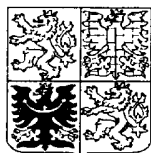


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

286 590

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1993 - 443

(22) Přihlášeno: 19.03.1993

(30) Právo přednosti:

26.03.1992 IT 1992/000723

26.03.1992 IT 1992/000720

(40) Zveřejněno: 19.01.1994

(Věstník č. 1/1994)

(47) Uděleno: 15.03.2000

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17.05.2000
(Věstník č. 5/2000)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 451/04

A 61 K 31/46

A 61 P 25/00

A 61 P 25/24

(73) Majitel patentu:

Boehringer Ingelheim
Italia Spa, Firenze,
IT;

(72) Původce vynálezu:

Cereda Enzo dr., Tortona, IT;
Dubini Enrica Dr., Milano, IT;
Ezhaya Antoine dr., Milano, IT;
Maffione Grazia dr., Milano, IT;
Turconi Marco dr., Voghera, IT;

(74) Zástupce:

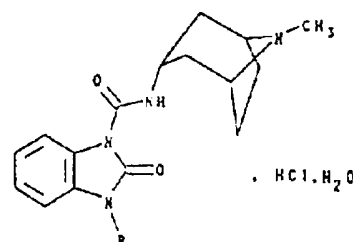
Koreček Ivan JUDr. Advokátní a patentová
kancelář, Na baště sv. Jiří 9, Praha 6, 160 00;

(54) Název vynálezu:

Krystalický monohydrát hydrochloridu endo-2,3-dihydro-N-(8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu, způsob jeho výroby a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

(57) Anotace:

Krystalický monohydrát hydrochloridu endo-2,3-dihydro-N-(8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu vzorce 2a, kde R znamená atom vodíku, způsoby jeho výroby a farmaceutické prostředky, které tuto sloučeninu obsahují.



CZ 286590 B6

Krystalický monohydrát hydrochloridu endo-2,3-dihydro-N-(8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu, způsob jeho výroby a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

5

Oblast techniky

Tento vynález se týká krystalického a farmakologicky účinného monohydrátu hydrochloridu endo-2,3-dihydro-N-(8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu, způsobu jeho výroby a farmaceutických prostředků, které tuto sloučeninu obsahují.

10

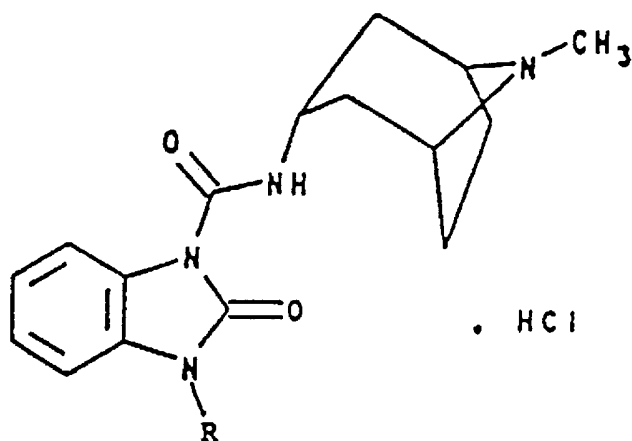
Dosavadní stav techniky

15

Evropský patent EP 309 423 popisuje soubor esterů a amidů kyseliny benzimidazolin-2-oxo-1-karboxylové a jejich fyziologicky přijatelných solí a solvátů, které mají 5-HT antagonistické vlastnosti. O těchto sloučeninách se tvrdí, že jsou vhodné při ošetřování chemoterapií a radiací vyvolaného pocitu nevolnosti a zvracení, opožděného vyprazdňování žaludku, poruch gastrointestinální pohyblivosti, zejména poruch trávení, plynatosti, jícnové refluxe, příznaku podráždění střev a hypokinese. O stejných sloučeninách se také tvrdí, že jsou vhodné při ošetřování určitých chorob centrálního nervového systému, jako například pohybových chorob, migrény, určitých bolestí hlavy, stavů úzkosti a psychóz. Bezvodé hydrochloridy endo-2,3-dihydro-N-(8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu (sloučenina vzorce 1a) a hydrochlorid endo-3-ethyl-2,3-dihydro-N-(8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu (sloučenina vzorce 1b) jsou v současné době vyvinuty pro klinické použití jako antiemetika a prostředky působící proti stavům úzkosti.

20

25



30

(sloučenina vzorce 1a: R = H)

(sloučenina vzorce 1b: R = C₂H₅)

35

Stejně sloučeniny projevují schopnost jako antipsychotická léčiva, která nemají extrapyramidální vedlejší účinky. Použití sloučenin vzorce 1a a vzorce 1b při ošetřování pacientů trpících organickými mentálními poruchami, jako je demence a amnestické příznaky je nárokováno v italské patentové přihlášce č. MI 91 A 001 845. Farmaceutické prostředky obsahující sloučeniny vzorce 1a a vzorce 1b jako účinnou látku, byly také nárokovány ve výše uvedených patentových spisech.

40

Z různých možností podávání sloučenin vzorce 1a a vzorce 1b pacientům může být obvyklé podávání buď orální cestou, za použití vhodných farmaceutických prostředků, jako jsou například tablety, povlečené tablety a kapsle, nebo rektální cestou, například ve formě čípků. Tyto cesty podání mají výhody ve srovnání například s parenterální cestou v tom, že se
 5 nevyžaduje přítomnost lékaře nebo někoho jiného, kdo by pomohl dát injekci.

Dobrá výhoda svrchu uvedených prostředků vhodných k perorálnímu podání léčivé látky počítá s různými parametry, které jsou ve vztahu k samotné povaze léčivé látky. Příklady takových parametrů, na které však jejich výčet není omezen, zahrnují stálost léčivé látky jako látky
 10 výchozí za různých podmínek vyskytujících se v jejích okolí, stálost během způsobu výroby a stálost v konečných farmaceutických prostředcích. Léčivá látka používaná pro výrobu svrchu uvedených farmaceutických prostředků by měla být tak čistá, jak je možné a její stálost po prodlouženém skladování při rozdílných okolních podmínkách se musí přezkoušet, aby se vyhnulo použití léčiva podlehlého rozkladu nebo léčiva s nepředvídatelně nižším obsahem
 15 sloučeniny podle vynálezu, než jaký je vyžadován pro způsob výroby. V takovém případě obsah léčiva v jednotlivých tabletách nebo kapslích by byl nižší, než jaký je očekáván. Absorpce vlhkosti snižuje obsah léčivé látky, protože ta nabývá na hmotnosti v důsledku přijímání vody. Léčivé látky se sklonem absorbovat vlhkost se musí chránit před vlhkostí během prodlouženého skladování, například přidáním vhodných sušících přípravků nebo skladováním léčiva v prostředí, které je chráněno před vlhkostí. Kromě toho absorpce vlhkosti může také snižovat obsah
 20 léčivé látky během výrobního procesu, pokud se léčivá látka vystaví normálním podmínkám, bez jakékoli ochrany před vlhkostí.

Správné rozdělení hmotnosti léčivé látky do jednotlivých kapslí nebo tablet je rozhodujícím
 25 činitelem, zvláště pokud se vyžaduje nižší dávka léčivé látky. Aby se dosáhlo správného rozdělení hmotnosti, může se snížit velikost částic léčivé látky na vhodnou hodnotu, například umletím. Ve skutečnosti se částice o menší velikosti lépe rozdělují ve stejném množství do jediné tablety nebo kapsle. Protože mletí může být doprovázeno určitým stupněm rozkladu sloučenin vzorce 1a nebo vzorce 1b v důsledku příliš tvrdých podmínek vyžadovaných při tomto
 30 způsobu, vysoká stálost při mletí představuje značnou výhodu, protože umožňuje přípravu kapslí a tablet obsahujících vhodné množství léčivé látky a vyhne se přítomnosti produktů rozkladu. Kromě toho během mletí produktu zdroj energie a tlaku může způsobit polymerční modifikace, vznik amorfni látky a změnu krystalové mřížky formy o pevném povrchu. Tyto změny hrají důležitou úlohu v různých následujících technologických způsobech a biologicky farmaceutických charakteristikách.
 35

Stálost léčivé látky ve farmaceutických prostředcích je důležitá při stanovení období použitelnosti nového farmaceutického výrobku. Toto období je takové, že umožňuje podávat léčivou látku, aniž by se projevila nějaká rizika buď v důsledku přítomnosti nadbytečného množství
 40 potenciálně nebezpečných rozkladných produktů nebo v důsledku nepříjemně nízkého obsahu účinné látky s ohledem na množství, které má být přítomno. Vysoká stálost léčebné látky ve výše uvedených farmaceutických prostředcích při různých podmínkách skladování představuje proto přídavnou výhodu jak pro pacienta, tak pro výrobce, protože se vyhne skladování za řízených podmínek, stejně jako časté náhradě prošlého výrobku.

45 Z výše uvedených příčin se požadují určité modifikace pevného stavu léčivé látky pro perorální podání ve formě kapslí, tablet nebo povlečených kapslí, které mohou zlepšit její fyzikální nebo chemickou stálost, aby se dosáhlo odpovídajících výhod nad méně stálými formami stejné léčivé látky. Příklady takových modifikací, které však žádným způsobem omezují jejich výčet, zahrnují
 50 různé krystalické formy základní léčivé látky, také s ohledem na rozdílné nebo nové solváty a soli s rozdílnými fyziologicky přijatelnými kyselinami nebo bázemi, pokud je léčivá látka přístupná pro tvorbu solí.

