

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2017-125

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 249/12 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.03.2017**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **19.09.2018**

(Věstník č. 38/2018)

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

(72) Původce:
Pavel Žvátora, Praha 9, CZ
Ondřej Dammer, Hostivice, CZ
Lukáš Krejčík, Praha 9 - Vinoř, CZ
Marek Schöngut, Praha 4, CZ
Jan Stach, Praha 10, CZ
Aleš Halama, Pardubice, CZ

(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.
Jana Fuchsová, patentový zástupce, Vinohradská
37, 120 00 Praha 2

(54) Název přihlášky vynálezu:
Pevné formy lesinuradu

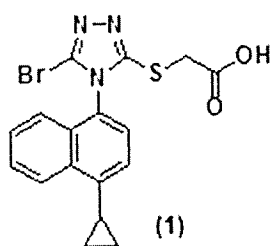
(57) Anotace:
Řešení se týká pevných forem lesinuradu
s organickou bází vybranou ze skupiny alkylaminů,
kterými jsou trometamin, diethylamin, terc-
butylamin, cyklohexylamin, dále pevné formy
volné kyseliny lesinuradu a pevné amorfnní formy
volné kyseliny lesinuradu, a způsobů jejich
přípravy.

CZ 2017 - 125 A3

PEVNÉ FORMY LESINURADU

Oblast techniky

Vynález se týká pevných forem 2-(5-brom-4-(1-cyklopropyl-naftalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)octové kyseliny vzorce 1 známé pod generickým názvem lesinurad.



Dosavadní stav techniky

Lesinurad je selektivním inhibitem reabsorpce kyseliny močové, který inhibuje transportér kyseliny močové URAT1, a tak snižuje hladinu kyseliny močové v krvi. Používá se v kombinaci s některým z léčiv působících jako inhibitory xanthin oxidasy u pacientů, u kterých se nedosáhne uspokojivého stavu léčbou pomocí samotných inhibitorů xanthin oxidasy.

Léčivý přípravek obsahující lesinurad je v současné době schválen FDA (U. S. Food and Drug Administration) a je komerčně dostupný pod obchodním názvem Zurampic od firmy AstraZeneca. Tento přípravek obsahuje dávku 200 mg volné kyseliny v jedné tabletě a je určen ke koadministraci s inhibitory xanthin oxidasy (alopurinol nebo febuxostat). Schválená denní dávka je maximálně 200 mg po dobu jednoho měsíce.

Lesinurad byl poprvé popsán v patentové přihlášce WO 2006/026356. Alternativní syntéza této aktivní látky byla popsána ve WO 2012/092395 a WO 2014/008295. Podle přihlášek WO 2014/198241 a WO 2015/054960 lze k přípravě lesinuradu využít i některých jiných substrátů a alternativních způsobů bromace.

Lesinurad se může vyskytovat buď v podobě volné kyseliny nebo ve formě solí i kokrystalů. Pevné formy volné kyseliny lesinuradu, včetně polymorfů a solvátů, jsou popsány například v patentových přihláškách WO 2012/092395, WO 2015/075561 a WO 2015/095703.

Soli lesinuradu s kovy, jmenovitě se sodíkem, draslíkem, hořčíkem, vápníkem, zinkem a hliníkem, jsou popsány například v patentových přihláškách WO 2015/075561, WO 2011/085009, US 2010/0056464, US 2010/0056465, WO 2009/070740, CN 104447589, CN 103755651 a WO 2012/050589.

Soli lesinuradu se silnými kyselinami, jmenovitě s kyselinou chlorovodíkovou, methansulfonovou, ethansulfonovou, 1,2-ethandisulfonovou a 2-hydroxyethansulfonovou jsou popsány v patentové přihlášce CN 103755651.

Soli lesinuradu s vhodnými organickými kationty nebo neutrálními molekulami schopnými tvořit kokrystaly, jako je piperazin, D-glucitol, L-arginin, trichlormethan, 2-methyltetrahydrofuran a 1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on jsou popsány v patentových přihláškách WO 2015/075561, CN 103755651, WO 2012/050589, WO 2009/070740.

Farmaceuticky účinné látky mohou často existovat v různých krystalických formách, tzv. polymorfech, nebo mohou vytvářet hydráty, solváty případně soli nebo kokrystaly s jinými sloučeninami. Jednotlivé pevné fáze mají rozdílné uspořádání molekul, a tudíž rozdílné fyzikálně-chemické vlastnosti, jako je teplota tání, stabilita, rozpustnost nebo rychlost rozpouštění. Pro jejich vzájemné rozlišení je možno použít několik analytických metod v pevném stavu, například rentgenovou práškovou difrakci, NMR v pevném stavu, Ramanovu spektroskopii, a rovněž termoanalytické metody. S ohledem na odlišné vlastnosti jednotlivých pevných fází může příprava nových polymorfů, solvátů, hydrátů, kokrystalů nebo solí farmaceuticky účinných sloučenin vést k novým příležitostem, pokud jde o možnosti jejich syntézy, zpracovatelnost do lékové formy, biodostupnost, apod.

Dosud bylo popsáno několik pevných forem lesinuradu, jeho solí s kovy nebo jeho kokrystalů s dalšími komponentami. I přesto existuje v oboru zřejmá potřeba nových pevných forem lesinuradu, které budou mít optimální vlastnosti potřebné pro přípravu lékové formy zejména z hlediska termodynamické stability a biodostupnosti účinné látky. Předkládaný vynález představuje několik výhodných a průmyslově využitelných krystalických pevných forem lesinuradu ve formě dosud nepopsaných farmaceuticky akceptovatelných solí.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou pevné formy lesinuradu s organickou bází. Tou je s výhodou alkylamin, zvláště pak trometamin, diethylamin, cyklohexylamin nebo terc-butylamin.

Termín alkylamin znamená v kontextu předkládaného vynálezu primární nebo sekundární amin vzorce



kde skupiny R^1 a R^2 znamenají nezávisle na sobě vodík, lineární nebo rozvětvený C1-C6 alkyl nebo C1-C6 cykloalkyl, přičemž alkyl nebo cykloalkyl může být případně substituovaný hydroxyskupinou,

za podmínky, že alespoň jedna ze skupin R^1 a R^2 není vodík.

Ve výhodném provedení znamenají skupiny R^1 a R^2 nezávisle na sobě vodík nebo lineární nebo rozvětvený C1-C6 alkyl, který může být případně substituovaný hydroxyskupinou, za podmínky, že alespoň jedna ze skupin R^1 a R^2 není vodík. V nejvýhodnějším provedení je alkylaminem trometamin, známý též jako tris(hydroxymethyl)aminomethan, nebo diethylamin.

Termín pevná forma lesinuradu s alkylaminem znamená v kontextu předkládaného vynálezu sůl nebo kokrystal lesinuradu s alkylaminem v pevné formě. Obě složky se mohou vyskytovat v prakticky libovolném molárním poměru, ve výhodném provedení jsou však upřednostňovány molární poměry 1:1.

Pevné formy lesinuradu s alkylaminy mohou být připraveny v odpovídajících poměrech a výtěžcích s vysokou chemickou čistotou v krystalické formě, amorfní formě nebo ve směsi krystalické a amorfní pevné formy. S výhodou jsou pevné formy lesinuradu v krystalické formě.

Připravené pevné formy lesinuradu mohou mít různé vnitřní uspořádání (polymorfismus) s odlišnými fyzikálně-chemickými vlastnostmi v závislosti na podmínkách jejich přípravy. Z tohoto důvodu se vynález vztahuje jak k jednotlivým krystalickým formám, tak k jejich směsím v libovolném poměru.

