

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

296 947

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 209/88 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2000-221**
(22) Přihlášeno: **18.07.1998**
(30) Právo přednosti: **22.07.1997 EP 1997/97112491**
(40) Zveřejněno: **17.05.2000**
(Věstník č. 5/2000)
(47) Uděleno: **19.06.2006**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **16.08.2006**
(Věstník č. 8/2006)
(86) PCT číslo: **PCT/EP1998/004475**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1999/005105**

(56) Relevantní dokumenty:
EP 0127099; DE 2815926.

(73) Majitel patentu:
ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, Mannheim, DE

(72) Původce:
Reinholz Erhard, Heddesheim, DE
Beyer Peter, Neustadt, DE

(74) Zástupce:
Dr. Karel Čermák, Národní třída 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:
Modifikace (+-)1-(4-karbazolyloxy)-3-[2-(2-methoxyfenoxy)ethylamino]-2-propanolu, způsob její přípravy a izolace, farmaceutický prostředek s jejím obsahem a jeho použití

(57) Anotace:
Modifikace ($\pm$)1-(4-karbazolyloxy)-3-[2-(2-methoxyfenoxy)ethylamino]-2-propanolu s následujícím rentgenovým difraktogramem získaným s $\text{Cu}_{K\alpha}$ zářením při $2\theta = 9,5, 10,8, 12,0, 14,5, 19,6, 21,5, 22,3$, a infračerveným spektrem majícím ostré píky při 3451 cm^{-1} ; přičemž teplota tání je asi 123 až 126°C . Způsob přípravy a izolace této modifikace přesmykem surového karvedilolu v methanolu nebo izopropanolu, po němž se z přesmykové reakční směsi odebírá modifikace karvedilolu s vyšší teplotou tání. Farmaceutický prostředek obsahující tuto modifikaci a jeho použití pro výrobu léčiva pro prevenci nebo léčení srdečních chorob.

CZ 296947 B6

Modifikace ($\pm$)1-(4-karbazolyloxy)-3-[2-(2-methoxyfenoxy)ethylamino]-2-propanolu, způsob její přípravy a izolace, farmaceutický prostředek s jejím obsahem a jeho použití

5 Oblast techniky

Předložený vynález se týká nové termodynamicky stabilní modifikace ($\pm$)1- (4-karbazolyloxy)-3-[2-(2-methoxyfenoxy)ethylamino]-2-propanolu (karvedilol), jeho farmakologicky přijatelných solí nebo opticky aktivních forem, způsobu přípravy a izolace, farmaceutických prostředků, které obsahují tyto látky a jejich použití pro výrobu léčiv.

Dosavadní stav techniky

15 Karvedilol, s teplotou tání 114 – 115 °C, je sloučenina s vynikajícími farmakologickými vlastnostmi (Merck Index 11, Ed. č. 1882), známá jako účinná při léčení srdečních chorob. Příprava a její použití v medicíně jsou popsány v EP-B-0 004 920.

20 Karvedilol má chirální centrum a, jako takový, může existovat buď jako individuální stereoizomer nebo v racemické formě. Oba, racemáty a stereoizomery, mohou být získány postupy velmi dobře známými ze stavu techniky (EP-B-0127099).

25 Nyní bylo zjištěno, že karvedilol může být izolován ve dvou různých modifikacích, v závislosti na metodě přípravy, které jsou odlišitelné infračerveným Ramanovým a rentgenovým difrakčním spektrem, a svými teplotami tání. Obě polymorfní formy jsou monotropní a jsou tudíž označovány jako Forma I a Forma II. Je žádoucí připravit terapeutické činidlo sestávající z jediné a definované kompozice, která má vysokou stabilitu při skladování.

30 Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je modifikace ($\pm$)1-(4-karbazolyloxy)-3-[2-(2-methoxyfenoxy)ethylamino]-2-propanolu s následujícím rentgenovým difraktogramem získaným s $\text{Cu}_{K\alpha}$ zářením při 20 = 9,5, 10,8, 12,0, 14,5, 19,6, 21,5, 22,3, a infračerveným spektrem majícím ostré píky při 3451 cm^{-1} ; přičemž teplota tání je asi 123 až 126 °C.

Předmětem vynálezu jsou dále také farmakologicky přijatelné soli nebo opticky aktivní formy sloučeniny podle nároku 1.

40 Dále je předmětem vynálezu také způsob přípravy a izolace výše uvedené modifikace, jehož podstata spočívá v tom, že se surový karvedilol přesmykuje v methanolu nebo izopropanolu.

Podle vynálezu se přesmyk s výhodou provádí při teplotě mezi 25 a 35 °C po dobu od 3 do 22 hodin v methanolu.

45 Izolace se podle vynálezu s výhodou provádí tak, že se z přesmykové reakční směsi odebírá při 0 °C modifikace karvedilolu s vyšší teplotou tání.

