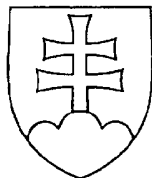


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **14. 8. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/225 361**
60/243 263
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **14. 8. 2000**
25. 10. 2000
(33) Krajina alebo regionálna
organizácia priority: **US, US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 10. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/US01/25387**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/14286**

(11), (21) Číslo dokumentu:

298-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

C07D239/70

(71) Prihlasovateľ: **TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD., Petah Tiqva, IL;**

(72) Pôvodca: **Krochmal Barnaba, Jerusalem, IL;**
Diller Dov, Bayit Vegan, Jerusalem, IL;
Dolitzky Ben-Zion, Petach Tiqva, IL;
Aronhime Judith, Rehovot, IL;

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob prípravy risperidónu**

(57) Anotácia:
Opisujú sa formy risperidónu A, B a E, spôsob ich prípravy
a farmaceutické kompozície, ktoré tieto formy obsahujú.

Spôsob prípravy risperidónu

Prehľad príbuzných prihlášok vynálezu

Táto prihláška si nárokuje právo prednosti prihlášky vynálezu číslo 60/225,361, podanej 14. augusta 2000, a prihlášky vynálezu číslo 60/243,263, podanej 25. októbra 2000.

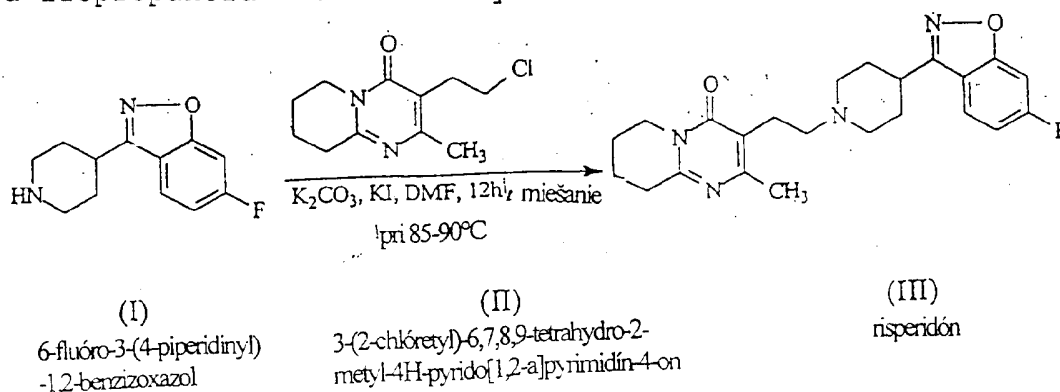
Oblasť techniky

Vynález sa týka nových polymorfných foriem risperidónu a spôsobov ich prípravy.

Doterajší stav techniky

RISPERDALR (risperidón) je antipsychoticky účinná látka patriaca do chemickej triedy derivátov benziyoxazolu. Chemicky ide o 3-[2-[4-(6-fluór-1,2-benziyoxazol-3-yl)-1-piperidiny]etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidín-4-on.

V americkom patentovom spise číslo US 4,804663 je popísaný spôsob prípravy risperidónu. Risperidón sa dá pripraviť kondenzáciou 6-fluór-3-(4-piperidinyl)-1,2-benziyoxazolu (zlúčenina vzorca I) a 3-(2-chlóretyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidín-4-onu (zlúčenina vzorca II) v dimetylformamidu (DMF) v zásaditom prostredí (uhličitán sodný alebo draselný K₂CO₃) v prítomnosti katalytického množstva jódidu draselného (KI). Surový risperidón (vzorca III) kryštalizuje zo zmesi DMF a izopropanolu v celkovom výťažku 46 %.

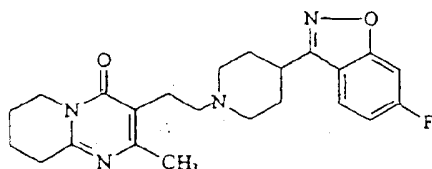


Polymorfizmus sa vyskytuje v rôznych kryštalických formách jedinej zlúčeniny a je to vlastnosť niektorých zlúčenín a komplexov. Polymorfy sú teda odlišné pevné látky majúce rovnaký molekulový vzorec, avšak každý polymorf môže mať odlišné fyzikálne vlastnosti. Preto môže jediná zlúčenina mať radu polymorfných foriem, kde každá forma má rôzne a odlišné fyzikálne vlastnosti, ako sú profily rozpustnosti, rôzne teploty topenia a/lebo rôzne sily röntgenovej difrakcie. Pretože sa rozpustnosť každej polymorfnej formy môže byť odlišná, je identifikácia existencie farmaceutických polymorfov nutná pre zaistenie liečiv s predvídateľným profilom rozpustnosti. Je žiadúce preskúmať všetky formy drogy v pevnom stave, vrátane polymorfných foriem a stanoviť stabilitu, rozpustnosť a tekutosť každém polymorfnej formy. Polymorfné formy zlúčeniny je možné rozlíšiť v laboratóriu röntgenovou difrakčnou spektroskopiou a ďalšími spôsobmi napríklad infračervenou spektrometriou. Obecný prehľad polymorfov a farmaceutických aplikácií polymorfov je popísaný v literatúre (G.M. Wall Pharm. Manuf. 3, str. 33, 1986; J.K. Haleblan a W.McCrone, J. Pharm. Sci. 58, str. 911, 1969; a J.K. Haleblan, J. Pharm. Sci. 64, str. 1269, 1975).

Úlohou vynálezu je poskytnúť účinnejší a rýchlejší spôsob prípravy čistého risperidónu. Zistilo sa, že príprava risperidónu zo zlúčenín vzorca I a vzorca II sa môže uskutočňovať v acetónitrile a v izopropanole bez použitia dimetylformamidu s lepším a vyšším výťažkom približne 75%.

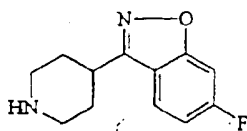
Podstata vynálezu

Spôsob prípravy risperidónu vzorca III



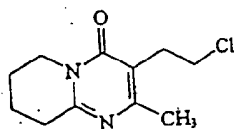
(III)

spočívá podľa vynálezu v tom, že sa necháva reagovať 6-fluór-3-(4-piperidiny)-1,2-benzizoxazol vzorca I



(I)

sa 3-(2-chlóretyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidín-4-onom vzorca II



(II)

v rozpúšťadle zo súboru zahrnujúceho acetónitril, izopropanol, metyletylketón a izobutanol.

Zistilo sa tiež, že surový risperidón sa môže účinne prekryštalizovať s veľkým výťažkom z alkoholu, ako je napríklad izopropanol, butanol, etanol alebo metanol; alebo z ketónu, ako je napríklad acetón, alebo etylmetylketón; bez nutnosti použiť dimetylformamid, ktorý je zdraviu škodlivý a je len veľmi ťažko odstraniteľným rozpúšťadlom.

