

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 65022 B1

(51) Int. Cl.

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

C 07 D 207/16 (2006.01)

ЗА

A 61 K 31/40 (2006.01)

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 105176
(22) Заявено на 24.01.2001
(24) Начало на действие
на патента от: 30.07.1999

Приоритетни данни

(31) MI98A001833 (32) 04.08.1998 (33) IT

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 11 на 30.11.2001

(45) Отпечатано на 29.12.2006

(46) Публикувано в бюлетин № 12
на 29.12.2006

(56) Информационни източници:
US 4316906

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетел(и):
MENARINI INTERNATIONAL
OPERATIONS LUXEMBOURG S. A.,
L-1611 LUXEMBOURG, 1,
AVENUE DE LA GARE (LU)

(72) Изобретател(и):
Antonio Giachetti
Carlo Mannucci
Anita Falezza, Pomezia
Alberta Giorgi,
(heir of the deceased inventor),
Milano
Rosaria Pirari,
(heir of the deceased inventor), Pisa (IT)

(74) Представител по индустриална собственост:
Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/EP1999/005461, 30.07.1999

(87) № и дата на РСТ публикация:
WO2000/007984, 17.02.2000

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА КАЛЦИЕВА СОЛ НА ЗОФЕНОПРИЛ

(57) Изобретението се отнася до метод за получаване на полиморфна форма А на калциева сол на зофеноприл в значително чист вид, който включва реакция на хлорид на S-(-)-3-бензоилтио-2-метилпропанова киселина с цис-4-фенилтио-L-пролин във вода при стойност на рН от 9,0 до 9,5 и изолиране на зофеноприл под форма на киселина. Киселинната форма на зофеноприла се превръща в сол с калиева сол в алкохолен разтвор и получената калиева сол се изолира. Следва превръщане на калиевата сол в калциева чрез смесване на воден разтвор на калиевата сол на зофеноприла с воден разтвор на CaCl_2 при температура 70-90°C с едновременно зародишообразуване, за да се стимулира утаяването на полиморфната форма А.

15 претенции, 4 фигури

BG 65022 B1

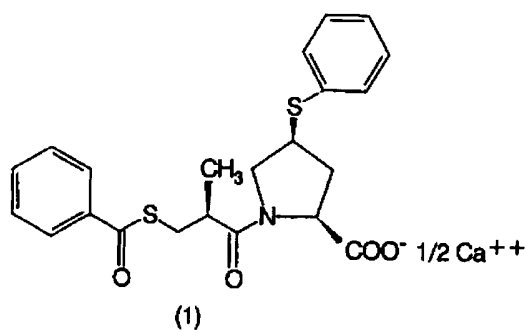
(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА КАЛЦИЕВА СОЛ НА ЗОФЕНОПРИЛ

Област на техниката

Изобретението се отнася до метод за получаване на калциева сол на зофеноприл. Според данните това съединение в твърдо състояние може да съществува в най-малко две полиморфни форми, означени с А и В. Новият метод на синтез съгласно изобретението, дава калциева сол на зофеноприл само в полиморфна форма А, изчистена в значителна степен от формата В.

Предшестващо състояние на техниката

Зофеноприл, т.е. калциева сол на [(4S)-(2S)-3-(бензоилтио)-2-метил-пропионил-4-(фенилтио)-L-пролин], притежава следната формула



Зофеноприл и другите му аналози са описани в US 4,316,906. Методът на синтез, който се използва за получаване на калциевата сол, е даден на Схема 1 и по принцип включва следните три етапа:

а) кондензация на дис-4-фенилтио-L-пролин с D-3-(бензоилтио)-2-метил-пропионилхлорид във воден разтвор, като рН се поддържа между 8 и 8.5 с прибавяне на 5N разтвор на натриев хидроксид; последващо подкиселяване с HCl, екстрахиране с изобутилацетат и концентриране на екстрактите, промиване със солев разтвор, за получаване на (4S)-1-[(2S)-3-(бензоилтио)-2-метилпропионил]-4-(фенилтио)-L-пролин;

б) обработка на смолистия материал, получен в предишния етап, с изопропанолов разтвор на калиев 2-етилхексаноат за образуване на съответната калиева сол;

в) разтваряне на калиевата сол във вода до получаване на разтвор с концентрация 57% и много бавно прибавяне, с едновременно заро-

дишообразуване, на малък излишък от 2N воден разтвор на калциев хлорид, за да се утаи желаната калциева сол. Полученият продукт се промива обилно с вода, суши се под вакуум при сравнително висока температура, за да даде желаната калциева сол във вид на сух прах; точка на топене: около 250°C.

Респективно:

г) (4S)-1-[(2S)-3-(бензоилтио)-2-метилпропионил]-4-(фенилтио)-L-пролин се разтваря в етанол и се обработва със същия обем водна суспензия, съдържаща един еквивалент CaO; след отстраняване на етанола и промиване с етер, водната суспензия се лиофилизира за получаване на калциева сол с точка на топене: 235-237°C (с разлагане).

Съществуването на полиморфни форми на калциевата сол на зофеноприл е дефинирано ясно в J. Pharmaceutical & Biochemical Analysis, 1994, Vol. 12, pp. 173-177, където се показва, че таблетки от калциева сол на зофеноприл, приготвени от полиморфна форма А или полиморфна форма В, не могат да бъдат диференцирани на базата на скоростта им на разтваряне, но не се докладва химико-физично охарактеризиране на двете полиморфни форми. Обаче, явлението полиморфизъм затруднява получаването на различни партии от зофеноприл калций, притежаващи винаги едни и същи химико-физични характеристики, което е задължителното условие за осигуряване на максимална повтаряемост за научни, контролиращи и терапевтични цели.

