

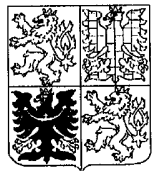
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 -3709

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01.04.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.04.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/9807354**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/02214**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/51618**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 H 19/052

A 61 K 31/7056

A 61 P 31/12

(71) Přihlašovatel:

GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, GB;

(72) Původce:

Carter Barry Howard, Research Triangle Park, NC, US;
Glover Bobby Neal, Research Triangle Park, NC, US;
Huang Lian-Feng, Research Triangle Park, NC, US;
Lancaster Robert William, Stevenage, GB;
Long Stacey Todd, Research Triangle Park, NC, US;
Rizzolio Michele Catherine, Research Triangle Park,
NC, US;
Schmitt Eric Allen, Libertyville, IL, US;
Sickles Barry Riddle, Research Triangle Park, NC, US;

(74) Zástupce:

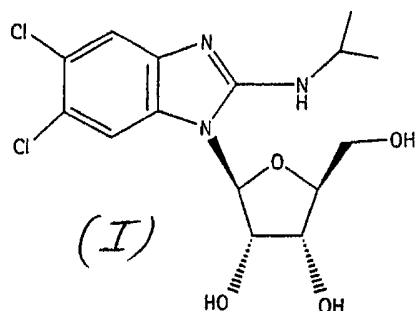
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Nové krystalické formy protivirivé
benzimidazolové sloučeniny**

(57) Anotace:

Nové krystalické formy a solváty 5,6-dichlor-2-(izopropylamino)-1-β-L-ribofuranosyl-1H-benzimidazolu vzorce (I), který se používá v léčebné praxi. Nové krystalické formy a solváty jsou definovány rentgenogramy. Jsou popsány jejich výroby a jejich použití jako látek s protivirovým účinkem.



Nové krystalické formy protivirové benzimidazolové sloučeniny

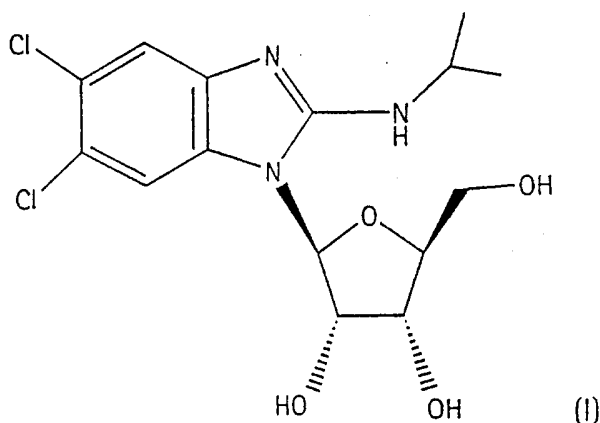
Oblast techniky

Vynález se zabývá bezvodými krystalickými formami a solváty sloučeniny 5,6 – dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 – (β - L – ribofuranosyl) – 1H – benzimidazolu (známé jako 1263W94; sloučenina vzorce (I)) s protivirovým účinkem, farmaceutickými přípravky obsahujícími bezvodé krystalické formy a solváty této sloučeniny a jejich léčebným použitím.

Dosavadní stav techniky

5,6 – dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 – (β - L – ribofuranosyl) – 1H – benzimidazol (1263W94) je benzimidazolový derivát, který se používá v léčebné praxi. V patentové přihlášce WO 96/01833 je popsán 5,6 – dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 – (β - L – ribofuranosyl) – 1H – benzimidazol a jeho použití v profylaxi a léčbě virových onemocnění, a to zejména těch, které jsou způsobeny herpetickými viry. Sloučenina popsaná v patentové přihlášce WO 96/01833 je amorfní, nekrystalická, hygroskopická látka.

5,6 – dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 – (β - L – ribofuranosyl) – 1H – benzimidazol, sloučenina vzorce (I), má tuto strukturu:



Sloučenina vzorce (I) může být vyrobena v nových krystalických formách a nebo ve formě solvátů. Tyto nové krystalické formy a solváty podle vynálezu jsou termodynamicky stabilnější než forma amorfni popsaná v patentové přihlášce WO96/01833. Další výhodou nových krystalických forem a solvátů podle vynálezu je, že nejsou hygroskopické. Tyto krystalické formy a solváty se snadno skladují a snadno se z nich připravují farmaceutické přípravky, jako jsou tablety, kapsle a tekuté systémy. Tyto krystalické formy a solváty jsou charakterizovány typickými rentgenogramy prášků.