V jednom provedení vynálezu je lesinurad v pevné formě s trometaminem.

S výhodou vykazuje pevná forma lesinuradu s trometaminem alespoň jednu z následujících vlastností: a) charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu: 10,5; 14,1; 17,4; 21,6; 23,9 a $25,7 \pm 0,2^\circ$ 2-theta, a/nebo b) pík v DSC záznamu při teplotě 169 °C (forma I).

V jiném výhodném provedení vykazuje pevná forma lesinuradu s trometaminem alespoň jednu z následujících vlastností: a) charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu: 9,2; 10,3; 14,3; 17,2; 18,9; 22,8 a $24,1 \pm 0,2^\circ$ 2-theta, a/nebo b) pík v DSC záznamu při teplotě 177 °C (tzv. forma II).

V dalším provedení je lesinurad v pevné formě s diethylaminem.

S výhodou vykazuje pevná forma lesinuradu s diethylaminem alespoň jednu z následujících vlastností: a) charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu: 7,3; 10,1; 15,7; 21,7; 23,0 a $25,1 \pm 0,2^\circ$ 2-theta, a/nebo b) pík v DSC záznamu při teplotě 117 °C.

V dalším provedení je lesinurad v pevné formě s terc-butylaminem.

S výhodou vykazuje pevná forma lesinuradu s terc-butylaminem alespoň jednu z následujících vlastností: a) charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu: 10,1; 13,1; 17,8; 20,1; 22,4 a $25,8 \pm 0,2^\circ$ 2-theta, a/nebo b) pík v DSC záznamu při teplotě 157 °C.

V dalším provedení je lesinurad v pevné formě s cyklohexylaminem.

S výhodou vykazuje pevná forma lesinuradu s cyklohexylaminem alespoň jednu z následujících vlastností: a) charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu: 6,7; 9,8; 13,2; 17,2; 20,2 a $23,5 \pm 0,2^\circ$ 2-theta, a/nebo b) pík v DSC záznamu při teplotě 114 °C.

Dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy pevných forem lesinuradu s organickou bází, který obsahuje alespoň následující kroky:

a) rozpuštění nebo suspendace lesinuradu a organické báze v rozpouštědle vybraném ze skupiny, kterou tvoří alkoholy, ketony, estery, étery, amidy, nitrily, organické kyseliny, alifatické nebo aromatické uhlovodíky, chlorované uhlovodíky, voda nebo jejich směsi, a

b) odstranění rozpouštědla.

Ve výhodném provedení je rozpouštědlo vybráno ze skupiny, kterou tvoří alifatické C1-C4 alkoholy, ketony, estery, nitrily, voda nebo jejich směsi, zvláště výhodně aceton, ethylacetát, acetonitril, methanol, ethanol, ethylmethylketon, voda nebo jejich směsi. V nejvýhodnějším provedení je rozpouštědlem aceton nebo ethylmethylketon.

Roztok nebo suspenze lesinuradu se před odstraněním rozpouštědla s výhodou inkubuje po dobu 1 až 24 hodin, a to při teplotě od -30 °C do teploty varu použitého rozpouštědla, výhodněji při teplotě 0 až 130 °C, ještě výhodněji při teplotě 20 až 85 °C a nejvýhodněji při teplotě 60 až 80 °C. Výsledná pevná forma je precipitována nebo krystalizována z rozpouštědla, které je s výhodou odstraněno filtrací, odstředěním nebo odpařením, a to buď volně nebo za zvýšené teploty, např. 40 až 80 °C, a/nebo za sníženého tlaku, např. 10 kPa (100 mbar).

Dalším předmětem vynálezu jsou nové farmaceuticky akceptovatelné pevné formy volné kyseliny lesinuradu. Tyto pevné formy mohou být jak bezvodé a nesolvatované, tak ve formě hydrátů/solvátů příslušných rozpouštědel.

Termín pevná forma volné kyseliny lesinuradu znamená v kontextu předkládaného vynálezu krystalickou nebo amorfní formu lesinuradu ve formě volné kyseliny, případně její hydráty nebo solváty.

V jednom provedení vynálezu je pevnou formou volné kyseliny lesinuradu krystalická forma, která vykazuje alespoň jednu z následujících vlastností: a) charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 7,7; 11,5; 16,9; 19,9 a $26,8^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-theta, a/nebo b) diferenční skenovací kalorimetrická křivka s bodem tání při teplotě 76 °C.

Dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy uvedené krystalické formy volné kyseliny lesinuradu, který obsahuje alespoň následující kroky:

a) rozpuštění nebo suspendace volné kyseliny lesinuradu v rozpouštědle vybraném ze skupiny, kterou tvoří alifatické C1-C4 alkoholy a jejich směsi, a

b) krystalizace z rozpouštědla.

Ve výhodném provedení vynálezu je rozpouštědlem methanol.

V dalším provedení vynálezu je pevnou formou volné kyseliny lesinuradu amorfni forma, která vykazuje alespoň jednu z následujících vlastností: a) charakteristické amorfni haló v oblasti $21,5 \pm 0,5^\circ$ 2-theta v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α , a/nebo b) diferenční skenovací kalorimetrická křivka s teplotou skelného přechodu $T_g > 55^\circ\text{C}$.

Dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy uvedené amorfni formy volné kyseliny lesinuradu, který obsahuje alespoň následující kroky:

- a) rozpuštění nebo suspendace volné kyseliny lesinuradu v rozpouštědle vybraném ze skupiny, kterou tvoří alifatické C1-C4 alkoholy, ketony, étery, estery, nitrily, voda nebo jejich směsi, s výhodou aceton, ethylacetát, acetonitril, methanol, ethanol, voda nebo jejich směs, a
- b) rychlé odstranění rozpouštědla, např. sprejovým sušením nebo odpařením na rotační vakuové odparce.

Ve výhodném provedení vynálezu je rozpouštědlem směs methanolu a tetrahydrofuranu, např. v poměru 3 : 1.

Popis obrázků na výkresech

Obr. 1 představuje RTG práškový záznam krystalické formy volné kyseliny lesinuradu

Obr. 2 představuje RTG práškový záznam amorfni formy volné kyseliny lesinuradu

Obr. 3 představuje RTG práškový záznam krystalické formy lesinuradu s trometaminem (krystalická forma I)

Obr. 4 představuje RTG práškový záznam krystalické formy lesinuradu s tromethaminem (krystalická forma II)

Obr. 5 představuje RTG práškový záznam krystalické formy lesinuradu s diethylaminem

Obr. 6 představuje RTG práškový záznam krystalické formy lesinuradu s terc-butylaminem

Obr. 7 představuje RTG práškový záznam lesinuradu s cyklohexylaminem

Podrobný popis vynálezu

Volná kyselina lesinuradu se vyskytuje v několika krystalických formách, z nichž termodynamicky nejstabilnější formou je forma 2 (viz WO 2012/092395), která je pro své výhodné vlastnosti používána v komerčně dostupném léčivém přípravku (Zurampic).

Nevýhodou této pevné formy je její špatná rozpustnost, která brzdí uvolňování lesinuradu z lékové formy v těle pacienta, a tak snižuje jeho biologickou dostupnost.