Polymorfy risperidónu sa uvádzajú v smernici Summary Basis of Approval (SBA) of New Drug Application 20-272 a 20-588, avšak SBA ich neidentifikuje uznanými spôsobmi identifikácie kryštálovej štruktúry, ako je röntgenová difrakcia.

Vynález sa tiež týka foriem risperidónu označovaných ako risperidón formy A, formy B a formy E.

Vynález sa ďalej týka spôsobu prípravy risperidónu, pri ktorom sa necháva reagovať zlúčenina vzorca I so zlúčeninou vzorca II na vytvorenie surového risperidónu vzorca III v rozpúšťadle volenom zo súboru zahrnujúceho acetónitril, izopropanol, metyletylketón a izobutanol.

Vynález sa tiež týka surového risperidónu prekryštalovaného z alkoholu, zo zmesi alkoholov, zo zmesi vody a alkoholu, alebo z ketónu, napríklad z acetónu. V jednom uskutočnení je alkohol volený zo súboru zahrnujúceho metanol, etanol, izopropanol, propanol, butanol, sek-butanol, izo-butanol a terc-butanol. V inom uskutočnení je alkoholom izopropanol. Ešte v inom uskutočnení je alkoholom izo-butanol. Podľa iného uskutočnenia je rozpúšťadlom acetónitril. V ešte inom uskutočnení je rozpúšťadlom ketón ako acetón alebo metyletylketón.

Vynález sa týka tiež risperidónu formy A, ktorá je charakterizovaná píkami röntgenovej práškovej difrakcie pri $14,2 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$ stupňoch dve-teta. Vynález sa týka tiež risperidónu formy A, ktorá je ďalej charakterizovaná píkami röntgenovej práškovej difrakcie pri $10,6 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $27,6 \pm 0,2$, $29,0 \pm 0,2$ stupňoch dve-teta.

Vynález sa týka tiež polymorfu risperidónu, ktorý je charakterizovaný obrazcom röntgenovej práškovej difrakcie v podstate na obr.1.

Vynález se týka tiež risperidónu formy B, ktorá je charakterizovaná píkami röntgenovej práškovej difrakcie pri $14,0 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ stupňoch dve-teta.

Vynález se týka tiež polymorfu ~~risperidónu~~, ktorý je charakterizovaný obrazcom röntgenovej práškovej difrakcie v podstate na obr.2.

Vynález se týka tiež risperidónu formy B, ktorý je ďalej charakterizovaný píkami röntgenovej práškovej difrakcie pri $10,8 \pm 0,2$, $11,9 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $14,0 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$, stupňoch dve-teta.

Vynález se týka tiež risperidónu formy E, ktorý je charakterizovaný píkami röntgenovej práškovej difrakcie pri $16,5 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ stupňoch dve-teta.

Vynález se týka tiež risperidónu formy E, ktorý je ďalej charakterizovaný píkami röntgenovej práškovej difrakcie pri $16,5 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,9 \pm 0,2$, $27,0 \pm 0,2$ stupňoch dve-teta.

Vynález se týka tiež polymorfu risperidónu, ktorý je charakterizovaný obrazcom röntgenovej práškovej difrakcie v podstate na obr.3.

Vynález se týka tiež spôsobu prípravy risperidónu formy B, pri ktorom sa rozpúšťa risperidón v alkohole s 1 až 4 atómami uhlíka v podstate rozpustnom vo vode za pomeru risperidónu k alkoholu v rozmedzí približne 1:7,5 až približne 1:9, pridáva sa voda na uľahčenie vyzrážania a izoluje sa risperidón formy B.

Vynález se týka tiež spôsobu prípravy risperidónu formy B, pri ktorom sa rozpúšťa risperidón v chlórforme, pridáva sa cyklohexan alebo hexan na uľahčenie vyzrážania a izoluje sa risperidón formy B.

Vynález sa týka tiež spôsobu prípravy risperidónu formy B, pri ktorom sa rozpúšťa risperidón vo vodnom roztoku kyseliny chlór vodíkovej, pridáva sa vodný roztok uhličitanu sodného a izoluje sa risperidón formy B.

Vynález se týka tiež spôsobu prípravy risperidónu formy A, pri ktorom sa rozpúšťa risperidón v organickom rozpúšťadle volenom zo súboru zahrnujúceho dimetylformamid, tetratahydrofurán, acetón, benzén, etylmetylketón, n-butanol, metanol, izopropanol, absolútny etanol, acetónitril, toluén, dimetylsulfoxid, izobutanol a etylacetát alebo ich zmesi, roztok sa udržiava na teplote spätného toku, rozpúšťadlo sa ochladí na uľahčenie vyzrážania a izoluje sa risperidón formy A.

Vynález se týka tiež spôsobu prípravy risperidónu formy A, pri ktorom sa rozpúšťa risperidón v dichlórmetáne, pridáva sa cyklohexan alebo hexan na uľahčenie vyzrážania a izoluje sa risperidón formy A.

Vynález se týka tiež spôsobu prípravy risperidónu formy A, pri ktorom se zahrieva risperidón formy B na teplotu v rozmedzí približne 25, až približne 80°C po dobu postačujúcu na vytvorenie risperidónu formy A a izoluje sa risperidón formy A. V inom uskutočnení ohrev prebieha pri zníženom tlaku alebo pri tlaku okolia. V inom uskutočnení je teplota 80°C. Ešte v inom uskutočnení je odklad na teplotu približne 16 až približne 20 hodín.

Vynález se týka tiež spôsobu prípravy risperidónu formy E, pri ktorom sa rozpúšťa risperidón v izopropanole za pomeru risperidónu k izopropanolu je približne 1:12, pridáva sa voda na uľahčenie vyzrážania a izoluje sa risperidón formy E.

Vynález bližšie objasňuje nasledujúci podrobný popis pri použití priložených obrázkov.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Na obr. 1 je charakteristické spektrum röntgenovej práškovej difrakcie risperidónu formy A. Na ose x sú uhly 2-teta a na ose y je čítanie za sekundu.

Na obr. 2 je charakteristické spektrum röntgenovej práškovej difrakcie risperidónu formy B. Na ose x sú uhly 2-teta a na ose y je čítanie za sekundu.

Na obr. 3 je charakteristické spektrum röntgenovej práškovej difrakcie risperidónu formy E. Na ose x sú uhly 2-teta a na ose y je čítanie za sekundu.