Popis obrázků

Obrázek 1. Rentgenogram (prášku) formy I sloučeniny vzorce (I). Tento rentgenogram byl získán podle postupů popsaných v příkladu 18.

Obrázek 2. Rentgenogram formy II sloučeniny vzorce (I). Tento rentgenogram byl získán podle postupů popsaných v příkladu 18.

Obrázek 3. Rentgenogram ethanolátu sloučeniny vzorce (I). Tento rentgenogram byl získán podle postupů popsaných v příkladu 18.

Obrázek 4. Rentgenogram formy IV sloučeniny vzorce (I). Tento rentgenogram byl získán podle postupů popsaných v příkladu 18.

Obrázek 5. Rentgenogram formy V sloučeniny vzorce (I). Tento rentgenogram byl získán podle postupů popsaných v příkladu 18.

Obrázek 6. Rentgenogram formy VI sloučeniny vzorce (I). Tento rentgenogram byl získán podle postupů popsaných v příkladu 18.

Podstata vynálezu

Vynález se zabývá sloučeninou vzorce (I) v nové krystalické formě, formě I. Forma I je definována rentgenogramem na **obrázku 1**, který se získá správně zaměřeným difraktometrem vybaveným grafitovým monochromátorem zakřivení ohnutého paprsku za použití rentgenového záření z měděné katody α . Forma I se připravuje ze směsi amorfni sloučeniny vzorce (I) a nové krystalické formy II sloučeniny vzorce (I) rozpouštěním a zahříváním ve vodě

nebo v toluenu při teplotách nad 50°C. Zahříváním se suspenze mění na lepkavou gumu, která se dalším zahříváním mění na pevnou látku.

Vynález se dále zabývá sloučeninou vzorce (I) v nové krystalické formě, formě II. Forma II je definována rentgenogramem na **obrázku 2**, který se získá správně zaměřeným difraktometrem vybaveným grafitovým monochromátorem zakřivení ohnutého paprsku za použití rentgenového záření z měděné katody α . Forma II se připraví krystalizací nebo rekrystalizací amorfni sloučeniny vzorce (I) ze směsi methanolu a vody nebo methanolu a toluenu. Rekrystalizací vzniká methanolvý solvát, který dalším sušením ztrácí methanol za zisku formy II.

Vynález se dále zabývá sloučeninou vzorce (I) ve formě bílého sypkého prášku (v textu označeného jako „ethanolát“ nebo ethanolový solvát sloučeniny vzorce (I)). Ethanolát je definován rentgenogramem na **obrázku 3**, který se získá správně zaměřeným difraktometrem vybaveným grafitovým monochromátorem zakřivení ohnutého paprsku za použití rentgenového záření z měděné katody α . Ethanolát se připravuje z roztoku sloučeniny ve směsi ethanolu a vody nebo ethanolu a toluenu.

Vynález se dále zabývá sloučeninou vzorce (I) v nové krystalické formě, formě IV. Forma IV je definována rentgenogramem na **obrázku 4**, který je získán správně zaměřeným difraktometrem vybaveným grafitovým monochromátorem zakřivení ohnutého paprsku za použití rentgenového záření z měděné katody α . Forma IV se připravuje rozpouštěním a zahříváním amorfni sloučeniny vzorce (I) ve vodě nebo v toluenu při teplotách nad 50°C. Forma IV se také vyrobí několikaměsíčním rozpouštěním formy II ve vodě.

