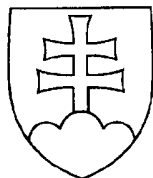


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1093-98**
(22) Dátum podania prihlášky: **8. 6. 1998**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **2. 12. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2003**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **1404/97**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **10. 6. 1997**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **CH**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 12. 1998**
Vestník ÚPV SR č.: **12/1998**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **31. 10. 2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP98/03427**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO98/56772**

(11) Číslo dokumentu:

283 685

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C07D 249/04

A61K 31/41

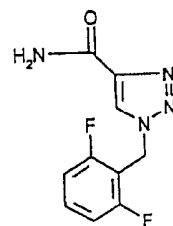
(73) Majiteľ: **NOVARTIS AG, Basel, CH;**

(72) Pôvodca: **Portmann Robert, Pratteln, CH;**
Hofmeier Urs Christoph, Pantaleon, CH;
Burkhard Andreas, Basel, CH;
Scherrer Walter, Rheinfelden, CH;
Szelagiewicz Martin, Münchenstein, CH;

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Kryštálová modifikácia 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidu, farmaceutické prípravky, ktoré ju obsahujú, a jej použitie**

(57) Anotácia:
Opísaná je modifikácia A 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidu vzorca (I), jej použitie a farmaceutické prípravky, ktoré túto kryštálovú modifikáciu obsahujú.



(I)

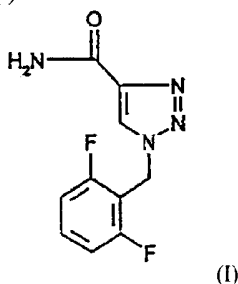
SK 283685 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka kryštálových modifikácií 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidu, ich prípravy a použitia.

Doterajší stav techniky

Zlúčenina 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid vzorca (I)



je opísaná v európskej patentovej prihláške č. 0 199 262 A2 (EP 199 262), napríklad v príklade 4. Tejto zlúčenine sa pripisujú cenné farmakologické vlastnosti, takže sa môže použiť napríklad ako antiepileptikum. Zlúčenina 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid sa môže podľa EP 199 262 získať tak, že sa z 2,6-difluórbenzylazidu pripraví 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxylová kyselina, pričom je tento postup analogický s príkladom 2.

EP 199 262 neuvádza vôbec žiadne informácie o možných získaných kryštálových modifikáciách. Ak sa použije metóda podľa príkladu 4 v spojení s príkladom 2, získaný surový 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid sa nakoniec prekryštalizuje z etanolu. EP 199 262 však neuvádza žiadne údaje, ktoré by sa mali na túto rekryštalizáciu špecificky použiť alebo ako by sa mali upraviť zvláštne podmienky.

Podstata vynálezu

Teraz sa s prekvapením zistilo, že sa môžu pripraviť rôzne kryštálové modifikácie (polymorfizmus) charakterizované neskôr, a to voľbou špeciálne vybraných podmienok postupu, napríklad voľbou príslušného rozpúšťadla na rekryštalizáciu alebo času trvania rekryštalizácie.

1-(2,6-Difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid sa získa v nových kryštálových modifikáciách A, A', B a C. Tieto kryštálové modifikácie sa líšia pokiaľ ide o ich termodynamickú stabilitu vo svojich fyzikálnych parametroch, ako sú absorpčné pásy IČ spektier a Ramanových spektier, pri röntgenovej analýze a pri ich spôsoboch prípravy.

Podstatou vynálezu sú nové kryštálové modifikácie A a A', spôsob ich prípravy a ich použitie vo farmaceutických prípravkoch, ktoré obsahujú túto kryštálovú modifikáciu.

Modifikácia A', v porovnaní s modifikáciou A, má defekty v kryštálovej mriežke. Tie sú detegovateľné napríklad röntgenovou analýzou, napríklad majú menšiu vzdialenosť čiar s inak prevažne identickými čiarami alebo pásmi.

Nová kryštálová modifikácia A 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidu sa topí pri teplote 242 °C (239 až 245 °C).

Infračervené spektrum s Fourierovou transformáciou (FT-IR) (KBr peletky - transmisná metóda) modifikácie A

alebo A' sa líši od modifikácie B a C prevažne v tvare a relatívnej intenzite mnohých pásov. Charakteristické sú najmä pásy 3412 cm⁻¹ a 3092 cm⁻¹ (pozri obr. 1), ktoré nie sú prítomné v FT-IR spektrách modifikácií B a C. V rozsahu 4000 až 600 cm⁻¹ sa pre modifikáciu A okrem iného získajú nasledujúce pásy: 3412, 3189, 3092, 1634, 1560, 1473, 1397, 1325, 1300, 1284, 1235, 1125, 1053, 1036, 1014, 885, 840, 799, 781, 723, 688 a 640 cm⁻¹. Na záznam každého FT-IR spektra sa môže napríklad použiť prístroj IFS 88 (Bruker).

FT Ramanove spektrum (prášok - reflexná metóda 180°) modifikácie A alebo A' sa líši od modifikácií B a C prevažne v tvare a v relatívnej intenzite mnohých pásov. Charakteristický je najmä pás pri 1080 cm⁻¹ (pozri obr. 2), ktorý nie je prítomný v Ramanovom spektre modifikácií B a C. V rozsahu 3400 až 300 cm⁻¹ sa na modifikáciu A získajú medzi iným nasledujúce pásy: 3093, 2972, 1628, 1614, 1558, 1465, 1446, 1393, 1279, 1245, 1147, 1080, 1061, 1036, 1014, 840, 724, 691, 667, 550, 499, 437 a 368 cm⁻¹. Na záznam každého FT Ramanovho spektra sa môže použiť napríklad prístroj RFS 100 (Bruker).