Podstata vynálezu

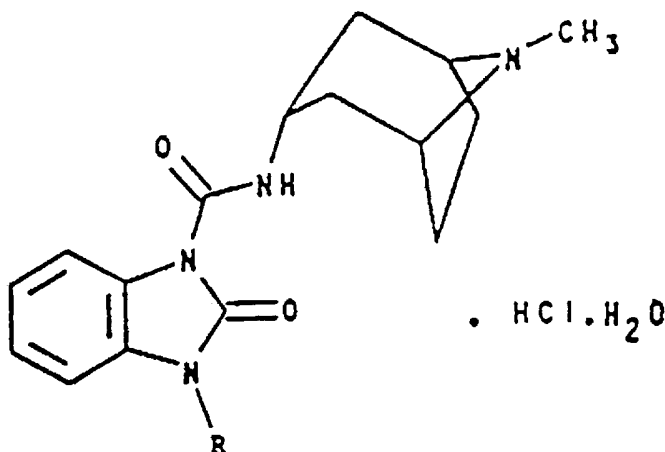
Předmětem tohoto vynálezu je proto výroba nových krystalických forem sloučenin vzorce 1a a vzorce 1b, které nemají výše uvedené nevýhody.

5

Nyní byly nalezeny nové krystalické formy monohydrátu sloučenin vzorce 1a a vzorce 1b (sloučeniny vzorce 2a a vzorce 2b), které nejsou specificky nárokovány v evropském patentu č. 309 423 a které mají konečné výhody v porovnání s bezvodou formou. Ve skutečnosti sloučeniny vzorce 2a a vzorce 2b neobsahují vlhkost během skladování před způsobem výroby kapslí, tablet a povlečených tablet při rozdílných podmínkách teploty a relativní vlhkosti a během samotného způsobu výroby. Kromě toho jsou stálejší než příslušné sloučeniny vzorce 1a a vzorce 1b ve všech fázích svrchu uvedeného způsobu výroby, zvláště během mletí a ještě kromě toho jsou stálejší při skladování ve formě kapslí, tablet nebo povlečených tablet při rozdílných podmínkách teploty a relativní vlhkosti. Mimo to nové krystalické formy jsou vybaveny antagonistickým účinkem k 5-HT receptorům.

15

Proto se tento vynález týká sloučenin obecného vzorce



20

(sloučenina vzorce 2a: R = H)

(sloučenina vzorce 2b: R = C₂H₅)

stejně jako způsobu jejich výroby a farmaceutických prostředků, které tyto sloučeniny obsahují.

25

Sloučeniny vzorce 2a a vzorce 2b se mohou vyrábět rozpuštěním sloučenin vzorce 1a a vzorce 1b jako volných bází, v horkém vodném rozpouštědle, s výhodou v horkém vodném alkanolu, přídavkem potřebného množství bezvodého chlorovodíku, filtrací výsledného roztoku a následujícím ponecháním filtrátu, aby vychladl na teplotu místnosti. Při výhodném provedení způsobu podle tohoto vynálezu se sloučenina vzorce 2a vyrábí za použití horkého vodného alkanolu, výhonně horkého 85% vodného ethanolu. Krystaly sloučeniny vzorce 2a se mohou zachytit filtrací za sníženého tlaku a promýt malým množstvím vodného ethanolu. Při výhodném provedení způsobu podle tohoto vynálezu se sloučenina vzorce 2b vyrábí za použití horkého vodného alkanolu, například horkého 95% vodného isopropanolu. Krystaly sloučeniny vzorce 2b se mohou zachytit filtrací za sníženého tlaku a promýt malým množstvím vodného isopropanolu. Takto získané krystaly sloučeniny vzorce 2a a vzorce 2b se mohou vysušit za teploty od teploty místnosti do 60 °C za sníženého tlaku, zvláště výhodně za teploty 40 °C při tlaku 13,3 Pa po dobu 24 hodin bez jakékoli znatelné ztráty obsahu vody. Obsah vody se může měřit běžnými technickými postupy, jako Karl Fischerovým testem. Podle jiného provedení se sloučeniny vzorce 2a a vzorce 2b mohou obvykle vyrobit rozpuštěním bezvodé formy sloučenin vzorce 1a a vzorce 1b, jako hydrochloridu, v horkém vodném ethanolu, s výhodou v 85% ethanolu

40

(popřípadě v horkém vodném isopropanolu, výhodně v 95% isopropanolu) a poté se roztok nechá ochladit na teplotu místnosti, krystaly sloučeniny vzorce 2a (nebo vzorce 2b) oddělené z ochlazeného roztoku se zachytí filtrací za sníženého tlaku a zpracují, jak je popsáno výše. Podle dalšího možného provedení se sloučeniny vzorce 2a a vzorce 2b mohou také vyrobit rozpouštěním odpovídajících sloučenin vzorce 1a a vzorce 1b, jako volnýchází, v bezvodém horkém alkoholovém rozpouštědle, s výhodou v bezvodém ethanolu (nebo bezvodém isopropanolu) a k zfiltrovanému roztoku se přidá 37% vodná kyselina chlorovodíková. Krystaly sloučeniny vzorce 2a (nebo vzorce 2b) oddělené ze studeného roztoku se zachytí filtrací za sníženého tlaku a zpracují, jak je popsáno výše.

Podle jiného možného provedení se stejné sloučeniny mohou vyrobit tím, že se sloučeniny vzorce 1a nebo vzorce 1b vystaví působení vlhké atmosféry, například vzduchu nebo dusíku, za teploty mezi teplotou místnosti a 40 °C, s výhodou za teploty místnosti. Absorpce vody může vyžadovat proměnnou dobu, hlavně podle velikosti krystalů výchozí sloučeniny a relativní vlhkosti. Způsob je ukončen, pokud se nezaznamená další zvýšení hmotnosti. Obsah vody se může běžně měřit Karl Fischerovou zkouškou a pro sloučeninu vzorce 2a je obvykle $5,07 \pm 0,5 \%$, pro sloučeninu vzorce 2b pak odpovídá $4,70 \pm 0,5 \%$, přičemž uvedené obsahy jsou příznačné pro monohydrát. Sloučeniny vzorce 1a a vzorce 1b, používané ve formě volné báze jako výchozí látky pro výrobu sloučenin vzorce 2a a vzorce 2b, se mohou obvykle vyrobit, jak je popsáno například v příkladě 16 nebo 14 evropského patentu č. 309 423.

Sloučeniny vzorce 2a a vzorce 2b jsou nové krystalické formy monohydrátu sloučenin vzorce 1a a vzorce 1b. Tyto sloučeniny projevují rozdílné fyzikálně chemické vlastnosti a vyskytují se v dobře definovaných chemických a krystalických strukturách. Ve sloučeninách vzorce 2a a vzorce 2b jsou molekuly vody pevně vázány v krystalových mřížkách a poměr mezi molekulami léčivé látky a molekulami vody je 1.

Analytická charakterizace sloučenin vzorce 2a a vzorce 2b se může provádět různými způsoby, jako elementární analýzou, diferenční skanovací kalorimetrií (DSC), termickou gravimetrickou analýzou (TGA), infračervenou spektroskopií (IČ), rentgenový difraktogram prášku nebo rentgenový difraktogram jediného krystalu.

Diferenční skanovací kalorimetrie (DSC)

Diferenční skanovací kalorimetrie (DSC) se provádí za použití systému Mettler TA 3000 vybaveného procesorem TC 10A a článkem DSC 20. Sloučenina (o hmotnosti 3,5 mg) se odváží do standardního hliníkového kelímku, který se uzavře obroubeným víčkem, na němž jsou zhotoveny tři malé otvory.

Sloučenina vzorce 2a

Vzorek se zahřívá v proudu dusíku procházejícím v množství 40 ml/min, přičemž se vychází od teploty 30 °C a pokračuje do konečné teploty 320 °C s rychlostí zahřívání o 10 °C/min. Sloučenina vzorce 2a projevuje endotermní pík v důsledku desorpce krystalizační vody při teplotě 110 až 160 °C a poté exotermní pík v důsledku změny krystalového uspořádání.

Nakonec sloučenina taje při teplotě 295 °C.

Sloučenina vzorce 2b

Zahřívání krystalů sloučeniny vzorce 2b v proudu dusíku procházejícím v množství 40 ml/min, při kterém se vychází od teploty 30 °C a pokračuje do konečné teploty 270 °C s rychlostí zahřívání o 10 °C/min, vede k desorpci krystalizační vody při teplotním rozmezí od 70 až do

160 °C (absence v termografu odpovídá bezvodé formě) s nejvyšším píkem při teplotě 150 °C a k desorpci, která se ukazuje od přítomnosti exotermního píku (viz obr. 1).

Nakonec sloučenina taje při teplotě 245 °C.

5

Termická gravimetrická analýza (TGA)

Termická gravimetrická analýza (TGA) se provádí za použití systému Mettler TA 3000 vybaveného procesorem TC 10A, sušárnou TG 50 a váhou M3. 10 mg sloučeniny zvolené pro stanovení se odváží do standardního hliníkového kelímku.

10

Sloučenina vzorce 2a

Zahřívání se provádí v proudu dusíku procházejícím v množství 200 ml/min, přičemž se vychází od teploty 25 °C a pokračuje do konečné teploty 295 °C s rychlostí zahřívání o 10 °C/min. Sloučenina vzorce 2a projevuje snížení hmotnosti odpovídající píku v důsledku desorpce krystalizační vody, které je rovno 5,2 %, přičemž tato hodnota je velmi blízká teoretické hodnotě 5,07 %, stanovené pro monohydrát.