Cílem vynálezu tedy bylo najít takové pevné formy lesinuradu, které by měly lepší fyzikálně-chemické vlastnosti pro použití ve farmacii a při formulaci nových lékových forem. Překvapivě bylo zjištěno, že takové vlastnosti mají pevné formy lesinuradu s organickými bázemi ze skupiny alkylaminů, jako je zejména trometamin a dimethylamin. Jedná se o nehygroskopické formy, přípustné pro použití ve farmacii, které mohou být snadno připraveny v odpovídajících poměrech a výtěžcích s vysokou chemickou čistotou v krystalické formě, amorfní formě nebo ve směsi krystalické a amorfní pevné formy.

Přestože je příprava soli reakcí kyseliny a báze způsobem známým, je vždy problémem získat uvedené soli v tuhém skupenství a v čistotě odpovídající nárokům pro jejich farmaceutické použití. Biologická dostupnost velmi závisí na tom, zda je získán produkt krystalický nebo amorfní. Amorfní produkt bývá rychleji rozpustný, často jej však nelze získat v odpovídající kvalitě a bývá také nestabilní. Naproti tomu krystalický produkt je ve srovnání s amorfní formou často stabilnější se snadněji získatelnou čistotou ale pomalejším rozpouštěním.

Pevné formy lesinuradu s alkylaminy podle vynálezu umožňují připravit lesinurad v pevné krystalické formě s vyšší rozpustností a biologickou dostupností než v případě volné kyseliny lesinuradu. Zatímco rychlost rozpouštění krystalické formy 2 volné kyseliny lesinuradu, připravené podle postupu uvedeného v patentové přihlášce WO 2012/092395, činila $0,42 \text{ mg/min/cm}^2$, rychlost rozpouštění lesinuradu s trometaminem měřena za identických podmínek činila $7,44 \text{ mg/min/cm}^2$ a rychlost rozpouštění lesinuradu s diethylaminem činila $21,58 \text{ mg/min/cm}^2$. Pevná forma lesinuradu s trometaminem byla tedy zhruba 17krát rozpustnější než krystalická forma 2 volné kyseliny lesinuradu. V případě soli s diethylaminem pak byl rozdíl v rozpustnosti dokonce takřka 50násobný.

Ačkoli vyšší rozpustnost je obvykle doprovázena nižší termodynamickou stabilitou, připravené pevné formy lesinuradu s alkylaminy podle vynálezu překvapivě vykazují srovnatelnou nebo dokonce mírně lepší termodynamickou stabilitu než volná kyselina lesinuradu. Teplota tání krystalické formy 2 volné kyseliny lesinuradu, připravené podle postupu uvedeného v patentové přihlášce WO 2012/092395, byla pomocí pomoci diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) stanovena na 172°C . V případě jednotlivých pevných forem lesinuradu s trometaminem byla teplota tání stanovena stejným způsobem na 169°C resp. 177°C . Jedná se tedy o srovnatelné pevné formy z hlediska termodynamické stability.

Získané pevné formy mohou být použity ve farmaceutické kompozici nebo při izolaci lesinuradu z reakčních směsí ve vysokém výtěžku a při dosažení vysoké chemické čistoty.

Krystalická forma lesinuradu (připravená podle příkladu 1) je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 1. Tabulka 1 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 %. Charakteristické difrakční píky krystalické formy lesinuradu podle předloženého vynálezu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$ jsou: $7,7$; $11,5$; $16,9$; $19,9$ a $26,8^\circ \pm 0,2^\circ$.

07.03.17

theta. Další difrakční píky s použitím záření $\text{CuK}\alpha$ jsou: 9,6; 14,2; 23,1 and $24,3^\circ \pm 0,2^\circ$ theta. RTG práškový záznam je uveden na Obr. 1.

Tabulka 1

Poloha [$^\circ 2\theta$.]	Mezirovinná vzdálenost [$\text{\AA}$] [$\text{\AA}$]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
7,67	11,517	100,0
8,87	9,967	11,5
9,61	9,191	33,5
10,70	8,264	9,1
11,47	7,706	81,2
13,73	6,444	35,7
14,15	6,253	41,6
15,73	5,629	22,2
16,90	5,242	50,3
18,26	4,853	35,6
19,94	4,450	92,7
21,07	4,213	47,8
21,73	4,087	41,1
22,62	3,927	17,7
23,08	3,851	52,1
23,77	3,740	16,9
24,25	3,667	49,3
24,66	3,608	12,5
25,15	3,537	7,6
26,76	3,329	90,0

Poloha [$^{\circ}$ 2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å]	
	[Å]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
27,94	3,190	18,5
29,11	3,065	15,1
29,75	3,001	14,2
30,16	2,961	17,9
30,99	2,884	18,0
31,30	2,855	17,5
32,11	2,785	11,6
32,80	2,728	15,6
33,49	2,674	14,9
34,25	2,616	6,3

Pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byla naměřena teplota tání krystalické formy volné kyseliny lesinuradu 76 °C.

RTG práškový záznam amorfni pevné formy volné kyseliny lesinuradu (připravené podle příkladu 2) je uveden na Obr. 2. Pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byla naměřena teplota skelného přechodu amorfni pevné formy volné kyseliny lesinuradu 55 °C.

Krystalická forma lesinuradu s trometaminem (forma I - připravená podle příkladu 3) je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 2. Tabulka 2 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 %. Charakteristické difrakční píky krystalické formy I lesinuradu s trometaminem podle předloženého vynálezu s použitím záření CuK α jsou: 10,5; 14,1; 17,4; 21,6; 23,9 a $25,7 \pm 0,2^{\circ}$ 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na Obr. 3.

Tabulka 2

Poloha [$^{\circ}$ 2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å]	
	[Å]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
6,52	13,543	11,4
9,49	9,313	32,0

07.03.17

Poloha [$^{\circ}$ 2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å]	
	[Å]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
10,46	8,453	43,2
12,00	7,371	44,4
12,73	6,946	10,3
14,10	6,278	96,5
16,22	5,461	36,3
17,37	5,100	85,7
19,07	4,651	25,2
20,52	4,325	8,7
21,60	4,111	100,0
23,37	3,804	75,5
23,92	3,717	84,9
24,32	3,657	26,1
24,59	3,618	16,3
25,05	3,552	23,0
25,67	3,467	79,6
26,43	3,369	6,6
27,14	3,283	7,3
27,75	3,212	6,1
28,81	3,097	7,9
29,61	3,015	49,6
30,23	2,954	15,2
30,60	2,919	16,7

Poloha [$^{\circ}$ 2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [$\text{\AA}$]	
	[$\text{\AA}$]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
31,11	2,873	8,6
32,14	2,782	12,7
33,90	2,642	18,9
34,74	2,580	10,1
35,55	2,523	11,6
36,65	2,450	7,3
37,47	2,398	10,8

Pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byla naměřena teplota tání krystalické formy lesinuradu s trometaminem (forma I) 169 $^{\circ}\text{C}$.

Krystalická forma lesinuradu s trometaminem (forma II - připravená podle příkladu 4) je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 3. Tabulka 3 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 %. Charakteristické difrakční píky krystalické formy II lesinuradu s trometaminem podle předloženého vynálezu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$ jsou: 9,2; 10,3; 14,3; 17,2; 18,9; 22,8 a $24,1 \pm 0,2^{\circ}$ 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na Obr. 4.

