РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG (11) 107606 A

7(51) C 07 D 417/12
A 61 K 31/44
A 61 P 3/08

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107606
(22) Заявено на 28.02.2003
(24) Начало на действие на патента от:

Приоритетни данни

(31) 0019228 (32) 04.08.2000 (33) GB

(41) Публикувана заявка в бюлетин № 9 на 30.09.2003
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин № на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.
BRENTFORD, MIDDLESEX (GB)

(72) Изобретател(и):
Bernadette Marie Choudary,
Andrew Simon Craig,
Tim Chien Ting Ho, Kent
Donald Colin Mackenzie, Harlow, Essex
Deirdre O'Keeffe, Kent (GB)

(74) Представител по индустриална собственост:
Румяна Стефанова Слабова, 1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/GB01/03515, 03.08.2001
(87) № и дата на PCT публикация:
WO02/12234, 14.02.2002

(54) ТАРТАРАТНИ СОЛИ НА ТИАЗОЛИДИНДИОНОВО ПРОИЗВОДНО

(57) Изобретението се отнася до ново фармацевтично съединение 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)-етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион, D (-) тартарат или негов солват, до метод за получаването му, до фармацевтичен състав, който го съдържа, и до използването му в медицината.

11 претенции, 4 фигури

BG 107606 A

28.02.03

2456/03-PC

ТАРТАРАТНИ СОЛИ НА ТИАЗОЛИДИНДИОНОВО ПРОИЗВОДНО

Област на техниката

Това изобретение се отнася до нови фармацевтични препарати, до метод за получаването им и до използването на фармацевтичните препарати в медицината.

Предшестващо състояние на техниката

Европейска патентна заявка, № 0,306,228 се отнася до някои тиазолидиндионови производни, които имат хипогликемична и хиполипидемична активност. Съединението от пример 30 на ЕР 0,306,228 е 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)-амино)етокси]бензил]-тиазолидин-2,4-дион (наречен по-долу "съединение (I)").

Международна патентна заявка, номер W094/05659 разкрива някои соли на съединенията на ЕР 0,306,228 една от които е тартаратната сол. Предпочитаната сол от W094/05659 е солта на малеиновата киселина.

Техническа същност на изобретението

Понастоящем беше разкрито, че съединение (I) образува нова тартаратна сол (наречена по-долу "D (-) тартарат"), който е особено стабилен и поради това подходящ за получаване и преработване в насипна форма. D (-) тартаратът има също така висока точка на топене и притежава добри свойства на течливост. D (-) тартаратът следователно е изненадващо податлив на фармацевтични преработки в голям мащаб и особено на смилане в голям мащаб.

Новата форма може да се получи чрез ефективен, икономичен и възпроизводим метод, особено подходящ за производство в голям мащаб.

Новият D (-) тартарат притежава също така полезни фармацевтични

профилактиката на диабет, състояния, свързани с диабет и някои негови усложнения.

Следователно, настоящето изобретение осигурява 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион, D (-) тартаратна сол или на нейн солват.

Подходящо е, когато D (-) тартаратът е моно-тартаратна сол.

Моно-тартаратните соли съдържат евентуално и друг едновалентен солеобразуващ йон, като например катион на алкален метал или амониев катион.

В един предпочитан вариант, D (-) тартаратът има инфрачервен спектър основно в съответствие с фигура 1.

В един предпочитан вариант, D (-) тартаратът има раманов спектър, основно в съответствие с фигура 2.

В един предпочитан вариант, D (-) тартаратът има рентгенова прахова дифрактограма (XRPD) основно в съответствие с таблица 1 или фигура 3.

В един предпочитан вариант, D (-) тартаратът има ^{13}C NMR спектър в твърдо състояние основно в съответствие с фигура 4.

В един предпочитан вариант, D (-) тартаратът има точка на топене в границите от 180 до 185°C, като например 180 до 183°C, например 181.6 °C.

В един предпочитан вариант, изобретението осигурява 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион, D (-) тартаратна сол, който има:

(i) инфрачервен спектър основно в съответствие с фигура 1; и

(ii) раманов спектър, основно в съответствие с фигура 2 ; и

(iii) рентгенова прахова дифрактограма (XRPD) основно в съответствие с таблица 1 или фигура 3; и

(iv) ^{13}C NMR спектър в твърдо състояние основно в съответствие с фигура 4.

Настоящето изобретение обхваща D (-) тартарата или неговия солват, изолирани в чиста форма или в смес с други материали. Следователно в един вариант се осигурява D (-) тартарат или негов солват в изолирана форма.

