

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-3531**
(22) Přihlášeno: **27.06.2002**
(30) Právo přednosti: **28.06.2001 FR 0108562**
(40) Zveřejněno: **14.04.2004**
(Věstník č. 4/2004)
(47) Uděleno: **25.01.2010**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **03.03.2010**
(Věstník č. 9/2010)
(86) PCT číslo: **PCT/FR2002/002235**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/002510**

(11) Číslo dokumentu:

301 450

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07C 217/74 (2006.01)
C07C 213/10 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

EP 303 546 A; EP 489 640 A; US 5 235 103 B; US 5 312 961 B; US 5 198 586 b B; EP 383 686 A; FR 2 648 042 A.

(73) Majitel patentu:

Sanofi-Aventis, Paris, FR

(72) Původce:

Caron Antonie, Montbazin, FR
Monnier Olivier, Villeveyrac, FR
Obert Sabrina, Sommières, FR
Roche Jérôme, Prades le Lez, FR
Ziri Isabelle, Montpellier, FR

(74) Zástupce:

Ing. Eduard Hakr, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

Krystalové formy fenylethanolaminu, způsob jejich přípravy a farmaceutické kompozice, které je obsahují

(57) Anotace:

Popisuje se forma B hydrochloridu ethyl-[(7S)-7-[(2R)-2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaft-2-yloxy]acetátu, její použití jako léčiva, která má zejména následující fyzikální vlastnosti: charakteristické IČ absorpční píky (cm^{-1}): 2780, 2736, 1722, 1211; teplota tání: $129 \pm 2^\circ\text{C}$; charakteristické čáry diagramu práškové difrakce rentgenového záření ($0,1 (2\theta)$): 7,69, 9,83, 13,95, 16,58, 18,70, 20,40, 21,57, 23,40, 24,15, a 25,64. Sloučenina se může připravit převedením báze do formy solí nebo rekrystalizací solí z alkoholu.

CZ 301450 B6

Krystalové formy fenylethanolaminu, způsob jejich přípravy a farmaceutické kompozice, které je obsahují

5 Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nové krystalové formy hydrochloridu ethyl-[(7S)-7-[(2R)-2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaft-2-yloxy]acetátu, která se dále označuje jako forma B, způsobu její přípravy a farmaceutických kompozic, které je obsahují.

10 Dosavadní stav techniky

Tato sloučenina, která se také podle dřívější nomenklatury nazývá hydrochlorid N-[(2S)-7-ethoxykarbonylmethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl]-(2R)-2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethanaminu a je známá jako SR 58611A, způsob její přípravy a její aktivita vzhledem k střevní motilitě je popsána v Evropské patentové přihlášce EP 303546, v příkladu 12. Později se prokázalo, že tato sloučenina má vynikající aktivitu vzhledem k centrálnímu nervovému systému, což umožňuje předpokládat, že bude možné ji použít jako antidepresivum (EP 0489640).

Nyní bylo zjištěno, že tato sloučenina existuje ve třech polymorfních formách I, II a III, které jsou dále označovány jako forma A, forma B a forma C. Jedna z těchto forem, označovaná jako forma B, má výhodné fyzikální vlastnosti ve smyslu přípravy léčiv v průmyslovém měřítku.

Sloučenina SR 58611A je popsána v příkladu 12 Evropské patentové přihlášky EP 0303546 jako sklovitá pevná látka (neurčená teplota tání), která má optickou otáčivost $-72,9^\circ$ ($c = 0,5\%$, methanol), se 4 hodnotami posunů podle ^1H NMR spektra a 3 charakteristickými píky v IČ spektru. Později bylo zjištěno, že tato sloučenina je směsí tří polymorfních forem A, B a C, přičemž pravděpodobně převažuje forma A, protože je pro ni specifický indikovaný absorpční pík na 1203 cm^{-1} (podle přesnějších měření se ve skutečnosti nachází na 1206 cm^{-1}).

Tři polymorfní formy A, B a C sloučeniny známé jako SR 58611A je nyní možné jasně rozlišit:

Teploty tání určené pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC):

- forma A (nebo forma I): teplota tání = $158 \pm 2^\circ\text{C}$
- forma B (nebo forma II): teplota tání = $129 \pm 2^\circ\text{C}$
- forma C (nebo forma III): teplota tání = $120 \pm 2^\circ\text{C}$.