Tabulka 3

Poloha [$^{\circ}$ 2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [$\text{\AA}$]	
	[$\text{\AA}$]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
9,24	9,567	54,1
10,30	8,578	100,0
10,92	8,093	16,2
12,08	7,322	34,9
13,55	6,529	15,8
14,32	6,181	56,8
15,28	5,793	19,0

07.03.17

Poloha [$^{\circ}$ 2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [$\text{\AA}$]	
	[$\text{\AA}$]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
16,01	5,531	17,8
16,75	5,289	23,2
17,23	5,142	68,5
18,58	4,772	39,9
18,87	4,698	47,5
19,24	4,609	11,4
19,87	4,465	7,3
20,75	4,276	15,7
21,29	4,170	36,0
21,90	4,055	27,5
22,80	3,897	61,9
23,27	3,820	13,5
24,08	3,693	56,3
24,39	3,646	20,0
24,70	3,602	30,6
25,19	3,532	20,3
26,68	3,338	14,8
27,46	3,246	24,4
28,55	3,124	24,9
28,83	3,095	29,5
30,14	2,963	20,0
30,66	2,914	9,4

Poloha [$^{\circ}2\theta$.]	Mezirovinná vzdálenost [$\text{\AA}$]	
	[$\text{\AA}$]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
31,18	2,866	9,6
32,66	2,740	5,6
34,88	2,570	8,7
37,83	2,376	8,0

Pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byla naměřena teplota tání krystalické formy lesinuradu s trometaminem (forma II) 177 $^{\circ}\text{C}$.

Krystalická forma lesinuradu s diethylaminem (připravená podle příkladu 5) je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 4. Tabulka 4 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 %. Charakteristické difrakční píky krystalické formy lesinuradu s diethylaminem podle předloženého vynálezu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$ jsou: 7,3; 10,1; 15,7; 21,7; 23,0 a $25,1 \pm 0,2^{\circ} 2\text{-theta}$. RTG práškový záznam je uveden na Obr. 5.

Tabulka 4

Poloha [$^{\circ}2\theta$.]	Mezirovinná vzdálenost [$\text{\AA}$]	
	[$\text{\AA}$]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
7,33	12,046	86,5
9,56	9,244	48,2
10,06	8,786	57,4
10,71	8,253	52,8
11,88	7,443	11,2
12,48	7,089	10,5
13,49	6,558	14,0
14,16	6,250	5,6
14,75	6,001	7,6
15,70	5,640	100,0

Poloha [$^{\circ}$ 2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [$\text{\AA}$]	
	[$\text{\AA}$]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
16,97	5,221	10,3
17,22	5,146	15,3
17,89	4,953	20,4
18,07	4,907	19,0
20,94	4,239	34,9
21,69	4,095	61,5
23,03	3,858	56,9
23,92	3,717	18,4
25,13	3,541	67,9
25,52	3,488	31,2
26,76	3,329	36,5
27,04	3,295	26,1
28,02	3,182	8,5
28,68	3,110	6,9
29,45	3,031	15,7
30,21	2,956	10,5
31,56	2,833	16,7
34,13	2,625	6,5
34,75	2,580	6,3
35,20	2,548	7,7
37,55	2,393	9,9

Pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byla naměřena teplota tání krystalické formy lesinuradu s diethylaminem 117 $^{\circ}\text{C}$.

Krystalická forma lesinuradu s terc-butylaminem (připravená podle příkladu 6) je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 5. Tabulka 5 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 %. Charakteristické difrakční píky krystalické formy lesinuradu s terc-butylaminem podle předloženého vynálezu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$ jsou: 10,1; 13,1; 17,8; 20,1; 22,4 a $25,8 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na Obr. 6.

Tabulka 5

Poloha [$^\circ 2\text{Th.}$]	Mezirovinná vzdálenost [$\text{\AA}$]	
	[$\text{\AA}$]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
5,70	15,494	26,1
10,09	8,759	38,7
11,24	7,869	20,6
12,70	6,964	35,8
13,07	6,767	74,0
14,23	6,220	15,8
17,85	4,966	100,0
18,45	4,805	51,1
20,10	4,414	61,0
20,99	4,230	11,7
21,56	4,119	13,5
21,92	4,052	16,8
22,43	3,961	79,1
23,20	3,831	62,0
24,08	3,693	18,7
25,81	3,449	51,2
27,16	3,280	7,4
29,29	3,047	13,1

Poloha [$^{\circ}2\theta$.]	Mezirovinná vzdálenost [$\text{\AA}$]	
	[$\text{\AA}$]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
30,01	2,975	7,6
30,34	2,944	6,5
32,15	2,782	12,3
33,82	2,648	9,0
36,34	2,471	4,9
37,21	2,414	4,4
38,56	2,333	5,1

Pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byla naměřena teplota tání krystalické formy lesinuradu s terc-butylaminem 157 $^{\circ}\text{C}$.

Krystalická forma lesinuradu s cyklohexylaminem (připravená podle příkladu 7) je charakterizována reflexemi uvedenými v Tabulce 6. Tabulka 6 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 %. Charakteristické difrakční píky krystalické formy lesinuradu s cyklohexylaminem podle předloženého vynálezu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$ jsou: 6,7; 9,8; 13,2; 17,2; 20,2 a $23,5 \pm 0,2^{\circ} 2\text{-theta}$. RTG práškový záznam je uveden na Obr. 7.

Tabulka 6

Poloha [$^{\circ}2\theta$.]	Mezirovinná vzdálenost [$\text{\AA}$]	
	[$\text{\AA}$]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
6,68	13,229	92,0
9,77	9,045	27,2
10,31	8,575	4,7
11,29	7,828	18,3
13,20	6,702	50,3
14,62	6,052	10,8
16,37	5,410	10,1

07.03.17

Poloha [$^{\circ}$ 2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [$\text{\AA}$]	
	[$\text{\AA}$]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
17,21	5,148	100,0
18,12	4,891	9,3
20,16	4,401	41,0
21,42	4,144	6,6
21,79	4,076	7,3
22,94	3,873	20,1
23,52	3,780	58,5
24,83	3,583	12,0
25,31	3,516	6,4
26,40	3,373	8,0
26,83	3,321	11,4
27,17	3,279	7,2
28,15	3,167	12,6
28,64	3,115	9,7
29,75	3,000	3,8
30,28	2,949	4,7
30,76	2,905	3,6
31,06	2,877	3,0
31,68	2,822	6,7
32,18	2,780	4,0
36,15	2,483	5,4
37,97	2,368	5,7

Pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byla naměřena teplota tání krystalické formy lesinuradu s cyklohexylaminem 114 °C.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které popisují přípravu pevných forem lesinuradu, mají výhradně ilustrativní charakter a nejsou v žádném případě zamýšleny tak, aby rozsah vynálezu v jakémkoli ohledu omezovaly.

Experimentální část

RTG prášková 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.

Diferenční skenovací kalorimetrie (DSC)

Záznamy pevných krystalických forem lesinuradu byly naměřeny na přístroji DSC Pyris 1 od firmy Perkin Elmer. Navážka vzorku do standardního Al kelímku byla mezi 2,5-3,0 mg a rychlost ohřevu 10 °C/min. Teplotní program, který byl použit, je složen z 1 stabilizační minuty na teplotě 0 °C a poté z ohřevu do 300 °C rychlostí ohřevu 10 °C/min. Jako nosný plyn byl použit 4.0 N₂ o průtoku 20 ml/min.

Záznam amorfnní formy lesinuradu byl naměřen na přístroji Discovery DSC od firmy TA Instruments. Navážka vzorku do standardního Al kelímku (40 μ L) byla mezi 4-5 mg a rychlost ohřevu 5 °C/min. Teplotní program, který byl použit, je složen z 1 stabilizační minuty na teplotě 0 °C a poté z ohřevu do 250 °C rychlostí ohřevu 5 °C/min (amplituda = 0,8 °C a perioda = 60 s). Jako nosný plyn byl použit 5.0 N₂ o průtoku 50 ml/min.