В един друг вариант се осигурява D (-) тартарат или негов солват в пречистена форма.

В един следващ вариант се осигурява D (-) тартарат или негов солват в кристална форма.

Изобретението осигурява също така D (-) тартарат или негов солват във фармацевтично приемлива твърда форма, като например твърда дозирана форма, особено приспособената за орално приложение.

Освен това изобретението осигурява също така D (-) тартарат или неговия солват във фармацевтично приемлива форма, особено в насипно състояние, такава форма, която по-специално може да се подлага на смилане.

При това, изобретението осигурява the D (-) тартарат или неговия солват във фармацевтично приемлива форма, особено в насипно състояние, като такава форма има добри свойства на течливост, особено добра течливост на насипния материал.

Подходящ солват е хидратът.

Изобретението осигурява също така метод за получаване на D (-) тартарат или на негов солват, характеризиращ се с това, че 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион (съединение (I)), или негова сол, предимно диспергирани или разтворени в подходящ разтворител, взаимодейства с източник на D (-) тартаратен йон и след това, ако е необходимо, се получава солват на получения D (-) тартарат; и D (-) тартаратът или негов солват се извличат.

Подходящ разтворител е един алканол, например пропан-2-ол или етанол, или въглеводород, като например толуен, кетон, като например ацетон, естер, като например етилацетат, етер като

например тетрахидрофуран, нитрил като например ацетонитрил, или халогениран въглеводород като например дихлорометан или вода, или органична киселина като например оцетна киселина; или тяхна смес.

Подходящо е, когато източникът на D (-) тартаратен йон е D (-) винена киселина. D (-) виненатa киселина се добавя, за предпочитане, в твърда форма или като разтвор, например във вода или нисш алкохол, като например метанол, етанол, или пропан-2-ол, или в смес от разтворители. Алтернативен източник на D (-) тартаратен йон се осигурява от подходяща разтворима основна сол на D (-) винена киселина, например амониев D (-) тартарат, или D (-) тартаратна сол на амин, например етиламин или диетиламин.

Концентрацията на съединение (I) е за предпочитане в границите 2 до 25% тегло/обем, повече се предпочита в границите от 5 до 20%. Концентрацията на разтворите на D (-) винена киселина са за препочитане в границите от 5 до 130% тегло/обем.

Обикновено реакцията се провежда при стайна температура или при повишена температура, например при температурата на кипене на разтворителя под обратен хладник, въпреки, че могат да се използват всички подходящи температури които осигуряват желания продукт.

Солвати, като например хидрати, на D (-) тартарат се получават по стандартни методи.

Извличането на желаното съединение обикновено включва кристализация от подходящ разтворител или смес от разтворители, обикновено от реакционния разтворител, придружена обикновено с охлаждане. Например, D (-)-тартаратът може да изкристализира от алкохол като например пропан-2-ол или етанол. Подобрен добив на сол може да се получи чрез изпаряване на част или всичкия разтворител или чрез кристализация при повишена температура, последвана от контролирано охлаждане, евентуално поетапно. Внимателното контролиране на температурата на утаяване може да се използва за подобряване на възпроизводството на формата на продукта.

Кристализацията може да се инициира чрез внасяне на кристали на D (-)-тартарат или на негов солват, но това не е основното.

Ако моно-тартаратната сол включва друг едновалентен солеобразуващ йон, като например катион на алкален метал или амониев катион, споменатият йон се получава удобно чрез взаимодействие на монотартаратната сол с разтвор на избран едновалентен солеобразуващ йон, например метален или амониев йон. Алтернативно съединение (I) може да се третира с моно-тартаратна сол на споменатия едновалентен солеобразуващ йон.

Съединение (I) се получава по известни методи, като например разкритите в EP 0,306,228 и W094/05659. Разкритията на EP 0,306,228 и W094/05659 са цитирани тук.

D (-) винената киселина е съединение, което се намира в търговската мрежа.

Използваният тук термин"T_{onset}" се определя обикновено с диференциална сканираща калориметрия и има значение, което обикновено се разбира в областта, като например в Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications", Ford and Timmins, 1989 - "Температурата, съответстваща на пресечната точка на базовата линия преди прехода с екстраполираната предна част на прехода".

Използваният тук във връзка с някои съединения термин "добри свойства на течливост" се характеризира от споменатите съеднения със съотношение на Hausner от по-малко или равно на 1.5, особено по-малко от или равно на 1.25.

“Съотношение на Hausner“ е термин възприет в областта.

Използваният тук термин ‘профилактика на състояния, свързани с диабет' включва лечение на състояния като например устойчивост на инсулин, понижена грлюкозна толерантност, хиперинсулинемия и диабет по време на бременност.

