

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2014-188

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 453/02 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.03.2014**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **07.10.2015**
(Věstník č. 40/2015)

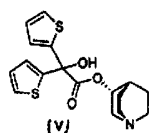
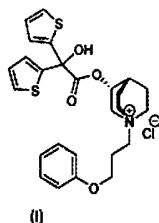
(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10- Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Igor Čerňa, 06716 Výrava, SK
Josef Hájíček, Nehvizdy, CZ
Ondřej Dammer, Hostivice, CZ

(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

(54) Název přihlášky vynálezu:
Nové formy aclidinium chloridu a způsob jejich přípravy

(57) Anotace:
Řešení se týká nových forem aclidinium chloridu vzorce I a způsobu jejich přípravy. Formy, které jsou předmětem tohoto vynálezu, vykazují excelentní fyzikálně-chemické vlastnosti vhodné zejména pro přípravu léčivé formy – pro plnění do inhalační pomůcky ve formě mikronizovaného prášku o požadované velikosti částic. Způsob přípravy krystalického aclidinium chloridu spočívá v reakci quinuclidinylesteru vzorce V s 3-fenoxypropylchloridem v acetonitrilu.

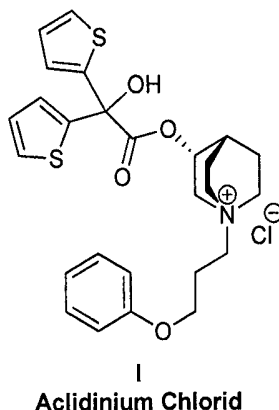


26.03.14
PV 2014 - 188

Nové formy aclidinium chloridu a způsob jejich přípravy

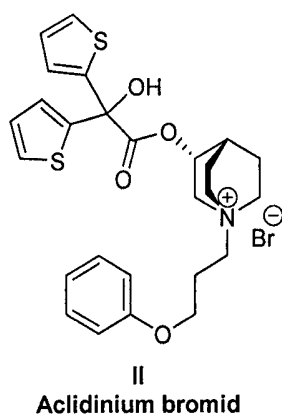
Oblast techniky

Vynález se týká nových polymorfních forem aclidinium chloridu struktury I a způsobu jejich přípravy. Vynález zahrnuje novou polymorfní formu aclidinium chloridu a také amorfni formu aclidinium chloridu včetně způsobů jejich přípravy.



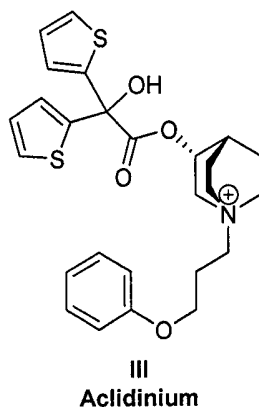
Dosavadní stav techniky

Acclidinium bromid struktury II je název pro (3R)-3-[[hydroxy(di-2-thienyl)acetyl]oxy]-1-(3-fenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan bromid. Acclidinium bromid, poprvé popsáný v patentu WO0104118 firmy Almirall, je selektivní antagonist cholinergních receptorů s dlouhodobým působením na M_3 receptory. Má významné bronchodilatační účinky. Užívá se k léčbě chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN). Terapeutické dávkování účinné látky je nízké (400 μ g), ve formě prášku, který je aplikován pomocí inhalační pomůcky. Acclidinium bromid je nadějným nástupcem tiotropium bromidu, jelikož při stejném bronchodilatačním efektu má méně vedlejších účinků (Cazzola M., Page C. P., Matera M. G., Expert Opin. Pharmacother. 2013 14(9), 1205-1214)).



Proces přípravy acridinium bromidu byl poprvé popsán v patentu WO0104118, později též v procesním patentu WO2008009397.

