

THIAZOLIDINON-SZÁRMAZÉK ÉS ALKALMAZÁSA ÉLTIDIABETIKUSKÉNT ÉS
ELJÁRÁS AZ ELŐÁLLÍTÁSÁRA KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

A találmány az 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin-maleinsav-sónak egy polimorf-jára vonatkozik, amelyre az jellemző, hogy

- (i) olyan infravörös spektrumot eredményez, amely a következő hullámszámoknál tartalmaz csúcsokat: 1752, 1546, 1154, 621 és 602 cm^{-1} ; és/vagy
- (ii) olyan Raman-spektrumot eredményez, amely a következő hullámszámoknál tartalmaz csúcsokat: 1751, 1243 és 602 cm^{-1} ; és/vagy
- (iii) egy olyan szilárd fázisú magmágneses rezonanciaspektrumot eredményez, amely következő eltolódásoknál tartalmaz csúcsokat: 111,9, 114,8, 119,6, 129,2, 134,0, 138,0, 144,7, 153,2, 157,1, 170,7, 172,0 és 175,0 ppm; és/vagy
- (iv) egy olyan por-röntgendiffrakciós (XRPD) képet eredményez, amely a következő számított rácsállandókat adja: 6,46, 5,39, 4,83, 4,68, 3,71, 3,63, 3,58 és $3,48\cdot 10^{-10}\text{ m}$ (angström).

A találmány kiterjed a polimorf előállítási eljárására, valamint gyógyászati alkalmazására is.

PK

P0200937

TIAZOLIDIN-DION SZÁRMAZÉK ÉS ALKALMAZÁSA DIABETIKUSOKÉNT ÉS
ELŐÁLLÍTÁSI ELJÁRÁS A2 ELŐÁLLÍTÁSÁRA KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY

A találmány egy új gyógyszerhatóanyagra, a gyógyszerhatóanyag előállítási eljárására, valamint a gyógyszerhatóanyag gyógyászati alkalmazására vonatkozik.

A WO 94/05659. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben hypoglykaemiás és hypolipidaemiás hatású dioxo-tiazolidin-származékokat ismertetnek, köztük leírják az 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin-maleinsav-sót [a vegyületet a továbbiakban "(I) vegyület"-ként hivatkozunk].

A WO 99/05659., a WO 99/31094. és a WO 99/31095. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentések mindegyike az (I) vegyület különböző hidrátjait ismerteti.

Felismertük, hogy az (I) vegyület egy új polimorf formában is lehet, amely polimorf forma különösen alkalmas nagy mennyiségben történő előállításra, emellett a kezelése is igen egyszerű. A polimorf formát egy hatékony, gazdaságos és jól reprodukálható, nagy mennyiségek előállítására különösen alkalmas eljárással állíthatjuk elő.

Az új polimorfnak (a továbbiakban: "a polimorf") jól hasznosítható gyógyszerészeti jellemzői vannak, és a polimorf különösen alkalmasnak tűnik a diabetes mellitus, a diabetes mellitusszal kapcsolatos állapotok, valamint a betegség bizonyos szövődményeinek kezelésében és/vagy megelőzésében történő felhasználásra.

A jelen találmány egyik tárgyát tehát az 5-[4-{2-[N-metil-

-N-(2-piridil)-amino]-etoxi]-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin-maleinsav-sónak egy polimorf formája képezi, amelyre az jellemző, hogy

- (i) olyan infravörös spektrumot eredményez, amely a következő hullámszámoknál tartalmaz csúcsokat: 1752, 1546, 1154, 621 és 602 cm^{-1} ; és/vagy
- (ii) olyan Raman-spektrumot eredményez, amely a következő hullámszámoknál tartalmaz csúcsokat: 1751, 1243 és 602 cm^{-1} ; és/vagy
- (iii) egy olyan szilárd fázisú magmágneses rezonanciaspektrumot eredményez, amely következő eltolódásoknál tartalmaz csúcsokat: 111,9, 114,8, 119,6, 129,2, 134,0, 138,0, 144,7, 153,2, 157,1, 170,7, 172,0 és 175,0 ppm; és/vagy
- (iv) egy olyan por-röntgendiffrakciós (XRPD) képet eredményez, amely a következő számított rácsállandókat adja: 6,46, 5,39, 4,83, 4,68, 3,71, 3,63, 3,58 és $3,48\cdot 10^{-10}\text{ m}$ (angström).

Az egyik előnyös megoldás szerint a polimorf egy, lényegében az 1. ábrán láthatóval azonos infravörös spektrumot eredményez.

Az egyik előnyös megoldás szerint a polimorf egy, lényegében a 2. ábrán láthatóval azonos Raman-spektrumot eredményez.

Az egyik előnyös megoldás szerint a polimorf szilárd állapotban egy lényegében a 3. ábrán és/vagy az 1. táblázatban láthatóval azonos szilárd fázisú magmágneses rezonanciaspektrumot eredményez.

Az egyik előnyös megoldás szerint a polimorf egy, lényegé-

ben a 4. ábrán és/vagy a 2. táblázatban láthatóval azonos por-röntgendiffrakciós (XRPD) képet eredményez eredményez.