Nová modifikácia A má röntgenový práškový difraktogram s charakteristickými čiarami s interplanárnymi vzdialenosťami (d hodnoty) 10,5.10⁻¹⁰ m, 5,14.10⁻¹⁰ m, 4,84.10⁻¹⁰ m, 4,55.10⁻¹⁰ m, 4,34.10⁻¹⁰ m, 4,07.10⁻¹⁰ m, 3,51.10⁻¹⁰ m, 3,48.10⁻¹⁰ m, 3,25.10⁻¹⁰ m, 3,19.10⁻¹⁰ m, 3,15.10⁻¹⁰ m, 3,07.10⁻¹⁰ m, 2,81.10⁻¹⁰ m, (pozri tabuľka 1). Meranie sa môže uskutočňovať napríklad v transmisnej geometrii na FR 552 Guinierovej kamere od Enraf-Nonius, Delft (Holandsko) s použitím Cu-K α , radiácie (vlnová dĺžka λ = 1,54060.10⁻¹⁰ m).

Charakteristické rysy na röntgenovom filme sa merajú použitím LS-18 snímača čiar od Johansson, Täby (Švédsko) a vyhodnocujú sa s použitím softvéru Scanpi (P. E. Werner, University of Stockholm).

Charakteristickým pre novú modifikáciu A je termograf v diferenčnej skenovacej kalorimetrii. Má endotermický pik v rozsahu od 230 °C do 260 °C. Teplotný pik je 239 až 245 °C a endotermický signál je 209 J/g $\pm$ 10 J/g. Meranie sa uskutočňuje na zariadení Perkin Elmer DSC 7 v uzatvorenej miske s rýchlosťou zohrievania 20 K/min. Typické množstvo vzorky je asi 4 mg. Ako typický rozlišovací znak v porovnaní s modifikáciami B a C je to, že termogram modifikácie A nemá žiadny ďalší termálny signál.

Kryštály modifikácie A' majú tú istú kryštálovú štruktúru ako modifikácia A. Líšia sa od modifikácie A v röntgenovom práškovom difraktograme v tom, že majú mierne menšiu vzdialenosť čiar medzi špecifickými pásmi čiar. Sú to páry čiar s nasledujúcimi interplanárnymi vzdialenosťami: 3,68.10⁻¹⁰ m a 3,64.10⁻¹⁰ m, 3,51.10⁻¹⁰ m a 3,48.10⁻¹⁰ m, 3,19.10⁻¹⁰ m a 3,15.10⁻¹⁰ m.

FT-IR spektrum (KBr pelety - transmisná metóda) modifikácie B sa líši od modifikácie A alebo A' a C prevažne v tvare a v relatívnej intenzite mnohých pásov. Charakteristický je najmä pás pri 1678 cm⁻¹ (pozri obr. 1), ktorý nebol pozorovaný pri zodpovedajúcom spektre modifikácií A a C. V rozsahu 4000 až 600 cm⁻¹ sa pre modifikáciu B získajú medzi iným nasledujúce pásy: 3404, 3199, 3125, 1678, 1635, 1560, 1475, 1393, 1357, 1322, 1286, 1237, 1051, 1036, 1028, 889, 837, 800, 719, 667 a 645 cm⁻¹. Na záznam každého FT-IR spektra sa môže použiť napríklad prístroj IFS 85 (Bruker).

V FT Ramanovom spektre (prášok - reflexná metóda 180°) sa modifikácia B líši od modifikácií A alebo A' a C prevažne v tvare a v relatívnej intenzite mnohých pásov. Charakteristické sú najmä pásy pri 3166 cm⁻¹ a 1086 cm⁻¹ (pozri obr. 2), ktoré nie sú prítomné v Ramanových spek-

trách modifikácií A a C. V rozsahu 3400 až 300 cm^{-1} sa pre modifikáciu B získajú medzi iným nasledujúce pásy: 3166, 3089, 2970, 1678, 1628, 1614, 1559, 1464, 1441, 1391, 1275, 1244, 1147, 1086, 1062, 1036, 1014, 839, 773, 724, 690, 668, 595, 549, 500, 493, 430 a 365 cm^{-1} . Na záznam každého FT Ramanovho spektra sa môže použiť napríklad prístroj RFS 100 (Bruker).

Modifikácia B má röntgenový práškový difraktogram s charakteristickými čiarami s interplanárnymi vzdialenosťami (d hodnoty)

11,0.10⁻¹⁰ m, 8,3.10⁻¹⁰ m, 5,18.10⁻¹⁰ m, 4,88.10⁻¹⁰ m, 4,80.10⁻¹⁰ m, 4,42.10⁻¹⁰ m, 4,33.10⁻¹⁰ m, 4,19.10⁻¹⁰ m, 4,12.10⁻¹⁰ m, 3,81.10⁻¹⁰ m, 3,50.10⁻¹⁰ m, 3,41.10⁻¹⁰ m, 3,36.10⁻¹⁰ m, 3,32.10⁻¹⁰ m, 3,28.10⁻¹⁰ m, 3,24.10⁻¹⁰ m, 3,05.10⁻¹⁰ m, 2,83.10⁻¹⁰ m (pozri tabuľka 1).

V termograme v diferenčnej skenovacej kalorimetrii má modifikácia B okrem endotermického signálu v rozsahu od 230 °C do 260 °C (teplotný pík 239 až 245 °C) slabý termálny signál pri 205 °C (180 až 220 °C) ako typický rozlišovací znak v porovnaní s modifikáciami A alebo A' a C.

