

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2001 -4458

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 453/02

A 61 K 31/435

A 61 P 25/28

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.06.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.06.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/140233**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.03.2002**
(Věstník č. 3/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/IB00/00756**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/78759**

(71) Přihlašovatel:

PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;

(72) Původce:

Allen Douglas John Meldrum, Groton, CT, US;

Appleton Troy Anthony, Groton, CT, US;

Gumkowski Michael Jon, Groton, CT, US;

Muehlbauer David Joseph, Groton, CT, US;

Norris Timothy, Groton, CT, US;

(74) Zástupce:

Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Polymorfní formy krystalického (2-benzhydryl-1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-(5-isopropyl-2-methoxybenzyl) amoniumchloridu jako antagonisté receptoru NK-1

(57) Anotace:

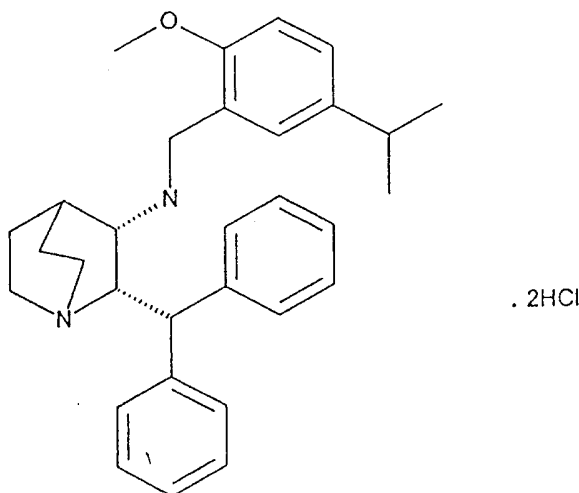
Dvě polymorfní krystalické formy, forma I a forma II dihydrochloridu dihydrátu (2-benzohydryl-1-aza-bicyklo-[2.2.2]okt-3-yl)-(5-isopropyl)-2-methoxybenzyl)aminu. Farmaceutická kompozice obsahující nejméně jednu z uvedených polymorfních forem má jako prostředek pro léčbu zvracení pacientů v chemoterapeutické léčbě výhodnou stabilitu. Způsob přípravy formy I a II.

CZ 2001 - 4458 A3

Polymorfní formy krystalického (2-benzhydryl-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-(5-isopropyl-2-methoxybenzyl)amonium-chloridu jako antagonisté receptoru NK-1

Oblast techniky

Vynález se týká určitých polymorfních forem a forem krystalického (2-benzhydryl-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-(5-isopropyl-2-methoxybenzyl)amin-dihydrochloridu (dále dihydrochloridové soli) a farmaceutických kompozic je obsahujících. Uvedená dihydrochloridová sůl je CNS aktivní antagonistu receptoru NK-1 a vynález je zaměřen na způsoby léčby stavů dosažené nebo zlepšené snížením neurotransmise zprostředkované substancí P. Vynález je rovněž zaměřen na antagonistu substance P, mající význam jako antiemetikum s akutní i prodlouženou účinností u savců včetně člověka v chemoterapeutické léčbě. Léčba znamená jak preventivní tak terapeutickou léčbu.



Dosavadní stav techniky

V US patentu č.5,393,762 a v US patentové přihlášce č.08/816,016, včleněných do tohoto popisu odkazem, jsou

popsané farmaceutické kompozice a antiemetická léčba s použitím antagonistů receptoru NK-1. Krystalický bezvodý dihydrochlorid je při vlhkostech okolo 52 % nebo vyšších hygroskopický a tvoří dihydráty. Dehydratace uvedených dihydrátů při expozici nízkým relativním vlhkostem asi 33 % nebo nižším neprobíhá snadno.

Podstata vynálezu

Vynález se vztahuje na bezvodý dihydrochlorid (2-benzhydryl-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-(5-isopropyl)-2-methoxybenzyl)aminu, jeho dihydrochlorid dihydrát a jeho dvou polymorfní formy.