Понастоящем беше установено, че полиморфната форма А е по-устойчива на пресоване и/или микронизиране, от полиморфната форма В, следователно, полиморфната форма А е много по-предпочитаема в промишлеността от полиморфната форма В за получаване на фармацевтични състави в твърда форма, напр. таблетки; явно е също така, с оглед на казаното по-горе, че полиморфната форма А, която по същество не съдържа форма В е за предпочитане в промишлеността.

От друга страна, известните методи за получаване на калциева сол на зофеноприл не могат да дадат полиморфна форма, достатъчно пречистена от формата В. Действително, синтезът, описан в US 3,416,906 (цитиран по-горе в точките а, б и в) дава главно полиморфна форма А, но също така и полиморфна форма В със силно

вариращо процентно съдържание, което никога не е под 20%, освен това, алтернативният синтез, описан в този патент (цитиран в точка г), дава частично аморфен продукт, със силно променливи характеристики, в който, полиморфната форма А, когато е налице, е в концентрация, много по-ниска от тази, получена, съгласно известните методи.

Тези проблеми са решени от метода съгласно изобретението, който прави възможно получаването на продукт, в който е налице само и винаги полиморфната форма А, по същество не съдържаща полиморфна форма В.

Техническа същност на изобретението

Методът за получаване на чиста във висока степен полиморфна форма А на калциева

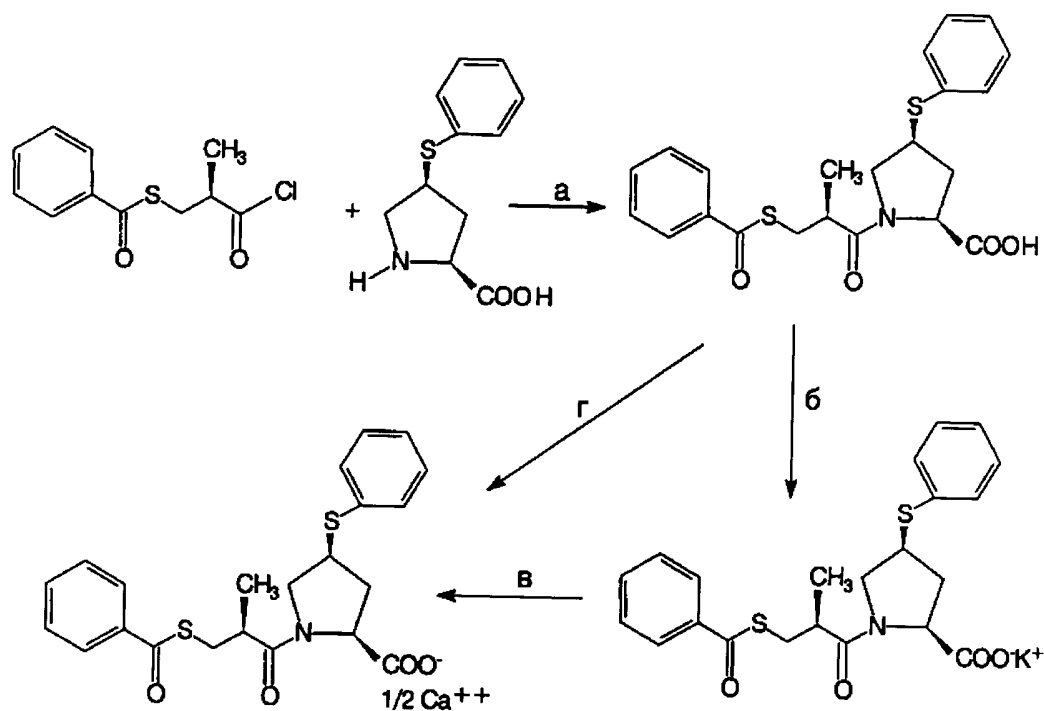
сол на зофеноприл включва:

а) реакция на хлорид на S-(-)-3-бензоилтио-2-метилпропанова киселина с цис-4-фенилтио-L-пролин във вода при рН в границите от 9.0 до 9.5 и изолиране на зофеноприла под формата на киселина;

б) превръщане на киселинната форма на зофеноприла в сол, с калиева сол в алкохолен разтвор и изолиране на получената калиева сол;

в) превръщане на калиевата сол в калциева, чрез смесване на воден разтвор на калиевата сол на зофеноприла с воден разтвор на CaCl_2 при температура 70-90°C с едновременно зародишообразуване, за да се стимулира утаяването на полиморфната форма А.

Методът съгласно изобретението е представен на следната схема:



В етап (а), S-(-)-3-бензоилтио-2-метилпропанова киселина се обработва с хлориращ агент, за предпочитане оксалилхлорид или тионилхлорид, при температури от -10°C до +50°C, за предпочитане при 20-25°C, в непротонен органичен разтворител, за да се получи съответния киселинен хлорид. Летливите компоненти на реакцион-

ната смес се отстраняват под вакуум и полученото масло се разтваря в непротонен органичен разтворител, за предпочитане, метиленхлорид, етилацетат, изобутилацетат и бавно се прибавя към разтвор на цис-4-фенилтио-L-пролин във вода, при рН 9-9.5, за предпочитане, рН 9.5, при температури в границите от -10°C до +50°C, за

предпочитане 20-25°C. pH на разтвора се поддържа в желаните стойности чрез прибавянето на разтвор на натриев хидроксид.

