



REPUBLIKA SLOVENIJA
Urad RS za intelektualno lastnino

(10) **SI 21881 A**

(12)

PATENT

(21) Številka prijave: **200400285**

(51) Int. Cl. (2006)

(22) Datum prijave: **15.10.2004**

C07D 209/00 **A61K 31/403**
A61P 9/00

(45) Datum objave: **30.04.2006**

(72) Izumitelja: **Ručman Rudolf, 1211 Ljubljana Šmartno, SI;**
Zupet Pavel, 8000 Novo mesto, SI

(73) Imetnik: **Diagen, Šmartno pri Ljubljani, d.o.o.,**
Spodnje Gameljne 72, 1211 Ljubljana Šmartno, SI

(54) **NOVE KRISTALNE OBLIKE PERINDOPRIL ERBUMIN HIDRATOV, POSTOPEK ZA NJIHOVO PRIPRAVO
IN FARMACEVTSKE OBLIKE, KI VSEBUJEJO TE SPOJINE**

(57) Predmet izuma so nove kristalne oblike perindopril erbumin seskvihidrata in perindopril erbumin dihidrata, postopek za njihovo pripravo z raztapljanjem perindopril erbumina v vodi ali v vodi z dodatkom hlapnega polarne- ga organskega topila, ki se z vodo meša, zamrznjenjem

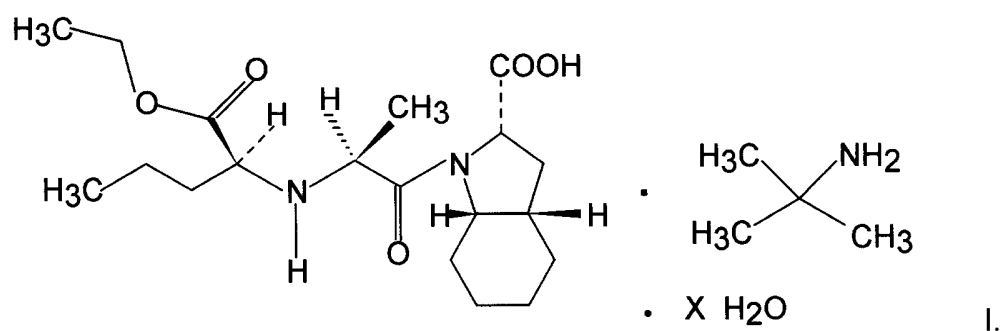
in liofilizacijo. Predmet izuma so tudi farmacevtski pripravki za zdravljenje arterijske hipertenzije in z vazodilatatornim delovanjem, ki vsebujejo terapevtsko učinkovito količino teh novih kristalnih oblik.

SI 21881 A

Nove kristalne oblike perindopril erbumin hidratov, postopek za njihovo pripravo in farmacevtske oblike, ki vsebujejo te spojine.

Izum je s področja organske kemijske sinteze in se nanaša na nove kristalne oblike perindopril erbumin hidratov in njihovo pripravo. Zaradi velike terapevtske pomembnosti perindopril erbumina je obstajala potreba po industrijsko uporabnem postopku za njegovo pripravo v novih stabilnih kristalnih oblikah, ki bi bile primerne za izdelavo farmacevtskih pripravkov.

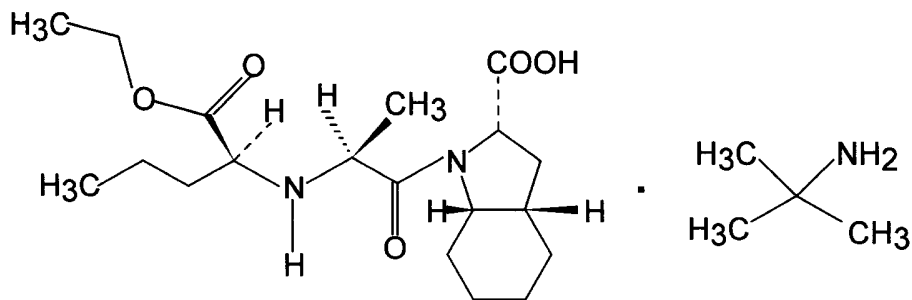
Predmet izuma so novi perindopril erbumin hidrati s formulo I.:



kjer X pomeni: 1,5 za seskvihidrat in
2,0 za dihidrat.

Stanje tehnike

Perindopril erbumin s formulo II.:



II.

je sol 2-metilpropan-2-amina z (2S,3aS,7aS)-1[(2S)-2-[(1S)-1-etoksi-karbonil]-butil] amino] propanoil] oktahidro-1H-indol-2-karboksilatom.

Perindopril erbumin je pomemben ACE inhibitor, ki je v uporabi kot zelo uspešno zdravilo za zdravljenje hipertenzije

Perindopril je bil prvič sintetiziran leta 1981 in opisan v EP 0049658B1 in US pat. 4,508.729. Sinteza je komplicirana in nastane zmes stereoizomer, ki se mora ločevati. Kondenzacijski reagent je N,N'-dicikloheksilkarbodiimid. Patent obsega tudi zaščito snovi kot čiste (S) izomere in njene natrijeve soli.

