



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 433**

51 Int. Cl.:
C07D 211/90 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04808440 .4**
96 Fecha de presentación : **15.12.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1694645**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.08.2006**

54 Título: **Gentisato de amlodipino y un método para su preparación.**

30 Prioridad: **16.12.2003 KR 10-2003-0092001**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.04.2011

73 Titular/es: **SK CHEMICALS, Co., Ltd.**
600 Jeongja 1-dong
Jangan-ku, Suwon-si, Gyeonggi-do 440-300, KR

72 Inventor/es: **Kim, Jae-Sun;**
Choi, Jin Young;
Ryu, Je Ho;
Lee, Nam Kyu;
Jang, Jeong-Soo;
Jang, Woo Jae;
Um, Key An y
Kum, Do, Seung

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

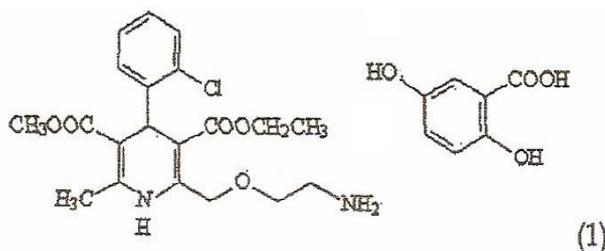
ES 2 357 433 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a una sal de adición de ácido, genticato de amlodipino, y a un método para su preparación. Más particularmente, la presente invención se refiere a una sal de adición de ácido cristalina, genticato de amlodipino, de la siguiente fórmula 1 que es útil para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. El genticato de amlodipino se prepara haciendo reaccionar amlodipino y ácido gentico, que tiene las ventajas de baja toxicidad, excelente estabilidad, mejor eficacias farmacéuticas y concentración durante largo tiempo en la sangre.

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

10 El amlodipino es dicarboxilato de 3-etil-5-metil-2-(2-aminoetoxi-metil)-4-(2-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidro-3,5-piridina y se ha utilizado en el tratamiento de cardiopatía isquémica e hipertensión como bloqueante del canal de calcio. Además, se sabe que el amlodipino es un agente eficaz y útil debido a su actividad prolongada.

15 El amlodipino se describió por primera vez como un compuesto nuevo de 1,4-dihidropiridinas en la Publicación de Patente EP N.º 89.167. Esta patente enseña que pueden producirse sales farmacéuticamente aceptables de amlodipino a partir de ácidos no tóxicos con aniones farmacéuticamente aceptables, tales como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato y más preferiblemente maleato.

La forma libre de amlodipino también es farmacéuticamente útil, pero se ha administrado en forma de sal de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable debido a su baja estabilidad.

20 La Patente Coreana N.º 90.479 describe cuatro propiedades fisicoquímicas, que se requieren para formar sales farmacéuticamente aceptables: (1) excelente solubilidad acuosa; (2) excelente estabilidad; (3) carencia de higroscopicidad; y (4) capacidad de transformación en comprimidos. Sin embargo es muy difícil cumplir los cuatro requisitos fisicoquímicos anteriores e incluso se ha indicado que la sal maleato, que actualmente es la forma farmacéutica más preferida, se descompone en la solución en varias semanas.

25 La Patente Coreana N.º 91.020 describe que el besilato de amlodipino es superior a las sales convencionales de amlodipino y tiene excelente capacidad de transformación en una formulación farmacéutica. Sin embargo, su utilización se ha descartado por seguridad puesto que en el proceso de producción del besilato de amlodipino se utiliza ácido bencenosulfónico, que es corrosivo y tóxico.

30 La Solicitud de Patente KR 2004100696 A, que fue publicada después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, describe genticato de amlodipino, un método para prepararlo y utilizarlo en el tratamiento de cardiopatías, hipertensión y trastornos estomacales.

La Solicitud de Patente EP-A2-0244944 describe diversas sales farmacéuticas de amlodipino que incluyen mesilato, besilato, tosilato, succinato, salicilato, maleato y acetato.

La Solicitud de Patente WO/02079158 A1 describe una sal canforsulfónica de amlodipino.

