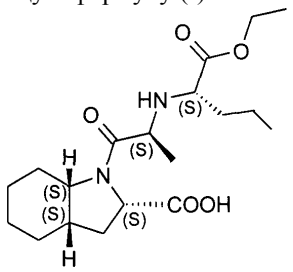
Настоящее изобретение относится к двум новым кристаллическим формам периндоприл эрбумина.

Периндоприл ((2S,3aS,7aS)-1-[2-(1-этоксикарбонил-(S)-бутиламино)-(S)-пропионил]октагидроиндол-2-карбоновая кислота) имеет следующую формулу (I):



Периндоприл эрбумин является трет-бутиламиновой солью периндоприла.

Периндоприл действует как ингибитор превращающего ангиотензин фермента и используется для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, прежде всего высокого артериального давления и сердечной недостаточности.

Методы синтеза периндоприла описаны в европейских патентах EP 49658, EP 308341, патентах США US 4,508,729, US 4,914,214, а также в EP 1256590 и международной заявке WO 01/58868.

В международных заявках WO 01/87835, WO 01/87836 и WO 01/83439 описаны процессы кристаллизации периндоприл эрбумина из этилацетата (WO 01/87835), дихлорметана или этилацетата (WO 01/87836) и хлороформа (WO 01/83439) и образующиеся при этом кристаллические формы α (WO 01/87835), β (WO 01/87836) и γ (WO 01/83439).

Нами было обнаружено, что путем кристаллизации любой кристаллической формы периндоприл эрбумина из трет-бутилметилового эфира (ТБМЭ), содержащего от 0,9 до 2,5 об.% воды, или путем преобразования кристаллической формы α или β периндоприл эрбумина в ТБМЭ, содержащем от 0,9 до 2,5 об.% воды, в зависимости от точности соблюдения условий процесса можно получить две другие кристаллические формы δ и ε. Обе эти новые кристаллические формы δ и ε характеризуются следующими параметрами дифракции рентгеновских лучей (см. табл. 1 и 2).

Таблица 1. Параметры дифракции рентгеновских лучей для периндоприл эрбумина в кристаллической форме δ (относительные интенсивности определены на основании дебаеграммы, полученной при облучении CuK_{α})

Угол 2-тэта (°)	Период решетки d (Å)	Относительная интенсивность $I/I_{макс.}$ (%)
5,27	16,79	2
8,93	9,93	100
9,75	9,10	32
10,65	8,34	10
14,63	6,10	25
14,97	5,97	39
15,27	5,85	48
15,95	5,61	53
17,27	5,19	18
17,87	5,02	15
18,63	4,83	13
19,99	4,51	29
20,37	4,43	26
21,31	4,24	57
21,83	4,15	37
22,49	4,03	26
23,15	3,92	19
23,65	3,84	29
23,99	3,79	16
24,71	3,69	15
25,33	3,60	15
25,75	3,55	15
26,43	3,46	21
26,77	3,42	18
28,19	3,26	24

Примечание: интенсивности как известно могут изменяться в зависимости от структурных факторов.

Таблица 2. Параметры дифракции рентгеновских лучей для периндоприл эрбумина в кристаллической форме ε (относительные интенсивности определены на основании дебаеграммы, полученной при облучении CuK_α)

Угол 2-тэта (°)	Период решетки d (Å)	Относительная интенсивность $I/I_{макс.}$ (%)
5,28	16,75	2
8,43	10,52	22
8,87	10,00	100
9,45	9,39	92
10,01	8,87	20
13,58	6,57	6
14,21	6,28	14
14,79	6,04	61
15,31	5,84	53
15,84	5,65	49
16,43	5,45	13
16,84	5,32	13
17,65	5,09	18
18,65	4,82	11
19,87	4,54	29
21,21	4,26	49
21,79	4,15	55
22,79	3,98	27
23,52	3,86	30
24,25	3,75	25
25,83	3,54	23
26,55	3,45	25
27,25	3,37	15
28,11	3,27	27

Примечание: интенсивности как известно могут изменяться в зависимости от структурных факторов.

Согласно изобретению кристаллическую форму ε получают путем кристаллизации любой кристаллической формы периндоприл эрбумина из ТБМЭ, содержащего от 1,5 до 2,5 об.% воды, осуществляемой при температуре от 30 до 45°С, предпочтительно от 34 до 45°С; такую кристаллизацию целесообразно выполнять при перемешивании. При последующем удалении воды, которую целесообразно осуществлять путем азеотропной отгонки при температуре предпочтительно от 35 до 37°С, и дальнейшем перемешивании в течение по меньшей мере 15 ч при температуре от 30 до 45°С, предпочтительно от 35 до 37°С, кристаллическая форма ε превращается в кристаллическую форму δ.

Кроме того, уже известные кристаллические формы периндоприл эрбумина α и β путем осуществляемого при температуре от 33 до 38°С, предпочтительно от 35 до 37°С перемешивания в ТБМЭ, содержащем от 0,9 до 1,4 об.%, предпочтительно от 1,0 до 1,1 об.% воды и внесении затравки кристаллической формы δ могут быть преобразованы в кристаллическую форму δ.