Диабет означава предимно тип II диабет.

Състояния, свързани с диабет, включват хипергликемия и устойчивост на инсулин и затлъстяване. Други състояния, свързани с диабет, включват хипертония, сърдечносъдово заболяване, особено атеросклероза, някои разстройства свързани с храненето, по-специално регулирането на апетита и поемането на храна от субекти, страдащи от разстройства, свързани с недохранване, като например анорексия нервоза, и разстройства, свързани с прехранване, като например затлъстяване и анорексия булимия. Други състояния, свързани с диабет, включват поликистозни яйчници и индуцирана от стероиди устойчивост на инсулин.

Усложненията на състояния, свързани с диабет, обхванати тук, включват бъбречно заболяване, особено бъбречно заболяване, свързано с развитието на диабет от II тип, включително диабетна нефропатия, гломерулонефрит, гломерулосклероза, нефротичен синдром, хипертонична нефросклероза и бъбречно заболяване в последен етап.

Както беше споменато по-горе съединенията от изобретението имат полезни терапевтични свойства: Настоящето изобретение съответно осигурява D (-) тартарата или негов солват за използване като активно терапевтично вещество.

По-специално, настоящето изобретение осигурява D (-) тартарата или негов солват за използване за лечение и/или профилактика на диабет, състояния, свързани с диабет и някои негови усложнения.

D (-) тартаратът или негов солват могат да се прилагат самостоятелно или, за предпочитане като фармацевтичен състав, съдържащ също така фармацевтично приемлив носител. Подходящи методи за формулиране на D (-) тартарат или на негов солват са обикновено тези, описани за съединение (I) в по-горе споменатите публикации.

Следователно, настоящето изобретение осигурява също така фармацевтичен състав, включващ D (-) тартарат или на негов солват и фармацевтично приемлив носител.

D (-) тартаратът или негов солват се прилагат обикновено в единична дозирана форма.

Активното съединение може да се прилага по всеки подходящ начин но обикновено орално или парентерално. За такова приложение, съединенията обикновено се прилагат под формата на фармацевтичен състав заедно с фармацевтичен носител, разредител и/или ексципиент, макар че точната форма на състава ще зависи естествено от начина на приложение.

Съставите се приготвят чрез смесване и са приготвени за орално, парентерално или локално приложение, и като такива могат да бъдат под формата на таблетки, капсули, течни препарати за орално приложение, прахове, гранули, бонбончета, пастили, прахове за приготвяне на разтвори, инжекционни и инфузионни разтвори или суспензии, свещички и трансдермални средства. Предпочитат се съставите за орално приложениеа, по-специално оформени орални състави , тъй като са по-удобни за обща употреба.

Таблетките и капсулите за орално приложение са обикновено в единични дози и съдържат обичайни ексципиенти като например свързващи вещества, пълнители, разредители, таблетиращи средства, смазващи вещества, дезинтегратори, оцветители, ароматизатори и умокрящи средства. Таблетките могат да се покрият съгласно известните в областта методи.

Подходящи пълнители, които се използват включват целулоза, манитол, лактоза и други подобни средства. Подходящи дезинтегратори са нишесте, поливинилпиролидон и производни на нишесте като например натриев нишестен гликолат. Подходящи смазващи вещества включват, например, магнезиев стеарат. Подходящи фармацевтично приемливи умокрящи средства включват натриев лаурилсулфат.

Твърди състави за орално приложение могат да се приготвят чрез конвенционални методи на смесване, пълнене, таблетиране или други подобни. Операциите на смесване могат да се повтарят за да може

активното вещество да се разпредели в съставите, които използват големи количества пълнители. Такива операции, разбира се, са обичайни в областта.

Течни препарати за орално приложение могат да бъдат под формата на, например водни или маслени суспензии, разтвори, емулсии, сиропи или еликсири, или могат да бъдат под формата на сух продукт за приготвяне с вода или друг подходящ разтворител преди употреба.

Такива течни препарати могат да съдържат обичайни добавки, като например суспендиращи средства, например сорбитол, сироп, метилцелулоза, желатин, хидроксиетилцелулоза, карбоксиметилцелулоза, гел алуминиев стеарат или хидрирани ядливи мазнини, емулгиращи средства например лецитин, сорбитан моноолеат, или акация; неводни разтворители (които могат да включват масла за ядене), например, бадемово масло, фракционирано кокосово масло, маслени естери като например естери на глицерин, пропиленгликол или етилалкохол; консерванти, например метил- или пропил-р-хидроксибензоат или сорбинова киселина, и ако е необходимо ароматизатори и оцветители.