FT-IR spektrum (KBr peletky - transmisná metóda) modifikácie C sa líši od modifikácií A alebo A' a B prevažne v tvare a v relatívnej intenzite mnohých pásov. Charakteristický je najmä pás pri 3137 cm^{-1} (pozri obr. 1), ktorý nebol pozorovaný pri zodpovedajúcich spektrách modifikácií A a B. V rozsahu 4000 až 600 cm^{-1} sa pre modifikáciu C získajú medzi iným nasledujúce pásy: 3396, 3287, 3137, 1657, 1631, 1602, 1559, 1475, 1392, 1323, 1287, 1237, 1122, 1104, 1047, 1035, 1012, 876, 839, 797, 773, 729 a 653 cm^{-1} . Na záznam každého FT-IR spektra sa môže použiť napríklad prístroj IFS 85 (Bruker).

Vo FT Ramanovom spektre (prášok - reflexná metóda 180°) sa modifikácia C líši od modifikácií A alebo A' a B prevažne v tvare a v relatívnej intenzite mnohých pásov. Charakteristické sú najmä pásy pri 3137 cm^{-1} a 1602 cm^{-1} (pozri obr. 2), ktoré nie sú prítomné v Ramanových spektrách modifikácií A a B. V rozsahu 3400 až 300 cm^{-1} sa pre modifikáciu C získajú medzi iným nasledujúce pásy: 3137, 3080, 3012, 2971, 1673, 1629, 1602, 1561, 1436, 1271, 1248, 1105, 1065, 1035, 1013, 839, 800, 767, 726, 690, 672, 593, 549, 500, 492, 435 a 370 cm^{-1} . Na záznam každého FT Ramanovho spektra sa môže použiť napríklad prístroj RFS 100 (Bruker).

Modifikácia C má röntgenový práškový difraktogram s charakteristickými čiarami s interplanárnymi vzdialenosťami (d hodnoty) 9,0.10⁻¹⁰ m, 4,73.10⁻¹⁰ m, 4,65.10⁻¹⁰ m, 3,75.10⁻¹⁰ m, 3,54.10⁻¹⁰ m, 3,42.10⁻¹⁰ m, 3,25.10⁻¹⁰ m (pozri tabuľka 1). V termograme v diferenčnej skenovacej kalorimetrii má modifikácia C okrem endotermického signálu v rozsahu od 230 °C do 260 °C (teplotný pík 239 až 245 °C) veľmi široký, slabý, exotermický signál v oblasti 180 °C v porovnaní s modifikáciami A alebo A' a B.

Tabuľka 1

Charakterizácia modifikácií A, B a C (röntgenový práškový difraktogram)

modifikácia A		modifikácia B		modifikácia C	
d(10 ⁻¹⁰ m)	intenzita	d(10 ⁻¹⁰ m)	intenzita	d(10 ⁻¹⁰ m)	intenzita
10,9	slabá	11	stredná	9	stredná
10,5	stredná	8,3	stredná	7	slabá
6,6	slabá	8,1	veľmi slabá	5,49	slabá
5,63	slabá	5,68	veľmi slabá	5,11	veľmi slabá
5,25	slabá	5,18	veľmi silná	4,8	slabá
5,14	stredná	5,11	slabá	4,73	silná

4,94	slabá	4,88	stredná	4,65	veľmi silná
4,84	veľmi silná	4,8	silná	4,47	veľmi slabá
4,55	silná	4,71	veľmi slabá	4,19	veľmi slabá
4,42	veľmi slabá	4,61	slabá	4,11	veľmi slabá
4,34	stredná	4,45	slabá	3,98	veľmi slabá
4,23	veľmi slabá	4,42	silná	3,83	veľmi slabá
4,16	slabá	4,33	veľmi silná	3,75	silná
4,07	stredná	4,19	stredná	3,73	slabá
4,01	slabá	4,12	silná	3,54	stredná
3,68	veľmi slabá	4,09	slabá	3,5	slabá
3,64	veľmi slabá	3,99	veľmi slabá	3,42	silná
3,6	slabá	3,95	veľmi slabá	3,25	stredná
3,56	slabá	3,84	slabá	2,88	veľmi slabá
3,51	stredná	3,81	stredná	2,8	veľmi slabá
3,48	stredná	3,65	slabá	2,74	veľmi slabá
3,38	veľmi slabá	3,61	veľmi slabá	2,67	veľmi slabá
3,25	silná	3,58	veľmi slabá	2,64	slabá
3,19	stredná	3,54	slabá		

3,15	stredná	3,5	stredná		
3,11	slabá	3,47	veľmi slabá		
3,07	stredná	3,41	stredná		
2,93	veľmi slabá	3,36	veľmi silná		
2,87	veľmi slabá	3,32	silná		
2,81	stredná	3,28	stredná		
2,76	slabá	3,24	stredná		
2,73	veľmi slabá	3,1	slabá		
2,68	slabá	3,07	slabá		
2,62	veľmi slabá	3,05	stredná		
2,53	slabá	2,93	slabá		
2,43	slabá	2,88	slabá		
2,4	veľmi slabá	2,87	veľmi slabá		
		2,83	stredná		
		2,66	slabá		
		2,63	veľmi slabá		
		2,55	slabá		
		2,5	slabá		
		2,46	slabá		
		2,44	slabá		
		2,37	slabá		
		2,35	slabá		

Röntgenová analýza monokrystalov

Kvalita kryštálov a elementárnych buniek modifikácií A, B a C sa overí podľa Weissenberga a fotografiami presie. Intenzity sa merajú v štvorosovom Nonius CAD-4 difraktomere. Štruktúry sa vypočítajú pomocou SHELXS-97 a upresnia sa pomocou softvéru SHELXL-97.