Podle jednoho provedení vynálezu vynález zahrnuje jednu formu krystalického bezvodého hygroskopického dihydrochloridu. Z morfologického hlediska tvoří bezvodý dihydrochlorid tyčinky o velikosti částic asi 5 až 30 μm poskytujících dvojlom. Na termogramu diferenční scanning kalorimetrie (DSC) je ostrý endotermní pík s počátkem při 224 °C, T_{max} při 236 °C a ΔH_f 32,8 kal/g (137,3 J/g).

Další dvě provedení zahrnují dihydrochlorid dihydrát který tvoří formu I a formu II. Forma I je charakterizovaná následujícími parametry rentgenové difrakční analýzy:

dihydrochlorid dihydrát, forma I

pík č.	1	2	3	4	5	6	7	8
d-vzdálenost	17,2	9,5	8,4	6,9	4,9	4,4	3,9	3,5

Forma I dihydrochloridu dihydrátu je jednoduchá nehygroskopická forma mající na termogramu diferenční scanning

kalorimetrie nástupní hodnoty křivek při asi 150 °C a 230°C. Forma I má rozpustnost asi 110 až 120 mg na 1 ml. Krystaly formy I tvoří šupiny o velikosti v rozmezí asi 30 µm až 60 µm.

Forma II je charakterizovaná následujícími parametry rentgenové difrakční analýzy:

dihydrochlorid dihydrát, forma II

pík č.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
d-vzdálenost	11,3	8,8	7,5	6,4	4,9	4,5	3,8	3,7	3,0

Forma II je forma o nižší energii, stabilnější než forma I. Forma II má rozpustnost asi 390 až 400 mg na 1 ml. Krystaly formy I tvoří šupiny o velikosti v rozmezí asi 15 µm až 25 µm.

Způsob přípravy polymorfní formy I dihydrochloridu dihydrátu zahrnuje míchání bezvodého dihydrochloridu při teplotě místnosti v organickém rozpouštědle obsahujícím asi 0,5 až 2,5 % vody po asi 15 až 25 hodin k dosažení krystalizace. Uvedená rozpouštědla se zvolí ze skupiny zahrnující ethyl- nebo isopropylalkohol, ethyl-acetát, acetonitril, tetrahydrofuran a aceton, kde všechna uvedená rozpouštědla obsahují asi 0,5 až 2,5 % vody.

Způsob přípravy polymorfní formy II dihydrochloridu dihydrátu zahrnuje míchání formy I nebo bezvodého dihydrochloridu při teplotě místnosti v organickém rozpouštědle obsahujícím asi 3 až 5 % vody po asi 15 až 25 hodin k dosažení krystalizace. Uvedená rozpouštědla se zvolí ze skupiny zahrnující ethyl-acetát obsahující asi 5 % vody, tetrahydrofuran obsahující asi 5 % vody, aceton obsahující asi 5 % vody a acetonitril obsahující asi 5 % vody.

Další aspekt vynálezu zahrnuje farmaceutickou kompozici mající antiemetickou účinnost která obsahuje nejméně jednu složku ze skupiny zahrnující polymorfní formy I a II uvedeného dihydrochloridu dihydrátu a bezvodý dihydrochlorid vhodnou pro léčbu zvracení. Způsob léčby zvracení zahrnuje podávání antiemeticky účinného množství formy I nebo formy II nebo bezvodého dichloridu subjektu kterého je potřebné léčit.

Podrobný popis vynálezu

Polymorfní formu I dihydrochloridu dihydrátu lze připravit mícháním bezvodé formy sloučeniny ve vhodném organickém rozpouštědle obsahujícím asi 0,5 až 2,5 % vody po dostatečnou dobu k dosažení krystalizace. Vhodná rozpouštědla mohou být zvolena ze skupiny zahrnující: ethyl- nebo isopropylalkohol, ethyl-acetát, acetonitril, tetrahydrofuran a aceton, kde všechna uvedená rozpouštědla obsahují asi 0,5 až 2,5 % vody.