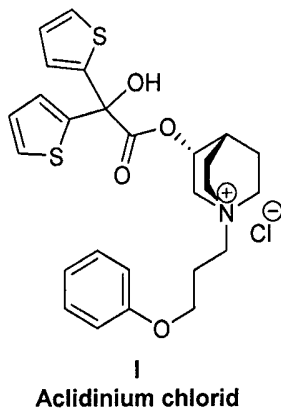
Acridiniem se myslí volný amoniový kationt (struktura III). V patentu WO0104118 jsou k tomuto acridiniovému kationtu nárokovány anionty bromid, chlorid a trifluoroacetát. V příkladech provedení je však uvedena pouze příprava acridinium bromidu. Přípravu nebo krystalickou formu acridinium chloridu či trifluoroacetátu patentová přihláška neuvádí.



V patentové přihlášce WO2005097126 (také v WO20005014044, WO2006015970, WO2006079625 a WO2006094924) jsou nárokovány další soli acridinia (fluorid, chlorid, bromid, jodid, sulfát, fosfát, methansulfonát, nitrát, maleát, acetát, citrát, fumarát, tartrát, oxalát, sukcinát, benzoát a p-toluensulfonát) vyskytující se eventuálně ve formě racemátu, enantiomeru a hydrátu. V žádném z výše uvedených dokumentů se však neuvádí ani postup přípravy, fyzikálně-chemická charakterizace či charakterizace vlastní pevné formy zmíněných solí acridinia.

Podstata vynálezu

Vynález se týká nových forem aclidinium chloridu vzorce I a způsobu jejich přípravy.



Formy, které jsou předmětem tohoto vynálezu, vykazují excelentní fyzikálně-chemické vlastnosti vhodné zejména pro přípravu lékové formy - pro plnění do inhalační pomůcky ve formě mikronizovaného prášku o požadované velikosti částic.

Příprava nových forem a solí acclidinia představuje velice důležitou část farmaceutického vývoje, protože větší množství farmaceuticky akceptovatelných solí a forem samozřejmě výrazně zvyšuje šanci na získání stabilní, farmaceuticky akceptovatelné substance vyhovující formulačním nárokům. Použití acclidinia v inhalačních přístrojích předchází mletí (mikronizace) substance na požadovanou velikost částic (1-5 μm). Mikronizace může představovat zásadní zásah do struktury dané krystalické formy farmaceutického produktu (přechod na amorfní formu či méně vhodnou/stabilní krystalickou modifikaci). Z tohoto důvodu je nutné mít k dispozici co nejvíce stabilních forem a solí dané farmaceutické substance – v tomto případě acclidinia. Překvapivě bylo zjištěno, že acclidinium chlorid a jeho krystalická modifikace podle tohoto vynálezu se jeví jako ideální kandidát pro využití ve farmaceutických formulacích. Její hlavní výhodou je, že při mikronizaci, která je nutná k dosažení požadované velikosti částic, nepodléhá amorfizaci ani nepřechází na jinou krystalickou formu.

Předmětem tohoto vynálezu je krystalický acclidinium chlorid, jak ve formě bezvodé či hydratované (vodu obsahující), tak nesolvátovaný či ve formě solvátu.

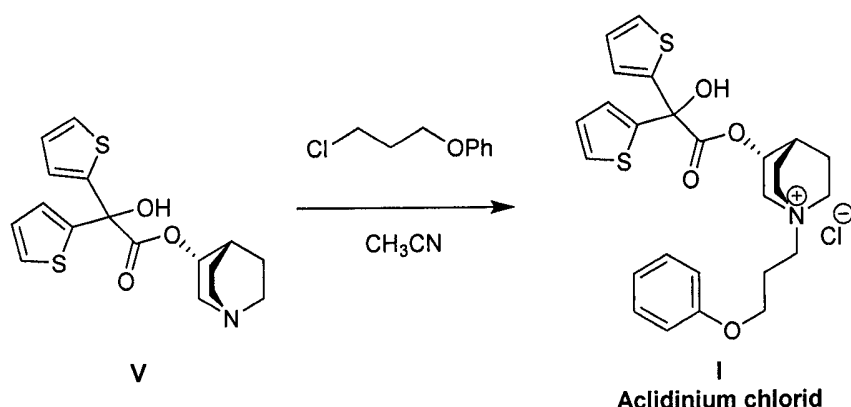
Nová krystalická forma aclidinium chloridu chemického vzorce **I** připravená podle tohoto vynálezu je označená jako **forma A** a vykazuje následující charakteristické reflexe v práškovém RTG záznamu měřeném za použití záření $\text{CuK}\alpha$: 7,8; 10,5; 13,2; 17,2; 19,2; 21,8 a $26,1 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. RTG záznam formy A je uveden na obrázku 1.