Vynález se dále zabývá sloučeninou vzorce (I) v nové krystalické formě, formě V. Forma V je definována rentgenogramem na **obrázku 4**, který je získán správně zaměřeným difraktometrem vybaveným grafitovým monochromátorem zakřivení ohnutého paprsku za použití rentgenového záření z měděné katody

α . Forma V se připraví postupným přidáváním vody k amorfni sloučenině vzorce (I) za rychlého dvouhodinového míchání při teplotě 70°C. Po dalších 7 hodinách, kdy je sloučenina míchána a zahřívána na 65 – 70°C, je zahřívání a míchání přerušeno. Sloučenina se nechá 2, 5 dne stát při teplotě místnosti a poté se přefiltruje. Výsledná bílá zrnitá pevná látka se nechá přes noc sušit na vzduchu. Forma V se připraví také rozpouštěním směsi formy II a formy I ve vodě o teplotě 90°C po 20 minut. Další způsob přípravy formy V je, že se jiné krystalické formy nebo solváty sloučeniny vzorce (I), s výhodou forma IV nebo ethanolát, rozpustí v acetonitrilu a roztok se nechá stát při teplotě místnosti, dokud z něj forma V nevyprecipituje.

Vynález se dále zabývá sloučeninou vzorce (I) v podobě směsi jakýchkoli dvou nebo více bezvodých krystalických forem a nebo solvátů podle vynálezu nebo v podobě směsi amorfni látky a jedné nebo více bezvodých krystalických forem a nebo solvátů podle vynálezu. Sloučenina vzorce (I) se izoluje také precipitací kyselina/baze.

V textu používaný termín „solvát“ znamená komplex různých stoichiometrů vytvořených ze solutu (sloučeniny vzorce (I)) a rozpouštědla. Rozpouštědlem je například voda, methanol, ethanol nebo kyselina octová. V textu používaný termín sloučenina vzorce (I) znamená amorfni formu této sloučeniny, pokud není uvedena jiná forma nebo solvát.

Rentgenogramy různých krystalických forem a solvátů podle vynálezu se zhotovují běžnými technikami na zařízeních známých v oboru. Rentgenogramy na **obrázcích 1 – 6** jsou pořízeny difraktometrovým systémem Phillips X – Pert MPD vybaveným grafitovým monochromátorem zakřivení ohnutého paprsku za použití rentgenového záření z měděné katody α a automatické divergentní štěrbiny. Detektorem je xenonový proporční počítač. Vzorek prášku používaný ke zhotovení rentgenogramu se připravuje běžnými způsoby přípravy vzorku plněného usazováním za použití držáku o průměru 16 mm a tloušťky 2 mm.

Na **obrázcích 1, 2, 4, 5, 6 a 3** jsou ukázány rentgenogramy práškových vzorků forem I, II, IV, V, VI a ethanolátu. Každé z forem a solvátů je přiřazen rentgenogram, který je pro danou formu jedinečný. Každá krystalická forma nebo solvát má rentgenogram s jedinečným uspořádáním difrakčních vrcholů, které jsou vyjádřeny v úhlech 2θ ($^{\circ}$), d - vzdálenostech ($\text{\AA}$) a nebo relativních vrcholových intenzitách.

Hodnoty difrakčních úhlů 2θ a odpovídajících d - vzdáleností určují umístění různých vrcholů na rentgenogramu. Hodnoty d - vzdáleností se vypočítají Braggovou rovnicí z naměřených úhlů 2θ a vlnové délky záření z měděné katody α_1 . Podle typu použitého difraktometru a způsobu přípravy vzorku jsou očekávány lehké odchylky v naměřených úhlech 2θ a d - vzdálenostech. Pro relativní vrcholové intenzity jsou očekávány odchylky větší. Identifikace určité krystalické formy sloučeniny je založena zejména na naměřených úhlech 2θ nebo na d - vzdálenostech, méně na relativních vrcholových intenzitách. Ve směsi krystalických forem může nejsilnější difrakční vrchol každé formy překrývat difrakční vrchol formy jiné. Ve směsi krystalických forem je identifikace založena na přítomnosti vrcholu nižší intenzity, který nepřekrývá vrchol jiné krystalické formy. Při identifikaci formy I 5,6 - dichlor - 2 - (izopropylamino) - 1 - (β - L - ribofuranosyl) - 1H - benzimidazolu se jediný nejcharakterističtější vrchol úhlu 2θ objevuje na 2,57 stupních nebo v d - vzdálenosti 34,35 $\text{\AA}$. Při identifikaci ethanolátu 5,6 - dichlor - 2 - (izopropylamino) - 1 - (β - L - ribofuranosyl) - 1H - benzimidazolu se jediný nejcharakterističtější vrchol úhlu 2θ objevuje na 6,63 stupních nebo v d - vzdálenosti 13,33 $\text{\AA}$. Při identifikaci formy IV 5,6 - dichlor - 2 - (izopropylamino) - 1 - (β - L - ribofuranosyl) - 1H - benzimidazolu se jediný nejcharakterističtější vrchol úhlu 2θ objevuje na 11,78 stupních nebo v d - vzdálenosti 7,51 $\text{\AA}$.