Polymorfní formu II lze připravit mícháním formy I nebo bezvodé formy dihydrochloridu ve vhodném organickém rozpouštědle obsahujícím asi 3 až 5 % vody po dobu vhodnou k dosažení krystalizace. Vhodná rozpouštědla je možné zvolit z následující skupiny: ethyl-acetát obsahující 3,5 % vody, tetrahydrofuran (THF) obsahující 5 % vody, aceton obsahující 5 % vody a vodu.

"Vlhký" THF vede přímo k úplné konverzi na formu II. Jestliže se forma I uvede do kaše s THF obsahujícím méně než 2 % H_2O , ke konverzi na formu II nedochází. Jestliže se forma I uvede do kaše s THF obsahujícím 3 % až 5 % H_2O , probíhá konverze na formu II. Jestliže se forma I uvede do kaše s THF

obsahujícím $> 5 \text{ \% H}_2\text{O}$, dochází k výraznému zvýšení rozpustnosti vyvolanému vysokou rozpustností ve vodě.

V tabulce I uvedené níže jsou uvedené výsledky studie tvorby polymorfních forem pomocí vlhkých rozpouštědel:

Izolovaná polymorfní forma	Výchozí polymorfní forma	Rozpouštědlo	Teplota izolace	Způsob izolace
forma I	forma I	IPO/5 % H_2O	teplota místnosti	z kaše
forma II	forma II	ethyl-acetát/ 3,5 % H_2O	teplota místnosti	z kaše
forma I	forma I	acetonitril/ 5 % H_2O	teplota místnosti	z kaše
forma II	forma I	terahydrofuran/ 5 % H_2O	teplota místnosti	z kaše
forma II	forma I	aceton/ 5 % H_2O	teplota místnosti	z kaše
forma II	forma I	H_2O	teplota místnosti	roztoky se očkují formou II

V níže uvedené tabulce II jsou uvedené parametry charakterizující polymorfní formu I a II.

Tabulka II

analýza	forma I	forma 2
kombinační analýza	dihydrochlorid, dihydrát	dihydrochlorid, dihydrát
Karl Fischer	7,08 %	7,10 %
prášková rentgenografie	forma I	forma II
mikroskopie za ohřevu	pomalý úbytek vody (50 °C -75 °C)	rychlý úbytek vody ~ 100 °C
VTI (% absorbované vody)	0,8 % hmotn.	0,4 % hmotn.
rozpustnost ve vodě	> 648 mg/ml	< 329 mg/ml
vodná rovnováha	> 1155 mg/ml	> 395 mg/ml
vzhled krystalů	šupiny, ~30x60 µm	šupiny, ~15x25 µm
TGA/DTA	úbytek vody při 30 °C-110 °C, dvě změny před rozkladem @ 194 °C	úbytek vody při 30 °C-110 °C, se zjevným rozkladem @ 178 °C
diferenční scanning kalorimetrie (DSC)	změna @~175 °C, pak rozklad @~230 °C; úbytek vody nedetegován	ztráta hydrátů @~130 °C a ~155 °C, případná rekrytalizace @~170 °C, případné tání bezvodé složky@~ 240 °C pak rozklad

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava krystalického bezvodého dihydrochloridu

Směs benzhydryl-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-(5-isopropyl)-2-methoxybenzyl)amin-dihydrochloridu dihydrátu (10,0 g) v ethyl-acetátu (100 ml) se zahřívá při teplotě zpětného toku v Dean-Starkově aparatuře 23 hodin. Pak se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a směs se míchá 1 hodinu. Tuhý podíl se oddělí filtrací, promyje se ethyl-acetátem (20 ml) a suší se ve vakuové sušárně v atmosféře dusíku 24 hodin při 55 °C, a získá se tak bezvodá forma jako bílá tuhá hmota.