Dalším předmětem podle tohoto vynálezu je **amorfní forma aclidinium chloridu** vzorce **I** který se vyznačuje RTG záznamem uvedeným na obrázku 2.

Předmětem tohoto vynálezu jsou také způsoby výroby uvedených forem aclidinium chloridu.

Krystalická **forma A** aclidinium chloridu byla připravena reakcí quinuclidinylesteru **V** s 3-fenoxypropylchloridem ve vhodném rozpouštědle (Schéma 1). Ve výhodném provedení se pro tuto reakce použije acetonitril. K reakci je použito přebytku alkylačního činidla a to v množství 2 až 6 ekvivalentu, ve výhodném provedení se pak použijí 4 ekvivalenty. Reakce se provádí při teplotách 25°C až teplota varu rozpouštědla, a tlacích 101,325 kPa až 210 kPa. Ve výhodném provedení se reakce provádí při teplotách $100\text{--}106^\circ\text{C}$ (reakční směs je zahřívána na tuto teplotu). Reakční čas je 4 až 100 hodin, ve výhodném provedení se reakce provádí méně než 24 hodin.

Schéma 1.



Amorfní forma aclidinium chloridu byla připravena z krystalické formy **A** lyofilizací vymraženého roztoku aclidinium chloridu ve vhodném rozpouštědle či jejich směsi. Vhodným rozpouštědlem je voda či směs vody a alkoholu. Jako vhodný alkohol je

26.03.14

možné použít *terc*-butanol. Ve výhodném provedení se použije směs vody a *terc*-butanolu v poměru 6:4.

Způsoby měření

Vzorky v následujících příkladech byly charakterizovány a specifikovány metodou RTG a bodem tání. Chemická čistota byla stanovována za pomoci kapalinové chromatografie (UPLC). Množství rozpouštědel byla stanovována pomocí plynové chromatografie (GC). Lyofilizace byla provedena na přístroji Christ, ALPHA 2-4 LSC.

3-fenoxypropyl chlorid byl připraven reakcí 1-bromo-3-chloropropanu s fenolem v bazických podmínkách podle příkladu provedení v patentu WO2012062918 a pročištěn vakuovou destilací.

Teploty tání byly měřeny na přístroji BÜCHI Melting Point B-514.

Metoda analýzy čistoty:

Provede se kapalinová chromatografie (*Ph.Eur.* 2.2.29):

Chromatografické podmínky:

Instrument: UPLC systém s UV/VIS nebo PDA detektorem

Chemikálie: acetonitril R1
voda pro chromatografii R
Kyselina chloristá 70% R

Kolona:

- *rozměry:* délka = 100 mm, vnitřní průměr = 4.6 mm
- *stacionární fáze:* XSelect CSH Phenyl-Hexyl 2.5 µm
- *teplota:* 35 °C

Mobilní fáze: A: 2 ml 70% Kyseliny chloristé R je rozpuštěno v 1000 ml vody pro chromatografii R.

B: acetonitril R1

- *eluze:* gradient

Čas [min]	Mobilní fáze A [% V/V]	Mobilní fáze B [% V/V]
0	78	22
10	30	70
11	30	70
12	78	22
13	78	22

<i>průtoková rychlost:</i>	0.7 ml/min
<i>nástřík:</i>	1.0 μ l
<i>Teplota vzorku:</i>	18 °C
<i>Detekce:</i>	UV, 220 nm
<i>čas:</i>	15.0 min

Stanovení zbytkových rozpouštědel (plynová chromatografie - GC)

Sledují se tato rozpouštědla: Acetonitril

Provede se plynová chromatografie (2.2.28) s headspace nástříkem a FI detekcí:

Kapilární kolona:	CP-Sil 5CB (30 m x 0,32 mm x 3,0 μ m) nebo ekvivalentní
Teplotní program:	40 °C - 0 min, po 15 °C /min na 90 °C - 0 min, po 30 °C /min na 160 °C – 0 min
Nosný plyn:	<i>helium pro chromatografii R</i> ; 2,2 ml/min
Injektor:	splitovací průtok 4,4 ml/min, 165 °C
Detektor:	FID, 300 °C, Rozsah: 1, Attn: -4

Měřicí parametry RTG práškové difrakce: Difraktogramy byly získány na práškovém difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical, použité záření CuK α ($\lambda=1.542$ Å), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: 2 - 40° 2 θ , velikost kroku: 0,01° 2 θ při setrvání na reflexi 0,5 s, měření probíhalo na plochém vzorku o ploše/tloušťce 10/0,5 mm. Pro korekci primárního svazku byly užity 0,02 rad Sollerovy clonky, 10 mm maska a 1/4° fixní protirozptylová clonka. Ozářená plocha vzorku je 10 mm, byly užity programovatelné divergenční clonky. Pro korekci sekundárního svazku byly užity 0,02 rad Sollerovy clonky a 5,0 mm protirozptylová clonka.

Přehled obrázků

Obrázek 1. RTG práškový záznam Formy A aclidinium chloridu.

Obrázek 2. RTG práškový záznam amorfnní formy aclidinium chloridu.

Příklady provedení vynálezu**Příprava polymorfní formy A aclidinium chloridu přímou syntézou****Příklad 1**

Quinuclidinylester V (166 mg, 0,475 mmol, čistota 99,95%) byl přenesen do tlakové baňky (silnostěnná baňka z borosilikátového skla) a suspendován v acetonitrilu (7ml). Do míchané suspenze při teplotě 25 °C byl přikapán 3-fenoxypropyl chlorid (0,3 ml, 1,9 mmol, 4 ekvivalenty) a baňka byla uzavřena teflonovým šroubovacím uzávěrem opatřeným těsněním. Reakční směs byla následně zahřáta na 105 °C a při této teplotě dále míchána po dobu 19 hodin. Poté byla reakční směs ochlazená na teplotu 25 °C a méně, krystalický produkt byl zfiltrován, promyt acetonitrem (25 ml) a sušen v proudu dusíku při teplotě 25 °C a tlaku 101,325 kPa. Byl získán aclidinium chlorid formy A ve formě bílých krystalků (156 mg, výtěžek 63 % hmotn.). Bod tání 229,9 až 232,1 °C. Čistota produktu 99,77% (UPLC). Zbytková rozpouštědla/reaktanty - acetonitril (stanoven GC) 0,04%; 3-fenoxypropyl chlorid (stanoven GC) 0,009%. Záznam z RTG práškové difrakce je uveden v příloze na obrázku 1.

RTG prášková difrakce – Difrakční píky formy A aclidinium chloridu

Pos. [°2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
7,75	11,397	78,9
8,12	10,882	6,1
10,47	8,439	59,3
12,04	7,345	54,3
13,24	6,682	100,0
13,86	6,387	17,3
14,54	6,088	5,8
15,55	5,693	15,9
16,29	5,439	31,3
16,65	5,320	23,8
17,15	5,166	41,5
17,59	5,037	6,7
18,56	4,778	12,9
19,18	4,624	49,3
20,19	4,394	17,8
20,71	4,286	30,1
21,05	4,217	15,8
21,48	4,133	24,5

21,79	4,076	61,8
22,36	3,973	14,2
22,78	3,901	12,7
23,38	3,802	26,0
23,76	3,741	19,6
24,54	3,624	28,2
25,58	3,479	19,8
26,05	3,418	38,7
26,46	3,366	15,5
27,21	3,275	6,2
27,79	3,208	8,5
28,86	3,092	8,0
29,40	3,036	7,9
29,65	3,010	17,2
31,20	2,864	10,7
31,73	2,818	4,6
32,98	2,714	5,5
33,94	2,640	7,1
34,75	2,579	12,1
38,92	2,312	5,5