15

Sloučenina vzorce 2b

Zahřívání se provádí v proudu dusíku procházejícím v množství 200 ml/min, přičemž se vychází od teploty 25 °C a pokračuje do konečné teploty 255 °C s rychlostí zahřívání o 10 °C/min. Sloučenina vzorce 2b projevuje snížení hmotnosti odpovídající píku v důsledku desorpce krystalizační vody, které je rovno 4,62 %, přičemž tato hodnota je velmi blízká teoretické hodnotě 4,70 %, stanovené pro monohydrát.

25

Infračervená spektroskopie (IČ)

Infračervená spektra sloučeniny vzorce 1a, vzorce 1b, vzorce 2a a vzorce 2b se sledují infračerveným spektrofotometrem Perkin–Elmer Mod 298. Sloučeniny se analyzují jako tuhé látky v nujolové suspenzi.

30

V infračerveném spektru sloučeniny vzorce 2a projevuje silný pás při vlnočtu 3400 cm⁻¹, co je důsledkem vazebné vibrace hydroxyskupin vody. Tento pás není přítomen v odpovídajícím spektru sloučeniny vzorce 1a. Jiné rozdíly ve tvaru píku a jeho relativní intenzitě jsou zřejmé při vlnočtu 2600, 1430 až 1390, 1350, 1240, 1170, 1110, 1050, 1000 až 900 a 850 až 750 cm⁻¹. To ukazuje, že sloučeniny vzorce 1a a vzorce 2a jsou rozdílné krystalické formy stejné látky (viz obr. 2).

35

V infračerveném spektru sloučenina vzorce 2b projevuje silný pás při vlnočtu 3500 cm⁻¹, což je důsledkem vazebné vibrace hydroxyskupin vody. Tento pás takřka není znatelný v odpovídajícím spektru sloučeniny vzorce 1b. Jiné rozdíly ve tvaru píku a jeho reaktivní intenzitě jsou zřejmé při vlnočtu 2600 až 2500, 1680, 1630, 1480, 1400 až 1350, 1300 až 1200, 1160 až 1100, 1060, 1030, 950 až 900 a zhruba 750 cm⁻¹. To ukazuje, že sloučenina vzorce 1b a vzorce 2b jsou rozdílné krystalické formy stejné látky (viz obr. 3).

40

45

Rentgenový difraktogram práškové látky

Analýza se provádí v difraktometru Philips PW 1800/10 vybaveném počítačem Digital Microvax 2000, který je opatřen programem Philips APD 1700. Nastavené parametry s hlavními charakteristikami difraktometru se uvádějí dále:

50

- goniometr
rozsah snímání: $2^{\circ} 5' 2''$
přesnost: $0,001^{\circ} 2''$
rychlost snímání: $0,02^{\circ}/s$
5 typ snímání: kontinuální
doba analýzy: 40 minut.
- štěrby
automatické divergenční štěrby (ADS)
10 přijímací štěrbina: 0,3 mm
detekční štěrbina: 0,8 mm
- rentgenovy paprsky
typ trubice: měděná (dlouhý jemný ohniskový bod)
15 vlnově (λ): $K\alpha_1 = 1,54060 \cdot 10^{-10} \text{ m}$,
 $K\alpha_2 = 1,54439 \cdot 10^{-10} \text{ m}$
- generátor
výška napětí: 40 kV
20 proud v trubici: 20 mA
stabilizace napětí a proudu: 0,0005 % na % odchylky v síti
- obecně
délka vzorku pro ozařování: 10 mm
25 monochromátor: grafitový krystal
proporcionální detektor
časová konstanta: 2
- 30 Nejvýznamnější parametry hlavních píků, a to úhly difrakce (stupně), hodnoty mezivzrostů (D), absolutní intenzita (pík/počet impulzů) a relativní intenzita ($I/I_{\max}$) jsou uvedeny v tabulkách I a II pro sloučeniny vzorce 1a a vzorce 2a. Významné rozdíly mezi sloučeninami vzorce 1a a vzorce 2a jsou obzvláště zřejmé, pokud se porovnají píky související s úhly difrakce 6, 13 a 17,6–20 pro sloučeninu vzorce 1a a 8, 15, 16,8, 21, 26,1 a 26,3 pro sloučeninu vzorce 2a, jak je znázorněno na obr. 4.
- 35

Tabulka I

Sloučenina 1a

40

Pík č.	Úhel ($^{\circ}$)	Vzdálenost D (úhel)	Pík (počet impulzů)	$I/I_{\max}$ (%)
1	6,6425	13,2961	2440,0	51,26
2	7,0300	12,5641	23,0	0,48
3	11,3150	7,8138	98,0	2,06
4	13,2800	6,6617	4761,0	100,00
5	15,0550	5,8801	31,0	0,66
6	16,5550	5,3505	388,0	8,15
7	16,9550	5,2252	76,0	1,59
8	17,6150	5,0309	1037,0	21,78
9	18,3100	4,8414	376,0	7,91
10	18,7525	4,7282	1576,0	33,10

Tabulka I - pokračování

Pík č.	Úhel (°)	Vzdálenost D (úhel)	Pík (počet impulzů)	I/I _{max} (%)
11	19,3500	4,5835	1892,0	39,74
12	19,6425	4,5159	234,0	4,92
13	19,9525	4,4464	102,0	2,14
14	20,4825	4,3326	467,0	9,80
15	21,5450	4,1212	380,0	7,99
16	21,9850	4,0397	471,0	9,89
17	22,7725	3,9018	751,0	15,77
18	23,1850	3,8333	207,0	4,36
19	23,6150	3,7645	480,0	10,07
20	24,8125	3,5854	292,0	6,14
21	25,3800	3,5065	222,0	4,66
22	25,7275	3,4599	219,0	4,60
23	26,2050	3,3980	713,0	14,97
24	26,7125	3,3346	790,0	16,58
25	26,9050	3,3111	369,0	7,74
26	27,4925	3,2417	188,0	3,94
27	27,8325	3,2029	250,0	5,24
28	28,1550	3,1669	353,0	7,42
29	28,7925	3,0982	144,0	3,02
30	29,2775	3,0480	299,0	6,29
31	29,4950	3,0260	306,0	6,43
32	30,1225	2,9644	121,0	2,54
33	31,1900	2,8653	102,0	2,14
34	31,6225	2,8271	266,0	5,58
35	31,9350	2,8002	346,0	7,27
36	32,3500	2,7652	219,0	4,60
37	33,1125	2,7032	317,0	6,65
38	33,5750	2,6670	590,0	12,40
39	34,4900	2,5983	353,0	7,42
40	35,0025	2,5615	506,0	10,63
41	35,7225	2,5115	303,0	6,36
42	36,8525	2,4370	204,0	4,30
43	37,1650	2,4172	310,0	6,51
44	38,0900	2,3606	228,0	4,79
45	39,2350	2,2943	144,0	3,02
46	39,7675	2,2648	159,0	3,33
47	40,5000	2,2255	172,0	3,60
48	41,2575	2,1864	166,0	3,50
49	42,4050	2,1299	121,0	2,54
50	43,1425	2,0952	151,0	3,18
51	44,6975	2,0258	237,0	4,98
52	45,1750	2,0055	121,0	2,54
53	46,5625	1,9489	117,0	2,45
54	47,6750	1,9060	202,0	4,24
55	48,3575	1,8807	259,0	5,44
56	49,4600	1,8413	177,0	3,73

Tabulka II

Sloučenina 2a

Pík č.	Úhel (°)	Vzdálenost D (úhel)	Pík (počet impulzů)	I/I _{max} (%)
1	7,6775	11,5058	40,0	1,88
2	8,2700	10,6828	1505,0	71,46
3	10,2450	8,6274	36,0	1,71
4	11,1675	7,9167	76,0	3,59
5	13,0450	6,7812	751,0	35,63
6	13,9225	6,3557	106,0	5,04
7	14,1635	6,2485	164,0	7,78
8	14,9850	5,9074	1018,0	48,30
9	15,9525	5,5512	190,0	9,04
10	16,0700	5,5109	231,0	10,97
11	16,8750	5,2498	2107,0	100,00
12	19,1650	4,6273	392,0	18,61
13	19,2575	4,6053	388,0	18,42
14	19,9475	4,4475	310,0	14,70
15	20,8125	4,2646	1998,0	94,84
16	22,0550	4,0271	306,0	14,54
17	22,2300	3,9958	335,0	15,90
18	22,5475	3,9402	454,0	21,53
19	23,0250	3,8596	35,0	1,65
20	23,7750	3,7395	67,0	3,19
21	24,3300	3,6554	400,0	18,99
22	25,7500	3,4570	207,0	9,84
23	26,1500	3,4050	1505,0	71,46
24	26,3450	3,3802	2098,0	99,56
25	27,2225	3,2732	655,0	31,11
26	27,4725	3,2440	1089,0	51,69
27	59,5325	3,0223	74,0	3,51
28	29,9775	2,9784	234,0	11,11
29	30,1725	2,9596	324,0	15,38
30	30,5650	2,9225	190,0	9,04
31	31,4925	2,8385	650,0	30,86
32	32,3725	2,7633	380,0	18,05
33	32,5925	2,7452	462,0	21,94
34	32,9925	2,7128	128,0	6,06
35	33,5200	2,6713	146,0	6,95
36	33,9450	2,6388	412,0	6,95
37	34,8125	2,5750	784,0	37,21
38	36,3250	2,4712	182,0	8,65
39	36,7950	2,4407	210,0	9,98
40	37,1375	2,4190	306,0	14,54
41	38,5925	2,3310	900,0	42,74
42	39,0700	2,3036	161,0	7,66
43	40,1000	2,2468	193,0	9,17
44	40,6450	2,2179	458,0	21,74
45	42,5125	2,1247	121,0	5,74
46	43,2675	2,0894	90,0	4,28