Spôsob prípravy risperidónu

Vynález se týka nových spôsobov prípravy risperidónu z dvoch nasledujúcich medziproduktov: 6-fluór-3-(4-piperidiny)-1,2-benzizoxazol vzorca I a 3-(2-chlóretyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4H-pyridol[1,2-a]pyrimidín-4-on vzorca II s použitím acetónitrilu, izopropanolu, izo-butanolu alebo metyletylketónu ako rozpúšťadla, teda bez nutnosti použitia dimetylformamidu ako rozpúšťadla. Pri spôsoboch podľa vynálezu sa risperidón pripravuje vnášaním 3-(2-chlóretyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4H-pyridol[1,2-a]pyrimidín-4-onu vzorca II, alebo "derivátu chlóru", 6-fluór-3-(4-piperidiny)-1,2-benzizoxazolu vzorca I, alebo "derivátu piperidínu", uhličitanu sodného a jódidu draselného (66 mg) do banky obsahujúcej ako rozpúšťadlo izopropanol, acetónitril, metyletylketón alebo izo-butanol. S výhodou je pomer zlúčeniny vzorca I ku zlúčenine vzorca II približne 1:1. Reakčná zmes sa zahrieva spôsobom obvyklým v obore, akým je umiestnenie banky do

olejového kúpeľa zahrievaného na teplotu v rozmedzí približne 60 až približne 85°C a reakcia sa nechá prebiehať pod spätným chladičom po dobu postačujúcu na vytvorenie risperidónu, približne 9 hodín alebo cez noc. S výhodou sa reakčná zmes zahreje na teplotu v rozmedzí približne 60 až 67°C. Výhodne je odklad reakčnej zmesi na uvedenej teplote 9 hodín, pokiaľ je rozpúšťadlom izopropanol. S výhodou sa reakčná zmes udržiava na uvedenej teplote cez noc, pokiaľ je rozpúšťadlom metyletylketón alebo izobutanol. S výhodou sa reakčná zmes udržiava na uvedenej teplote približne 17 hodín, pokiaľ je rozpúšťadlom acetónitril. Po ukončení reakcie sa reakčná zmes ochladí spôsobmi známymi v obore na vyvolanie vyzrážania risperidónu.

Výsledný vyzrážaný risperidón sa odfiltruje a filtračný koláč sa premyje na filtre malým množstvom izopropanolu, acetónu alebo zmesou acetónu a vody. Filtračný koláč sa potom suspenduje, sfiltruje a ľahko vysuší obvyklými spôsobmi, čím sa získa surový risperidón vo výťažku približne 63 až 74 %. Pri tomto spôsobe odpadá neľahký stupeň odstraňovania dimetylformamidu zo surového risperidónu.

Vynález se týka tiež nového spôsobu prekryštalovania surového risperidónu z alkoholu, ako je metanol, etanol, izopropanol, propanol, butanol, sek-butanol a terc-butanol, zmes alkoholov obsahujúcich sa v akejkolvek kombinácii metanol, etanol, izopropanol, propanol, butanol, sek-butanol a terc-butanol alebo zo zmesi vody a alkoholu, kde alkoholom je jeden alebo niekoľko z nasledujúcich alkoholov, metanol, etanol, izopropanol, propanol, butanol, sek-butanol a terc-butanol. Toto prekryštalovanie vylučuje použitie dimetylformamidu, ktorý je zdraviu škodlivý a je len veľmi ťažko odstrániteľným rozpúšťadlom. Výhodným rozpúšťadlom je izopropanol. Spôsobom podľa vynálezu sa surový risperidón prekryštaluje pri rozpustení surového risperidónu v horúcom rozpúšťadle. Rozpúšťadlo sa s výhodou zahreje na teplotu spätného

toku. Pomer surového risperidónu a rozpúšťadla je s výhodou v rozmedzí približne 10 až približne 15, výhodnejšie v rozmedzí približne 11 až 13, najvýhodnejšie v rozmedzí približne 11,5 až približne 12,5. Výhodným rozpúšťadlom je izopropanol. Horúca zmes sa potom za tepla sfiltruje a nechá sa vychladnúť, pričom sa vyčistený risperidón vyzráža. Zmes sa sfiltruje obvyklým spôsobom, čím sa získa vysoko čistý risperidón, o čistote približne 99,7 až 99,8 %. Celkový výťažok uvedeného spôsobu prípravy a prekryštalovania risperidónu je približne 60 až približne 63 %.

Vynález se týka tiež nového spôsobu prekryštalovania surového risperidónu z rozpúšťadla, ktorým je ketón, ako aj acetón. Tieto prekryštalovania vylučujú použitie dimetylformamidu, ktorý je zdraviu škodlivý a je len veľmi ťažko odstrániteľným rozpúšťadlom. Výhodným rozpúšťadlom je acetón. Spôsobom podľa vynálezu sa surový risperidón prekryštaluje pri rozpustení surového risperidónu v horúcom ketóne. Ketón sa s výhodou zahreje na teplotu spätného toku. Pomer surového risperidónu a rozpúšťadla je s výhodou v rozmedzí približne 25 až približne 40, výhodnejšie v rozmedzí približne 28 až 32, Výhodným rozpúšťadlom je acetón. Horúca zmes sa potom za tepla sfiltruje a nechá sa vychladnúť, pričom sa vyčistený risperidón vyzráža. Zmes sa sfiltruje obvyklým spôsobom, čím sa získa vysoko čistý risperidón o čistote približne 99,7 až 99,8 %. Celkový výťažok uvedeného spôsobu syntézy a prekryštalovania risperidónu je približne 60 až približne 63 %.

Risperidón formy A

Vynález se týka tiež novej kryštalickej formy risperidónu označenej ako forma A a spôsobu prípravy risperidónu formy A. Risperidón formy A je charakterizovaný jedinečne vysokými píkami röntgenovej práškovej difrakcie pri $14,2 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$ stupňoch dve-teta a píkami strednej intenzity pri $10,6 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$,

16,4±0,2, 18,9±0,2, 19,9±0,2, 22,5±0,2, 23,3±0,2, 25,4±0,2, 27,6±0,2, 29,0±0,2 stupňoch dve-teta.

Vynález se týka tiež spôsobu prípravy risperidónu formy A. Pri tomto spôsobe risperidón formy A kryštalizuje z risperidónu pri teplote spätného toku organického rozpúšťadla, ako je dimetylformamid (DMF), tetrahydrofurán (THF), acetón, benzén, etylmetylketón, n-butanol, metanol, izopropanol, absolútny etanol, acetónitril, toluén, dimetylsulfoxid (DMSO), izo-butanol alebo etylacetát. Pri spôsobe podľa vynálezu sa risperidón vnáša do minimálneho množstva organického rozpúšťadla pri ohreve zmesi na uľahčenie rozpustenia risperidónu. Po úplnom rozpustení risperidónu sa roztok nechá vychladnúť na teplotu miestnosti na vyvolanie vyzrážania risperidónu formy A. Keď roztok dosiahne teploty miestnosti, ochladí sa ďalej v ľadovom kúpeli a potom sa sfiltruje na izolovanie risperidónu formy A. Vhodné objemy rozpúšťadla pre tento spôsob sú uvedené v príklade 11 a v tabuľke I.

Vynález sa týka ďalej spôsobu prípravy risperidónu formy A alebo zmesi risperidónu formy A a ostatných foriem risperidónu, vrátane risperidónu formy B, rozpustením risperidónu v dichlórmetáne a pridaním cyklohexánu alebo hexánu na vyvolanie vyzrážania. Pri spôsobe podľa vynálezu sa risperidón rozpustí v dichlórmetáne v pomere približne 1 ku približne 9. Potom sa pridáva hexín alebo cyklohexán až do vytvorenia zakalenej disperzie. Risperidón formy A sa potom izoluje filtráciou.