50 Předmětem vynálezu je dále také farmaceutický prostředek jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje modifikaci ($\pm$)1-(4-karbazolyloxy)-3-[2-(2-methoxyfenoxy)ethylamino]-2-propanolu popsanou výše spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo adjuvanty.

Konečně je předmětem vynálezu také použití farmaceutického prostředku definovaného výše pro výrobu léčiva pro prevenci nebo léčení srdečních chorob.

- 5 Kde je učiněn v této přihlášce odkaz na Formu I nebo na Formu II v podstatě prosté jiných fyzikálních forem, přednostně to znamená, že je v této modifikaci přítomno alespoň 90 % hmotnostních Formy I nebo Formy II.

Forma II je modifikací karvedilolu připraveného a purifikovaného podle EP-B-0 004 920.

- 10 Nyní bylo překvapivě zjištěno, že se získá nová termodynamicky stabilní modifikace karvedilolu (Forma I) s vyšší teplotou tání, pokud se postup výroby nepatrně upraví.

Teploty tání obou forem I resp. Formy II závisí na jejich úrovni čistoty, přičemž bylo stanoveno, že Forma I má teplotu tání asi 123–126 °C, Forma II asi 114–115 °C.

- 15 Dále bylo zjištěno, že Forma I je termodynamicky stabilní forma, což je výhodné. Této termodynamicky stabilní formě je tudíž dáována přednost v přípravě farmaceutických prostředků.

- 20 Farmaceuticky přijatelné soli jsou považovány za zahrnuté do sloučenin a způsobů podle předloženého vynálezu. Termín "farmaceuticky přijatelné soli" označuje soli v podstatě čisté Formy I, které jsou v podstatě netoxické pro živý organismus. Při konverzi karvedilolu na své farmaceuticky přijatelné soli reaguje, přednostně v organickém rozpouštědle, s ekvivalentním množstvím anorganické nebo organické kyseliny, například s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou kyselinou, fosforečnou kyselinou, sírovou kyselinou, octovou kyselinou, citronovou kyselinou, maleinovou kyselinou nebo kyselinou benzoovou. Je třeba uvést, že konkrétní anion tvořící část
- 25 kterékoliv soli podle vynálezu není rozhodující, pokud sůl, celá jako taková, je farmaceuticky přijatelná, a pokud aniontová část nevnáší nežádoucí vlastnosti.

- 30 Pro rozštěpení racematů mohou být použity například kyselina vinná, kyselina jablečná, kyselina kafrová a kyselina sulfokafrová.

- Z dalšího hlediska poskytuje vynález farmaceutickou kompozici/prostředek, která obsahuje Formu I v podstatě prostou jiných fyzikálních forem, a farmaceuticky přijatelný nosič nebo adjuvans.

- 35 Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být podávány jakoukoliv vhodnou cestou, přednostně ve formě farmaceutického prostředku uzpůsobeného pro takovou cestu a dávku, které jsou účinné pro uvažované léčení. Terapeuticky účinné dávky sloučenin podle předloženého vynálezu požadované pro omezení nebo zabránění progresu léčeného stavu odborník stavu techniky snadno stanoví.
- 40

- Dále poskytuje vynález třídu nových farmaceutických prostředků, obsahujících Formu I karvedilolu podle předloženého vynálezu ve spojení s jedním nebo více netoxickými farmaceuticky přijatelnými nosiči a/nebo adjuvans (zde společně označovanými jako „nosičové materiály“) a,
- 45 pokud je to potřebné, dalšími účinnými složkami. Sloučeniny a prostředky mohou být, například, podávány orálně, intravaskulárně, intraperitoneálně, subkutánně, intramuskulárně nebo topicky.

- Pro všechna podání mohou být farmaceutické prostředky ve formě například tablety, kapsle, krému, masti, gelu, lotionu, suspenze nebo kapaliny. Farmaceutický prostředek je přednostně vyroben ve formě dávkové jednotky obsahující konkrétní množství účinné složky. Příklady těchto dávkových jednotek jsou tablety nebo kapsle. Vhodné denní dávky pro savce se mění v širokém rozmezí v závislosti na stavu pacienta a dalších faktorech. Nicméně vhodná dávka je od asi 0,01 do 100 mg/kg tělesné hmotnosti, zejména od asi 0,05 do 3 mg/kg tělesné hmotnosti, respektive 0,01–10 mg/cm² kůže. Účinná látka může být rovněž podávána injekčně.
- 50

Režim dávkování pro léčení chorobného stavu sloučeninami a/nebo prostředky podle vynálezu je zvolen podle řady faktorů, včetně typu, věku, hmotnosti, pohlaví a léčeného stavu pacienta a v souladu se závažností nemoci, a tudíž se může široce měnit.