A találmány magában foglalja a tiszta formában izolált polimorfot, valamint a más anyagokkal, például az (I) vegyület ismert formáival vagy bármely más anyaggal kevert formáit is.

Ennek megfelelően a találmány egyik tárgyát az izolált formában lévő polimorf képezi.

A találmánynak egy további tárgyát a tiszta formában lévő polimorf alkotja.

A találmánynak egy ismét további tárgyát a kristályos formában lévő polimorf képezi.

A találmány tárgyát képezi ezenkívül egy eljárás a polimorf előállítására, amelynek során az (I) vegyület denaturált etanollal készített emelt hőmérsékletű, előnyösen 65 °C és 70 °C közötti hőmérsékletű, például 67,5 °C-os oldatát lehűtjük előnyösen 20 °C és 25 °C közötti hőmérséklet-tartományba, biztosítva ezáltal a polimorf kristályosodását. Előnyösen az oldatot a lehűtés előtt szűrjük. Az előbbi eljárásban az oldatot beolthatjuk a polimorffal, de ez nem lényegi jelentőségű.

Ezt követően a polimorfot kinyerjük a detot kinyerjük a denaturált etanolból. Az (I) vegyület denaturált etanolos oldatát szokásosan úgy állítjuk elő, hogy az (I) vegyületet a szükséges mennyiségű denaturált etanolban emelt hőmérsékleten, például 60 °C-on vagy 70 °C-on oldjuk.

A denaturált etanolból a polimorfot szokásosan szűréssel és ezt követő szárítással nyerjük ki.

A találmánynak egy további tárgyát képezi egy eljárás a

polimorfnak (I) vegyületté történő átalakítására, amelynek során a polimorf alkalmas oldószerrel, például acetonnal vagy etanollal készített oldatát beoltjuk az (I) vegyülettel. A reakciót előnyösen inert atmoszférában, például nitrogénatmoszférában hajtjuk végre. A polimorf oldatát szokásosan úgy állítjuk elő, hogy a polimorfot emelt hőmérsékleten feloldjuk az oldószerben, például acetonban vagy etanolban.

Az (I) vegyületet ismert eljárásokkal, például a WO 94/05659. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásokkal állítjuk elő.

A félreértések elkerülése érdekében hangsúlyozzuk, hogy a jelen leírásban alkalmazott "(I) vegyület" kifejezés a WO 94/05659. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett és karakterizált 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin-maleinsav-só formára vonatkozik.

A jelen leírásban alkalmazott "denaturált etanol" kifejezés kevés metanolt, szokásosan legfeljebb 5 térfogat% metanolt, például 0,9-5 térfogat% metanol tartalmazó etanolt, például 4 térfogat% metanolt tartalmazó etanolt jelent.

A jelen leírásban alkalmazott "diabetes mellitusszal kapcsolatos állapotok megelőzése" kifejezés az olyan állapotok kezelésére vonatkozik, amilyen például az inzulinrezisztencia, a károsodott glükóztolerancia, a hyperinsulinaemia és gestationális diabetes.

A diabetes mellitus előnyösen II. típusú diabetes mellitust jelent.

A "diabetes mellitusszal kapcsolatos állapotok" kifejezés körébe tartozik a hyperglycaemia, az inzulinrezisztencia és az obesitas. A magával a diabetes mellitusszal kapcsolatos további állapotok körébe tartoznak — egyebek mellett — például a következők: hipertenzió, cardiovascularis betegségek, különösen az atherosclerosis, bizonyos étkezési rendellenességek, különösen az alultápláltsággal kapcsolatos rendellenességekben, például az anorexia nervosában, illetve a túltápláltsággal kapcsolatos rendellenességekben, például kóros elhízásban és anorexia bulimiában szenvedő betegekben az étvágy- és a tápanyagfelvétel-szabályozás rendellenességei. A diabetesszel kapcsolatos állapotok példái közé tartozik a polycysticus ovarium szindróma és a szteroid indukált inzulinrezisztencia.

A "diabetes mellitusszal kapcsolatos szövődmények" kifejezés körébe tartoznak — egyebek mellett — például a következők: vesebetegség, különösen a II. típusú diabetes kialakulásával kapcsolatos vesebetegség, a glomerulonephritis, a glomerularis sclerosis, a nephroticus szindróma, a hypertensiv nephrosclerosis és a végső állapotú vesebetegség.

Amint azt a fentiekben már említettük, a találmány szerinti vegyület jól hasznosítható gyógyszerészeti tulajdonságokkal rendelkezik. Ennek megfelelően a találmány tárgyát képezi a gyógyászati hatóanyagként történő felhasználásra szolgáló polimorf is.

Közelebbről a találmány tárgyát képezi a diabetes mellitus, a diabetes mellitusszal és a diabetes mellitus bizonyos szövődményeivel kapcsolatos állapotok kezelésében és/vagy meg-

előzésében történő felhasználásra szolgáló polimorf.

A polimorfot beadhatjuk *per se*, vagy előnyösen egy gyógyászatilag elfogadható hordozót is tartalmazó gyógyszerkészítmény formájában. A polimorfnak és dózisainak a formálását ugyanúgy végezzük, ahogyan az (I) vegyület esetén az a WO 94/05659. és a WO 98/55122. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetésre került.