Modifikácia A

Priestorová grupa: Pna₂ - ortorombická

Dimenzia buniek:

$$a=24,756(5) \cdot 10^{-10} \text{ m} \quad b=23,069(4) \cdot 10^{-10} \text{ m}$$

$$c=5,386(1) \cdot 10^{-10} \text{ m} \quad v=3075,9 \cdot (10^{-10} \text{ m})^3$$

$$Z=12 \quad D_x=1,543 \text{ g cm}^{-3}$$

$$v/\text{formula:} \quad V_z=256,3 \cdot (10^{-10} \text{ m})^3$$

9011 jednoznačných reflexií, 2479 z nich signifikantne s $I > 2\sigma(I)$. 557 parametrov upresnených. Poloha všetkých H atómov bola nájdená z rozdielu Fourierových máp a upresnená izotropicky. Index spoľahlivosti R_1 : 3,65 % (wR_2 pre všetkých 9011 reflexií: 11,34 %).

Modifikácia B

Priestorová grupa: P1 - trojklonná

Dimenzia buniek:

$$a=5,326(1) \cdot 10^{-10} \text{ m} \quad b=11,976(2) \cdot 10^{-10} \text{ m}$$

$$c=17,355(3) \cdot 10^{-10} \text{ m} \quad \alpha=107,22(3)^\circ$$

$$\beta=92,17(3)^\circ \quad \gamma=102,11(3)^\circ$$

$$v=1027,9 \cdot (10^{-10} \text{ m})^3 \quad Z=4 \quad D_x=1,539 \text{ g cm}^{-3}$$

$$v/\text{formula:} \quad V_z=257,0 \cdot (10^{-10} \text{ m})^3$$

4934 jednoznačných reflexií, 834 z nich signifikantne s $I > 2\sigma(I)$. 232 parametrov upresnených. Poloha všetkých H atómov bola nájdená z rozdielu Fourierových máp a upresnená izotropicky. Index spoľahlivosti R_1 : 4,20 % (wR_2 pre všetkých 4934 reflexií: 7,93 %).

Modifikácia C

Priestorová grupa: P2₁/C - jednoklonná

Dimenzia buniek:

$$a=10,982(2) \cdot 10^{-10} \text{ m} \quad b=5,350(1) \cdot 10^{-10} \text{ m}$$

$$c=17,945(3) \cdot 10^{-10} \text{ m} \quad \beta=91,59(1)^\circ$$

$$v=1053,9 \cdot (10^{-10} \text{ m})^3 \quad Z=4 \quad D_x=1,501 \text{ g cm}^{-3}$$

$$v/\text{formula:} \quad V_z=263,5 \cdot (10^{-10} \text{ m})^3$$

3073 jednoznačných reflexií, 1071 z nich signifikantne s $I > 2\sigma(I)$. 187 parametrov upresnených. Poloha všetkých H atómov bola nájdená z rozdielu Fourierových máp a upresnená izotropicky. Index spoľahlivosti R_1 : 5,02 % (wR_2 pre všetkých 3073 reflexií: 14,55 %).

Modifikácie A, A', B a C majú cenné farmakologické vlastnosti, najmä sa môžu použiť pri ošetrovaní epilepsie.

Modifikácia A alebo A' má signifikantné výhody v porovnaní s modifikáciou B a v porovnaní s modifikáciou C. Tak napríklad súhrnné termodynamické skúmania, ako je termomikroskopia, röntgenová prášková difraktometria, DSC, testy rozpustnosti a ďalšie experimenty ukázali, že modifikácie A alebo A' majú prekvapivo podstatne lepšiu termodynamickú stabilitu ako modifikácie B a C. Modifikácia C, ktorá sa môže získať len za špecifických podmienok, je najmenej stabilná z týchto troch modifikácií. Kryštály modifikácie C sa premenia na modifikáciu B pri tak nízkych teplotách, ako je teplota miestnosti, počas niekoľkých týždňov. Modifikácia C sa premení buď na modifikáciu A alebo A', alebo na modifikáciu B, v závislosti od experimentálnych podmienok.

Pre liečivo je obzvlášť dôležité, že jeho farmaceutická formulácia zaisťuje vysokú a reprodukovateľnú stabilitu počas dlhého obdobia. Tieto predbežné podmienky sa splnia inkorporovaním zlúčeniny, a to 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidu v kryštálovej modifikácii A alebo A', vďaka jej vysokej termodynamickej stabilite. Prejavuje sa to najmä pri pevnej farmaceutickej dávkovej forme.

Konštantná stabilita tiež umožňuje reprodukovateľnú biologickú použiteľnosť účinnej zložky. Ak podlieha účinná zložka procesu premeny, môže to tiež ľahko spôsobiť, že biologická použiteľnosť sa mení, čo je nežiaduce. Podľa

toho sú farmaceuticky účinnými zložkami alebo ich polymorfnými formami, ktoré majú prednostný význam pre farmaceutický vývoj, tie formy, ktoré majú vysokú stabilitu a nemajú spomenuté nevýhody. Kryštálove modifikácie A alebo A' spĺňajú tieto predbežné podmienky.

Ďalej má modifikácia A alebo A' napríklad pomalšiu rýchlosť rozpúšťania vo vode alebo v žalúdočnej kvapaline (takzvaný „efekt pomalého uvoľňovania“). Tento efekt sa môže predovšetkým použiť pri dlhodobej terapii, kedy sa požaduje pomalé alebo oneskorené uvoľňovanie.

Vynález sa týka modifikácie A 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidu, ktorá je charakterizovaná nasledujúcimi absorpciami v infračervenom spektre (KBr peletky - transmisná metóda): pásy pri 3092 cm⁻¹ a 3412 cm⁻¹.

Vynález sa týka modifikácie A 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidu, ktorá je charakterizovaná charakteristickými čiarami s interplanárnymi vzdialenosťami (d hodnoty) 10,5.10⁻¹⁰ m, 5,14.10⁻¹⁰ m, 4,84.10⁻¹⁰ m, 4,55.10⁻¹⁰ m, 4,34.10⁻¹⁰ m, 4,07.10⁻¹⁰ m, 3,51.10⁻¹⁰ m, 3,48.10⁻¹⁰ m, 3,25.10⁻¹⁰ m, 3,19.10⁻¹⁰ m, 3,15.10⁻¹⁰ m, 3,07.10⁻¹⁰ m, 2,81.10⁻¹⁰ m, stanovenými pomocou röntgenovej práškovej difraktometrie.

