SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(21) Číslo prihlášky: **226-93**

(22) Dátum podania: **22.03.1993**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **MI92 A 000723, MI92 A 000720**

(32) Dátum priority: **26.03.1992, 26.03.1992**

(33) Krajina priority: **IT, IT**

(40) Dátum zverejnenia: **10.11.1993**

(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: **13.03.2000**

(86) Číslo PCT:

(11) Číslo dokumentu:

280 555

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl[6]:

C 07D 451/04
A 61K 31/46

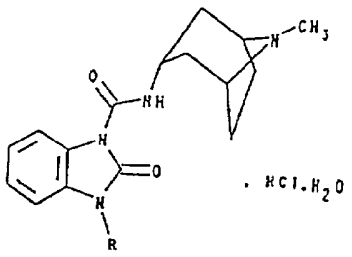
(73) Majiteľ patentu: Boehringer Ingelheim Italia Spa, Firenze, IT;

(72) Pôvodca vynálezu: Cereda Enzo, Dr., Tortona, IT;
Dubini Enrica, Dr., Milano, IT;
Ezhaya Antoine, Dr., Milano, IT;
Maffione Grazia, Dr., Milano, IT;
Turconi Marco, Dr., Voghera, IT;

(74) Zástupca: Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;

(54) Názov vynálezu: **Kryštalické monohydráty hydrochloridu endo-2,3-dihydro-N-(8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]-okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu a hydrochloridu endo-3-etyl-2,3-dihydro-N-(8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu, spôsob ich výroby a farmaceutické prostriedky s ich obsahom**

(57) Anotácia:
Kryštalické monohydráty hydrochloridu endo-2,3-dihydro-N-(8-metyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu vzorca 2a a hydrochloridu endo-3-etyl-2,3-dihydro-N-(8-metyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu vzorca 2b, spôsoby ich výroby a farmaceutické prostriedky, ktoré tieto zlúčeniny obsahujú.



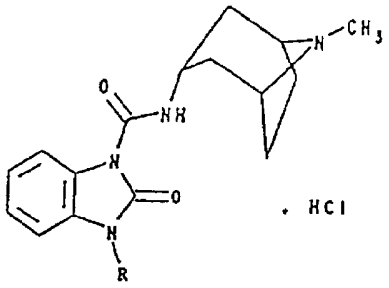
Oblasť techniky

Tento vynález sa týka kryštalických a farmakologicky účinných monohydrátov hydrochloridu endo-2,3-dihydro-N-(8-metyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu a hydrochloridu endo-3-etyl-2,3-dihydro-N-(8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu, spôsobu ich výroby a farmaceutických prostriedkov, ktoré tieto zlúčeniny obsahujú.

Doterajší stav techniky

„Journal of Medicinal Chemistry, 1990, Vol. 33, No. 8" opisuje syntézu a 5-HT_3 antagonistické vlastnosti triedy derivátov kyseliny 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxylovej.

Európsky patent č. 309 423 opisuje súbor esterov a amidov kyseliny benzimidazolín-2-oxo-1-karboxylovej a ich fyziologicky prijateľné soli a roztoky, ktoré majú 5-HT antagonické vlastnosti. O týchto zlúčeninách sa tvrdí, že sú vhodné pri ošetrovaní chemoterapiou a radiáciou vyvolaného pocitu nevoľnosti a zvracania, oneskoreného vyprázdňovania žalúdka, porúch peristaltiky, predovšetkým porúch trávenia, plynatosti, pažerákového reflexu, príznaku podráždenia čriev a hypokinéze. O rovnakých zlúčeninách sa tiež tvrdí, že sú vhodné pri ošetrovaní určitých chorôb centrálneho nervového systému, ako napríklad pohybových chorôb, migrény, určitých bolestiach hlavy, stavoch úzkosti a psychóz. Bezvodé hydrochloridy endo-2,3-dihydro-N-(8-metyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu (zlúčenina vzorca 1a) a hydrochlorid endo-3-etyl-2,3-dihydro-N-(8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]-okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu (zlúčenina vzorca 1b) sú v súčasnosti vyvinuté na klinické použitie ako antiemetiká a prostriedky pôsobiace proti stavom úzkosti.



(zlúčenina vzorca 1a: R = H)
(zlúčenina vzorca 1b: R = C_2H_5)

Rovnaké zlúčeniny prejavujú schopnosť ako antipsychotické liečivá, ktoré nemajú extra pyramidálne vedľajšie účinky. Použitie zlúčenín vzorca 1a a vzorca 1b pri ošetrovaní pacientov trpiacich organickými mentálnymi poruchami, ako je demencia a amnestické príznaky, je nárokované v talianskej patentovej prihláške č. MI 91 A 001 845. Farmaceutické prostriedky obsahujúce zlúčeniny vzorca 1a a vzorca 1b ako účinnú látku, boli tiež nárokované v uvedených patentových spisoch.

Z rôznych možností podávania zlúčenín vzorca 1a a vzorca 1b pacientom môže byť zvyčajné podávanie buď orálnou cestou, použitím vhodných farmaceutických prostriedkov, ako sú napríklad tabletky, poťahované tabletky a kapsuly, alebo rektálnou cestou, napríklad vo forme čapíkov. Tieto cesty podávania majú výhody v porovnaní napríklad s parenterálnou cestou v tom, že sa nevyžaduje prítomnosť lekára alebo niekoho iného, kto by mohol podať injekciu.

Dobrá výroba uvedených prostriedkov vhodných na perorálne podávanie liečiva závisí od rôznych parametrov, ktoré sa vzťahujú k samotnej povahe liečiva. Príklady takýchto parametrov, na ktoré však ich výpočet nie je obmedzený, zahŕňajú stálosť liečiva ako látky východiskovej za rôznych podmienok vyskytujúcich sa v jej okolí, stálosť počas spôsobu výroby a stálosť v konečných farmaceutických prostriedkoch. Liečivá látka používaná na výrobu uvedených farmaceutických prostriedkov by mala byť taká čistá, ako je len možné a jej stálosť po predĺženom skladovaní pri rozdielnych okolitých podmienkach sa musí preskúšať, aby sa vyhlo použitiu liečiva, ktoré podľahlo rozkladu alebo liečiva s nepredvídateľne nižším obsahom zlúčeniny podľa vynálezu, než aký je vyžadovaný na spôsob výroby. V takom prípade obsah liečiva v jednotlivých tabletkách alebo kapsulách by bol nižší, než aký sa očakáva. Absorpcia vlhkosti znižuje obsah liečiva, pretože tá naberá hmotnosť v dôsledku prijímania vody. Liečivé látky so sklonom absorbovať vlhkosť sa musia chrániť pred vlhkosťou počas predĺženého skladovania, napríklad pridaním vhodných sušiacich prvkov alebo skladovaním liečiva v prostredí, ktoré je chránené pred vlhkosťou. Okrem toho absorpcia vlhkosti môže tiež znižovať obsah liečiva počas výrobného procesu, pokiaľ sa liečivá látka vystaví normálnym podmienkam bez akejkoľvek ochrany pred vlhkosťou.

Správne rozdelenie hmotnosti liečiva do jednotlivých kapsúl alebo tabletiek je rozhodujúcim činiteľom, predovšetkým pokiaľ sa vyžaduje nižšia dávka liečiva. Aby sa dosiahlo správne rozdelenie hmotnosti, môže sa znížiť veľkosť častíc liečiva na vhodnú hodnotu, napríklad zomletím. V skutočnosti sa častice s menšou veľkosťou lepšie rozdeľujú v rovnakom množstve do jedinej tabletky alebo kapsuly. Pretože mletie môže byť sprevádzané určitým stupňom rozkladu zlúčenín vzorca 1a alebo vzorca 1b v dôsledku príliš tvrdých podmienok vyžadovaných pri tomto spôsobe, vysoká stálosť pri mletí predstavuje značnú výhodu, pretože umožňuje prípravu kapsúl a tabletiek obsahujúcich vhodné množstvo liečiva a vyhne sa prítomnosti produktov rozkladu. Okrem toho počas mletia produktu zdroj energie a tlaku môže spôsobiť polymorfné modifikácie, vznik amorfnej látky a zmenu kryštálovej mriežky s pevným povrchom. Tieto zmeny hrajú dôležitú úlohu v rôznych nasledujúcich technologických spôsoboch a biologicky farmaceutických charakteristikách.

Stálosť liečiva vo farmaceutických prostriedkoch je dôležitá pri stanovení obdobia použiteľnosti nového farmaceutického výrobku. Toto obdobie je také, že umožňuje podávať liečivú látku bez toho, aby sa prejavili nejaké riziká buď v dôsledku prítomnosti nadbytočného množstva potenciálne nebezpečných rozkladných produktov alebo v dôsledku nízkeho obsahu účinnej látky s ohľadom na množstvo, ktoré má byť prítomné. Vysoká stálosť liečebnej látky v uvedených farmaceutických prostriedkoch pri rôznych podmienkach skladovania predstavuje preto prídavnú výhodu tak pre pacienta, ako i pre výrobcu, pretože sa vyhne skladovaniu za riadených podmienok, rovnako ako čiastočnej náhrade uplynutého výrobku.

