



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

265237

(11) (B2)

[13]

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 211/90

(22) Přihlášeno 02 04 87
(21) PV 2363-87.D
(30) Právo přednosti od 04 04 86 GB (8608335)

(40) Zveřejněno 12 01 89

(45) Vydáno 15 12 89

(72) Autor vynálezu DAVISON EDWARD, MARGATE, WELLS JAMES INGRAM dr., CANTERBURY (GB)
(73) Majitel patentu PFIZER LIMITED, SANDWICH (GB)

(54) Způsob výroby soli
3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-6-methylpyridin-3,5-dikarboxylátu s kyselinou benzensulfonovou

(57) Způsob výroby benzensulfonátu 3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-6-methylpyridin-3,5-dikarboxylátu spočívající v tom, že se 3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-6-methylpyridin-3,5-dikarboxylát ve formě volné báze nechá reagovat s roztokem benzensulfonové kyseliny nebo její amonné soli v inertním rozpouštědle a vzniklá sůl se izoluje. Dále se popisují farmaceutické prostředky obsahující výše zmíněnou sůl, způsob jejich výroby a jejich použití jako antiischemických a antihypertenzivních činidel.

Vynález se týká způsobu výroby farmaceuticky upotřebitelné soli amlodipinu a farmaceutických prostředků obsahujících tuto sůl jako účinnou látku.

Amlodipin [tj. 3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-6-methylpyridin-3,5-dikarboxylát] je účinný jako dlouhodobě působící blokátor přenosu vápníku, použitelný jako antiischemické a antihypertenzivní činidlo.

Ve zveřejněné evropské patentové přihlášce č. 89 167 jsou popsány různé farmaceuticky přijatelné soli amlodipinu. Zvláště se jedná o farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami odvozené od kyselin tvořících netoxické adiční soli obsahující farmaceuticky přijatelné anionty, jako jsou hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, fosfát, hydrogenfosfát, acetát, maleát, fumarát, laktát, tartrát, citrát a glukonát. Z těchto solí je jako zvláště výhodný jmenován maleát.

Nyní bylo neočekávatelně zjištěno, že sůl s kyselinou benzensulfonovou (tedy benzensulfonát - dále označovaný jako besylát) má oproti známým solím amlodipinu řadu výhod, a dále bylo neočekávaně zjištěno, že vykazuje jedinečnou kombinaci dobrých zpracovatelských vlastností, která ji činí zvláště vhodnou pro přípravu farmaceutických prostředků s obsahem amlodipinu.

Prostředek ve formě tablety obsahuje besylát amlodipinu ve směsi s pomocnými látkami. Výhodný prostředek tohoto typu obsahuje příslušný besylát, pomocný lisovací prostředek, jako mikrokrystallickou celulózu, přísadu propůjčující tabletám lesk, jako monohydrogenfosforečnan vápenatý, desintegrační činidlo, jako natriumglykolát škrobu a kluznou látku, jako stearát hořečnatý.

Prostředek ve formě kapsle obsahuje besylát amlodipinu ve směsi s pomocnými látkami. Výhodný prostředek tohoto typu obsahuje besylát, inertní ředidlo, vysušené desintegrační činidlo a kluznou látku, jak jsou popsány výše.

Dále vynález popisuje besylát amlodipinu ve sterilním vodném roztoku vhodném k parenterálnímu podání. Výhodný roztok tohoto typu obsahuje 10 až 40 % objemových propylenglykolu a s výhodou rovněž potřebné množství chloridu sodného (aby se předešlo hemolyse), například cca 1 % (hmotnost/objem).

Besylát amlodipinu a prostředky, které jej obsahují, je možno používat k léčbě ischemické choroby srdeční, zejména anginy pectoris, nebo hypertense v humánní medicíně.

Předmětem vynálezu je způsob výroby besylátu amlodipinu, spočívající v reakci amlodipinové báze s roztokem benzensulfonové kyseliny nebo její amonné soli v inertním rozpouštědle a v izolaci besylátu amlodipinu.

Výhodným rozpouštědlem pro tuto reakci je průmyslový líh denaturovaný methanolem.

I když amlodipin je účinný jako volná báze, v praxi se nejčastěji aplikuje ve formě soli s farmaceuticky přijatelnou kyselinou. Aby byla farmaceuticky přijatelná sůl vhodná pro tento účel, musí vyhovovat následujícím fyzikálně chemickým požadavkům:

- 1 musí být dobře rozpustná
- 2 musí mít dobrou stabilitu
- 3 nesmí být hygroskopická
- 4 musí se dát zpracovat na tablety apod.

