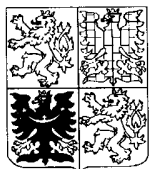


PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.12.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.12.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9726568**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.11.2000**
(Věstník č. 11/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/08154**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/31094**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 2205

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 417/12

A 61 K 31/4427

A 61 P 3/10

(71) Přihlašovatel:

SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, GB;

(72) Původce:

Blackler Paul David James, Tonbridge, GB;

Lee David C., Welwyn, GB;

Sasse Michael John, Tonbridge, GB;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Hydrát soli 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu s kyselinou maleinovou

(57) Anotace:

Hydrát soli 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu s kyselinou maleinovou, který: (i) obsahuje vodu v rozmezí od 0,2 do 1,1 % (hmotn./hmotn.); a (ii) vykazuje infračervené spektrum obsahující píky při 764 a 579 cm⁻¹; a/nebo (iii) vykazuje specifickou charakteristickou difrakční rentgenovou práškovou analýzu (XRPD) způsob přípravy takové sloučeniny, farmaceutický prostředek obsahující takovou sloučeninu a použití takové sloučeniny nebo prostředku pro léčbu a/nebo profylaxi diabetes mellitus.

28.03.00

- 1 -

Hydrát soli 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]-thiazolidin-2,4-dionu s kyselinou maleinovou

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nového farmaceutického činidla, způsobu přípravy farmaceutického činidla a použití farmaceutického činidla v medicíně.

Dosavadní stav techniky

Mezinárodní patentová přihláška č. WO 94/05659 popisuje jisté thiazolidindionové deriváty mající hypoglykemickou a hypolipidemickou aktivitu, včetně soli 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu s kyselinou maleinovou (která je zde označována též jako "sloučenina I").

Sloučenina (I) je popsána pouze v bezvodé formě. Nyní bylo zjištěno, že sloučenina (I) existuje v nové hydratované formě, které je vhodná pro přípravu velkých objemů a zpracování. Tato forma může být připravena účinným, ekonomickým a reprodukovatelným způsobem, který je vhodný pro průmyslovou produkci.

Nový hydrát má také výhodné farmaceutické vlastnosti a bylo prokázáno, že je vhodný pro léčbu a/nebo profylaxi diabetes mellitus, stavů spojených s diabetes mellitus a některých komplikací diabetes mellitus.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález obsahuje hydrát soli 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu s kyselinou maleinovou ("hydrát"), který je charakterizován tím, že:

- (i) obsahuje vodu v rozmezí od 0,2 do 1,1 % (hmot./hmot.); a
- (ii) vykazuje infračervené spektrum obsahující píky při 764 a 579 cm^{-1} ; a/nebo
- (iii) vykazuje charakteristickou difrakční rentgenovou práškovou analýzu (XRPD) v podstatě takovou, jak je uvedena na obr. 2.

Výhodně je obsah vody v hydrátu v rozmezí od 0,4 do 0,9% (hmot./hmot.), lépe 0,5 do 0,6% (hmot./hmot.), například 0,54% (hmot./hmot.) nebo 0,6% (hmot./hmot.).

Ve výhodném aspektu má hydrát infračervené spektrum v podstatě takové, jak je uvedeno na obr. 1.

Hydrát může existovat v některých dehydratovaných formách, které se mohou reversibilně přeměňovat na hydrát po kontaktu s vodou, buď v kapalně formě, nebo ve formě páry. Předkládaný vynález zahrnuje všechny takové reversibilně rehydratovatelné formy hydrátu.

Předkládaný vynález zahrnuje hydrát izolovaný v čisté formě nebo ve směsi s dalšími materiály, například se známou bezvodou formou sloučeniny I, výše uvedenými reversibilně rehydratovatelnými formami nebo s jakýmkoliv jiným materiálem.

V jednom aspektu obsahuje vynález hydrát v izolované formě.

V dalším aspektu obsahuje vynález hydrát v čisté formě.

V ještě dalším aspektu obsahuje vynález hydrát v krystalické formě.