La Solicitud de Patente WO/03089414 A1 describe una sal de ácido nicotínico de amlodipino.

35 SUMARIO DE LA INVENCION

40 Los autores de la presente invención han realizado intensas y exhaustivas investigaciones para resolver los problemas anteriores y finalmente han conseguido preparar una nueva sal de adición de ácido cristalina, genticato de amlodipino, haciendo reaccionar amlodipino con ácido gentico, un ácido orgánico relativamente menos tóxico que el ácido bencenosulfónico. El genticato de amlodipino tiene baja toxicidad, superior estabilidad en diversas condiciones, tales como cambios de temperatura y presencia de agua y luz así como superiores efectos farmacéuticos con una actividad prolongada, satisfaciendo con ello todos los requisitos como sal farmacéuticamente aceptable.

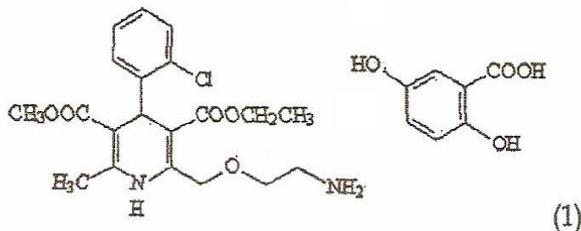
Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar una sal de ácido farmacéuticamente aceptable del amlodipino con excelentes propiedades fisicoquímicas y baja toxicidad.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar la sal de adición de ácido, gentisato de amlodipino, que satisfaga todos los requisitos fisicoquímicos como sal farmacéuticamente aceptable.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contiene una sal de adición de ácido, gentisato de amlodipino, como ingrediente terapéuticamente activo eficaz en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES

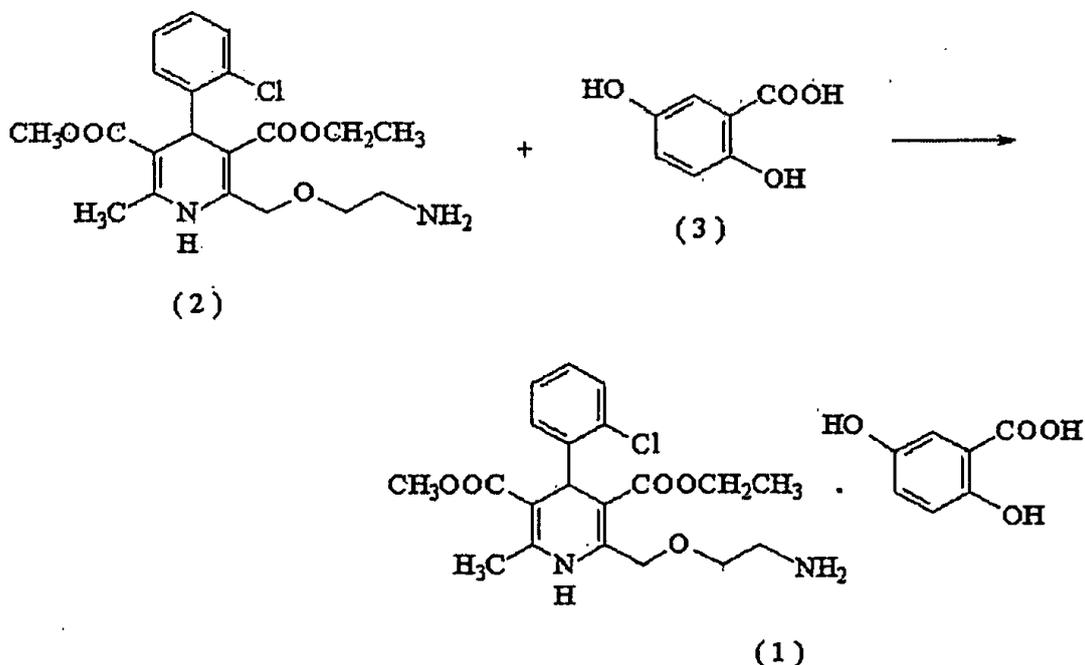
La presente invención se refiere a la sal de adición de ácido, gentisato de amlodipino, de la siguiente fórmula (1) útil para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares que tiene las ventajas de baja toxicidad, excelente estabilidad, mejores eficacias farmacéuticas y concentración durante largo tiempo en la sangre.