Tabulka II - pokračování

Pík č.	Úhel (°)	Vzdálenost D (úhel)	Pík (počet impulzů)	I/I _{max} (%)
47	45,2500	2,0023	177,0	8,40
48	46,3950	1,9556	114,0	5,43
49	47,1150	1,9273	324,0	15,38
50	47,9125	1,8971	146,0	6,95
51	48,9800	1,8582	299,0	14,21
52	49,9000	1,8261	210,0	9,98

5 Také rozdíl krystalické formy sloučenin vzorce 1b a vzorce 2b dále dokládá rentgenový difraktogram jediného krystalu.

Rentgenový difraktogram jediného krystalu

10 Analýza se provádí na prizmatickém krystalu ze sloučeniny vzorce 2a o rozměrech rovných 0,41 x 0,23 x 0,08 mm. Použije se čtyřkruhového difraktometru Philips PW 1100, který je vybaven grafitovým monochromátorem. K měření parametrů mřížky se použije reflexe ($2 < \delta < 25^\circ$), založené na provozní metodě Philips LAT. Další důležité experimentální parametry jsou tyto:

15 $\infty - 2\delta$ způsob snímání, rychlost snímání $0,05\text{ s}^{-1}$, šířka snímání $2,0^\circ$, rozmezí 2 až 22° . Tři standardní reflexe, každá 180 minut, střední změna intenzity 1,5 %, maximální změna intenzity 2,6 %. 4201, nezávislé hodnoty ($-11, \leq 11, 12 \leq k \leq 12, 1 \leq l \leq 14$), max ($\sin \delta/\lambda = 0,53\text{ Å}^{-1}$), 2085 jediná reflexe, 1186 s $I > 3(I)$. Struktura se řeší přímou metodou (MULTAN 80, XANADU). Obr. jsou znázorněny pomocí ORTEP II.

20 Analyzovaná sloučenina (vzorce $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$, molekulová hmotnost = 354,84) má monoklinickou $P2_1/c$ základní jednotku, $a = 11,668 \cdot 10^{-10}\text{ m}$, $b = 11,714 \cdot 10^{-10}\text{ m}$, $c = 13,672 \cdot 10^{-10}\text{ m}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 114,83^\circ$, $\gamma = 90^\circ$. Molekula vody v krystalické struktuře sloučeniny vzorce 2a zabírá dobře definovaný prostor v krystalové mřížce, který je vázán vodíkovou vazbou
25 k nesubstituovanému atomu dusíku benzimidazolového kruhu. Kromě toho stejná molekula vody je vázána ke dvěma chloridovým iontem náležícím k dvěma jiným molekulám léčivé látky.

Sloučenina vzorce 2b je charakterizována těmito parametry:

30 vzorce $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$, molekulová hmotnost = 382,9, krystal podobný jehličce (z isopropanolu) s rozměry 0,1 x 0,1 x 0,55 mm, monoklinický, prostorová skupina $P2_1/C$, $a = 13,869 \cdot 10^{-10}\text{ m}$ (2), $b = 16,449 \cdot 10^{-10}\text{ m}$ (2), $c = 8,550 \cdot 10^{-10}\text{ m}$ (1), $\beta = 97,64^\circ$, $V = 1933,1$ (5) Å^3 , $Z = 4$, vypočtená specifická hmotnost = $1,316\text{ g/cm}^3$.

35 Hodnoty v závorkách () představují standardní odchylku z posledního obr. Specifická hmotnost krystalu se stanovuje ze směsi rozpouštědel tvořené chloridem uhličitým a benzenem a činí $1,313\text{ g/cm}^3$.

Studie sorpce a desorpce vlhkosti

40

Stanovení sorpčních isoterm se provádí v hygrostatu.

45 V přiměřených intervalech se u vzorku stanovuje hmotnost pomocí jednoduché váhy. Atmosféra v hygrostatu, a proto okolo vzorku sloučeniny vzorce 1a (vzorce 1b) a vzorce 2a (vzorce 2b) se kondiciuje a udržuje nasycenými roztoky vhodné soli:

nasycený roztok chloridu lithného, relativní vlhkost 11,3 %, teplota 25 °C, relativní vlhkost 11,2 %, teplota 37 °C,

- 5 nasycený roztok dusičnanu hořečnatého, relativní vlhkost 52,8 %, teplota 25 °C, relativní vlhkost 49,2 %, teplota 37 °C,

nasycený roztok chloridu sodného, relativní vlhkost 75,3 %, teplota 25 °C, relativní vlhkost 74,8 %, teplota 37 °C,

- 10 nasycený roztok dusičnanu draselného, relativní vlhkost 93,7 %, teplota 25 °C, relativní vlhkost 90,0 %, teplota 37 °C.

- 15 Na konci pokusu po ukončení hystereze, to znamená cyklu adsorpce a desorpce vlhkosti, se sloučenina podrobí stanovení obsahu látky pojmenované v nadpise a rozkladných produktů pomocí chromatografie v tenké vrstvě a vysokoúčinné kapalinové chromatografie, a jejího fyzikálního stavu pomocí diferenční skanovací kalorimetrie a obsahu vody pomocí termické gravimetrické analýzy.

- 20 Sloučenina vzorce 2a je stálá za skladovacích podmínek při různých teplotách a relativní vlhkosti jak je uvedeno v tabulce III, v porovnání se sloučeninou vzorce 1a, která naopak projevuje zřetelný sklon k absorpci vlhkosti.

- 25 Tabulka III

Trvání	Sloučenina vzorce 1a		Sloučenina vzorce 2a	
	Relativní vlhkost		Relativní vlhkost	
	75 %	94 %	75 %	94 %
Teplota místnosti				
2 h	0,68	1,28	5,46	5,49
4 h	0,74	1,92	5,43	5,53
6 h	0,78	2,41	5,37	5,51
1 d	1,25	5,33	5,41	5,49
4 d	2,54	5,39	5,42	5,44
8 d	3,50	5,39	5,36	5,48
20 d	4,59	5,40	5,41	5,49
40 d	4,95	5,42	–	–
37 °C				
2 h	0,34	1,93	5,80	5,49
4 h	0,39	3,41	5,75	5,47
6 h	0,59	4,68	5,79	5,53
1 d	1,95	5,04	5,75	5,50
5 d	5,09	5,06	5,80	5,49
9 d	5,13	5,06	5,76	5,48
15 d	5,13	5,04	5,80	5,48

Důsledkem je, že skladování sloučeniny vzorce 2a se může provádět za normálních podmínek a není zapotřebí žádná zvláštní opatrnost, aby se vyhnulo působení vlhkosti.

30

Derivát sloučeniny vzorce 2a pojmenovaný v nadpise vyhovuje požadavkům, pokud se skladuje za normálních podmínek, na rozdíl od sloučeniny vzorce 1a, která pokud se udržuje za stejných

podmínek, může projevovat rozdíly v obsahu vody. Hygroskopičnost může také ovlivnit léčivou látku bezprostředně po výrobě tablet. Ve skutečnosti během způsobu výroby se léčivá látka vystaví normálním podmínkám okolí, kde může přijímat vlhkost. Jak je zdůrazněno v tabulce IV, sloučenina vzorce 1a zvětšuje svůj obsah vody v porovnání se sloučeninou vzorce 2a, která ukazuje na stálý obsah vody během fáze mísení (a) a tabletování (b).

Tabulka IV

Obsah vlhkosti*	Sloučenina vzorce 1a	Sloučenina vzorce 2a
Výchozí látka	0,62 %	4,90 %
Meziprodukt (a)	0,66 %	4,90 %
Konečná látka (b)	1,02 %	4,90 %

* vyjádřeno jako procento z hmotnosti sloučeniny vzorce 1a.

Obsah léčivé látky v jednotlivých tabletách je proto předvídatelný a reprodukovatelný, pokud se použije sloučeniny vzorce 2a na místo sloučeniny vzorce 1a.

Jako je uvedeno v tabulce V, obsah vody ve sloučenině vzorce 2a není poškozen použitými podmínkami, ani za podmínek mimořádně suchého prostředí (relativní vlhkost 11 %, teplota 37 °C). Fyzikální stálost je proto podstatnou výhodou sloučeniny vzorce 2a, obsah svrchu pojmenované sloučeniny je stálý v širokém rozmezí podmínek a její skladování a manipulace s ní jsou naprosto bezproblémové, čímž se liší od sloučeniny vzorce 1a.

Tabulka V

Teplota 37 °C	Sloučenina vzorce 2a relativní vlhkost 11,2 %
0	5,26 ^{a)}
2 h	5,32
4 h	5,31
6 h	5,31
21 d	5,29

^{a)} obsah vody je vyjádřen jako % vztažené na hmotnost sloučeniny vzorce 1a

Sloučenina vzorce 2b je stálá za podmínek skladování při rozdílných teplotách a relativní vlhkosti, které jsou uvedeny v tabulce VI, v porovnání se sloučeninou vzorce 1b, která naopak projevuje zřetelný sklon k absorpci vlhkosti.