Ennek megfelelően a találmány tárgyát képezik azok a gyógyszerkészítmények is, amelyek a polimorf mellett gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaznak.

A polimorfot szokásosan egységdózisformában adjuk be.

Az aktív vegyületet bármely alkalmas módon beadhatjuk, általában azonban a beadást orális vagy parenteralis úton végezzük. Az ilyen felhasználáshoz a vegyületet szokásosan gyógyászatilag elfogadható hordozót, hígítót és/vagy vivőanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmények formájában alkalmazzuk. A készítmény konkrét formáját természetesen a beadás módja határozza meg.

A kompozíciókat keveréssel állítjuk elő. A készítmények orális, parenteralis vagy topicalis felhasználásra alkalmasak, így például tabletták, kapszulák, orális folyékony készítmények, porok, granulák, gyógycukorkák, pasztillák, rekonstituálható porok, injekcióval vagy infúzióval beadható oldatok vagy szuszpenziók, kúpok és transdermalis eszközök formájában lehetnek. Az orálisan beadható kompozíciók az előnyösek, különösen a formára alakított orális kompozíciók, mivel általában ezeket a legkényelmesebb alkalmazni.

Az orális beadásra szolgáló tablettákat és kapszulákat szokásosan egydózis formájában állítjuk elő, amely egységdózis-formák hagyományos vivőanyagokat, például kötőanyagokat, töltőanyagokat, hígítókat, tablettázószereket, lubrikánsokat, dezintegránsokat, színezőanyagokat, ízesítőanyagokat és nedvesítőszereket tartalmaznak. A tablettákat a szakterületen jól ismert módszerek segítségével bevonattal is elláthatjuk.

A felhasználásra alkalmas töltőanyagok körébe tartozik a cellulóz, a mannit, a laktóz stb. Alkalmas dezintegránsok — egyebek mellett — például a következők: keményítő, poli(vinil-pirrolidon) és keményítőszármazékok, például nátrium-keményítő-glikolát. Alkalmas lubrikáns például a magnézium-sztearát. Az egyik alkalmas gyógyászatilag elfogadható nedvesítőszer a nátrium-lauril-szulfát.

A szilárd készítményeket, például az orális beadásra szolgáló kompozíciókat szokásos keverési, töltési vagy tablettázási eljárásokkal állíthatjuk elő. Nagy mennyiségű töltőanyagot tartalmazó készítmények esetén a hatóanyag egyenletes eloszlásának biztosításához kívánt esetben ismételt keverési műveleteket végezhetünk. Az ilyen műveletek a szakterületen természetesen jól ismertek.

Az orális beadásra alkalmas folyékony készítmények például vizes vagy olajos szuszpenziók, oldatok, emulziók, szirupok vagy elixírek, illetve a felhasználás előtt vízzel vagy más alkalmas vivőanyaggal helyreállítható (rekonstituálható) száraz termékek formájában lehetnek. Az ilyen folyékony készítmények hagyományos adalékokat tartalmazhatnak, amilyenek — egyebek

mellett — például a következők: szuszpendálószeres, például szorbit, cukorszirup, metil-cellulóz, zselatin, (hidroxietil)-cellulóz, (karboximetil)-cellulóz, alumínium-sztearát gél, hidrogénezett étkezési zsírok; emulgeálószeres, például lecitin, szorbitán-monooleát vagy akácmézga; nemvizes vivőanyagok (ezen belül adott esetben étkezési olajok), például mandulaolaj, frakcionált kókuszolaj, olajos észterek, például glicerin-, propilén-glikol- vagy etanol-észterek; konzervatívumok, például metil- vagy propil-4-hidroxibenzóát vagy szorbinsav; és kívánt esetben hagyományos ízesítő- vagy színezőanyagok.

A parenteralis készítmények, köztük a parenteralis beadásra szolgáló kompozíciók, például egységdózis-készítmények a hatóanyag mellett steril vivőanyagot tartalmaznak, ahol a hatóanyag az alkalmazott koncentrációtól függően a vivőanyagban szuszpendált vagy oldott állapotban van. A parenteralis beadásra szolgáló oldatok előállításakor az aktív vegyületet injekciós vízben oldjuk, ezt követően szűréssel sterilizáljuk, majd alkalmas fiolába vagy ampullába töltjük és lezárjuk. A vivőanyagban előnyösen adjuvánsokat, például helyi érzéstelenítőt, konzervatívumot és puffert is oldunk. A stabilitás növelése érdekében a fiolába történő betöltés után a kompozíciót lefagyaszthatjuk és a vizet vákuumban eltávolíthatjuk.

A parenteralis szuszpenziókat lényegében hasonló módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a hatóanyagot oldás helyett szuszpendáljuk a vivőanyagban, illetve a sterilizációt ebben az esetben értelem szerűen nem lehet szűréssel végrehajtani. A vegyületet a steril vivőanyagban végzett szuszpendálás előtt

például etilén-oxiddal sterilezhetjük. A vegyület egyenletes eloszlását elősegítendő a kompozíció előnyösen felületaktív anyagot vagy nedvesítőszert is tartalmaz.