След приключване на прибавянето, сместа се разбърква при стайна температура за време от 15 min до 4 h, за предпочитане 30 min, като pH се поддържа на желаната стойност (9 - 9.5). След това реакционната смес се подкиселява с концентрирана солна киселина и се екстрахира с органичен разтворител, който в последствие се изпарява, за да се получи зофеноприл като свободна киселина.

pH-стойностите, при които се извършва кондензацията, трябва да се разглеждат като критичен параметър за синтеза, тъй като оказват значително влияние върху чистотата на крайния продукт и върху общия добив на калиевата сол на зофеноприла (етап б): действително, наблюдавано е, че добивите намаляват при стойности на pH под 9 и че бензоилната група на тиоестера се хидролизира при стойности над 9.5.

Освен това, с избраната стойност на pH не се прави компромис по отношение на изомерната чистота, както на изходния продукт, така и на получения зофеноприл, следователно, стереометричният състав на зофеноприл като свободна киселина зависи от стереометричната чистота на изходния материал.

В етап (б), получената по-горе киселина се разтваря в алкохолен разтворител, за предпочитане изопропилалкохол и се обработва с разтвор на същия алкохол, съдържащ еквивалентно количество от органична калиева сол, за предпочитане калиев 2-етилхексаноат. Калиевата сол на зофеноприла се събира с центрофугиране, промива се и се суши.

Калиевата сол на зофеноприла е много важно междинно съединение, тъй като чистотата на крайната, калциева сол на зофеноприла, поради нейната неразтворимост, зависи в значителна степен от чистотата на съответната калиева сол.

В действителност, на този етап, зофеноприлът съдържа неприемливи високи нива на химични и стереомерни онечиствания, но калиевата му сол може да се пречисти чрез селективна кристализация из изопропанол/вода.

Накрая, в етап (в), калиевата сол се разтваря във вода и се прибавя към воден разтвор на калциев двухлорид, който се поддържа при

температура 70-90°C, за предпочитане 80-85°C. Утаяването се извършва чрез вкарване на кристални зародиши. Калциевата сол се събира с центрофугиране и се промива обилно с дейонизирана вода, докато промивните води не покажат липса на хлорни йони, съгласно тест с AgNO_3 или с измерване на проводимостта.

Описаният метод за синтез дава партии от калциева сол на зофеноприл като полиморфна форма А, която по принцип не съдържа полиморфната форма В или с процентно съдържание на последната около долната граница на откриваемост (под 7%).

Пробите от калциева сол на зофеноприл, получени съгласно метода на изобретението, са стабилни и не показват данни за превръщане в полиморфната форма В; фактически, пробите, съхранявани 3 години при 25°C и 60% относителна влажност или пробите, съхранявани 6 месеца при 40°C и 75% относителна влажност показва пренебрежимо малък процент от полиморфна форма В (под 7%), което количество остава непроменено във времето.

Друга цел на изобретението са фармацевтични състави, съдържащи като активна съставка калциева сол на зофеноприл с повишена степен на чистота, като полиморфна форма А, с примерно остатъчно съдържание на полиморфна форма В под 15%, за предпочитане, под 7%.

Изобретението е илюстрирано от следните примери.

Примери за изпълнение на изобретението

Пример 1.

а) Зофеноприл: (S)-3-бензоилтио-2-метилпропанова киселина (6.0 kg, 28.8 mol) се разтваря в метиленхлорид в присъствието на каталитично количество диметилформамид (ДМФ). Към този разтвор се прибавя бавно оксалилхлорид (2.79 l), като температурата се поддържа 20-25°C. След приключване на прибавянето, реакционната смес се нагрива при 35-38°C в продължение най-малко на 1.5 h. След това разтворът се концентрира под вакуум при 35-40°C и се охлажда до 15-20°C в азотна атмосфера. Полученото масло, което представлява (S)-3-бензоилтио-2-метилпропаноил хлорид, се разтваря в изобутилов ацетат и се прибавя бавно към воден разтвор, съдържащ цис-4-фенилтио-L-про-

лин (6.5 kg, 29.1 mol), като рН се поддържа 9-9.5 чрез непрекъснато прибавяне на 20% разтвор на натриев хидроксид. По време на смесването, се поддържа постоянна температура от 20-25°C. В края на смесването, сместа се разбърква в продължение на 0.5 h при рН 9.5 за приключване на реакцията. Реакционната смес се подкиселява до рН 1.8-2.0 с концентрирана солна киселина и двете фази се разделят. Органичната фаза се отстранява чрез изпарение, за да се получи зофеноприл като свободна киселина.

б) Калиева сол на зофеноприл: свободната киселина, получена по-горе, се разтваря в минимално количество изопропанол при температура 58-60°C и се смесва с концентриран разтвор на калиев 2-етилхексаноат (5.3 kg, 29.1 mol) в изопропанол. Сместа се разбърква в продължение на не по-малко от 8 h, като през това време температурата се понижава бавно до 20-25°C. Утаената калиева сол на зофеноприла се събира чрез центрофугиране, промива се с изопропанол и суши под вакуум при температура 45-50°C за време не по-малко от 8 h. Добив 96%.

