

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA

Urad RS za intelektualno lastnino

(10) **SI 21703 A**

(12)

PATENT

(21) Številka prijave: **200400011**

(51) MPK: **C07K 5/06** , C07D 209/42,
A61K 31/403, A61K 47/40,
A61P 9/02

(22) Datum prijave: **14.01.2004**

(45) Datum objave: **31.08.2005**

(72) Izumitelj: **Ručman Rudolf, 1211 Ljubljana - Šmartno, SI**

(73) Imetnik: **Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, SI**

(54) **INKLUZIJSKI KOMPLEKSI PERINDOPRILA, POSTOPEK ZA NJIHOVO PRIPRAVO,
FARMACEVTSKI SESTAVKI, KI VSEBUJEJO TE KOMPLEKSE IN NJIHOVA UPORABA
ZA ZDRAVLJENJE HIPERTENZIJE**

(57) Opisani so novi inkluzijski kompleksi ACE inhibitorja perindopрила in njegovih adicijskih soli z beta-ciklodekstrinom, metil-beta-ciklodekstrinom, gama-ciklodekstrinom, eta-ciklodekstrinom in polivinilpiroli-

donom in postopek za njihovo pripravo. Izum se nanaša tudi na farmacevtske pripravke, ki vsebujejo te inkluzijske komplekse in na njihovo uporabo za zdravljenje hipertenzije.

SI 21703 A

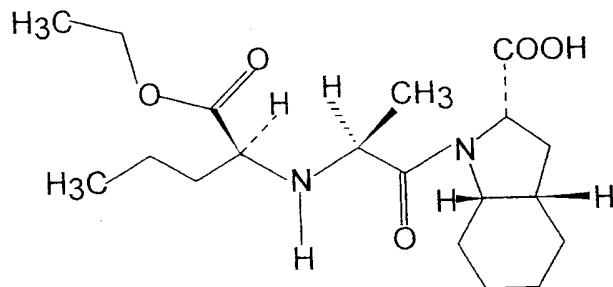
Inkluzijski kompleksi perindoprila, postopek za njihovo pripravo,
farmacevtski sestavki, ki vsebujejo te komplekse in njihova
uporaba za zdravljenje hipertenzije

Področje tehnike, v katero spada izum

Izum spada v področje farmacevtske industrije in se nanaša na postopek za pripravo novih inkluzijskih kompleksov ACE inhibitorja perindoprila in njegovih adicijskih soli s polimernimi spojinami; prednostno s ciklodekstrini.

Tehnični problem

Perindopril je dipeptidna spojina, sestavljena iz dveh aminokislin, ki ima v molekuli kar 5 kiralnih centrov:



I.

Zato je ta spojina kemijsko zelo občutljiva in v protičnih topilih lahko na nekaterih kiralnih centrih izomerizira in nastanejo manj aktivne spojine. Z oksidacijo in notranjo ciklizacijo lahko nastanejo različni substituirani diketopiperazidi. Poleg tega sta tako peptidna kot esterska vez občutljivi za hidrolizo. Iz teh razlogov je smiselno molekulo perindoprila vključiti v nek kompleks, ki bo zagotavljal njeno večjo stabilnost.

Stanje tehnike

Perindopril erbumin je kemijsko 2-metilpropan-2-amin (2S,3aS,7aS)-1-/(1S)-1-(etoksikarbonil) butil/ amino/ propanoil/ oktahidro-1H-indol-2-karboksilat. Kot učinkovit ACE inhibitor (Angiotensin Converting Encime) se uporablja za zdravljenje previsokega krvnega tlaka. Deluje kot transportna oblika aktivnega perindoprilata, ki nastane po cepitvi esterske vezi.

Prvič je bila sinteza perindoprila opisana v EP 0049658 B1 in US 4,508.729 kot optično čista S,S izomera in v obliki natrijeve soli.

Postopek pridobivanja ščitijo številni kasnejši patenti kot na primer: EP 0308 341 B1, EP 1,279 665 A1, SI 9 500 140 in drugi.

Perindopril erbumin je spojina, ki pri kristalizaciji kaže izrazit polimorfizem, zato so poznane različne kristalne strukture. Opisane so med drugim v naslednjih patentih: PCT/FR 01/02168 oz. WO 01/87836; PCT/FR 01/02167 oz. WO/FR 01/87835 in ameriška patentna prijava US 2003/0158 121 A1.

Znani so tudi patenti, ki obravnavajo bolj stabilne farmacevtske formulacije z različnimi dodatki, kot na primer PCT/US 03/06606. Pripravke z zelo hitro razpustnostjo v ustni votlini, takoimenovane "orodisperzijske" oblike obravnava patent PCT/FR 03/00200 oz. WO 03/061691. Perindopril v tej formulaciji naj bi bil tudi bolj stabilen.

Pač pa so iz patenta SI 9300199A poznani primeri za izboljšanje farmacevtske oblike z uporabo ciklodekstrinskih inkluzijskih kompleksov v primeru derivatov 1,4-dihidropiridina kot so: nifedipin, nikardipin, amlodipin, nitrendipin in drugi. V tem primeru pride do bistvenega izboljšanja topnosti učinkovine.

Slovenski patent SI 8810082A8 obravnava postopek za pripravo inkluzijskega kompleksa nikardipina z beta-ciklodekstrinom. Izboljša se topnost.

Inkluzijski kompleksi številnih učinkovin s ciklodekstrini so znani iz literature, na primer iz: J. Szejtli, Cyclodextrins and their Inclusion Complexes, Akademiai Kiado, Budapest 1982.

Kot nam je znano, ciklodekstrinski kompleksi z perindoprilom, postopek za njihovo pripravo in uporabo v terapiji, še niso bili nikjer opisani.

Znano je, da tvorijo ciklodekstrini inkluzijske komplekse z drugimi molekulami primerne velikosti in polarnosti (J.Pharm.Sci.,64,1585,1975). Ciklodekstrini so ciklične spojine, sestavljene iz 6 do 8 glukopiranoznih enot. Zanje je poleg cilindrične strukture značilna tudi posebna razporeditev hidroksilnih enot na zunanji strani molekule, ki je zato hidrofilna, medtem ko je notranjost lipofilna. Zato se manj polarne molekule učinkovin (gostujoče molekule) rade vežejo v notranjost ciklodekstrinskega cilindra. Biti pa morajo primernih dimenzij. Tako so te gostujoče molekule znatno boljše zaščitene pred zunanjimi vplivi.

Opis rešitve tehničnega problema

Predmet izuma so novi inkluzijski kompleksi perindoprila in njegovih adicijskih soli s ciklodekstrini. Pri tem se obdrži odlična topnost v vodi, zmanjša pa se higroskopnost.

Izmed različnih ciklodekstrinov lahko uporabimo alfa, beta, gama in eta ciklodekstrin, lahko so pa tudi njihovi metilirani ali hidroksialkilirani derivati. Komplekse lahko pripravimo z uporabo metod, ki so sicer znane za pripravo inkluzijskih kompleksov s ciklodekstrini.

Izkazalo se je, da namesto ciklodekstrinov lahko uporabimo tudi druge polimerne spojine, znane sicer za pripravo farmacevtske oblike, na primer polivinilpirolidon z molsko maso med 10.000 in 40.000. Tudi tu se perindopril vključi v polimerno strukturo in je do neke mere zaščiteno pred zunanjimi vplivi.

Postopek za pripravo inkluzijskih kompleksov izvedemo tako, da v prvi fazi pripravimo vodno ali vodno/alkoholno raztopino ciklodekstrina ali druge polimerne snovi, na primer polivinilpirolidona, nato pa dodamo preračunano količino perindoprila ali njegove adicijske soli. Raztopino nato mešamo določen čas, od 1 do 3 ur, da se molekule v kompleksu uredijo, nato pa jo osušimo na primeren način. Pri tem lahko uporabimo metodo liofilizacije ali sušenje z razprševanjem v toku vročega zraka ("spray-drying").

Postopek priprave inkluzijskih kompleksov perindoprila je enak za vse

primere, kjer uporabljamo alfa, beta, gama, eta ciklodekstrine, njihove metilirane in hidroksialkilirane derivate ali polivinilpirolidon kot drugo komponento.

Razmerje med komponentama je poljubno, običajno zavisi od željene končne doze v tabletah ali kapsulah. Prednostno vzamemo od 10 do največ 50% perindoprila na težo kompleksa.

Vsebnost perindoprila v kompleksu dokazujemo s primerno HPLC analizo ali s spremenjenimi signali v IR in NMR spektrih.

Dogajanje pri določanju tališča inkluzijskih kompleksov kaže na to, da dejansko nimamo opravka samo z enostavno mehansko zmesjo obeh komponent. Predvsem ne opazimo tališča značilnega za perindopril, temveč je tališče znatno višje, vendar običajno nižje kot pri čistem nosilcu -ciklodekstrinu.