La sal de adición de ácido, gentisato de amlodipino, de la siguiente fórmula (1) de la presente invención incluye todos los isómeros de amlodipino y sus mezclas.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar una sal, gentisato de amlodipino, de la fórmula 1 siguiente. La sal, gentisato de amlodipino, se prepara haciendo reaccionar amlodipino de la fórmula 2 siguiente con ácido gentísico de la fórmula 3 siguiente como se muestra en el siguiente esquema de reacción 1.

[Esquema 1]



El esquema de reacción 1 anterior para preparar una sal de adición de ácido de amlodipino comprende las siguientes etapas:

- (1) disolver o poner en suspensión amlodipino;
- (2) disolver ácido gentísico y añadirlo a la solución de amlodipino anterior para preparar una mezcla; y
- (3) agitar la mezcla de reacción anterior y a continuación filtrar, lavar y secar los sólidos resultantes para obtener la sal de adición de ácido cristalina, gentisato de amlodipino.

Como se ha indicado antes, la sal de adición de ácido cristalina, gentisato de amlodipino, de la presente invención se prepara añadiendo ácido gentísico a la solución que contiene el amlodipino de la fórmula 2 anterior. Los detalles específicos se muestran a continuación.

5 En la etapa 1, la concentración de amlodipino en la solución de reacción es importante para acelerar eficazmente la cristalización y se prefiere que esté en el intervalo de aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 6% en peso. Puede usarse cada isómero de R-amlodipino o S-amlodipino o una mezcla de estos isómeros, más preferiblemente S-amlodipino para una actividad farmacéutica eficaz.

10 En la etapa 2, se prefiere utilizar una cantidad apropiada de ácido gentísico en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 equivalentes de amlodipino. En las etapas 1 y 2, puede utilizarse como disolvente de reacción agua o cualquier disolvente orgánico convencional. Más preferiblemente, el disolvente de reacción puede ser uno o una mezcla seleccionada del grupo que consiste en agua, metanol, etanol, isopropanol y acetonitrilo.

En la etapa 3, la reacción para formar una sal de adición de ácido cristalina, gentisato de amlodipino, se realiza a una temperatura que va desde aproximadamente -10 a aproximadamente 60°C.

15 Se sabe que el gentisato de amlodipino tiene una toxicidad relativamente baja en comparación con el besilato de amlodipino y cumple todas las propiedades fisicoquímicas requeridas para una sal farmacéuticamente aceptable (Ejemplos experimentales 1 y 2). Por tanto, la presente invención incluye una composición farmacéutica que contiene un isómero o una mezcla de isómeros de gentisato de amlodipino de la fórmula 1 anterior como ingrediente activo para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

20 La composición farmacéutica de la presente invención puede ser formulada en formas de dosificación orales o parenterales o en formas de dosificación generales farmacéuticamente aceptables. En la formulación en formas de dosificación orales o parenterales, pueden combinarse una carga farmacéuticamente aceptable, un diluyente, un agente aglutinante, un agente humectante, un agente desintegrante, un tensioactivo o un excipiente. Ejemplos de formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen comprimidos, granulados, polvos, cápsulas y similares. Dichas formas de dosificación sólidas pueden contener al menos un excipiente, tal como almidón, sacarosa, lactosa y gelatina. Adicionalmente, puede incluirse un agente lubricante, tal como estearato de magnesio y talco.

25 Ejemplos de preparación líquida para administración oral incluyen suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes y similares, y dichas formas líquidas pueden contener un diluyente, tal como agua y parafina acuosa, y un excipiente, tal como un agente humectante, un agente edulcorante, un agente aromatizante, un agente conservante y similares. Ejemplos de la formulación para administración parenteral incluyen solución acuosa estéril, solución no acuosa, suspensiones, emulsiones, preparación liofilizada y supositorios. Para solución no acuosa y suspensiones pueden usarse un éster inyectable, tal como oleato de etilo, y aceite vegetal, tal como propilenglicol, polietilenglicol y aceite de oliva. La preparación para supositorios puede prepararse utilizando una base, tal como witepsol, macrogol, Tween 61, aceite de cacao, aceite laurino, glicerol-gelatina y similares.

