



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **89905** (13) **C2**
(51) МПК (2009)
C07D 209/42 (2006.01)
A61K 31/403

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

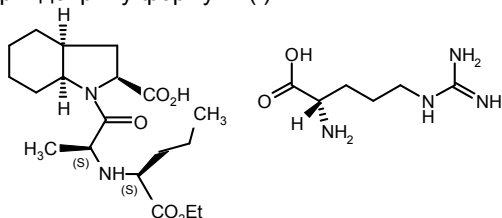
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) α - КРИСТАЛІЧНА ФОРМА АРГІНІНОВОЇ СОЛІ ПЕРИНДОПРИЛУ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА ЇЇ МІСТИТЬ

1

(21) a200811436
(22) 26.02.2007
(24) 10.03.2010
(86) PCT/FR2007/000335, 26.02.2007
(31) 06/01748
(32) 28.02.2006
(33) FR
(46) 10.03.2010, Бюл.№ 5, 2010 р.
(72) КОКЕРЕЛЬ ЖИРАР, FR, ЛЕФЕБВР ЛЬОІК, FR,
СУВЬЄ ЖАН-КЛОД, FR, ОТУАР ПАСКАЛЬ, FR
(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, FR
(56) WO 03/087050 A, 23.10.2003
WO 01/87835 A, 22.11.2001
WO 01/87836 A, 22.11.2001
WO 01/83439 A, 08.11.2001
EP 0049658 A, 14.04.1982
(57) 1. α -кристалічна форма L-аргінінової солі периндоприлу формули (I):



(I)

яка характеризується наступними піками порошкової рентгеноструктурної дифрактометрії, виміряними з використанням дифрактометра з мідним антикатодом і вираженими в показниках бреггівського кута 2 тета ($^{\circ}$): 4,5, 7,9 і 13,5.

2. α -кристалічна форма сполуки формули (I) за п.1, яка характеризується наступними піками порошкової рентгеноструктурної дифрактометрії, виміряними з використанням дифрактометра з мідним антикатодом і вираженими в показниках бреггівського кута 2 тета ($^{\circ}$): 4,5, 7,9, 13,5, 17,5 і 20,6.

3. α -кристалічна форма сполуки формули (I) за п.1, яка характеризується наступною діаграмою порошкової рентгеноструктурної дифрактометрії, виміряною з використанням дифрактометра (мідний антикатод) і вираженою в показниках міжплощинної відстані d, бреггівського кута 2 тета, інтен-

2

сивності і відносної інтенсивності (вираженої як відсоток найбільш інтенсивної лінії):

Кут 2 тета ($^{\circ}$)	Міжплощинна відстань d (Å)	Інтенсивність	Відносна інтенсивність (%)
4,52	19,53	2211	88,7
7,94	11,12	2080	83,5
12,152	7,277	682	27,4
13,480	6,563	2492	100,0
14,029	6,308	422	16,9
14,948	5,922	552	22,1
15,873	5,579	493	19,8
17,531	5,055	1600	64,2
18,787	4,719	363	14,5
19,579	4,530	1078	43,3
20,635	4,301	1794	72,0
22,616	3,928	798	32,0
23,367	3,804	473	19,0
23,807	3,735	362	14,5
24,434	3,640	409	16,4
27,148	3,282	450	18,1
28,214	3,160	417	16,7

4. Спосіб одержання α -кристалічної форми сполуки формули (I), вказаної у будь-якому з пп.1-3, в якому периндоприл розчиняють у воді з L-аргініном і потім додають неполярний розчинник і полярний розчинник і одержані кристали відфільтровують, промивають і потім висушують.

5. Спосіб за п.4, в якому неполярний розчинник вибирають з метилциклогексану, циклогексану і толуолу.

6. Спосіб за будь-яким з пп.4 або 5, в якому полярний розчинник вибирають з диметилсульфоксиду, N,N-диметилформаміду, N,N-диметилацетаміду і N-метил-2-піролідину.

7. Спосіб за п.4, в якому неполярний розчинник являє собою метилциклогексан і полярний розчинник являє собою диметилсульфоксид.

8. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт сполуку, вказану будь-якому з пп.1-3, у поєднанні з одним або більшою кількістю фа-

(13) **C2**(11) **89905**(19) **UA**

рмацевтично прийнятних, інертних, нетоксичних носіїв.

9. Фармацевтична композиція за п.8, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить діуретик.