Charakteristické absorpční píky podle infračerveného spektra:

- forma A: 2816 cm^{-1} , 2740 cm^{-1} , 1745 cm^{-1} , 1206 cm^{-1} ;
- forma B: 2780 cm^{-1} , 2736 cm^{-1} , 1722 cm^{-1} , 1211 cm^{-1} ;
- forma C: 2801 cm^{-1} , 2750 cm^{-1} , 1760 cm^{-1} , 1200 cm^{-1} .

Také diagramy práškové difrakce rentgenového záření jsou pro každou formu specifické.

50 Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu je tedy forma B hydrochloridu ethyl-[(7S)-7-[(2R)-2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaft-2-yloxy]acetátu, která má zejména následující fyzikální vlastnosti:

- charakteristické IČ absorpční píky (cm^{-1}): 2780, 2736, 1722, 1211;
- teplota tání: 129 ± 2 °C;
- charakteristické čáry diagramu práškové difrakce rentgenového záření (0,1 (2 θ)): 7,69, 9,83, 13,95, 16,58, 18,70, 20,40, 21,57, 23,40, 24,15 a 25,64.

5

Sloučenina je přesněji charakterizována na připojeném obrázku 1 a 2:

– Obrázek 1 představuje infračervené spektrum sloučeniny ve formě B podle předkládaného vynálezu; a

10

– Obrázek 2 představuje diagram práškové difrakce rentgenového záření sloučeniny ve formě B (získaný se zdrojem Cu K α 1 při konfiguraci θ/θ , zadní monochromátor).

15

Ve zvláště výhodném provedení se předkládaný vynález týká formy B sloučeniny SR 58611A, která v podstatě neobsahuje jiné polymorfní formy.

20

Předkládaný vynález se také týká způsobu přípravy sloučeniny podle předkládaného vynálezu, který se vyznačuje tím, že se přidá roztok koncentrované kyseliny chlorovodíkové k roztoku ethyl-[(7S)-7-[(2R)-2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaft-2-yloxy]-acetátu v rozpouštědle vybraném ze skupiny, kterou tvoří propan-2-ol, 2-methylpropan-2-ol a butan-2-ol, při teplotě v rozmezí 40 až 70 °C, krystalizace se zahájí naočkováním malým množstvím formy B a potom se roztok postupně ochladí.

25

Krystalizace se s výhodou provádí při teplotě 50 až 70 °C.

Jmenovaným rozpouštědlem je s výhodou propan-2-ol.

30

Koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou může být komerční kyselina chlorovodíková obecně s obsahem 35 až 38 % hmotnostních.

35

Sloučenina podle předkládaného vynálezu se může také připravit pomocí rekrystalizace, která se vyznačuje tím, že se hydrochlorid ethyl-[(7S)-7-[(2R)-2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaft-2-yloxy]acetátu, v surové formě nebo ve formě směsi krystalických forem, suspenduje v propan-2-olu, 2-methylpropan-2-olu nebo butan-2-olu při teplotě mezi teplotou místnosti až 70 °C a suspenze se udržuje za izotermálních podmínek doku se krystaly nekonvertují do formy B.

40

Krystalizace se s výhodou provádí prostřednictvím iniciace malým množstvím formy B, aby se vyvolala požadovaná konkrétní nukleace. Pokud není k dispozici žádný iniciátor, je však možné dosáhnout spontánní konverze na formu B udržováním dalších krystalických forem nebo směsí v suspenzi, zejména v alkoholu, jako jsou například ty, které jsou uvedené výše, po dostatečnou dobu, která závisí na teplotě, kdy výhodnou teplotou je teplota místnosti až teplota pohybující se pod teplotou varu alkoholu.

45

Podle dalšího alternativního provedení se může sloučenina podle předkládaného vynálezu připravit zahříváním roztoku hydrochloridu ethyl-[(7S)-7-[(2R)-2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaft-2-yloxy]acetátu v organickém rozpouštědle, jako je alkohol nebo keton, na teplotu 45 až 70 °C, zahuštěním roztoku odpařením nebo oddestilováním a potom postupným ochlazením roztoku za míchání na teplotu 10 až 40 °C.