EP 0308341 B1 (1987) ščiti proces za proizvodnjo perindopril-t-butil-aminske soli z reakcijo N-[(S)-karbetoksi-1-butil]-(S)-alanina z benzilnim estrom (2S, 3aS, 7aS)-oktahidroindol-2-karboksilne kisline. Kondenzacijski reagent je N,N'-dicikloheksilkarbodiimid. Benzilno skupino se na koncu odstrani s katalitskim hidrogeniranjem. Pri postopku obstaja velika možnost epimerizacije. Pri obeh navedenih postopkih so težave z odstranjevanjem N,N'-dicikloheksil sečnine.

Industrijska stereoselektivna sinteza je bila opisana v ameriškem patentu 4,902.817.

Sintezo (2S, 3aS, 7aS)-oktahidroindol-2-karboksilne kisline opisuje US pat. 4,914.214 (1988) in sicer s hidrogeniranjem (S)-2-karboksi indolina. Po tem postopku se drug ključni intermediat, to je N-[(S)-karbetoksi-1-butil]-(S)-alanin aktivira z N,N'-dicikloheksilkarbodiimidom v prisotnosti 1-hidroksi-benzotriazola ali N,N'-karbonildiimidazolom. Slaba stran postopka je v tvorbi stranskega produkta N,N'-dicikloheksilsečnine, ki ga je prav tako kot 1-hidroksi-benzotriazol potrebno odstraniti iz reakcijske zmesi.

EP 1279 665 A2 (2001) ščiti postopek sinteze perindopril erbumina preko vmesne tvorbe oksazolidina, ki nastane z reakcijo N-[(S)-karbetoksi-1-butil]-(S)-alanina s fosgenom ali trifosgenom. Ta intermediat nato reagira z (2S, 3aS, 7aS)-oktahidroindol-2-karboksilno kislino v perindopril. Le tega pa z dodatkom butilamina v organskem topilu pretvorimo v perindopril erbumin. Slaba stran sinteze je uporaba strupenega fosgena

Slovenski patent št. 9500140 (1995) obravnava sintezo perindoprila iz N-[(S)-karbetoksi-1-butil]-(S)-alanina z vmesno tvorbo N-sulfoksi derivata, ki nato reagira s sililirano obliko (2S, 3aS, 7aS)-oktahidroindol-2-karboksilne kisline v perindopril.

Problematična je že tvorba klortionilimidazola, ker ne nastane samo ena spojina. Nadaljni potek reakcije je problematičen tudi zaradi občutljivosti tega reagenta na vlago in zaradi možnosti poteka reakcije preko imidazolida.

Patent PCT / IB03 / 00691, WO 03/ 064388 (2003) opisuje sintezo perindoprila z vmesno tvorbo kislinskega klorida N-[(S)-karbetoksi-1-butil]-(S)-alanina z zaščiteno NH skupino in nadaljno reakcijo z (2S, 3aS, 7aS)-oktahidroindol-2-karboksilno kislino. Kislinski klorid se tvori z uporabo tionilklorida pri sobni oz. nekoliko povišani temperaturi. NH skupina je zaščitena z N-alkoksi karbonilno skupino kot npr.: N-etoksikarbonil-, N-metoksikarbonil- in N-benziloksikarbonil- skupino. Pomankljivost sinteze

je po eni strani slaba obstojnost N-alkoksikarbonilnih skupin v močno kislih pogojih kloriranja (te skupine razpadejo že tu) oz. prevelika obstojnost N-benziloksikarbonil skupine, ki za odstranjevanje zahteva katalitsko hidrogeniranje. To pa v sintezi nikjer ni navedeno, zato dejanski potek sinteze ni verjeten.

Znani so sicer še številni drugi postopki za sintezo perindoprila, ki se med seboj razlikujejo po ekonomičnosti in kvaliteti proizvoda.

Tehnični problem

V zadnjih letih so uspešno pripravili in patentno zaščitili tudi več novih kristalnih oblik perindopril erbumina z značilnimi rentgenskimi praškovnimi difraktogrami.

V patentu WO 01/87835A1 (2001) firma Servier opisuje novo kristalno obliko perindopril erbumina, imenovano α oblika, kakor tudi postopek za njeno pripravo s kristalizacijo iz etilacetata.

Patent firme Servier WO 01/87836A1 (2001) opisuje novo kristalno obliko β in način njene priprave s kristalizacijo iz diklormetana.

Naslednji patent firme Servier WO 01/83439A2 (2000) obravnava novo kristalno obliko γ in njeno pripravo s kristalizacijo perindopril erbumina iz kloroforma.

Opisane so tudi farmacevtske oblike pripravljene s tem kristalnimi strukturami perindopril erbumina.

Firma AZAD Fine Chemicals AG. najavlja tudi odkritje oz. pripravo novih kristalnih oblik perindopril erbumina, imenovanih delta polimorf - δ in epsilon polimorf - ϵ .

Vse navedene nove polimorfne oblike se nanašajo izključno na kristalizirani perindopril erbumin v nesolvatizirani obliki.