Vynález sa týka modifikácie A 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidu, ktorá je charakterizovaná charakteristickými čiarami s interplanárnymi vzdialenosťami (d hodnoty), ako sú uvedené v tabuľke 1.

Vynález sa týka modifikácie A 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidu, ktorá je charakterizovaná endtermickým pikom v rozsahu od 230 °C do 260 °C, pričom teplotný pik je 239 až 245 °C a endtermický signál je 209 J/g +/- 10 J/g.

Ďalej sa vynález týka kryštálovej modifikácie A', ktorá v porovnaní s modifikáciou A má defekty v kryštálovej mriežke.

Vynález sa týka modifikácie A', ktorá v porovnaní s modifikáciou A má menšie vzdialenosti čiar medzi párnami čiar s interplanárnymi vzdialenosťami 3,68.10⁻¹⁰ m a 3,64.10⁻¹⁰ m, 3,51.10⁻¹⁰ m a 3,48.10⁻¹⁰ m, 3,19.10⁻¹⁰ m a 3,15.10⁻¹⁰ m.

Vynález sa týka v podstate čistých foriem modifikácie A alebo A' 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidu. Výrazom „v podstate čistá forma“ sa myslí čistota >95 %, najmä >98 %, prednostne >99 %, vzťahujúce na modifikáciu A alebo A'.

Vynález sa týka farmaceutických prípravkov, obsahujúcich modifikáciu A alebo A' 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidu. Vynález sa týka najmä zodpovedajúcich farmaceutických prípravkov na liečenie epilepsie a jej subindikácií. Vynález sa týka tiež použitia modifikácie A alebo A' 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidu na prípravu farmaceutických prípravkov, najmä na liečenie epilepsie a jej subindikácií.

Nová modifikácia A alebo A' 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidu sa môže použiť napríklad vo forme farmaceutických prípravkov, ktoré obsahujú terapeuticky účinné množstvo účinnej zložky, prípadne s anorganickými alebo organickými, pevnými alebo kvapalnými, farmaceuticky použiteľnými nosičmi, pričom tieto prípravky sú vhodné na enterálne, napríklad orálne, alebo parenterálne podanie. Ďalej sa môže nová modifikácia A alebo A' 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidu použiť vo forme prípravkov, ktoré sa môžu podávať parenterálne alebo v infúziách roztokoch. Farmaceutické prípravky sa môžu sterilizovať a/alebo môžu obsahovať ďalšie látky, napríklad konzervačné prostriedky, stabilizátory, zmäčacie činidlá a/alebo emulgátory, látky uľahčujúce rozpúšťanie.

ťanie, soli na reguláciu osmotického tlaku a/alebo pufrý. Tieto farmaceutické prípravky obsahujú od asi 0,1 % do 100 %, najmä od asi 1 % do asi 50 %, lyofilizátov až asi 100 % účinnej zložky.

Vynález sa týka tiež použitia modifikácie A alebo A' 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidu ako liečiva, výhodne vo forme farmaceutických prípravkov. Dávkovanie závisí od rôznych faktorov, ako sú spôsob podávania, druh, vek a/alebo individuálny stav. Dávky, ktoré sa majú podávať denne, predstavujú medzi asi 0,25 a asi 10 mg/kg v prípade orálneho podávania, a výhodne medzi asi 20 mg a asi 500 mg pre teplokrvné živočíchy s telesnou hmotnosťou asi 70 kg.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obr. 1 uvádza FT-IR spektrá peletiek KBr kryštálových modifikácií A, B a C. Na osi x je vynesенý vlnčet v cm^{-1} .

Obr. 2 uvádza FT-Ramanove spektrá prášku modifikácií A, B a C. Na osi x je vynesенý vlnčet v cm^{-1} .

Na obidvoch obrázkoch je modifikácia A označená symbolom *, modifikácia B symbolom ** a modifikácia C symbolom ***.

Príprava modifikácie A alebo A' sa uskutočňuje napríklad ako je uvedené neskôr.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príprava 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidu

Príklad 1

V uzatvorenej nádobe sa mieša suspenzia metyl-1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxylátu (asi 62 dielov hmotnostných), metanolu (475,2 dielov hmotnostných) a bezvodého amoniaku (29,4 dielov hmotnostných) pri teplote 50 až 55 °C počas asi 24 hodín. Suspenzia sa ochladí na asi 20 °C a mieša sa ďalšie 2 hodiny. Produkt sa izoluje filtráciou, premyje sa metanolom (240 dielov hmotnostných) a suší sa pri zníženom tlaku pri teplote 40 až 60 °C. Výťažok: 57,2 dielov hmotnostných = 98 %. Modifikácia A.

Východisková zlučenina sa môže pripraviť napríklad nasledovne.

Zmes 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxylovej kyseliny (167,1 dielov hmotnostných), metanolu (552 dielov hmotnostných) a 96 % kyseliny sírovej (35,7 dielov hmotnostných) sa mieša pri teplote 60 až 66 °C počas asi 5 hodín. Suspenzia sa ochladí na asi 20 °C a mieša sa ďalšie asi 2 hodiny. Produkt sa izoluje filtráciou a premyje sa metanolom (198 dielov hmotnostných). Po vysušení pri zníženom tlaku pri teplote 40 až 60 °C sa získa výťažok asi 160 dielov hmotnostných.