30 La cantidad de composición farmacéutica administrada realmente se determinará teniendo en cuenta las circunstancias pertinentes, que incluyen la edad, peso y sexo del paciente, la vía de administración seleccionada, el estado que va a ser tratado, la gravedad de los síntomas del paciente y similares. De acuerdo con el médico o farmacéutico, un compuesto puede administrarse en una sola dosis diaria o en múltiples dosis al día. Dosis adecuadas del gentisato de amlodipino son 1,0-10,0 mg al día basados en la base de amlodipino.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

40 La Fig. 1 muestra el efecto anti-hipertensor de la sal besilato de (±)-amlodipino o gentisato de (-)-amlodipino.

Ejemplo

Se puede llegar a una mejor comprensión de la presente invención por medio de los siguientes ejemplos que se dan para ilustrar la presente invención pero no para limitarla.

Ejemplo 1: Preparación de la sal gentisato de (R,S)-(±)-amlodipino

45 Se disolvieron 5 g (12,2 mmol) de gentisato de (R,S)-(±)-amlodipino en 30 mL de etanol y la mezcla se enfrió hasta 5°C. A continuación, se disolvieron 1,88 g (12,2 mmol) de ácido gentísico en 20 ml de etanol y se añadieron lentamente a la solución de amlodipino anterior. La solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. Después de lavar con 20 mL de agua fría, el sólido que se produjo se separó por filtración y se secó a vacío a 50°C obteniéndose 6,62 g del compuesto cristalino amarillo brillante deseado (rendimiento 96,2%).

50 p.f. 156-159 °C; ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7,35-7,12 (m, 5H, ArH), 6,61 (d.d.,1H), 6,47(d, 1H), 5,31(s, 1H), 4,74-4,55 (d.d., 2H), 3,99-3,94 (m, 2H), 3,68 (t ancho, 2H), 3,50 (s,3H), 3,09 (t ancho, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,10 (t, 3H).

Ejemplo 2: Preparación de la sal gentsato de (S)-(-)-amlodipino

Se pusieron en suspensión 5 g (12,2 mmol) de gentsato de (S)-(-)-amlodipino en 7,5 mL de etanol y se agitaron. A continuación se disolvieron 1,9 g (12,3 mmol) de ácido gentsico en 50 mL de agua y se añadieron lentamente a la solución de amlodipino anterior. La solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. Después de lavar con 20 mL de agua fría, el sólido obtenido se separó por filtración y se secó a vacío a 5°C obteniéndose 6,61 g del compuesto cristalino amarillo brillante deseado (rendimiento 96%)

p.f. 162-165 °C; ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,35-7,11 (m, 5H, ArH), 6,62 (d.d., 1H), 6,48 (d, 1H), 5,30 (5, 1H), 4,74-4,55 (d.d., 2H), 3,99~3,95 (m, 2H), 3,68 (t ancho, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,10 (t ancho, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,10 (t, 3H); valores empíricos del análisis elemental para C₆H₃₁N₂O₉Cl: C 57,40%, H 5,60%, N 4,80%. Valor calculado: C 57,60%, H 5,55%, N 4,98%; HPLC quiral: 99,9 % e.e.

Ejemplo 3: Formulación de comprimidos que contienen la sal gentsato de amlodipino

Se mezclaron 315 g de hidrogenofosfato de calcio anhidro y 525 g de celulosa microcristalina (90 µm) y a continuación se transfirió la mezcla a un cilindro giratorio. A continuación se mezclaron 70 g de sal gentsato de amlodipino y 187,5 g de celulosa microcristalina (50 µm) y luego se hizo pasar la mezcla por un tamiz al cilindro anterior. Se lavó el tamiz anterior con 525 g de microcelulosa (90 µm). Después de añadir 315 g de hidrogenofosfato de calcio anhidro a la mezcla anterior, todo se mezcló durante 10 minutos y a continuación se le añadieron 40 g de glicolato de almidón y sodio y se volvió a mezclar de nuevo durante 6 minutos. Finalmente, se añadieron 20 g de estearato de magnesio y el producto resultante se mezcló durante 3 minutos y se comprimó la mezcla en polvo por un método convencional formando un comprimido.