A kompozíciók a fentieken kívül további hatóanyagokat, például hipertenzió-ellenes hatóanyagokat vagy diuretikumokat is tartalmazhatnak.

Ezenkívül a polimorfot más antidiabeticus szerekkel, például inzulin secretagogumokkal, így szulfonil-karbamidokkal, biguanidinekkel, például metforminnal, alfa-glükózidáz-inhibitorokkal, például akarbózzal, béta-agonistákkal és inzulinnal kombinálva is alkalmazhatjuk, például annak megfelelően, ahogyan az a WO 98/57649., a WO 98/57634., a WO 98/57635. vagy a WO 98/57636. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetésre került. Az egyéb antidiabeticus szereket, ezek beadandó mennyiségeit és beadási módjait az említett dokumentumok tartalmazzák. A hidroklorid-hidrátnak a kombinációkban történő formálása és dózismennyisége megegyezik a hivatkozott dokumentumokban az (I) vegyületre megadottakkal.

A jelen leírásban a vegyületekkel, kompozíciókkal és összetevőkkel kapcsolatban alkalmazott "gyógyászati lag elfogadható" kifejezést humán és állatgyógyászati vonatkozásban egyaránt alkalmazzuk. Például a "gyógyászati lag elfogadható só" kifejezés kiterjed egy állatgyógyászati lag elfogadható sóra is.

A találmány további tárgyát képezi egy eljárás diabetes mellitus, diabetes mellitusszal kapcsolatos állapotok, valamint a betegség bizonyos szövődményeinek kezelésére és/vagy megelőzésére egy humán vagy nemhumán emlősben, amelynek során egy

ilyen kezelést igénylő humán vagy nemhumán emlősnek beadjuk a polimorf hatásos, nemtoxikus mennyiségét.

A hatóanyagot beadhatjuk egy fentiekben meghatározott gyógyszerkészítmény formájában, amely a találmánynak egy külön tárgyát képezi.

A diabetes mellitus, a diabetes mellitusszal kapcsolatos állapotok, valamint a betegség bizonyos szövődményeinek kezelése során a polimorfot dózisokban, például a fentiekben meghatározott dózisokban alkalmazhatjuk.

Hasonló adagolási mennyiségeket alkalmazunk a nem-humán emlősök kezelése és/vagy profilaxisa során is.

A találmány további tárgyát képezi a polimorf alkalmazása diabetes mellitus, diabetes mellitusszal kapcsolatos állapotok, valamint a betegség bizonyos szövődményeinek kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány szerinti vegyület esetén a fentiekben említett kezelések során káros toxikológiai hatásokat nem tapasztaltunk.

Az alábbi példák az találmány illusztrálására szolgálnak. A példák a találmány oltalmi körét, illetve terjedelmét nem korlátozzák.

1. példa

A polimorf előállítása

2,10 g maleinsav, 6,0 g 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin és 60 ml denaturált (5 térfogat% metanolt tartalmazó) etanol keverékét a teljes oldódásig 70 °C-on melegítettük. Az így nyert oldatot szűrtük,

visszamelegítettük 67,5 °C-ra, majd 20-25 °C-ra hűtöttük. A képződött kristályos terméket kiszűrtük, 10 ml denaturált etanollal mostuk, majd vákuumban 50 °C-on szárítottuk. Ennek eredményeként 83 %-os kitermeléssel 6,61 g polimorfot nyertünk.

2. példa

A polimorf átalakítása (I) vegyületté

90 ml denaturált etanolhoz nitrogénatmoszféra alatt hozzáadtunk 10,0 g polimorfot. A keveréket keverés közben 68 °C-ra melegítettük, majd 30 percen keresztül ezen a hőmérsékleten tartottuk. Az oldatot forrón egy 56 °C-ra előmelegített lombikba szűrtük. A szűrőt 10 ml forró denaturált etanollal mostuk. A szűrlet hőmérsékletét a lehűtés előtt keverés közben 60 °C-ra állítottuk be, majd keverés közben lehűtöttük. A hűtés közben 55 °C-nál a keveréket beoltottuk 0,4 g (I) vegyülettel, majd keverés közben folytattuk a hűtést. A képződött szuszpenziót egy órán keresztül környezeti hőmérsékleten kevertettük, majd a szilárd anyagot kiszűrtük, denaturált etanollal mostuk és vákuumban 50 °C-on szárítottuk. Ennek eredményeként 84 %-os kitermeléssel 8,4 g (I) vegyületet nyertünk.

3. példa

A polimorf átalakítása (I) vegyületté

170 ml acetonhoz hozzáadtunk 5,0 g polimorfot, majd a keveréket keverés közben refluxhőmérsékletre melegítettük. A szilárd anyag teljes oldódása után az oldatot 30 percen keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk, majd szűrtük. A szűrletet

atmoszferikus desztillációval betöményítettük (120 ml desztillátumot szedtünk). A betöményített oldatot ezt követően keverés közben körülbelül 1 °C/perc sebességgel hűtöttük, majd 50 °C-on az oldatot beoltottuk 0,2 g (I) vegyülettel. Tovább folytattuk a körülbelül 1 °C/perc sebességgel végzett hűtést, majd amikor a szuszpenzió hőmérséklete elérte a 20 °C-ot, további egy órán folytattuk a keverést. Ezt követően a szilárd anyagot kiszűrtük, acetonnal mostuk és vákuumban 50 °C-on szárítottuk. Ennek eredményeként 84 %-os kitermeléssel 4,2 g (I) vegyületet nyertünk.