Příklad 2

Příprava krystalické formy I dihydrátu

Ve směsi 266 l vody a 266 l dichlormethanu se rozpustí 53,2 kg 1-(R)-(-)-kafrsulfonátové soli. Hodnota pH se pomocí 5,08 l 50% hydroxidu sodného upraví na 10-14. Dichlormethanová vrstva obsahující produkt se oddělí a promyje se 53,2 l vody. Pak se dichlormethanový podíl zahustí za atmosférického tlaku a přidá se tetrahydrofuran (668,4 l). Ke zbytku s přidavkem tetrahydrofuranu se přidá 13,9 l kyseliny chlorovodíkové 12 mol/l a směs se zahřívá 3 hodiny při teplotě zpětného toku. Získaná kaše se ochladí na 25 °C až 30 °C, 1 hodinu se granuluje a pak se krystalická forma I oddělí filtrací.

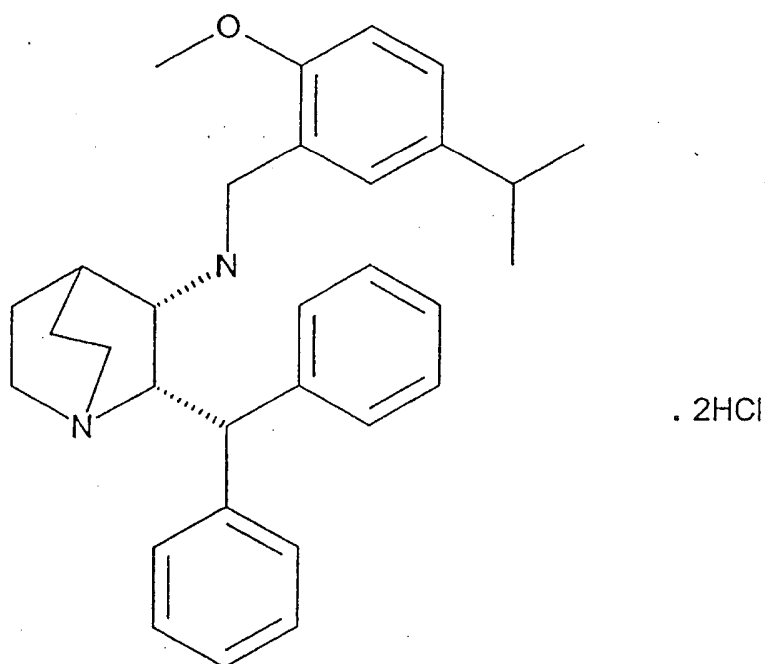
Příklad 3

Příprava krystalické formy II dihydrátu

Podíl formy I dihydrátu o hmotnosti 25 kg se uvede do kaše s THF/3%-5% vody (300 l THF + 10 l vody) zahříváním při teplotě zpětného toku ($\sim 64\text{ }^{\circ}\text{C}$) po 48 hodin. Kaše se pak ochladí na $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 hodinu se granulují a pak se forma II oddělí filtrací.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Krystalické formy (2-benzhydryl-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-(5-isopropyl)-2-methoxybenzyl)amin-dihydrochloridu vzorce



kde každá z uvedených krystalických forem se zvolí ze skupiny zahrnující

a) hygroskopickou bezvodou formu dihydrochloridu;

b) nehygroskopickou polymorfní formu I dihydrochloridu dihydrátu charakterizovanou následujícími parametry rentgenové difrakční analýzy:

pík č.	1	2	3	4	5	6	7	8
d-vzdálenost	17,2	9,5	8,4	6,9	4,9	4,4	3,9	3,5

a

c) nehygroskopickou polymorfní formu II dihydrochloridu dihydrátu charakterizovanou následujícími parametry rentgenové difrakční analýzy:

pík č.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
d-vzdálenost	11,3	8,8	7,5	6,4	4,9	4,5	3,8	3,7	3,0

2. Bezvodý dihydrochlorid podle nároku 1, kde krystaly bezvodého dihydrochloridu mají tvar tyčinek.

3. Bezvodý dihydrochlorid podle nároku 2, kde uvedené tyčinky mají velikost částic asi 5 až 30 μm .

4. Bezvodý dihydrochlorid podle nároku 1, který na termogramu diferenční scanning kalorimetrie (DSC) vykazuje ostrý endotermní pík s počátkem při 224 °C, teplotní maximum při 236 °C a ΔH_f asi 32,8 kal/g (137,3 J/g).