Příklad 2

Quinuclidinylester **V** (1,5 g, 4,29 mmol, čistota 99,95%) byl přenesen do tlakové baňky (silnostěnná baňka z borosilikátového skla) a suspendován v acetonitrilu (30 ml). Do míchané suspenze byl při teplotě 25 °C přikapán 3-fenoxypopyl chlorid (2,7 ml, 17,16 mmol, 4 ekvivalenty), baňka byla uzavřena teflonovým šroubovacím uzávěrem opatřeném těsněním. Reakční směs byla následně zahřáta na 105,5 °C a při této teplotě dále míchána po dobu 111 hodin. Poté byla reakční směs ochlazena na teplotu 25 °C a méně, krystalický produkt byl zfiltrován přes fritu, promyt 100 ml acetonitrilu a sušen v proudu dusíku při teplotě 25 °C a tlaku 101,325 kPa. Byl získán aclidinium chlorid formy A ve formě bílých krystalků (2,09 g, výtěžek 94 %hmotn.). Bod tání 229,5 až 230,5 °C. Čistota produktu 99,97%. Záznam z RTG práškové difrakce byl shodný s RTG difraktogramem z příkladu 1.

Příprava amorfni formy aclidinium chloridu

Příklad 3

Aclidinium chlorid (0,25 g, 0,481 mmol, forma A) byl rozpuštěn při teplotě 25 °C ve směsi voda: *tert*-butanol=6:4 (celkem 150 ml). Čirý roztok byl vymražen (lázeň se

směsí suchý led a ethanol, $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$) a lyofilizován (vakuum: 1,8 Pa po dobu 20h). Byla získána amorfnní forma aclidinium chloridu (0,25g). Bod tání $224,0\text{ až }224,3\text{ }^{\circ}\text{C}$. RTG prášková difrakce potvrdila amorfnní formu. Záznam z RTG práškové difrakce je uveden v příloze na obrázku 2.

Příklad 4

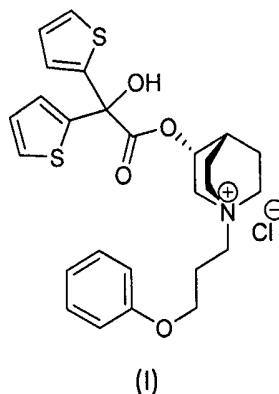
Acldinium chlorid (0,20 g, 0,385 mmol, forma A) byl rozpuštěn při teplotě $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve směsi rozpouštědel voda: *terc*-butanol=6:4 (150 ml). Čirý roztok byl vymražen (lázeň se směsí suchý led a ethanol, $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$) a podroben lyofilizaci (vakuum: 1,8 Pa po dobu 20h). Byl získán amorfnní acldinium chlorid (0,20 g). Bod tání: $224,2\text{ až }224,4\text{ }^{\circ}\text{C}$. RTG prášková difrakce potvrdila amorfnní formu. Záznam z RTG práškové difrakce byl shodný s RTG difraktogramem z příkladu 3.

26.03.14

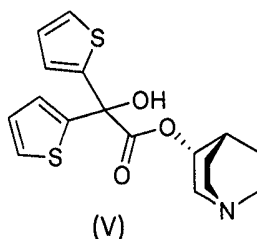
PV 2014-188

Patentové nároky

- 1) Krystalický aclidinium chlorid vzorce I.

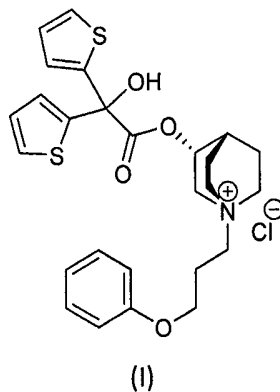


- 2) Krystalický acclidinium chlorid vzorce I forma A podle nároku 1, vyznačující se tím, že vykazuje tyto charakteristické píky v práškovém RTG záznamu měřeném za použití záření CuK α 7,8; 10,5; 13,2; 17,2; 19,2; 21,8 a 26,1 $\pm$ 0,2 $^\circ$ 2-theta.
- 3) Způsob přípravy krystalického acclidinium chloridu charakterizovaného v nárocích 1 a 2, vyznačující se tím, že se připraví reakcí quinuclidinylesteru vzorce V s 3-fenoxypropylchloridem v acetonitrilu.