JELLEMZŐ ADATOK

A polimorf esetén a következő karakterisztikus értékeket nyertük.

A. Infravörös spektroszkópia

A polimorf ásványolajos diszperziójának infravörös abszorpciós spektrumát 2 cm^{-1} felbontás mellett egy Nicolet 710 FT-IR spektrométer alkalmazásával vettük fel. Az adatokat 1 cm^{-1} intervallumokban digitalizáltuk. Az így nyert spektrumot az 1. ábrán mutatjuk be. A csúcsok a következő helyzetekben vannak: 1752, 1709, 1642, 1613, 1576, 1546, 1514, 1412, 1359, 1329, 1317, 1291, 1261, 1242, 1220, 1212, 1204, 1182, 1171, 1154, 1126, 1112, 1097, 1075, 1056, 1032, 1016, 966, 937, 918, 906, 861, 842, 821, 809, 792, 762, 743, 715, 665, 656, 650, 621, 602, 560, 541, 524 és 507 cm^{-1} .

B. Raman-spektroszkópia

A polimorf Raman-spektrumát üvegampullán keresztül, 4 cm^{-1}

felbontás mellett egy Perkin Elmer 2000R spektrométer alkalmazásával vettük fel. A spektrum a 2. ábrán látható (az x tengely az intenzitást, az y tengely pedig a Raman-eltolódást mutatja, $1800-200\text{ cm}^{-1}$). A gerjesztést egy 400 mW kimeneti teljesítményű Nd:YAG lézer (1064 nm) alkalmazásával végeztük. A csúcsok a következő helyzetekben vannak: 1751, 1683, 1614, 1586, 1547, 1468, 1449, 1382, 1344, 1317, 1243, 1211, 1181, 1150, 1076, 1016, 991, 918, 841, 825, 773, 742, 652, 637, 619, 602, 512, 470, 428, 406, 350 és 325 cm^{-1} .

C. NMR

A polimorf $90,56\text{ MHz }^{13}\text{C-CP-MAS}$ (protonlecsatolt) NMR-spektruma a 3. ábrán látható. A kémiai eltolódásokat az 1. táblázatban foglaljuk össze. Az adatokat környezeti hőmérsékleten és 10 kHz forgási frekvenciával, $1,6\text{ ms}$ keresztpolarizáció mellett, 15 másodperces ismétlési idővel rögzítettük egy Bruker AMX360 spektrométeren. A kémiai eltolódásokat egy glicin tesztminta karboxilátszignáljára (a tetrametil-szilánhoz képest $176,4\text{ ppm}$) vonatkoztattuk; az értékek $\pm 0,5\text{ ppm}$ értéken belül maradtak.

1. táblázat

A polimorf $^{13}\text{C-NMR}$ kémiai eltolódásai

Kémiai eltolódás (ppm)				
38,0	62,8	129,2	153,2	175,0
49,4	111,9	134,0	157,1	
51,9	114,8	138,0	170,7	
57,6	119,6	144,7	172,0	

D. Por-röntgendiffrakciós (XRPD)

A polimorf XRPD képét a 4. ábrán mutatjuk be. A polimorf jellemző XRPD szögeit és számított rácsállandóit a 2. táblázatban adjuk meg.

A spektrum előállításához egy Cu anóddal, primer és szekunder Soller résekkel, szekunder monokromátorral és szcintillációs detektorral felszerelt, theta/theta geometriájú Bruker D8 Advance por-röntgendiffraktométert alkalmaztunk, a következő mérési körülmények mellett:

Anódcső:	Cu
Generátorfeszültség:	40 kV
Generátor-áramerősség:	40 mA
Startszög:	2,0 °2 θ
Végyszög:	35,0 °2 θ
Lépésköz:	0,02 °2 θ
Lépésenkénti idő:	2,5 s

2. táblázat

A polimorf jellemző por-röntgendiffrakciós (XRPD) szögei és számított rácsállandói

Diffrakciós szög (°2θ)	Rácsállandó (10 ⁻¹⁰ m)
9,2	9,63
11,6	7,65
12,3	7,17
13,7	6,46
14,0	6,32
14,7	6,03
14,9	5,95
15,3	5,77
16,4	5,39
18,4	4,83
18,7	4,74
19,0	4,68
19,3	4,59
20,0	4,44
21,0	4,22
21,9	4,07
22,5	3,94

2. táblázat (folytatás)

Diffrakciós szög (°2θ)	Rácsállandó (10 ⁻¹⁰ m)
23,3	3,81
24,0	3,71
24,5	3,63
24,9	3,58
25,6	3,48
26,2	3,40
27,2	3,28
27,7	3,22
28,7	3,11
29,2	3,05
29,6	3,02
30,2	2,96
30,8	2,90
31,0	2,88
31,7	2,82
32,3	2,77
32,9	2,72
33,4	2,68
34,2	2,62