V slučaju inkluzijskega kompleksa perindopril erbumina z metil-beta-ciklodekstrinom so tališča (določena s Koflerjevim mikroskopom) naslednja:

metil-beta-ciklodekstrin	-----	186 - 192 ^o C
perindopril erbumin	-----	118 - 130 ^o C
inkluzijski kompleks	-----	148 - 156 ^o C

Termično dogajanje pri segrevanju inkluzijskih kompleksov prikazujemo tudi z DSC termogrami, kjer ni zaslediti endotermnih prehodov značilnih za fizikalno zmes obeh komponent.

Inkluzijske komplekse perindoprila s ciklodekstrini karakteriziramo z IR in NMR spektri, DSC termogrami in rentgenskimi praškovnimi difraktogrami.

Izum se nanaša tudi na farmacevtske pripravke z antihipertenzivnim in vazodilatatornim delovanjem, ki vsebujejo terapevtsko učinkovito količino inkluzijskega kompleksa, skupaj s farmacevtsko sprejemljivimi nosilci in drugimi pomožnimi snovmi.

Primerne oblike farmacevtskih pripravkov so trdne dozirne oblike, kot tablete s takojšnjim ali upočasnjem sproščanjem učinkovine, šumeče tablete ali disperzijske tablete oz. kapsule.

Pripravke pripravimo po znanih metodah, kot je mešanje, raztapljanje, granuliranje in sušenje.

Izum pojasnjujejo, vendar v ničemer ne omejujejo naslednji primeri:

Primer 1. Inkluzijski kompleks perindopril erbumina z beta ciklodekstrinom

4,0 g beta-ciklodekstrina raztopimo v 18 ml vode in dodamo 1,0 g perinopril erbumina. Mešamo pri 50°C da se vse raztopi in nato še eno uro pri tej temperaturi. Rahlo motno raztopino sterilno filtriramo skozi filter 0,2 µm direktno v bučo za liofilizacijo, zamrznemo in liofiliziramo. Dobimo 4,49 g (90%) suhe snovi, ki ne kaže tališča do 290°C, kjer porjavi in se razkroji enako kot čisti, izhodni beta-ciklodekstrin.

V NMR spektru (D₂O) so vidni signali značilni za perindopril erbumin (0,88 ppm, kvartet; 1,33 ppm, singlet, 3,10 ppm, triplet) in signali zelo značilni za beta-ciklodekstrin (multipleti pri 3,6 in 3,85 ppm ter dublet pri 5,06 ppm). Rentgenski praškovni difraktogram ne kaže na kristalno strukturo, kar je z ozirom na način dobivanja - liofilizacijo - tudi razumljivo.

Primer 2. Inkluzijski kompleks perindopril erbumina z metil-beta-ciklodekstrinom

4,0 g metil-beta-ciklodekstrina in 1,0 g peridopril erbumina raztopimo v 50 ml vode in 6 ml izopropanola. Mešamo pri sobni temperaturi 1 uro. Sterilno filtriramo skozi 0,2µm filter. Zamrznemo in liofiliziramo. Dobimo 4,41 g (88,2%) snovi, ki se tali pri 148-156°C.

V NMR spektru so vidni signali značilni za perindopril (pri 0,88; 1,33 in 3,1 ppm) in signali značilni za metil-beta-ciklodekstrin (3,38 ppm, singlet; 3,54 ppm, singlet; 5,55 ppm, širok singlet in 5,28 ppm -širok singlet). Rentgenski praškovni difraktogram kaže na amorfno strukturo.

Primer 3. Inkluzijski kompleks perindopril erbumina z eta-ciklodekstrinom

500 mg eta-ciklodekstrina in 500 mg perindopril erbumina raztopimo v 10 ml vode, mešamo 1 uro pri 30°C, bistro filtriramo, zamrznemo in liofiliziramo. Dobimo 0,93 g (93%) bele snovi, ki nima ostrega tališča, pač pa nad 250°C porjavi in se razkroji. NMR spekter kaže signale značilne za obe komponenti. Rentgenski praškovni difraktogram kaže amorfno snov.

Primer 4. Inkluzijski kompleks perindopril erbumina z polivinilpirolidonom

5 g polivinilpirolidona K-30 z molsko maso 40.000 in 1 g perindopril erbumina raztopimo v 60 ml vode in 6 ml izopropanola. Fino filtriramo (2µm)

in osušimo v razpršilnem sušilniku v zračnem protitoku pri 120°C. Suha snov s težo 5,9 g (98%) se tali pri 170–195°C. Tudi ta snov kaže značilne signale obeh komponent in je amorfna.

Primer 5. Farmaceutska sestava za tablete

Sestava za pripravo 1000 tablet z vsebnostjo 4 mg aktivne snovi – perindopril erbumina – v eni tableti:

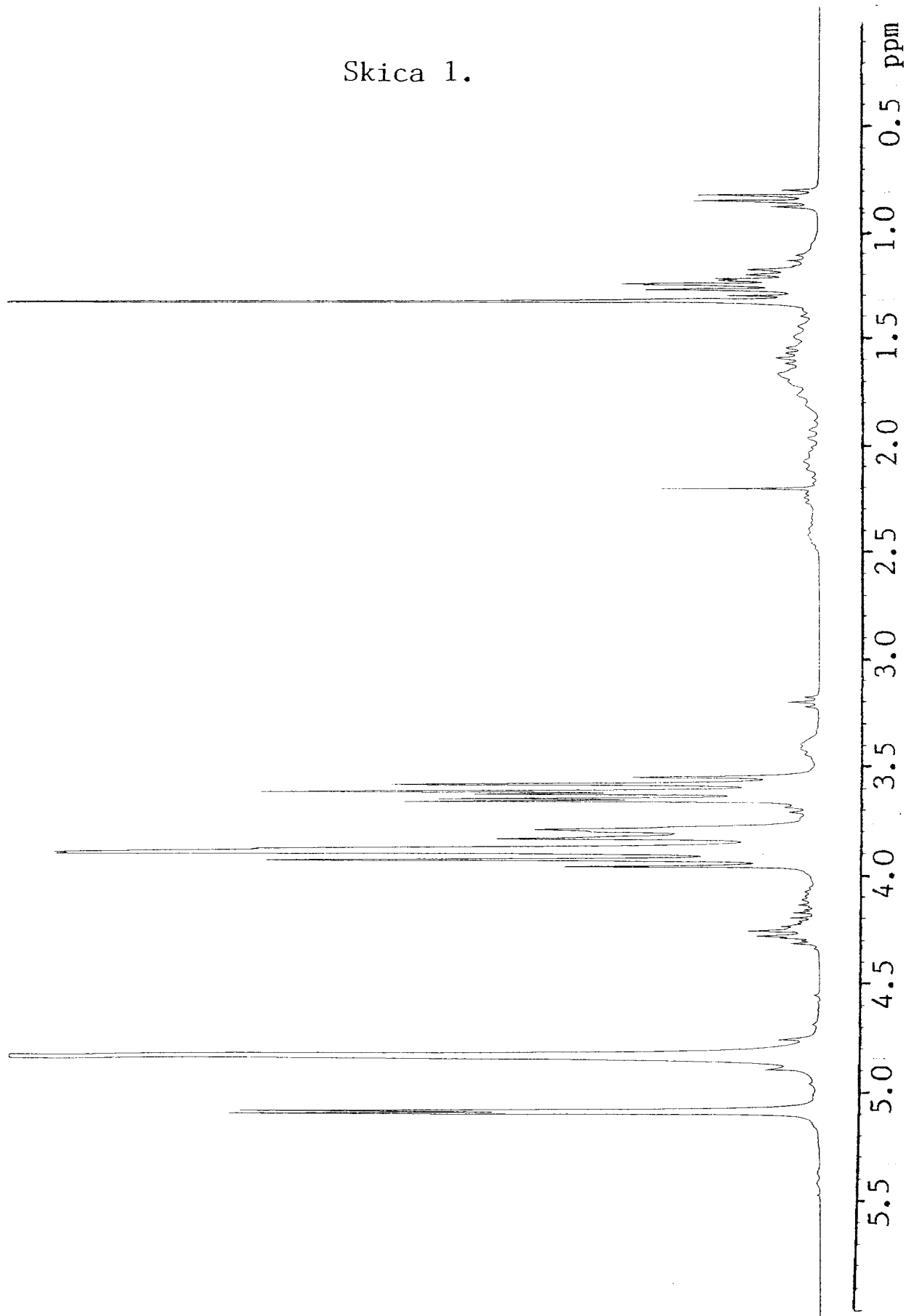
inkluzijski kompleks iz primera 2.	20 g
(vsebuje 20% perindopril erbumina)	
hidroksipropil-celuloza	2 g
pšenični škrob	5 g
laktoza	85 g
magnezijev stearat	3 g
smukec	3 g