Vynález se týka tiež spôsobu prípravy risperidónu formy A zahrievaním risperidónu formy B. Pri spôsobe podľa vynálezu sa risperidón formy A pripraví ohrevom risperidónu formy B, alebo zmesi risperidónu formy A a formy B pri teplotách vyšších než je teplota miestnosti, s výhodou približne 80° pri zníženom tlaku alebo tlaku okolia po dobu niekoľkých minút až niekoľkých hodín,

s výhodou 16 až 20 hodín. Podľa jedného uskutočnenia vynálezu pre prípravu risperidónu formy A, sa udržiava risperidón formy B alebo zmes risperidónu formy B a risperidónu formy A cez noc na teplote 80°C pri zníženom tlaku alebo tlaku okolia, čím sa získajú kryštály risperidónu formy A. Alternatívny spôsob prípravy risperidónu formy A ohrevom risperidónu formy B zahŕňa ohrev risperidónu formy B v diferenčnom snímacom kalorimetre rýchlosťou 5 až 20 stupňov za minútu na získanie risperidónu formy A.

Risperidón formy B

Vynález sa týka tiež novej kryštalickej formy risperidónu označovanej ako risperidón formy B. Risperidón formy B je charakterizovaný jedinečne vysokými píkami röntgenovej práškovej difrakcie pri $14,0 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ stupňoch dve-teta a píkami strednej intenzity pri $10,8 \pm 0,2$, $11,9 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$ stupňoch dve teta a je dobre rozlíšený od risperidónu formy A. Prítomnosť risperidónu formy B v zmesi s risperidónom formy A sa pozná podľa výskytu hlavne najsilnejších vrcholov pri $21,7 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$ a tiež podľa iných vrcholov pri $11,9 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$ stupňoch dve-teta.

Termogram DSC risperidónu formy B je charakterizovaný prechodom v pevnom stave na risperidón formy A zisteným v malej endoterme pri teplote 164°C , nasledovaným malou exotermou a endotermou topenia risperidónu formy A pri teplote 171°C .

Vynález se týka tiež spôsobu prípravy risperidónu formy B, pri ktorom sa rozpúšťa risperidón v alkohole s 1 až 4 atómami uhlíka a pridáva sa voda na uľahčenie vyzrážania risperidónu formy B. S výhodou je pomer risperidónu k alkoholu v rozmedzí približne 1:7,5 až približne 1:9. Alkoholom je s výhodou etanol alebo metanol.

Vynález sa ďalej týka prípravy risperidónu formy B čistého alebo v zmesi s inými formami risperidónu, ako je risperidón formy A, pri ktorom sa rozpúšťa risperidón v horúcom roztoku vodnej kyseliny chlór vodíkovej a pridáva se vodný roztok uhličitanu sodného na vyvolanie vyzrážania risperidónu formy B. Pri spôsobe podľa vynálezu sa risperidón pridáva do 0,5N kyseliny chlór vodíkovej v pomere približne 1:6. Voda sa pridá v množstve rovnom približne dvom tretinám použitého objemu kyseliny chlór vodíkovej. Roztok se zahreje na vyvolanie rozpustenia risperidónu. Potom sa pridáva uhličitan sodný až do dosiahnutia hodnoty pH približne 8, na uľahčenie vyzrážania. Roztok sa ochladí a risperidón formy B se izoluje filtráciou.

Vynález sa tiež týka spôsobu prípravy risperidónu formy B čistého alebo v zmesi s inými formami risperidónu, ako je risperidón formy A, pri ktorom sa rozpúšťa risperidón v chlór forme a pridáva se cyklohexan alebo hexan na uľahčenie vyzrážania. Pri spôsobe podľa vynálezu sa risperidón rozpúšťa v chlór forme v pomere približne 1:6 a následuje prísada hexánu alebo cyklohexánu v množstve postačujúcom na vytvorenie zakalenej disperzie. Risperidón formy B sa potom izoluje filtráciou.

Risperidón formy E

Vynález sa týka tiež novej kryštalickej formy risperidónu označovanej ako risperidón formy E. Risperidón formy B je charakterizovaný jedinečne vysokými píkami röntgenovej práškovej difrakcie pri $16,5 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ stupňoch dve-teta a píkami strednej intenzity pri $12,6 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,9 \pm 0,2$, $27,0 \pm 0,2$ stupňoch dve-teta.

Vynález se týka tiež spôsobu prípravy risperidónu formy E. Pri tomto spôsobe podľa vynálezu sa risperidón rozpustí v izopropanole v pomere približne 1 ku 12 a pridáva sa voda v množstve postačujúcej na vytvorenie zakalenej disperzie na uľahčenie vyzrážania risperidónu formy E. Risperidón formy E sa potom izoluje filtráciou disperzie.

Podľa vynálezu se tieto nové formy risperidónu môžu pripravovať ako farmaceutické prostriedky, ktoré sú obzvlášť užitočné na zvládanie prejavov psychotických chorôb.

S výhodou se tieto prostriedky pripravujú ako liečivá na orálne alebo na intravenózne podávanie. Vhodnou formou pre orálne podanie sú tablety, lizované alebo povlečené pilulky, dražé, sáčky, tvrdé alebo želatínové kapsle, tablety pod jazyk, sirupy a suspenzie. Pracovníkom v obore je zrejmé, že dávkovanie sa riadi indikáciou, vekom pacienta a ďalšími okolnosťami. Obecne sa podáva polymorfná forma risperidónu podľa vynálezu v dennej dávke približne 4 až približne 16 mg a s výhodou približne 4 až približne 8 mg.

Vynález bližšie objasňujú, nijak však neobmedzujú, nasledujúce príklady praktického uskutočnenia.

Príklady uskutočnení

Spôsoby

Podmienky pre získanie obrazcov práškovej röntgenovej difrakcie(PXRD): Obrazce práškovej röntgenovej difrakcie sa získajú v obore známym spôsobom pri použití röntgenového práškového difraktometru Philips X-ray powder, generátora Philips TW1830, goniometru PW3020, MPD Control PW3710, röntgenky s medenou terčovou anódou, monochromátorového pomerového čítača,

divergenčnou štrbinou 1, príjmovou štrbinou 0,2 mm, rozptylovou štrbinou 2, 40 kV, 30 mA a s krokmi snímania 0,05 až 2 stupne/min.

Diferenčné snímacie kalorimetrové termogramy sa získajú spôsobom známym v obore pri použití DSC Mettler 821 Star^e. Hmotnosť vzorkov je približne 3 až 5 mg. Snímané teplotné rozmedzie je v rozmedzí 30 až 250°C pri rýchlosti 10°C/min. Vzorky sa prepláchnu plynným dusíkom prietochnou rýchlosťou 40 ml/min. Používajú sa štandardné 40 Tl hliníkové kelímky s viečkami opatrenými tromi malými otvormi.