в) Калциева сол на зофеноприл, полиморфна форма А: 23.32 kg калиева сол на зофеноприл се разтварят в 180 l вода. Полученият разтвор се пречиства с филтруване, цялата използвана апаратура се промива допълнително с 19 l вода, която след това се прибавя към горния разтвор. 7.4 kg CaCl_2 дихидрат се разтварят в 324 l вода. Разтворът се пречиства с филтруване, цялата използвана апаратура се промива допълнително със 137 l вода, която се прибавя към филтрувания разтвор. Разтворът на CaCl_2 се нагрява до 80-85°C и се смесва с 6.5 l разтвор на калиевата сол на зофеноприла, като се поставят кристални зародиши от калциева сол на зофеноприл, полиморфна форма А, получени преди. Получената суспензия се разбърква 30 min и се смесва с останалия разтвор на калиевата сол на зофеноприл, в продължение на 2.50 h, като температурата се поддържа на 80-85°C. В края на смесването, суспензията се разбърква 30 min и се центрофугира, докато все още е гореща. Твърдият остатък се промива с вода, докато се постигне пренебрежимо ниска концентрация на хлорни йони в промивните води, която се открива с тест с AgNO_3 или чрез измерване на проводимостта. След това, остатъкът се суши под вакуум при 40°C до водно съдържание по-ниско

от 3%. Добивът е по-висок от 96%. В продукта не се открива полиморфна форма В.

Пример 2.

Синтез на полиморфна форма В

Излизайки от калиева сол на зофеноприл, може да се получи чиста полиморфна форма В, несъдържаща полиморфна форма А, съгласно описания по-долу метод: разтвор на калиева сол на зофеноприл (0.27 M) се пулверизира в хладка вода (55°C), като едновременно се прибавя разтвор на калциев дихлорид (1.17 M); разтворите са такива, че общите количества калиева сол на зофеноприл и калциев хлорид да са еквимоларни. Получената суспензия, съдържаща продукта, се нагрява 12-14 h при 85°C, за да се получи пълно превръщане в полиморфна форма В. След охлаждане до около 25°C, продуктът се филтрува, промива се с вода, докато се отстранят хлорните йони, съгласно измерванията на проводимостта. След това филтратът се суши под вакуум. Добивът е по-висок от 90%.

Пример 3.

Охарактеризиране на полиморфните форми

Полиморфните форми А и В на калциевите соли на зофеноприла могат да се разграничат лесно с рентгенова дифрактометрия (РД) и/или с техники, използващи сканираща електронна микроскопия (СЕМ).

Не се наблюдават никакви превръщания между двете полиморфни форми.

РД: Дифракционните спектри са получени от праховиден материал на двете проби, с дифрактометър PW-1710 в 2θ -диапазона от 0 до 60°. Около 10 mg проба се суспендират в петролев етер и се поставят върху стъклена плака, която се закрепва върху държателя за проби в апаратурата. Дифрактограмите на двете полиморфни форми се различават значително, както по броя на дифракционните пикове, така и по разположението им в спектрите. Спектралната област, в която разликите са най-значителни е тази, в диапазона $2\theta = 15^\circ$ до $2\theta = 25^\circ$ (фигура 1) и количествената оценка на двете полиморфни форми в анализа на смесите им е извършена именно в този диапазон.

СЕМ: Пробите се метализират със злато и се фотографират при различни увеличения със сканиращ електронен микроскоп.

Двете полиморфни форми са с различни

характеристики, както по отношение на морфологията им, така и по размер на частиците.

Полиморфна форма А е под формата на агрегати от пластинки с размер на частиците не надхвърлящ 50 μm . Полиморфна форма В е под формата на сферични макроагрегати с диаметър в границите от 0.2 до 1.0 mm. Снимките с увеличение на повърхността на сферите показват призматични частици с явно розетно нарастване.

Определяне на полиморфна форма В в образци от полиморфна форма А:

Процентното съдържание на полиморфна форма В в образци от полиморфна форма А може лесно да се определи чрез наблюдаване на рентгеновите дифрактограми. Използваният диапазон за анализ е в границите на 2θ от 15° до 25° . В тази област, са очертани три пика, съответно, I-ви, при $2\theta = 18.4^\circ$, II-ри при $2\theta = 19.2^\circ$ и III-ти при $2\theta = 19.9^\circ$; и са измерени относителните интензитети I/III и II/III на различни образци от полиморфна форма А, съдържащи известни количества от полиморфна форма В (не повече от 30%). От тези данни се получава регресивно уравнение, което свързва интензитетите на пиковите I и II спрямо пик III с процентното съдържание на полиморфната форма В, намираща се в пробите. Прецизността и точността на получените резултати от споменатото по-горе уравнение са добри и на базата на границите на доверие, може да се изчисли минималното количество от полиморфна форма В, което може да се открие в полиморфна форма А, което трябва да бъде $< 7\%$. На фигура 4 е дадена връзката между споменатите по-горе стойности на базата на изчисленията от регресивно уравнение и наблюдаваните стойности.

Стабилност на полиморфните форми при микронизация

Двете полиморфни форми се смилат при тежки условия с топков микронизатор Retsch MM2, зареден с 200 mg проба, работещ при 80 вибрации/min, в продължение на 15 min. Те показва различни стабилности при едни и същи експериментални условия. Действително, съгласно рентгеновата дифрактограма, полиморфната форма А запазва кристалната си структура след обработката (фигура 2), докато полиморфната форма В загубва напълно кристалната си структура, превръщайки се в напълно аморфна твър-

да фаза (фигура 3).