Z uvedených príčin sa požadujú určité modifikácie pevného stavu liečiva na perorálne podávanie vo forme kapsúl, tabletiek alebo poťahovaných kapsúl, ktoré môžu zlepšiť ich fyzikálnu a chemickú stálosť, aby sa dosiahli zodpovedajúce výhody nad menej stálymi formami rovnakého liečiva. Príklady takých modifikácií, ktoré však žiadnym spôsobom neobmedzujú ich vymenúvanie, zahŕňajú

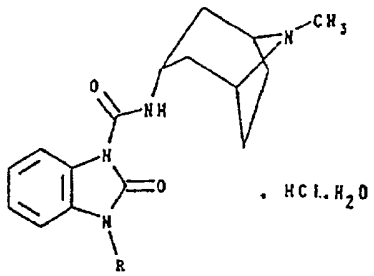
rôzne kryštalické formy základného liečiva, tiež s ohľadom na rozdielne alebo nové roztoky a soli s rozdielnymi fyziologicky prijateľnými kyselinami alebo zásadami, pokiaľ je liečivá látka prístupná na tvorbu soli.

Podstata vynálezu

Predmetom tohto vynálezu je preto výroba nových kryštalických foriem zlúčenín vzorca 1a a vzorca 1b, ktoré nemajú uvedené nevýhody.

Teraz boli nájdené nové kryštalické formy monohydrátov zlúčenín vzorca 1a a vzorca 1b (zlúčeniny vzorca 2a a vzorca 2b), ktoré nie sú špecificky nárokované v európskom patente č. 309 423 a ktoré majú konečné výhody v porovnaní s bezvodou formou. V skutočnosti zlúčeniny vzorca 2a a vzorca 2b neabsorbujú vlhkosť počas skladovania pred spôsobom výroby kapsúl, tabletiek a poťahovaných tabletiek pri rozdielnych podmienkach teploty a relatívnej vlhkosti a počas samotného spôsobu výroby. Okrem toho sú stálejšie ako príslušné zlúčeniny vzorca 1a a vzorca 1b vo všetkých fázach uvedeného spôsobu výroby, predovšetkým počas mletia a ešte okrem toho sú stálejšie pri skladovaní vo forme kapsúl, tabletiek alebo poťahovaných tabletiek pri rozdielnych podmienkach teploty a relatívnej vlhkosti. Okrem toho nové kryštalické formy sú vybavené antagonistickým účinkom na 5-HT receptory.

Preto sa tento vynález týka zlúčenín všeobecného vzorca



(zlúčenina vzorca 2a: R = H)
(zlúčenina vzorca 2b: R = C_2H_5),
ktoré majú nasledujúce röntgenové kryštálové údaje (röntgenová difrakcia monokryštálu):
zlúčenina 2a: jednoklonná-$P2_1/C$ bunka, a = 11,668 A, b = 11,714 A, c = 13,672 A, α = 90°, β = 114,83°, γ = 90°
zlúčenina 2b: jednoklonná-P21/C, a = 13,869, b = 16,449, c = 8,550 A, β = 97,64°, V = 1933,1 A3, Z = 4.
Vynález sa tiež týka spôsobu ich výroby a farmaceutických prostriedkov, ktoré tieto zlúčeniny obsahujú.

Zlúčeniny vzorca 2a a vzorca 2b sa môžu vyrábať rozpustením zlúčenín vzorca 1a a vzorca 1b ako voľných zásad, v horúcom vodnom rozpúšťadle, výhodne v horúcom vodnom alkanole, prídavkom potrebného množstva bezvodého chlorovodíka, filtráciou výsledného roztoku a nasledujúcim ponechaním filtrátu, aby vychladol na laboratórnu teplotu. Pri výhodnom uskutočnení spôsobu podľa tohto vynálezu sa zlúčeniny vzorca 2a vyrábajú použitím horúceho vodného alkanolu, výhodne horúceho 85 % vodného etanolu. Kryštály zlúčeniny vzorca 2a sa môžu zachytiť filtráciou pri zníženom tlaku a premyť malým množstvom vodného etanolu. Pri výhodnom uskutočnení spôsobu tohto vynálezu sa zlúčenina vzorca 2b vyrába použitím horúceho vodného alkanolu, napríklad horúceho 95 % vodného izopropanolu. Kryštály zlúčeniny vzorca 2b sa môžu zachytiť filtráciou pri zníženom tlaku a premyť malým množstvom vodného izopropanolu Takto získané kryštály zlúčenín vzorca 2a a vzorca 2b sa môžu vysušiť pri teplote od laboratórnej teploty do 60 °C pri zníženom tlaku, predovšetkým výhodne pri teplote 40 °C pri tlaku 13,3 Pa počas 24 hodín bez akejkoľvek viditeľnej straty obsahu vody. Obsah vody sa môže merať bežnými technickými postupmi ako Karl Fischerovým testom. Podľa iného uskutočnenia sa zlúčeniny vzorca 2a vzorca 2b môžu zvyčajne vyrobiť rozpustením bezvodej formy zlúčenín vzorca 1a a vzorca 1b, ako hydrochloridu, v horúcom vodnom etanole, výhodne v 85 % etanole (prípadne v horúcom vodnom izopropanole, výhodne v 95 % izopropanole) a potom sa roztok nechá ochladiť na laboratórnu teplotu, kryštály zlúčeniny vzorca 2a (alebo vzorca 2b) oddelené zo studeného roztoku sa zachytia filtráciou pri zníženom tlaku a spracujú, ako je opísané.

Podľa iného možného uskutočnenia sa rovnaké zlúčeniny môžu vyrobiť tým, že sa zlúčeniny vzorca 1a alebo 1b vystavia pôsobeniu vlhkej atmosféry, napríklad vzduchu alebo dusíku, pri teplote medzi laboratórnou teplotou a 40 °C, výhodne pri laboratórnej teplote. Absorpcia vody môže vyžadovať premenný čas, hlavne podľa veľkosti kryštálov východiskovej zlúčeniny a relatívnej vlhkosti. Spôsob je ukončený, pokiaľ sa nezaznamená ďalšie zvýšenie hmotnosti. Obsah vody sa môže bežne merať Karl Fischerovou skúškou a pre zlúčeninu vzorca 2a je zvyčajne 0,07 ±0,5 %, pre zlúčeninu vzorca 2b potom zodpovedá 4,70 ±0,5 %, pričom uvedené obsahy sú príznačné pre monohydrát. Zlúčeniny vzorca 1a a vzorca 1b, používané vo forme voľnej zásady ako východiskové látky na výrobu zlúčenín vzorca 2a a vzorca 2b, sa môžu zvyčajne vyrobiť, ako je opísané napríklad v príklade 16 alebo 14 európskeho patentu č. 309 423.

Zlúčeniny vzorca 2a a vzorca 2b sú nové kryštalické formy monohydrátu zlúčenín vzorca 1a a vzorca 1b. Tieto zlúčeniny prejavujú rozdielne fyzikálne a chemické vlastnosti a vyskytujú sa v dobre definovaných chemických a kryštalických štruktúrach. V zlúčeninách vzorca 2a a vzorca 2b sú molekuly vody pevne viazané v kryštálových mriežkach a pomer medzi molekulami liečiva a molekulami vody je 1.

Analytická charakteristika zlúčenín vzorca 2a a vzorca 2b sa môže uskutočňovať rôznymi spôsobmi, ako elementárnou analýzou, diferenciálnou skanovacou kalorimetriou (DSC), termickou gravimetrickou analýzou (TGA), infračervenou spektroskopiou (IČ), difrakciou žiarenie práškovej látky alebo difrakciou röntgenového žiarenia jediným kryštálom.

Diferenciálna skenovacia kalorimetria (DSC)

Diferenciálna skenovacia kalorimetria (DSC) sa uskutočňuje použitím systému Mettler TA 3000 vybaveného procesorom TC 10A a článkom DSC 20. Zlúčenina (s hmotnosťou 3,5 mg) sa odváži do štandardného hliníkového téglika, ktorý sa uzavrie obrúbeným viečkom, na ktorom sú zhotovené tri malé otvory.

Zlúčeniny vzorca 2a

Vzorka sa zahrieva v prúde dusíka prechádzajúcom v množstve 40 ml/min., pričom sa vychádza z teploty 30 °C a pokračuje do konečnej teploty 320 °C s rýchlosťou zahrievania 10 °C/min. Zlúčenina vzorca 2a prejavuje endotermický vrchol v dôsledku desorpcie kryštalizačnej vody pri teplote 110 až 160 °C a potom exotermný vrchol v dôsledku zmeny kryštálového usporiadania. Nakoniec sa zlúčenina topí pri teplote 295 °C.

Zlúčenina vzorca 2b

Zahrievanie kryštálov zlúčeniny vzorca 2b v prúde dusíka prechádzajúcom v množstve 40 ml/min., pri ktorom sa vychádza z teploty 30 °C a pokračuje do konečnej teploty 270 °C s rýchlosťou zahrievania 10 °C/min., vedie ku desorpcii kryštalizačnej vody pri teplotnom rozsahu od 70 až do 160 °C (absencia v termograme zodpovedá bezvodej forme) s najvyšším vrcholom pri teplote 150 °C a k desorpcii, ktorá sa ukazuje od prítomnosti exotermného vrcholu (pozri obr. 1). Nakoniec sa zlúčenina topí pri teplote 245 °C.

Termická gravimetrická analýza (TGA)

Termická gravimetrická analýza (TGA) sa uskutočňuje použitím systému Mettler TA 3000 vybaveného procesorom TC 10A, sušiarňou TG 50 a váhou M3. 10 mg zlúčeniny zvolenej na stanovenie sa odváži do štandardného hliníkového téglika.