Príklad 1

Způsob přípravy risperidónu

Do 100 ml banky s guľatým dnom sa vnesie izopropanol (20 ml), 3-(2-chlóretyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidín-4-on (zlúčenina II) ("derivát chlóru") (2,63 g, 10 mmol, 1 ekv.), 6-fluór-3-(4-piperidiny)l-1,2-benzizoxazol vzorca I ("piperidínový derivát") (2,17 g, 10 mmol, 1 ekv.), uhličitan sodný (3,18 g, 30 mmol, 3 ekv.) a jódid draselný (66 mg) a mieša sa magnetickým miešadlom. Banka sa vloží do olejového kúpeľa o teplote 80°C a reakcie sa nechá prebiehať 9 hodín. Banka sa ochladí v ľadovom kúpeľi a obsah sa sfiltruje. Filtračný koláč sa premyje na filtre malým množstvom izopropanolu. Filtračný koláč sa suspenduje 3x v 20 ml vody a sfiltruje sa. Výsledná suspenzia sa vysuší, čím sa získajú 3 g produktu v 73% výťažku. Suspenzia sa prekryštaluje rozpustením v 37 ml vriaceho izopropanolu, sfiltruje sa za tepla, nechá sa vychladnúť a sfiltruje sa, čím sa získa produkt, ktorý o 99,7% čistote v celkovom 60% výťažku.

Príklad 2

Spôsob prípravy risperidónu

Postupuje sa s rovnakými materiálmi a spôsobom podľa príkladu 1 s tou výnimkou, že sa použije metyletylketón (MEK) (15 ml) miesto 20 ml izopropanolu. Banka sa ponechá na olejovom kúpeli o teplote v rozmedzí 79 až 83°C cez noc, ochladí sa, obsah sa sfiltruje, premyje sa acetónom a vodou, čím sa získa 2,19 g v 53 % výťažku.

Príklad 3

Spôsob prípravy risperidónu

Postupuje sa s rovnakými materiálmi a spôsobom podľa príkladu 1 s tou výnimkou, že sa použije 20 ml acetónitrilu miesto 20 ml izopropanolu. Banka sa ponechá na olejovom kúpeli o teplote v rozmedzí 79 až 83°C 17 hodín, vloží sa do mraziaceho boxu na 2 hodiny, obsah sa sfiltruje a filtračný koláč sa premýva acetónom až do odfarbenia filtrátu. Filtračný koláč sa suspenduje 3x v 25 ml vody, suspenzia sa sfiltruje a vysuší, čím sa získa 3,03 g surového risperidónu v 74 % výťažku. Surový risperidón sa prekryštaluje z 35 ml izopropanolu, sfiltruje sa za tepla, ochladí sa, sfiltruje a vysuší, čím sa získa 2,47 g risperidónu v celkovom 60 % výťažku, o čistote podľa chromatografie HPLC 99,8 %.

Príklad 4

Spôsob prípravy risperidónu

Postupuje sa s rovnakými materiálmi a spôsobom podľa príkladu 1 s tou výnimkou, že sa použije 20 ml acetónitrilu miesto 20 ml izopropanolu. Banka sa ponechá na olejovom kúpeli o teplote v rozmedzí 79 až 83°C 17 hodín, vloží sa do mraziaceho boxu na 2

hodiny, sfiltruje sa a filtračný koláč sa premýva acetónom až do odfarbenia filtrátu. Filtračný koláč sa suspenduje 3x v 25 ml vody, sfiltruje sa a vysuší, čím sa získa 3,03 g surového risperidónu v 74 % výťažku. Surový risperidón sa prekryštaluje z 75 ml acetónu, sfiltruje sa za tepla, ochladí sa, sfiltruje a vysuší, čím sa získa 2,25 g risperidónu v celkovom 60 % výťažku, o čistote podľa chromatografie HPLC 99,9 %.

Príklad 5

Spôsob prípravy risperidónu

Postupuje sa s rovnakými materiálmi a spôsobom podľa príkladu 1 s tou výnimkou, že sa použije 20 ml izo-butanolu miesto 20 ml izopropanolu s nasledujúcim miešaním na olejovom kúpeli o teplote 78°C cez noc. Risperidón sa izoluje s 63 % výťažkom.

Príklad 6

Spôsob prípravy risperidónu formy B

Risperidón (5,3 g) sa rozpustí v chlórforme (30 ml). Pomaly sa do roztoku pridáva cyklohexán (280 ml) až do vytvorenia zakalenej disperzie. Suspenzia sa sfiltruje. Filtrát, analyzovaný PXRD, obsahuje risperidón formy B. Ďalším udržovaním na teplote 80°C cez noc pri zníženom tlaku sa získa risperidón formy A, ktorý je potvrdený analýzou PXRD.

Príklad 7

Spôsob prípravy risperidónu formy B

Risperidón (5,0 g) sa rozpustí v chlóróforme (30 ml). Pomaly sa do roztoku pridáva hexán (250 ml) až do vytvorenia zakalenej disperzie. Suspenzia sa sfiltruje. Filtrát, analyzovaný PXRD, obsahuje risperidón formy B. Ďalším udržovaním na teplotu 80°C cez noc pri zníženom tlaku sa získa risperidón formy A, ktorý je potvrdený analýzou PXRD.

Príklad 8

Spôsob prípravy risperidónu formy B

Risperidón (5,3 g) sa rozpustí v 40 ml etanolu. Do roztoku sa pridáva voda (100 ml) až do vytvorenia zakalenej disperzie. Suspenzia sa sfiltruje. Izolovaný filtrát, analyzovaný PXRD, obsahuje risperidón formy B. Ďalším udržovaním na teplote 80°C cez noc pri zníženom tlaku sa získa risperidón formy A, ktorý je potvrdený analýzou PXRD.

Príklad 9

Spôsob prípravy risperidónu formy B

Risperidón (5,0 g) sa rozpustí v 45 ml metánolu. Do roztoku pridáva voda (70 ml) až do vytvorenia zakalenej disperzie. Suspenzia sa sfiltruje. Izolovaný filtrát, analyzovaný PXRD, obsahuje risperidón formy B. Ďalším udržovaním na teplote 80°C cez noc pri zníženom tlaku sa získa risperidón formy A, ktorý je potvrdený analýzou PXRD.