5

Pro léčebné účely jsou sloučeniny podle vynálezu obvykle spojeny s jednou nebo více pomocnými látkami - adjuvans, vhodnými pro uvedenou cestu podání. Pokud se podává per os, může být sloučenina smísená s laktózou, sacharózou, škrobovým práškem, estery celulózy a alkanových kyselin, alkylestery celulózy, talkem, kyselinou stearovou, steátem hořečnatým, oxidem hořečnatým, sodnými a vápenatými solemi kyseliny fosforečné a kyseliny sírové, želatinou, arabskou gumou, alginátem sodným, polyvinylpyrrolidonem a/nebo polyvinylalkoholem, a takto se potom tabletuje nebo zpracovává do kapslí pro běžné podávání. Obdobně může být sloučenina rozpuštěná ve vodě, polyethylenglykolu, propylenglykolu, ethanolu, kukuřičném oleji, bavlníkovém oleji, arašídovém oleji, sezamovém oleji, benzylalkoholu, chloridu sodném a/nebo různých pufrech. Vhodnými aditivami pro použití v mastích, krémech nebo gelech jsou například parafin, vazelína, přírodní vosky, celulóza, škrob nebo polyethylenglykol. Další adjuvans a typy podávání jsou ve farmaceutických výrobcích velmi dobře známé.

20 Příslušné dávky pro daný stav závisí samozřejmě na povaze a závažnosti léčeného stavu, na cestě podávání a druhu savce, včetně jeho velikosti a jakékoliv individuální idiosynkrasie.

Příkladně zahrnují nosiče, ředidla a adjuvans vodu, laktózu, želatinový škrob, steárat hořečnatý, talk, rostlinné oleje, gumy, polyalkylenglykoly, vazelinu atd. Farmaceutické prostředky mohou být vyrobeny v pevné formě, jako jsou granule, prášky nebo čípky, nebo v kapalné formě, jako jsou roztoky, suspenze nebo emulze. Farmaceutické prostředky mohou být podány s běžnými farmaceutickými adjuvans, jako jsou konzervační látky, stabilizátory, zvlhčovačla, emulgátory, pufry a pod.

30 Jak bylo uvedeno, závisí podávaná dávka a režim léčení například na onemocnění, na jeho závažnosti, na léčeném pacientovi a jeho reakci na léčení, a může se široce měnit.

Charakterizace Formy I a Formy II karvedilolu

Termomikroskopie

35

Tepelná analýza byla prováděna s Koflerovým topným stupněm (Reichert, Vídeň) připevněným na Olympus mikroskop BH-2 vybavený videem, nebo Koflerovým topným stupňovým mikroskopem Thermovat^R (Reichert, Vídeň), oba mikroskopy jsou s polarizačním nastavením a digitálním teploměrem.

40

Forma II sestává z heterogenně vyhlížejících, klencových až hexagonálně tvarovaných lamelárních krystalů do velikosti 120 mikrometrů, které tají kolem 114–115 °C, přičemž Forma I sestává ze zrn dlouhých 40 mikrometrů, resp. hranolů, které tají kolem 123–126 °C.

45 Diferenční skanovací kalorimetrie (DSC)

DSC se prováděla přístrojem DSC-7 (Perkin-Elmer, Norwalk, Ct., USA) vybaveným chladicím systémem CCA-7, perfovanými vzorkovými Al kapslemi (25 mikrometrů), každý vážený objekt 1,5 mg (ultra-mikro stupnice vážení UM 3, Mettler, CH-Greifensee, Švýcarsko). Dusík 4,0 jako promývací plyn (20 ml min⁻¹). Počítačem zaznamenáván DSC signál. Kalibrace indikace teploty pro křivky CCA s teplotou tání pro vodu(ný) a bezvodý kofein (teplota tání 236,2 °C), každá s utěsněnými kapslemi vzorků. Kalibrace druhé souřadnice (DSC signál) s teplotou tání india 99,999% (Perkin-Elmer, Norwalk, Ct., USA).

50

Měřené teploty tání odpovídají teplotám stanoveným termomikroskopicky. Měřením skupenského tepla tání bylo odhadnuto (Forma I: ΔH_f 48,2 kJ/mol; Forma II ΔH_f 51,0 kJ/mol), že krystalizát Formy I je kontaminován průměrně 2 až 3 % Formy II, což je také patrné termoskopicky.

5 FT-IR, FT Ramanova spektroskopie a rentgenová difraktometrie

FT-IR spektroskopie se prováděla spektrometrem Bruker IFS 25 FT-IR. Pro poskytnutí kompaktní KBr byl 1 mg vzorku převeden na prášek s 270 mg KBr. Byla zaznamenávána spektra v transmisním modu v rozmezí od 4000 do 600 cm^{-1} . Rozlišení: 2 cm^{-1} (50 interferogramů).

10

FT Ramanova spektroskopie se prováděla FT Ramanovým spektrometrem Bruker RFS 100, vybaveným s diodou Nd: YAG laserem (1064 nm) a vysoce citlivým detektorem chlazeným kapalným dusíkem. Práškové vzorky byly slisovány do malých hliníkových nástavců, spektra byla zaznamenávána při původním napětí 200 mV, rozlišení : 4 cm^{-1} (50 interferogramů).