Vynález také obsahuje způsob přípravy hydrátu, při kterém je sůl 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]-

thiazolidin-2,4-dionu s kyselinou maleinovou krystalizována z vodného alkanolického rozpouštědla, výhodně obsahujícího od 2,0 do 2,5% objemu vody, nejlépe 2,0 až 2,3%, například 2,1% objemu vody.

Mezi vhodná vodná alkanolická rozpouštědla patří vodný ethanol, obvykle vodný denaturovaný ethanol, a vodný isopropanol, nebo jejich směsi.

Krystalizace a jakákoliv rekrystalizace je obvykle provedena při teplotě nižší než je teplota okolí, například při teplotě v rozmezí od 0 do 30 °C, například při teplotě 25 °C; alternativně může být krystalizace iniciována zvýšenou teplotou, například teplotou v rozmezí od 30 °C do 60 °C, například 35 °C, a potom může být dokončena po ochlazení rozpouštědla na teplotu nižší než je teplota okolí, například na teplotu v rozmezí od 0 do 30 °C, například na teplotu 25 °C.

Krystalizace může být iniciována pomocí zárodečných krystalů hydrátu, ale není to nezbytně nutné.

Sloučenina I je připravena za použití známých způsobů, jako jsou způsoby popsané ve WO 94/05659. Objevy WO 94/05659 jsou zde uvedeny jako odkaz.

Termín "profylaxe stavů souvisejících s diabetes mellitus", jak je zde použit, označuje léčbu stavů jako je resistance na insulin, snížená glukosová tolerance, hyperinsulinemie a gestační diabetes.

Diabetes mellitus přednostně označuje diabetes mellitus II. typu.

Mezi stavy související s diabetes mellitus patří hyperglykemie a insulinová resistance, zejména získaná insulinová resistance,

a obezita. Mezi další stavy spojené s diabetes mellitus patří hypertenze, kardiovaskulární onemocnění, zejména aterosklerosa, některé poruchy příjmu potravy, zejména regulace hladu a příjmu potravy u některých jedinců trpících onemocněními spojenými s podvýživou, jako je anorexia nervosa, a onemocněními spojenými s nadměrným příjmem potravy, jako je obezita a anorexia bulimia. Mezi další stavy související s diabetem patří syndrom polycystických ovarií a steroidy indukovaná resistance na inzulin.

Mezi komplikace stavů souvisejících s diabetes mellitus patří onemocnění ledvin, zejména onemocnění ledvin spojené se vznikem diabetes mellitus II. typu včetně diabetické nefropatie, glomerulonefritidy, glomerulární sklerosy, nefrotického syndromu, hypertensní nefrosklerosy a konečného stadia onemocnění ledvin.

Termín "vodný", jak je zde použit v souvislosti s daným rozpouštědlem nebo směsí rozpouštědel, označuje rozpouštědla, která obsahují dostatek vody pro vznik hydrátu, t.j. obsahující od 0,2 do 1,1% (hmot./hmot.) vody.

Jak bylo uvedeno výše, sloučenina podle předkládaného vynálezu má užitečné terapeutické vlastnosti; předkládaný vynález proto obsahuje použití hydrátu jako aktivní terapeutické substance.

Přesněji, předkládaný vynález poskytuje hydrát pro použití v léčbě a/nebo profylaxi diabetes mellitus, stavů souvisejících s diabetes mellitus a některých komplikací diabetes mellitus.

Hydrát může být podán samostatně, nebo může být výhodněji podán jako farmaceutický prostředek, který dále obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič. Příprava prostředku obsahujícího hydrát a jeho dávky jsou v podstatě stejné, jak je popsáno pro sloučeninu (I) v Mezinárodní patentové přihlášce č. WO 94/05659.

V souladu s tím předkládaný vynález také obsahuje farmaceutické prostředky obsahující hydrát a farmaceuticky přijatelný nosič.

Hydrát je obvykle podán v jednotkové dávkové formě.