Opis skic

1. NMR spekter inkluzijskega kompleksa perindopril erbumina v beta-ciklodekstrinu.
2. NMR spekter perindopril erbumina.
3. NMR spekter beta-ciklodekstrina.
4. NMR spekter inkluzijskega kompleksa perindopril erbumina v metil-beta-ciklodekstrinu.
5. NMR spekter metil-beta-ciklodekstrina.
6. NMR spekter inkluzijskega kompleksa perindopril erbumina v eta-ciklodekstrinu.
7. NMR spekter inkluzijskega kompleksa perindopril erbumina v polivinil-pirolidonu.
8. DSC termogram fizikalne zmesi perindopril erbumina in beta-ciklodekstrina.
9. DSC termogram inkluzijskega kompleksa perindopril erbumina v beta-ciklodekstrinu.
10. DSC termogram inkluzijskega kompleksa perindopril erbumina v metil-beta-ciklodekstrinu.
11. Rentgenski difraktogram čistega beta-ciklodekstrina.
12. Rentgenski difraktogram inkluzijskega kompleksa perindopril erbumina v beta-ciklodekstrinu.
13. Rentgenski difraktogram čistega metil-beta-ciklodekstrina.
14. Rentgenski difraktogram inkluzijskega kompleksa perindopril erbumina v metil-beta-ciklodekstrinu.
15. IR spekter inkluzijskega kompleksa perindopril erbumina v polivinil-pirolidonu.

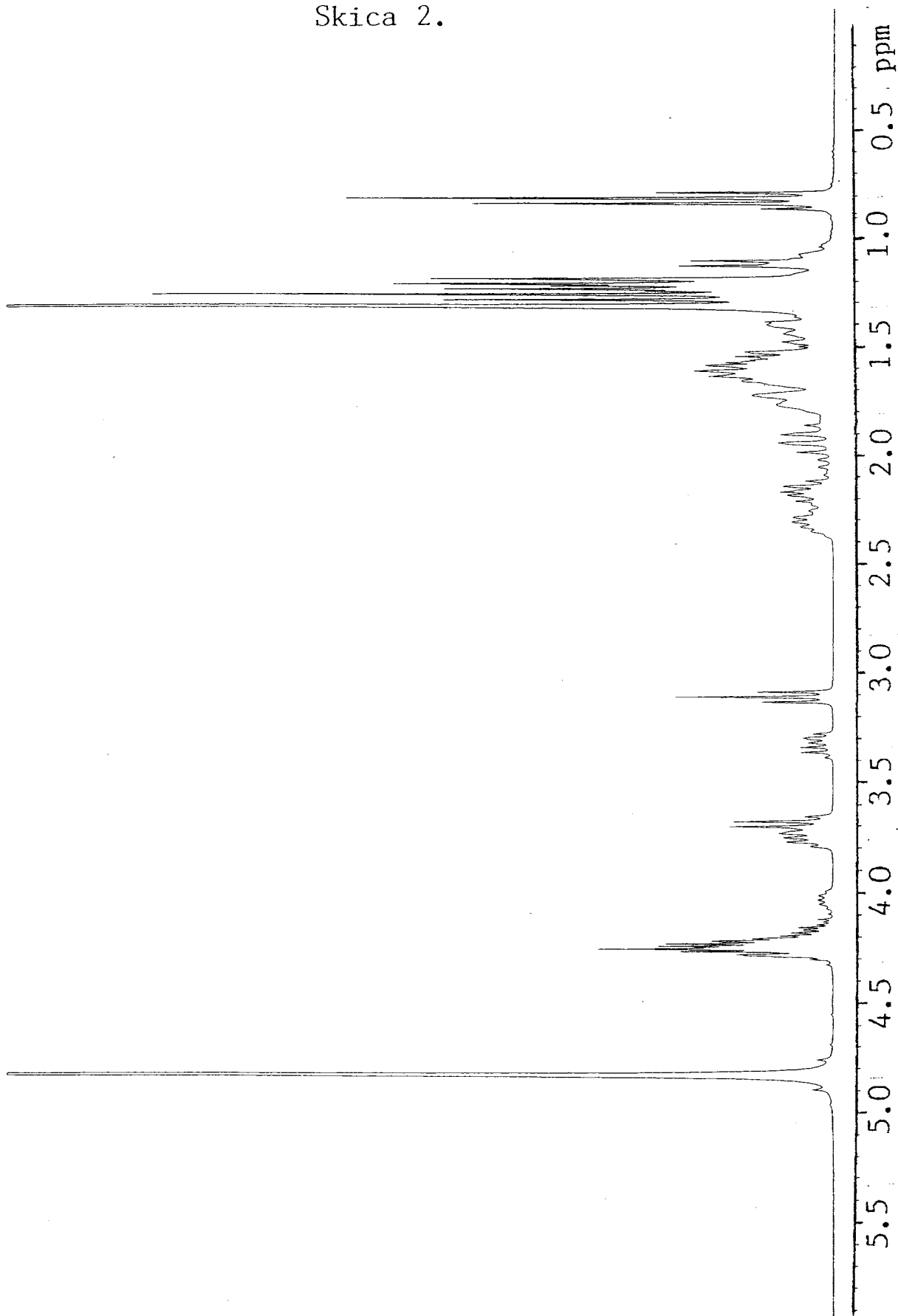
1/15

Skica 1.



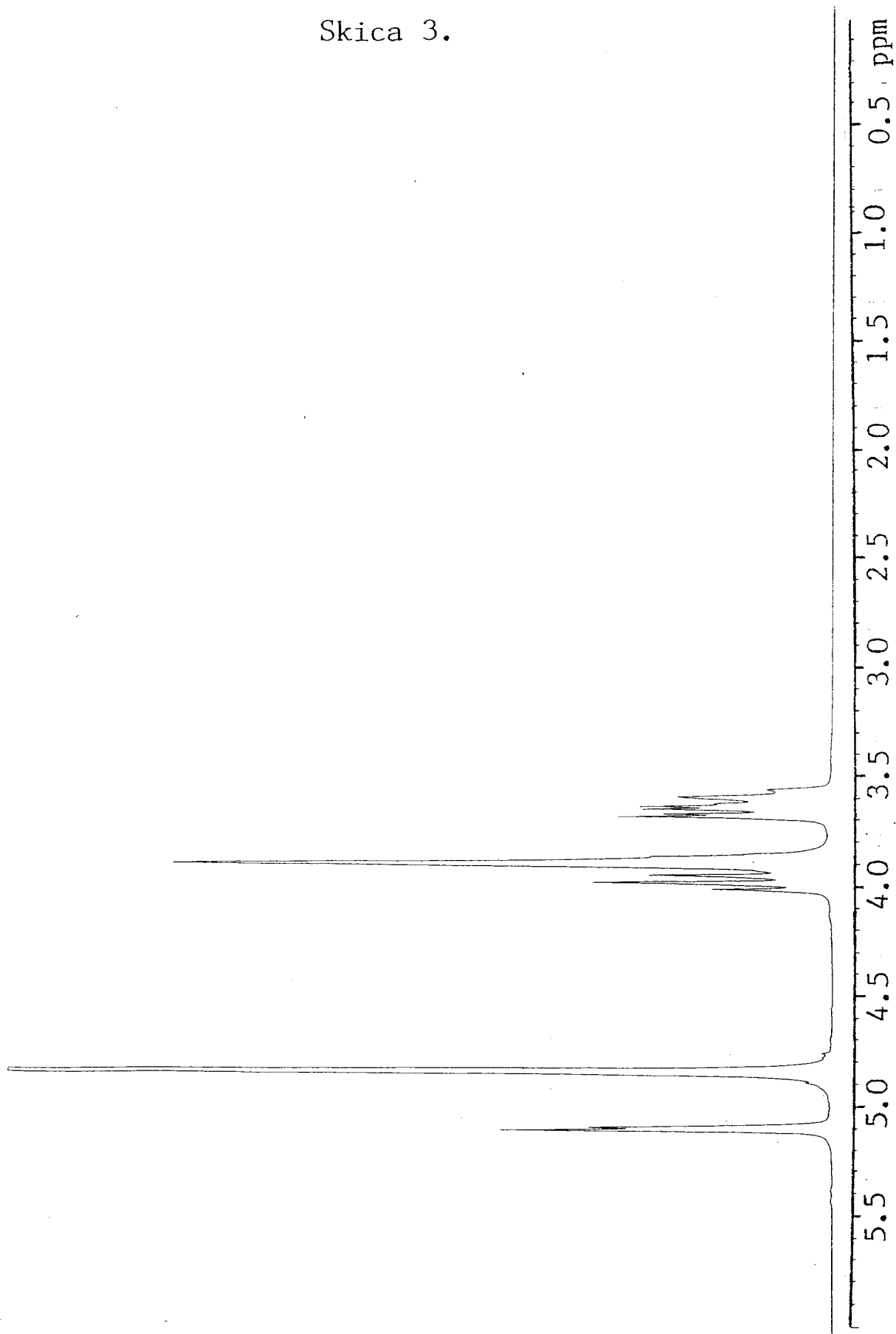
2/15

Skica 2.