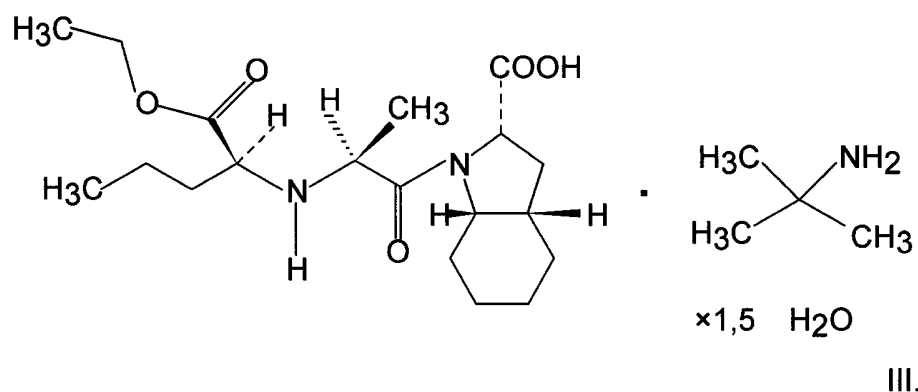
V zadnjem času pa smo zasledili tudi novo obliko perindopril erbumina kot monohidrat in sicer v patentu GB 2,395.195, kjer je opisana tudi njegova priprava in sicer s kristalizacijo iz organskih topil z majhnim dodatkom vode.

Opis rešitve tehničnega problema

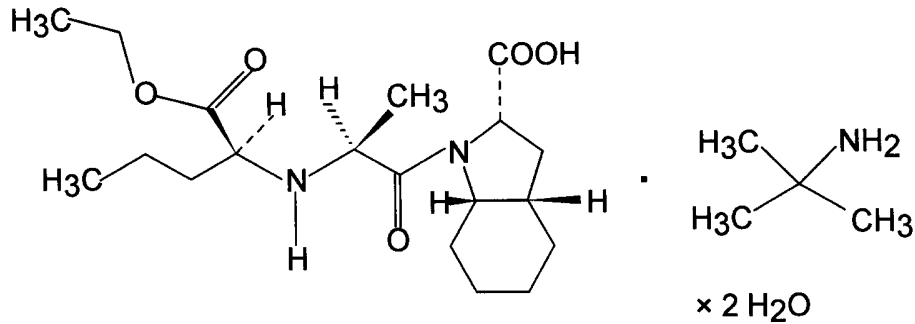
Z namenom, da bi izboljšali fizikalno kemijske lastnosti perindopril erbumina, predvsem pa njegovo stabilnost in olajšali pripravo farmacevtske oblike, smo študirali različne možnosti, ki bi nas pripeljale do novih kristalnih struktur.

Predmet izuma sta novi kristalni obliki:

perindopril erbumin seskvihidrat s formulo III.:



in perindopril erbumin dihidrat s formulo IV.:



Perindopril erbumin seskvihidrat s formulo III. pripravimo tako, da vodno raztopino perindopril erbumina, počasi ohladimo in zmrzujemo, nato pa odstranimo topilo z liofilizacijo. Dobljeni liofilizat pustimo stati na vlažnem zraku nekaj ur, da se vsebnost vode uravnovesi in amorfni del snovi kristalizira do konca.

Perindopril erbumin dihidrat s formulo IV. pripravimo na podoben način, le da dodamo do 20% hlapnega organskega topila, ki se z vodo meša. Ohladimo, da raztopina zmrzne in odstranimo vodo z liofilizacijo.

Novi kristalni obliki se odlično topita v vodi, topnost je praktično neomejena.

Za pripravo hidratov v smislu izuma uporabljamo raztopine perindopril erbumina v koncentracijah od 2 do 10% ali več, prednostno 10%. Kot surovino vzamemo lahko perindopril erbumin v katerikoli obliki, lahko je tudi amorfen, ali pa perindopril erbumin pripravimo in situ iz perindopriila in terc. butilamina.

Izkoristki priprave so zelo visoki in se gibljejo v mejah med 95% in 100%.

Nove hidrate perindopril erbumina smo preiskali z metodo rentgenske praškovne difrakcije na rentgenskem difraktometru Siemens D500 z

refleksijsko tehniko pri naslednjih pogojih: $\text{CuK}\alpha$ sevanje, območje kota 2θ od 2° do 37° , korak $0,04^\circ$, integracijski čas 1 sek.

Rentgenski difraktogram perindopril erbumin seskvihidrata na sliki Fig.1. kaže značilne reflekse pri naslednjih kotih 2θ :

8,976; 9,425; 14,821; 15,253; 19,924; 20,582; 20,960; 21,324 in 21,933 (navedeni so samo glavni refleksi z intenziteto višjo od 40%).

Rentgenski difraktogram perindopril erbumin dihidrata na sliki Fig.2. kaže značilne reflekse pri naslednjih kotih 2θ :

9,470; 15,488; 15,760; 16,050; 21,036 in 21,460 (glavni refleksi nad 40%).

Prikazani difraktogrami se bistveno razlikujejo od difraktogramov vseh doslej znanih kristalnih oblik perindopril erbumina, kakor tudi od monohidrata.

Termična DSC in TGA analiza je bila izvršena z inštrumentom TA Instruments v območju od 20 do 150°C .