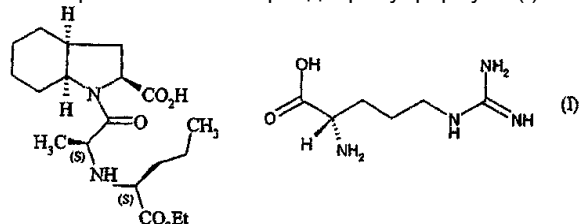
10. Фармацевтична композиція за п.9, яка **відрізняється** тим, що діуретик являє собою індапамід.

11. Застосування сполуки, вказаної у будь-якому з пп.1-3, у виробництві лікарських засобів для засто-

сування як інгібіторів ферменту, що перетворює ангіотензин I.

12. Застосування сполуки, вказаної у будь-якому з пп.1-3, у виробництві лікарських засобів для застосування при лікуванні серцево-судинних захворювань.

Даний винахід стосується α кристалічної форми L-аргінінової солі периндоприлу формули (I):



способу її одержання і фармацевтичних композицій, які її містять.

Периндоприл і його фармацевтично прийнятні солі, і особливо його аргінінова сіль, мають цінні фармакологічні властивості.

Їх основна властивість полягає в інгібуванні ферменту, що перетворює ангіотензин I (або кініназу II), яке запобігає, з одного боку, перетворенню декапептиду ангіотензину I на октапептид ангіотензин II (судинозвужувальний засіб) і, з іншого боку, розщепленню брадикініну (судинорозширювальний засіб) до неактивного пептиду.

Ці дві дії сприяють позитивному впливу периндоприлу при серцево-судинних захворюваннях, особливо при артеріальній гіпертензії і серцевій недостатності.

Периндоприл, його приготування і його терапевтичне застосування були охарактеризовані в європейському патентному описі EP 0 049 658.

Аргінінова сіль периндоприлу розкрита в європейському патентному описі EP 1 354 873.

Беручи до уваги фармацевтичну цінність цієї сполуки, найважливіше значення мало її одержання з відмінною стійкістю, переважно у значенні гігроскопічності, здатності порошку до обробки, здатності твердої речовини до фільтрування, здатності подрібнення і утримування розчинника.

Одержання цілком визначеної кристалічної форми дозволяє задовольнити ці вимоги.

Європейський патентний опис EP 1 354 873 розкриває аргінінову сіль периндоприлу. Однак, цей документ не конкретизує умови одержання цієї солі у цілком визначеній кристалічній формі.

Заявник в даний момент виявив, що аргінінова сіль периндоприлу може бути одержана у цілком визначеній кристалічній формі, що, в результаті, проявляє цінні властивості фільтрування, висушування і простоти виготовлення.

Більш конкретно, даний винахід стосується α кристалічної форми сполуки формули (I), яка характеризується наступними габітами порошкової рентгеноструктурної дифрактометрії, вимірними з використанням дифрактометра з мідним антика-

тодом і вираженими в показниках кута 2 тета ($^{\circ}$): 4,5, 7,9 і 13,5.

Переважно, даний винахід стосується α кристалічної форми сполуки формули (I), яка характеризується наступними піками порошкової рентгеноструктурної дифрактометрії, вимірними з використанням дифрактометра з мідним антикатодом і вираженими в показниках кута 2 тета ($^{\circ}$): 4,5, 7,9, 13,5, 17,5 і 20,6.

Більш конкретно, даний винахід стосується α кристалічної форми сполуки формули (I), яка характеризується наступною діаграмою порошкової рентгеноструктурної дифрактометрії, вимірною з використанням дифрактометра (мідний антикатод) і вираженою в показниках міжплощинної відстані d, брегівського кута 2 тета, інтенсивності і відносної інтенсивності (вираженої як відсоток найбільш інтенсивної лінії):

Кут 2 тета ($^{\circ}$)	Міжплощинна відстань d (Å)	Інтенсивність	Відносна інтенсивність (%)
4,52	19,53	2211	88,7
7,94	11,12	2080	83,5
12,152	7,277	682	27,4
13,480	6,563	2492	100,0
14,029	6,308	422	16,9
14,948	5,922	552	22,1
15,873	5,579	493	19,8
17,531	5,055	1600	64,2
18,787	4,719	363	14,5
19,579	4,530	1078	43,3
20,635	4,301	1794	72,0
22,616	3,928	798	32,0
23,367	3,804	473	19,0
23,807	3,735	362	14,5
24,434	3,640	409	16,4
27,148	3,282	450	18,1
28,214	3,160	417	16,7

Винахід стосується також способу одержання α кристалічної форми сполуки формули (I), в якому периндоприл розчиняють у воді з L-аргініном, і потім додають неполярний розчинник і полярний розчинник і одержані кристали відфільтровують, промивають і потім висушують.