Zlúčenina vzorca 2a

Zahrievanie sa uskutočňuje v prúde dusíka prechádzajúcom v množstve 200 ml/min., pričom sa vychádza z teploty 25 °C a pokračuje do konečnej teploty 295 °C s rýchlosťou zahrievania 10 °C/min. Zlúčenina vzorca 2a prejavuje zníženie hmotnosti zodpovedajúce vrcholu v dôsledku desorpcie kryštalizačnej vody, ktoré sa rovná 5,2 %, pričom táto hodnota je veľmi blízka teoretickej hodnote 5,07 %, stanovenej pre monohydrát.

Zlúčenina vzorca 2b

Zahrievanie sa uskutočňuje v prúde dusíka prechádzajúcom v množstve 200 ml/min., pričom sa vychádza z teploty 25 °C a pokračuje do konečnej teploty 255 °C s rýchlosťou zahrievania 10 °C/min. Zlúčenina vzorca 2b prejavuje zníženie hmotnosti zodpovedajúce vrcholu v dôsledku desorpcie kryštalizačnej vody, ktoré sa rovná 4,62 %, pričom táto hodnota je veľmi blízka teoretickej hodnote 4,70 %, stanovenej pre monohydrát.

Infračervená spektroskopia (IČ)

Infračervené spektrá zlúčeniny vzorca 1a, vzorca 1b, vzorca 2a a vzorca 2b sa sledujú infračerveným spektrofotometrom Perkin-Elmer Mod 298. Zlúčeniny sa analyzujú ako tuhé látky v nujolovej suspenzii.

V infračervenom spektre zlúčenina vzorca 2a prejavuje silný pás pri 3400 cm^{-1}, čo je dôsledkom väzbovej vibrácie hydroskupín vody. Tento pás nie je prítomný v zodpovedajúcom spektre zlúčeniny vzorca 1a. Iné rozdiely v tvare vrcholu a jeho relatívnej intenzite sú zrejmé pri 2600, 1430 až 1390, 1350, 1240, 1170, 1110, 1050, 1000 až 900 a 850 až 750 cm^{-1}. To ukazuje, že zlúčeniny vzorca 1a a vzorca 2a sú rozdielne kryštalické formy rovnakej látky (pozri obr. 2).

V infračervenom spektre zlúčenina vzorca 2b prejavuje silný pás pri 3500 cm^{-1}, čo je dôsledkom väzbovej vibrácie hydroskupín vody. Tento pás takmer nie je viditeľný v zodpovedajúcom spektre zlúčeniny vzorca 1b. Iné rozdiely v tvare vrcholu a jeho relatívnej intenzite sú zrejmé pri 2600 až 2500, 1680, 1630, 1480, 1400 až 1350, 1300 až 1200, 1160 až 1100, 1060, 1030, 950 až 900 a asi 750 cm^{-1}. To ukazuje, že zlúčeniny vzorca 1b a vzorca 2b sú rozdielne kryštalické formy rovnakej látky (pozri obr. 3).

Röntgenový difraktogram práškovej látky

Analýza sa uskutočňuje v difraktograme Philips PW 1800/10 vybavenom počítačom Digital Microvax 2000, ktorý je opatrený programom Philips APD 1700. Nastavené parametre s hlavnými charakteristikami difraktometra sa uvádzajú ďalej:

- goniometer -	
rozsah snímania:	2 ° 5 θ 2 θ
presnosť:	0,001 ° 2 θ
rýchlosť snímania:	0,02 °/s
typ snímania:	kontinuálne
čas analýzy:	40 minút
- štrbiny -	
automatické divergenčné štrbiny (ADS)	
prijímacia štrbina:	0,3 mm
detekčná štrbina:	0,8 mm
- röntgenové lúče -	
typ trubice:	medená (dlhý jemný ohniskový bod)
vlnočet (λ):	$K\alpha_1$ = 1,54060 A, $K\alpha_2$ = 1,54439 A
- generátor -	
výška napätia:	40 kV
prúd v trubici:	20 mA
stabilizácia napätia a prúdu:	0,005 % na % odchýlky v sieti
- všeobecne -	
dĺžka vzorky na ožarovanie:	10 mm
monochromátor:	grafitový kryštál
proporcionálny detektor	
časová konštanta:	2

Najvýznamnejšie parametre hlavných vrcholov, a to uhly difrakcie (stupne), hodnoty medzi rovinnej vzdialenosti (D), absolútna intenzita (vrchol/počet impulzov) a relatívna intenzita (I/I_{max}) sú uvedené v tabuľkách I a II pre zlúčeniny vzorca 1a a vzorca 2a. Významné rozdiely medzi zlúčeninami vzorca 1a vzorca 2a sú obzvlášť zrejmé, pokiaľ sa porovnávajú vrcholy súvisiace s uhlami difrakcie 6, 13 a 17,6 až 20 pre zlúčeninu vzorca 1a a 8, 15, 16,8, 21, 26 1 a 26,3 pre zlúčeninu vzorca 2a, ako je znázornené na obr. 4.

Tabuľka I
Zlúčenina 1a

Pík č.	Uhol (°)	Vzdialenosť D (uhol)	Pík (počet impulzov)	I/Imax (%)
3	6,6425	13,2961	2440,0	51,26
4	7,0300	12,5641	23,0	0,48
5	11,3150	7,8138	98,0	2,06
6	13,2800	6,6617	4761,0	100,00
7	15,0550	5,8801	31,0	0,66
8	16,5550	5,3505	388,0	8,15
9	16,9550	5,2252	76,0	1,59
10	17,6150	5,0309	1037,0	21,78
11	18,3100	4,8414	376,0	7,91
12	18,7525	4,7282	1576,0	33,10
13	19,3500	4,5835	1892,0	39,74
14	19,6425	4,5159	234,0	4,92

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

Tabuľka II
Zlúčenina 2a

Pík č.	Uhol (°)	Vzdialenosť D (uhol)	Pík (počet impulzov)	I/Imax (%)
1	7,6775	11,5058	40,0	1,88
2	8,2700	10,6828	1505,0	71,46
3	10,2450	8,6274	36,0	1,71
4	11,1675	7,9167	76,0	3,59
5	13,0450	6,7812	751,0	35,63
6	13,9225	6,3557	106,0	5,04
7	14,1635	6,2485	164,0	7,78
8	14,9850	5,9074	1018,0	48,30
9	15,9525	5,5512	190,0	9,04
10	16,0700	5,5109	231,0	10,97
11	16,8750	5,2498	2107,0	100,00
12	19,1650	4,6273	392,0	18,61
13	19,2575	4,6053	388,0	18,42
14	19,9475	4,4475	310,0	14,70
15	20,8125	4,2646	1998,0	94,84
16	22,0550	4,0271	306,0	14,54
17	22,2300	3,9958	335,0	15,90
18	22,5475	3,9402	454,0	21,53
19	23,0250	3,8596	35,0	1,65
20	23,7750	3,7395	67,0	3,19
21	24,3300	3,6554	400,0	18,99
22	25,7500	3,4570	207,0	9,84
23	26,1500	3,4050	1505,0	71,46
24	26,3450	3,3802	2098,0	99,56
25	27,2225	3,2732	655,0	31,11
26	27,4725	3,2440	1089,0	51,69
27	29,5325	3,0223	74,0	3,51
28	29,9775	2,9784	234,0	11,11
29	30,1725	2,9596	324,0	15,38
30	30,5650	2,9225	190,0	9,04
31	31,4925	2,8385	650,0	30,86
32	32,3725	2,7633	380,0	18,05
33	32,5925	2,7452	462,0	21,94
34	32,9925	2,7128	128,0	6,06
35	33,5200	2,6713	146,0	6,95
36	33,9450	2,6388	412,0	19,56
37	34,8125	2,5750	784,0	37,21
38	36,3250	2,4712	182,0	8,65
39	36,7950	2,4407	210,0	9,98
40	37,1375	2,4190	306,0	14,54
41	38,5925	2,3310	900,0	42,72
42	39,0700	2,3036	161,0	7,66
43	40,1000	2,2468	193,0	9,17
44	40,6450	2,2179	458,0	21,74
45	42,5125	2,1247	121,0	5,74
46	43,2675	2,0894	90,0	4,28
47	45,2500	2,0023	177,0	8,40
48	46,3950	1,9556	114,0	5,43
49	47,1150	1,9273	324,0	15,38
50	47,9125	1,8971	146,0	6,95
51	48,9800	1,8582	299,0	14,21
52	49,9000	1,8261	210,0	9,98

Tiež rozdiel kryštalickej formy zlúčenín vzorca 1b a vzorca 2b ďalej dokladá röntgenový difraktogram jediného kryštálu.

Röntgenový difraktogram jediného kryštálu

Analýza sa uskutočňuje na prizmatickom kryštále zo zlúčeniny vzorca 2a s rozmermi rovnajúcimi sa 0,41 x x 0,23 x 0,08 mm. Použije sa štvorkruhový difraktometer Philips PW 1100, ktorý je vybavený grafitovým monochromátorom. Na meranie parametrov mriežky sa použije reflexia ($2 < \theta < 25°$), založená na prevádzkovej metóde Philips LAT. Ďalšie dôležité experimentálne parametre sú tieto:

ϖ - 2 θ spôsob snímania, rýchlosť snímania 0,05 s^{-1}, šírka snímania 2,0°, rozsah 2 až 22°. Tri štandardné reflexie, každá 180 minút, stredná zmena intenzity 1.5 %, maximálna zmena intenzity 2.6 %. 4201 nezávislé hodnoty (-11, ≤ 11, $12 \leq k \leq 12$, $1 \leq 14$), max ($\sin\theta/\lambda = 0.53$ A-1), 2085 jediná reflexia, 1186 s $I > 3(I)$. Štruktúra sa rieši priamou metódou (MULTAN 80, XANADU). Obr. sú znázornené pomocou ORTEP II.