Perindopril erbumin seskvihidrat na sliki Fig.3. kaže izgubo 5,78% kristalne vode v območju od 90 do 142°C , kar potrjuje razmerje 1,5 mola vode na 1 mol spojine

Perindopril erbumin dihidrat na sliki Fig.4 kaže izgubo 7,01% vode v območju od 84 do 133°C , oz. 7,53% v širšem območju od 55 do 133°C , kar kaže na razmerje 2 mola vode na 1 mol spojine.

Infrardeči spektri, posneti v KBr tableti na sliki Fig.5. za perindopril erbumin seskvihidrat in na sliki Fig.6. za perindopril erbumin dihidrat prav tako kažejo na večjo vsebnost vode kot pri samem perindopril erbuminu.

Izum se nanaša tudi na farmacevtske pripravke z antihipertenzivnim delovanjem, ki vsebujejo terapevtsko učinkovito količino perindopril erbumin seskvihidrata ali dihidrata. Primerne oblike farmacevtskih

preparatov so predvsem trdne oblike kot tablete s takojšnjim ali upočasnjem sproščanjem učinkovine, šumeče tablete, orodisperzijske tablete ali kapsule.

Izum pojasnjujejo, vendar v ničemer ne omejujejo, naslednji izvedbeni primeri:

Primer 1.

6,0 g (13,6 mmola) perindopril erbumina raztopimo v 60 ml vode in filtriramo. Ohlajamo pri -15°C , da raztopina zmrzne in nato pustimo stati pri tej temperaturi še 1 uro. Liofiliziramo v vakuumu pri 0,1 do 1 mbara. Bel liofilizat pustimo nato stati na zraku z relat. vlažnostjo več kot 75% še dve uri. Dobimo belo snov s tališčem $132\text{-}138^{\circ}\text{C}$ (Kofler), ki vsebuje 1,5 mola vode na mol in po rentgenskem difraktogramu ter DSC/TGA termogramu ustreza perindopril erbumin seskvihidratu.

Primer 2.

0,5 g (1,13 mmola) perindopril erbumina raztopimo v 4 ml vode in 1 ml acetonitrila ter filtriramo. Raztopino nato v metanolni kopeli ohladimo na -45 do -50°C , da zmrzne. Liofiliziramo v vakuumu v območju 0,1 - 1 mbar. Dobimo teoretsko količino bele snovi, ki sa tali pri $121\text{-}126^{\circ}\text{C}$. Rentgenski difraktogram in termična DSC/TGA analiza potrjujeta, da je snov perindopril erbumin dihidrat.

Primer 3.

1,0 g (2,26 mmola) perindopriila raztopimo v 1 ml izopropanola in med mešanjem dodamo 9 ml vode, ki vsebuje 0,24 ml (2,3 mmola) terc. butilamina. Mešamo, da se vse raztopi in raztopino filtriramo. Raztopino nato zamrznemo na -45°C . Liofiliziramo na enak način kot v primeru 1. Dobimo belo snov z enakimi lastnostmi kot je navedeno v primeru 1.

Primer 4.

Sestava tablete z 5 mg učinkovine:

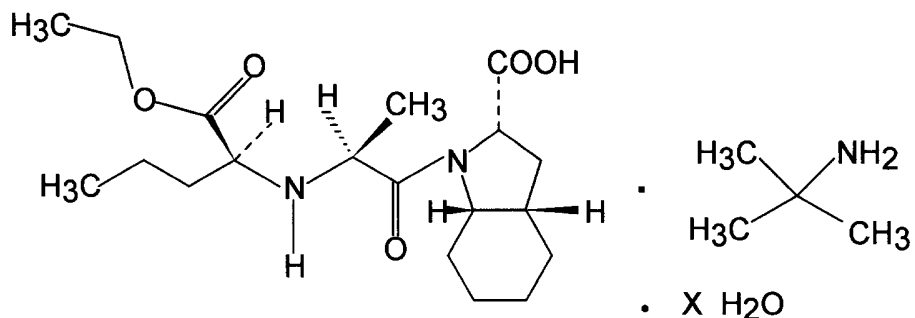
perindopril erbumin seskvihidrat	5 mg
laktoza	30 mg
koruzni škrob	15 mg
mikrokristalinična celuloza	49 mg
magnezijev stearat	1 mg

teža tablete skupaj 100 mg

Tablete pripravimo z mešanjem sestavin, vlaženjem, granuliranjem, sušenjem in stiskanjem v tablete na primerni napravi.

Patentni zahtevki

1. Nove kristalne oblike perindopril erbumin hidratov s formulo:



kjer X pomeni 1,5 ali 2,0.

2. Perindopril erbumin seskvihidrat z 1,5 mola vode na 1 mol spojine po zahtevku 1, ki je karakteriziran z glavnimi refleksi v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri naslednjih vrednostih kota 2θ :

8,976; 9,425; 14,821; 15,253; 19,924; 20,582; 20,960; 21,324 in 21,933.

3. Perindopril erbumin dihidrat z 2,0 mola vode na 1 mol spojine po zahtevku 1, ki je karakteriziran z glavnimi refleksi v rentgenskem difraktogramu pri naslednjih vrednostih kota 2θ :

9,470; 15,488; 15,760; 16,050; 21,036 in 21,460.