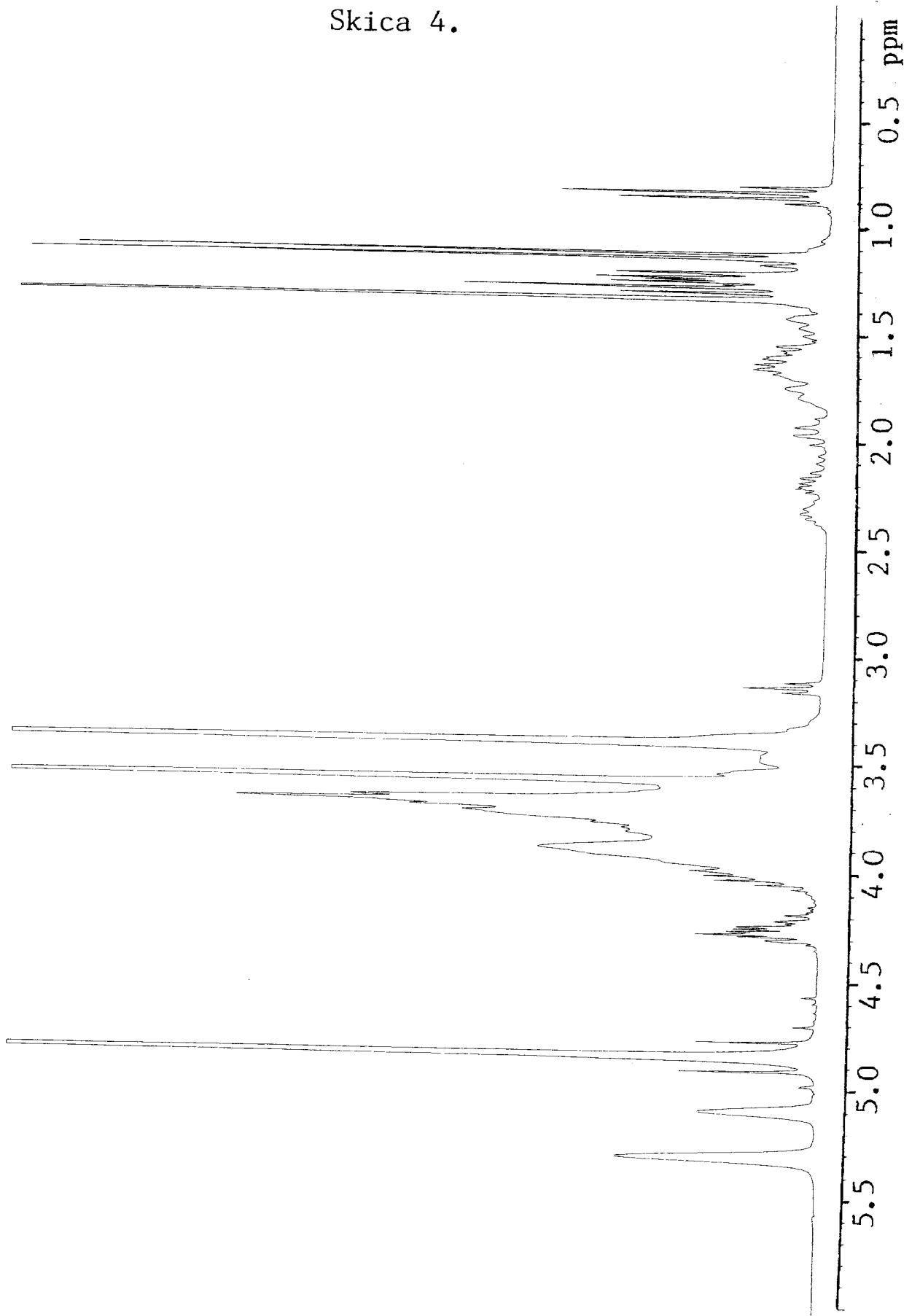
3/15

Skica 3.



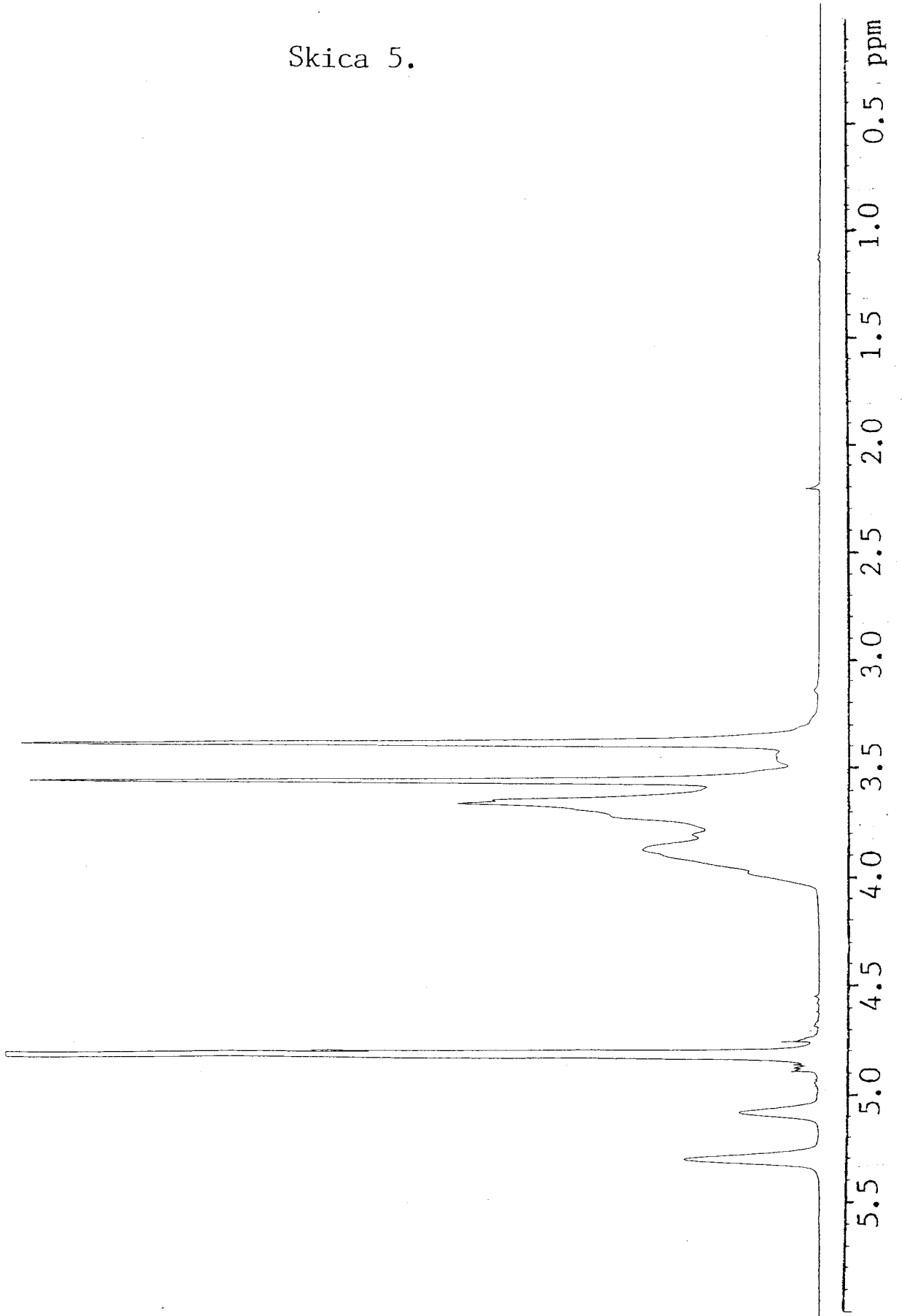
4/15

Skica 4.