Analyzovaná zlúčenina (vzorca $C_{16}H_{20}N_4O_2.HCl.H_2O$, molekulová hmotnosť = 354,84) má monoklinickú $P2_1/c$ základnú jednotku, $a = 11{,}668.10^{-10}$ m, $b = 11{,}714.10^{-10}$ m, $c = 13{,}672.10^{-10}$ m, $\alpha = 90°$, $\beta = 114{,}83°$, $\gamma = 90°$. Molekula vody v kryštalickej štruktúre zlúčeniny vzorca 2a zaberá dobre definovaný priestor v kryštálovej mriežke, ktorý je viazaný vodíkovou väzbou na nesubstituovaný atóm dusíka benzimidazolonového kruhu. Okrem toho rovnaká molekula vody ja viazaná na dva chloridové ióny náležiace dvom iným molekulám liečiva.

Zlúčenina vzorca 2b je charakterizovaná týmito parametrami:

vzorec $C_{18}H_{24}N_4O_2.HCl.H_2O$, molekulová hmotnosť = = 382,9, kryštál podobný ihličke (z izopropanolu) s rozmermi 0,1 x 0,1 x 0,55 mm, monoklinický, priestorová skupina $P2_1/c$, $a = 13{,}869.10^{-10}$ m (2(, $b = 16{,}449.10^{-10}$ m (2), $c = 8{,}550.10^{-10}$ m (1), $\beta = 97{,}64°$, V = 1933,1 (5) A^3, Z = 4, vypočítaná špecifická hmotnosť = 1,316 g/cm^3.

Hodnoty v zátvorkách () predstavujú štandardnú odchýlku z posledného obr. Špecifická hmotnosť kryštálu sa

stanovuje zo zmesi rozpúšťadiel tvorenej chloridom uhličitým a benzénom a zodpovedá 1,313 g/cm^3.

Štúdie sorpcie a desorpcie vlhkosti.

Stanovenie sorpčných izoteriem sa uskutočňuje v hygrostate.

V primeraných intervaloch sa pri vzorke stanovuje hmotnosť pomocou jednoduchej váhy. Atmosféra v hygrostate, a preto okolo vzorky zlúčeniny vzorca 1a (vzorca 1b) a vzorca 2a (vzorca 2b) sa kondicinuje a udržuje nasýtenými roztokmi vhodnej soli:
nasýtený roztok chloridu lítneho, relatívna vlhkosť 11,3 %, teplota 25 °C, relatívna vlhkosť 11,2 %, teplota 37 °C.
nasýtený roztok dusičnanu horečnatého, relatívna vlhkosť 52,8 %, teplota 25 °C, relatívna vlhkosť 49,2 %, teplota 37 °C,
nasýtený roztok chloridu sodného, relatívna vlhkosť 75,3 %, teplota 25 °C, relatívna vlhkosť 74,8 %, teplota 37 °C,
nasýtený roztok dusičnanu draselného, relatívna vlhkosť 93,7 %, teplota 25 °C, relatívna vlhkosť 90,0 %, teplota 37 °C.

Na konci pokusu po ukončení hysterézie, to znamená cyklu adsorpcie a desorpcie vlhkosti, sa zlúčenina podrobí stanoveniu obsahu látky pomenovanej v nadpise a rozkladných produktov pomocou chromatografie v tenkej vrstve a vysoko účinnej kvapalinovej chromatografie, a jej fyzikálneho stavu pomocou diferenčnej skanovacej kalorimetrie a obsahu vody pomocou termickej gravimetrickej analýzy.

Zlúčenina vzorca 2a je stála za skladovacích podmienok pri rôznych teplotách a relatívnej vlhkosti, ako je uvedené v tabuľke III, v porovnaní so zlúčeninou vzorca 1a, ktorá naopak prejavuje viditeľný sklon k absorpcii vlhkosti.

Tabuľka III

	Zlúčenina vzorca 1a		Zlúčenina vzorca 2a	
Trvanie	Relatívna vlhkosť 75 %	94 %	Relatívna vlhkosť 75 %	94 %
Laboratórna teplota				
2 h	0,68	1,28	5,46	5,49
4 h	0,74	1,92	5,43	5,53
6 h	0,78	2,41	5,37	5,51
1 d	1,25	5,33	5,41	5,49
4 d	2,54	5,39	5,42	5,44
8 d	3,50	5,39	5,36	5,48
20 d	4,59	5,40	5,41	5,49
40 d	4,95	5,42	-	-
37 °C				
2 h	0,34	1,93	5,80	5,49
4 h	0,39	3,41	5,75	5,47
6 h	0,59	4,68	5,79	5,53
1 d	1,95	5,04	5,75	5,50
5 d	5,09	5,06	5,80	5,49
9 d	5,13	5,06	5,76	5,48
15 d	5,13	5,04	5,80	5,48

Dôsledkom je, že skladovanie zlúčeniny vzorca 2a sa môže uskutočňovať za normálnych podmienok a nie je potrebná žiadna zvláštna opatrnosť, aby sa vyhlo pôsobeniu vlhkosti.

Derivát zlúčeniny vzorca 2a pomenovaný v nadpise vyhovuje požiadavkám, pokiaľ sa skladuje za normálnych podmienok, na rozdiel od zlúčeniny vzorca 1a, ktorá pokiaľ sa udržuje za rovnakých podmienok, môže prejavovať rozdiely v obsahu vody. Hygroskopickosť môže tiež ovplyvniť liečivú látku bezprostredne po výrobe tabletiek. V skutočnosti počas spôsobu výroby sa liečivá látka vystaví normálnym podmienkam okolia, kde môže prijímať vlhkosť. Ako ja zdôraznené v tabuľke IV, zlúčenina vzorca 1a zväčšuje svoj obsah vody v porovnaní so zlúčeninou vzorca 2a, ktorá ukazuje na stály obsah vody počas fázy miesenia (a) a tabletkovania (b).

Tabuľka IV

Obsah vlhkosti *	Zlúčenina vzorca 1a	Zlúčenina vzorca 2a
Východisková látka	0,62 %	4,90 %
Medzi produkt (a)	0,66 %	4,90 %
Konečná látka (b)	1,02 %	4,90 %

* vyjadrené ako percento z hmotnosti zlúčeniny vzorca 1a

Obsah liečiva v jednotlivých tabletkách je preto predvídateľný a reprodukovateľný, pokiaľ sa použije zlúčenina vzorca 2a na miesto zlúčeniny vzorca 1a.

Ako je uvedené v tabuľke V, obsah vody v zlúčenine vzorca 2a nie je poškodený použitými podmienkami, ani za podmienok mimoriadne suchého prostredia (relatívna vlhkosť 11 %, teplota 37 °C). Fyzikálna stálosť je preto podstatnou výhodou zlúčeniny vzorca 2a, obsah pomenovanej zlúčeniny je stály v širokom rozsahu podmienok a jej skladovanie a manipulácia s ňou celkom bezproblémové, čím sa líši od zlúčeniny vzorca 1a.

Tabuľka V

Teplota 37 °C	Zlúčenina vzorca 2a relatívna vlhkosť 11,2 %
0	5,26[a]
2 h	5,32
4 h	5,31
6 h	5,31
21 h	5,29

a) obsah vody je vyjadrený ako % vzťahujúce sa na hmotnosť zlúčeniny vzorca 1a

Zlúčenina vzorca 2b je stála za podmienok skladovania pri rozdielnych teplotách a relatívnej vlhkosti, ktoré sú uvedené v tabuľke VI, v porovnaní so zlúčeninou vzorca 1b, ktorá naopak prejavuje viditeľný skon k absorpcii vlhkosti.

Tabuľka VI

	Zlúčeniny vzorca 1b		Zlúčeniny vzorca 2b	
Trvanie	Relatívna vlhkosť 49,2 %	74,8 %	Relatívna vlhkosť 49,2 %	74,8 %
37 °C				
0	1,13	1,13	5,00	5,00
2 h	2,18	4,99	5,03	5,03
4 h	2,58	4,93	5,04	5,05
6 h	3,01	4,97	5,00	5,07
1 d	4,07	4,90	5,00	5,07
4 d	4,81	4,92	5,04	5,07
10 d	4,82	4,85	4,95	4,97
30 d	4,81	4,81	5,02	5,00

Dôsledkom je, že skladovanie zlúčeniny vzorca 2b sa môže uskutočňovať za normálnych podmienok a nie je potrebná zvláštna opatrnosť, aby sa vyhlo pôsobeniu vlhkosti. Derivát zlúčeniny vzorca 2b pomenovaný v nadpise, pokiaľ sa skladuje za normálnych podmienok, vyhovuje požiadavkám, na rozdiel od zlúčeniny vzorca 1b udržiavanej za rov-

nakých podmienok, ktorá môže mať rozdiely v obsahu vody.