Sprejové sušení

Odstranění rozpouštědla pomocí sprejové sušárny bylo provedeno za pomoci laboratorní sprejové sušárny BUCHI B290. Průtok nosného plynu 40 m³/hod., teplota na vstupu 120 °C, teplota na výstupu 95 °C, rychlost dávkování roztoku 6 %, aspirátor 95 %, teplota kondenzační smyčky 0 °C.

Stanovení rychlosti rozpouštění metodou pravé disoluce

Rychlost rozpouštění byla změřena na disolučním přístroji Sirius inForm. Disky pro pravou disoluci s povrchem dostupným k rozpouštění 0,071 cm² (d = 0,3 cm) byly připraveny pomocí lisu Specac. Doba lisování byla 2x 2 minuty při lisovacím tlaku 100 kg. Disoluce byla

provedena v 40 ml roztoku o pH 6.8 (38ml 150mM NaCl + 2 ml 150mM NaCl, 100mM CH₃COONa, 100mM NaH₂PO₄), při konstantní rychlosti 100 ot/min (RPM). Vzorky byly odebrány v 5sekundových intervalech a koncentrace rozpuštěného lesinuradu byla stanovena pomocí vestavěné UV/Vis spektrofotometrické sondy v rozsahu vlnových délek 230-400 nm.

Příklady provedení vynálezu

Referenční příklad 1

Krystalická forma 2 volné kyseliny lesinuradu byla připraven podle postupu uvedeného v patentové přihlášce WO 2012/092395. Pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byla naměřena teplota tání 172 °C.

Příklad 1

Příprava krystalické formy volné kyseliny lesinuradu

0,999 g volné kyseliny lesinuradu, připravené podle referenčního příkladu 1, bylo rozpuštěno za refluxu pod zpětným chladičem ve 4 ml methanolu. Tento roztok byl zfiltrován přes PTFE filtr (velikost pórů 0,2 µm) na injekční stříkačce do vychlazené baňky 25 ml, která byla ponechána vychladit v ledové lázni. Vzniklá suspenze byla ponechána 30 min míchat v ledové lázni. Poté byl zbylý methanol odpařen na rotační vakuové odparce při 25 °C a tlaku 4 500 Pa. Pevný podíl byl dále sušen ve vakuové sušárně při 40 °C a tlaku 10 000 Pa po dobu 8 hod.

RTG práškový záznam je uveden na Obr. 1. Teplota tání krystalické formy volné kyseliny lesinuradu stanovená podle DSC je 76 °C.

Rychlým ochlazením methanolického roztoku byla připravena krystalická forma lesinuradu. Tato pevná forma vykazuje nižší teplotou tání a tudíž také vyšší rozpustnost a biodostupnost, než známý termodynamicky nejstabilnější polymorf lesinuradu (forma 2). Připravený produkt lze dále použít pro přípravu pevné lékové formy a/nebo dalších pevných forem lesinuradu.

Příklad 2

Příprava amorfnní pevné formy volné kyseliny lesinuradu

5 g volné kyseliny lesinuradu, připravené podle referenčního příkladu 1, bylo rozpuštěno ve 200 ml směsi methanol: tetrahydrofuran 3:1. Rozpouštědlo bylo odpařeno pomocí sprejové sušárny BUCHI B290.

RTG práškový záznam je uveden na Obr. 2. Teplota skelného přechodu amorfni pevné formy volné kyseliny lesinuradu stanovená podle DSC je 55 °C.

Příklad 3

Krystalická forma lesinuradu s trometaminem (forma I)

6,3 g volné kyseliny lesinuradu, připravené podle referenčního příkladu 1, bylo rozpuštěno při 40 °C v ethylmethyleketonu (40 ml) a k takto vzniklému roztoku byl přikapán trometamin (1,9 g) ve vodě (4 ml). Suspenze byla zahřívána po dobu 4 h na 40 °C a dále chlazena na 25 °C po dobu 4 h. Po odsátí a vysušení za vakua bylo získáno 6,6 g (80 %) produktu v krystalické podobě.

RTG práškový záznam je uveden na Obr. 3. Teplota tání krystalické formy lesinuradu s trometaminem (forma I) stanovená podle DSC je 169 °C. Poměr lesinuradu a trometaminu v krystalické formě I činil 1:1.

Připravená krystalická forma I byla podrobena testům z hlediska chemické a polymorfni stability. Po 3 měsících při 40 °C / 75% vlhkosti nejevila forma I žádné známky chemické degradace nebo přechodu na jinou polymorfni formu. Stejně výsledky byly získány i po 3 dnech při 80 °C.

Příklad 4

Krystalická forma lesinuradu s trometaminem (forma II)

250 mg volné kyseliny lesinuradu, připravené podle referenčního příkladu 1, bylo rozpuštěno ve 3 ml acetonu za refluxu pod zpětným chladičem. K tomuto roztoku bylo přidáno 73 mg trometaminu a roztok byl za stálého míchání ponechán ochladit na laboratorní teplotu. Rozpouštědlo bylo ponecháno volně odpařit a pevný podíl byl vysušen ve vakuové sušárně při 40 °C a tlaku 4 000 Pa po dobu 8 hod.

RTG práškový záznam je uveden na Obr. 4. Teplota tání krystalické formy lesinuradu s trometaminem (forma II) stanovená podle DSC je 177 °C. Poměr lesinuradu a trometaminu v krystalické formě II činil 1:1.

Příklad 5

Krystalická forma lesinuradu s diethylaminem

5,85 g volné kyseliny lesinuradu, připravené podle referenčního příkladu 1, bylo rozpuštěno v 50 ml acetonu při teplotě kolem 55 °C. K tomuto roztoku byl přidán diethylamin (1,5 ml) a směs byla ponechána míchat a pozvolna ochlazovat na laboratorní teplotu. Vzniklá suspenze byla ponechána míchat po dobu 1 hod. za laboratorní teploty. Pevný podíl byl oddělen filtrací, promyt acetonem a dále sušen ve vakuové sušárně při 60 °C a tlaku 10 000 Pa po dobu 8 hod.

RTG práškový záznam je uveden na Obr. 5. Teplota tání krystalické formy lesinuradu s diethylaminem stanovená podle DSC je 117 °C. Poměr lesinuradu a diethylaminu v krystalické formě činil 1:1.

Příklad 6

Krystalická forma lesinuradu s terc-butylaminem

0,5 g volné kyseliny lesinuradu, připravené podle referenčního příkladu 1, bylo rozpuštěno v acetonu (3 ml) při 25 °C. Po přidání terc-butylaminu (0,18 g) a kyseliny octové (0,18 g) vykrystaloval produkt, kterého bylo získáno 0,45 g.

RTG práškový záznam je uveden na obr. 6. Teplota tání krystalické formy lesinuradu s terc-butylaminem stanovená podle DSC je 157 °C. Poměr lesinuradu a terc-butylaminu v krystalické formě činil 1:1.

Příklad 7

Krystalická forma lesinuradu s cyklohexylaminem

0,5 g volné kyseliny lesinuradu, připravené podle referenčního příkladu 1, bylo rozpuštěno v acetonu (5 ml) při 25 °C. Po přidání cyklohexylaminu (0,1g) a kyseliny octové (0,2 g) vykrystaloval produkt, kterého bylo získáno 0,38 g.

RTG práškový záznam je uveden na obr. 7. Teplota tání krystalické formy lesinuradu s cyklohexylaminem stanovená podle DSC je 114 °C. Poměr lesinuradu a cyklohexylaminu v krystalické formě činil 1:1.