Aktivní sloučenina může být podána jakýmkoliv vhodným způsobem, ale obvykle je podána orálně nebo parenterálně. Pro takové použití bude sloučenina obvykle použita ve formě farmaceutického prostředku spolu s farmaceutickým nosičem, ředidlem a/nebo přísadou, ačkoliv přesná forma prostředku bude samozřejmě záviset na způsobu podání.

Prostředky jsou připraveny smísením a jsou vhodně upraveny pro orální, parenterální nebo pro lokální podání a jako takové mohou být ve formě tablet, kapslí, orálních kapalných prostředků, prášků, granulí, medicinských oplatek, pastilek, rekonstituovatelných prášků, injekčních a infusních roztoků nebo suspenzí, čípků a transdermálních prostředků. Výhodné jsou orální prostředky, zejména tvarované orální prostředky, protože jsou nejvhodnější pro užívání.

Tablety a kapsle pro orální podání jsou obvykle připraveny v jednotkové dávce a obsahují běžné přísady jako jsou pojiva, plniva, ředidla, čínidla usnadňující tabletování, kluzná čínidla, čínidla podporující rozpadavost, barviva, chuťová korigens a smáčivá čínidla. Tablety mohou být potažené způsoby dobře známými v oboru.

Mezi vhodná plniva patří celulosa, mannit, laktosa a jiná podobná čínidla. Mezi vhodná čínidla podporující rozpadavost patří škrob, polyvinylpyrrolidon a deriváty škrobu jako je glykolat škrob sodný. Mezi vhodná kluzná čínidla patří, například, stearan hořečnatý. Mezi vhodná farmaceuticky přijatelná smáčivá čínidla

28.08.00

- 6 -

patří lauryl_síran sodný.

Orální prostředky v pevné formě mohou být připraveny běžnými metodami mísení, plnění, tabletování a podobně. Opakované mísení může být použito pro dosažení rovnoměrné distribuce aktivního činidla v těch prostředcích, které využívají velkých množství plniv. Takové techniky jsou, samozřejmě, známe v oboru.

Orální kapalně prostředky mohou být ve formě, například, vodných nebo olejových suspenzí, roztoků, emulsí, sirupů nebo elixírů, nebo mohou být připraveny jako suché přípravky určené pro rekonstituci vodou nebo jiným vhodným vehikulem před použitím. Takové kapalně prostředky mohou obsahovat běžné přísady jako jsou suspendační činidla, například sorbitol, sirup, methylcelulosa, želatina, hydroxyethylcelulosa, karboxymethylcelulosa, gely tvořené stearanem hlinitým nebo hydrogenované jedlé tuky; emulgační činidla, jako je například lecitin, sorbitanmonooleat nebo arabská klovatina; nevodná vehikula (mezi které patří jedlé oleje), jako je například mandlový olej, frakcionovaný kokosový olej, olejové estery jako jsou estery glycerinu, propylenglykol nebo ethylalkohol; konzervační činidla, jako je například methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoat nebo kyselina sorbová, a pokud je to vhodné, tak běžná chuťová korigens a barviva.

Pro parenterální podání jsou připraveny kapalně jednotkové dávkové formy obsahující sloučeninu podle předkládaného vynálezu a sterilní vehikulum. Sloučenina může být, v závislosti na vehikulu a koncentraci, buď suspendovaná, nebo rozpuštěná. Parenterální roztoky jsou obvykle připraveny rozpuštěním aktivní sloučeniny ve vehikulu a sterilizací pomocí filtrace před plněním do vhodných fiol nebo ampulí a uzavřením. Výhodně jsou ve vehikulu rozpuštěny také lokální anestetika, konzervační činidla a pufrovací činidla. Pro zvýšení stability může být prostředek zmrazen po naplnění do

ampulí a voda může být odstraněna ve vakuu.