Ako je uvedené v tabuľke VII, obsah vody v zlúčenine vzorca 2b nie je ovplyvnený použitými podmienkami, ani za podmienok mimoriadneho suchého prostredia (relatívna vlhkosť 11 %, teplota 37 °C). Fyzikálna stálosť je preto podstatnou výhodou zlúčeniny vzorca 2b, obsah pomenovanej zlúčeniny je stály v širokom rozsahu podmienok a jej skladovanie a manipulácia s ňou celkom bezproblémové, v čom sa líši od zlúčeniny vzorca 1b.

Tabuľka VII

Teplota 37 °C	Zlúčenina vzorca 2b relatívna vlhkosť 11.2 %
0	5.0[a)]
1 h	5.00
2 h	4.85
4 h	4.80
6 h	4.70
6 d	4.70

a) obsah vody je vyjadrený ako % vzťahujúce sa na hmotnosť zlúčeniny vzorca 1b

Štúdia mletia a rovnomernosti obsahu

Proces mletia sa uskutočňuje na mlyne FRITSCH Pulverisette 14 Rotor Speed Mill vybavenom cirkulačným sitom z nehrdzavejúcej ocele s rôznobežníkovými otvormi s priemerom 0,080 mm. Vzorky sa vedú mlynom dvakrát pri rýchlosti otáčok motora 20 000 za minútu. Vzorka sa skúša na obsah zlúčeniny uvedenej v nadpise a rozkladné produkty chromatografiou v tenkej vrstve, vysoko účinnou kvapalinovou chromatografiou, fyzikálny stav sa stanovuje diferenčnou skanovacou kalorimetriou, obsah vody sa určuje termickou gravimetrickou analýzou, distribúcia veľkosti častíc a zisťuje ortuťovým porozimetrom. Rozomleté zlúčeniny sa spracovávajú do kapsúl a tabletiek s veľmi nízkou dávkou (0,5 mg) priamym miesením, s použitím spôsobu výroby priamym lisovaním.

Na konečných dávkových formách tuhej látky sa uskutočňuje test rovnomernosti obsahu tým, že sa stanoví obsah zlúčeniny v aspoň 10 jednotlivých kapsulách alebo tabletkách. Variačný koeficient má byť menší ako 15 % na dosiahnutie prijateľného prostriedku.

Zlúčenina vzorca 2a prejavuje neočakávane lepšiu stálosť pri mletí, v porovnaní so zlúčeninou vzorca 1a. Percento rozkladných produktov po rozomletí zlúčenín vzorca 1a a vzorca 2a pri rýchlosti rotora 20 000 otáčok za minútu je 0,65 a 0,0 % pri mletí sa veľkosť častíc znižuje, čo je iný významný parameter ukazujúci účinnosť mletia, a dosahuje sa rádovo rovnaký rozsah pre obe zlúčeniny, ako sa ukazuje pri ortuťovej porozimetrickej analýze.

Vyššia stálosť zlúčeniny vzorca 2a na mletie tvorí významnejšiu výhodu v porovnaní so zlúčeninou vzorca 1a, pretože sa môže dosiahnuť vyšší obsah liečiva v konečných prostriedkoch a vyhnúť prítomnosti významného obsahu rozkladných produktov.

Zlúčenina vzorca 2b prejavuje rovnakú stálosť v porovnaní so zlúčeninou vzorca 1b pri mletí s rovnakou účinnosťou. V skutočnosti pri znižovaní veľkosti častíc, ktoré je iným významným parametrom ukazujúcim účinnosť mletia, sa dosahuje rádovo rovnaký rozsah pre obe mletia, ako sa stanoví ortuťovou porozimetrickou analýzou.

Vyššia fyzikálna stálosť zlúčeniny vzorca 2b na mletie (zlúčenina vzorca 1b prechádza pri obsahu vlhkosti od 0,87 do 2,32 %, zatiaľ čo zlúčenina vzorca 2b zostáva nezmenená s obsahom vlhkosti 4,8 %) tvorí významnejšiu výhodu predstihujúcu zlúčeninu vzorca 1b, pretože vyšší obsah uvedenej účinnej látky sa môže dosiahnuť v konečných prostriedkoch a môže sa vyhnúť prítomnosti významného obsahu vlhkosti.

Zlúčeniny vzorca 2a a vzorca 2b prejavujú lepšiu stálosť v tabletkách a kapsulách v porovnaní so zlúčeninami vzorca 1a a vzorca 1b po predĺženom skladovaní za rozdielnych podmienok (ako je uvedené pre zlúčeninu vzorca 2a v tabuľkách VIII, IX, X). Stálosť liečiva v týchto konečných prostriedkoch sa môže stanoviť testami akcelerovanej stálosti alebo testami stálosti v dlhom reálnom čase. Pri testoch akcelerovanej stálosti sa uvedené farmaceutické prostriedky vystavia pôsobeniu vyšších teplôt pri rozdielnych stupňoch relatívnej vlhkosti počas časového obdobia. Také testy sú myslené ako ukazovateľ stálosti prostriedku za normálnych podmienok. Pri štúdii stálosti v dlhom reálnom čase sa konečné prostriedky vystavia normálnym skladovacím podmienkam pri laboratórnej teplote pri rozdielnych stupňoch relatívnej vlhkosti. Tak pri testoch akcelerovanej stálosti, ako i pri testoch stálosti v dlhom reálnom čase, zlúčeniny vzorca 2a a vzorca 2b prejavujú lepšiu stálosť ako zlúčeniny vzorca 1a a vzorca 1b.

Tabuľka VIII
Testy akcelerovanej stálosti

	Zlúčenina vzorca 1a % rozkladu	Zlúčenina vzorca 2a % rozkladu
1 mesiac, teplota 55 °C[*)]	2,0	0,5
3 mesiace, teplota 55 °C	3,2	1,6

*) podľa údajov, ktoré uvádza H. Leven Berger vo Pharm. Act. Helv. 50, 88 až 91, (1975) sú podmienky rovnocenné skladovaniu pri laboratórnej teplote počas 2 rokov.

Tabletky a kapsuly sú zabalené v blistri z PVC/PVDC opatrenom hliníkovou fóliou.

Tabuľka IX
Testy akcelerovanej stálosti

	Zlúčenina vzorca 1a % rozkladu	Zlúčenina vzorca 2a % rozkladu
1 mesiac, teplota 40 °C[*)] relatívna vlhkosť 75 %	0,8	0,5
6 mesiacov, teplota 40 °C relatívna vlhkosť 75 0	1,7	1,0

*) podľa údajov, ktoré sú uvedené v „Guidelines for Stability Studies for Human Drugs and Biologics“ (USA/FDA) /1987/ sú podmienky rovnocenné skladovaniu pri laboratórnej teplote počas 2 rokov.

Tabletky a kapsuly sú zabalené v blistri z PVAC/PVDC opatrenom hliníkovou fóliou.

Tabuľka X
Testy stálosti v dlhom reálnom čase

	Zlúčenina vzorca 1a % rozkladu	Zlúčenina vzorca 2a % rozkladu
3 mesiace, teplota 40 °C	0,6	0,4
6 mesiacov, teplota 30 °C relatívna vlhkosť 75 %	0,5	0,1
6 mesiacov, teplota 40 °C	1,1	0,6

Tabletky a kapsuly sú zabalené v blistri z PVAC/PVDC opatrenom hliníkovou fóliou.

Následné balenie zlúčenín vzorca 2a a vzorca 2b sa môže zvyčajne uskutočňovať použitím bežných materiálov bez potreby použiť filmy alebo zvláštne materiály kvôli

ochrane celistvosti hygroskopického alebo akokoľvek inak menej stáleho produktu.

Preto ďalší znak tohto vynálezu sa týka farmaceutických prostriedkov, ktoré obsahujú ako účinnú látku množstvo zlúčeniny vzorca 2a alebo vzorca 2b vymedzenej, spoločne s farmaceutickými nosičmi alebo pomocnými látkami. Zvlášť výhodné sú prostriedky na systémové podanie, predovšetkým na perorálne podávanie.

Farmaceutické prostriedky podľa tohto vynálezu sa získavajú známymi spôsobmi, napríklad zvyčajnými spôsobmi miesenia, granulovania, tabletkovania a poťahovania filmom. Tak je napríklad možné dostať farmaceutické prostriedky na perorálne podanie, keď sa zmieša zlúčenina vzorca 2a alebo vzorca 2b s aspoň jedným tuhým nosičom a získaná zmes sa prípadne granuluje a spracuje pridaním iných pomocných látok tak, že sa môžu získať tabletky alebo jadrá na poťahovanie filmom.

Vhodnými nosičmi sú jednotlivé riedidlá, ako je laktóza, mannitol, sorbitol a/alebo fosforečnan vápenatý, okrem toho vlhké spojivá, ako je obilný škrob, kukuričný škrob, metylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza, polyvinylpyrolidón a/alebo pokiaľ je nutné, látky napomáhajú rozpadu tabletiek, ako je kyselina alginová alebo alginát sodný, škroby, deriváty celulózy a polyvinylpyrolidón.

Ďalšími pomocnými látkami sú klzné látky a mazivá, ako je koloidný oxid kremičitý alebo kyselina kremičitá, mastenec, kyselina stearová, stearát horečnatý alebo vápenatý a/alebo polyetylénglykol alebo jeho deriváty.