Príklad 2

K zmesi 4-kyán-1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazolu (2,20 g) a vody (44 ml) sa pri vonkajšej teplote 95 až 100 °C za miešania pridá 1N roztok hydroxidu sodného (0,11 ml). Po 90 minútach sa suspenzia ochladí na 10 °C a produkt sa izoluje filtráciou, premyje sa vodou a suší sa pri zníženom tlaku pri asi 60 °C. Tým sa získa 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid, výťažok 99,2 % hmotnostných. Modifikácia A.

Východiskový materiál sa môže pripraviť napríklad nasledovne: 4-kyán-1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol

Zmes 2,6-difluórbenzylazidu (34,2 g), 2-chlórákrylonitrilu (17,73 g) a vody (125 ml) sa mieša pri teplote asi 80 °C počas 24 hodín. Zvýšením vonkajšej teploty na asi 130 °C sa oddestiluje nadbytok 2-chlórákrylonitrilu. Polo-pevná zmes sa ochladí na asi 40 °C, k suspenzii sa pridá cyklohexán (50 ml) a zmes sa upraví na asi 20 °C a mieša sa počas asi 2 hodín. Produkt sa izoluje filtráciou a premyje sa cyklohexánom (75 ml) a potom vodou (50 ml). Vlhký produkt sa zmieša s vodou (100 ml), suspenzia sa prefiltruje a produkt sa premyje vodou (50 ml) a vysuší sa pri zníženom tlaku pri asi 60 °C. Výťažok: 38,04 g = 86 %.

Príklady rekryštalizácie 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidu

Príklad 3

Za miešania sa rozpustí 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid (75,0 g) v kyseline mravčej (360 ml) pri teplote 50 až 55 °C. Roztok sa počas 1 hodiny vypustí do miešaného metanolu (375 ml) pri teplote asi 20 °C, pričom sa utvorí suspenzia. V miešaní sa pokračuje pri teplote okolo 20 °C ďalšie 2 hodiny, produkt sa potom izoluje filtráciou, premyje sa metanolom (750 ml) a suší sa pri zníženom tlaku pri teplote asi 60 °C. Výťažok: 69,6 g = 92,8 %. Modifikácia A.

Príklad 4

Za miešania sa rozpustí 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid (22,86 kg) v kyseline mravčej (111,6 kg) pri teplote 58 až 63 °C. Roztok sa počas asi 2 hodín vypustí do miešaného metanolu (131,9 l) pri teplote 20 až 25 °C, následne sa premyje kyselinou mravčou (7,6 kg). Utvorí sa suspenzia. V miešaní sa pokračuje aspoň 3 hodiny pri teplote asi 20 °C, produkt sa potom izoluje filtráciou a premyje sa metanolom (187,5 l). Vysušením pri zníženom tlaku pri teplote asi 60 °C sa získa produkt ako modifikácia A vo výťažku 93 až 94 %.

Príklad 5

Za miešania sa rozpustí 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid (čistá účinná zložka, 4,0 g) v 96 % etanole (500 ml, bez denaturačného činidla) pri teplote asi 80 °C. Roztok sa prefiltruje do odsávacej nádoby (1 liter) pri teplote asi 20 °C (sklenený podtlakový filter, veľkosť pórov 10 až 20 μm), čím sa utvorí suspenzia. V miešaní sa pokračuje počas 5 minút pri teplote asi 20 °C a počas 15 minút pri teplote asi 0 °C, následne sa produkt izoluje filtráciou (asi 0 °C až asi 20 °C). Rozpúšťadlom zvlhčený produkt (9,6 g) sa analyzuje bez ďalšieho sušenia. Modifikácia A'.

Formulačný príklad 1

Filmom povlečené tablety, každá obsahujúca napríklad 100, 200 alebo 400 mg modifikácie A alebo A' 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidu s nasledujúcim zložením na jednotkovú dávku:

jadro tablety	mg	mg	mg
účinná zložka	100	200	400
bezvodý koloidný oxid kremičitý	0,88	1,75	3,5
mikrokryštalická celulóza	36,62	73,25	146,5
hydroxypropylmetylcelulóza	5	10	20
laktóza	20	40	80
stearát horečnatý	2	4	8
kukuričný škrob	10	20	40
sodná soľ karboxymetylcelulózy	5	10	20
laurylsulfát sodný	0,5	1	2

filmový povlak	mg	mg	mg
hydroxypropylmetylcelulóza	3,22	6,43	12,87
železitá červená	0,04	0,09	0,18
polyetylén glykol 8000, vločky	0,58	1,16	2,32
mastanec	2,33	4,66	9,31
oxid titaničitý	0,83	1,66	3,32

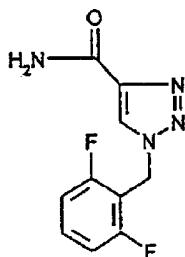
Účinná zložka sa granuluje demineralizovanou vodou. K uvedenej zmesi sa pridá mletá laktóza, kukuričný škrob, Avicel PH 102, celulóza-HP-M-603 a laurylsulfát sodný a granuluje sa demineralizovanou vodou.

Vlhký materiál sa vysuší a rozomelie. Po pridaní zvyšných zložiek sa homogénna zmes vylisuje na jadrá tablet s daným obsahom účinnej zložky.

Jadrá tablet sa povlečú filmotvorným povlakom, ktorý sa pripraví z príslušných zložiek, ktoré sa rozpustili alebo suspendovali vo vode alebo v malých množstvách etanolu s 5 % izopropanolu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kryštalová modifikácia A 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidu vzorca (I)



(I)

v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že je charakterizovaná charakteristickými čiarami s interplanárnymi vzdialenosťami (d hodnoty) $10,5 \cdot 10^{-10}$ m, $5,14 \cdot 10^{-10}$ m, $4,84 \cdot 10^{-10}$ m, $4,55 \cdot 10^{-10}$ m, $4,34 \cdot 10^{-10}$ m, $4,07 \cdot 10^{-10}$ m, $3,51 \cdot 10^{-10}$ m, $3,48 \cdot 10^{-10}$ m, $3,25 \cdot 10^{-10}$ m, $3,19 \cdot 10^{-10}$ m, $3,15 \cdot 10^{-10}$ m, $3,07 \cdot 10^{-10}$ m, $2,81 \cdot 10^{-10}$ m, stanovenými pomocou röntgenovej práškovej difraktometrie.

