално приложение, таблетки или дражета, сублингвални таблетки, желатинови капсули, таблетки за смучене отлети, супозитории, кремове, маз, дермални гелове, инжектируеми препарати, суспензии за пиене и т.н.

Полезната доза може да бъде променяна в съответствие с природата и тежестта на заболяването, начинът на приложение и възрастта и теглото на пациента. Тя варира от 1 до 500 mg на ден в един или повече приема.

Фармацевтичните състави съгласно изобретението могат също да съдържат диуретик, такъв като индапамид.

Примери за изпълнение на изобретението

Следващите примери илюстрират изобретението, но не го ограничават по никакъв начин.

Праховият рентгенов дифракционен спектър бе измерен при следните експериментални условия:

- Siemens D5005 дифрактометър, сцинтилационен детектор,
- меден антикатод ($\lambda = 1.5405 \text{ \AA}$), напрежение 40 kV, интензитет 40 mA,
- инсталиране $\theta - \varphi$

- обхват на измерване: 5° до 30° ,
- нарастване между всяко измерване: 0.02° ,
- време за измерване на стъпка: 2 s,
- променливи процепи: $\nu 6$,
- филтър Кбета (Ni),
- без вътрешен стандарт,
- процедура по нулиране със Siemens процесите,
- обработване на експерименталните данни като се използва EVA софтуер (версия 5.0).

Пример 1. Гама кристална форма на трет.-бутиламина сол на периндоприл

100 g от трет.-бутиламина сол на

периндоприл, получена съгласно процеса, описан в патентно описание EP 0 308 341, се разтварят в 500 ml хлороформ, нагрят при кипене. Разтворът после се охлажда до 0°C и се разбърква цяла нощ при тази температура. Полученото твърдо вещество се събира чрез филтруване.

Прахова рентгенова дифрактограма:

Праховият рентгенов дифракционен профил (дифракционни ъгли) на гама формата на трет.-бутиламинавата сол на периндоприла е даден чрез показателните лъчи, разположени в следната таблица заедно с интензитета и относителния интензитет (изразен като процент от най-интензивния лъч):

15

Ъгъл 2 тета ($^\circ$)	Вътрешно-планарно разстояние d (Å)	Интензитет	Относителен интензитет (%)
6.298	14.02	630	39.8
7.480	11.81	380	24
8.700	10.16	1584	100
9.276	9.53	318	20.1
10.564	8.37	526	33.2
11.801	7.49	54	3.4

66239 B1

12.699	6.96	86	5.4
13.661	6.48	178	11.2
14.095	6.28	163	10.3
14.332	6.17	290	18.3
14.961	5.92	161	10.2
15.793	5.61	128	8.1
16.212	5.46	179	11.3
16.945	5.23	80	5.1
17.291	5.12	92	5.8
17.825	4.97	420	26.5
18.100	4.90	159	10
18.715	4.74	89	5.6
19.017	4.66	118	7.4
19.362	4.58	134	8.5
19.837	4.47	133	8.4
20.609	4.31	95	6
21.232	4.18	257	16.2
21.499	4.13	229	14.5
21.840	4.07	127	8
22.129	4.01	191	12.1
22.639	3.92	137	8.6
23.000	3.86	88	5.6
23.798	3.74	147	9.3
24.170	3.68	70	4.4
25.066	3.55	167	10.5
25.394	3.50	165	10.4
26.034	3.42	84	5.3
26.586	3.35	75	4.7
27.541	3.24	74	4.7
28.330	3.15	85	5.4
29.589	3.02	96	6.1

Пример 2. Гама кристална форма на трет-бутиламинава сол на периндоприл

125 g от трет.-бутиламинава сол на периндоприл, получена съгласно процеса, описан в патентно описание EP 0 308 341, се разтварят в 1.5 l етилацетат, нагрят при кипене.

Температурата на разтвора след това бързо се довежда до между 0 и 5°C.

Полученото твърдо вещество после се събира чрез филтруване и след това се суспендира в 750 g хлороформ. Суспензията се разбърква при температура на околната среда за 5 до 10 дни и твърдото вещество после се събира чрез филтруване.