Je výhodné, pokud identifikace různých bezvodých krystalických forem a nebo solvátů podle vynálezu závisí na více úhlech 2θ nebo na více d - vzdálenostech. Každá z různých bezvodých krystalických forem a nebo solvátů

5,6 – dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 – (β - L – ribofuranosyl) – 1H – benzimidazolu je identifikována podle přítomnosti více vrcholů úhlu 2 theta, včetně dvou, tří, čtyř, pěti, šesti, sedmi, osmi, devíti nebo deseti úhlů 2 theta, které jsou charakteristické pro určitou krystalickou formu. Forma I je identifikována podle přítomnosti rentgenových difrakčních vrcholů, které se objevují na nejméně pěti následujících místech, vyjádřeno v úhlech 2 theta: 7,90; 10,39; 14,63; 15,79; 20,75; 21,99; 22,77; 24,14; 24,71 a 25,71 stupně. Forma II je identifikována podle přítomnosti rentgenových difrakčních vrcholů, které se objevují na nejméně pěti následujících místech, vyjádřeno v úhlech 2 theta: 7,91; 17,33; 18,23; 19,60; 21,88; 23,24; 23,92; 25,27; 27,70 a 29,21 stupně. Ethanolát je identifikován podle přítomnosti rentgenových difrakčních vrcholů, které se objevují na nejméně pěti následujících místech, vyjádřeno v úhlech 2 theta: 9,07; 10,38; 15,95; 17,72; 20,75; 21,37; 22,96; 23,93; 25,40 a 29,05 stupně. Forma IV je identifikována podle přítomnosti rentgenových difrakčních vrcholů, které se objevují na nejméně pěti následujících místech, vyjádřeno v úhlech 2 theta: 9,29; 16,04; 18,67; 22,06; 22,68; 23,34; 24,40; 29,64; 30,92 a 31,62 stupně. Forma V je identifikována podle přítomnosti rentgenových difrakčních vrcholů, které se objevují na nejméně pěti následujících místech, vyjádřeno v úhlech 2 theta: 13,30; 18,13; 18,78; 20,41; 21,75; 23,02; 26,87; 28,34; 28,55 a 30,22 stupně.

Stanovení výše zmíněných úhlů 2 theta a d – vzdáleností má určité meze spolehlivosti. Spolehlivost při určování d – vzdálenosti se zvyšuje se zvýšením snímaného difrakčního úhlu nebo se snížením d – vzdálenosti. Meze spolehlivosti u výše zmíněných úhlů 2 theta pro formy I, IV, V a ethanolát jsou $\pm 0,05$ stupně pro každé stanovení vrcholu. Meze spolehlivosti u výše zmíněných úhlů 2 theta pro formu II jsou $\pm 0,09$ stupně pro každý vrchol. Meze spolehlivosti u hodnot d – vzdáleností pro formy I, IV, V a ethanolát jsou $\pm 0,05$ Angstromů. Meze spolehlivosti u hodnot d – vzdáleností pro formu II jsou $\pm 0,09$ Angstromů.

Vhodným způsobem srovnávání rentgenogramů za účelem identifikace určité krystalické formy je položení rentgenogramu neznámé formy na rentgenogram známé formy, a to i přes meze spolehlivosti při stanovování úhlů 2θ a d – vzdáleností. Rentgenogram neznámé formy 5,6 – dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 – (β - L – ribofuranosyl) – 1H – benzimidazolu, která se získá způsobem popsáním v této přihlášce, se položí na **obrázek 1** a tím se ihned zjistí, zda je rentgenogram neznámé formy stejný, jako rentgenogram formy I. Pokud je rentgenogram shodný s **obrázkem 1**, pak je neznámá krystalická forma jednoznačně identifikována jako forma I. Stejným způsobem – položením rentgenogramu na **obrázky 2, 4, 5** nebo **3** – se zjišťuje, zda je neznámá krystalická forma formou II, IV, V nebo ethanolátem.