Ejemplo 4: Formulación de cápsulas que contienen la sal gentsato de amlodipino

Se mezclaron previamente 525 g de celulosa microcristalina (90 µm) y almidón de maíz seco. Con una parte de esta mezcla previa se mezclaron 70 g de la sal gentsato de amlodipino y a continuación se pasó por un tamiz. Por último, para la preparación de las cápsulas la mezcla resultante se introdujo en cápsulas del tamaño apropiado.

Ejemplo 5: Formulación de preparaciones inyectables que contienen la sal gentsato de amlodipino

Se disolvió cloruro de sodio en agua estéril para inyección y se mezcló con propilenglicol. A continuación se añadió a la mezcla la sal gentsato de amlodipino hasta su disolución y luego agua estéril para ajustar la concentración de la solución a un valor deseado. Finalmente, la solución se filtró por un filtro estéril y para obtener la preparación inyectable se introdujo en ampollas estériles.

Ejemplo experimental 1: Ensayo de toxicidad oral

En la siguiente Tabla 1 se comparan las toxicidades orales del ácido bencenosulfónico, que forma la sal de adición de ácido cristalina, besilato de amlodipino, y ácido gentsico, que forma la sal de adición de ácido cristalina, gentsato de amlodipino. Los datos del ácido bencenosulfónico se extrajeron del *Registry of Toxic Effects of Chemical Substances* (RTECS).

Tabla 1

Ácido	Administración	Animal de ensayo	Dosificación	Referencia
Ácido bencenosulfónico	oral	rata	DL ₅₀ 890 µL/kg	AIHAAP 23, 95, 1962
	oral	ave salvaje	DL ₅₀ 75 mg/kg	TXAPA9, 21, 315, 1972
Ácido gentsico	oral	ratón	DL ₅₀ 4.500 mg/kg	BJPCAL 8, 30, 1953
	abdominal	rata	DL ₅₀ 3.000 mg/kg	BCFAAI 112, 53, 1973

DL₅₀: Dosis letal para el 50% de los animales.

Como se muestra en la Tabla 1, se observa que el ácido bencenosulfónico por sí mismo, que se ha utilizado generalmente para preparar sal de adición de ácido cristalina de amlodipino, muestra una toxicidad algo mayor, mientras que el ácido gentsico utilizado para preparar sal de adición de ácido cristalina de amlodipino en la presente invención muestra toxicidades relativamente menores en comparación con la del ácido bencenosulfónico.

Ejemplo experimental 2: Ensayo de estabilidad

Este experimento se diseñó para confirmar la estabilidad de la sal de amlodipino. Es esencial que un fármaco tenga suficiente estabilidad para poder ser formulada con una forma de preparación específica. En particular, en el caso de un fármaco que se va a formular como comprimidos o cápsulas es especialmente importante que tenga una estabilidad atmosférica mientras que en el caso de un fármaco que se va a formular como una preparación inyectable es más importante la estabilidad acuosa.

La Tabla 2 siguiente muestra los resultados del análisis por HPLC y representa los contenidos de ingredientes activos con referencia a sus valores iniciales después de la conservación del besilato de (\pm)-amlodipino y gentsato de S(-)-amlodipino, respectivamente, a 40°C con una humedad del 75% durante un periodo de 2, 4 y 8 semanas. La Tabla 3 siguiente muestra los resultados de los mismos a diferentes condiciones de 60°C con una humedad del 75%.