За парентерално приложение, течните единични дозирани форми съдържат съединение от настоящето изобретение и стерилен разтворител. В зависимост от разтворителя и концентрацията, съединението, може или да се суспендира или да се разтвори. Обикновено парентералните разтвори се приготвят като активното съединение се разтваря в разтворител и се филтрува стерилно преди да се напълни в подходящи флакони или ампули и се запечата. Удобно е, помощни вещества, като например анестетик за локално приложение и буфери също да се разтворат в разтворителя. За повишаване на разтворимостта, след напълването във флакони, съставът може да се замрази и водата да се отдели под вакуум.

Парентералните суспензии се приготвят в основата си по същия начин, с изключение на това, че активното вещество се суспендира в разтворителя, вместо да се разтвори и се подложи на стерилизация с

етиленоксид преди да се суспендира в стерилния разтворител. Удобно е, в състава да се включи повърхностно активно вещество или умокрящо средство, за да се подпомогне ровномрното разпределението на активното вещество.

Обичайна практика е, съставите да се придружават от написано или напечатано упътване за използване в медицинската практика.

Използваният тук термин "фармацевтично приемлив" обхваща съединения, състави и компоненти за приложение в хуманитарната и ветеринарната медицина : например терминът "фармацевтично приемлива сол" включва приемлива за ветеринарната медицина сол.

Настоящето изобретение осигурява освен това и метод за лечението и/или профилактиката на диабет, състояния, свързани с диабет и някои негови усложнения, при бозайници хора и животни който включва прилагане на ефективно, нетоксично количество D (I)-тартарат или на негов солват към бозайник човек или животно, нуждаещ се от това.

Подходящо е, активното съединение да се приложи под формата на фармацевтичен състав, както е дефиниран по-горе и това представлява отделен вариант от настоящето изобретение.

В един друг вариант настоящето изобретение осигурява използването на DL-тартарат или на негов солват за получаването на лекарство за лечението и/или профилактиката на диабет, състояния, свързани с диабет и някои негови усложнения.

При лечението и/или профилактика на диабет, състояния, свързани с диабет и някои негови усложнения D (-) тартаратът или негов солват се приемат в количества, които да осигурят съединение (I) в подходящи дози, като например разкритите в EP 0,306,228, W094/05659 или W098/55122.

Не са забелязани отрицателни токсикологични ефекти за съединенията от изобретението в по-горе споменатите терапии.

Примери за изпълнение на изобретението

Пример 1

5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион D-(-)-тартарат

Смес от 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]-тиазолидин-2,4-дион (2.0 g), D-(-)-винена киселина (0.84 g), ацетон (90 ml) и дейонизирана вода (5 ml) се бърка и загрява до 70 °C, при което се получават бистър разтвор. След това реакционната смес се охлажда до 21°C, и разтворителят се отделя при понижено налягане. Добавя се толуен (50 ml) и сместа се бърка и разтворителят се изпарява при понижено налягане. Към остатъка се добавят етилацетат (50 ml) и денатуриран етанол (20 ml) и сместа се бърка и загрява до кипене под обратен хладник и след това се охлажда до 21°C. Продуктът се обединява чрез филтруване и се суши под вакуум, при което се получават 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]-тиазолидин-2,4-дион D (-)-тартарат като бяло кристално твърдо вещество (1.2 g).

1H NMR (d^6-DMSO): съвместим с 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]-бензил]тиазолидин-2,4-дион D (-)-тартарат.

Пример 2

5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион D-(-)-тартарат

Смес от 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]-бензил]тиазолидин-2,4-дион (4.5 g) и денатуриран етанол (120 ml) се загрява до кипене под обратен хладник, при което се получават бистър разтвор. Разтворът се охлажда до 70 °C и се добавя D-(-)-винена киселина (1.9 g) и при разбъркване сместа се загрява до кипене под обратен хладник. Разтворът се охлажда до 45 °C, внасят се зародишни кристали от 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]-бензил]-тиазолидин-2,4-дион D (-) тартарат и се обработва с ултразвук в продължение на 5 минути, при което се получават бяла суспензия.

Сместа се охлажда до 21 °C и продуктът се събира чрез филтруване, измива се с денатуриран етанол (20 ml) и се суши под вакуум в продължение на 3 часа, при което се получава 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион D-(-)-тартарат като бяло кристално твърдо вещество (5.8 g).