15

Rentgenová prášková difraktometrie se prováděla Simensrentgenovým difraktometrem D-5000. Difrak./AT s Θ/Θ goniometr., $\text{Cu}_{K\alpha}$ -paprsky, niklový filtr pro monochromatizaci, rotace vzorku během měření, scintilační počítač, rozmezí úhlů 2° až 40° (2 Θ), kroky po 0,01° (2 Θ), doba měření 2 sekundy.

20

IR spektra obou modifikací vykazovala velké rozdíly v rozmezí valenční vibrace (Forma I 3451 cm^{-1} , Forma II 3345 cm^{-1})(Obr. 1, 2), které jsou způsobeny různými vodíkovými můstky. To odpovídá pouze trochu rozlišení v Ramanovu spektru. Největší difference v Ramanovu spektru je při přibližně 2942 a přibližně 755 cm^{-1} (Obr. 3, 4). Rentgenový práškový difrakční obrazec Formy I má charakteristické píky vyskytující se při 2 Θ = 9,5, 10,8, 12,0, 14,6, 19,6, 21,5 a 22,3 (Obr. 5), zatímco charakteristické píky Formy II se vyskytují při 2 Θ = 5,9, 14,9, 17,6, 18,5 a 24,4 (Obr. 6).

25

30 Příklady provedení vynálezu

Způsob přípravy Formy I karvedilolu

35 Příklad 1

Surový karvedilol je připraven postupem popsáním v EP-B-0 004 920, v methanolu. Surový karvedilol (vztaženo na 300 g suchého karvedilolu), 15 g CXA-uhlí a 2800 ml methanolu je zahříváno po 15 minut pod refluxem v trojhrdlé baňce. Horký roztok je filtrován a promyt 300 ml horkého methanolu a opět zahřát pod refluxem. Postupně je roztok během půl hodiny ochlazen na 30 °C, míchán 3 až 22 hodin a pomalu ochlazen na 0 °C v 3 1/2 hod. Po míchání roztoku po další dvě hodiny při 0 °C je produkt izolován, promyt třikrát 40 ml methanolu a sušen pod vakuem při 60 °C po 24 hodiny. Je získáno 203-255 g čisté Formy I a charakterizováno, jak je uvedeno výše.

40

45 Formu II lze získat další rekrytalizací v propanolu.

Příklad 2

50 Směs 1:1 Formy I a Formy II byla suspendována v izopropanolu a míchána magnetickým míchadlem po 18 h v těsně uzavřeném skleněném válci. Během této doby byla teplota opakovaně zvyšována a snižována mezi 10 a 25 °C. Potom byl vzorek filtrován na filtrační fritě (G3), sušen

a evakuován. IR spektrum tohoto vzorku odpovídá Formě 1. DSC křivka nevykazuje pik mezi 114–115 °C, je to tedy čistá Forma I.

5 Je zřejmé, že popis a příklady jsou ilustrativní a neomezují předložený vynález, a že odborník v dané oblasti techniky může navrhnout další provedení v duchu a rozsahu vynálezu.

10

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Modifikace $(\pm)1-(4\text{-karbazolyloxy})-3-[2-(2\text{-methoxyfenoxy})\text{ethylamino}]-2\text{-propanolu}$ s následujícím rentgenovým difraktogramem získaným s $\text{Cu}_{\text{K}\alpha}$ zářením při $2\Theta = 9,5, 10,8, 12,0,$
15 14,5, 19,6, 21,5, 22,3, a infračerveným spektrem majícím ostré píky při 3451 cm^{-1} , přičemž teplota tání je asi 123 až 126 °C.

2. Farmakologicky přijatelné soli nebo opticky aktivní formy sloučeniny podle nároku 1.

20 3. Způsob přípravy a izolace sloučeniny podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se surový karvedilol přesmykuje v methanolu nebo izopropanolu.

4. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že se přesmyk provádí při teplotě mezi 25 a 35 °C po dobu od 3 do 22 hodin v methanolu.

25

5. Způsob podle nároku 3 nebo 4, **vyznačující se tím**, že se z přesmykové reakční směsi odebírá při 0 °C modifikace karvedilolu s vyšší teplotou tání.

30 6. Farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že jako účinnou složku obsahuje modifikaci $(\pm)1-(4\text{-karbazolyloxy})-3-[2-(2\text{-methoxyfenoxy})\text{ethylamino}]-2\text{-propanolu}$ podle nároku 1 spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo adjuvanty.