Jadrá určené na poťahovanie filmom sa môžu poťahovať vhodnými povlakmi, v prípade keď je vyžadovaná odolnosť v žalúdku použitím koncentrovaných roztokov cukrov, ktoré prípadne obsahujú arabskú gumu, mastenec, polyvinylpyrolidón, polyetylénglykol a/alebo oxid titaničitý, roztokov lakov v hodiacich sa organických alebo vodných rozpúšťadlách na výrobu povlakov odolných v žalúdku, roztokov vhodných derivátov celulózy, ako je ftalát acetylcelulózy alebo kopolyméry kyseliny akrylovej a kyseliny metakrylovej. Dodatkové pomocné prostriedky, napríklad ochucovadlá a farbivá môžu byť tiež prítomné.

Farmaceutické prostriedky na perorálne podávanie môžu byť tiež predkladané ako tvrdé želatínové kapsuly. Tieto kapsuly môžu obsahovať zlúčeninu vzorca 2a alebo vzorca 2b zmiešanú s riedidlami, ako je laktóza, celulóza, fosforečnan vápenatý, a klznými látkami a mazivami, ako je mastenec alebo stearát horečnatý, látkami napomáhajú rozpadu, ako sú škroby, deriváty celulózy alebo polyméry. V mäkkých kapsulách je zlúčenina vzorca 2a (alebo vzorca 2b) zmiešaná s vhodnými kvapalnými pomocnými látkami, ako je arašidový olej, parafínový olej, polyetylénglykol alebo polypropylénglykol alebo roztoky hydrogenovaných derivátov škrobu.

Farmaceutické prostriedky na rektálne podávanie sú vo forme čapíkov obsahujúcich zlúčeninu vzorca 2a (alebo vzorca 2b) so zvyčajným čapíkovým základom, ako je kakaové maslo alebo iné glyceridy.

Prostriedky sa výhodne spracovávajú do dávkových jednotiek, pričom každá dávková jednotka je prispôsobená na podanie jedinej dávky účinnej látky. Každá dávková jednotka môže zvyčajne obsahovať od 0,1 do 20 mg účinnej látky, výhodne od 0,2 do 15 mg účinnej látky.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Ďalej uvedené príklady ilustrujú vynález bez toho, aby obmedzovali jeho rozsah.

Príklad 1

Monohydrát hydrochloridu endo-2,3-dihydro-N-(8-metyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu (zlúčenina vzorca 2a)

48 g (0.178 mol) endo-2,3-dihydro-N-(8-metyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu sa rozpustí v 400 ml 85 % vodného etanolu pri zahrievaní a miešaní. Prefiltrovaný číry roztokom sa potom prebubláva plynným chlorovodíkom, pokiaľ sa nedosiahne kyslá oblasť pH. Reakčná zmes sa nechá stáť počas 2 dní pri laboratórnej teplote, oddelené biele kryštály sa odfiltrujú, premyjú 50 ml 85 % vodného etanolu a vysušia pri zníženom tlaku pri teplote 40 °C počas 24 hodín. Získa sa tak 43,5 g zlúčeniny uvedenej v nadpise.
Analýza obsahu vody (podľa Karl Fischera):
nájdené: 5,04 %
vypočítané: 5,08 %
Analýzy $C_{16}H_{20}N_4O_2.HCl.H_2O$:
nájdené: 54,10 % C, 6,50 % H, 15,74 % N, 9,95 % Cl
vypočítané: 54,16 % C, 6,53 % H, 15,79 % N, 9,99 % Cl.

Príklad 2

Zlúčenina vzorca 2a

100 g (0.3 mol) hydrochloridu endo-2,3-dihydro-N-(8-metyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu sa rozpustí v roztoku 740 ml 95 % etanolu a 87 ml vody pri opatrnom zahrievaní. Po filtrácii sa číry roztok nechá stáť zlúčenín vzorca 1b a vzorca 2b pri laboratórnej teplote počas 2 dní. Oddelené kryštály sa odfiltrujú, premyjú 50 ml 85 % etanolu a vysušia pri zníženom tlaku pri teplote 40 °C počas 2 dní. Získa sa 65,5 g zlúčeniny uvedenej v nadpise.
Analýza obsahu vody (podľa Karl Fischera):
nájdené: 4,99 %
vypočítané: 5,08 %
Analýzy $C_{16}H_{20}N_4O_2.HCl.H_2O$:
nájdené: 54,21 % C, 6,48 % H, 15,83 % N, 9,95 % Cl
vypočítané: 54,16 % C, 6,53 % H, 15,79 % N, 9,99 % Cl.

Príklad 3

Zlúčenina vzorca 2a

5 g (0,0166 mol) endo-2,3-dihydro-N-(8-metyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu sa rozpustí v 40 ml bezvodého etanolu za opatrného zahrievania. Do prefiltrovaného horúceho roztoku sa potom pomaly pridá roztok 3 ml 37 % kyseliny chlorovodíkovej a 4 ml vody. Kryštály, ktoré sa oddelili z roztoku, sa nechajú počas 2 dní pri laboratórnej teplote, potom odfiltrujú, premyjú 5 ml 85 % vodného etanolu a sušia pri zníženom tlaku pri teplote 40 °C počas 24 hodín. Získa sa 3,6 g zlúčeniny uvedenej v nadpise.
Analýza obsahu vody (podľa Karl Fischera):
nájdené: 5,00 %
vypočítané: 5,08 %
Analýzy $C_{16}H_{20}N_4O_2.HCl.H_2O$:
nájdené: 54,20 % C, 6,50 % H, 15,70 % N, 10,02 % Cl
vypočítané: 54,16 % C, 6,53 % H, 15,79 % N, 9,99 % Cl.

Príklad 4

Monohydrát hydrochloridu endo-3-etyl-2,3-dihydro-N-(8-metyl-8-azabicyklo-[3,2,1]-okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu (zlúčenina vzorca 2b)

10 g (30.4 mol) endo-3-etyl-2,3-dihydro-N-(8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu ako zásady sa rozpustí v 80 ml 95 % vodného izopropanolu pri zahrievaní a miešaní. Filtrovaný roztokom sa prebubláva plynným chlorovodíkom, pokiaľ sa nezíska kyslá hodnota pH. Státím sa pri kryštalizácii z roztoku oddelí požadovaná zlúčenina ako monohydrát hydrochloridu. Kryštály sa odfiltrujú, premyjú vlhkým izopropanolom a vysušia pri zníženom tlaku pri teplote 40 °C počas 24 hodín. Získa sa 10,5 g zlúčeniny, ktorá má teplotu topenia 244 až 245 °C.
Analýza obsahu vody (podľa Karl Fischera):
nájdené: 4,68 %
Analýzy $C_{18}H_{24}N_4O_2.HCl.H_2O$:
nájdené: 56,10 % C, 7,04 % H, 14,51 % N,
vypočítané: 56,46 % C, 7,11 % H, 14,63 % N.

Príklad 5

Zlúčenina vzorca 2b

Hydrochlorid endo-3-etyl-2,3-dihydro-N-(8-metyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu sa rozpustí pri zahrievaní v roztoku 15 ml izopropanolu a 0,5 ml vody. Horúci roztok sa prefiltruje a nechá samovoľne ochladiť. Požadovaná zlúčenina sa oddelí, filtruje, premyje vlhkým izopropanolom a vysuší pri zníženom tlaku počas 24 hodín. Získa sa 2,85 g zlúčeniny, ktorá má teplotu topenia 241 až 243 °C.
Analýza obsahu vody (podľa Karl Fischera):
nájdené: 4,75 %
Analýzy $C_{18}H_{24}N_4O_2.HCl.H_2O$:
nájdené: 56,20 % C, 7,13 % H, 14,56 % N,
vypočítané: 56,46 % C, 7,11 % H, 14,63 % N.

Príklad 6

Zlúčenina vzorca 2b

240 g (0.73 mol) endo-3-etyl-2,3-dihydro-N-(8-metyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu sa rozpustí pri miešaní a zahrievaní v 2360 ml izopropanolu. Roztok sa prefiltruje a potom sa pridá 125 ml 37 % kyseliny chlorovodíkovej. Státím sa samovoľne oddelí požadovaná zlúčenina, ktorá sa odfiltruje, premyje 95 % vodným izopropanolom a suší pri zníženom tlaku pri teplote 40 °C počas 24 hodín. Získa sa 260 g zlúčeniny, ktorá má teplotu topenia 243 až 245 °C.
Analýza obsahu vody (podľa Karl Fischera):
nájdené: 4,7 %
Analýzy $C_{18}H_{24}N_4O_2.HCl.H_2O$:
nájdené: 55,97 % C, 7,00 % H, 14,54 % N,
vypočítané: 56,46 % C, 7,11 % H, 14,63 % N.

Príklad 7

Tabletky

zlúčenina vzorca 2a (alebo vzorca 2b)	0,5 mg
laktóza	140,8 mg
obilný škrob	36,0 mg
koloidný oxid kremičitý	1,8 mg
stearát horečnatý	0,9 mg

Spôsob výroby: zlúčenina vzorca 2a (alebo vzorca 2b), laktóza a obilný škrob sa zmiešajú a homogénne zvlhčia vodou. Vlhká hmota sa pretlačí sitom a vysuší na lieskovej sušiarni. Potom sa zmes opäť pretlačí sitom a pridá sa koloidný oxid kremičitý a stearát horečnatý. Získaná znes sa potom lisuje do tabletiek, z ktorých každá má hmotnosť 180 mg. Každá tabletka pritom obsahuje 0,5 mg zlúčeniny vzorca 2a (alebo vzorca 2b).