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az 5-[4-{2-[*N*-metil-*N*-(2-piridil)-amino]-etoxi}-benzil]-2,4-dioxo-tiazolidin-maleinsav-sónak egy polimorfja — a "polimorf" —, amely

- (i) olyan infravörös spektrumot eredményez, amely a következő hullámszámoknál tartalmaz csúcsokat: 1752, 1546, 1154, 621 és 602 cm^{-1} ; és/vagy
- (ii) olyan Raman-spektrumot eredményez, amely a következő hullámszámoknál tartalmaz csúcsokat: 1751, 1243 és 602 cm^{-1} ; és/vagy
- (iii) egy olyan szilárd fázisú magmágneses rezonanciaspektrumot eredményez, amely következő eltolódásoknál tartalmaz csúcsokat: 111,9, 114,8, 119,6, 129,2, 134,0, 138,0, 144,7, 153,2, 157,1, 170,7, 172,0 és 175,0 ppm; és/vagy
- (iv) egy olyan por-röntgendiffrakciós (XRPD) képet eredményez, amely a következő számított rácsállandókat adja: 6,46, 5,39, 4,83, 4,68, 3,71, 3,63, 3,58 és $3,48\cdot 10^{-10}\text{ m}$ (angström).

2. Egy 1. igénypont szerinti polimorf, amely egy lényegében az 1. ábrának megfelelő infravörös spektrumot eredményez.

3. Egy 1. vagy 2. igénypont szerinti polimorf, amely egy lényegében a 2. ábrának megfelelő Raman-spektrumot eredményez.

4. Egy 1-3. igénypont szerinti polimorf, amely egy lényegében a 3. ábrán és/vagy az 1. táblázatban láthatóval azonos szilárd fázisú ^{13}C -magmágneses rezonanciaspektrumot eredményez.

5. Egy 1-4. igénypontok bármelyike szerinti polimorf,

amely egy lényegében a 4. ábrán és/vagy a 2. táblázatban láthatóval azonos por-röntgendiffrakciós — XRPD — képet eredményez.

6. Egy 1-5. igénypontok bármelyike szerinti polimorf izolált formában.

7. Egy 1-6. igénypontok bármelyike szerinti polimorf tiszta formában.

8. Egy 1-7. igénypontok bármelyike szerinti polimorf kristályos formában.

9. Eljárás egy 1. igénypont szerinti polimorf előállítására, **azzal jellemezve**, hogy az (I) vegyület denaturált etanollal készített emelt hőmérsékletű oldatát a polimorf kristályosodása érdekében lehűtjük, majd a polimorfot kinyerjük a denaturált etanolból.

10. Gyógyszerkészítmény, amely hatásos, nemtoxikus mennyiségben egy 1. igénypont szerinti polimorfot, valamint gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

11. Egy 1. igénypont szerinti polimorf gyógyászati hatóanyagként történő felhasználásra.

12. Egy 1. igénypont szerinti polimorf diabetes mellitus, diabetes mellitusszal kapcsolatos állapotok, valamint a betegség bizonyos szövődményeinek kezelésében és/vagy megelőzésében történő felhasználásra.

13. A polimorf alkalmazása diabetes mellitus, diabetes mellitusszal kapcsolatos állapotok, valamint a betegség bizonyos szövődményeinek kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