Серед неполярних розчинників можуть бути згадані, з метою прикладу, метилциклогексан, циклогексан і толуол.

Серед полярних розчинників можуть бути згадані, з метою прикладу, диметил сульфоксид, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і N-метил-2-піролідінон.

Одержані таким чином кристали знаходяться у компактній формі, що складається із багетів.

Відповідно до одного втілення винаходу периндоприл розчиняють у воді з L-аргініном і потім додають метилциклогексан і диметил сульфоксид і одержані кристали відфільтровують, промивають і потім висушують.

Даний винахід стосується також фармацевтичних композицій, що включають як активний інгредієнт α кристалічну форму сполуки формули (I) разом з одним або більшою кількістю придатних, інертних, нетоксичних наповнювачів. Серед фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу можуть бути згадані, головним чином, ті, які є придатними для орального, парентерального (внутрішньовенного або підшкірного) або назального введення, таблетки або драже, під'язичні таблетки, желатинові капсули, пастилки, супозиторії, креми, мазі, гелі для нанесення на шкіру, ін'єкційні препарати, суспензії для прийому всередину і т.д.

Придатне дозування може бути різним відповідно до характеру і тяжкості захворювання, способу введення і віку та ваги пацієнта. Воно знаходиться в діапазоні від 1 до 500 мг на добу за один або більше прийомів.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть також включати діуретик, такий як індапамід.

Наступні приклади ілюструють даний винахід.

Спектр порошкової рентгеноструктурної дифрактометрії був виміряний за наступних експериментальних умов:

дифрактометр Siemens D5005, скінтіляційний детектор,

мідний антикатод, напруга 40кВ, сила струму 30мА;

розміщення θ - θ , фіксований зразок;

температура: температура навколишнього середовища;

діапазон вимірювань: від 3° до 30°,

приріст між кожним вимірюванням 0,04°,

час вимірювання на етап: 4 секунди,

фіксовані щілини: 1,6мм,

фільтр K β (Ni),

відсутній внутрішній стандарт,

процедура обнуління з використанням щілин Siemens,

експериментальні дані обробляють із використанням програмного забезпечення EVA (версія 9.0).

Приклад 1: α кристалічна форма аргінінової солі периндоприлу

1,5кг води, 328г периндоприлу і 155г L-аргініну вміщують в реактор при температурі навколишнього середовища і з помішуванням. Коли одержують прозорий розчин, додають 630г метилциклогексану, і потім повільно додають 4,7кг диметил сульфоксиду. Суміш потім перемішують доти, доки температура гетерогенної суміші не стабілізується близько 20,0°C, після чого суміш фільтрують і одержану тверду речовину промивають і висушують.

Одержані таким чином кристали знаходяться у компактній формі, що складається із багетів.

Водний вміст одержаного продукту складає близько 3,2%, що відповідає моногідрату.

Діаграма порошкової рентгеноструктурної дифрактометрії:

Профіль порошкової рентгеноструктурної дифрактометрії (кути дифракції) α форми аргінінової солі периндоприлу поданий за допомогою значимих ліній, зіставлених у наступній таблиці разом з інтенсивністю та відносною інтенсивністю (вираженою як відсоток найбільш інтенсивної лінії).

Кут 2 тета (°)	Міжплощинна відстань d (Å)	Інтенсивність	Відносна інтенсивність (%)
4,52	19,53	2211	88,7
7,94	11,12	2080	83,5
12,152	7,277	682	27,4
13,480	6,563	2492	100,0
14,029	6,308	422	16,9
14,948	5,922	552	22,1
15,873	5,579	493	19,8
17,531	5,055	1600	64,2
18,787	4,719	363	14,5
19,579	4,530	1078	43,3
20,635	4,301	1794	72,0
22,616	3,928	798	32,0
23,367	3,804	473	19,0
24,434	3,640	409	16,4
27,148	3,282	450	18,1
28,214	3,160	417	16,7

Приклад 2: Фармацевтична композиція

Склад препарату для 1000 таблеток, кожна з яких містить 4мг активного інгредієнта:

сполука за прикладом 1	4г
гідроксипропілцелюлоза	2г
пшеничний крохмаль	10г
лактоза	100г
магнію стеарат	3г
тальк	3г.