Tabla 2

Contenido de ingredientes activos a 40°C con una humedad del 75% (%)				
sal de amlodipino	inicial	2 semanas	4 semanas	8 semanas
besilato de (\pm)-amlodipino	100	99,9	99,8	99,2
besilato de S(-)-amlodipino	100	101,1	101,7	101,6
gentsato de S(-)-amlodipino	100	102,9	103,5	102,3

Tabla 3

Contenido de ingredientes activos a 60°C con una humedad del 75% (%)				
sal de amlodipino	inicial	2 semanas	4 semanas	8 semanas
besilato de (\pm)-amlodipino	100	98,7	97,4	98,1
besilato de S(-)-amlodipino	100	100,1	98,5	96,3
gentsato de S(-)-amlodipino	100	100,1	103,0	99,9

La Tabla 4 representa el resultado de la estabilidad a la luz de las sales gentsato de amlodipino de la presente invención en comparación con la del besilato de amlodipino y la cantidad total de luz UV fue 200 W.h/m².

Tabla 4

sal de amlodipino	Contenido de ingredientes activos (%)	
	inicial	UV
besilato de (\pm)-amlodipino	100	88,3
besilato de S(-)-amlodipino	100	90,1
gentsato de S(-)-amlodipino	100	100,7

Como se muestra en las tablas 2-4, la sal gentsato de amlodipino tiene una estabilidad a la luz superior bajo UV o luz visible que las sales besilato de amlodipino convencionales.

Ejemplo experimental 3: Ensayo de concentración de ingredientes activos en sangre después de la administración oral

A ratas Sprague Dowry de 250-270 g de peso se les administró por vía oral 10 mg/kg (base libre) de gentsato de S(-)-amlodipino y besilato de (\pm)-amlodipino y se les extrajeron muestras de sangre, utilizando una pipeta tratada con heparina, 0,5, 1, 2, 4, 6 y 8 horas después de la administración. Las muestras de sangre se centrifugaron durante 2 minutos a 14.000 rpm para obtener el plasma sanguíneo. Se mezclaron 80 μ L del plasma sanguíneo con 240 μ L de metanol, se agitó con vórtice durante 10 segundos y se centrifugó de nuevo durante 2 minutos a 14.000 rpm. El líquido

sobrenadante se conservó a -80°C hasta que se analizó y la fase móvil (acetonitrilo al 35%/KH₂PO₄ 20 mM) se hizo fluir a la columna C-18 Capcell-pak de fase inversa, conectada a la precolumna C-18, al caudal de 1,0 mL/min.

La Tabla 5 siguiente muestra la concentración del material activo (amlodipino) recogido de la sangre con relación al tiempo.

5

Tabla 5

Tiempo después de la administración (h)	Concentración en sangre del ingrediente activo después de la administración (g/mL)	
	gentisato de S(-)-amlodipino	besilato de (±)-amlodipino
0,5	0,083±0,01	0,089±0,04
1	0,165±0,02	0,149±0,04
2	0,205±0,02	0,198±0,04
4	0,245±0,02	0,215±0,05
6	0,259±0,01	0,192±0,02
8	0,220±0,01	0,166±0,01
Cada uno de los valores anteriores indica la desviación típica media (n=5)		

Como se observa en la Tabla 5, el gentisato de S(-)-amlodipino muestra la mayor concentración en sangre después de su administración en ratas durante el periodo fisiológicamente útil de 4-6 horas desde su administración, y el valor era superior al del besilato de (±)-amlodipino en aproximadamente 120%.

10

Ejemplo experimental 4: Comparación de las eficacias farmacéuticas entre el gentisato de S(-)-amlodipino y el besilato de (±)-amlodipino ópticamente activos