5. Nehygroskopický polymorf dihydrochloridu dihydrátu podle nároku 1, kde krystaly formy I mají vzhled šupin.

6. Polymorf dihydrochloridu dihydrátu podle nároku 5, kde krystaly formy I ve tvaru šupin mají velikost asi 30 μm až 60 μm .

7. Polymorf dihydrochloridu dihydrátu podle nároku 1, kde rozpustnost formy I je asi 640-1160 mg/ml.

8. Polymorf dihydrochloridu dihydrátu podle nároku 5, kde termogram diferenční scanning kalorimetrie formy I vykazuje počátky změn na křivce při asi 175 °C a 230 °C.

9. Polymorf dihydrochloridu dihydrátu podle nároku 1, kde rozpustnost formy II je asi 390 až 400 mg/ml.

10. Polymorf dihydrochloridu dihydrátu podle nároku 1, kde krystaly formy II mají vzhled šupin.

11. Polymorfní forma II podle nároku 5, kde krystaly ve tvaru šupin mají velikost asi 15 μm až 25 μm .

12. Polymorf dihydrochloridu dihydrátu podle nároku 1, kde rozpustnost formy II je asi 390 až 400 mg/ml.

13. Farmaceutická kompozice mající antagonistickou aktivitu vůči substanci P v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje nejméně jednu z polymorfních forem I a II podle nároku 1 v množství účinném pro léčbu zvracení a farmaceuticky přijatelný nosič.

14. Způsob léčby zvracení v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání antiemeticky účinného množství polymorfní formy I sloučeniny podle nároku 1 subjektu kterého je potřebné léčit.

15. Způsob léčby zvracení v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání antiemeticky účinného množství polymorfní formy II ve formě podle nároku 13 subjektu kterého je potřebné léčit.

16. Farmaceutická kompozice mající antagonistickou aktivitu vůči substanci P v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje bezvodý dihydrochlorid podle nároku 1 v množství účinném pro léčbu zvracení a farmaceuticky přijatelný nosič.

17. Způsob léčby zvracení v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání antiemeticky účinného množství bezvodého dihydrochloridu sloučeniny ve formě podle nároku 16 subjektu kterého je potřebné léčit.

18. Způsob přípravy krystalické polymorfní dihydrochloridové dihydrátové formy I bezvodého dihydrochloridu

(2-benzhydryl-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-(5-isopropyl)-2-methoxybenzyl)aminu v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje míchání uvedeného bezvodého dihydrochloridu při teplotě místnosti v organickém rozpouštědle obsahujícím asi 0,5 až 2,5 % vody po asi 15 až 25 hodin k dosažení krystalizace.

19. Způsob podle nároku 18 v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedená organická rozpouštědla se zvolí ze skupiny zahrnující ethylalkohol, ethyl-acetát, acetonitril, tetrahydrofuran a aceton.

20. Způsob přípravy krystalické polymorfní dihydrochloridové dihydrátové formy II bezvodého dihydrochloridu

(2-benzhydryl-1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-yl)-(5-isopropyl)-2-methoxybenzyl)aminu v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje míchání formy I dichloridu dihydrátu nebo bezvodého dihydrochloridu při teplotě místnosti v organickém rozpouštědle obsahujícím asi 3 až 5 % vody po asi 15 až 25 hodin k dosažení krystalizace.

21. Způsob podle nároku 20 v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedená organická rozpouštědla se zvolí ze skupiny zahrnující ethyl-acetát obsahující asi 3,5 % vody,

tetrahydrofuran obsahující asi 5 % vody, aceton obsahující asi 5 % vody a acetonitril obsahující asi 5 % vody.