Пример 3

5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион D-(-)-тартарат

Смес от 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]-тиазолидин-2,4-дион (5.0 g) и пропан-2-ол (100 ml) се бърка и загрява до кипене под обратен хладник до получаване на бистър разтвор. Прибавя се разтвор на D-(-)-винена киселина (2.1 g) в пропан-2-ол (30 ml), при 60-70 °C, и реакционната смес се бърка при варене под обратен хладник в продължение на 5 минути. След това сместа се охлажда до 21 °C за 90 минути. Продуктът се обединява чрез филтруване, измива се с пропан-2-ол (50 ml) и се суши под вакуум, при което се получава 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)-етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион D (-)-тартарат (6.7 g) като бяло кристално твърдо вещество.

Пример 4

5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион, D-(-)-тартарат

Разтвор на D-(-)-винена киселина (8.4 g) в пропан-2-ол (70 ml)се прибавя при разбъркване към суспензия на 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]-бензил]тиазолидин-2,4-дион (20.0 g) в пропан-2-ол (400 ml) при варене под обратен хладник. Реакционната смес се бърка при варене под обратен хладник до получаване на бистър разтвор, след това се охлажда до 21 °C. Бялото твърдо вещество се събира чрез филтруване, измива се с пропан-2-ол (100 ml), след това се суши под вакуум в продължение на 2 часа при 21 °C, при което се получава 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)-етокси]бензил]-

тиазолидин-2,4-дион D-(-)-тартарат (26.9 g) като бяло кристално твърдо вещество.

Хапактеристични данни регистрирани за продукта от Пример 1:

Инфрачервеният абсорбционен спектър на дисперсия на продукта в минерално масло се получава като се използва Nicolet 710 FT-IR спектрофотометър при 2 cm-1 разделителна способност (фигура 1).

Данните се записват в интервали от 1 cm-1. Получават се ивици при: 3385, 2792, 1751, 1700, 1646, 1621, 1545, 1512, 1466, 1416, 1377, 1357, 1304, 1267, 1233, 1217, 1168, 1153, 1076, 1060, 1033 ; 999, 927, 901, 835, 773, 752, 716, 688, 618, 603, 589, 556, 527, 507 cm-1.

Инфрачервеният спектър на твърдо вещество се записва като се използва апарат Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR спектрометър снабден с универсални ATR принадлежности. Получават се ивици при: 3384, 2937, 2787, 1751, 1694, 1645, 1620, 1609, 1543, 1511, 1466, 1415, 1384, 1357, 1303, 1267, 1232, 1217, 1167, 1153, 1141, 1075, 1059, 1032, 998, 927, 899, 832, 772, 751, 715, 686, 658 cm-l.

Рамановият спектр на продукта (фигура 2) е записан с пробата в NMR епруветка като се използва Nicolet 960 E. S. P. FT-Raman спектрометър, при 4 cm-1 разделителна способност с възбуждане от Nd: V04 лазер (1064 nm) с мощност на изхода 400mW. Получават се ивици при: 3101, 3065, 3043, 2920, 1748, 1700, 1610, 1584, 1545, 1471, 1439, 1390, 1358, 1320, 1293, 1236, 1207, 1177, 1146, 1060, 1035, 982, 930, 901, 828, 774, 741, 659, 638, 621, 604, 507, 468, 431, 397, 349, 281, 99.8 cm-l.

Рентгенова прахова дифрактограма на продукта (фигура 3) се записва като се използват следните условия: Анод: Cu, Генераторно напрежение: 40 kV, Генераторен ток: 40 mA, Начален ъгъл: 2.0 20, Краен ъгъл: 35.0 20, Големина на стъпката: 0.02 20, време на стъпка: 2.5 секунди. Характерните XRPD ъгли и относителните интензитети са регистрирани в таблица 1.

28.02.03

Таблица 1

Ъгъл	отн. интензитет
$2\theta^{o}$	%
6.4	10.2
7.9	11.6
9.7	3. 6
10.6	4. 3
12.2	11.9
12.8	10.4
13.1	7. 9
14.1	7. 3
14.7	4. 9
15.8	22.9
16.5	100
17.5	29.7
17.9	11
18.2	13.4
18.6	36
19.4	29.3
21.3	21.4
21.6	24.3
22.6	75.9
23.7	15.8
24.3	49
25.2	34
25.7	43
26.4	14.3
27.2	28.6
27.4	22.3
28.3	15. 1
29.2	29.6
29.6	8. 7