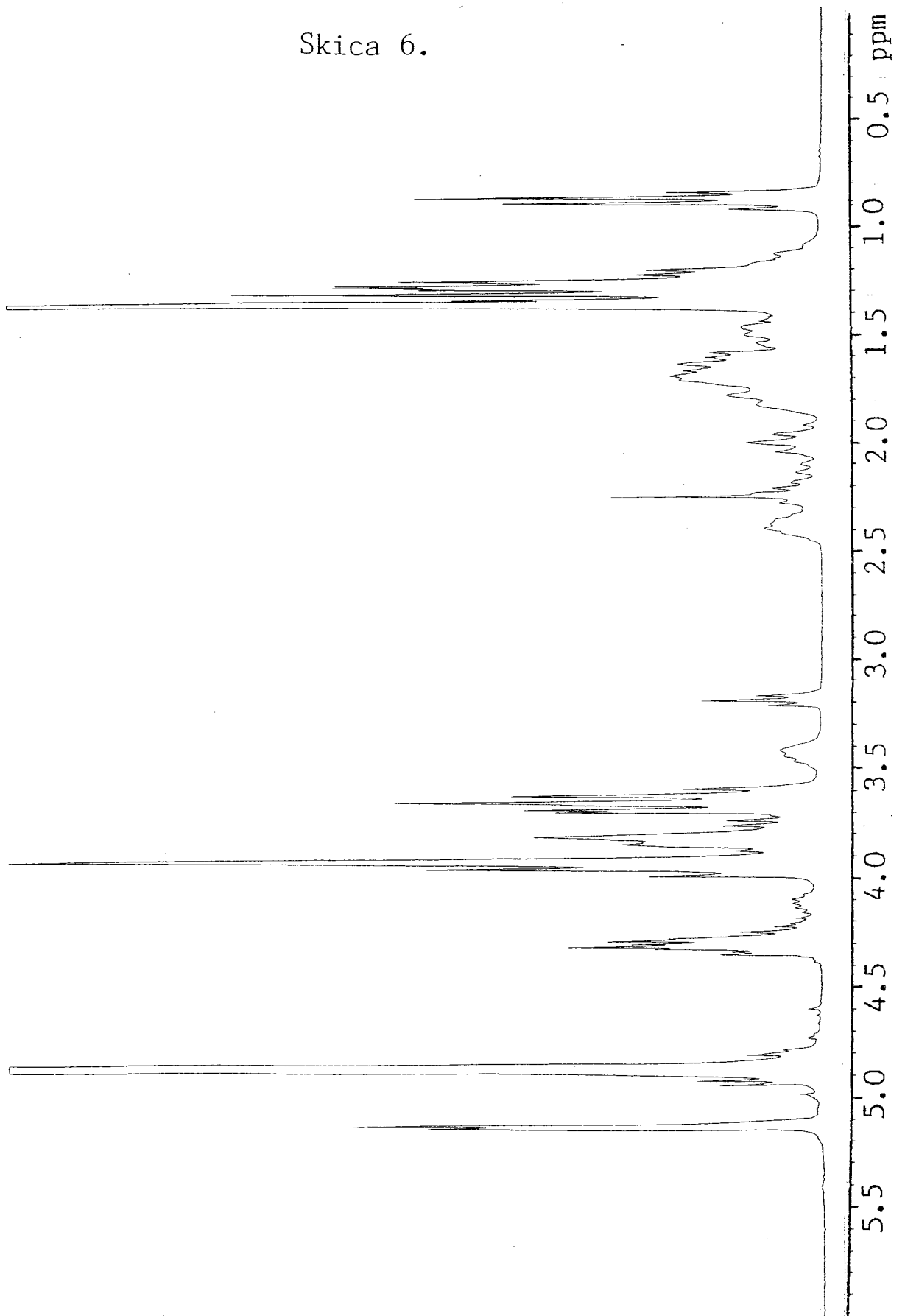
5/15

Skica 5.



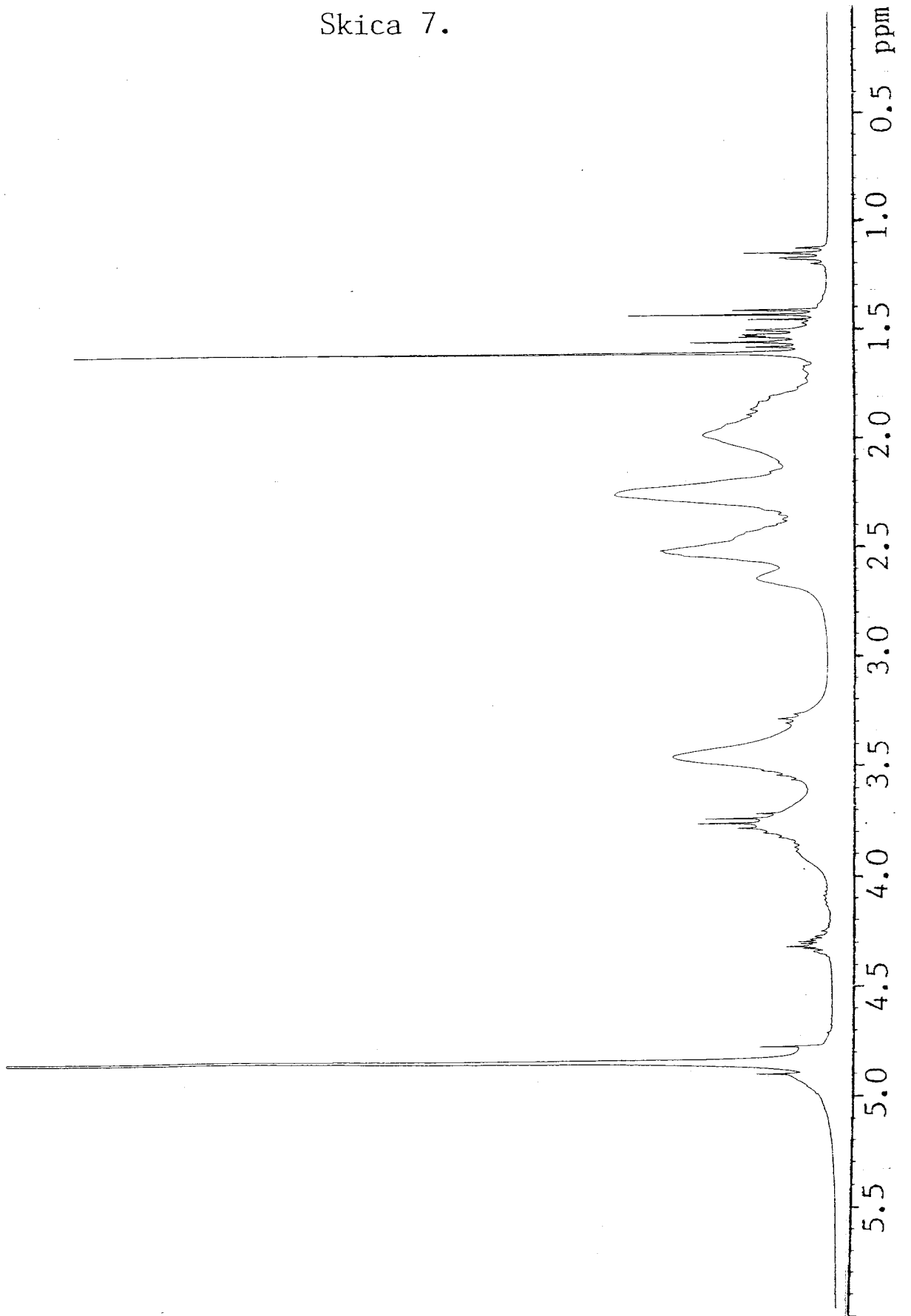
6/15

Skica 6.