Parenterální suspenze jsou připraveny v podstatě stejným způsobem s tou výjimkou, že aktivní sloučenina je suspendována ve vehikulu místo toho, aby byla rozpuštěna, a je sterilizována působením ethylenoxidu před suspendováním ve sterilním vehikulu. Výhodně prostředek obsahuje také surfaktant nebo smáčivé činidlo, které usnadní homogenní distribuci aktivní sloučeniny.

Dále mohou takové prostředky obsahovat další aktivní činidla, jako jsou antihypertensiva a diuretika.

Jak je běžné, bude prostředek také obsahovat psaný nebo tištěný návod pro použití v indikované léčbě.

Termín "farmaceuticky přijatelný", jak je zde použit, označuje sloučeniny, prostředky a přísady pro použití v lidské a veterinární medicíně; například termín "farmaceuticky přijatelná sůl" zahrnuje veterinárně přijatelnou sůl.

Předkládaný vynález dále obsahuje způsob léčby a/nebo profylaxe diabetes mellitus, stavů souvisejících s diabetes mellitus a některých komplikací diabetes mellitus, u člověka nebo u jiného savce, ve kterém je člověku nebo jinému savci potřebujícímu takovou léčbu podáno účinné, netoxické množství hydrátu.

Výhodně může být aktivní činidlo podáno jako zde definovaný farmaceutický prostředek a tato forma tvoří aspekt předkládaného vynálezu.

V léčbě a/nebo profylaxi diabetes mellitus, stavů souvisejících s diabetes mellitus a některých komplikací diabetes mellitus může být hydrát použit v dávkách uvedených výše.

Podobné dávkové režimy jsou vhodné pro léčbu a/nebo profylaxi savců jiných než lidí.

V dalším aspektu vynález obsahuje použití hydrátu pro výrobu léku pro léčbu a/nebo profylaxi diabetes mellitus, stavů souvisejících s diabetes mellitus a některých komplikací diabetes mellitus.

Při použití sloučenin podle předkládaného vynálezu v uvedených léčbách nebyly pozorovány žádné nežádoucí toxické účinky.

Následující příklady ilustrují předkládaný vynález, ale nijak jej neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1: Příprava hydrátu soli 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)-amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu s kyselinou maleinovou

Volná base 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu (4,0 g) a kyselina maleinová (1,40 g, 1,05 molárních ekvivalentů) se zahřejí v denaturovaném ethanolu (40 ml) obsahujícím další vodu (0,51 g, t.j. celkový obsah vody je přibližně 2,1% (obj./obj.)) na teplotu 60 °C a tato teplota se udržuje po dobu 30 minut, během kterých se získá roztok. Roztok se prefiltruje, znovu se zahřeje na 50 °C a potom se ochlazuje za mísení rychlostí 1 °C/minutu, což vede ke krystalizaci při 35 °C. Vzniklá suspenze se ochladí na 25 °C a mísí se po dobu 2 hodin. Získaný materiál se prefiltruje, promyje se 99% denaturovaným ethanolem (8 ml) a suší se při 50 °C ve vakuu po dobu 24 hodin za zisku titulní sloučeniny (4,38 g, 82%). Obsah vody v získaném materiálu je 0,54% (hmot./hmot.).

Charakterizační data: Následující charakterizační data byla získána pro hydrát:

A. Infračervené spektrum

Infračervené absorpční spektrum disperze hydrátu v anorganickém oleji bylo získáno za použití Nicolet 710 FT-IR spektrometru při 2 cm^{-1} rozlišení. Data byla snímána v intervalu 1 cm^{-1} . Získané spektrum je uvedeno na obr. 1. Pozice píků jsou následující: 3129, 2776, 1756, 1747, 1706, 1641, 1617, 1586, 1542, 1512, 1413, 1351, 1331, 1290, 1264, 1246, 1210, 1182, 1163, 1108, 1078, 1064, 1031, 1005, 975, 955, 926, 865, 764, 738, 719, 662, 619, 579, 557, 532, 525 a 508 cm^{-1} .