Príklad 10

Spôsob prípravy risperidónu formy B vo vode

Risperidón (6 g) sa rozpustí pri teplote miestnosti v 60 ml 0,5N kyseliny chlór vodíkovej a pridá sa 40 ml vody. Roztok sa zahreje v kúpeli vriacej vody a mieša sa magnetickým miešadlom. Po dávkach sa do roztoku pridá koncentrovaný vodný roztok uhličitanu sodného až do dosiahnutia hodnoty pH približne 8. Po vychladnutí na teplotu miestnosti sa zmes ochladí v ľadovom kúpeli a sfiltruje sa, čím sa získa zmes risperidónu A a risperidónu B v 82 % výťažku.Ž

Príklad 11

Spôsob prípravy risperidónu formy A kryštalizáciou v organických rozpúšťadlách

Po dávkach sa pridáva risperidón (6 g) a rozpustí sa v minimálnom množstve rozpúšťadla za ohrevu na vriaci vodný kúpeľ (na približne 95°C). Zoznam vhodných rozpúšťadiel a odpovedajúcich vhodných objemov je v tabuľke I. Rozpúšťadlá, majúce teplotu varu nižšiu než 95°C, sa zahrievajú až do svojej teploty varu. Roztoky sa nechajú vychladnúť na teplotu miestnosti na uľahčenie vyzrážania risperidónu formy A. Zmes sa ďalej ochladzuje na ľadovom kúpeli a sfiltruje sa. Zrazenina sa analyzuje a podľa PXRD je ňou risperidón formy A.

Tabuľka I

Príprava risperidónu formy A

Objemy použitých rozpúšťadiel na 6 gramov risperidónu

DMF	40 ml
izo-butanol	35 ml
THF	40 ml
acetón	200 ml
benzén	26 ml

metyletylketón	70 ml
absolútny etanol	35 ml
n-butanol	45 ml
metanol	40 ml
toluén	45 ml
acetónitril	100 ml
DMSO	100 ml
etylacetát	150 ml
izopropanol	100 ml

Príklad 12

Spôsob prípravy risperidónu formy A

Risperidón (5,6 g) sa rozpustí v 50 ml dichlórmétáne. Do roztoku sa pridáva cyklohexán (170 ml) až do vytvorenia zakalenej disperzie. Výsledná suspenzia sa sfiltruje. Izolovaný filtrát podľa analýzy PXRD obsahuje risperidón formy A a malé množstvo risperidónu formy B.

Príklad 13

Spôsob prípravy risperidónu formy A

Risperidón (5,1 g) sa rozpustí v 30 ml dichlórmétáne. Do roztoku sa pridáva n-hexán (150 ml) na uľahčenie vyzrážania až do vytvorenia zakalenej disperzie. Výsledná suspenzia sa sfiltruje. Izolovaný filtrát, analyzovaný PXRD, obsahuje risperidón formy A a malé množstvo risperidónu formy B.

Príklad 14

Spôsob prípravy risperidónu formy E

Risperidón (5 g) sa rozpustí v 60 ml izopropanolu. Do roztoku sa pridáva voda (950 ml) na uľahčenie vyzrážania až do vytvorenia zakalenej disperzie. Výsledná suspenzia sa sfiltruje. Filtrát, analyzovaný PXRD, obsahuje risperidón formy E.

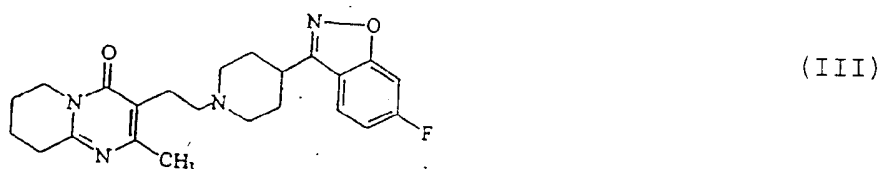
Aj keď sú tu popísané rôzne konkrétne uskutočnenia vynálezu, je pracovníkom v obore zrejmé, že sú možné rôzne varianty a modifikácie popísaného spôsobu, a ani sa neodkloní od ducha a rozsahu vynálezu. Zámerom preto je vymedziť vynález iba na rozsah požadovaný patentovými nárokmi a platnými zákonnými predpismi.

Priemyslová využiteľnosť

Spôsob prípravy čistého risperidónu vo vysokom výťažku reakciou 6-fluór-3-(4-piperidiny)-1,2-benzizoxazolu sa 3-(2-chlóretyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidín-4-onom v rozpúšťadle zo súboru zahrnujúceho acetónitril, izopropanol, metyletylketón a izobutanol.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Spôsob prípravy risperidónu vzorca III



pri ktorom sa necháva reagovať 6-fluór-3-(4-piperidiny)-1,2-benzizoxazol vzorca I



sa 3-(2-chlóretyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidín-4-onom vzorca II



v rozpúšťadle zo súboru zahrnujúceho acetónitril, izopropanol, metyletylketón a izobutanol.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že se prídavne surový risperidón prekryštalováva z alkoholu, zo zmesi alkoholov, alebo zo zmesi vody a alkoholu.

3. Spôsob podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že alkohol je volený zo súboru zahrnujúceho metanol, etanol, izopropanol, propanol, butanol, sec-butanol a terc-butanol.

4. Spôsob podľa nároku 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že alkoholom je izopropanol.
5. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že rozpúšťadlom je acetónitril.
6. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že rozpúšťadlom je izopropanol.
7. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že rozpúšťadlom je metyletylketón.
8. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že rozpúšťadlom je izo-butanol.
9. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že se prídavne surový risperidón prekryštalováva z ketónu.
10. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ketónom je acetón.
11. Risperidón formy A, ktorý má píky röntgenovej práškovej difrakcie pri $14,2 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$ stupňoch dve-teta.
12. Risperidón formy A podľa nároku 11, ktorý má píky röntgenovej práškovej difrakcie pri $10,6 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $27,6 \pm 0,2$, $29,0 \pm 0,2$ stupňoch dve-teta.
13. Polymorf risperidónu, ktorý má obrazec práškovej röntgenovej difrakcie v podstate ako na obr. 1.
14. Risperidón formy B, ktorý má píky röntgenovej práškovej difrakcie pri $14,0 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ stupňoch dve-teta.

15. Risperidón formy B podľa nároku 14, ktorý má píky röntgenovej práškovej difrakcie pri $10,8 \pm 0,2$, $11,9 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $14,0 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ stupňoch dve-teta.

16. Polymorf risperidónu, ktorý má obrazec práškovej röntgenovej difrakcie v podstate ako na obr. 2.

17. Risperidón formy E, ktorý má píky röntgenovej práškovej difrakcie pri $16,5 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ stupňoch dve-teta.

18. Risperidón formy B podľa nároku 17, ktorý má píky röntgenovej práškovej difrakcie pri $16,5 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,9 \pm 0,2$, $27,0 \pm 0,2$ stupňoch dve-teta.

19. Polymorf risperidónu, ktorý má obrazec práškovej röntgenovej difrakcie v podstate ako na obr. 3.

20. Spôsob prípravy risperidónu formy B, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že

- (a) sa rozpúšťa risperidón v alkohole s 1 až 4 atómami uhlíka rozpustnom vo vode za pomeru risperidónu k alkoholu v rozmedzí približne 1:7,5 až približne 1:9,
- (b) pridáva sa voda na uľahčenie vyzrážania a
- (c) izoluje sa risperidón formy B.