Ačkoli hlavními kritérii pro identifikaci určité krystalické formy je stanovení úhlů 2θ a d – vzdáleností, je vhodné porovnat také relativní vrcholové intenzity. Jak bylo uvedeno výše, relativní vrcholové intenzity se liší podle použitého difraktometru a podle způsobu přípravy vzorku. Vrcholové intenzity jsou zaznamenány jako intenzity vztažené k vrcholové intenzitě nejsilnějšího vrcholu. Jednotky intenzity na rentgenové difrakční křivce jsou počty/sek. Absolutní počty = počty/čas $\times$ doba počítání = počty/sek $\times$ 10 sek. Forma I 5,6 – dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 – (β - L – ribofuranosyl) – 1H – benzimidazolu má na rentgenogramech tyto hodnoty úhlů 2θ , d – vzdáleností (Å) a relativních vrcholových intenzit (I) patnácti nejintenzivnějších vrcholů získaných způsobem, který je popsán v příkladu 18 níže:

forma I		
úhel 2 theta (°)	Δ^1	I
7,90	11,19	58,8
10,39	8,51	49,7
14,63	6,05	33,3
15,79	5,61	46,1
16,95	5,23	16,4
19,24	4,61	14,4
20,75	4,28	29,4
21,99	4,04	21,0
22,77	3,90	100,0
24,14	3,68	35,2
24,71	3,60	20,5
25,72	3,46	13,9
25,97	3,43	43,2
29,44	3,03	13,9
31,09	2,87	14,7

¹ meze spolehlivosti = přibližně $\pm 0,05$

Forma II 5,6 – dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 – (β - L – ribofuranosyl) – 1H – benzimidazolu má tyto hodnoty úhlů 2 theta, d – vzdáleností a relativních vrcholových intenzit patnácti nejintenzivnějších vrcholů získaných způsobem popsaným níže v příkladu 18:

forma II		
úhel 2 theta (°)	$\text{\AA}^1$	I
7,91	11,17	100,0
10,86	8,14	10,1
12,69	6,97	5,2
13,65	6,48	4,7
14,94	5,93	8,4
16,11	5,50	12,8
17,33	5,11	17,5
18,23	4,86	18,2
19,60	4,53	19,6
21,88	4,06	18,8
23,24	3,82	19,0
23,92	3,72	26,7
25,27	3,52	24,5
27,70	3,22	34,9
29,21	3,06	14,2

¹meze spolehlivosti = přibližně $\pm 0,09$

Forma II má vrcholy také u následujících úhlů 2 theta: 7,9; 10,9; 16,1; 17,3; 18,2; 19,6; 21,9; 23,9 stupně.

Ethanolát 5,6 – dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 – (β - L – ribofuranosyl) – 1H – benzimidazolu má tyto hodnoty úhlů 2 theta, d – vzdáleností a relativních vrcholových intenzit patnácti nejintenzivnějších vrcholů získaných způsobem popsaným níže v příkladu 18:

ethanolát		
úhel 2 theta (°)	$\text{\AA}^1$	I
9,07	9,74	45,2
10,38	8,52	22,7
15,95	5,55	40,4
17,72	5,00	100,0
18,96	4,68	17,2
19,79	4,48	18,4
20,75	4,28	30,4
21,37	4,16	27,7
21,89	4,06	19,0
22,08	4,02	17,5
22,96	3,87	40,6
23,93	3,72	41,3
25,40	3,50	26,7
27,65	3,22	19,8
29,05	3,07	25,4

¹meze spolehlivosti = přibližně $\pm 0,05$

Ethanolát dosahuje vrcholu také na těchto hodnotách úhlů 2 theta: 6,6; 9,1; 9,4; 10,4; 11,0; 14,7; 16,0; 17,2; 17,7; 18,3; 20,8; 21,4; 23,0; 23,9; 25,4; 27,7; 29,1 stupně.