Príklad 8

Kapsuly

zlúčenina vzorca 2a	0,5 mg
laktóza	227,1 mg
obilný škrob	58,0 mg
koloidný oxid kremičitý	2,9 mg
stearát horečnatý	1,5 mg

Spôsob výroby: zlúčenina vzorca 2a sa zmieša s pomocnými látkami a zmes sa pretlačí sitom a homogénne mieša vo vhodnom zariadení. Výsledná zmes sa plní do tvrdých želatínových kapsúl (290 mg na kapsulu). Každá kapsula obsahuje 0,5 mg zlúčeniny vzorca 2a.

Príklad 9

Kapsuly

zlúčenina vzorca 2b	5,0 mg
laktóza	210,5 mg
obilný škrob	60,0 mg
koloidný oxid kremičitý	3,0 mg
stearát horečnatý	1,5 mg

Spôsob výroby: zlúčenina vzorca 2b sa zmieša s pomocnými látkami a zmes sa pretlačí sitom a homogénne mieša vo vhodnom zariadení. Výsledná zmes sa plní do tvrdých želatínových kapsúl (280 mg na kapsulu). Každá kapsula obsahuje 0.5 mg zlúčeniny vzorca 2b.

Príklad 10

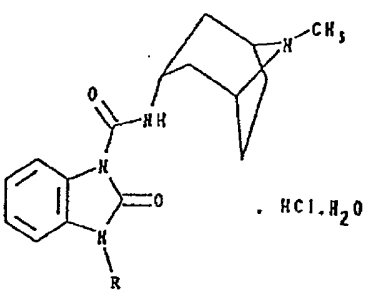
Čapíky

zlúčenina vzorca 2a (alebo vzorca 2b)	15 mg
polosyntetické glyceridy mastných kyselín	1185 mg

Spôsob výroby: polosyntetické glyceridy mastných kyselín sa roztavia, pridá sa zlúčenina vzorca 2a (alebo vzorca 2b) a všetko sa mieša až do dosiahnutia homogenity. Po ochladení na vhodnú teplotu sa hmota vyleje do dopredu upravených foriem pre čapíky, z ktorých každý má hmotnosť 1200 mg. Každý čapík tak obsahuje 15 mg zlúčeniny vzorca 2a (alebo vzorca 2b).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kryštalické monohydráty hydrochloridu endo-2,3-dihydro-N-(8-metyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu a hydrochloridu endo-3-etyl-2,3-dihydro-N-(8-metyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu všeobecného vzorca



pričom v zlúčenine vzorca 2a R znamená H a v zlúčenine vzorca 2b R znamená C_2H_5, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že kryštály zlúčeniny 2a majú jednoklonnú-$P2_1/C$ bunku, v ktorej a = 11,668 A, b = 11,714 A, c = 13,672 A, $\alpha = 90°$, $\beta = 114,83°$, $\gamma = 90°$ a kryštály zlúčeniny 2b majú jednoklonnú-P21/C bunku, kde a = 13,869, b = 16,449, c = 8,550 A, $\beta = 97,64°$, V = 1933,1 A^3, Z = 4.

2. Spôsob výroby zlúčeniny vzorca 2a a vzorca 2b podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa endo-2,3-dihydro-N-(8-metyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-3--yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid alebo endo-3--etyl-2,3-dihydro-N-(8-metyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-3--yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid rozpustí v horúcom vodnom rozpúšťadle a po pridaní plynného chlorovodíka sa roztok filtruje a ochladí na laboratórnu teplotu, čím sa získajú kryštály zlúčeniny vzorca 2a alebo vzorca 2b, ktoré sa vysušia pri teplote medzi laboratórnou teplotou a 60 °C vo vákuu.

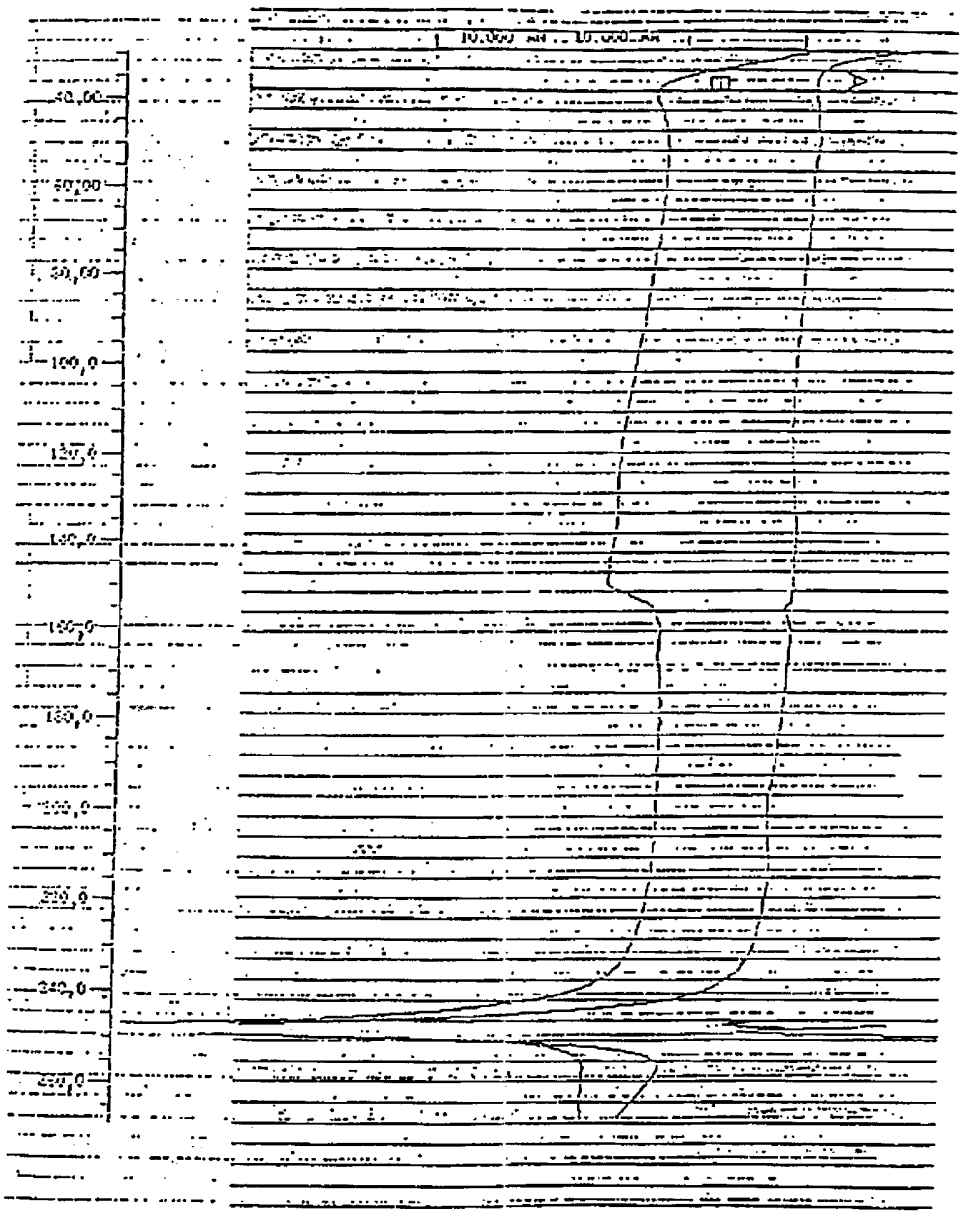
3. Spôsob podľa nároku 2 na výrobu zlúčeniny vzorca 2a, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že vodným rozpúšťadlom je 85 % vodný etanol.

4. Spôsob podľa nároku 2 na výrobu zlúčeniny vzorca 2b, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že vodným rozpúšťadlom je 95 % vodný izopropanol.

5. Farmaceutické prostriedky, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že obsahujú ako účinnú látku terapeuticky účinné množstvo kryštalického monohydrátu hydrochloridu endo-2,3-dihydro-N-(8-metyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-3--yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu alebo hydrochloridu endo-3-etyl-2,3-dihydro-N-(8-metyl-8-azabicyklo--[3,2,1]okt-3-yl)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidu podľa nároku 1, spolu s farmaceutickými nosičmi alebo pomocnými látkami.