Bylo zjištěno, že i když četné shora uvedené soli vyhovují některým z těchto požadavků, žádná z nich nevyhovuje všem a dokonce i výhodný maleát, který jinak má vynikající rozpustnost, má tendenci rozkládat se v roztoku po několika týdnech. Byla proto připravena řada farmaceuticky přijatelných solí amlodipinu a jednotlivé soli byly hodnoceny podle následujících kritérií:

1. V oboru je obecně známo, že dobrá rozpustnost ve vodě je nutná pro dobrou biologickou dostupnost. Obvykle se uvažuje rozpustnost při pH 1 až 7,5 vyšší než 1 mg/ml, i když pro výrobu injekčních preparátů je požadována rozpustnost vyšší. Soli, které poskytují roztoky o pH v blízkosti pH krve (7,4) jsou výhodné, protože mají lepší biokompatibilitu a jejich roztoky lze snadněji pufrovat na žádané rozmezí pH bez změny rozpustnosti soli.

Z následujících srovnávacích údajů vyplývá, že besylát amlodipinu vykazuje v porovnání s jinými solemi dobrou rozpustnost.

T a b u l k a 1

Sůl	Rozpustnost (mg/ml)	pH nasyceného roztoku
benzensulfonát (besylát)	4,6	6,6
toluensulfonát (tosylát)	0,9	5,9
methansulfonát (mesylát)	25	3,1
sukcinát	4,4	4,9
salicylát	1,0	7,0
maleát	4,5	4,8
acetát	50	6,6
hydrochlorid	50	3,5

2. Pro přípravu tablet a kapslí je velmi důležitá stabilita soli v pevném stavu, zatímco pro přípravu vodných injekčních preparátů je požadována dobrá stabilita v roztoku.

K stanovení chemické stability byla každá ze zkoumaných solí smíšena s přáškovou nosnou látkou a zpracována na tablety nebo kapsle. V případě tablet se jako nosná látka používala směs stejných dílů mikrokrytalické celulózy a bezvodého monohydrogenfosforečnanu vápenatého. V případě kapslí se jako nosná látka používá směs manitolu a vysušeného kukuřičného škrobu v poměru 4:1. Výsledné preparáty se po dobu do 3 týdnů skladují v uzavřených lahvičkách nebo ampulích při teplotě 50 až 75 °C. Účinná látka a všechny případné rozkladné produkty se extrahují směsí stejných dílů methanolu a chloroformu a oddělí se na tenkých vrstvách silikagelu za použití řady rozpouštědlových systémů.

Zjištěné výsledky se porovnají a soli se seřadí podle počtu a množství vzniklých produktů rozkladu.

Z výše zmíněného pořadí, uvedeného v následujícím přehledu vyplývá, že besylát je nejstabilnější solí, zatímco hydrochlorid je solí nejméně stabilní.

sůl	stabilita
besylát	nejstabilnější
mesylát	
tosylát	
sukcinát	
salicylát	
maleát	
acetát	
hydrochlorid	nestabilní

3. K tomu, aby se získaly stabilní prostředky, je žádoucí mít k dispozici sůl, která není hygroskopická. V pevném stavu, kde obsah účinné látky je vysoký, může absorbovaná vlhkost působit jako činidlo napomáhající a způsobující hydrolýzu a chemický rozklad. Je to právě hygroskopický charakter účinné látky nebo její soli, který přispívá k zvýšení obsahu volné vlhkosti, jež je normálně odpovědná za nestabilitu dané látky.

Pouze maleát, tosylát a besylát, jsou-li na 24 hodiny vystaveny při teplotě 37 °C atmosféře se 75% relativní vlhkostí, nepohltí žádnou vodu. Besylát a tosylát ani po třídním skladování v atmosféře s 95% relativní vlhkostí při teplotě 30 °C nepohltí žádnou vodu, zatímco tosylát za těchto podmínek tvoří dihydrát. Besylát je tedy možno pokládat za nehygrokopický a schopný zpracování na stabilní prostředky s minimálním rizikem spontánního chemického rozkladu.

4. Finálním charakteristickým znakem zkoumaných solí, který byl zjišťován, je jejich zpracovatelnost, tj. jejich vlastnosti při lisování a rovněž jejich schopnost nelepít se nebo neulpívat na zařízení pro výrobu tablet.