21. Spôsob prípravy risperidónu formy B, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že

- (a) sa rozpúšťa risperidón v chlórforme,
- (b) pridáva sa cyklohexán alebo hexán na uľahčenie vyzrážania a
- (c) izoluje sa risperidón formy B.

22. Spôsob prípravy risperidónu formy B, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že

- (a) sa rozpúšťa risperidón vo vodnom roztoku kyseliny chlór vodíkovej,
- (b) pridáva sa vodný roztok uhličitanu sodného na uľahčenie vyzrážania a
- (c) izoluje sa risperidón formy B.

23. Spôsob prípravy risperidónu formy A, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že

- (a) se rozpúšťa risperidón v organickom rozpúšťadle voľenom zo súboru zahrnujúceho dimetylformamid, tetrahydrofurán, acetón, benzén, etylmetylketón, n-butanol, metanol, izopropanol, absolútny etanol, acetónitril, toluén, dimetylsulfoxid, izobutanol a etylacetát,
- (b) roztok sa udržiava na teplote spätného toku,
- (c) roztok sa ochladí na uľahčenie vyzrážania a
- (d) izoluje sa risperidón formy A.

24. Spôsob prípravy risperidónu formy A, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že

- (a) se rozpúšťa risperidón v dichlórmetáne,
- (b) pridáva sa cyklohexán alebo hexán na uľahčenie vyzrážania a
- (c) izoluje sa risperidón formy A.

25. Spôsob prípravy risperidónu formy E, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že

- (a) se rozpúšťa risperidón v izopropanole za pomeru risperidónu na izopropanolu približne 1:12,
- (b) pridáva sa voda na uľahčenie vyzrážania a
- (c) izoluje sa risperidón formy E.

26. Spôsob prípravy risperidónu formy A, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že

- (a) sa zahrievaním udržiava risperidón formy B na teplote v rozmedzí približne 25 až približne 80°C po dobu postačujúcu na vytvorenie risperidónu formy A a
- (b) izoluje sa risperidón formy A.

27. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa risperidón zahrieva pri zníženom tlaku alebo pri tlaku okolia.

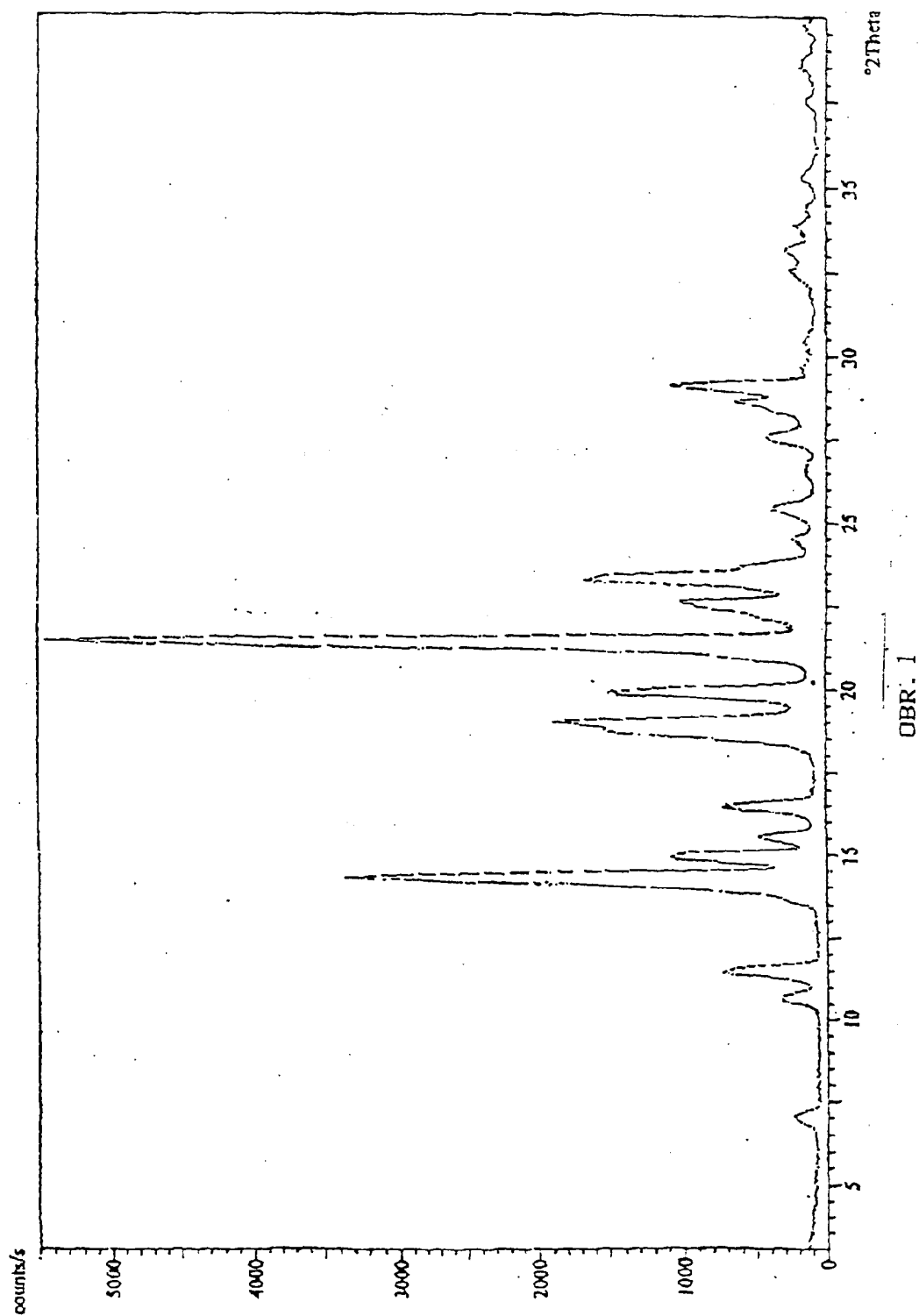
28. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zahrievaním udržiava teplota približne 80°C.

29. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa risperidón zahrieva po dobu v rozmedzí približne 16 až približne 20 hodín.