Патентни претенции

1. Метод за получаване на полиморфна форма А на калциева сол на зофеноприл в достатъчно чиста форма, характеризиращ се с това, че включва:

а) реакция на хлорид на S-(-)-3-бензоилтио-2-метилпропанова киселина с цис-4-фенилтио-L-пролин във вода при pH в границите от 9.0 до 9.5 и изолиране на зофеноприла под форма на киселина;

б) превръщане на киселинната форма на зофеноприла в сол с калиева сол в алкохолен разтвор и изолиране на получената калиева сол;

в) превръщане на калиевата сол в калциева чрез смесване на воден разтвор на калиевата сол на зофеноприла с воден разтвор на CaCl_2 при температура $70-90^\circ\text{C}$ с едновременно зародишообразуване, за да се стимулира утаяването на полиморфната форма А.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че в етап (а) хлоридът на S-(-)-3-бензоилтио-2-метилпропанова киселина се получава при реакция на съответната киселина с хлориращ агент в непротонен органичен разтворител при температури в границите от -10 до $+50^\circ\text{C}$ и с това, че реакцията с цис-4-фенилтио-L-пролин се провежда чрез смесване на разтвор на хлорида на киселината в непротонен органичен разтворител с воден разтвор на цис-4-фенилтио-L-пролин при pH 9.0-9.5, при температура в границите от -10°C до $+50^\circ\text{C}$.

3. Метод съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че pH се поддържа в граници от 9.0 до 9.5 чрез прибавяне на натриев хидроксид.

4. Метод съгласно претенции 2 или 3, характеризиращ се с това, че pH се поддържа на стойност 9.5.

5. Метод съгласно всяка една от претенциите от 2 до 4, характеризиращ се с това, че непротонният органичен разтворител е етилацетат, изобутилацетат или метиленхлорид.

6. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че етап (б) се провежда в алкохолен разтворител, чрез взаимодействие с органична калиева сол.

7. Метод съгласно претенция 6, характе-

ризиращ се с това, че органичната калиева сол е калиев 2-етилхексаноат и разтворителят е изопропанол.

8. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че етап (в) се провежда при температура 80-85°C.

9. Метод съгласно всяка една от споменатите по-горе претенции, характеризиращ се с това, че полиморфната форма А на калциевата сол на зофеноприл е получена със съдържание на полиморфна форма В, по-ниско от 7%.

10. Фармацевтични състави, характеризиращи се с това, че съдържат като активна съставка калциева сол на зофеноприл в полиморфна форма А.

11. Фармацевтични състави, характеризиращи се с това, че съдържат като активна съставка полиморфна форма А на калциева сол на зофеноприл, със съдържание на полиморфна форма В по-ниско от 15%.

12. Фармацевтични състави, характеризиращи се с това, че съдържат като активна съставка полиморфна форма А на калциева сол на

зофеноприл, със съдържание на полиморфна форма В по-ниско от 7%.

13. Приложение на полиморфна форма А на калциевата сол на зофеноприл с повишена степен на чистота, за получаване на лекарства за лечение, главно на хипертония, сърдечна декомпенсация и акутен инфаркт на миокарда.

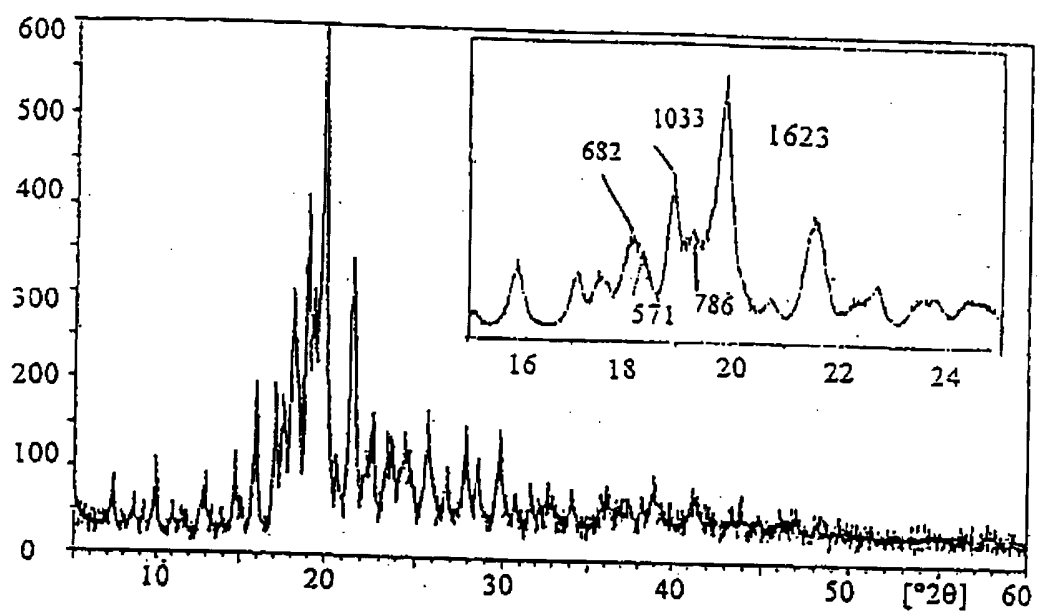
14. Приложение на полиморфна форма А на калциевата сол на зофеноприл, с повишена степен на чистота, със съдържание на полиморфна форма В по-ниско от 15%, за получаване на лекарства за лечение главно на хипертония, сърдечна декомпенсация и акутен инфаркт на миокарда.