30.4	9. 4
30.7	14.3
31.1	14.9
31.6	13.6
32.1	12.4
33.3	15.2
33. 8	16.6

NMR спектърът в твърда фаза на продукта (фигура 4) се снема на Bruker AMX360 апарат, като се работи при 90.55 MHz: Твърдото вещество се поставя в 4 mm циркониев MAS ротор, снабден с Kel-F накрайник и завъртане на ротора при около 10 kHz. ^{13}C MAS спектърът се реализира чрез крос-поляризация от Hartmann-Hahn протони (CP време за контакт 3ms, период на повтаряне 15 s) и протоните се декуплират по време на излъчването като е използва двупулсна фазово модулирана(TPPM) съставна секвенция. Химическите отмествания са отнесени към карбоксилатния сигнал на глицин при 176.4 ppm спрямо TMS и се наблюдават при: 181.2, 179.0, 177.4, 174.7, 173.0, 158.2, 156.9, 150.3, 145.6, 144.7, 141.9, 139.3, 136.1, 131.7, 126.6, 118.1, 113.7, 111.0, 110.0, 75.2, 74.6, 73.7, 73.0, 64.6, 56.6, 55.7, 50.8, 47.4, 40.6, 38.8, 36.7, 34.8 ppm.

Свойства на D (-) тартарат, регистрирани за продукта от Пример 4

Стабилност на твърдата фаза на D (-) тартарат Стабилността на твърдата фаза на лекарствената субстанция се определя чрез съхранение на приблизително 1.0 g материал в стъклено шише при i) 40 °C/75 % относителна влажност (RH), изложена на открито 1 месец и b) при 50 °C, затворена в продължение на 1 месец. Материалът се изследва с HPLC за крайно съдържание и продукти на разграждането в двата случая.

a) 40 C/75 % RH: Не се наблюдава забележимо разграждане (HPLC анализ 96% от първоначалното).

b) 50 C : Не се наблюдава забележимо разграждане (HPLC анализ 98% от първоначалното).

Свойства на течливост на D (-) тартарат:

Съотношението между плътност без стръскване и плътност със стръскване (Съотношение на Hausner) на D (-) тартарат се определя като се използват стандартни методи ("Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", editor M. Aulton, 1988, published by: Churchill Livingstone).

Съотношение на Hausner: 1.2

Точка на топене на D (-) тартарат

Точката на топене на D (-) тартарат се определя съгласно метода, описан в U. S. Pharmacopoeia, USP 23, 1995, "Melting range или temperature, Procedure for Class Ia", като се използва Buchi 545 апарат за определяне точката на топене.

Точка на топене: 181.6°C

T_{onset} на D (-) тартарат

T_{onset} на лекарственото вещество се определя чрез диференциална сканираща калориметрия като се използва апарат Perkin-Elmer DSC7.

T_{onset} (10 C/minute, затворена ладия): 187 °C

Патентни претенции

1. Съединение 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]-бензил]-тиазолидин-2,4-дион, D(-) тартаратна сол или нейн солват.

2. Съединение съгласно претенция 1, което има:
(i) инфрачервен спектър основно в съответствие с фигура 1;
(ii) раманов спектър, основно в съответствие с фигура 2;
(iii) рентгенова прахова дифрактограма (XRPD) основно в съответствие с таблица 1 или фигура 3; или
(iv) 13C NMR спектър в твърдо състояние основно в съответствие с фигура 4.

3. Съединение съгласно претенция 1, което има две или повече от :
(i) инфрачервен спектър основно в съответствие с фигура 1; и
(ii) раманов спектър, основно в съответствие с фигура 2; и
(iii) рентгенова прахова дифрактограма (XRPD) основно в съответствие с таблица 1 или фигура 3; и
(iv) 13C NMR спектър в твърдо състояние основно в съответствие с фигура 4.

4. Съединение съгласно коя да е от претенциите 1 до 3, в пречистена форма.

5. Съединение съгласно коя да е от претенциите 1 до 3, в твърда дозирана форма.

6. Съединение съгласно коя да е от претенциите 1 до 3, във фармацевтично приемлива форма, която може да се смила.

7. Съединение съгласно коя да е от претенциите 1 до 3, във фармацевтично приемлива форма с добри свойства на течливост.

8. Метод за получаване на D(-) тартарат или на негов солват, характеризиращ се с това, че 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)-етокси]-бензил]тиазолидин-2,4-дион (съединение (I)), или негова сол, взаимодейства с източник на D(-) тартаратен йон и след това, ако е

необходимо, се получава солват на получения D(-) тартарат; и D(-) тартаратът или негов солват се извличат.