50

Ve skutečnosti se neočekávaně ukázalo, že forma B je termodynamicky nejstabilnější formou při teplotě místnosti nebo obecněji při teplotě nižší nebo rovné 70 °C, protože další formy A a C nebo jejich směsi se přestávají převádět na formu B, když se udržují v roztoku nebo suspenzi při určité teplotě po dostatečně dlouhou dobu (viz. příklady 3 a 4), v jakémkoli rozpouštědle. Kromě

možnosti získání čistějšího a homogennějšího produktu může být dále forma B získána s lepší výtěžností, ať již jde o krystalizaci nebo filtraci a sušení, zejména pokud se připravuje v propan-2-olu.

- 5 Vynález bude dále ilustrován pomocí příkladů.

Příklady provedení vynálezu

10

Příklad 1

Příprava formy B hydrochloridu sloučeniny SR58611 (SR58611A)

- 15 K roztoku báze sloučeniny SR58611 v propan-2-olu (získané podle postupu popsaného v Evropské patentové přihlášce EP 0303S46) se při teplotě místnosti přidá 1 ekvivalent koncentrované kyseliny chlorovodíkové při koncentraci 100 g/l. Směs se za míchání zahřívá na 70 °C, aby se rozpustila všechna očka, která mohla dříve vzniknout, a dále se aplikuje lineární ochlazování na 50 °C (+/-2 °C). Jakmile se dosáhne této teploty, zahájí se pomocí 2 % očka SR58611A ve formě B krystalizace. Suspenze se míchá za izotermních podmínek při této teplotě jednu hodinu a médium se potom ochladí pomocí kontrolovaného ochlazovacího gradientu na 20 °C, aby se umožnilo získání více, než 90 % produktu ve formě B. Produkt se oddělí od vodných matečných louhů pomocí filtrace, promyje se propan-2-olem a suší se při 50 °C za sníženého tlaku za získání hydroxychloridu SR58611A ve formě B, o teplotě tání 125 až 130 °C. IČ spektrum odpovídá požadovanému produktu.
- 20
- 25

Příklad 2

- 30 Rekrystalizace hydrochloridu SR58611 (SR58611A)

200 g hydrochloridu SR58611, směsi polymorfů, získaného podle postupu popsaného v EP 0303S46, se při teplotě 80 °C rozpustí v 1,6 litrech propan-2-olu. Přidají se 2 % (vzhledem k hmotnosti SR58611A) CX aktivního uhlí a suspenze se míchá 15 minut při 80 °C. Aktivní uhlí se potom odfiltruje a filtrát se odpaří pomocí oddestilování 407 objemů propan-2-olu.

35

Po dokončení destilace se za míchání (Impeller – P/V = 120 W/m³) homogenní směs ochladí na 60 °C pomocí lineárního chladicího gradientu -20 °C/hodina. Jakmile teplota dosáhne 60 °C, médium se naočkuje 2 % (vzhledem k hmotnosti použitého SR58611A) SR58611A, formy B, suspendovaného v propan-2-olu.

40

Směs se 1 hodinu udržuje za isotermálních podmínek při teplotě naočkování, suspenze se ochladí na 20 °C při lineárním chladicím gradientu -10 °C/hodina.

- 45 Produkt se odfiltruje, promyje se propan-2-olem (1 x 400 ml) a suší se při 50 °C za sníženého tlaku za získání hydrochloridu SR58611 ve formě B (190 g), o teplotě tání 125 až 130 °C.

Příklad 3

50

Kinetická konverze polymorfni směsi SR58611A na formu B

4,46 g polymorfniho hydrochloridu SR58611 se suspenduje při teplotě místnosti v 0,3 litrech propan-2-olu. Po 70 hodinách udržování za isotermických podmínek suspenze obsahuje hydro-

chlorid SR58611 ve formě B v množství více, než 96 %. IČ spektrum a difrakce rentgenového záření souhlasí.

5 Příklad 4

Kinetická konverze polymorfní směsi SR58611A na formu B

95,2 g polymorfního hydrochloridu SR58611 se suspenduje při 70 °C v 0,3 litrech propan-2-olu. Po 12,5 hodinách udržování za izotermických podmínek suspenze obsahuje hydrochlorid SR58611 ve formě B v množství více, než 98 %. IČ spektrum a difrakce rentgenového záření souhlasí.