2. Kryštalová modifikácia podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že je charakterizovaná röntgenovým práškovým difraktogramom majúcim nasledujúce charakteristické čiary s interplanárnymi vzdialenosťami (d hodnoty) $10,9 \cdot 10^{-10}$ m (slabá), $10,5 \cdot 10^{-10}$ m (stredná), $6,6 \cdot 10^{-10}$ m (slabá), $5,63 \cdot 10^{-10}$ m (slabá), $5,25 \cdot 10^{-10}$ m (slabá), $5,14 \cdot 10^{-10}$ m (stredná), $4,94 \cdot 10^{-10}$ m (slabá), $4,84 \cdot 10^{-10}$ m (veľmi silná), $4,55 \cdot 10^{-10}$ m (silná), $4,24 \cdot 10^{-10}$ m (veľmi slabá), $4,34 \cdot 10^{-10}$ m (stredná), $4,23 \cdot 10^{-10}$ m (veľmi slabá), $4,16 \cdot 10^{-10}$ m (slabá), $4,07 \cdot 10^{-10}$ m (stredná), $4,01 \cdot 10^{-10}$ m (slabá), $3,68 \cdot 10^{-10}$ m (veľmi slabá), $3,64 \cdot 10^{-10}$ m (veľmi slabá), $3,60 \cdot 10^{-10}$ m (slabá), $3,56 \cdot 10^{-10}$ m (slabá), $3,51 \cdot 10^{-10}$ m (stredná), $3,48 \cdot 10^{-10}$ m (stredná), $3,38 \cdot 10^{-10}$ m (veľmi slabá), $3,25 \cdot 10^{-10}$ m (silná), $3,19 \cdot 10^{-10}$ m (stredná),

$3,15 \cdot 10^{-10}$ m (stredná), $3,11 \cdot 10^{-10}$ m (slabá), $3,07 \cdot 10^{-10}$ m (stredná), $2,93 \cdot 10^{-10}$ m (veľmi slabá), $2,87 \cdot 10^{-10}$ m (veľmi slabá), $2,81 \cdot 10^{-10}$ m (stredná), $2,76 \cdot 10^{-10}$ m (slabá), $2,73 \cdot 10^{-10}$ m (veľmi slabá), $2,68 \cdot 10^{-10}$ m (slabá), $2,62 \cdot 10^{-10}$ m (veľmi slabá), $2,53 \cdot 10^{-10}$ m (slabá), $2,43 \cdot 10^{-10}$ m (slabá), $2,40 \cdot 10^{-10}$ m (veľmi slabá).

3. Kryštalová modifikácia podľa nároku 1 alebo 2, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že je charakterizovaná nasledujúcimi absorpciami v FT-IR spektre - KBr peletky - - transmisná metóda 3092 cm^{-1} a 3412 cm^{-1} .

4. Kryštalová modifikácia podľa nároku 3, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že je charakterizovaná nasledujúcimi absorpciami v FT-IR spektre - KBr peletky - - transmisná metóda 3412 , 3189 , 3092 , 1634 , 1560 , 1473 , 1397 , 1325 , 1300 , 1284 , 1235 , 1125 , 1053 , 1036 , 1014 , 885 , 840 , 799 , 781 , 688 a 640 cm^{-1} .

5. Kryštalová modifikácia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že je charakterizovaná nasledujúcimi absorpciami v FT-Ramanovom spektre - prášok - reflexná metóda 180° 3093 , 2972 , 1628 , 1614 , 1558 , 1465 , 1446 , 1393 , 1279 , 1245 , 1147 , 1080 , 1061 , 1036 , 1014 , 840 , 724 , 691 , 667 , 550 , 499 , 437 a 368 cm^{-1} .

6. Kryštalová modifikácia A podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že je charakterizovaná endotermickým pikom v rozsahu od 230°C do 260°C , pričom teplotný pík je 239 až 245°C a endotermický signál je $209 \text{ J/g} \pm 10 \text{ J/g}$.