Příklad 8

Stanovení rychlosti rozpouštění

Z připravených pevných forem lesinuradu - volná kyselina forma 2 (referenční forma), trometaminová sůl forma I a diethylaminová sůl - byly za pomoci lisu vytlisovány disky pro pravou disoluci. Disoluce byla provedena ve 40 ml roztoku o pH 6,8 (150mM NaCl, 5mM

07.03.17

CH₃COONa, 5mM NaH₂PO₄), při konstantní rychlosti 100 ot/min (RPM). Vzorky byly odebrány v 5sekundových intervalech a koncentrace rozpuštěného lesinuradu byla stanovena pomocí UV/Vis spektrofotometru. Rychlost rozpuštění volné kyseliny lesinuradu (forma 2) činila 0,42 mg/min/cm², rychlost rozpouštění lesinuradu s trometaminem (forma I) měřena za identických podmínek činila 7,44 mg/min/cm², rychlost rozpouštění lesinuradu s diethylaminem činila 21,58 mg/min/cm².

Patentové nároky

1. Pevná forma lesinuradu s organickou bází vybranou ze skupiny alkylaminů vzorce



kde R^1 a R^2 znamenají nezávisle na sobě vodík, lineární nebo rozvětvený C1-C6 alkyl nebo C1-C6 cykloalkyl, přičemž alkyl nebo cykloalkyl může být případně substituovaný hydroxyskupinou,

za podmínky, že alespoň jedna ze skupin R^1 a R^2 není vodík.

2. Pevná forma lesinuradu s organickou bází podle nároku 1, kde bází je trometamin.

3. Pevná forma lesinuradu s trometaminem podle nároku 2, vykazující

a) charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu: 10,5; 14,1; 17,4; 21,6; 23,9 a $25,7 \pm 0,2^\circ$ 2-theta, a/nebo

b) diferenční skenovací kalorimetrickou křivku s bodem tání při teplotě 169 °C.

4. Pevná forma lesinuradu s trometaminem podle nároku 2, vykazující

a) charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu: 9,2; 10,3; 14,3; 17,2; 18,9; 22,8 a $24,1 \pm 0,2^\circ$ 2-theta, a/nebo

b) diferenční skenovací kalorimetrickou křivku s bodem tání při teplotě 177 °C.

5. Pevná forma lesinuradu s organickou bází podle nároku 1, kde bází je diethylamin.

6. Pevná forma lesinuradu s diethylaminem podle nároku 5, vykazující

a) charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu: 7,3; 10,1; 15,7; 21,7; 23,0 a $25,1 \pm 0,2^\circ$ 2-theta, a/nebo

b) diferenční skenovací kalorimetrickou křivku s bodem tání při teplotě 117 °C.

7. Pevná forma lesinuradu s organickou bází podle nároku 1, kde bází je terc-butylamin.

8. Pevná forma lesinuradu s terc-butylaminem podle nároku 7, vykazující

a) charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu: 10,1; 13,1; 17,8; 20,1; 22,4 a $25,8 \pm 0,2^\circ$ 2-theta, a/nebo

b) diferenční skenovací kalorimetrickou křivku s bodem tání při teplotě 157 °C.

9. Pevná forma lesinuradu s organickou bází podle nároku 1, kde bází je cyklohexylamin.

10. Pevná forma lesinuradu s cyklohexylaminem podle nároku 9, vykazující
- a) charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu: 6,7; 9,8; 13,2; 17,2; 20,2 a $23,5 \pm 0,2^\circ$ 2-theta, a/nebo
 - b) diferenční skenovací kalorimetrickou křivku s bodem tání při teplotě 114 °C.
11. Způsob přípravy pevné formy lesinuradu s organickou bází podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **vyznačující se tím, že** obsahuje kroky
- a) rozpuštění nebo suspendaci lesinuradu a organické báze v rozpouštědle vybraném ze skupiny, kterou tvoří alkoholy, ketony, estery, étery, amidy, nitrily, organické kyseliny, alifatické nebo aromatické uhlovodíky, chlorované uhlovodíky, voda nebo jejich směsi, a
 - b) odstranění rozpouštědla.
12. Způsob přípravy podle nároku 11, **vyznačující se tím, že** rozpouštědlo je vybrané ze skupiny, kterou tvoří alifatické C1-C4 alkoholy, ketony, estery, nitrily, voda nebo jejich směsi, s výhodou aceton, ethylacetát, acetonitril, methanol, ethanol, ethylmethyleketon, voda nebo jejich směsi.
13. Způsob přípravy podle nároku 11 nebo 12, **vyznačující se tím, že** rozpouštědlem je aceton nebo ethylmethyleketon.
14. Pevná forma volné kyseliny lesinuradu, vykazující
- a) charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 7,7; 11,5; 16,9; 19,9 a $26,8 \pm 0,2^\circ$ 2-theta, a/nebo
 - b) diferenční skenovací kalorimetrickou křivku s bodem tání při teplotě 76 °C.
15. Způsob přípravy pevné formy volné kyseliny lesinuradu podle nároku 14, **vyznačující se tím, že** obsahuje kroky
- a) rozpuštění nebo suspendace volné kyseliny lesinuradu v rozpouštědle vybraném ze skupiny, kterou tvoří alifatické C1-C4 alkoholy a jejich směsi, a
 - b) krystalizace z rozpouštědla.
16. Způsob přípravy podle nároku 15, **vyznačující se tím, že** rozpouštědlem je methanol.
17. Pevná amorfnní forma volné kyseliny lesinuradu, vykazující
- a) charakteristické amorfnní haló v oblasti $21,5 \pm 0,5^\circ$ 2-theta v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α , a/nebo
 - b) diferenční skenovací kalorimetrickou křivku s teplotou skelného přechodu

$T_g > 55\text{ }^{\circ}\text{C}$.

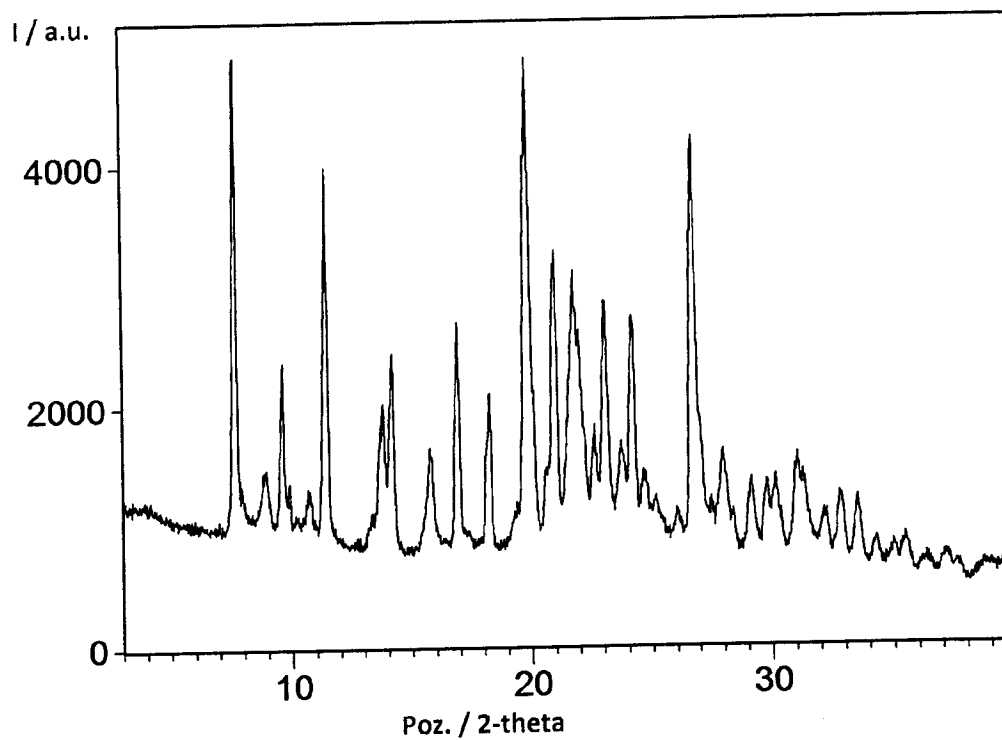
18. Způsob přípravy pevné amorfní formy volné kyseliny lesinuradu podle nároku 17, **vyznačující se tím, že** obsahuje kroky