Forma IV 5,6 – dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 – (β - L – ribofuranosyl) – 1H – benzimidazolu má tyto hodnoty úhlů 2 theta, d – vzdáleností a relativních vrcholových intenzit patnácti nejintenzivnějších vrcholů získaných způsobem popsaným níže v příkladu 18:

forma IV		
úhel 2 theta (°)	Δ^1	I
9,29	9,51	15,6
11,78	7,51	12,5
16,04	5,52	20,1
18,67	4,75	25,1
19,54	4,54	11,5
22,06	4,03	100,0
22,39	3,97	11,6
22,68	3,92	17,9
23,34	3,81	15,5
23,68	3,75	10,0
24,40	3,65	28,7
28,72	3,11	11,1
29,64	3,01	13,0
30,92	2,89	26,5
31,62	2,83	13,9

¹meze spolehlivosti = přibližně $\pm 0,05$

Forma IV má vrcholy také na následujících hodnotách úhlů 2 theta: 7,5; 9,3; 11,8; 16,0; 18,7; 19,4; 19,5; 22,1; 22,7; 24,4; 29,6; 30,9 stupně.

Forma V 5,6 – dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 – (β - L – ribofuranosyl) – 1H – benzimidazolu má tyto hodnoty úhlů 2 theta, d – vzdáleností a relativních vrcholových intenzit patnácti nejintenzivnějších vrcholů získaných způsobem popsaným níže v příkladu 18:

forma V		
úhel 2 theta (°)	$\bar{A}^1$	I
9,07	9,75	19,1
9,35	9,46	14,3
10,74	8,23	14,0
13,30	6,65	26,1
17,04	5,20	18,5
18,13	4,89	39,2
18,78	4,72	57,0
20,41	4,35	39,5
21,75	4,08	100,0
22,71	3,91	15,8
23,02	3,86	20,3
26,87	3,32	23,4
28,34	3,15	24,7
28,55	3,12	51,1
30,22	2,95	39,0

¹meze spolehlivosti = přibližně $\pm 0,05$

Forma V má vrcholy na následujících hodnotách úhlů 2 theta: 9,1; 9,3; 10,7; 13,3; 17,0; 18,1; 18,8; 20,4; 21,8; 26,9; 28,6; 30,2 stupně.

Na základě výše uvedených charakteristických znaků rentgenogramů forem I, II, IV, V a ethanolátu a na základě znalosti, jak tyto rentgenogramy vyrobit, je snadné každou z těchto bezvodých krystalických forem nebo solvátů 5,6 – dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 – (β - L – ribofuranosyl) – 1H – benzimidazolu identifikovat. Rentgenogramy všech bezvodých krystalických forem nebo solvátů, které se připravují způsoby popsány v této přihlášce, obsahují ještě další vrcholy. V každé z výše uvedených tabulek je ukázáno patnáct nejintenzivnějších vrcholů charakteristických pro určitou krystalickou formu nebo solvát. Tabulky by neměly být pojmány jako vyčerpávající seznam vrcholů vytvářených jednotlivými formami nebo solváty.

K identifikaci bezvodých krystalických forem nebo solvátů se používají i jiné fyzikální metody. Mezi techniky známé v oboru, které se používají k fyzikální charakteristice krystalických forem nebo solvátů, patří stanovení bodu tání, diferenciální kalorimetrie pro řadové vyšetření vzorků, infračervené záření a sorpce vody. K charakteristice dané krystalické formy nebo solvátu se tyto metody používají buď samostatně nebo v kombinaci.

Vynález se zabývá bezvodými krystalickými formami a solváty jak v čisté formě, tak i ve směsi s jinými formami nebo solváty sloučeniny vzorce (I). Příkladem je směs formy I s jednou nebo více formami II, IV, V nebo s ethanolátem. Alternativou je směs formy I s amorfni formou sloučeniny vzorce (I). Další možností je směs formy I jak s amorfni formou sloučeniny vzorce (I), tak s jednou nebo více dalšími krystalickými formami nebo solváty, včetně forem II, IV, V a ethanolátu. Kterákoli z forem II, IV, V nebo ethanolát tvoří podobným způsobem směsi s jinými formami a nebo s formou amorfni. Jedním aspektem vynálezu je směs forem I a V. Dalším aspektem vynálezu je směs formy II a formy amorfni. Dalším aspektem je směs forem I, IV a V. Dalším aspektem je směs forem I, IV, V a formy amorfni. Další směsi dvou a více bezvodých krystalických forem a solvátů podle vynálezu budou jistě stanoveny odborníky v oboru.