15. Приложение на полиморфна форма А на калциевата сол на зофеноприл, с повишена степен на чистота, със съдържание на полиморфна форма В по-ниско от 7%, за получаване на лекарства за лечение главно на хипертония, сърдечна декомпенсация и акутен инфаркт на миокарда.

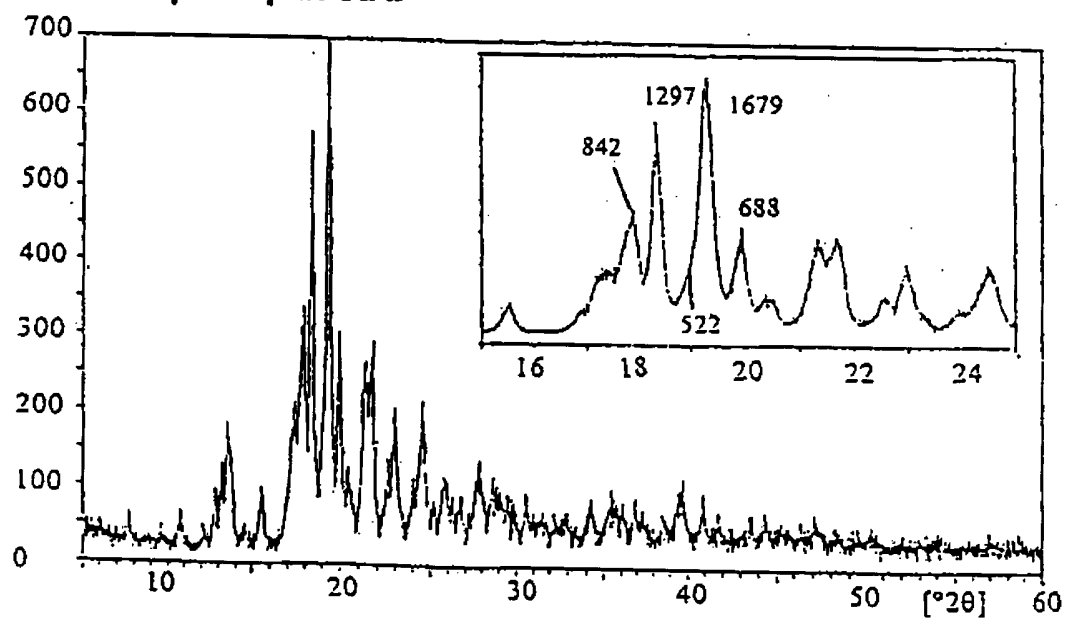