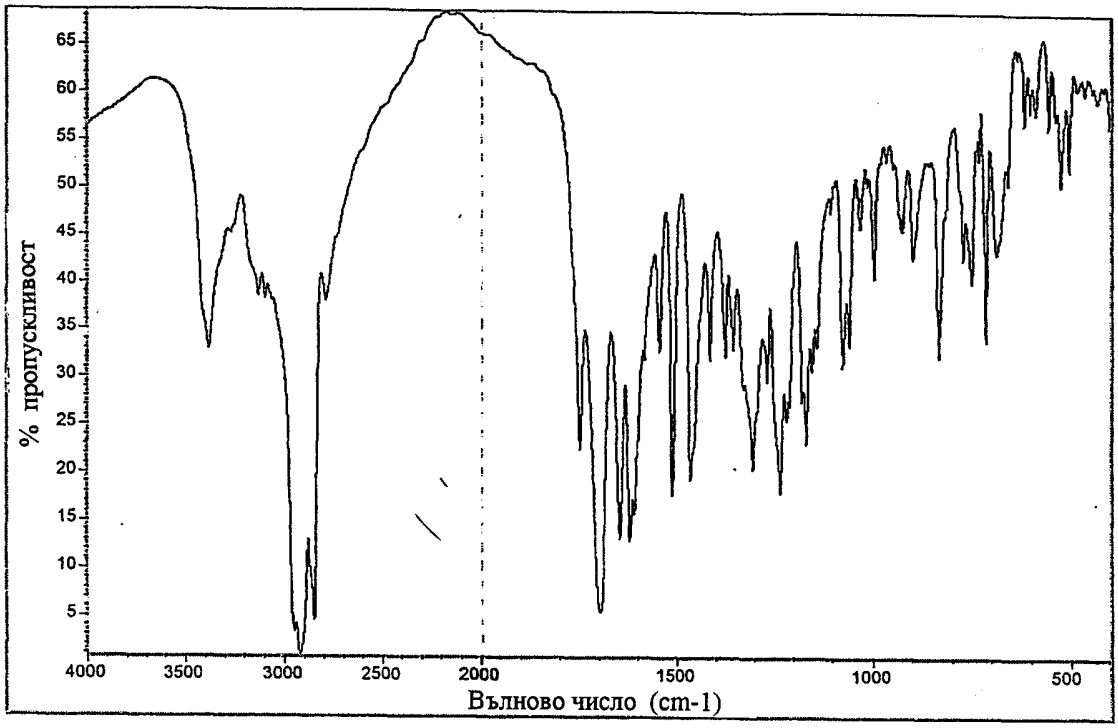
9. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че включва 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]тиазолидин-2,4-дион D(-) тартарат или негов солват и фармацевтично приемлив носител.

10. Съединение 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]-бензил]-тиазолидин-2,4-дион D(-) тартарат или негов солват за използване като активно терапевтично вещество.

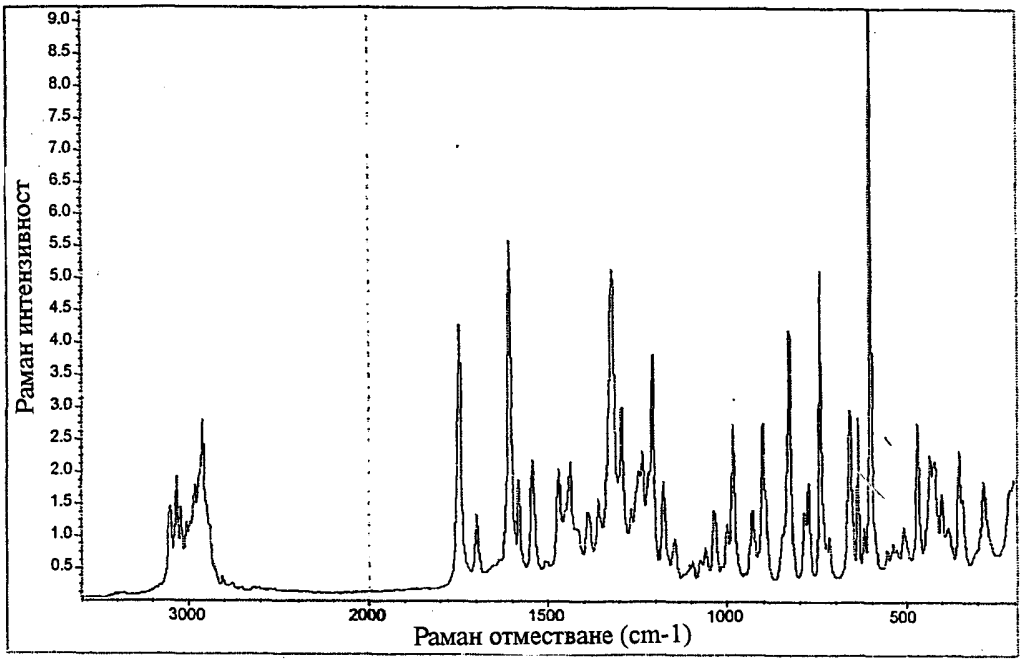
11. Използване на 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]-бензил]-тиазолидин-2,4-дион D(-) тартарат или на негов солват, за получаването на лекарство за лечението и/или профилактиката на диабет, състояния, свързани с диабет и някои негови усложнения.