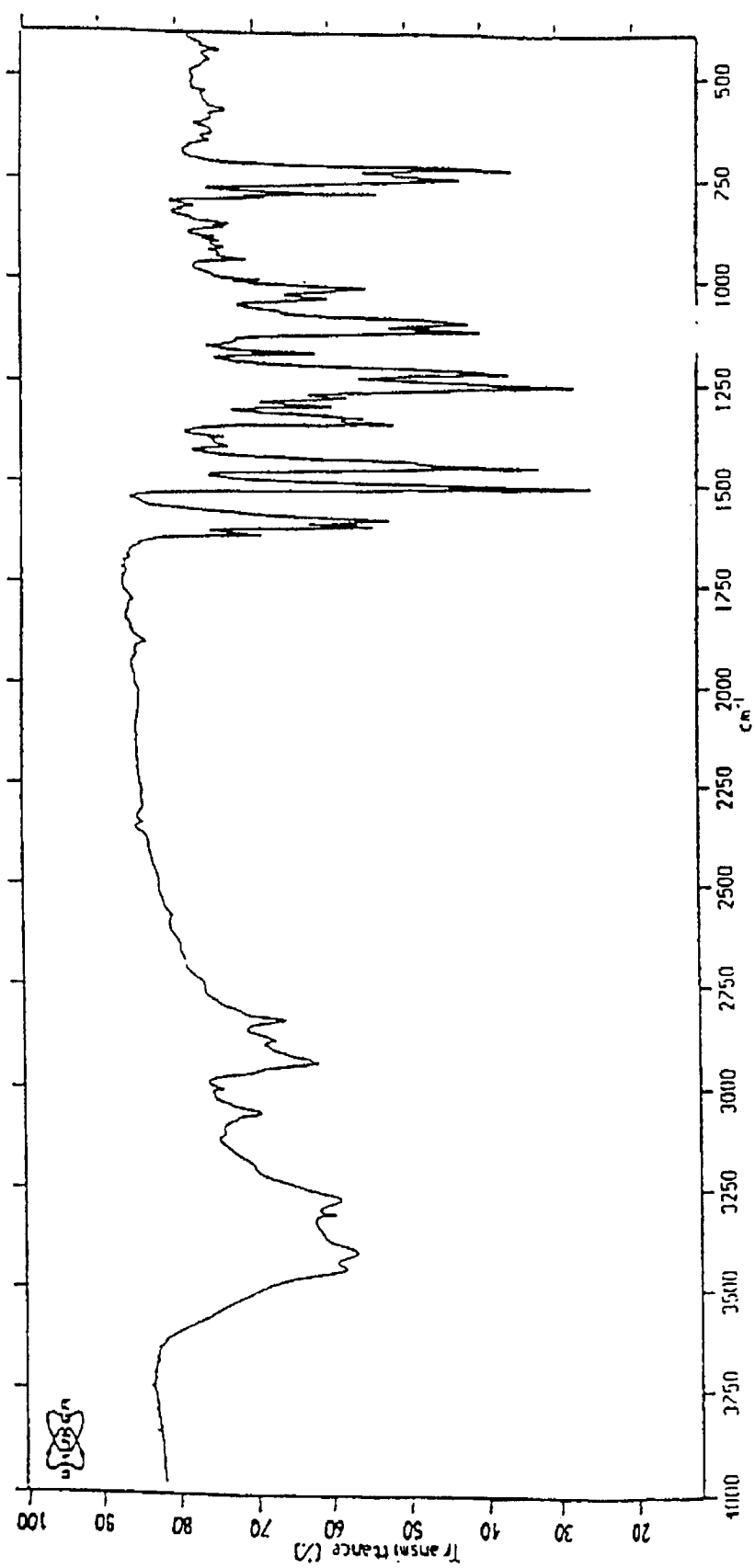
7. Použití farmaceutického prostředku podle nároku 6 pro výrobu léčiva pro prevenci nebo
35 léčení srdečních chorob.