4. Postopek za pripravo perindopril erbumin seskvihidrata po zahtevkih 1 in 2, označen s tem,

da vodno raztopino perindopril erbumina v koncentraciji od 2 do 20%, zmrzujemo in sušimo z liofilizacijo v vakuumu.

5. Postopek za pripravo perindopril erbumin dihidrata po zahtevkih 1 in 3

označen s tem,

da vodno raztopino perindopril erbumina, ki vsebuje tudi do največ 20% hlapnega polarnega organskega topila, ki se z vodo meša, zamrznemo in osušimo z liofilizacijo v vakuumu.

6. Postopek po zahtevku 5, označen s tem,

da kot hlapno polarno organsko topilo vzamemo nižji alifatski alkohol z 1 do 4 ogljikovimi atomi, acetonitril, aceton ali tetrahidrofuran, prednostno acetonitril.

7. Farmacevtski pripravki z antihipertenzivnim in vazodilatatornim delovanjem, označeni s tem,

da vsebujejo terapevtsko učinkovito količino perindopril erbumin seskvihidrata ali perindopril erbumin dihidrata po zahtevku 1, skupaj s farmacevtsko sprejemljivimi nosilci in drugimi pomožnimi snovmi.

FIG. 1.

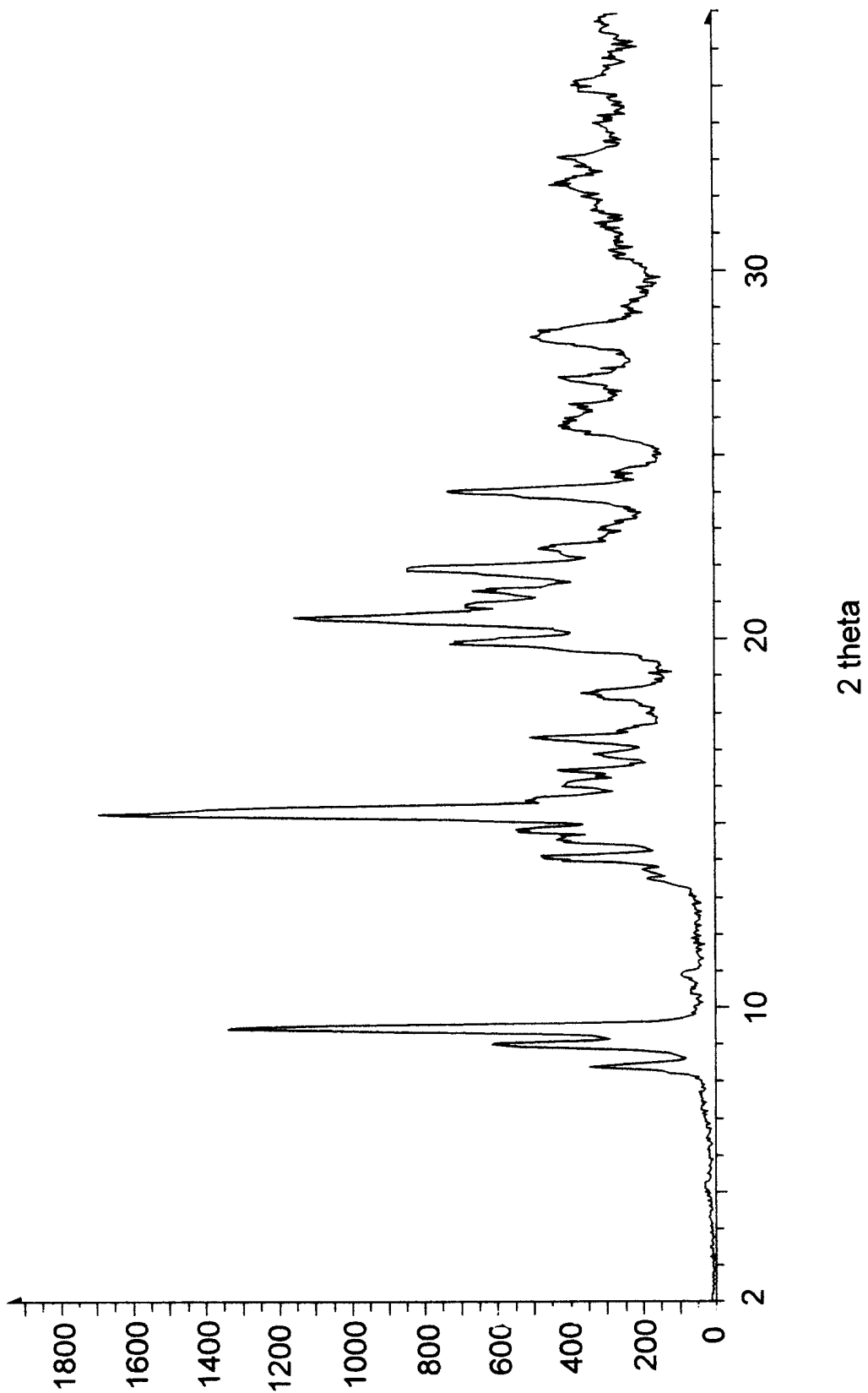
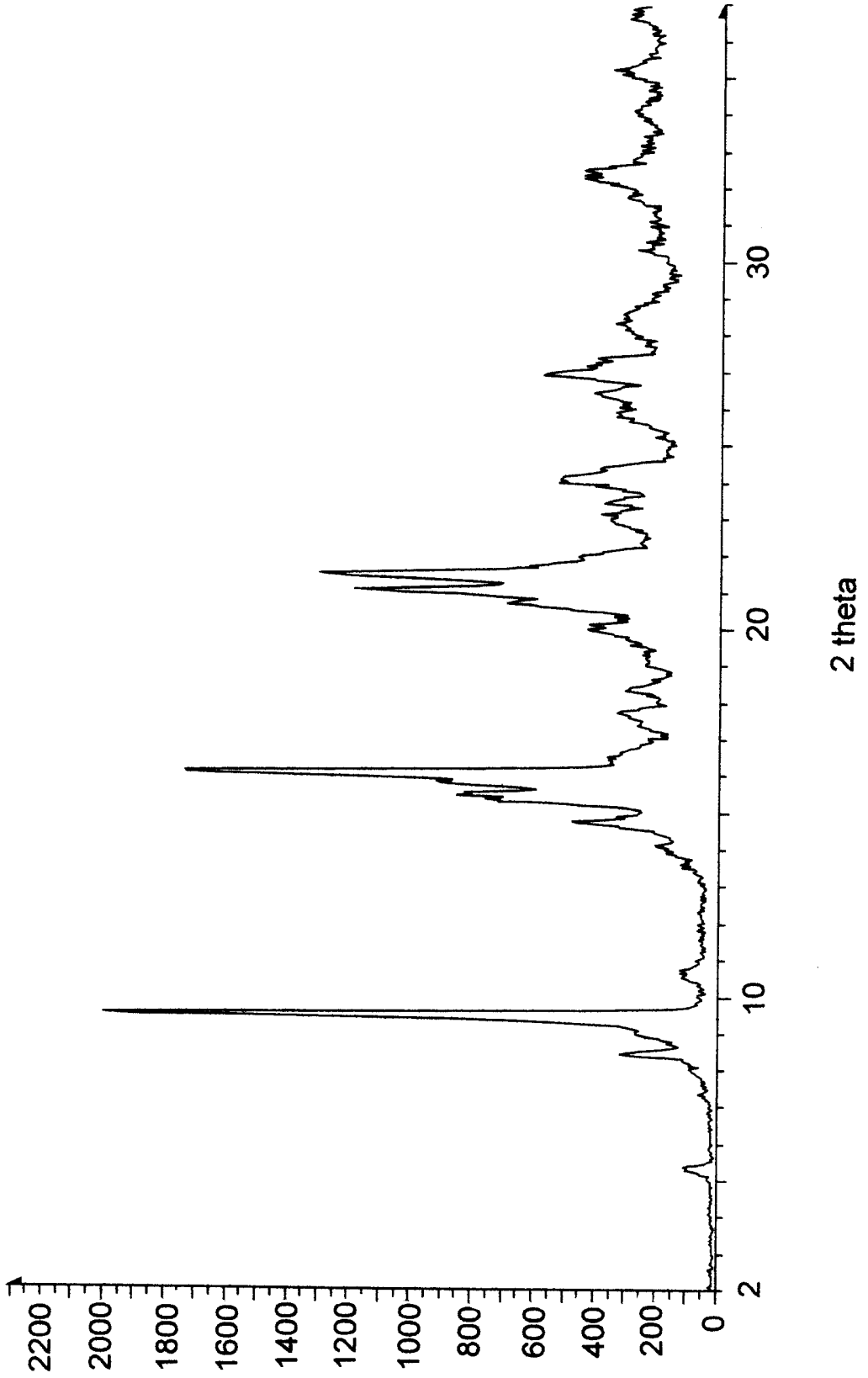
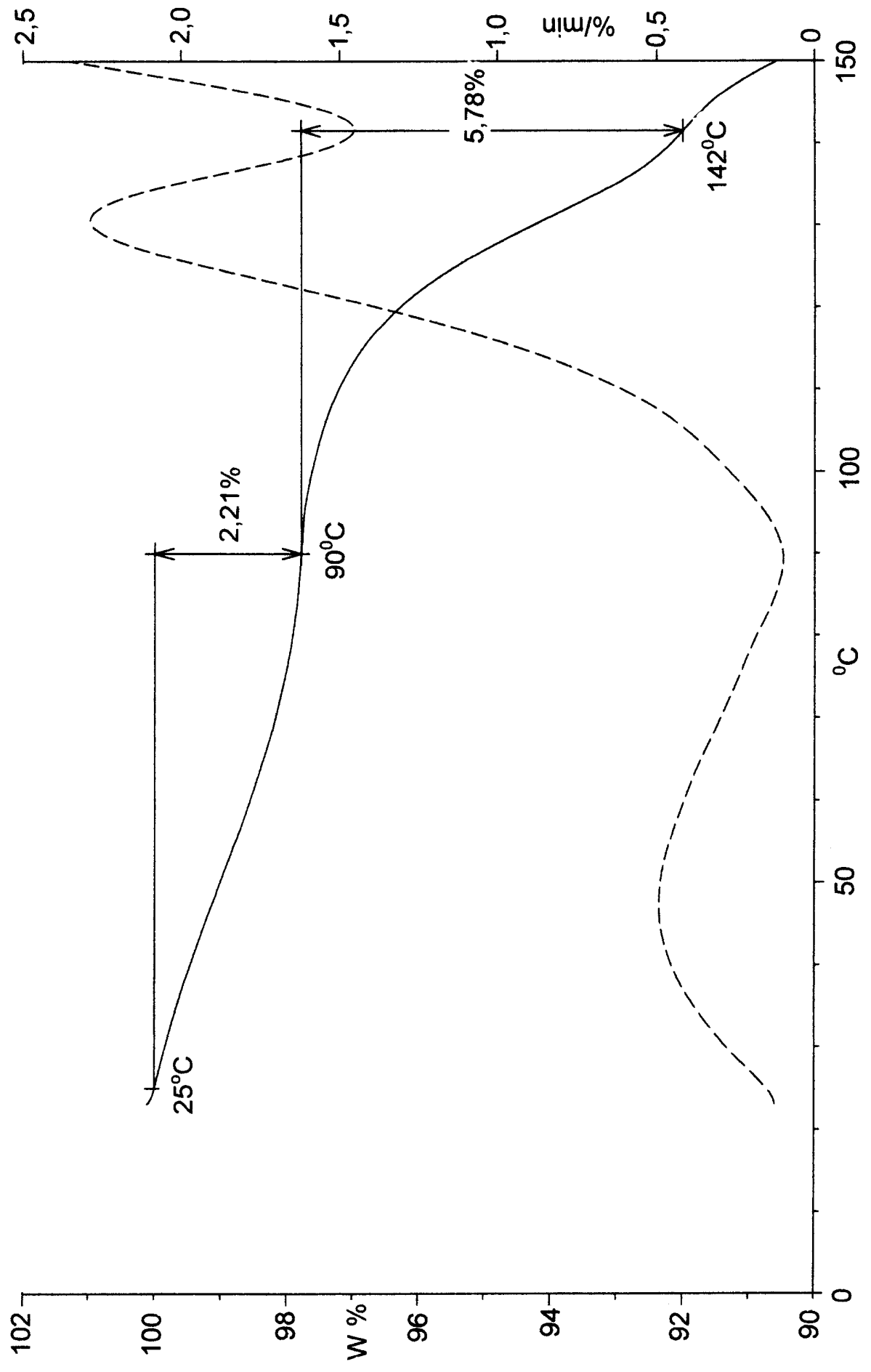