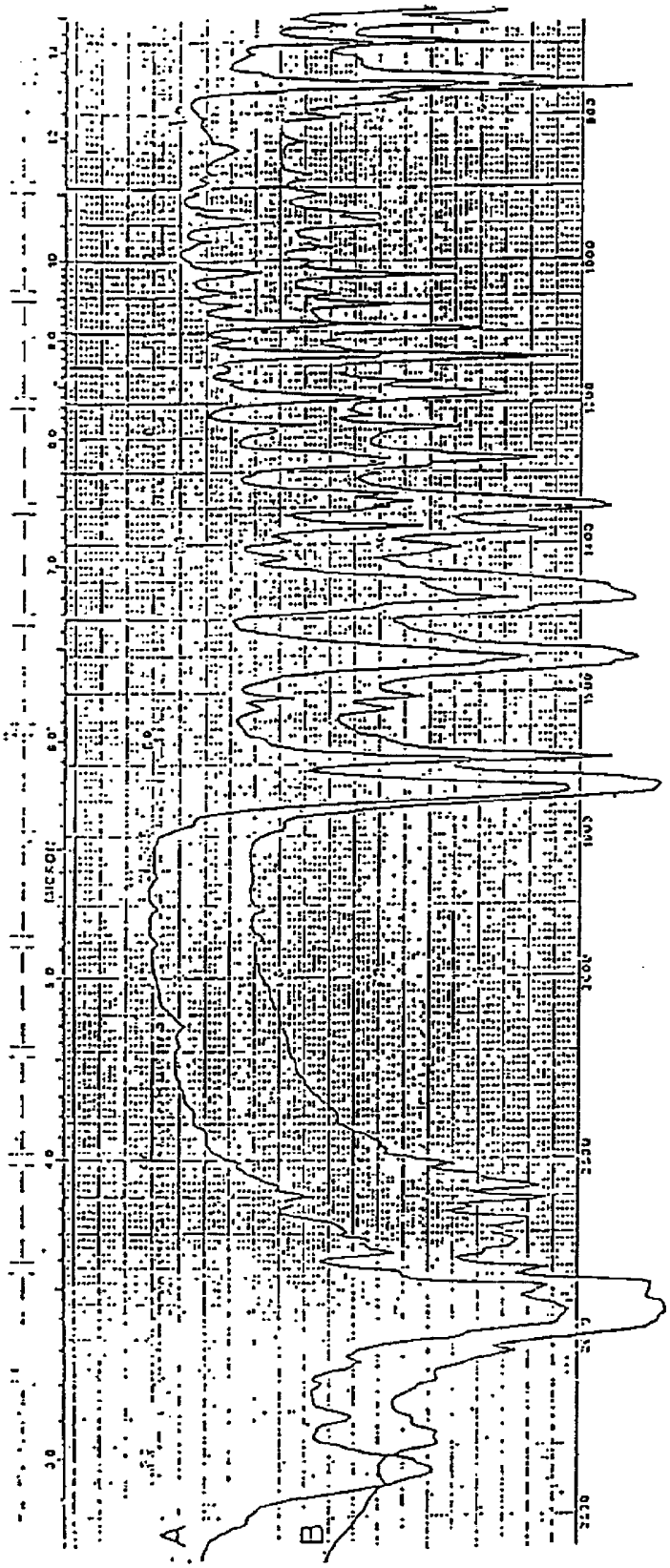
6. Farmaceutické prostriedky podľa nároku 5 na použitie ako 5-HT antagonistov.

4 výkresy



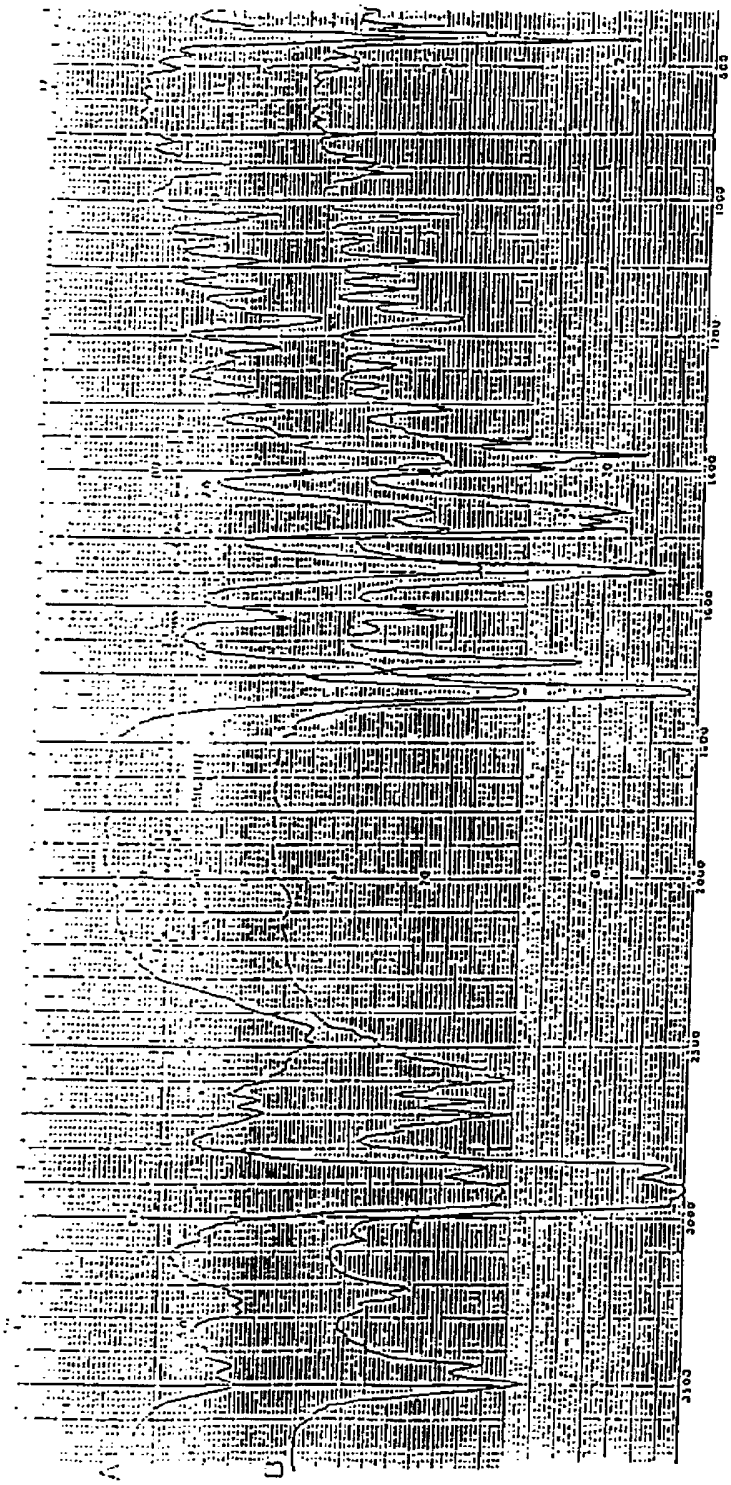
A = zlúčenina vzorca 1b
B = zlúčenina vzorca 2b

Obr. 1

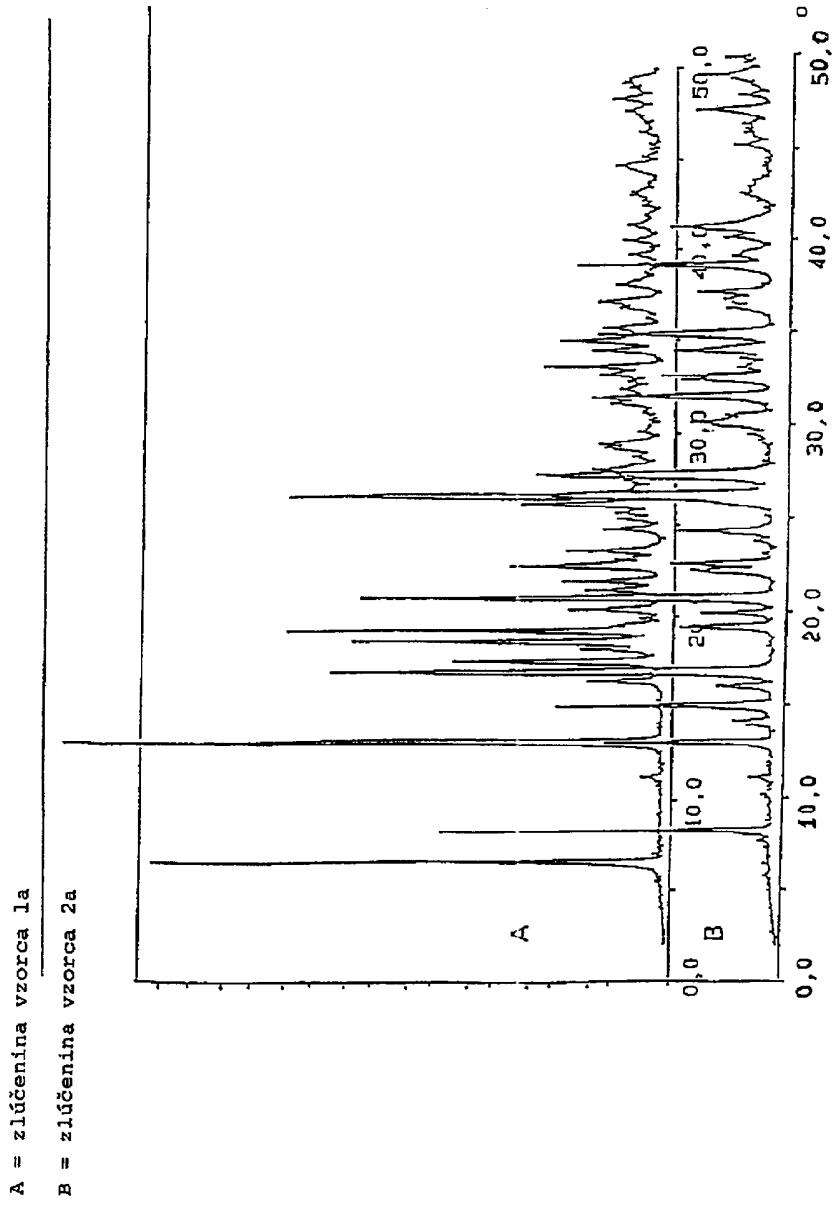


A = zlúčenina vzorca 2a
B = zlúčenina vzorca 1a

Obr. 2



Obr. 3



Obr. 4

Koniec dokumentu