B. Rentgenová prášková difrakční analýza (XRPD)

XRPD analýza hydrátu je uvedena na obr. 2 a souhrn XRPD úhlů a zjištěná mřížková vzdálenost charakteristická pro hydrát je uvedena v tabulce 1.

Pro získání spektra byl použit PW1710 rentgenový práškový difraktometr (Cu rentgenový zdroj) za použití následujících podmínek:

Anoda rentgenky:	Cu
Generátorové napětí:	40 kV
Generátorový proud:	30 mA
Počáteční úhel:	3,5 $^{\circ}$
Konečný úhel:	35,0 $^{\circ}$
Velikost kroku:	0,020
Doba kroku:	4,550 s

28.08.00

- 10 -

Tabulka 1: Úhly a vypočítané mřížkové vzdálenosti při difrakční rentgenové práškové analýze hydrátu

Difrakční úhel ($^{\circ}$ 2 θ)	mřížková vzdálenost (Angstromy)
7,6	11,65
8,9	9,90
9,7	9,09
15,1	5,85
15,6	5,68
17,0	5,22
17,5	5,08
17,9	4,96
19,2	4,62
20,1	4,41
20,6	4,30
22,2	4,00
23,8	3,73
24,4	3,64
25,2	3,54
25,9	3,44
26,7	3,34
27,5	3,25
28,0	3,19
29,9	2,99
31,5	2,84

28.08.00

- 11 -

Patentové nároky

1. Hydrát soli 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]-benzyl]thiazolidin-2,4-dionu s kyselinou maleinovou, který:
(i) obsahuje vodu v rozmezí od 0,2 do 1,1 % (hmot./hmot.); a
(ii) vykazuje infračervené spektrum obsahující píky při 764 a 579 cm^{-1} ; a/nebo
(iii) vykazuje charakteristickou difrakční rentgenovou práškovou analýzu (XRPD) v podstatě takovou, jak je uvedena na obr. 2.
2. Hydrát podle nároku 1, ve kterém je obsah vody v rozmezí od 0,5 do 0,6% (hmot./hmot.).
3. Hydrát podle nároku 1 nebo 2, který má infračervené spektrum v podstatě takové, jaké je uvedeno na obr. 1.
4. Hydrát podle jakéhokoliv z nároků 1 až 3, který vykazuje charakteristickou difrakční rentgenovou práškovou analýzu (XRPD) v podstatě takovou, jak je uvedena na obr. 2.
5. Hydrát podle jakéhokoliv z nároků 1 až 4 v izolované formě.
6. Hydrát podle jakéhokoliv z nároků 1 až 5 v čisté formě.
7. Hydrát podle jakéhokoliv z nároků 1 až 6 v krystalické formě.
8. Sloučenina ve formě rehydratovatelné formy hydrátu podle jakéhokoliv z nároků 1 až 7.
9. Způsob přípravy hydrátu podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že sůl 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]-benzyl]thiazolidin-2,4-dionu s kyselinou maleinovou se krystalizuje z vodného roztoku ethanolu.

10. Způsob podle nároku 11 v y z n a č u j í c í s e t í m, že vodný roztok ethanolu obsahuje od 2 do 2,5 % objemových vody.

11. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinné, netoxické množství hydrátu podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič pro tento hydrát.