Tabulka VI

Trvání	Sloučenina vzorce 1b		Sloučenina vzorce 2b	
	Relativní vlhkost		Relativní vlhkost	
	49,2 %	74,8 %	49,2 %	74,8 %
37 °C				
0	1,13	1,13	5,00	5,00
2 h	2,18	4,99	5,03	5,05
4 h	2,58	4,93	5,04	5,05
6 h	3,01	4,97	5,00	5,07
1 d	4,07	4,90	5,00	5,07
4 d	4,81	4,92	5,04	5,07
10 d	4,82	4,85	4,95	4,97
30 d	4,81	4,81	5,02	5,00

- 5 Důsledkem je, že skladování sloučeniny vzorce 2b se může provádět za normálních podmínek a není zapotřebí zvláštní opatrnosti, aby se vyhnulo působení vlhkosti. Derivát sloučeniny vzorce 2b pojmenovaný v nadpise, pokud se skladuje za normálních podmínek vyhovuje požadavkům, na rozdíl od sloučeniny vzorce 1b udržované za stejných podmínek, která může mít rozdíly v obsahu vody.
- 10 Jak je uvedeno v tabulce VII, obsah vody ve sloučenině vzorce 2b není ovlivněn použitými podmínkami, ani za podmínek mimořádně suchého prostředí (relativní vlhkost 11 %, teplota 37 °C). Fyzikální stálost je proto podstatou výhodou sloučeniny vzorce 2b, obsah svrchu pojmenované sloučeniny je stálý v širokém rozmezí podmínek a její skladování a manipulace s ní jsou naprosto bezproblémové, v čemž se liší od sloučeniny vzorce 1b.
- 15

Tabulka VII

Teplota 37 °C	Sloučenina vzorce 2b relativní vlhkost 11,2 %
0	5,0 ^{a)}
1 h	5,00
2 h	4,85
6 h	4,70
6 d	4,70

- 20 ^{a)} obsah vody je vyjádřen jako % vztažené na hmotnost sloučeniny vzorce 1b

Studie mletí v rovnoměrnosti obsahu

- 25 Proces mletí se provádí na mlýně FRITSCH Pulverisette 14 Rotor Speed Mill vybaveném cirkulačním sítím z nerezavějící oceli s různoběžníkovými otvory o průměru 0,080 mm. Vzorky se vedou mlýnem dvakrát při rychlosti otáček motoru 20 000 za minutu. Vzorek se zkouší na obsah sloučeniny uvedené v nadpise a rozkladné produkty chromatografií v tenké vrstvě, vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií, fyzikální stav se stanovuje diferenční skanovací kalorimetrií, obsah vody se určuje termickou gravimetrickou analýzou, distribuce velikosti částic se zjišťuje rtuťovým porozimetrem. Rozemleté sloučeniny se zpracovávají do kapslí a tablet
- 30 s velmi nízkou dávkou (0,5 mg) přímým mísením, za využití způsobu výroby přímým lisováním.

Na konečných dávkových formách tuhé látky se provádí test rovnoměrnosti obsahu tím, že se stanoví obsah sloučeniny v alespoň 10 jednotlivých kapslích nebo tabletách. Variační koeficient má být menší než 15 % k dosažení přijatelného prostředku.

- 5 Sloučenina vzorce 2a projevuje neočekávaně lepší stálost při mletí, v porovnání se sloučeninou vzorce 1a. Procento rozkladných produktů po rozemletí sloučenin vzorce 1a a vzorce 2a při rychlosti rotoru 20 000 za minutu je 0,65 a 0,0 %. Při mletí se velikost částic snižuje, co je jiný významný parametr ukazující účinnost mletí, a dosahuje se řádově stejného rozmezí pro obě sloučeniny, jak se ukazuje při rtuťové porozimetrické analýze.
- 10 Vyšší stálost sloučeniny vzorce 2a k mletí tvoří významnější výhodu v porovnání se sloučeninou vzorce 1a, protože se může dosáhnout vyššího obsahu léčivé látky v konečných prostředcích a vyhnout přítomnosti významného obsahu rozkladných produktů.
- 15 Sloučenina vzorce 2b projevuje shodnou stálost v porovnání se sloučeninou vzorce 1b při mletí se stejnou účinností. Ve skutečnosti při snižování velikosti částic, které je jiným významným parametrem ukazujícím účinnost mletí, se dosahuje řádově stejného rozmezí pro obě sloučeniny, jak se stanoví rtuťovou porozimetrickou analýzou.
- 20 Vyšší fyzikální stálost sloučeniny vzorce 2b k mletí (sloučenina vzorce 1b prochází při obsahu vlhkosti od 0,87 do 2,32 %, zatímco sloučenina vzorce 2b zůstává nezměněna s obsahem vlhkosti 4,8 %) tvoří významnější výhodu předčící sloučeninu vzorce 1b, protože vyšší obsah svrchu jmenované účinné látky se může dosáhnout v konečných prostředcích a může se vyhnout přítomnosti významného obsahu vlhkosti.
- 25 Sloučeniny vzorce 2a a vzorce 2b projevují lepší stálost v tabletách a kapslích v porovnání se sloučeninami vzorce 1a a vzorce 1b po prodlouženém skladování za rozdílných podmínek (jak je uvedeno pro sloučeninu vzorce 2a v tabulkách VIII, IX a X). Stálost léčivé látky v těchto konečných prostředcích se může stanovit testy akcelerované stálosti nebo testy stálosti v dlouhém reálném čase. Při testech akcelerované stálosti se výše uvedené farmaceutické prostředky vystaví působení vyšších teploty při rozdílných stupních relativní vlhkosti během časového období. Takové testy jsou zamýšleny jako ukazatel stálosti prostředku za normálních podmínek. Při studii stálosti v dlouhém reálném čase se konečné prostředky vystaví normálním skladovacím podmínkám za teploty místnosti při rozdílných stupních relativní vlhkosti. Jak při
- 30 testech akcelerované stálosti, tak při testech stálosti v dlouhém reálném čase, sloučeniny vzorce 2a a vzorce 2b projevují lepší stálost než sloučeniny vzorce 1a a vzorce 1b.
- 35

Tabulka VIII

Testy akcelerované stálosti

	Sloučenina vzorce 1a % rozkladu	Sloučenina vzorce 2a % rozkladu
1 měsíc, teplota 55 °C*)	2,0	0,5
3 měsíce, teplota 55 °C	3,2	1,6

*) podle údajů, které uvádí H. Leven Berger v Pharm. Act. Helv. 50, 88–91 /1975/ jsou podmínky rovnocenné skladování za teploty místnosti po dobu 2 roků.

Tablety a kapsle jsou zabaleny v blistru z PVC/PVDC opatřeném hliníkovou fólií.

Tabulka IX

Testy akcelerované stálosti

	Sloučenina vzorce 1a % rozkladu	Sloučenina vzorce 2a % rozkladu
3 měsíce, teplota 40 °C ^{*)} , relativní vlhkost 75 %	0,8	0,5
6 měsíců, teplota 40 °C, relativní vlhkost 75 %	1,7	1,0

5

^{*)} podle údajů, které jsou uvedeny v "Guidelines for Stability Studies for Human Drugs and Biologics" (USA/FDA) /1987/ jsou podmínky rovnocenné skladování za teploty místnosti po dobu 2 roků.

10 Tablety a kapsle jsou zabaleny v blistru z PVC/PVDC opatřeném hliníkovou fólií.

Tabulka X

15 Testy stálosti v dlouhém reálném čase

	Sloučenina vzorce 1a % rozkladu	Sloučenina vzorce 2a % rozkladu
3 měsíce, teplota 40 °C	0,6	0,4
6 měsíců, teplota 30 °C, relativní vlhkost 75 %	0,5	0,1
6 měsíců, teplota 40 °C	1,1	0,6

Tablety a kapsle jsou zabaleny v blistru z PVC/PVDC opatřeném hliníkovou fólií.

20 Následné balení sloučenin vzorce 2a a vzorce 2b se může obvykle provádět za použití běžných materiálů bez potřeby použít filmy nebo zvláštní materiály za účelem ochrany celistvosti hygroskopického nebo jakkoli jinak méně stálého produktu.

25 Proto další znak tohoto vynálezu se týká farmaceutických prostředků, které obsahují jako účinnou látku účinné množství sloučeniny vzorce 2a nebo vzorce 2b vymezené svrchu, společně s farmaceutickými nosiči nebo pomocnými látkami. Zvláště výhodné jsou prostředky pro systémové podávání, zejména pro podávání perorální.

30 Farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu se získávají známými způsoby, například obvyklými způsoby mísení, granulace, tabletování a potahování filmem. Tak například je možné dostat farmaceutické prostředky pro perorální podání, když se smíchá sloučenina vzorce 2a nebo vzorce 2b s alespoň jedním tuhým nosičem a získaná směs se popřípadě granuluje a zpracuje přidáním jiným pomocných látek tak, že se mohou získat tablety nebo jádra k povlékání filmem.

35 Vhodnými nosiči jsou jednotlivý ředidla, jako je laktóza, mannitol, sorbitol a/nebo fosforečnan vápenatý, kromě toho vlhká pojiva, jako je obilný škrob, kukuřičný škrob, methylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, polyvinylpyrrolidon a/nebo pokud je zapotřebí, látky napomáhající rozpadu tablet, jako je alginová nebo alginát sodný, škroby, deriváty celulózy a polyvinylpyrrolidon.

40

Dalšími pomocnými látkami jsou kluzné látky a maziva, jako je koloidní oxid křemičitý nebo kyselina křemičitá, mastek, kyselina stearová, stearat hořečnatý nebo vápenatý a/nebo polyethylenglykol nebo jeho deriváty.