40

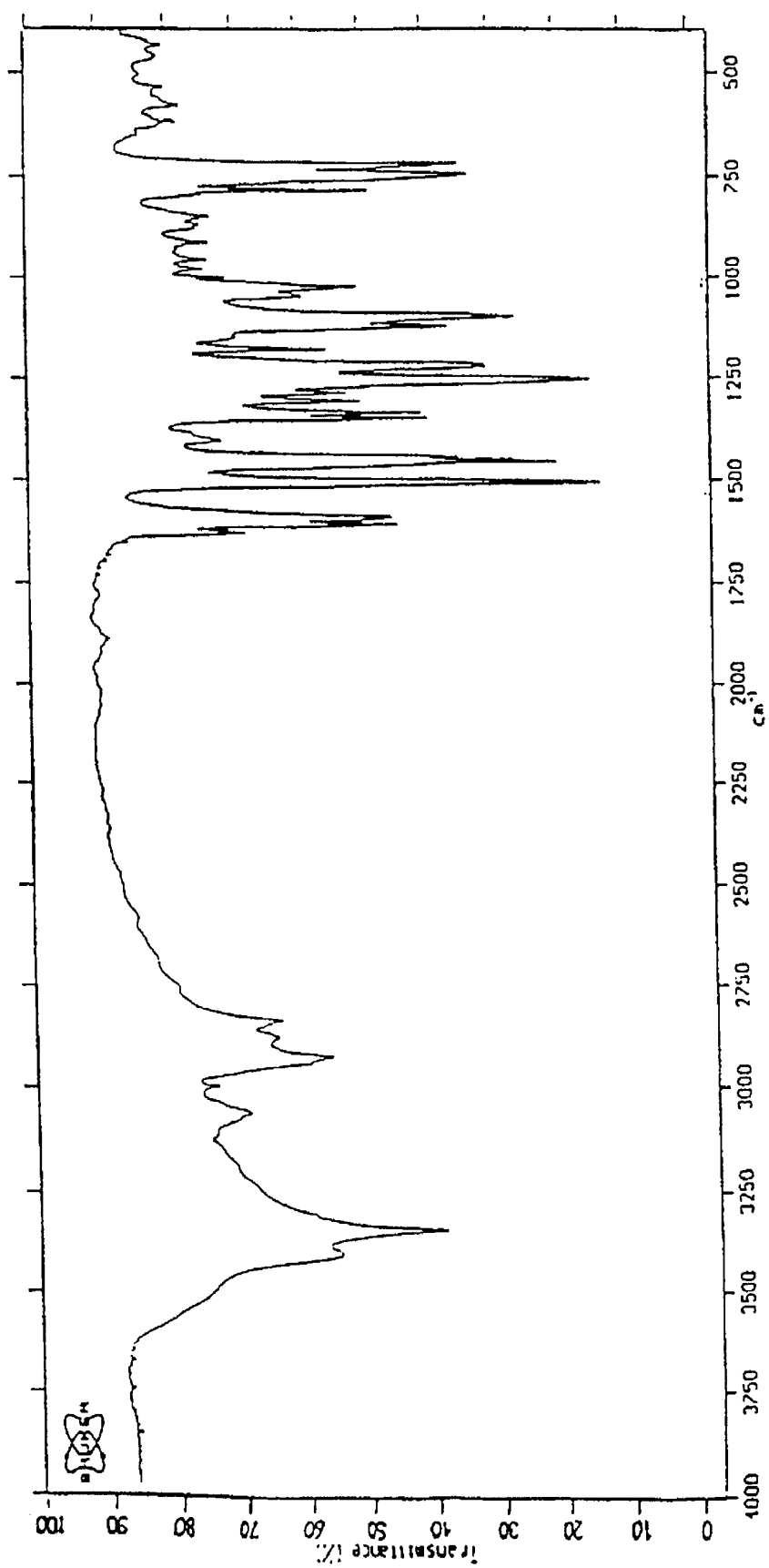
6 výkresů

40

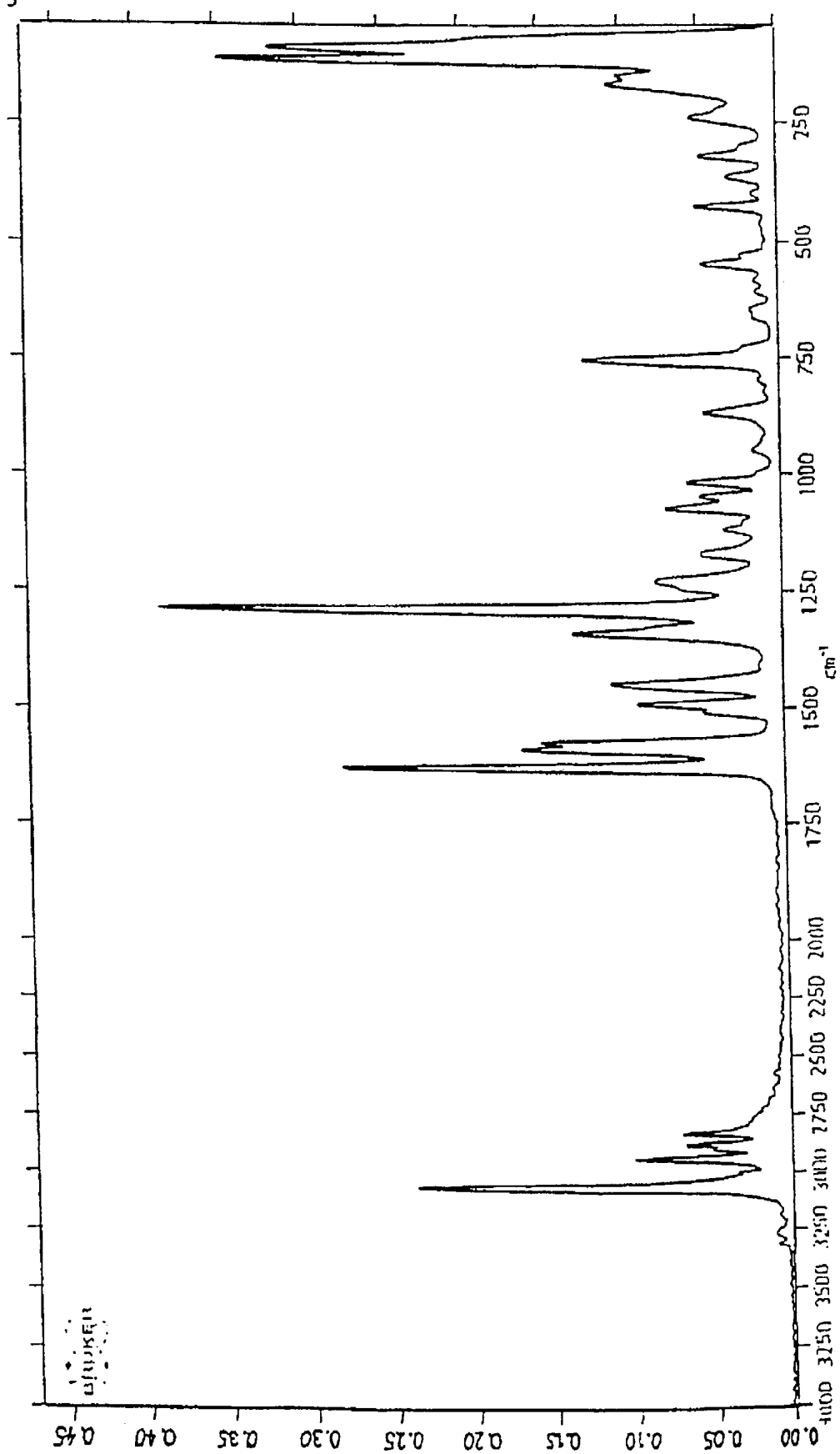
Figur 1.