15 Příklad 5

Příprava SR58611A ve formě B v průmyslovém měřítku

Suchý reaktor propláchnutý dusíkem se naplní 24,7 kg SR58611A (teplota tání 159 °C), ve formě směsi polymorfů, a 185 l propan-2-olu a zahřívá se na teplotu 75 °C (teplota pro dokončení rozpouštění je 68 °C). Potom se přidá 0,49 kg CX aktivního uhlí a 5 l propan-2-olu a teplota se zvýší na 30 minut na 80 °C. Směs se udržuje pod tlakem dusíku na teplotě 75 až 78 °C, potom se filtruje, nádoba se promyje 7 l rozpouštědla, médium se udržuje dalších 10 minut při teplotě 78 °C a potom se odpaří za atmosférického tlaku na zbytkový objem 99 l během asi 1 hodiny. Médium se ochladí na 60 °C (rychlost 4 °C/minuta), okamžitě se přidá 0,5 kg iniciátoru (ve formě B) s 2,5 l propan-2-olu a médium se udržuje 1 hodinu při teplotě 60 °C. Médium se ochladí na 20 °C (rychlost 0,2 °C/minuta) a potom se filtruje a filtrovaný produkt se promyje 25 l propan-2-olu a suší se ve vakuu při 40 °C a potom při 70 °C, dokud se nedosáhne úbytku hmotnosti nižšího, než 0,1 %. Získá se 23,04 kg očekávaného produktu (výtěžek je 93,3 %). IČ spektrum a difrakce rentgenového záření souhlasí.

Příklad 6

35 Porovnání sušení

Sušení v sušárně s protřepávaným filtrem vlhkého filtračního koláče SR58611A ve formě A vede za méně, než 2 hodiny ke změně krystalické formy a k produkci koláče obsahujícího 90 % formy C. Pro navrácení k formě A je potom potřeba pokračovat v sušení při teplotě vyšší, než 60 °C za protřepávání po dobu asi 48 hodin.

Forma B má výhodu v tom, že nemění krystalovou formu při sušení. Dále získaný tvar krystalů (silné šestiúhlé destičky) umožňují snížit obsah zbytkové vlhkosti filtračního koláče na obsah nižší, než 20 a ve skutečnosti usnadňuje sušení produktu pro účely jejich použití jako léčebné aktivní látky.

Příklad 7

50 Farmaceutická kompozice

Sloučenina podle předkládaného vynálezu se může podávat za účelem léčení deprese v dávkách pohybujících se v rozmezí 100 až 800 mg/den (vypočteno vzhledem k bázi), zejména v rozmezí 300 až 600 mg/den, perorálně, v závislosti na závažnosti onemocnění a hmotnosti pacienta.

55

Typickými kompozicemi jsou tablety, včetně tablet potažených cukrem, nebo želatinové tobolky. Příklady želatinových tobolek obsahují 100 až 200 mg aktivní látky (jako báze, což odpovídá 109,0 až 218,0 mg hydrochloridu):

5	SR58611A, forma B	100	200
	Monohydrát laktózy	330,5 (q.s.)	217,3
	Hydroxypropylmethylcelulóza	4,2	8,4
	Stearát hořečnatý	6,3	6,3
	Celkem (mg)	450	450

10

PATENTOVÉ NÁROKY

15

1. Forma B hydrochloridu ethyl-[(7S)-7-[(2R)-2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaft-2-yloxy]acetátu, jejíž infračervené spektrum má následující charakteristické absorpční píky: 2780, 2736, 1722, 1211 cm^{-1} .

20

2. Forma B hydrochloridu ethyl-[(7S)-7-[(2R)-2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaft-2-yloxy]acetátu, která má teplotu tání $129 \pm 2^\circ\text{C}$, která se určí pomocí diferenční skenovací kalorimetrie.

25

3. Forma B hydrochloridu ethyl-[(7S)-7-[(2R)-2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaft-2-yloxy]acetátu, jejíž čáry diagramu práškové difrakce rentgenového záření jsou následující: 7,69, 9,83, 13,95, 16,58, 18,70, 20,40, 21,57, 23,40, 24,15 a 25,64.

30

4. Způsob přípravy sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že se k roztoku ethyl-[(7S)-7-[(2R)-2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaft-2-yloxy]acetátu v rozpouštědle vybraném z propan-2-olu, 2-methylpropan-2-olu a butan-2-olu, přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková při teplotě 40 až 70 $^\circ\text{C}$, krystalizace se zahájí naočkováním malým množstvím formy B a roztok se postupně ochladí.

35

5. Způsob podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že se krystalizace provádí při teplotě 50 až 70 $^\circ\text{C}$.