27

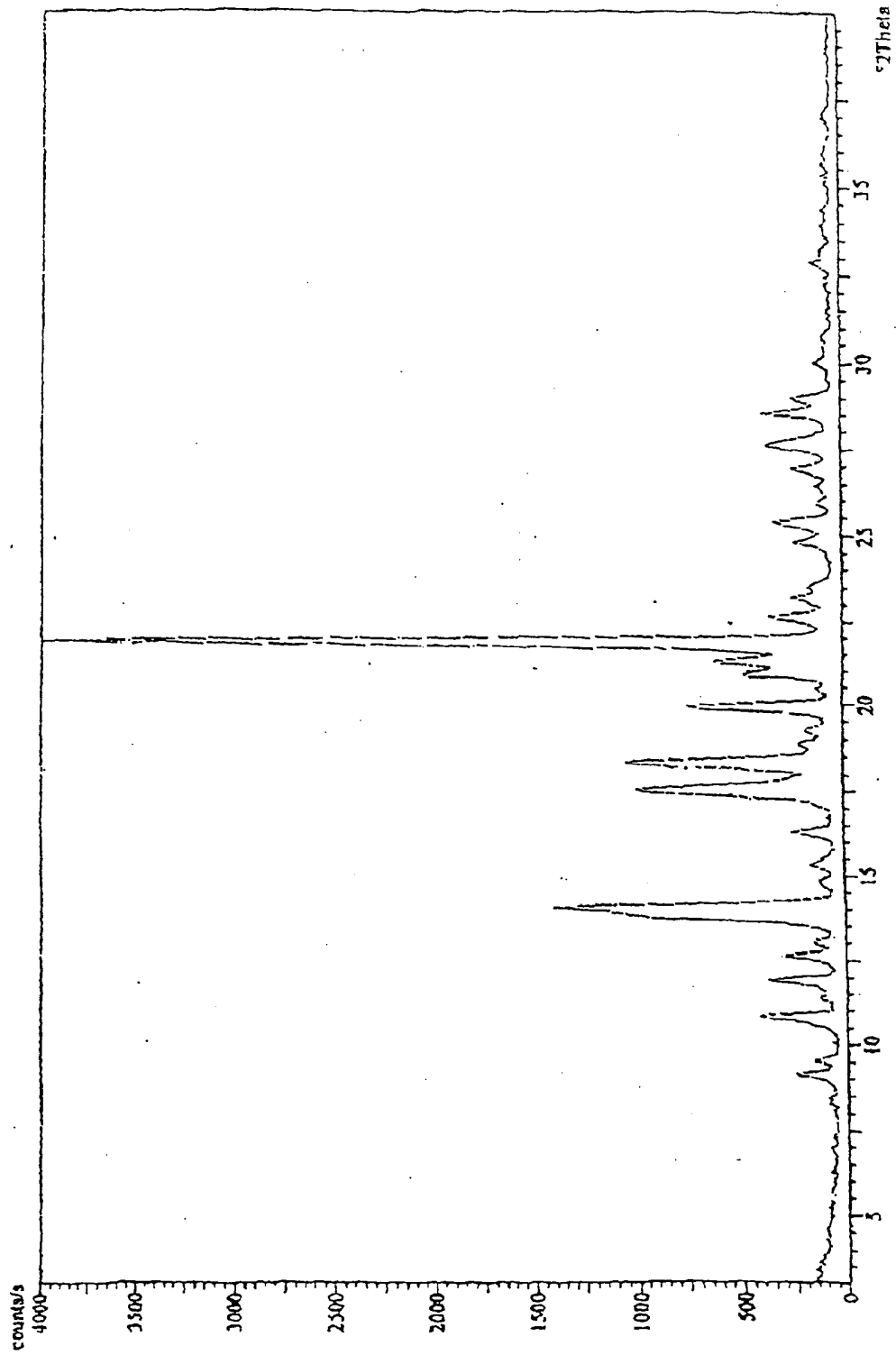
PP 0298-2003

1/3

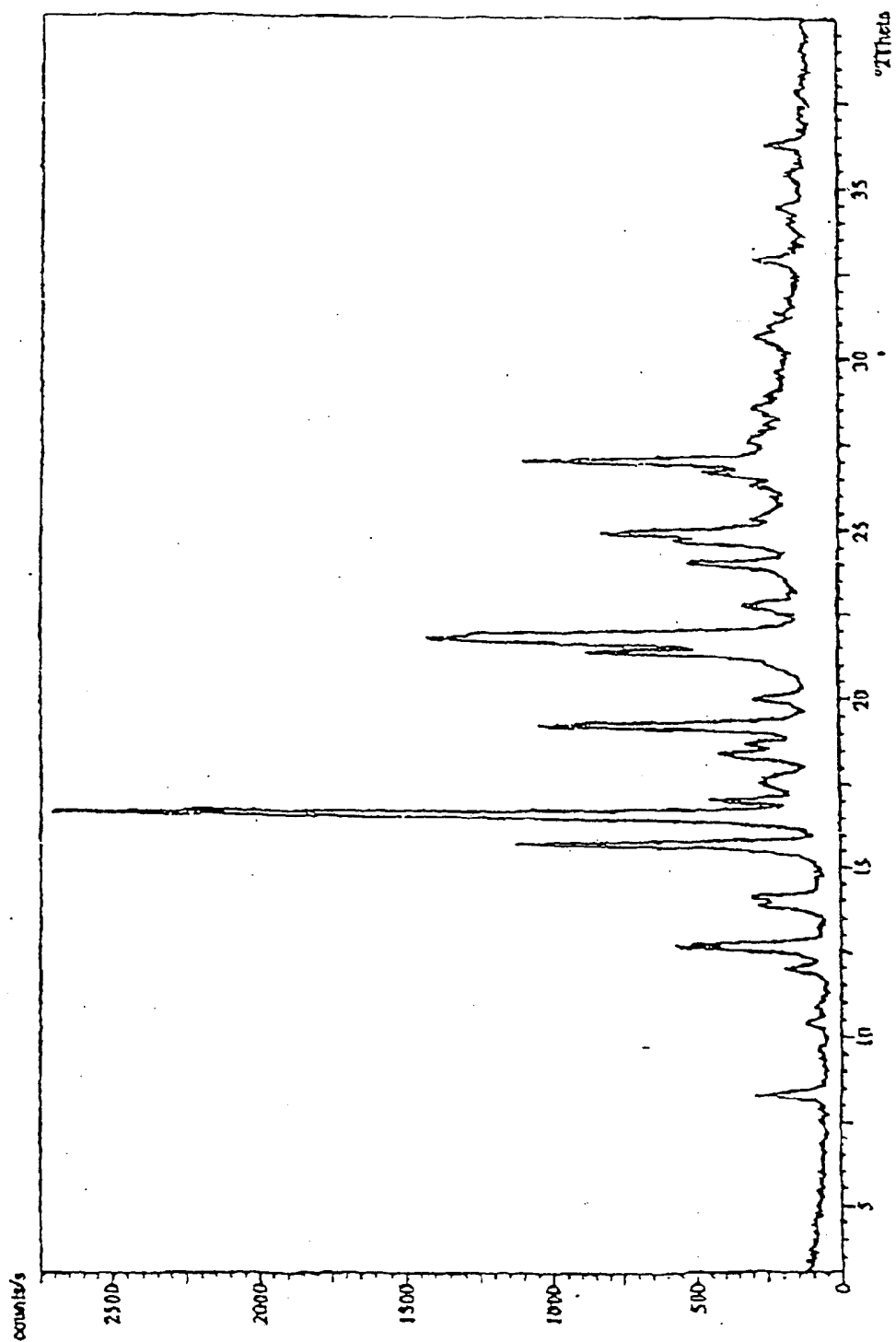


28

2/3



OBR. 2



OBR-3