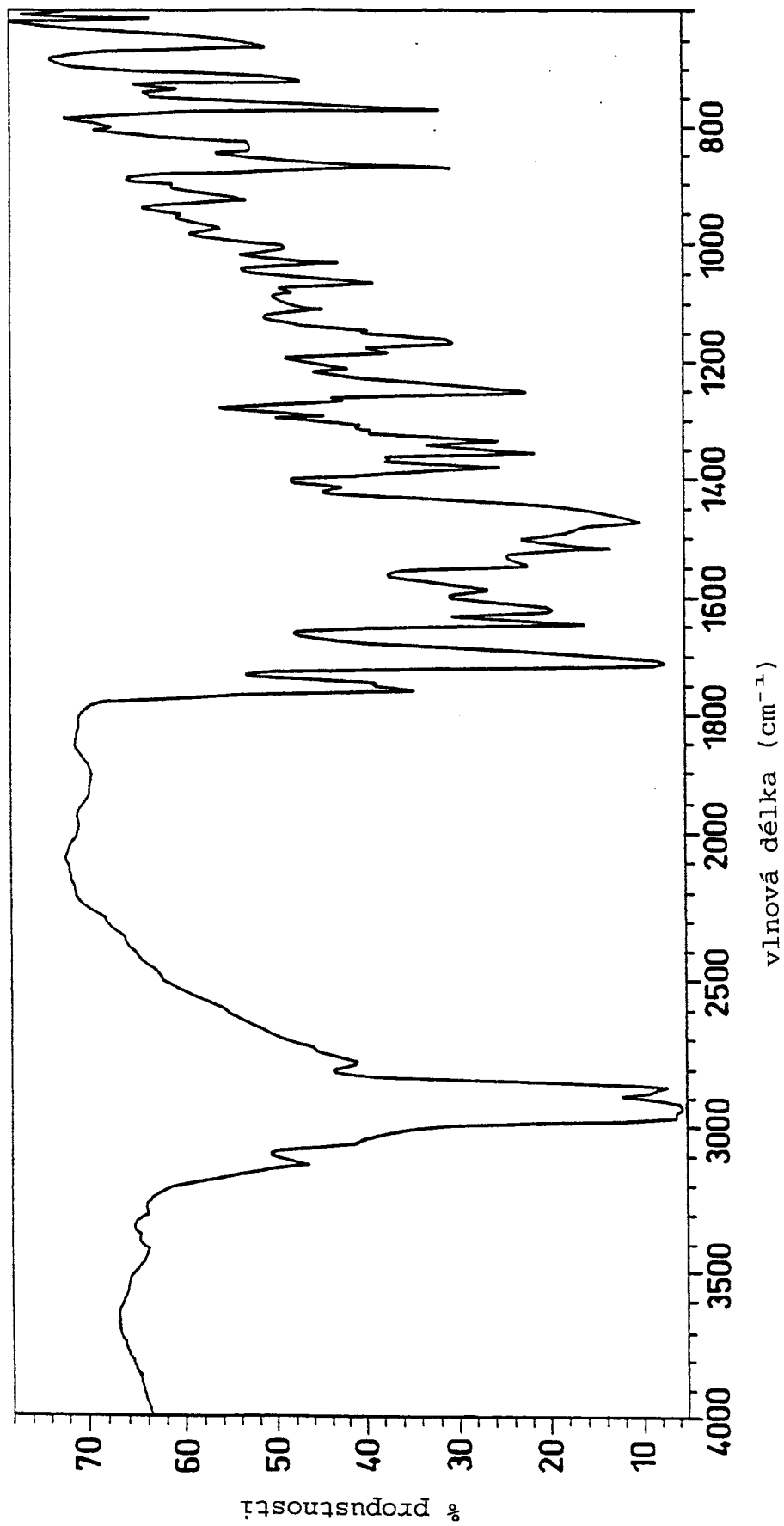
12. Hydrát podle nároku 1 pro použití jako aktivní terapeutická substance.

13. Hydrát podle nároku 1 pro použití v léčbě a/nebo profylaxi diabetes mellitus, stavů souvisejících s diabetes mellitus a některých komplikací diabetes mellitus.

14. Použití hydrátu pro výrobu léku pro léčbu a/nebo profylaxi diabetes mellitus, stavů souvisejících s diabetes mellitus a některých komplikací diabetes mellitus.

15. Způsob léčby a/nebo profylaxe diabetes mellitus, stavů souvisejících s diabetes mellitus a některých komplikací diabetes mellitus u člověka nebo jiného savce v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje podání účinného, netoxického množství hydrátu člověku nebo jinému savci, který potřebuje takovou léčbu.