FIG. 2.



3/6
FIG. 3.



4/6
FIG. 4.

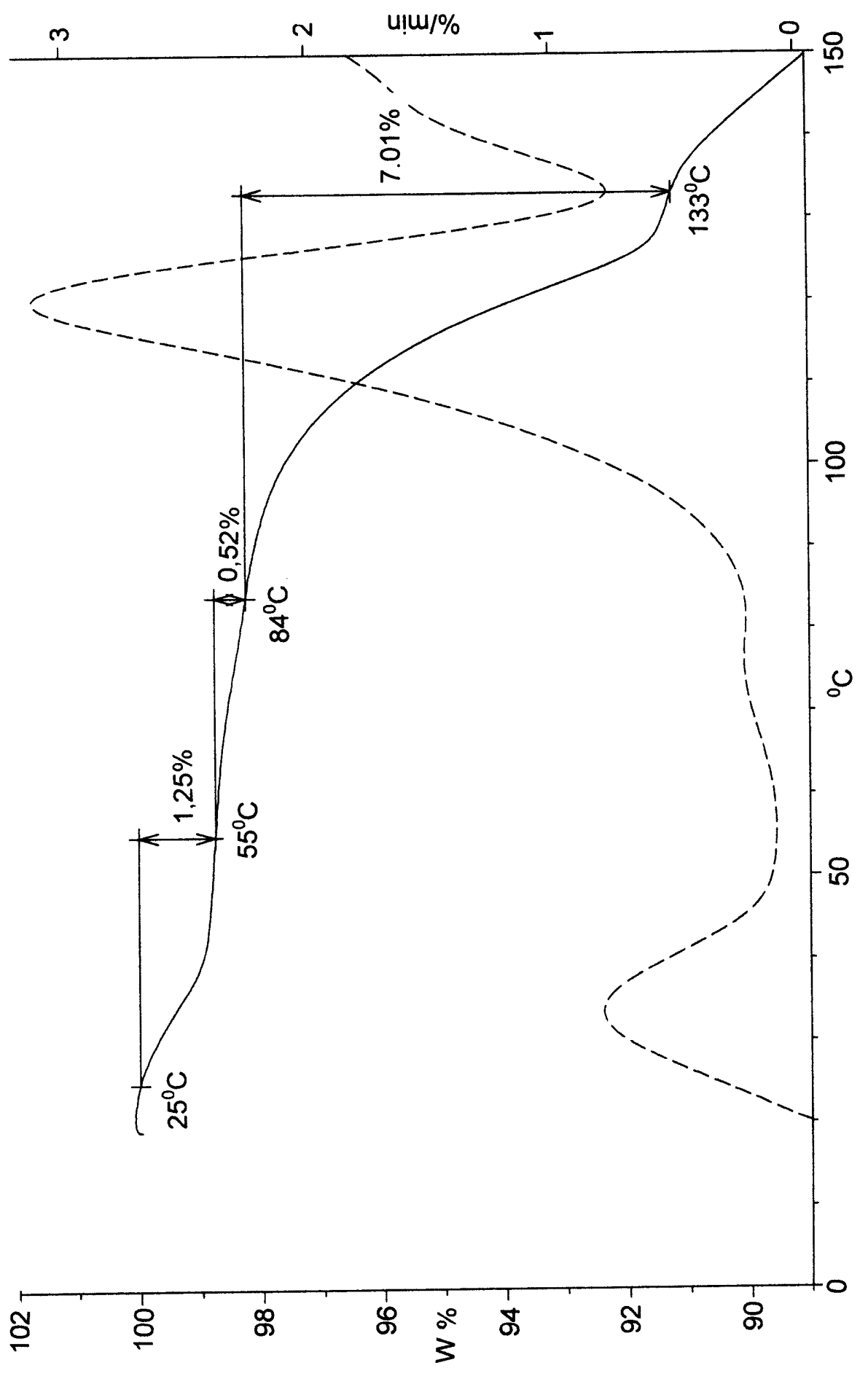