- 5 Jádra určená k povlékání filmem se mohou povlékat vhodnými povlaky, v případě kdy je vyžadována odolnost v žaludku za použití koncentrovaných roztoků cukru, které popřípadě obsahují arabskou gumu, mastek, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol a/nebo oxid titaničitý, roztoků laku v hodicích se organických nebo vodných rozpouštědlech pro výrobu povlaků odolných v žaludku, roztoků vhodných derivátů celulózy, jako ke ftalát acetylcelulózy nebo
10 kopolymery kyseliny akrylové a kyseliny methakrylové. Dodatkové pomocné prostředky, například ochucovadla a barviva mohou být také přítomny.

Farmaceutické prostředky pro perorální podání mohou být také předkládány jako tvrdé želatinové kapsle. Tyto kapsle mohou obsahovat sloučeninu vzorce 2a nebo vzorce 2b smíchanou
15 s ředidly, jako je laktóza, celulóza, fosforečnan vápenatý, a kluznými látkami a mazivy, jako je mastek nebo stearat hořečnatý, látkami napomáhajícími rozpadu, jako jsou škroby, deriváty celulózy nebo polymery. V měkkých kapslích je sloučenina vzorce 2a (nebo vzorce 2b) smíchána s vhodnými kapalnými pomocnými látkami, jako je arašidový olej, parafinový olej, polyethylenglykol nebo polypropylenglykol nebo roztoky hydrogenovaných derivátů škrobu.

20 Farmaceutické prostředky pro rektální podání jsou ve formě čípků obsahujících sloučeninu vzorce 2a (nebo vzorce 2b) s obvyklým čípkovým základem, jako je kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

25 Využitelnost

Prostředky se výhodně zpracovávají do dávkových jednotek, přičemž každá dávková jednotka je přizpůsobena k podání jediné dávky účinné látky. Každá dávková jednotka může obvykle
30 obsahovat od 0,1 do 20 mg účinné látky, s výhodou od 0,2 do 15 mg účinné látky.

Příklady provedení vynálezu

35 Dále uvedené příklady ilustrují vynález, aniž by omezovaly jeho rozsah.

Příklad 1

40 Monohydrát hydrochloridu endo-2,3-dihydro-N-(8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid (sloučenina vzorce 2a)

48 g (0,178 mol) endo-2,3-dihydro-N-(8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu se rozpustí ve 400 ml 85% vodného ethanolu při zahřívání
45 a míchání. Zfiltrovaným čirým roztokem se potom probublává plynná kyselina chlorovodíková, dokud se nedosáhne kyselé oblasti pH. Reakční směs se nechá stát po dobu 2 dnů za teploty místnosti, oddělené bílé krystaly se odfiltrují, promyjí 50 ml 85% vodného ethanolu a vysuší za sníženého tlaku při teplotě 40 °C během 24 hodin. Získá se tak 43,5 g sloučeniny pojmenované
50 v nadpise.

Analýza obsahu vody (podle Karl Fischera):

nalezeno: 5,04 %

vypočteno: 5,08 %.

Analýza $C_{16}H_{20}N_4O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$:

nalezeno: 54,10 % C, 6,50 % H, 15,74 % N, 9,95 % Cl,

vypočteno: 54,16 % C, 6,53 % H, 15,79 % N, 9,99 % Cl.

5

Příklad 2

Sloučenina vzorce 2a

10

100 g (0,3 mol) hydrochloridu endo-2,3-dihydro-N-(8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu se rozpustí v roztoku 740 ml 95% ethanolu a 87 ml vody při opatrném zahřívání. Po filtraci se čirý roztok nechá stát za teploty místnosti po dobu 2 dnů. Oddělené krystaly se odfiltrují, promyjí 50 ml 85% ethanolu a vysuší za sníženého tlaku při teplotě 40 °C během 2 dnů. Získá se 65,5 g sloučeniny pojmenované v nadpise.

15

Analýza obsahu vody (podle Karla Fischera):

nalezeno: 4,99 %,

vypočteno: 5,08 %.

20

Analýza $C_{16}H_{20}N_4O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$:

nalezeno: 54,21 % C, 6,48 % H, 15,83 % N, 9,95 % Cl,

vypočteno: 54,16 % C, 6,53 % H, 15,79 % N, 9,99 % Cl.

25

Příklad 3

Sloučenina vzorce 2a

30

5 g (0,0166 mol) endo-2,3-dihydro-N-(8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu se rozpustí ve 40 ml bezvodého ethanolu za opatrného zahřívání. Ke zfiltrovanému horkému roztoku se potom pomalu přidá roztok 3 ml 37% kyseliny chlorovodíkové a 4 ml vody. Krystaly, které se oddělí z roztoku, se nechají po dobu 2 dnů za teploty místnosti, poté odfiltrují, promyjí 5 ml 85% vodného ethanolu a suší za sníženého tlaku při teplotě 40 °C po dobu 24 hodin. Dostane se 3,6 g sloučeniny pojmenované v nadpise.

35

Analýza obsahu vody (podle Karl Fischera):

nalezeno: 5,00 %

vypočteno: 5,08 %.

40

Analýza $C_{16}H_{20}N_4O_2 \cdot H_2O \cdot HCl$:

nalezeno: 54,20 % C, 6,50 % H, 15,70 % N, 10,02 % Cl,

vypočteno: 54,16 % C, 6,53 % H, 15,79 % N, 9,99 % Cl.

45

Příklad 4

Monohydrát hydrochloridu endo-3-ethyl-2,3-dihydro-N-(8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu (sloučenina vzorce 2b)

50

10 g (30,4 mmol) endo-3-ethyl-2,3-dihydro-N-(8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu jako báze se rozpustí v 80 ml 95% vodného isopropanolu při zahřívání a míchání. Filtrovaným roztokem se probublává plynná kyselina chlorovodíková,

dokud se nedosáhne kyselé hodnoty pH. Stáním se při krystalizaci z roztoku oddělí požadovaná sloučenina jako monohydrát hydrochloridu. Krystaly se odfiltrují, promyjí vlhkým isopropanolem a vysuší za sníženého tlaku při teplotě 40 °C během 24 hodin. Dostane se 10,5 g sloučeniny, která má teplotu tání 244 až 245 °C.

5

Analýza obsahu vody (podle Karl Fischera):

nalezeno: 4,68 %.

Analýza $C_{18}H_{24}N_4O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$:

10 nalezeno: 56,10 % C, 7,04 % H, 14,51 % N,

vypočteno: 56,46 % C, 7,11 % H, 14,63 % N.

Příklad 5

15

Sloučenina vzorce 2b

Hydrochlorid endo-3-ethyl-2,3-dihydro-N-(8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu se rozpustí při zahřívání v roztoku 15 ml isopropanolu a 0,5 ml vody. Horký roztok se zfiltruje a nechá samovolně ochladit. Požadovaná sloučenina se oddělí, filtruje, promyje vlhkým isopropanolem a vysuší za sníženého tlaku během 24 hodin při teplotě 40 °C. Dostane se 2,85 g sloučeniny, která má teplotu tání 241 až 243 °C.

20

Analýza obsahu vody (podle Karl Fischera):

25 nalezeno: 4,75 %.

Analýza $C_{18}H_{24}N_4O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$:

nalezeno: 56,20 % C, 7,13 % H, 14,56 % N,

vypočteno: 54,46 % C, 7,11 % H, 14,63 % N.

30

Příklad 6

Sloučenina vzorce 2b

35

240 g (0,73 mol) endo-3-ethyl-2,3-dihydro-N-(8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu se rozpustí při míchání a zahřívání v 2360 ml isopropanolu. Roztok se zfiltruje a poté se přidá 125 ml 37% kyseliny chlorovodíkové. Stáním se samovolně oddělí požadovaná sloučenina, která se odfiltruje, promyje 95% vodným isopropanolem a suší za sníženého tlaku při teplotě 40 °C po dobu 24 hodin. Dostane se 260 g sloučeniny, která má teplotu tání 243 až 245 °C.

40

Analýza obsahu vody (podle Karl Fischera):

nalezeno: 4,7 %.

45

Analýza $C_{18}H_{24}N_4O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$:

nalezeno: 55,97 % C, 7,00 % H, 14,54 % N,

vypočteno: 56,41 % C, 7,11 % H, 14,63 % N.

Příklad 7

Tablety

5	sloučenina vzorce 2a (nebo vzorce 2b)	0,5 mg
	laktóza	140,8 mg
	obilný škrob	36,0 mg
	koloidní oxid křemičitý	1,8 mg
	stearát hořečnatý	0,9 mg

10

Způsob výroby

Sloučenina vzorce 2a (nebo vzorce 2b), laktóza a obilný škrob se smíchají a homogenně zvlhčí vodou. Vlhká hmota se protluče sítem a vysuší na lískové sušárně. Poté se směs opět protluče sítem a přidá se koloidní oxid křemičitý a stearát hořečnatý. Získaná směs se potom lisuje do tablet, z nichž každá má hmotnost 180 mg. Každá tableta přitom obsahuje 0,5 mg sloučeniny vzorce 2a (nebo vzorce 2b).

20 Příklad 8

Kapsle

	sloučenina vzorce 2a	0,5 mg
25	laktóza	227,1 mg
	obilný škrob	58,0 mg
	koloidní oxid křemičitý	2,9 mg
	stearát hořečnatý	1,5 mg

30 Způsob výroby

Sloučenina vzorce 2a se smíchá s pomocnými látkami a směs se protluče sítem a homogenně míchá ve vhodném zařízení. Výsledná směs se plní do tvrdých želatinových kapslí (290 mg na kapsli). Každá kapsle obsahuje 0,5 mg sloučeniny vzorce 2a.