15

Este experimento se diseñó para comparar las actividades anti-hipertensoras entre las sales gentisato de S(-)-amlodipino y besilato de (±)-amlodipino. Se adquirieron ratas con hipertensión congénita (SHR, machos, de 13-14 semanas) a Charles River Co. (Japón). Las ratas se dejaron que se estabilizaran en una cámara de cría limpia para animales de ensayo, que se mantuvo a una temperatura constante de $22,5\pm 1^{\circ}\text{C}$ y una humedad de $55\pm 5\%$ con un control de iluminación automática cada 12 horas y a partir de entonces comenzó el experimento. Se utilizaron ratas SHR con una tensión arterial sistólica de 170 mm de Hg o superior y cada grupo experimental estaba compuesto de 8 ratas. La tensión arterial se midió utilizando un dispositivo Multichannel 8000 (TSE Co., Alemania) de acuerdo con el método de la banda (o manguito) inflable en la cola. Para realizar las medidas fácilmente, las ratas se confinaron en un recipiente mantenido a 37°C durante 10 minutos y se les administró por vía oral 5 mg/kg de una sustancia de ensayo después de disolverla en agua destilada (1,0 mL/100 g de rata). Las medidas de la tensión arterial se realizaron 2, 4, 6, 8, 10 y 24 horas después de su administración, respectivamente. El resultado de las medidas se indica acompañado de su error típico de la media (abreviadamente S.E.M por la expresión inglesa *Standard Error of the Mean*). El análisis estadístico de las medidas se realizó utilizando el programa Sigma Stat (Jandel Co., EE. UU.) con relación a la prueba de la t para datos independientes y análisis unidireccional de la varianza (ANOVA) y la segunda evaluación se realizó por el ensayo de comparación múltiple de Dunnett. Los resultados de las actividades anti-hipertensoras de las sales gentisato de S(-)-amlodipino y besilato de (±)-amlodipino en las ratas con hipertensión congénita se muestran en la Fig. 1 y en las Tablas 6 y 7.

20

25

Tabla 6

Actividad anti-hipertensora de la sal besilato de (±)-amlodipino	
Administración (mg/kg)	Disminución de la tensión arterial (%)
2,5	20,8±7,3
5,0	28,6±7,5

30

Tabla 7

Actividad anti-hipertensora de la sal gentisato de S(-)-amlodipino	
Administración (mg/kg)	Disminución de la tensión arterial (%)
1,25	19,8±5,5
2,5	24,5±7,9

Ambos grupos de ratas a los que se había administrado por vía oral las sales besilato de (±)-amlodipino (Tabla 6) y gentisato de S(-)-amlodipino (Tabla 7) presentaban un efecto anti-hipertensor dependiente de la dosis y mostraban también tendencias a disminuir la tensión arterial muy similares en todos los grupos experimentales. Ambas sustancias

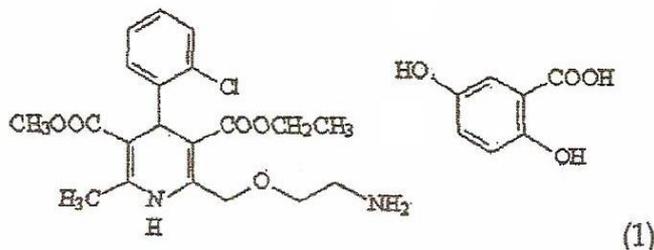
35

- de ensayo comenzaban a mostrar un nivel significativo de disminución de la tensión arterial 30 minutos después de la administración y el nivel de disminución llegaba al máximo 1 hora después de la administración. El efecto anti-hipertensor siguió siendo significativo hasta 6 horas después de su administración. En particular, la sal gentsato de S-(-)-amlodipino ópticamente activo mostró un nivel de efecto anti-hipertensor similar al de la sal besilato de (±)-amlodipino cuando se utilizó sólo a la mitad de la dosis. Es decir, el efecto anti-hipertensor máximo de la sal besilato de (±)-amlodipino era $20,8 \pm 7,3\%$ de la dosis de 2,5 mg/kg, mientras que el efecto anti-hipertensor máximo de la sal gentsato de S-(-)-amlodipino ópticamente activo era $19,8 \pm 5,5\%$ de la dosis de 1,25 mg/kg, que es sólo la mitad de la cantidad de la sal besilato de (±)-amlodipino. Además, a la dosis de 5 mg/kg, el efecto anti-hipertensor máximo de la sal gentsato de S-(-)-amlodipino ópticamente activo era $24,5 \pm 7,9\%$ a la dosis de 2,5 mg/kg.
- 5
- 10 Por consiguiente, se demostró que ambas sales, besilato de (±)-amlodipino y gentsato de S-(-)-amlodipino, presentan un efecto anti-hipertensor dependiente de la dosis. Además, a partir del resultado que indica que la sal gentsato de S-(-)-amlodipino ópticamente activo puede mostrar un nivel de efecto anti-hipertensor similar al producido por la mitad de la cantidad de la sal besilato de (±)-amlodipino, puede deducirse que el efecto anti-hipertensor de la sal gentsato de S-(-)-amlodipino ópticamente activo es el doble que el de la sal besilato de (±)-amlodipino.
- 15 Como se ha indicado antes, el gentsato de amlodipino de la presente invención es una sal de adición de ácido cristalina de amlodipino adecuada para preparaciones farmacéuticas que utiliza una sustancia menos tóxica, ácido gentísico, que las sales típicas como besilato de amlodipino que utiliza una sustancia altamente tóxica como es el ácido bencenosulfónico manteniendo en cambio todos los requisitos fisicoquímicos que son al menos equivalentes a los del besilato de amlodipino, siendo por tanto útil como composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.
- 20