FIG. 5.

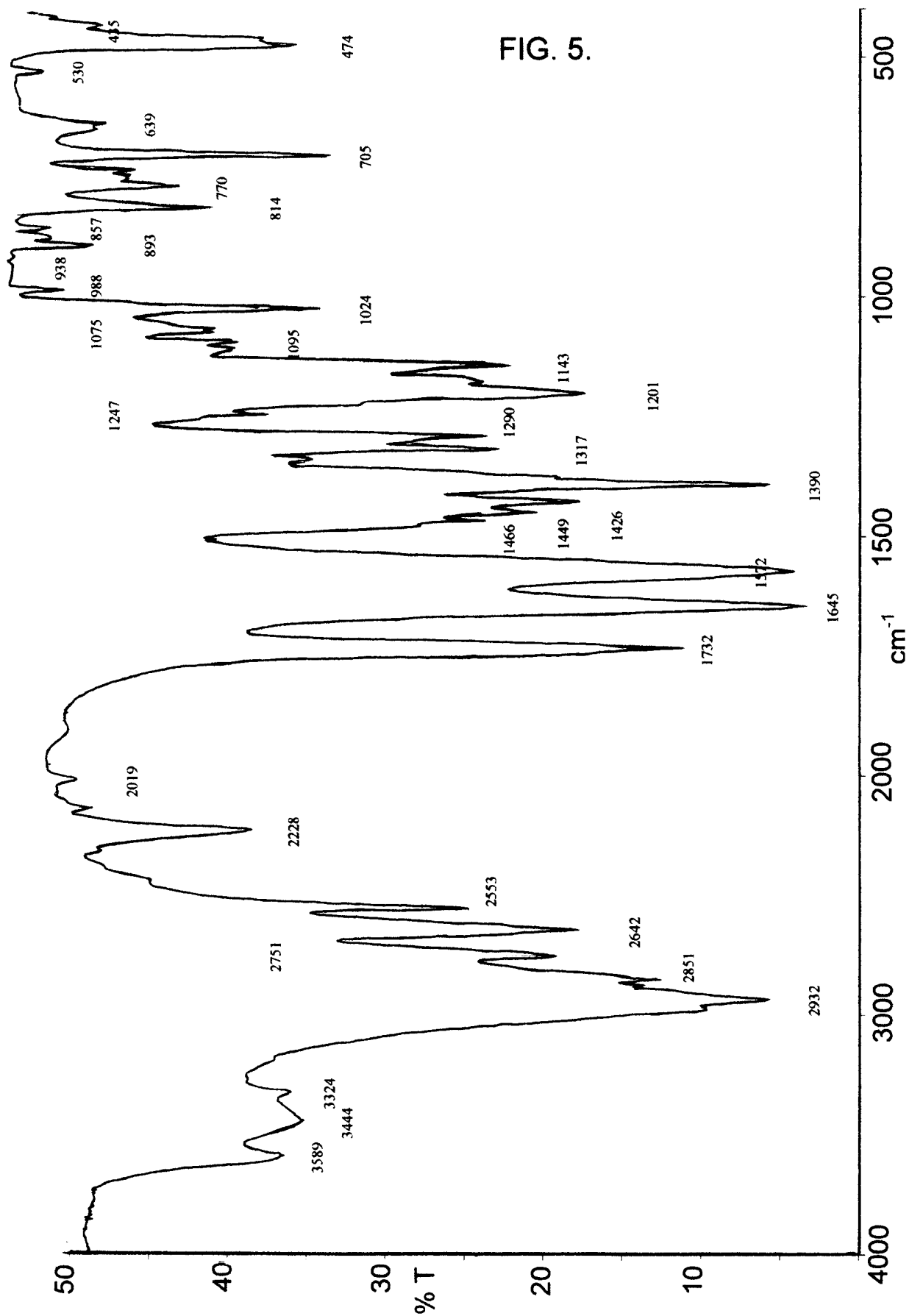


FIG. 6.