a) rozpuštění nebo suspendace volné kyseliny lesinuradu v rozpouštědle vybraném ze skupiny, kterou tvoří alifatické C1-C4 alkoholy, ketony, étery, estery, nitrily, voda nebo jejich směsi, s výhodou aceton, ethylacetát, acetonitril, methanol, ethanol, voda nebo jejich směsi, a

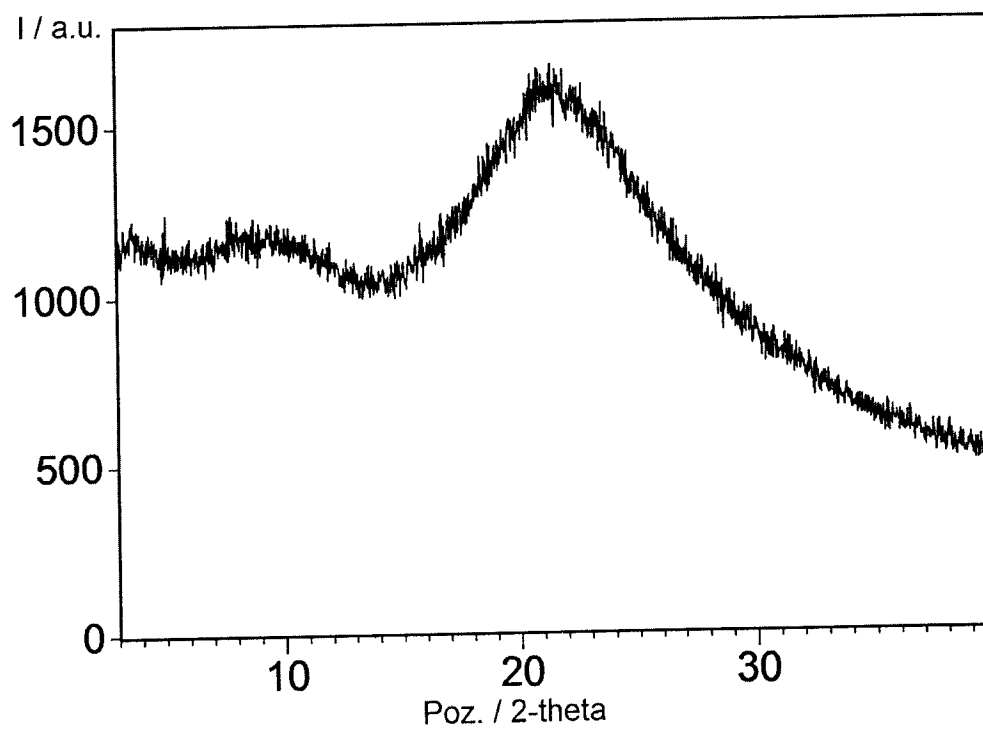
b) odstranění rozpouštědla sprejovým sušením nebo odpařením na vakuové odparce.

19. Způsob přípravy podle nároku 18, **vyznačující se tím, že** rozpouštědlem je směs methanolu a tetrahydrofuranu.

1/4

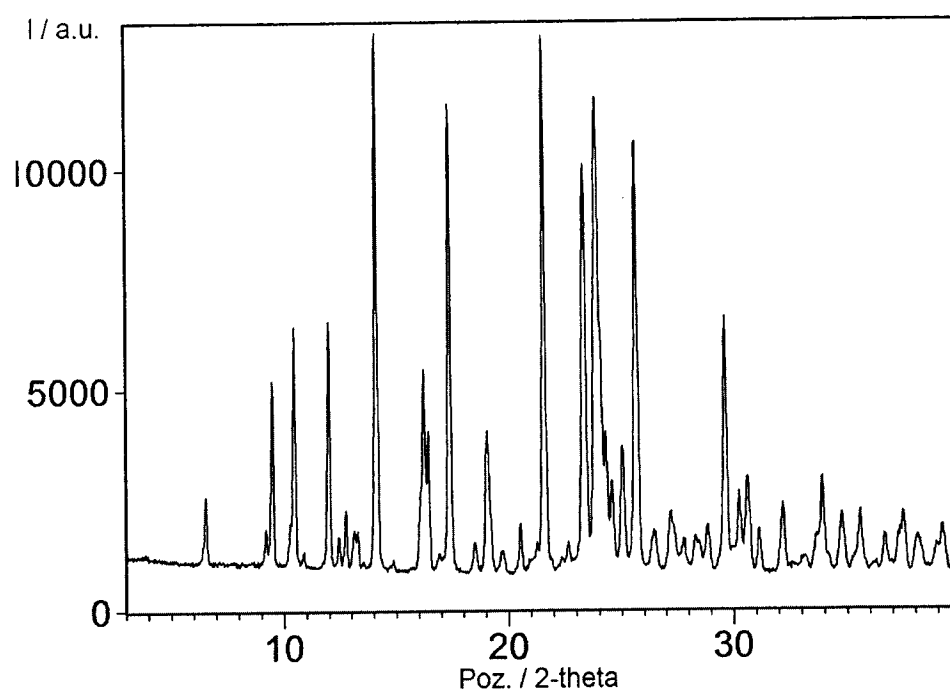
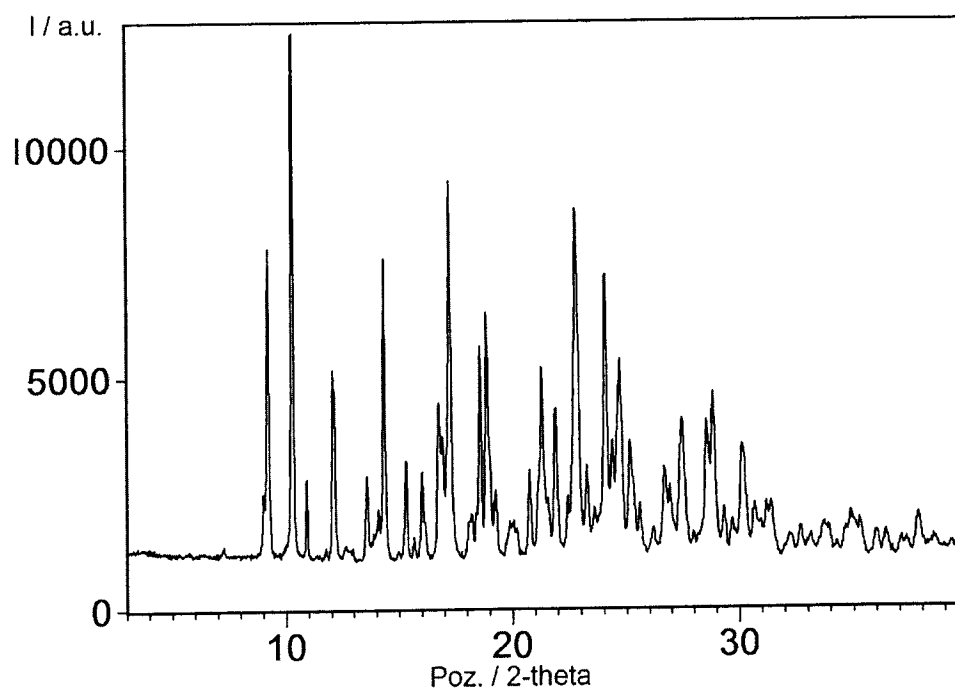