Уже известные кристаллические формы α и β в ТБМЭ, содержащем от 0,9 до 1,4 об.%, предпочтительно от 1,0 до 1,1 об.% воды, при температуре от 28 до 35°С, предпочтительно от 31 до 33°С, путем внесения затравки кристаллической формы ε могут быть преобразованы в кристаллическую форму ε.

Указанные превращения могут быть реализованы и без внесения кристаллической затравки, однако в граничных областях указанных диапазонов невозможно предугадать, какая кристаллическая форма при этом образуется: δ, ε или смеси кристаллических форм δ и ε.

Превращение кристаллических форм α и β в кристаллическую форму ε может быть также осуществлено при температуре от 35 до 38°С в ТБМЭ, содержащем от 1,5 до 2,0 об.% воды.

Обе кристаллические формы периндоприл эрбумина δ и ε представляют собой новые кристаллические формы и являются объектом настоящего изобретения.

Согласно изобретению новые кристаллические формы периндоприл эрбумина можно использовать в качестве терапевтических биологически активных веществ и в сочетании с фармацевтически приемлемыми носителями перерабатывать в лекарство. Такое лекарство можно использовать для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, прежде всего для лечения высокого артериального давления и сердечной недостаточности.

Фармацевтически приемлемые носители для изготовления лекарств в общем случае являются известными каждому специалисту материалами.

Поскольку различные формы фармацевтического биологически активного вещества, например, новые кристаллические формы, как правило обладают различной биологической доступностью, растворимостью и скоростью растворения, то их применение может стать весьма выгодным для страдающих упо-

мянутыми выше заболеваниями пациентов, так как новые формы, возможно, могут позволить сократить применяемые ими дозировки или увеличить интервал между применением, а, следовательно, уменьшить затраты на лекарство.

Ниже изобретение более подробно рассмотрено на некоторых примерах его осуществления, которые ни в коем случае не ограничивают объем и область применения изобретения.

Дифракционный рентгеновский анализ осуществляли на предназначенном для порошковой рентгенографии дифрактометре Philips ADP1700 при облучении CuK_α ($K_{\alpha1}$ = 0,15406 нм, $K_{\alpha2}$ = 0,15444 нм, напряжение 40 кВ).

Пример 1. Периндоприл эрбумин в кристаллической форме ε.

5,00 г периндоприл эрбумина суспендировали в 50 мл ТБМЭ и добавляли 0,95 мл воды. Полученную суспензию при перемешивании нагревали до 48°С, причем происходило образование прозрачного раствора. Полученный раствор при перемешивании охлаждали до 4°С. При этой температуре вводили кристаллическую затравку, после чего начиналась кристаллизация. В течение 30 мин осуществляли перемешивание раствора при температуре от 40 до 41°С и последующее охлаждение в течение 1 ч до 34°С. Образующийся осадок отфильтровывали и промывали 10 мл ТБМЭ. В результате сушки осадка получали 1,85 г периндоприл эрбумина в кристаллической форме ε.

Пример 2. Периндоприл эрбумина в кристаллической форме δ.

11,09 г периндоприл эрбумина суспендировали в 130 мл ТБМЭ и добавляли 2 мл воды. Полученную суспензию при перемешивании нагревали до 51°С, причем происходило образование прозрачного раствора. Полученный раствор в течение 120 мин охлаждали при перемешивании до 35°С. При 44°С вносили кристаллическую затравку, после чего начиналась кристаллизация. В течение 45 мин при температуре от 35 до 37°С и пониженном давлении отгоняли 50 мл ТБМЭ. Одновременно происходила также азеотропная отгонка воды. Затем вновь добавляли 50 мл ТБМЭ, и при температуре от 35 до 37°С и пониженном давлении в течение 60 мин вновь отгоняли 50 мл ТБМЭ. Продолжали перемешивание в течение 15 ч при температуре от 35 до 37°С, затем полученный осадок отфильтровывали и промывали 10 мл ТБМЭ. В результате сушки осадка получали 8,42 г периндоприл эрбумина в кристаллической форме δ.

Пример 3. Преобразование кристаллической формы α в кристаллическую форму δ.

50 г периндоприл эрбумина в кристаллической форме α суспендировали в 85 мл МБТЭ, и суспензию при перемешивании нагревали до температуры от 35 до 37°С. К суспензии добавляли 0,85 мл воды, а затем в качестве затравки 0,17 г кристаллической формы δ. Полученную суспензию в течение 23 ч перемешивали при температуре от 35 до 37°С, после чего отфильтровывали осадок. В результате сушки осадка получали 7,00 г периндоприл эрбумина в кристаллической форме δ.

Пример 4. Преобразование кристаллической формы α в кристаллическую форму ε.