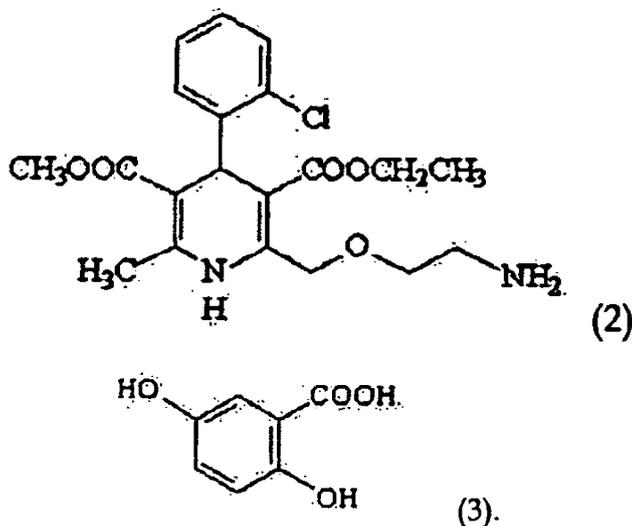
La invención ha sido descrita con detalle con referencia a sus realizaciones preferidas. Sin embargo, los expertos en la técnica apreciarán, basándose en la descripción, que pueden realizarse modificaciones y mejoras.

REIVINDICACIONES

1. Un gentisato de amlodipino en el que dicho gentisato de amlodipino es el isómero (S)-(-) del gentisato de amlodipino de la fórmula (1) siguiente



5 2. Un método para preparar el gentisato de amlodipino de la reivindicación 1 haciendo reaccionar amlodipino de la fórmula 2 siguiente con ácido gentísico de la fórmula 3 siguiente



10 3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la concentración del amlodipino en la solución de reacción está en el intervalo de 3 a 60% en peso.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el ácido gentísico se utiliza en el intervalo de cantidades de 0,1 a 5,0 equivalentes con referencia a la cantidad del amlodipino.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicha reacción se realiza en el intervalo de temperaturas de -10°C a 60°C.

15 6. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente en dicha reacción es uno o una mezcla de al menos un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, metanol, etanol, isopropanol y acetonitrilo.

7. Una composición farmacéutica, en la que el gentisato de amlodipino de la reivindicación 1 se usa como ingrediente activo.

20 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que dicha composición farmacéutica se formula en formas de dosificación oral o parenteral en combinación con una carga, un diluyente, un agente aglutinante, un agente humectante, un desintegrante, un tensioactivo, un excipiente o un agente lubricante farmacéuticamente aceptable.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 o reivindicación 8, en la que dicha composición farmacéutica se prepara en forma de comprimidos, cápsulas o preparaciones inyectables.

25 10. El gentisato de amlodipino de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 7 a 9 para uso como un medicamento en el tratamiento de la hipertensión u otras enfermedades cardiovasculares.

11.- El uso del gentisato de amlodipino de acuerdo con la reivindicación 1 o de la composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 a 9, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión u otras enfermedades cardiovasculares.

FIGURA 1