Obr. 1:



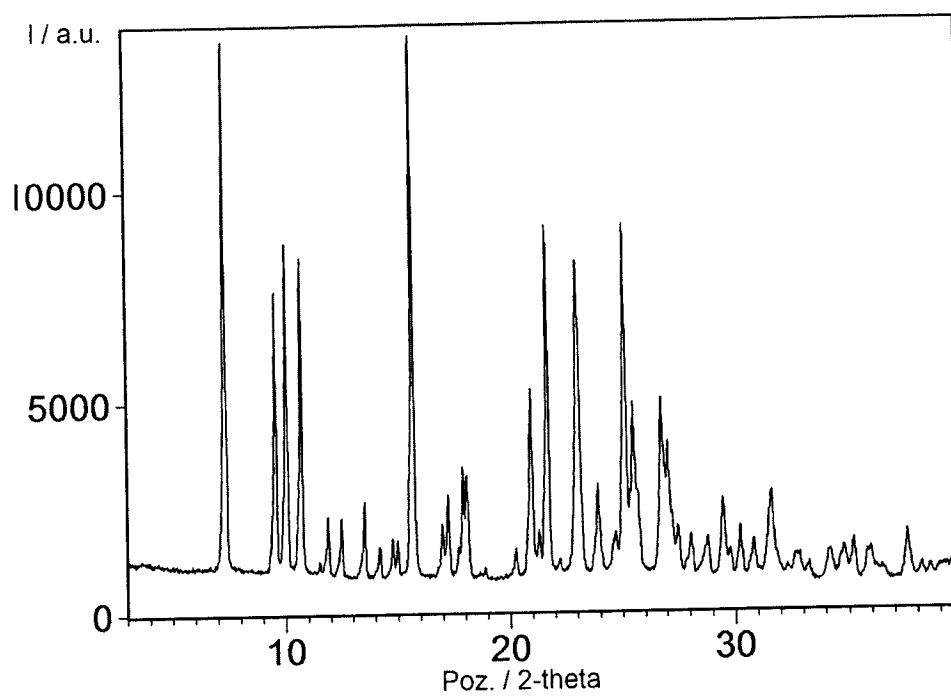
Obr. 2

2/4

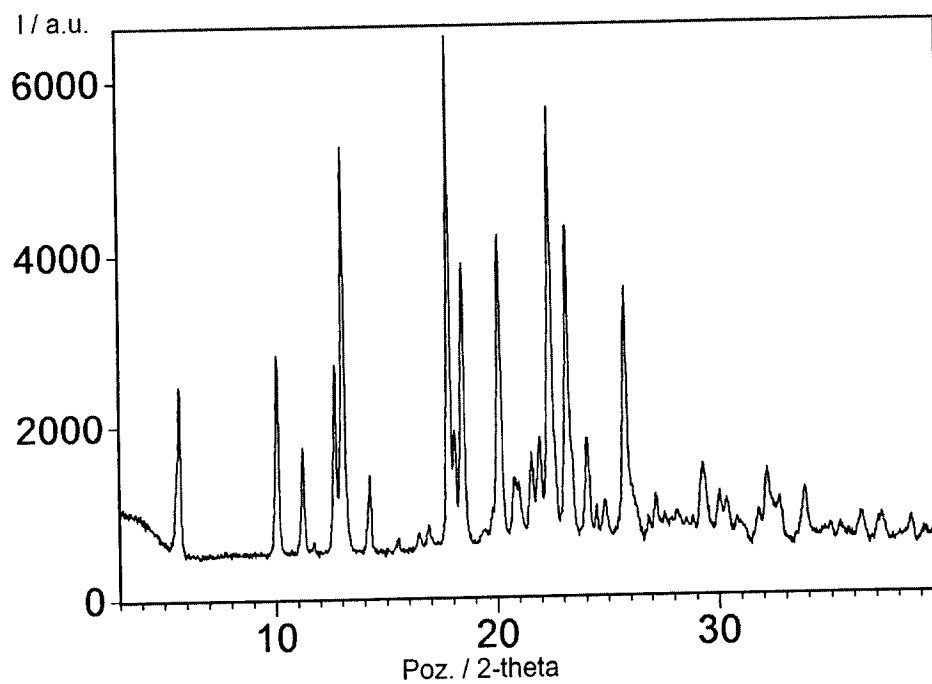
**Obr. 3****Obr. 4**

07.03.17

3/4



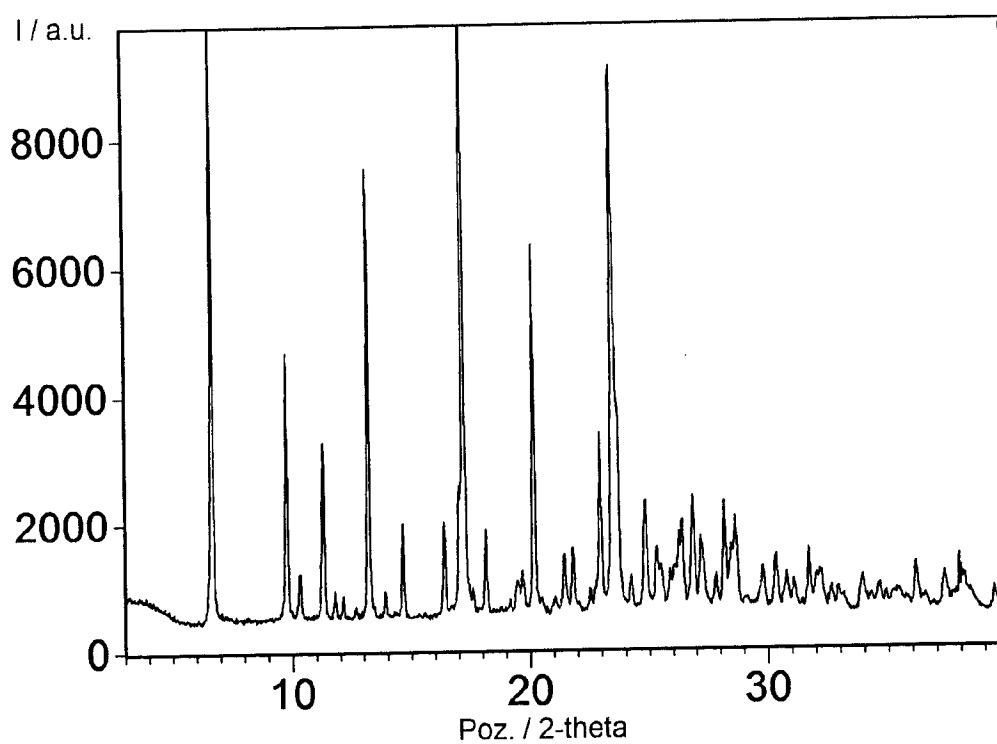
Obr. 5



Obr. 6

07.03.17

4/4



Obr. 7