Приложение: 4 фигури

ФИГУРА 1

Зофеноприл Са А



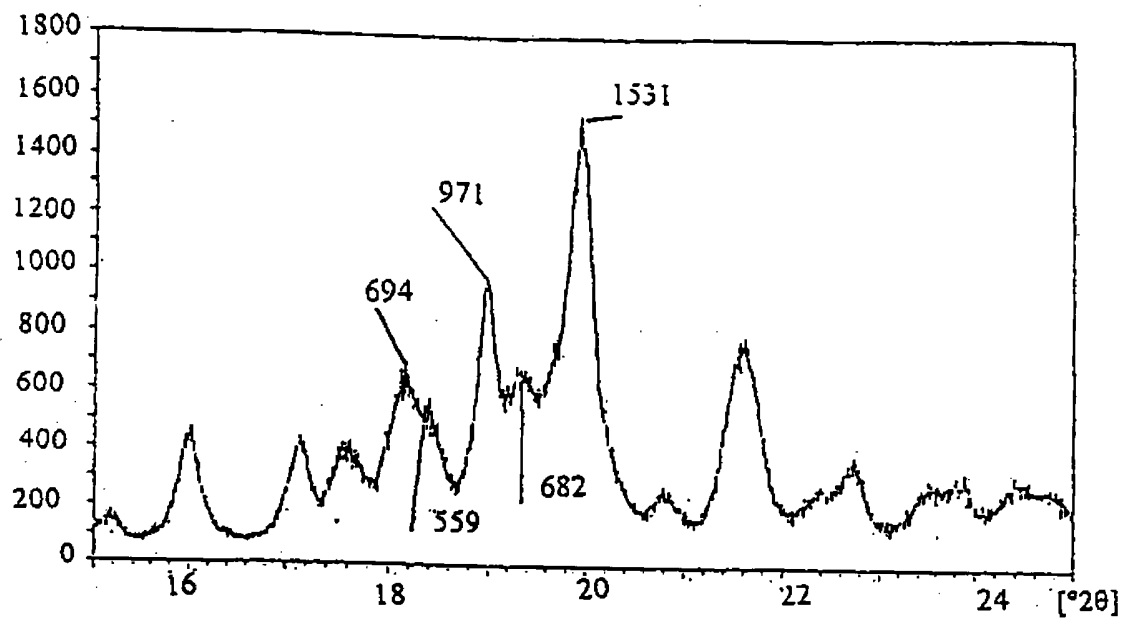
Зофеноприл Са В



ФИГУРА 2

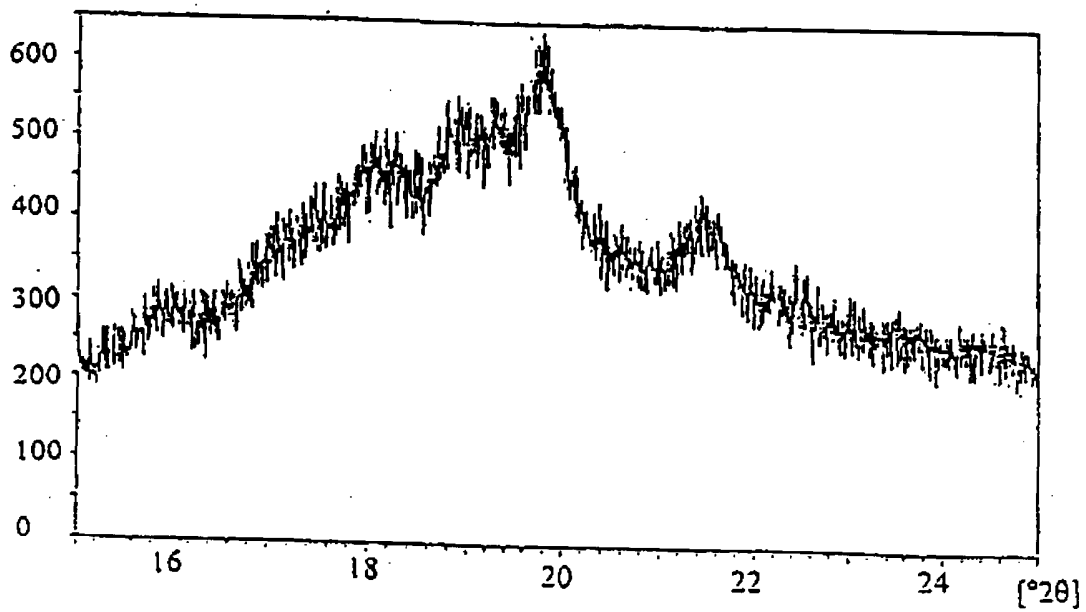
Зофеноприл Са

Полиморфна форма А



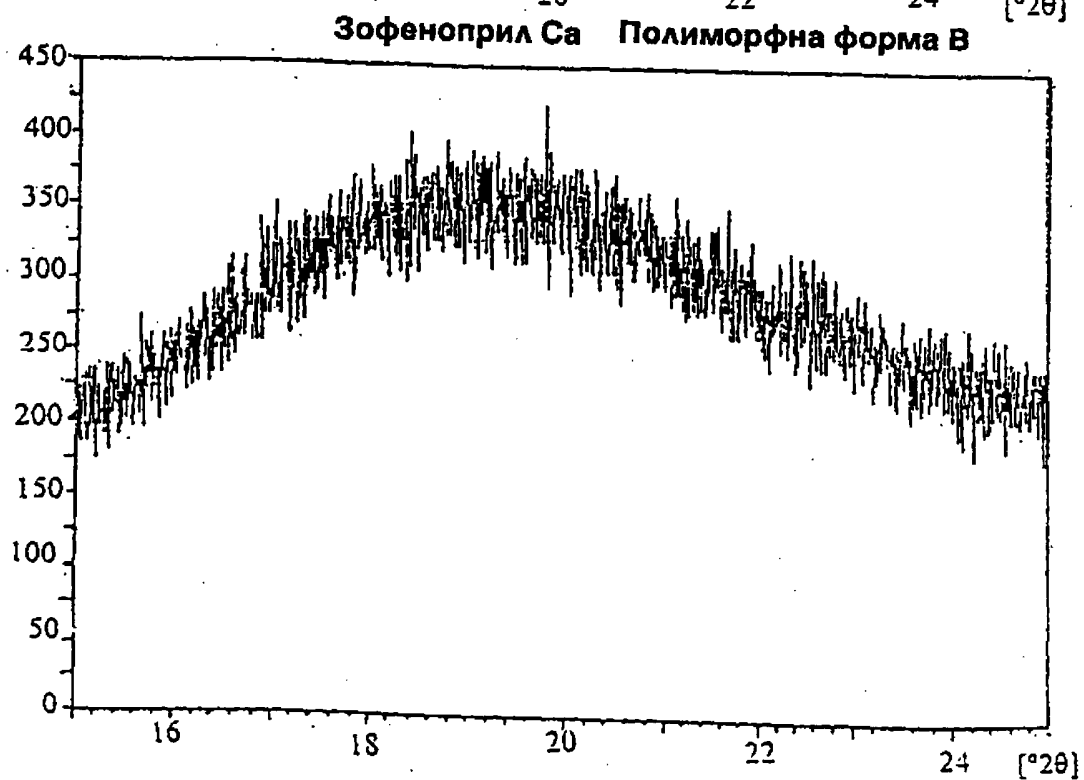
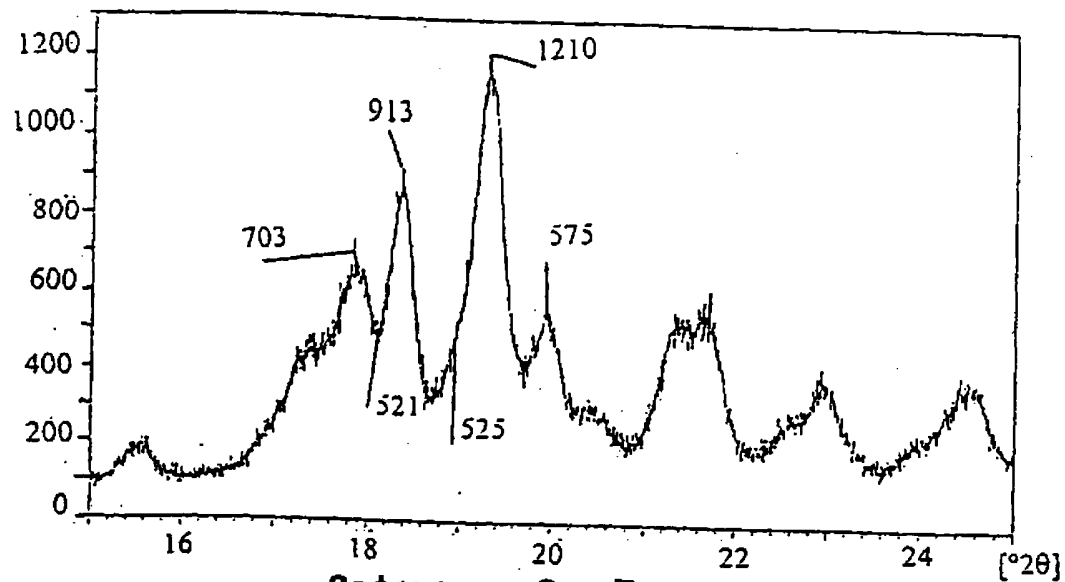
Зофеноприл Са