35

Příklad 9

Kapsle

40	sloučenina vzorce 2b	5,0 mg
	laktóza	210,5 mg
	obilný škrob	60,0 mg
	koloidní oxid křemičitý	3,0 mg
45	stearát hořečnatý	1,5 mg

Způsob výroby

Sloučenina vzorce 2b se smíchá s pomocnými látkami a směs se protluče sítem a homogenně míchá ve vhodném zařízení. Výsledná směs se plní do tvrdých želatinových kapslí (280 mg na kapsli). Každá kapsle obsahuje 5 mg sloučeniny vzorce 2b.

50

Příklad 10

Čípky

- 5 sloučenina vzorce 2a (nebo vzorce 2b) 15 mg
 polysyntetické glyceridy 1185 mg
 mastných kyselin

Způsob výroby

10

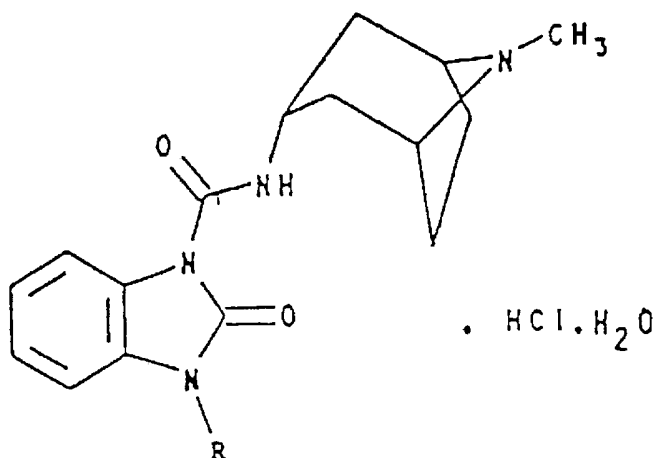
Polysyntetické glyceridy mastných kyselin se roztaví, přidá se sloučenina vzorce 2a (nebo vzorce 2b) a vše se míchá až do dosažení homogenity. Po ochlazení na vhodnou teplotu se hmota vylíje do předem upravených forem pro čípky, z nichž každý má hmotnost 1200 mg. Každý čípek tak

15

PATENTOVÉ NÁROKY

20

1. Krystalický monohydrát hydrochloridu endo-2,3-dihydro-N-(8-methyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu obecného vzorce 2a



25

kde R je vodík.

- 30 2. Způsob výroby monohydrátu vzorce 2a podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se endo-2,3-dihydro-N-(8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid rozpustí v horkém vodném rozpouštědle a po přidání plynného chlorovodíku se roztok filtruje a ochladí na teplotu místnosti, čímž se dostanou krystaly monohydrátu vzorce 2a, které se vysuší za teploty mezi teplotou místnosti a 60 °C při sníženém tlaku.

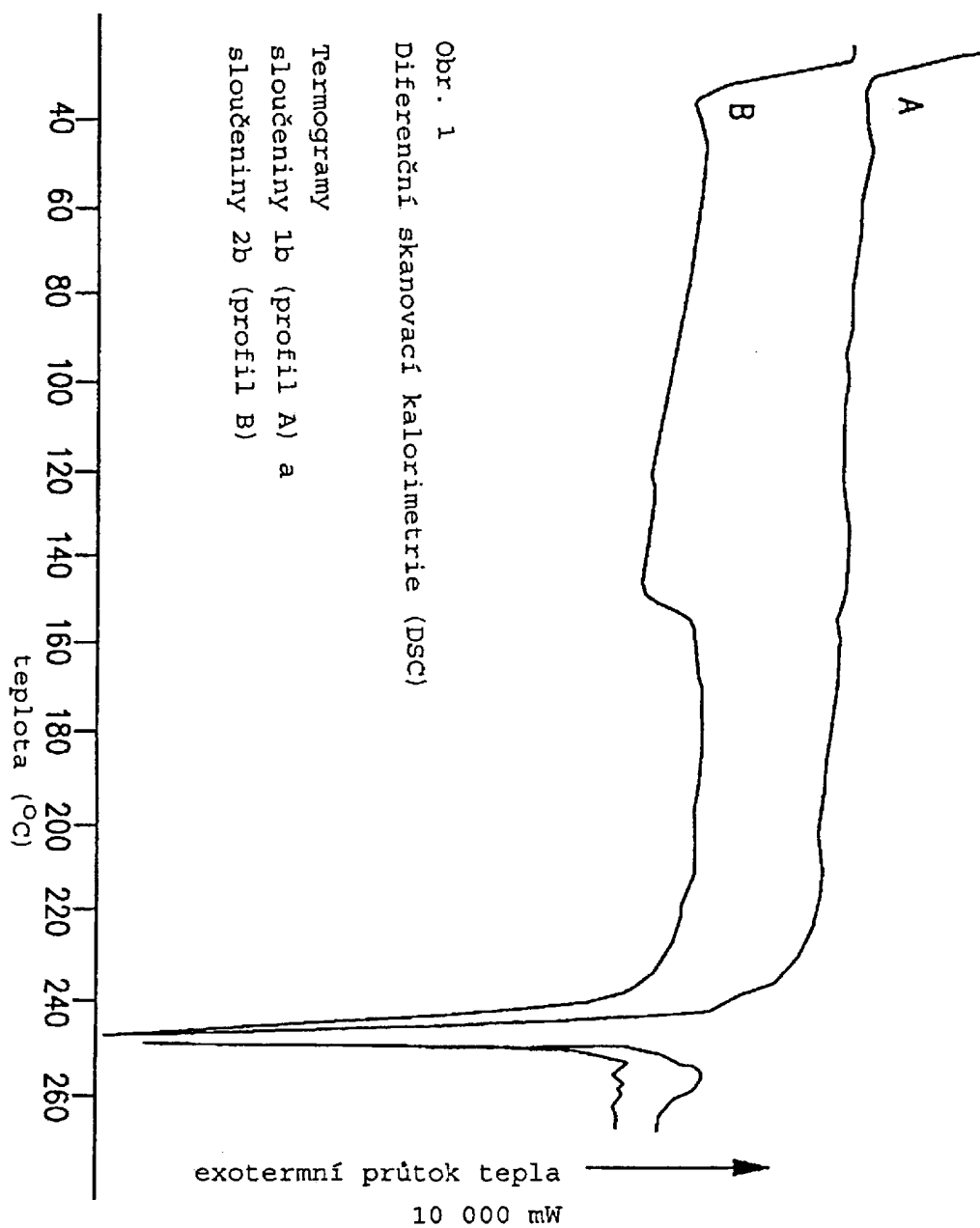
35

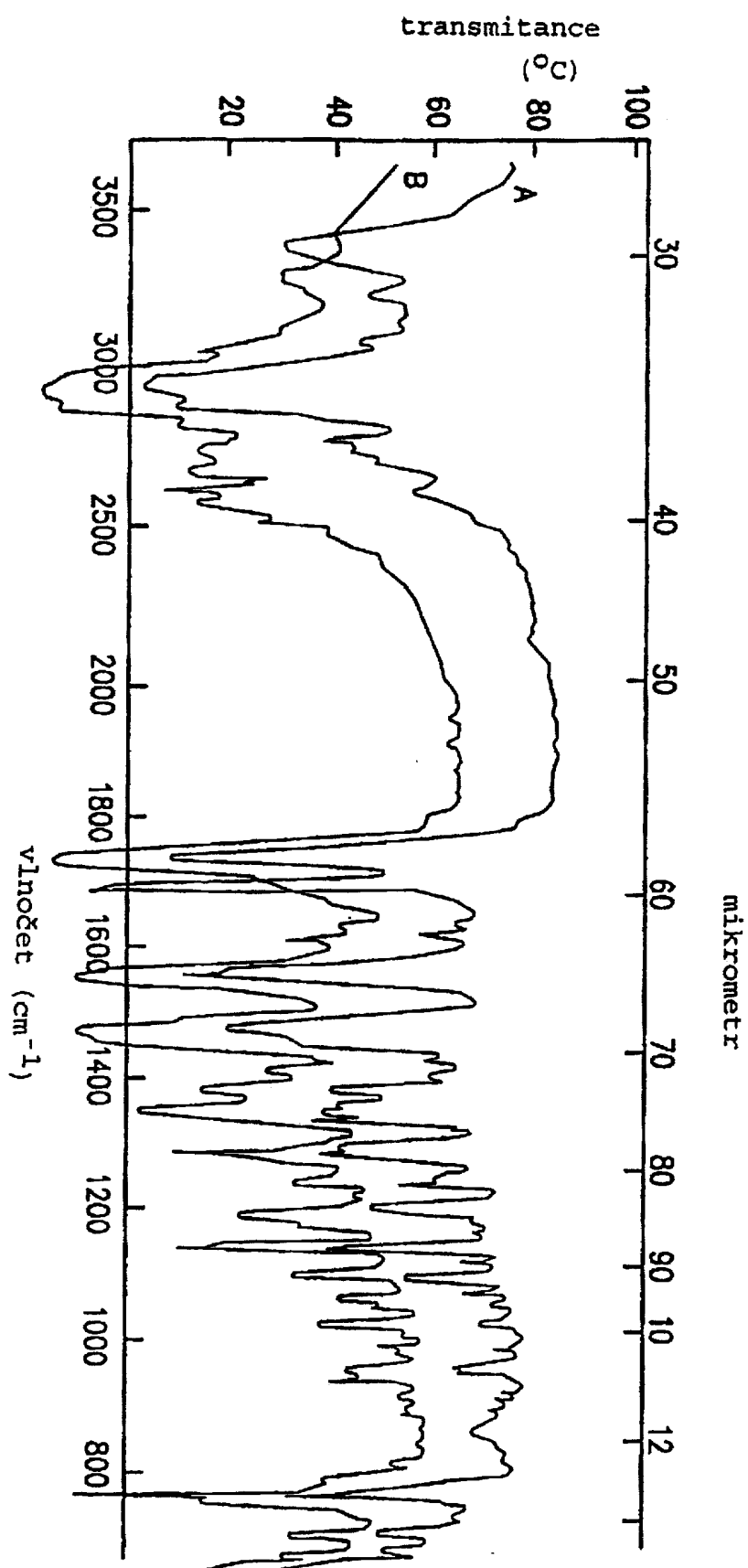
3. Způsob podle nároku 2 pro výrobu monohydrátu vzorce 2a, **vyznačující se tím**, že vodným rozpouštědlem je 85% vodný ethanol.