28.08.00 PV 2000-2205

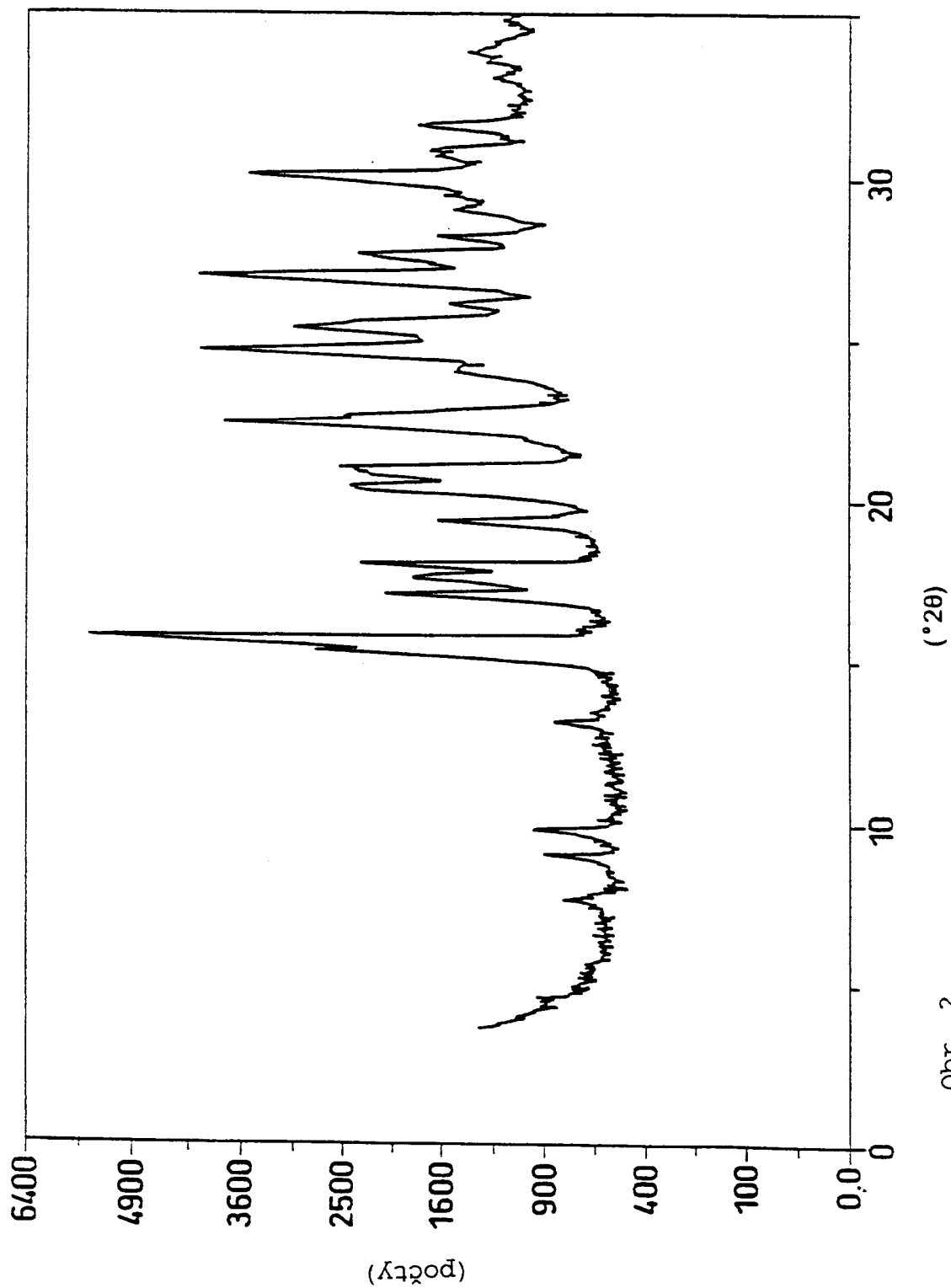


Obr. 1

Bar

28.08.00

7V 2000 - 2205



16a