Pro prostředky s vysokým obsahem účinné látky je dobrá lisovatelnost velmi důležitá, protože je jedním ze základních předpokladů pro výrobu elegantních tablet. U tablet s nižším obsahem účinné látky není nutno uvažovat do jisté míry dobrou lisovatelnost účinné látky, protože nedostatky v tomto ohledu lze vyrovnat použitím vhodných pomocných látek, jež se obvykle nazývají lisovací prostředky. Běžně používaných lisovacím prostředkem je mikrokryсталická celulóza. Bez ohledu na výši dávky je však třeba odstranit ulpívání účinné látky na raznicích tabletovacího lisu. Pokud se na povrchu razníku nahromadí účinná látka, je povrch vylisované tablety nerovný a tableta je nepřijatelná. Nalepování účinné látky má rovněž za následek, že při vyjímání tablety z lisovacího zařízení je nutno použít velké síly. V praxi je možno snížit lepivost zvlhčením lisované hmoty, pečlivým výběrem pomocných látek a použitím vysokých dávek protiadhesivních přísad, například stearátu hořečnatého. Tyto problémy ovšem snižuje na minimum výběr solí s dobrými protiadhesivními vlastnostmi.

K porovnání lepivosti různých solí amlodipinu byl proveden následující postup za použití běžného tabletovacího zařízení:

Bylo vyrobeno 50 tablet obsahujících dihydrát síranu vápenatého, mikrokryсталickou celulózu a besylát amlodipinu v poměru 47,5:47,5:5, materiál ulpělý na razníku tabletovacího stroje byl extrahován methanolem a spektrometricky bylo stanoveno množství účinné látky. Tento postup byl opakován pro 100, 150, 200, 250 a 300 tablet. Po každé této dávce bylo vždy po extrakci methanolem zjištěno množství účinné látky ulpělé na razníku. Zjištěné hodnoty byly vyneseny do grafu a ze sklonu vzniklé přímky byla vypočtena průměrná hodnota.

Stejný postup pak byl opakován pro všechny zkoumané soli amlodipinu. V následující tabulce 2 jsou uvedena množství amlodipinu ulpělého na razníku a porovnání těchto množství s množstvím maleátu.

T a b u l k a 2

Sůl	Lepivost /ug amlodipinu/cm ² tablety	Poměr k maleátu
mesylát	1,16	58 %
besylát	1,17	59 %
tosylát	1,95	98 %
maleát	1,98	100 %
volná báze	2,02	102 %
sukcinát	2,39	121 %
hydrochlorid	2,51	127 %
salicylát	2,85	144 %

Z uvedeného přehledu vyplývá, že besylát má v porovnání s maleátem daleko lepší protiadhesivní vlastnosti. Mesylát sice rovněž vykazuje dobrou zpracovatelnost, jeho tendence přecházet z původní bezvodé formy na formu monohydrátu však má za následek, že vyrobené tablety obsahují různé množství účinné látky, takže tato sůl je pro výrobu tablet neupotřebitelná.

Z uvedeného vyplývá, že besylát amlodipinu vykazuje jedinečnou kombinaci dobré rozpustnosti, dobré stability, nehygroskopičnosti a dobré zpracovatelnosti, což jej činí mimořádně vhodným pro přípravu farmaceutických prostředků s obsahem amlodipinu.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

Příprava besylátu amlodipinu

65,6 g (0,161 mol) amlodipinu ve formě volné báze se rozmíchá ve 326,4 ml technického lihu denaturovaného methanolem a suspenze se ochladí na 5 °C. 26,2 g (0,168 mol) benzen-sulfonové kyseliny se rozpustí v 65,6 ml technického lihu denaturovaného methanolem (při teplotě 5 °C) a roztok se přidá k suspenzi báze. Po vysrážení se produkt odfiltruje a promyje se 2 objemy technického lihu denaturovaného methanolem (65,6 ml). Vlhký pevný materiál se 1 hodinu míchá při teplotě 5 °C ve 327,6 ml technického lihu denaturovaného methanolem, směs se zfiltruje, filtrační koláč se promyje 2 objemy technického lihu denaturovaného methanolem (65,6 ml) a 24 hodiny se suší ve vakuu při teplotě 55 °C. Získá se 76,5 g (83,8 %) produktu o teplotě tání 201,0 °C, s následující elementární analýzou.

Analýza:

vypočteno 55,07 % C, 5,51 % H, 4,94 % N;
nalezeno 54,91 % C, 5,46 % H, 4,93 % N.