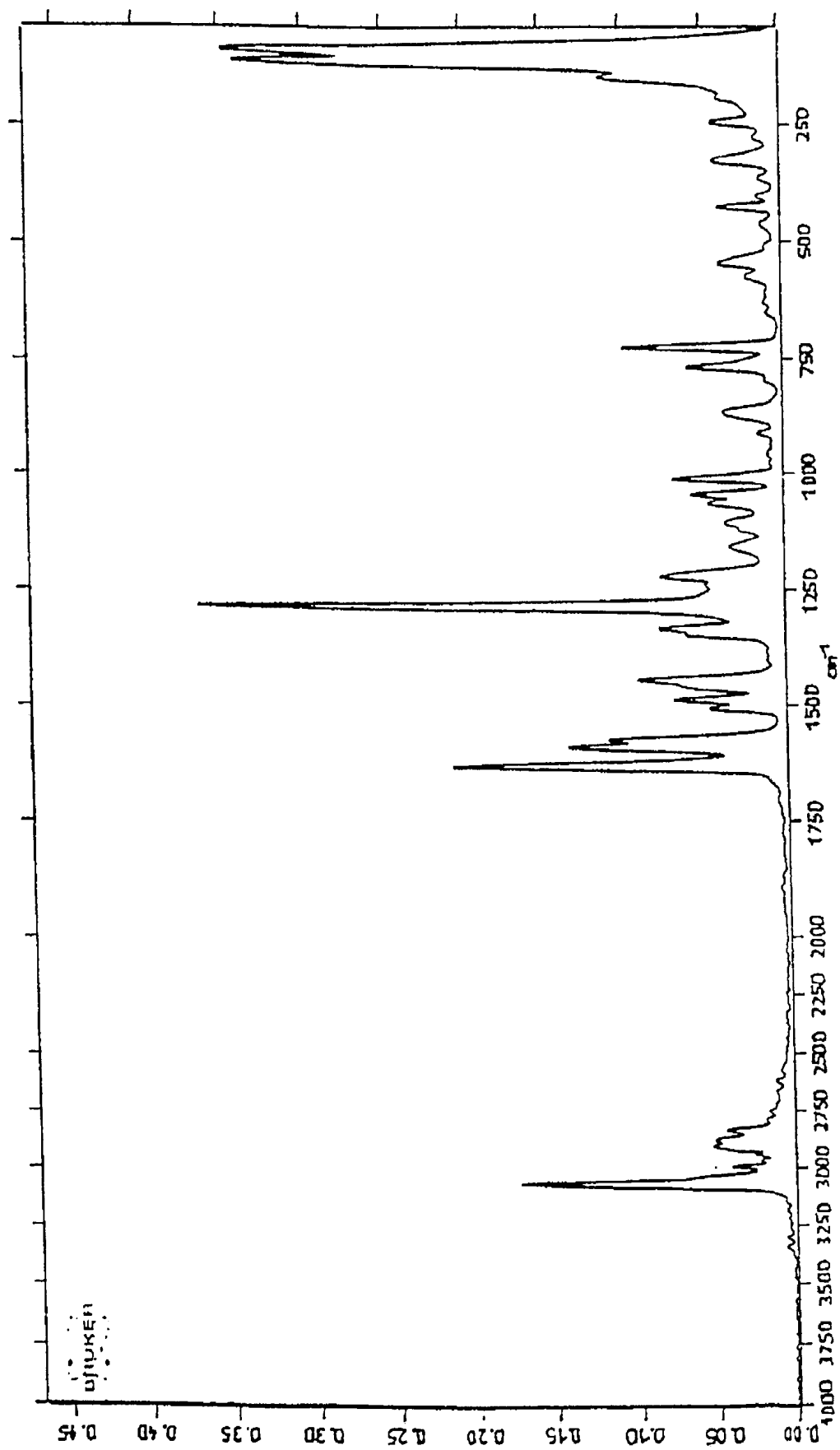
Figur 2