28.02.09

Фигура 1 Инфрачервен спектър на D(-) тартарат

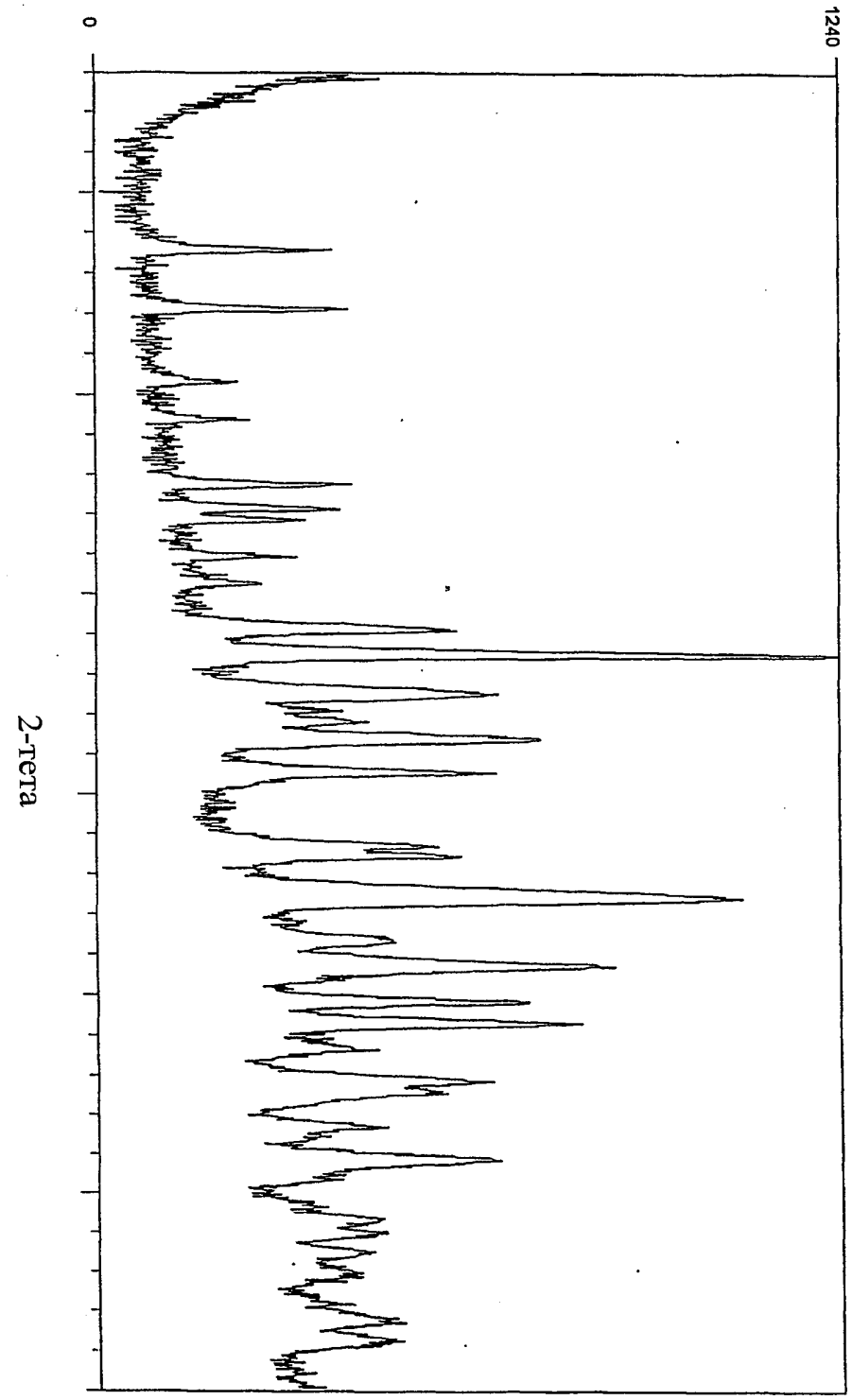


Фигура 2 Раман спектър на D(-) тартарат



28.02.03

Фигура 3 Рентгенова дифрактограма на D(-) тартарат



Фигура 4 13C NMR твърдофазов спектър на D(-) тартарат