Пример 3. Фармацевтичен състав

Формула за приготвяне на 1 000 таблетки, всяка съдържаща 4 mg от активния ингредиент:

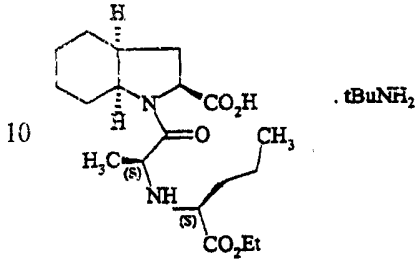
Съединение от Пример 1	4 g
Хидроксипропилцелулоза	2 g
Пшенично нишесте	10 g
Млечна захар	100 g
Магнезиев стеарат	3 g

Талк

3 g

Патентни претенции

1. Гама кристална форма на съединението с формула (I)



(I),

характеризираща се със следната прахова рентгенова дифрактограма, измерена с използване на дифрактометър (меден антикатод) и изразена с вътрешно-планарното разстояние d, ъгълът на Браг 2 тета, интензитет и относителен интензитет (изразен като процент по отношение на най-интензивния лъч):

Ъгъл 2 тета (°)	Вътрешно-планарно разстояние d (Å)	Интензитет	Относителен интензитет (%)
6.298	14.02	630	39.8
7.480	11.81	380	24
8.700	10.16	1584	100
9.276	9.53	318	20.1
10.564	8.37	526	33.2
11.801	7.49	54	3.4
12.699	6.96	86	5.4
13.661	6.48	178	11.2
14.095	6.28	163	10.3
14.332	6.17	290	18.3
14.961	5.92	161	10.2
15.793	5.61	128	8.1

16.212	5.46	179	11.3
16.945	5.23	80	5.1
17.291	5.12	92	5.8
17.825	4.97	420	26.5
18.100	4.90	159	10
18.715	4.74	89	5.6
19.017	4.66	118	7.4
19.362	4.58	134	8.5
19.837	4.47	133	8.4
20.609	4.31	95	6
21.232	4.18	257	16.2
21.499	4.13	229	14.5
21.840	4.07	127	8
22.129	4.01	191	12.1
22.639	3.92	137	8.6
23.000	3.86	88	5.6
23.798	3.74	147	9.3
24.170	3.68	70	4.4
25.066	3.55	167	10.5
25.394	3.50	165	10.4
26.034	3.42	84	5.3
26.586	3.35	75	4.7
27.541	3.24	74	4.7
28.330	3.15	85	5.4
29.589	3.02	96	6.1

2. Процес за получаването на гама кристалната форма на съединението с формула (I) съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че разтвор на трет.-бутиламинавата сол на периндоприл в хлороформ се нагрива при кипене, разтворът после се охлажда до 0°C и полученото твърдо вещество се събира чрез филтруване.

3. Процес за получаването на гама кристалната форма на съединението с формула (I) съг-

ласно претенция 1, характеризиращ се с това, че разтвор на трет.-бутиламинава сол на периндоприл в етилацетат се нагрива при кипене, разтворът бързо се охлажда, така полученото твърдо вещество после се събира чрез филтруване, суспендира се в хлороформ, суспензията се разбърква при температура на околната среда за 5 до 10 дни и твърдото вещество след това се събира чрез филтруване.

4. Процес съгласно претенция 2, характеризира се с това, че концентрацията на съединението с формула (I) в хлороформа е от 150 до 300 g/l.

5. Процес съгласно претенция 3, характеризира се с това, че концентрацията на съединението с формула (I) в етилацетата е от 70 до 90 g/l.

6. Фармацевтичен състав, съдържащ като активен ингредиент съединението съгласно претенция 1, в комбинация с един или повече фармацевтично приемливи, инертни, нетоксични носители.

7. Фармацевтичен състав съгласно претенция 6 за използване в производството на лекарствени средства за употреба като инхибитори на ангиотензин I конвертиращ ензим.

8. Фармацевтичен състав съгласно претенция 7 за използване в производството на лекарствени средства за употреба в лечението на сърдечносъдови заболявания.

9. Фармацевтичен състав съгласно всяка една от претенции от 6 до 8, характеризира се с това, че той съдържа също диуретик.

10. Фармацевтичен състав съгласно претенция 9, характеризира се с това, че диуретикът е индапамид.

15

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: О. Димитрова

Пор. № 67561

Тираж: 40 СР