4. Farmaceutický prostředek pro použití jako 5-HT přípravek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**,
že obsahuje jako účinnou látku terapeuticky účinné množství krystalického monohydrátu
hydrochloridu endo-2,3-dihydro-N-(8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benz-
imidazol-1-karboxamidu vzorce 2a podle nároku 1, dohromady s farmaceutickými nosiči nebo
5 pomocnými látkami.

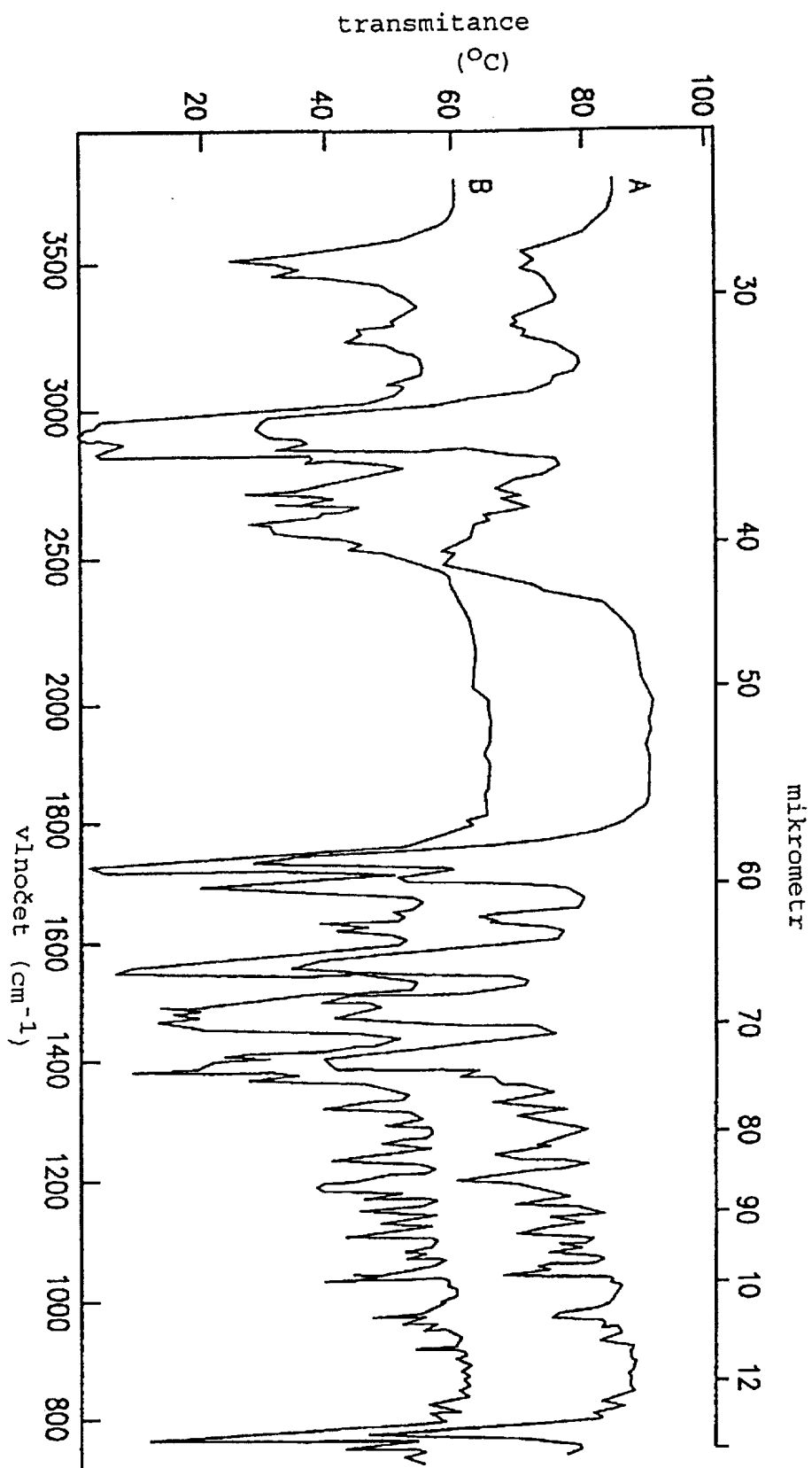
10

4 výkresy

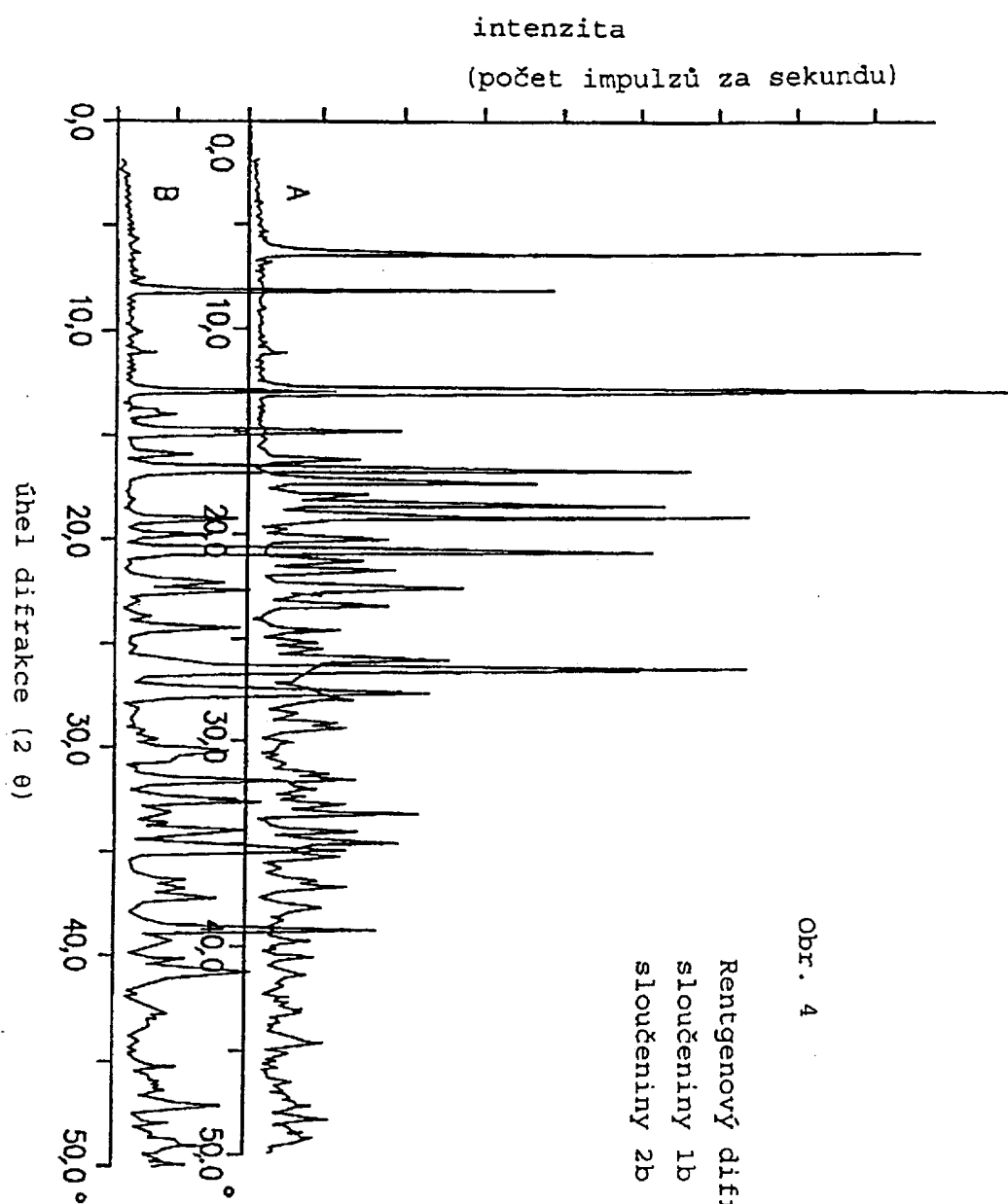




Obr. 2 Infračervená spektroskopie (IČ):
 spektra sloučeniny 1b (profil A) a
 sloučeniny 2b (profil B)



Obr. 3 Infračervená spektroskopie (IČ):
spektra sloučeniny 1b (profil A) a
sloučeniny 2b (profil B)



Obr. 4

Rentgenový difraktogram prášku
sloučeniny 1b (profil A) a
sloučeniny 2b (profil B)

Konec dokumentu