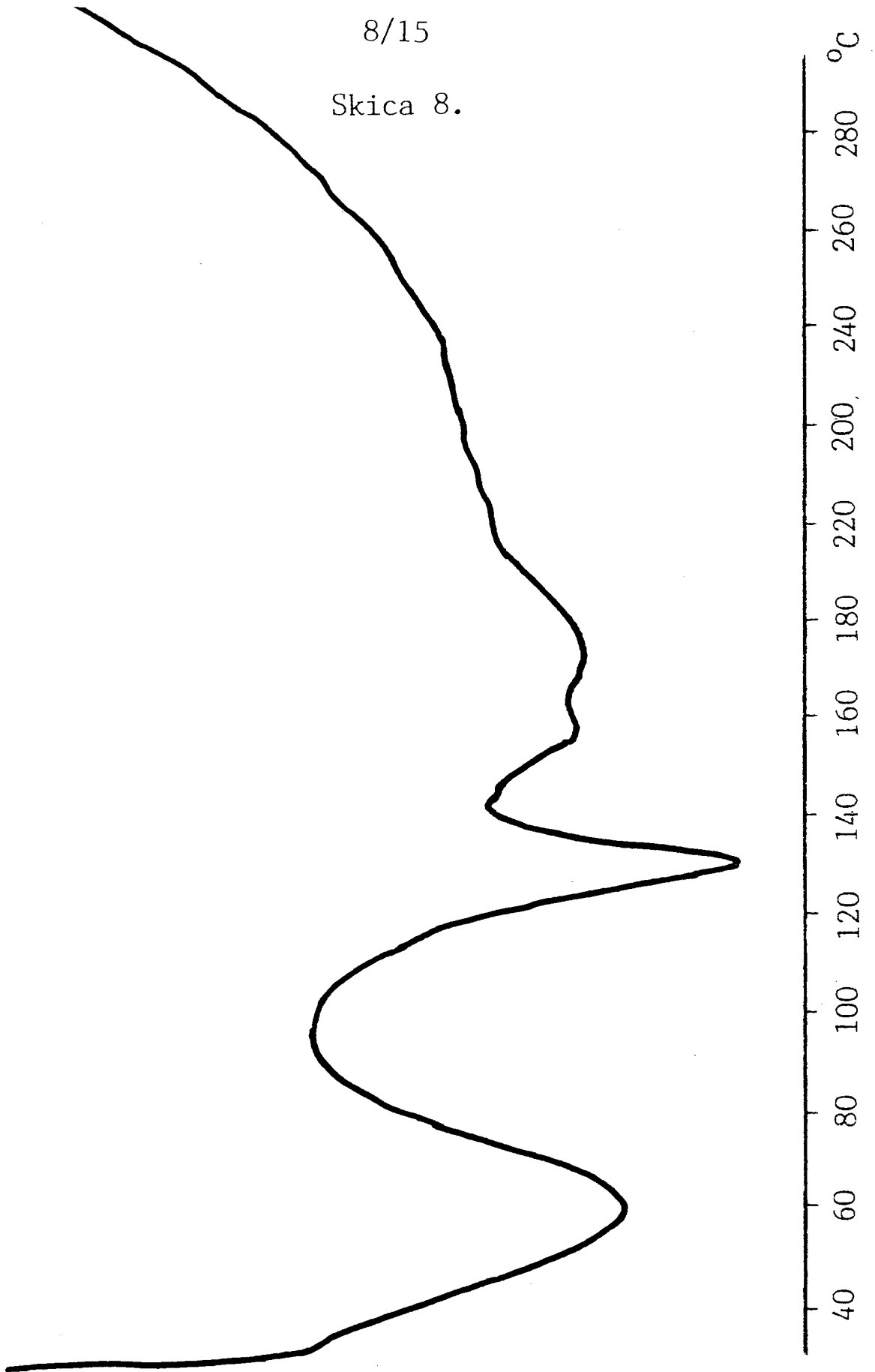
7/15

Skica 7.



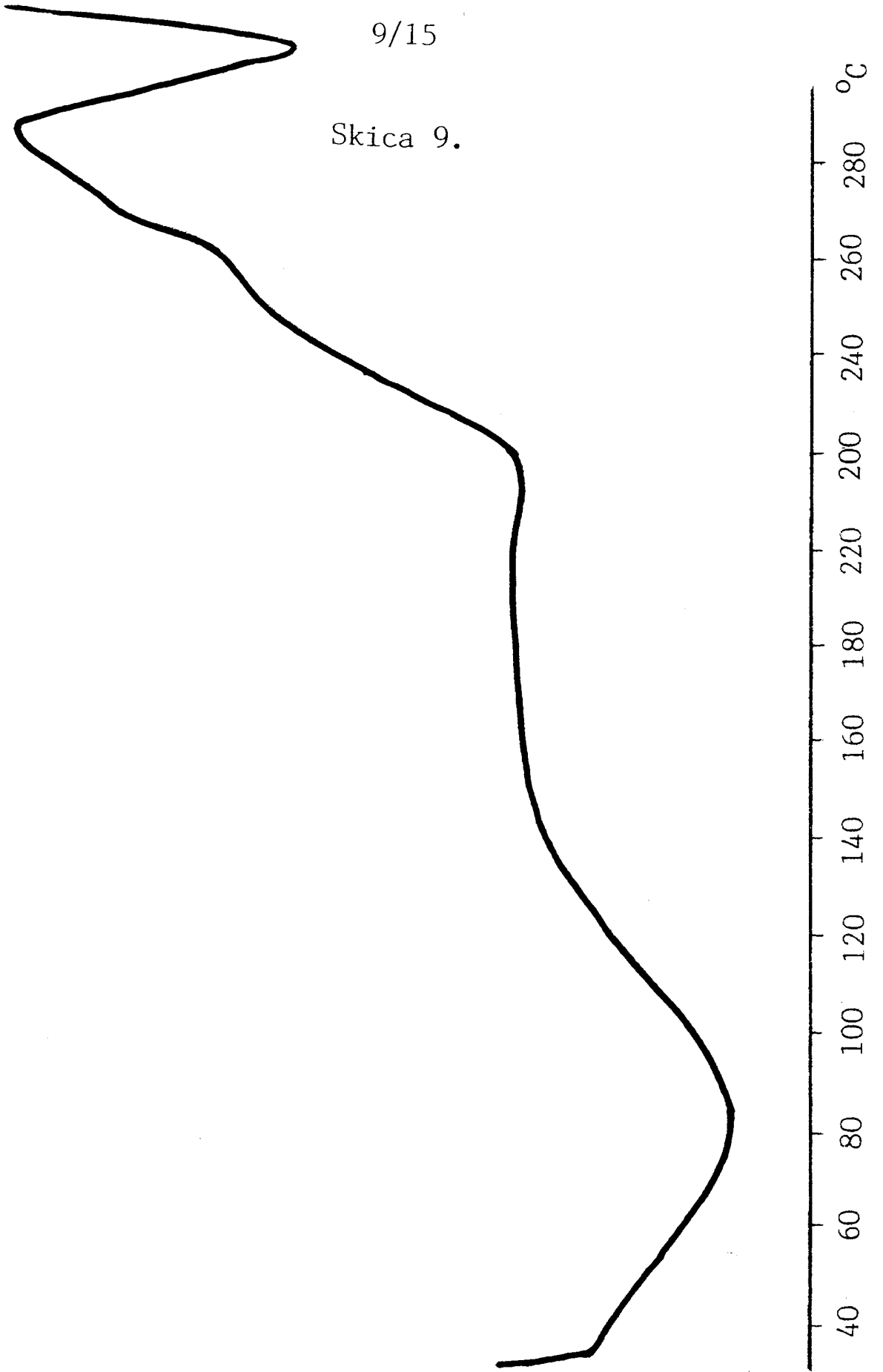
8/15

Skica 8.