21,66 г периндоприл эрбумина в кристаллической форме α суспендировали в 216 мл ТБМЭ, и при перемешивании нагревали суспензию до температуры от 33 до 35°С. Добавляли 2,16 мл воды и полученную суспензию в течение 14 ч перемешивали при температуре от 33 до 35°С. После фильтрования и сушки осадка получали 18,68 г кристаллической формы ε.

Пример 5. Преобразование кристаллической формы β в кристаллическую форму δ.

4,00 г периндоприл эрбумина в кристаллической форме β суспендировали в 40 мл ТБМЭ и добавляли 0,36 мл воды. Полученную суспензию нагревали до температуры от 35 до 37°С и перемешивали при этой температуре в течение 20 ч. После фильтрования и сушки осадка получали кристаллическую форму δ.

Пример 6. Преобразование кристаллической формы α в кристаллическую форму ε.

7,55 г периндоприл эрбумина в кристаллической форме α суспендировали в 75 мл ТБМЭ, и при перемешивании нагревали суспензию до температуры от 35 до 37°С. Добавляли 1,32 мл воды, и полученную суспензию в течение 20 ч нагревали при температуре от 35 до 37°С. После фильтрования и сушки осадка получали 2,31 г кристаллической формы ε.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма δ периндоприл эрбумина, обладающая следующими параметрами дифракции при порошковой рентгенографии с использованием облучения CuK_α:

Угол 2-тэта (°)	Период решетки d (Å)	Относительная интенсивность $I/I_{макс.}$ (%)
5,27	16,79	2
8,93	9,93	100
9,75	9,10	32
10,65	8,34	10
14,63	6,10	25
14,97	5,97	39
15,27	5,85	48
15,95	5,61	53
17,27	5,19	18
17,87	5,02	15
18,63	4,83	13
19,99	4,51	29
20,37	4,43	26
21,31	4,24	57
21,83	4,15	37
22,49	4,03	26
23,15	3,92	19
23,65	3,84	29
23,99	3,79	16
24,71	3,69	15
25,33	3,60	15
25,75	3,55	15
26,43	3,46	21
26,77	3,42	18
28,19	3,26	24

2. Кристаллическая форма ε периндоприл эрбумина, обладающая следующими параметрами дифракции при порошковой рентгенографии с использованием облучения CuK_{α}:

Угол 2-тэта (°)	Период решетки d (Å)	Относительная интенсивность $I/I_{макс.}$ (%)
5,28	16,75	2
8,43	10,52	22
8,87	10,00	100
9,45	9,39	92
10,01	8,87	20
13,58	6,57	6
14,21	6,28	14
14,79	6,04	61
15,31	5,84	53
15,84	5,65	49
16,43	5,45	13
16,84	5,32	13
17,65	5,09	18
18,65	4,82	11
19,87	4,54	29
21,21	4,26	49
21,79	4,15	55
22,79	3,98	27
23,52	3,86	30
24,25	3,75	25
25,83	3,54	23
26,55	3,45	25
27,25	3,37	15
28,11	3,27	27

3. Лекарственное средство, содержащее кристаллическую форму периндоприл эрбумина по п.1 или 2.

4. Применение кристаллических форм периндоприл эрбумина по п.1 или 2 в качестве активного начала при изготовлении лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

5. Применение по п.4, причем сердечно-сосудистыми заболеваниями являются высокое артериальное давление и сердечная недостаточность.

6. Способ получения периндоприл эрбумина δ-кристаллической формы по п.1, характеризующийся тем, что периндоприл эрбумин любой кристаллической формы рекристаллизуют при температуре от 30 до 45°С из трет-бутилметилового эфира, содержащего от 1,5 до 2,5 об.% воды, и полученный осадок перемешивают по меньшей мере 15 ч при температуре от 30 до 45°С после удаления воды.

7. Способ получения периндоприл эльбумина δ-кристаллической формы по п.1, характеризующийся тем, что периндоприл эрбумин α- или β-кристаллической формы перемешивают при температуре от 33 до 38°С в трет-бутилметиловом эфире, содержащем от 0,9 до 1,4 об.% воды с использованием затравки δ-кристаллической формы.

8. Способ получения периндоприл эрбумина ε-кристаллической формы по п.2, характеризующийся тем, что периндоприл эрбумин любой кристаллической формы рекристаллизуют при температуре от 30 до 45°С из трет-бутилметилового эфира, содержащего от 1,5 до 2,5 об.% воды.

9. Способ получения периндоприл эрбумина ε-кристаллической формы по п.2, характеризующийся тем, что периндоприл эрбумин α- или β-кристаллической формы перемешивают в трет-бутилметиловом эфире, содержащем от 0,9 до 1,4 об.% воды при тепературе от 28 до 35°С с использованием затравки ε-кристаллической формы при температуре от 28 до 35°С.

10. Способ получения периндоприл эрбумина ε-кристаллической формы по п.2, характеризующийся тем, что периндоприл эрбумин α- или β-кристаллической формы перемешивают при температуре от 35 до 38°С в трет-бутилметиловом эфире, содержащем от 1,5 до 2,0 об.% воды.

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2/6