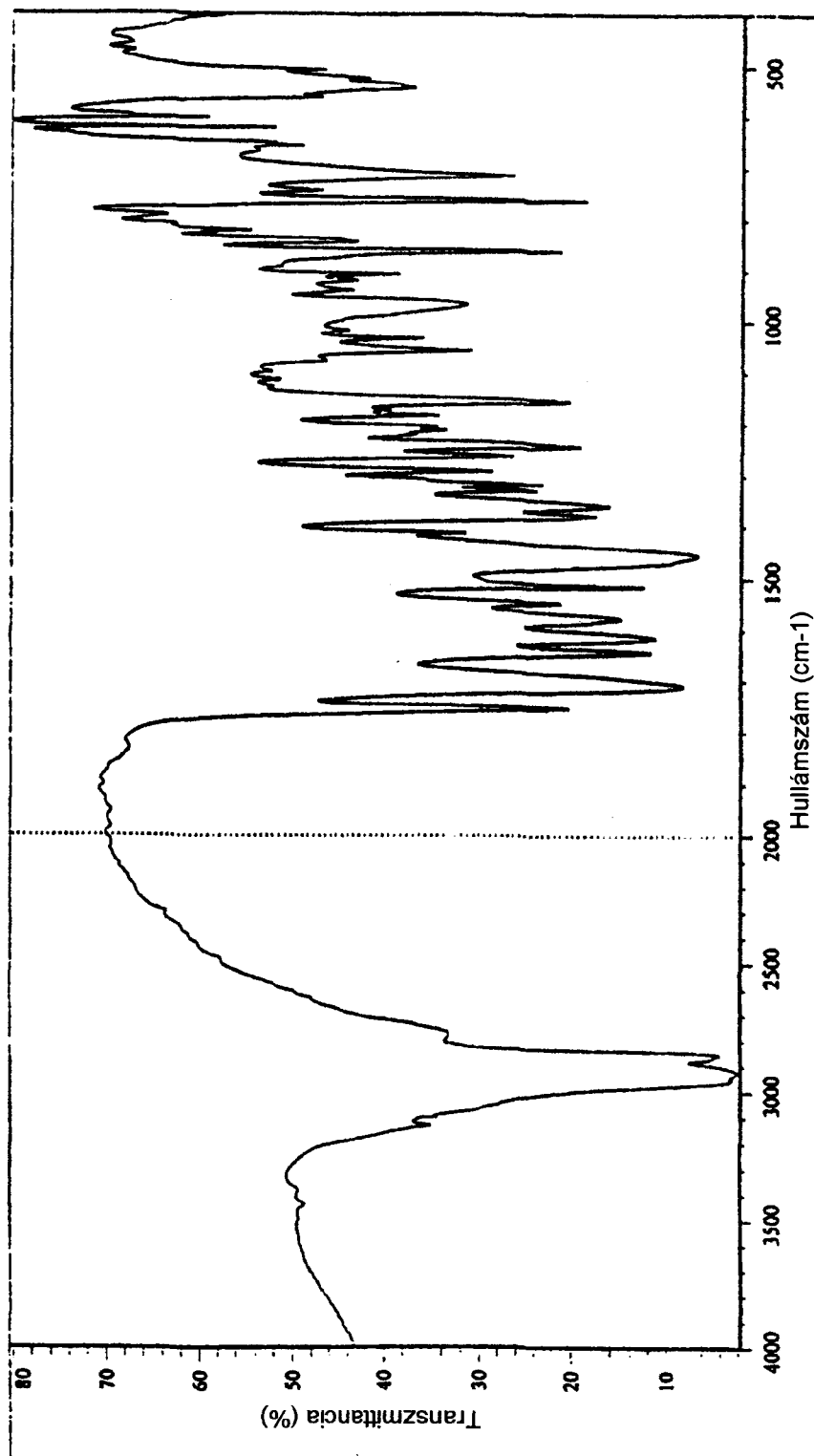
Helical repair

2002. 05. 24

Q

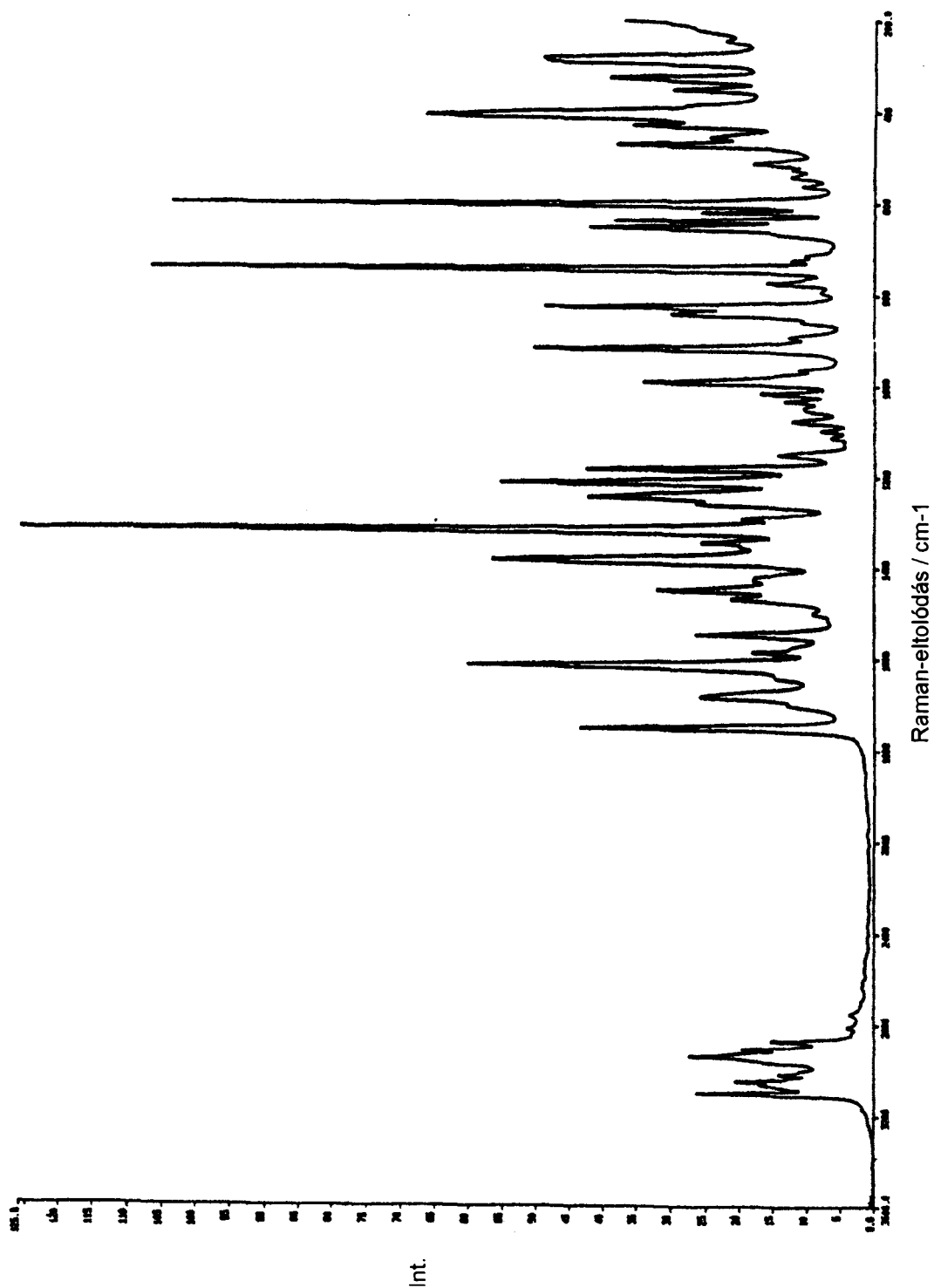
DEPT. OF JUSTICE
 DIVISION OF INVESTIGATION
 UNITED STATES OF AMERICA
 1945
 Case No. 100-100000-100000
 Sub No. 100-100000-100000