- 4) Způsob přípravy podle nároku 3, vyznačující se tím, že se k reakci použije přebytku 3-fenoxypropylchloridu v množství 2 až 6 ekvivalentu, ve výhodném provedení 4 ekvivalenty.
- 5) Způsob přípravy podle nároků 3 a 4, vyznačující se tím, že reakce se provádí při teplotách 25 $^\circ$ C až teplotě varu rozpouštědla, a tlacích 101,325 kPa až 210 kPa, ve výhodném provedení se reakce provádí při teplotách 100 až 106 $^\circ$ C.

- 6) Způsob přípravy podle nároků 3 až 5, vyznačující se tím, že reakční čas je 4 až 100 hodin, ve výhodném provedení se reakce provádí méně než 24 hodin.
- 7) Amorfni aclidinium chlorid vzorce I.



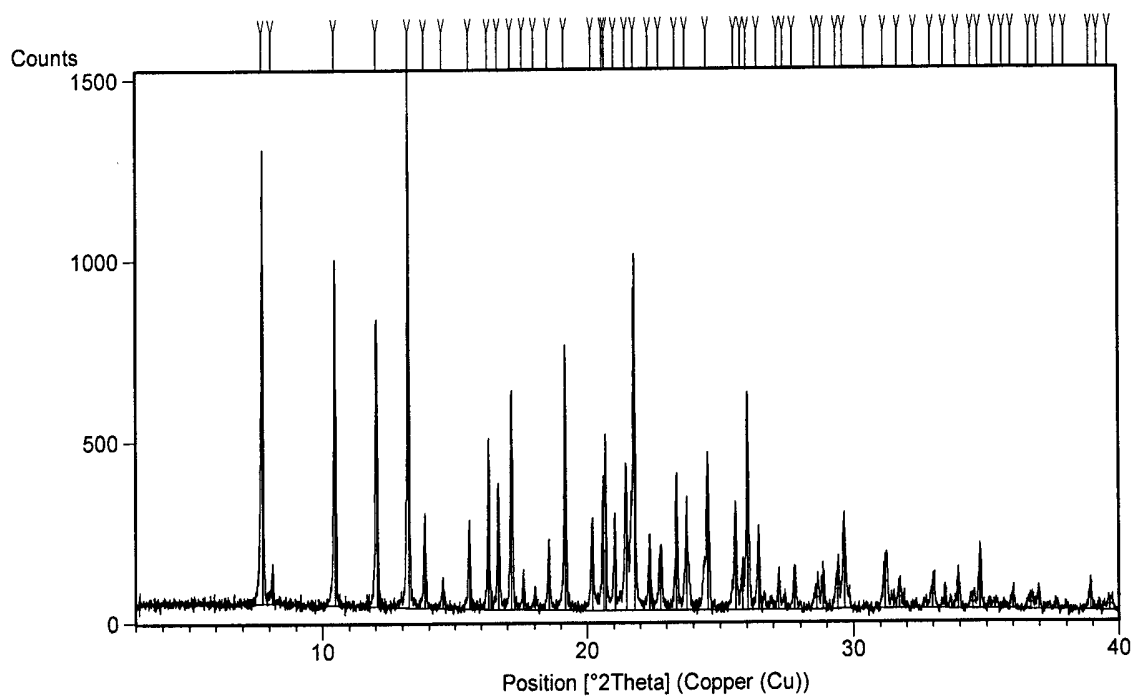
- 8) Způsob přípravy amorfni formy aclidinium chloridu charakterizovaného v nároku 7, vyznačující se tím, že amorfni forma se připraví lyofilizací vymraženého roztoku aclidinium chloridu ve vhodném rozpouštědle.
- 9) Způsob přípravy amorfni formy podle nároku 8, vyznačující se tím, že se jako vhodné rozpouštědlo použije voda či směs vody a alkoholu, ve výhodném provedení se použije směs vody a *tert*-butanolu v poměru 6:4.

26.03.14

PV 2014-188

Obrázek 1.

1/1



Obrázek 2.