Полиморфна форма А

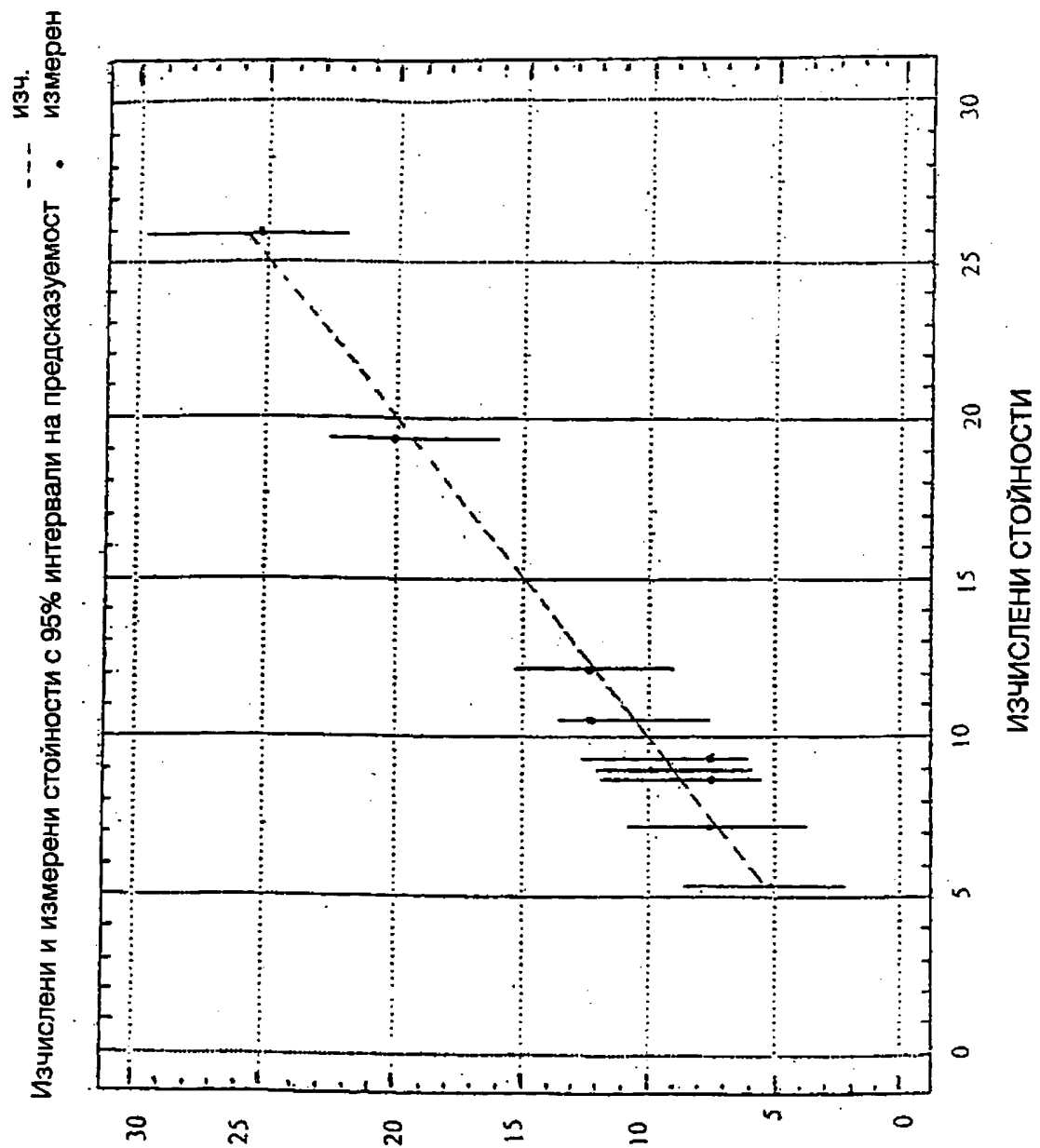


ФИГУРА 3

Зофеноприл Са Полиморфна форма В



ФИГУРА 4



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

Експерт: Л. Цингилева

Редактор: Р. Георгиева

Пор. № 43447

Тираж: 40 3С