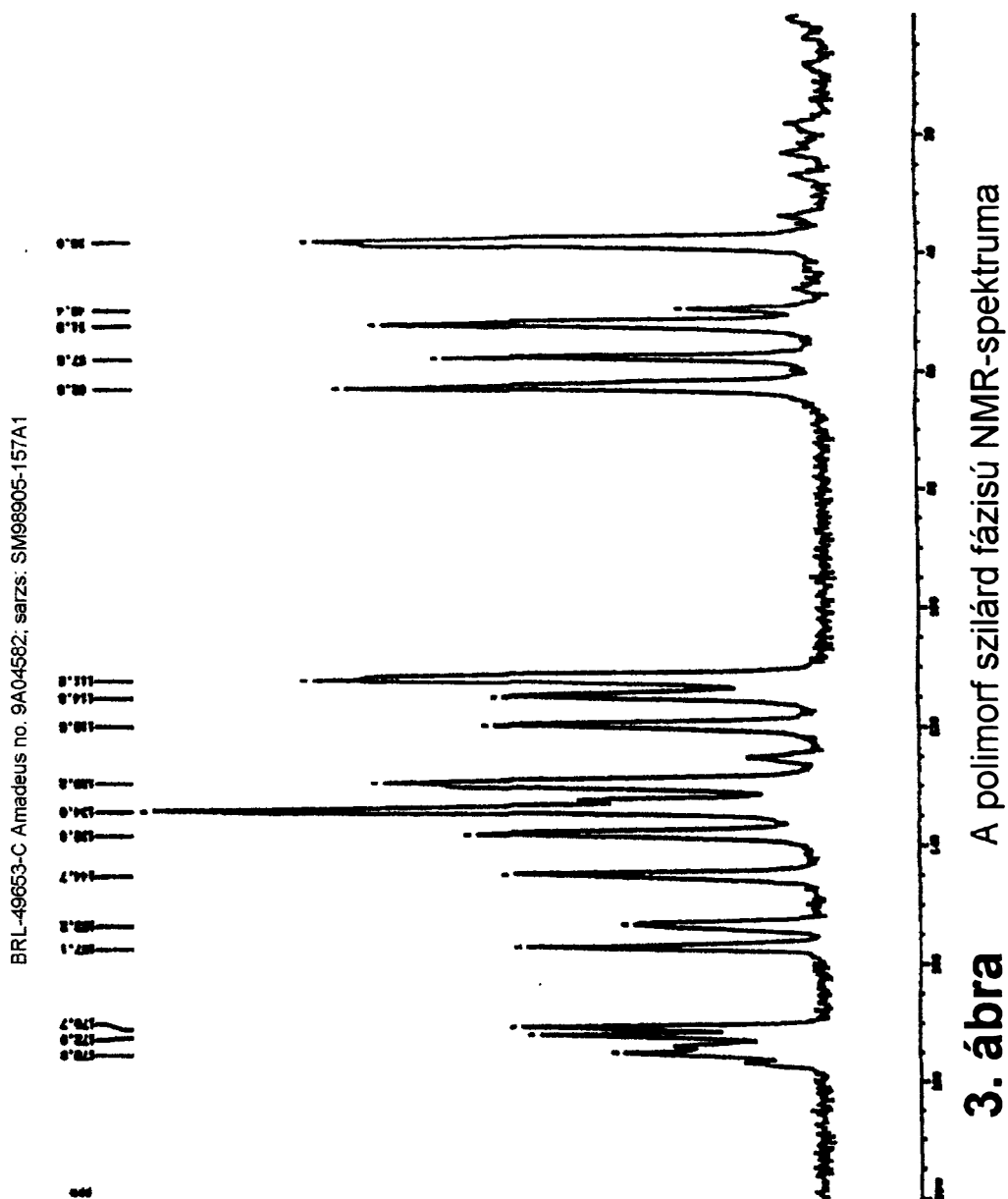
1. ábra A polimorf infravörös spektruma



2. ábra

A polimorf Raman-spektruma





4. ábra

A polimorf por-röntgendiffrakciós képe