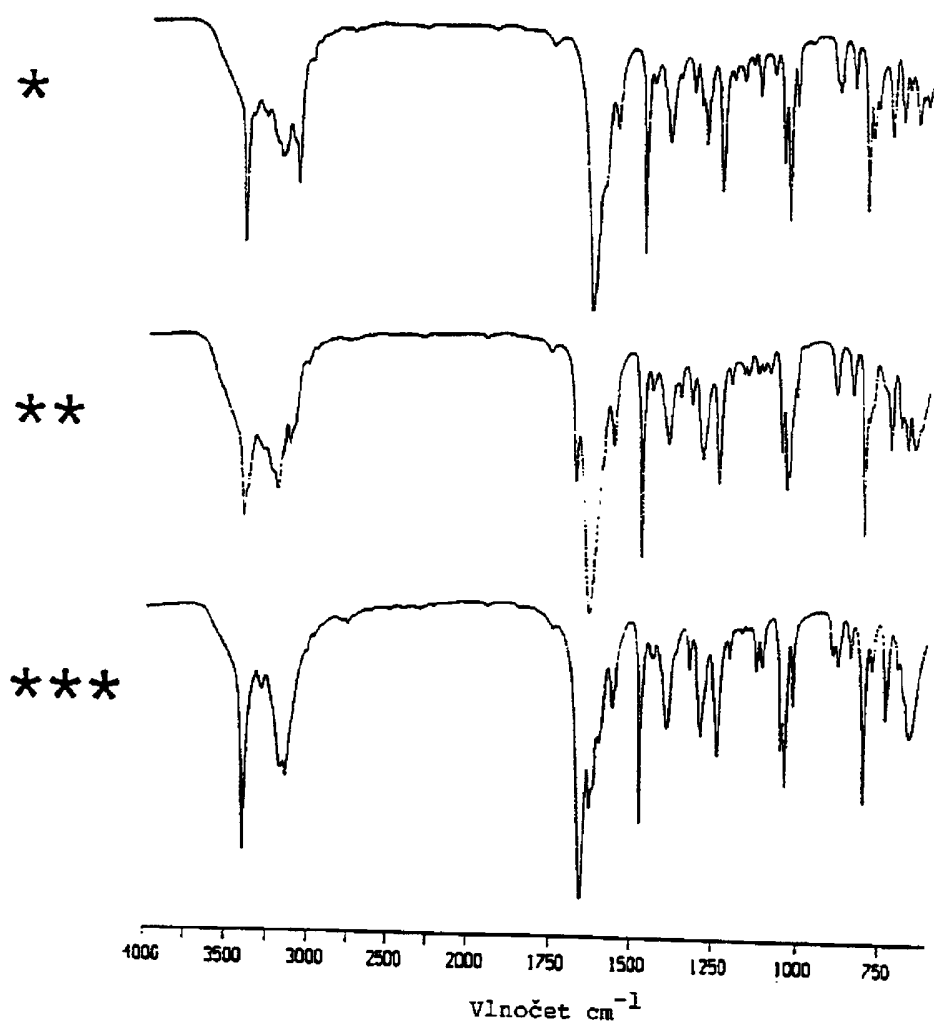
7. Kryštalová modifikácia A podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že má čistotu vyššiu ako 95 %.

8. Farmaceutický prípravok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje kryštalovú modifikáciu A 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7 a farmaceuticky použiteľné nosiče a prísady.

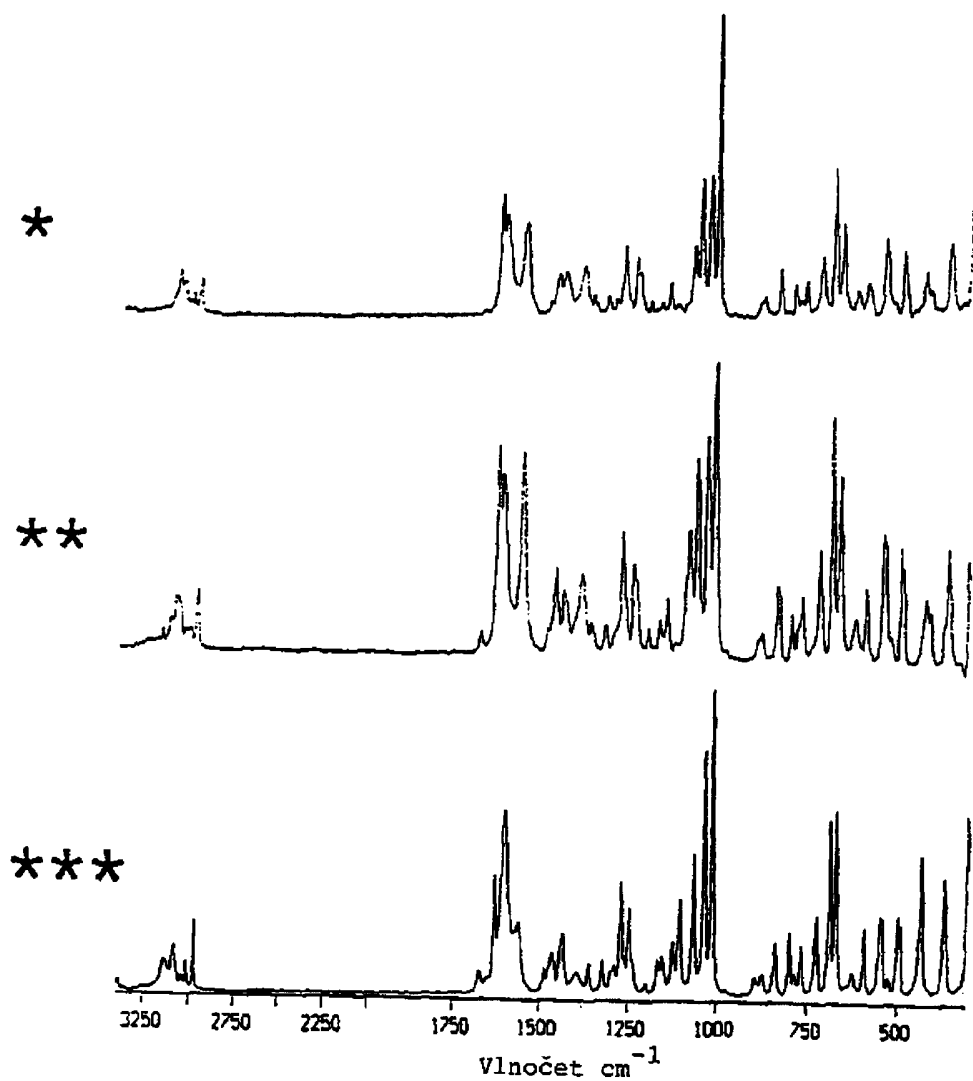
9. Použitie kryštálovej modifikácie A 1-(2,6-difluórbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamidu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7 na prípravu farmaceutického prípravku na liečenie epilepsie a jej subindikácií.

2 výkresy

Obr. 1



Obr. 2



Koniec dokumentu