40

6. Způsob podle kteréhokoli z nároků 4 nebo 5, **vyznačující se tím**, že rozpouštědlem je propan-2-ol.

45

7. Způsob přípravy sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že se hydrochlorid ethyl-[(7S)-7-[(2R)-2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaft-2-yloxy]acetátu suspenduje v propan-2-olu, 2-methylpropan-2-olu nebo butan-2-olu při teplotě pohybující se v rozmezí mezi teplotou místnosti a teplotou 70 $^\circ\text{C}$ a suspenze se udržuje za izotermických podmínek, dokud se krystaly nepřevedou na formu B.

50

8. Způsob přípravy sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že se roztok hydrochloridu ethyl-[(7S)-7-[(2R)-2-(3-chlorfenyl)-2-hydroxyethylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaft-2-yloxy]acetátu v organickém rozpouštědle vybraném z alkoholu nebo ketonu zahřívá na teplotu 45 až 70 $^\circ\text{C}$, roztok se zahustí odpařením nebo destilací a potom se roztok postupně ochladí za míchání na teplotu 10 až 40 $^\circ\text{C}$.

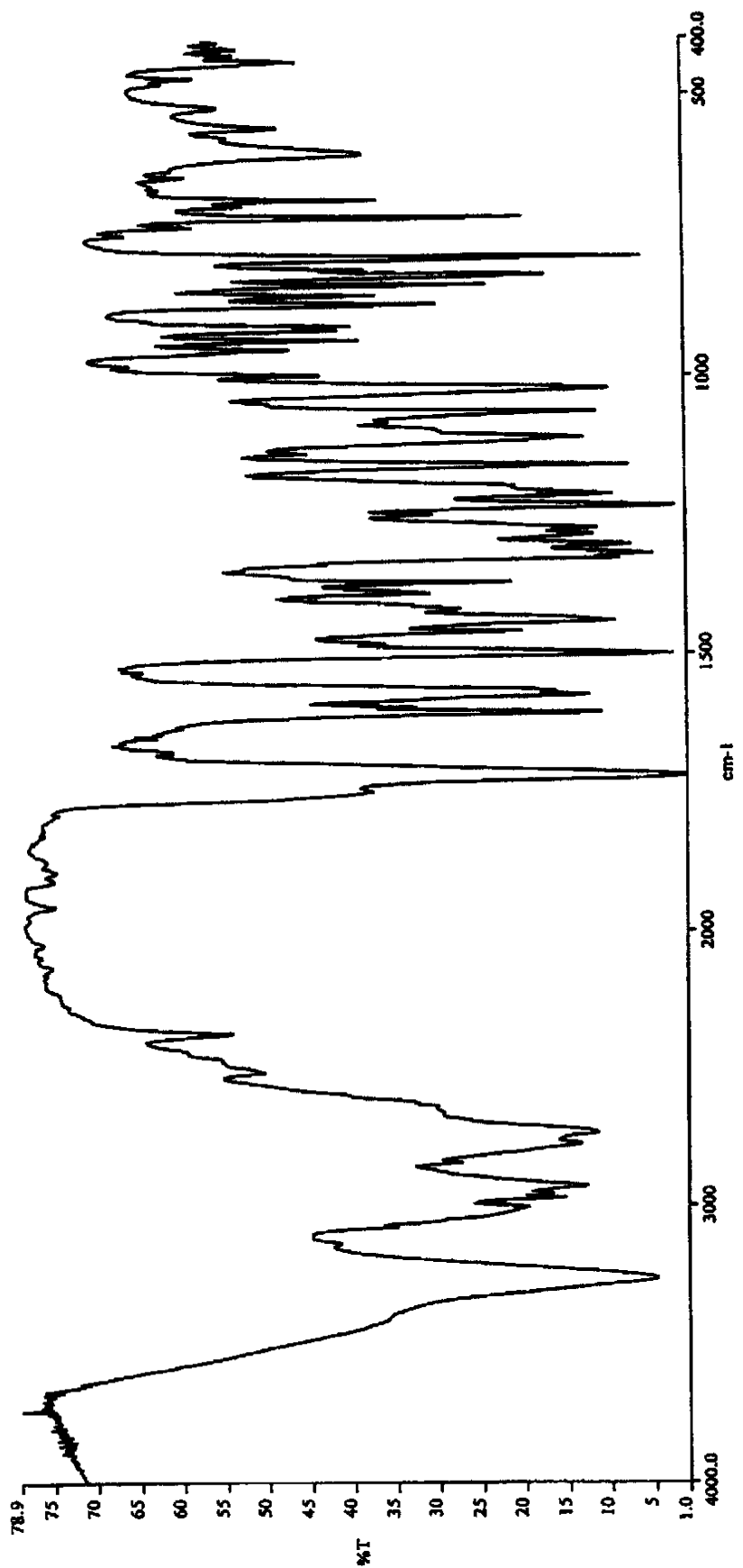
9. Způsob podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že rozpouštědlem je propan-2-ol.