P ř í k l a d 2

Výroba tablet obsahujících besylát amlodipinu

Besylát amlodipinu se 5 minut mísí s natriumglykolátem škrobu a bezvodým monohydrogenfosforečnanem vápenatým, směs se prosije, znovu se promísí a po prosátí se promísí s mikrokrystalickou celulózą. Směs se znovu prosije, dalších 10 minut se míchá, pak se k ní přidá stearát hořečnatý a výsledná směs se 5 minut míchá. Z finální směsi se pak na běžném tabletovacím zařízení vylisují tablety.

Tento postup se používá k výrobě tablet obsahujících besylát amlodipinu v různé koncentraci, jak je uvedeno v následující tabulce 3.

T a b u l k a 3

Besylát (mg)	Mikrokrystalická celulóza (mg)	Bezvodý mono- hydrogen- fosforečnan vápenatý (mg)	Natrium- glykolát škrobu (mg)	Stearát hořečnatý (mg)
1,736	63,514	31,750	2,00	1,00
3,472	62,028	31,500	2,00	1,00
6,944	124,056	63,000	4,00	2,00
13,889	248,111	126,000	8,00	4,00

P ř í k l a d 3

Prostředek ve formě kapslí obsahujících besylát amlodipinu

Mikrokrystalická celulóza se smísí s vysušeným kukuřičným škrobem, s částí tohoto

premixu se smísí besylát amlodipinu, směs se prosije, přidá se k ní zbývající část premixu, výsledná směs se 10 minut míchá, pak se prosije a míchá se dalších 5 minut.

Tato metoda se používá k přípravě směsí obsahujících besylát amlodipinu v různých koncentracích, jak jsou uvedeny v následující tabulce 4, a těmito směsmi se pak plní kapsle o vhodné velikosti.

T a b u l k a 4

Besylát (mg)	Mikrokrytalická celulóza (mg)	Složení kapslí			Celková hmotnost kapsle (mg)
		Vysušený kukuřičný škrob (mg)	Stearát hořeč- natý (mg)		
1,736	38,014	10,00	0,250		50
3,472	76,028	20,00	0,500		100
6,944	72,556	20,00	0,500		100
13,889	145,111	40,00	1,00		200

P ř í k l a d 4

Prostředek ve formě sterilního vodného roztoku obsahujícího besylát amlodipinu

Chlorid sodný se rozpustí ve vodě pro injekce, s tímto roztokem se smísí propylenglykol, přidá se besylát amlodipinu a po jeho rozpuštění se vodou pro injekce upraví objem na žádanou koncentraci amlodipinu (1 mg/ml). Výsledný roztok se zfiltruje přes sterilizační filtr a plní se jím vhodné sterilní zásobníky, například ampule, které se používají k parenterálnímu, například intravenosnímu podání.

Tato metoda se používá k přípravě prostředků, jejichž složení je uvedeno v následující tabulce 5.

T a b u l k a 5

Složení sterilních vodných roztoků

	(1)	(2)
besylát amlodipinu	1,389 g	1,389 g
chlorid sodný	9,000 g	9,000 g
propylenglykol	200,000 g	400,000 g
voda pro injekce	do 1 litru	do 1 litru

P ř í k l a d 5

Alternativní příprava besylátu amlodipinu

K suspenzi 2 g amlodipinové báze v technickém lihu denaturovaném methanolem (10 ml) se přidá 0,943 g benzensulfonátu amonného a roztok se 10 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, produkt se nechá 1 hodinu srážet při teplotě 5 °C, pak se vzniklý amlodipin-benzensulfonát odfiltruje, promyje se dvakrát vždy 2 ml technického lihu denaturovaného methanolem a vysuší se ve vakuu.

Výtěžek produktu o teplotě tání 201,0 °C činí 1,9 g (70 % teorie).

Analýza:

vypočteno 55,07 % C, 5,51 % H, 4,95 % N;
nalezeno 54,98 % C, 5,46 % H, 4,90 % N.

P Ř E D M Ě T V Y N Ā L E Z U

1. Způsob výroby soli 3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-6-methylpyridin-3,5-dikarboxylátu s kyselinou benzensulfonovou, vyznačující se tím, že se 3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-6-methylpyridin-3,5-dikarboxylát ve formě volné báze nechá reagovat s roztokem benzensulfonové kyseliny nebo její amonné soli v inertním rozpouštědle a vzniklý benzensulfonát 3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-6-methylpyridin-3,5-dikarboxylátu se izoluje.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako inertní rozpouštědlo použije technický líh denaturovaný methanolem.