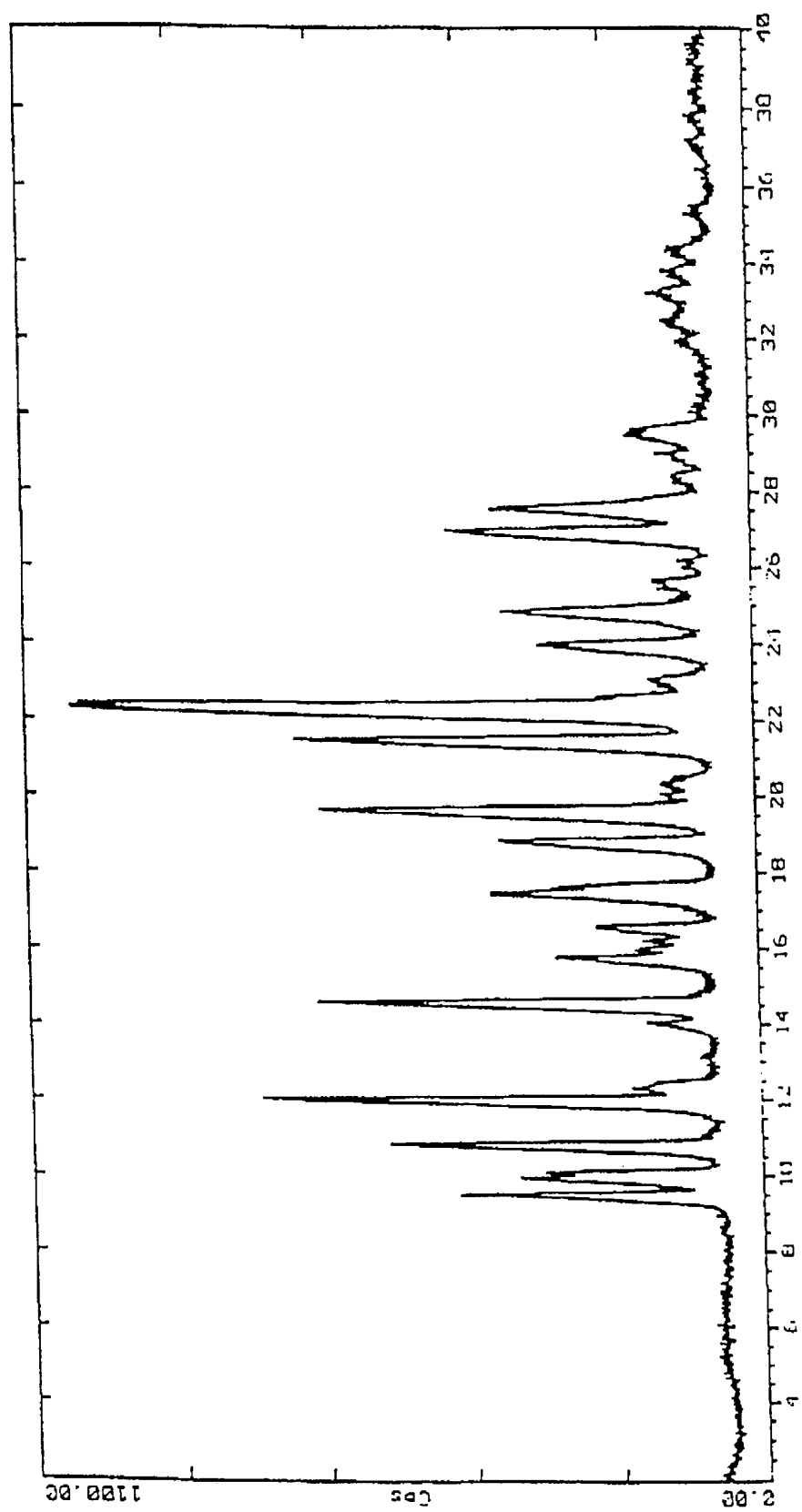
Figur 3



Figur 4



Figur 5



Figur 6