10. Farmaceutická kompozice, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako aktivní látku obsahuje sloučeninu podle kteréhokoli z nároků 1 až 3 a jednu nebo více farmaceuticky přijatelných přísad.

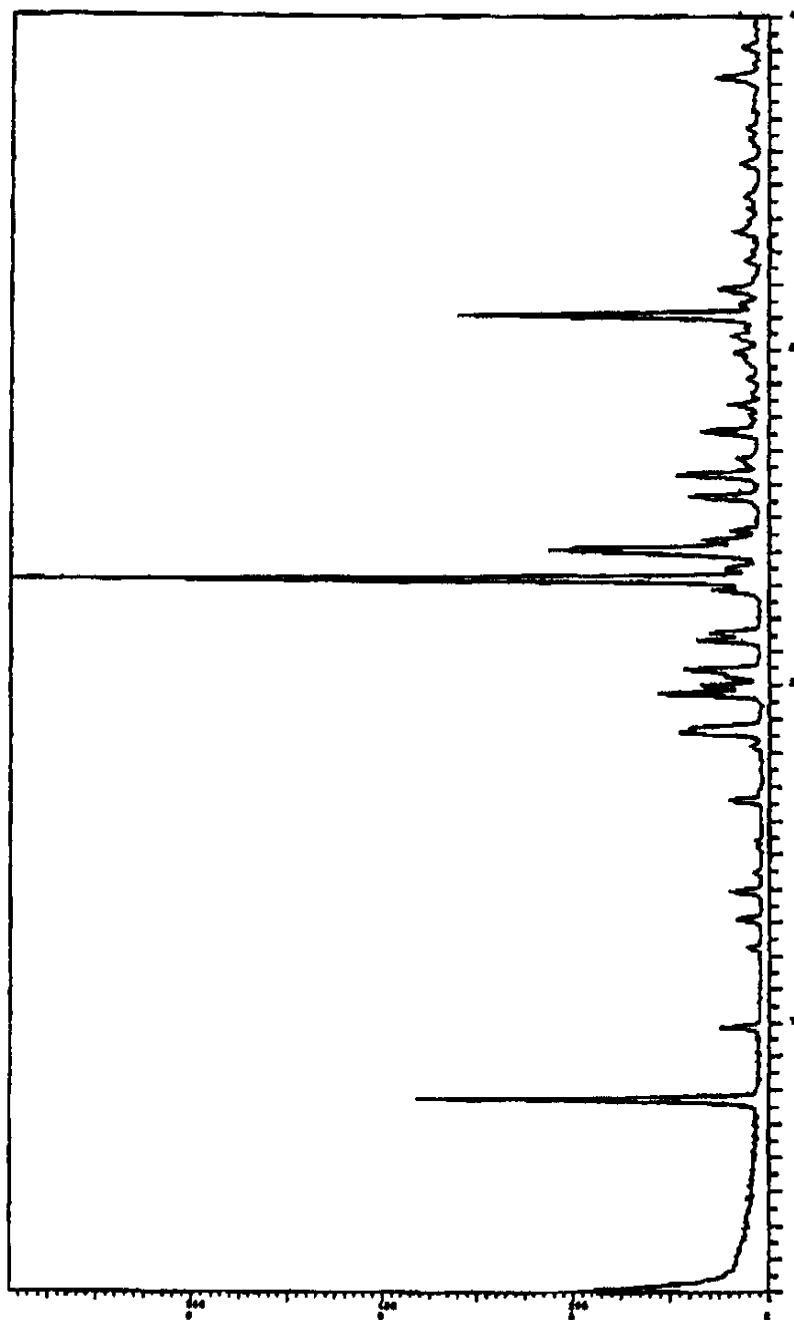
- 5 11. Lékivo, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje sloučeninu podle kteréhokoli z nároků 1 až 3.

10

2 výkresy



Obr. 1



Obr. 2

Konec dokumentu