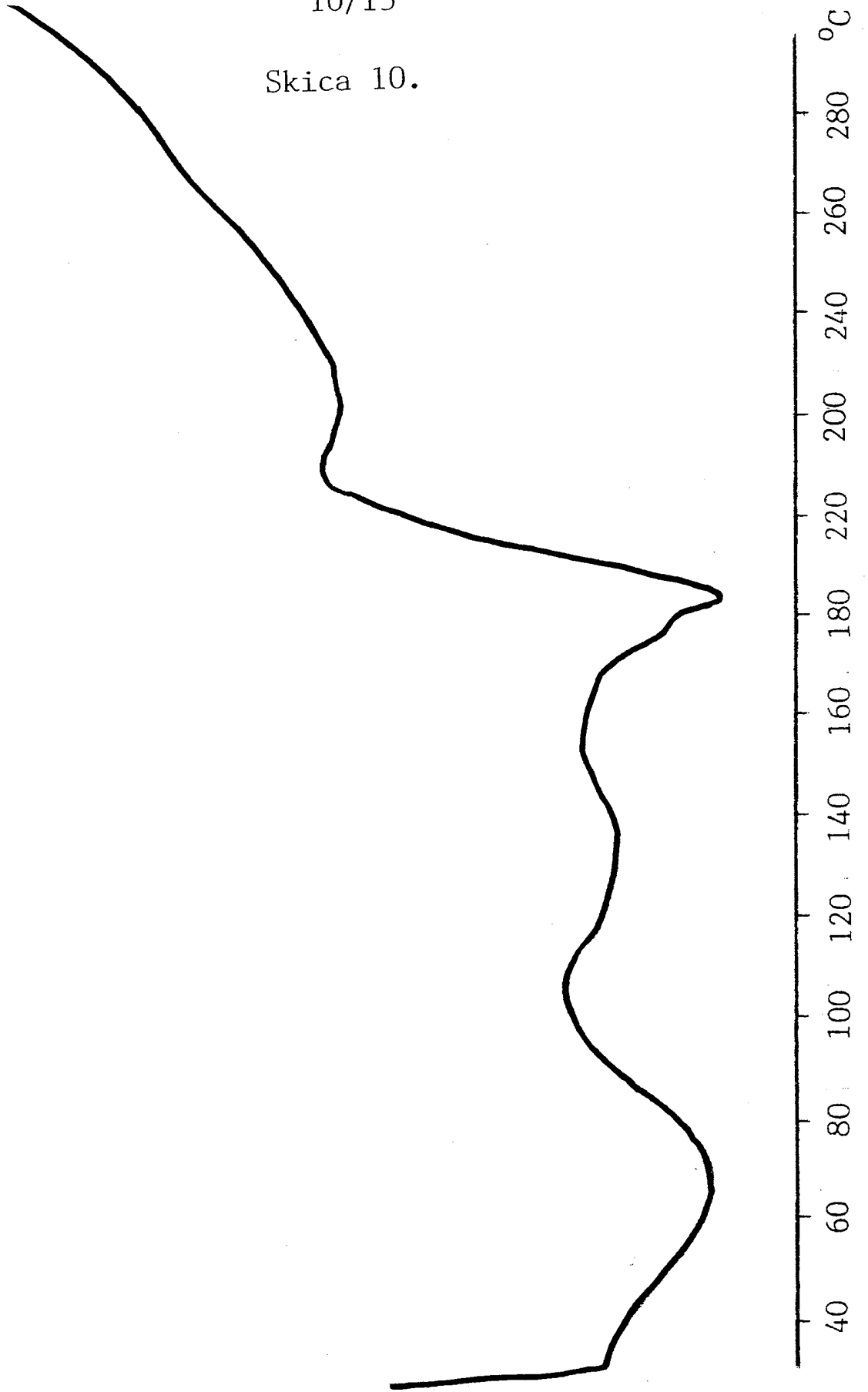
9/15

Skica 9.



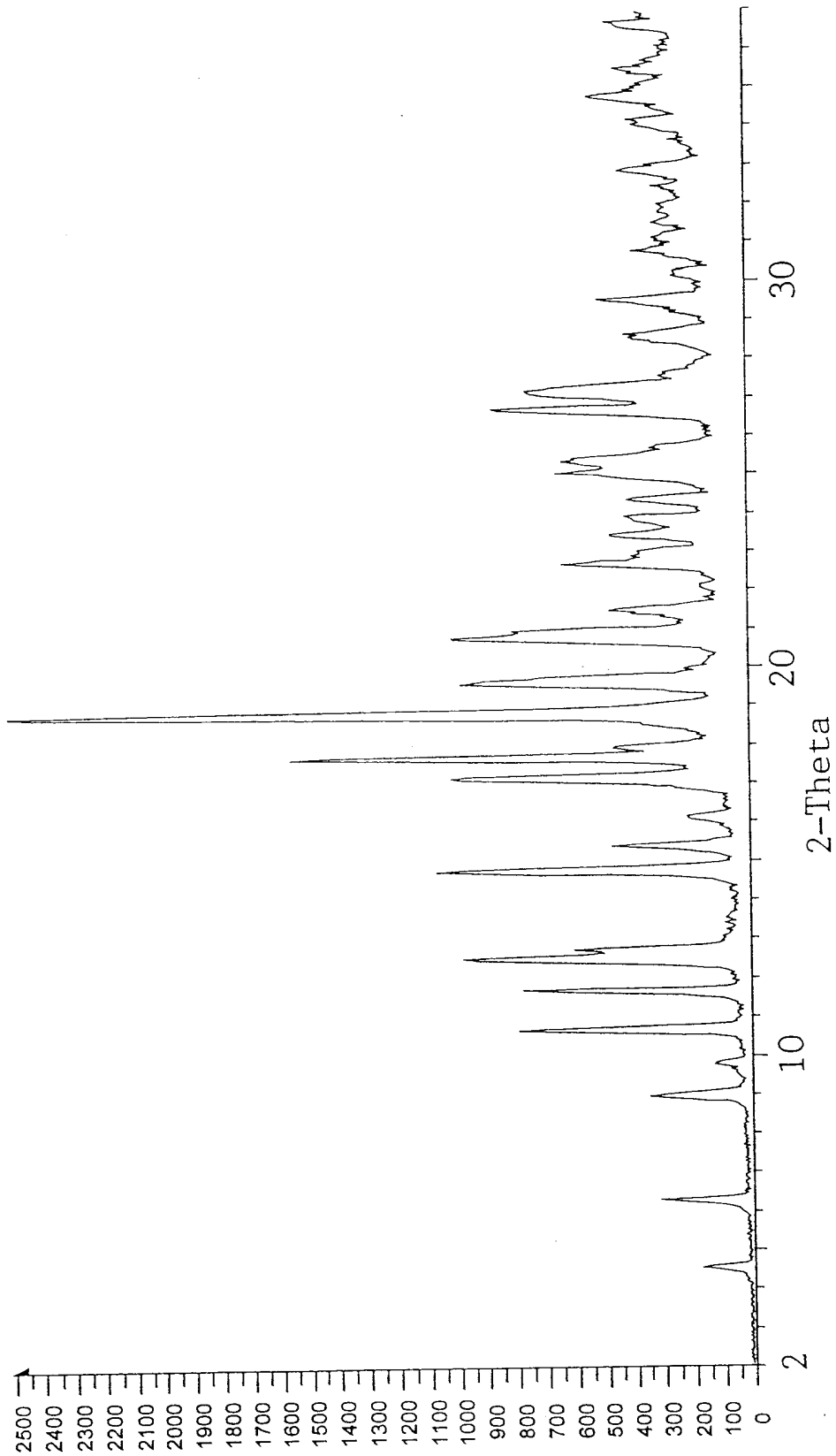
10/15

Skica 10.



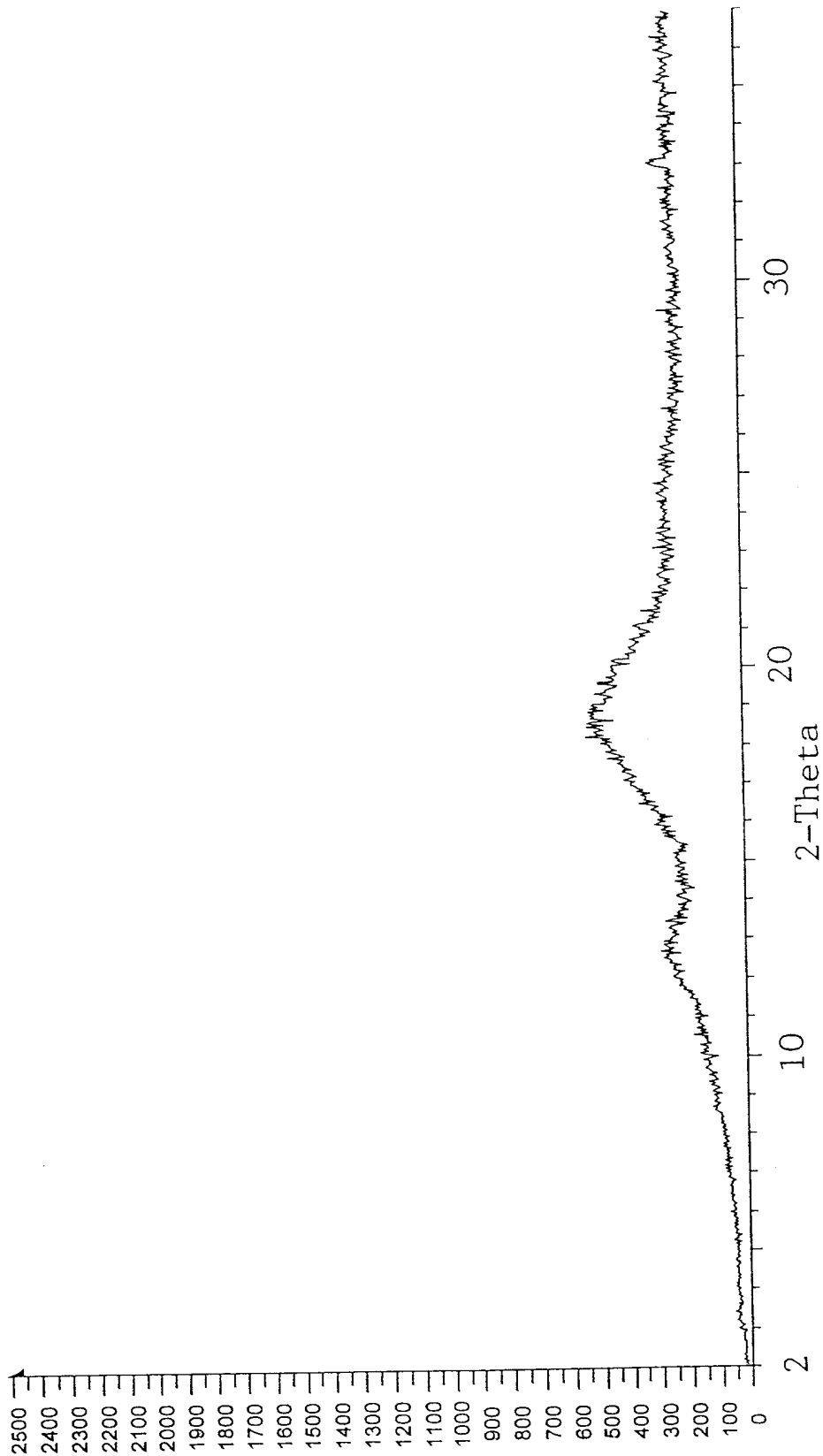
11/15

Skica 11.



