



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2004116064/04, 23.10.2002

(30) Приоритет: 24.10.2001 US 60/346,250

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2005 Бюл. № 32

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 24.05.2004

(86) Заявка РСТ:
US 02/33894 (23.10.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 03/035623 (01.05.2003)

Адрес для переписки:
119034, Москва, Пречистенский пер., 14,
стр.1, пат.пов. В.Н.Дементьеву, рег.№ 001

(71) Заявитель(и):
СЕПРАКОР ИНК. (US)

(72) Автор(ы):
СЕНАНАЯКЕ Крис Х. (US),
ТАНУРИ Джералд Дж. (US),
УИЛКИНСОН Харолд С. (US),
БЭКЭЙЛ Роджер П. (US),
ЗЛОТА Андрей А. (US),
САРАНТИС Костас (US)

(74) Патентный поверенный:
Дементьев Владимир Николаевич

(54) **СПОСОБ РАЗДЕЛЕНИЯ РАЦЕМАТА АМЛОДИПИНА**

Формула изобретения

1. Способ оптического обогащения рацемического амлодипина, включающий осаждение моносольвата гемитартрата амлодипина с диметилацетамидом из раствора, содержащего амлодипин, диметилацетамид и D- или L-винную кислоту, причем моносольват гемитартрата амлодипина с диметил-ацетамидом обогащен одним энантиомером амлодипина.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что амлодипин и D- или L-винная кислота первоначально содержатся в растворе в отношении менее 0,3 молей винной кислоты на 1 моль амлодипина.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что амлодипин и D- или L-винная кислота первоначально содержатся в растворе в отношении более 0,7 молей винной кислоты на 1 моль амлодипина.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что амлодипин и D- или L-винная кислота первоначально содержатся в растворе в примерно равных мольных количествах.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что моносольват гемитартрата амлодипина с диметилацетамидом обогащен моносольватом D-гемитартрата S-(-) амлодипина с диметилацетамидом.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что растворитель, в котором растворены амлодипин и винная кислота, практически состоит из диметилацетамида.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что он дополнительно включает обработку моносольвата гемитартрата амлодипина с диметилацетамидом водным раствором, имеющим pH, равный по меньшей мере 8, с целью превращения моносольвата гемитартрата амлодипина с диметилацетамидом в свободное основание амлодипина.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что превращение осадка в свободное основание амлодипина осуществляют:

- а. суспендированием осадка в органическом растворителе, состоящем, в основном, из метилтрет.бутилового эфира, этилацетата, толуола, изопропил-ацетата или любого их сочетания;
- б. контактированием суспензии с основным водным раствором с целью экстракции ионов тартрата в водный раствор; и
- с. осаждением свободного основания амлодипина из органического растворителя путем уменьшения объема органического растворителя и добавления неполярного органического растворителя.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что неполярный органический растворитель представляет собой алифатический углеводород.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что алифатический углеводородный растворитель выбирают из н-гексана, н-гептана и н-октана.

11. Композиция, содержащая кристаллический моносольват D-гемитартрата S-(-) амлодипина с диметилацетамидом, причем по меньшей мере 80% амлодипина в композиции представляет собой S-(-) амлодипин.

12. Композиция по п.11, отличающаяся тем, что по меньшей мере 90% амлодипина в композиции представляет собой S-(-) амлодипин.

13. Композиция по п.11, отличающаяся тем, что по меньшей мере 97% амлодипина в композиции представляет собой S-(-) амлодипин.

14. Композиция, содержащая кристаллический моносольват L-гемитартрата R-(+) амлодипина с диметилацетамидом, причем по меньшей мере 80% амлодипина в композиции представляет собой R-(+) амлодипин.

15. Композиция по п.14, отличающаяся тем, что по меньшей мере 90% амлодипина в композиции представляет собой R-(+) амлодипин.

16. Композиция по п.14, отличающаяся тем, что по меньшей мере 97% амлодипина в композиции представляет собой R-(+) амлодипин.

17. Композиция, состоящая в основном из сольвата аддитивной соли амлодипина и хиральной кислоты, обогащенной по меньшей мере 90% одного энантиомера хиральной кислоты, причем эта композиция представляет собой свободно текучее твердое вещество.

18. Композиция по п.17, отличающаяся тем, что аддитивная соль является гемитартратом амлодипина.

19. Композиция по п.17, отличающаяся тем, что сольват представляет собой сольват с диметилацетамидом.

20. Композиция по п.17, отличающаяся тем, что сольват аддитивной соли амлодипина представляет собой моносольват гемитартрата амлодипина с диметилацетамидом.

21. Композиция по п.17, отличающаяся тем, что свободно текучее твердое вещество представляет собой порошок или гранулы.

22. Композиция по п.17, отличающаяся тем, что по меньшей мере 80% амлодипина в композиции представляет собой S-(+) амлодипин.

23. Твердая медицинская таблетка, содержащая кристаллический амлодипин или его соль или гидрат в виде гранул и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, причем по меньшей мере 80% амлодипина в композиции представляет собой S-(+) амлодипин.

24. Способ очистки свободного основания амлодипина от аддитивной соли амлодипина с хиральной кислотой, обогащенной по меньшей мере на 90% одним энантиомером хиральной кислоты, включающий:

- а. суспендирование аддитивной соли в жидкость, состоящей в основном из одного или более нехлорированных, практически не смешивающихся с водой органических растворителей;
- б. контактирование указанной жидкости с основным водным раствором для экстрагирования ионов тартрата в водный раствор; и
- с. осаждение свободного основания амлодипина из органического растворителя путем

по меньшей мере частичного удаления этой жидкости и добавления неполярного органического растворителя.

25. Способ по п.24, отличающийся тем, что один или более нехлорированных, практически не смешивающихся с водой органических растворителей выбирают из метилтрет. бутилового эфира, этилацетата, изопропилацетата или любого их сочетания.

26. Способ по п.1, отличающийся тем, что раствор перемешивают при температуре до 80°C.

27. Способ по п.1, отличающийся тем, что раствор перемешивают при температуре между 60°C и 80°C.

RU 2004116064 A

RU 2004116064 A