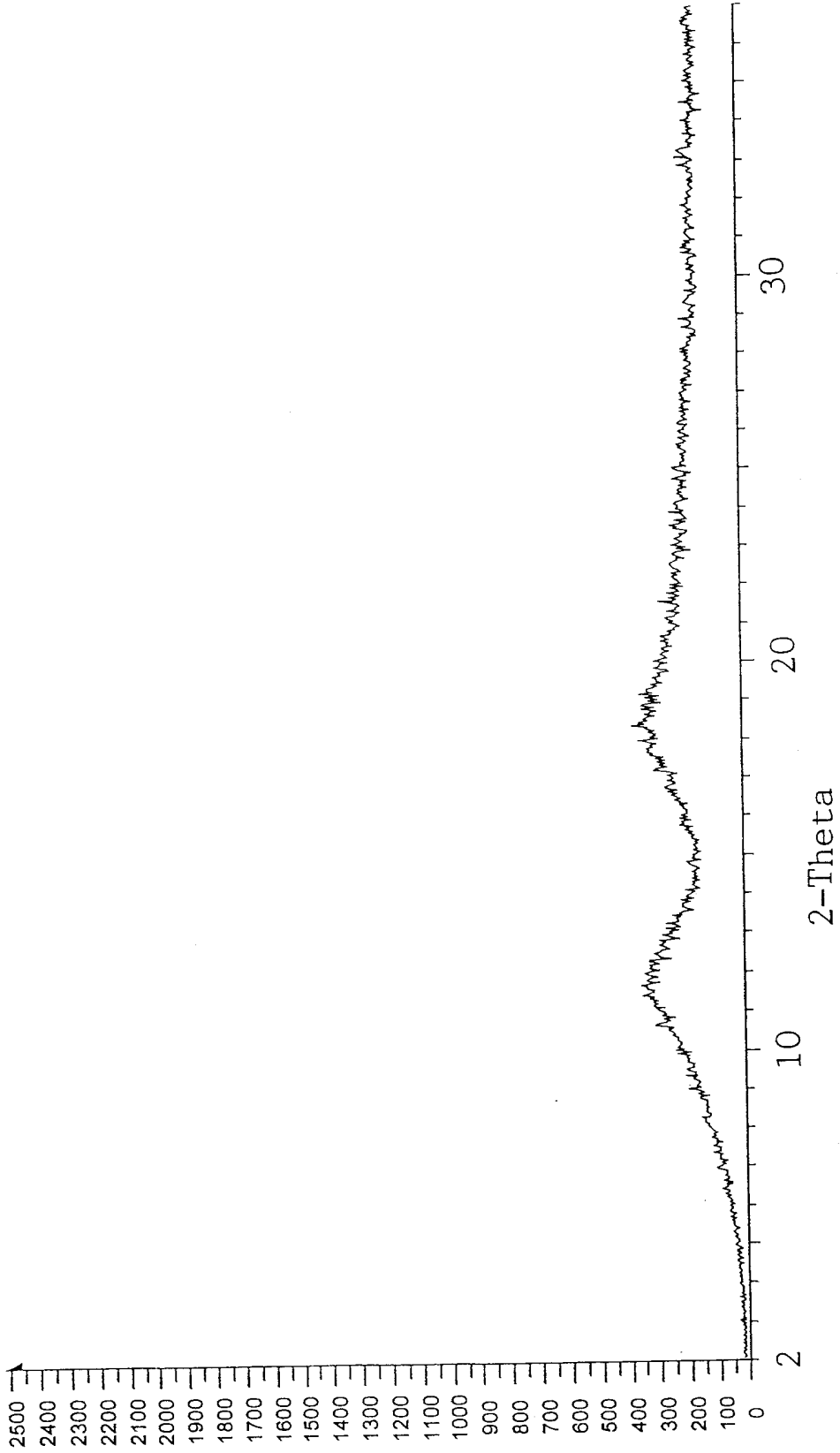
12/15

Skica 12.

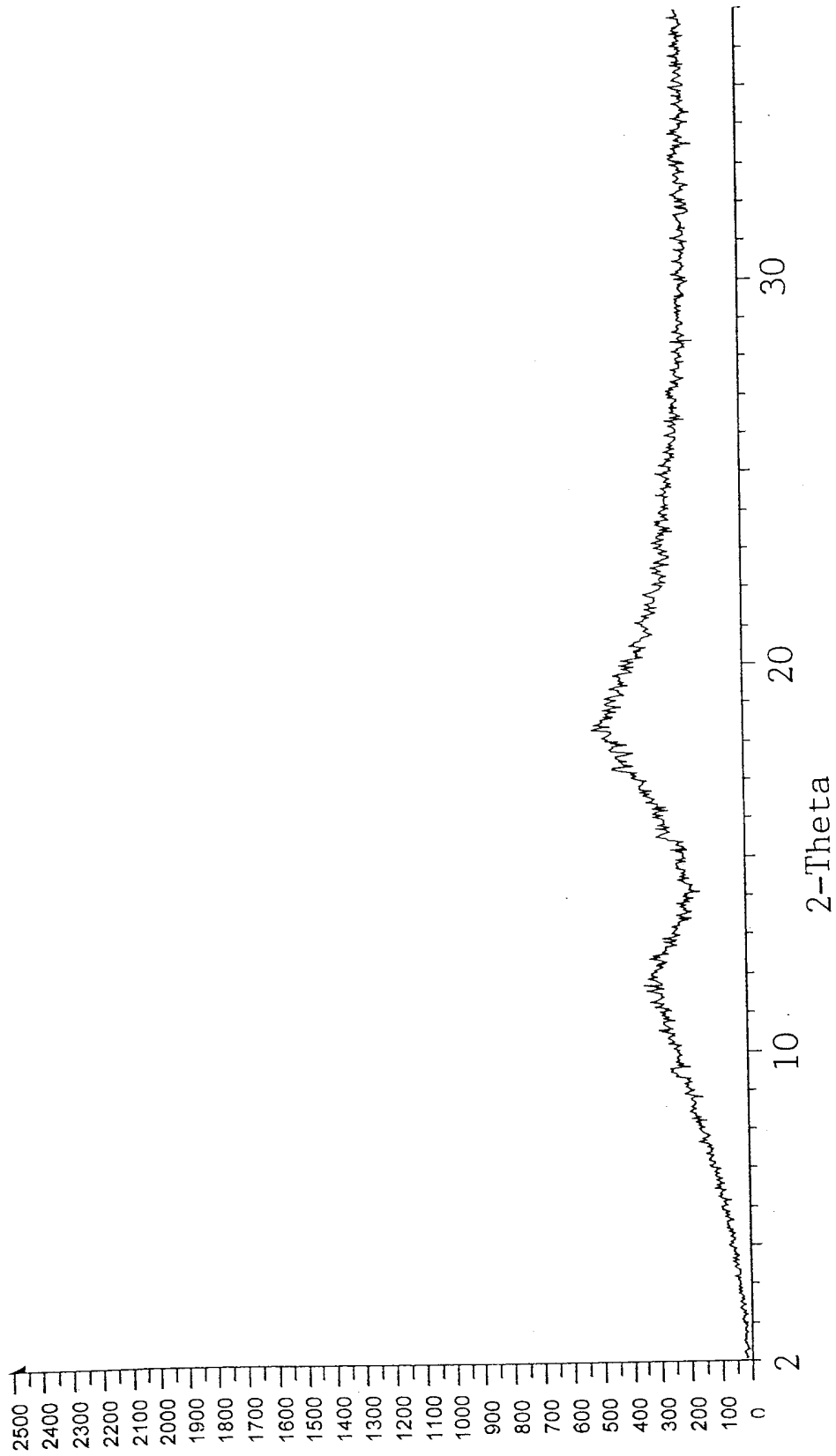


13/15

Skica 13.



14/15
Skica 14.



Skica 15.