Vynález zahrnuje výše uvedené směsi jakékoli bezvodé krystalické formy nebo solvátu s amorfni sloučeninou vzorce (I) a nebo s jednou nebo více dalšími bezvodými krystalickými formami nebo solváty. Směsi určité formy nebo solvátu s amorfni sloučeninou vzorce (I) a nebo s jinou krystalickou formou nebo solvátém mohou vést k maskování nebo nepřítomnosti jednoho nebo více rentgenových difrakčních vrcholů popsaných pro tuto určitou formu výše. V oboru jsou známy způsoby analýzy takových směsí krystalických forem, kterými se přesně stanoví, zda je určitá krystalická forma ve směsi přítomna nebo ne.

Kterákoli bezvodá krystalická forma nebo solvát podle vynálezu je ve směsi s hydratovanou krystalickou formou. Například v každé dávce obsahující bezvodou krystalickou formu sloučeniny vzorce (I) jsou přítomny hydratované krystalické formy této sloučeniny.

Vynález se zabývá způsobem výroby sloučeniny vzorce (I) v bezvodé krystalické formě, který spočívá v rozpouštění amorfni sloučeniny vzorce (I) v rozpouštědle za zisku jedné nebo více bezvodých krystalických forem a nebo solvátů.

Vynález se zabývá způsobem výroby sloučeniny vzorce (I) v bezvodé krystalické formě, který zahrnuje tyto kroky:

- a) vytvoření roztoku sloučeniny vzorce (I) ve formě volné baze nebo její soli;
- b) izolace sloučeniny vzorce (I) z roztoku a popřípadě odstranění volného (vlhkého, nerozpuštěného) rozpouštědla, což zanechá sloučeninu vzorce (I) v suché formě;
- c) konverze popřípadě usušené sloučeniny vzorce (I) z kroku b) na bezvodou krystalickou formu působením rozpouštědla na sloučeninu vzorce (I); a
- d) izolace bezvodé krystalické formy.

Sloučenina vzorce (I) se vyrábí jakýmkoli způsobem známým v oboru, s výhodou způsobem popsaným v patentové přihlášce WO 96/01833, na kterou jsou v textu odkazy.

Výsledkem syntézy sloučeniny vzorce (I) je sloučenina v roztoku v reakční směsi, ze které se separací a čištěním získá jako pevná látka. Sloučenina vzorce (I) se dále popřípadě suší. Na krystalickou formu sloučeniny jako pevné látky má vliv mnoho různých faktorů. Podle vynálezu vede úprava podmínek

separace a nebo následné výroby ke vzniku sloučeniny vzorce (I) v podobě jedné určité bezvodé krystalické formy nebo solvátu nebo v podobě směsi dvou nebo více bezvodých krystalických forem nebo solvátů.

Vhodným rozpouštědlem je organické rozpouštědlo rozpustné ve vodě, které dostatečně rozpouští. Rozpouštědlo se používá v množství umožňujícím částečné rozpuštění sloučeniny, aby došlo ke konverzi a precipitaci požadované bezvodé krystalické formy sloučeniny vzorce (I), například z hydratované krystalické formy. Rozpouštědlo se s výhodou odstraní usušením ve vakuu.

Vlhká sloučenina vzorce (I) po první izolaci (bod b) výše) se usuší, například při teplotě mezi 30 a 70°C, za zisku suché sloučeniny vzorce (I).

Vynález zahrnuje použití krystalických forem a solvátů sloučeniny vzorce (I) v léčebné praxi, například v léčbě nebo profylaxi, včetně potlačení rekurence symptomů, virových onemocnění zvířat, například savců, včetně lidí. Bezvodé krystalické formy a solváty sloučeniny vzorce (I) jsou zvláště vhodné pro léčbu nebo profylaxi virových onemocnění, například herpetických infekcí, infekcí CMV, onemocnění způsobených virem hepatitidy B a virem hepatitidy C. Bezvodé krystalické formy a solváty sloučeniny vzorce (I) se používají také k léčbě a profylaxi virových onemocnění u jiných zvířat, například savců.

Vynález se zabývá způsobem léčby nebo profylaxe virových infekcí, zvláště infekce herpetické, infekce CMV, onemocněním způsobeným virem hepatitidy B a virem hepatitidy C u zvířat, například savců, včetně lidí, který spočívá v podávání účinného množství protivirové sloučeniny vzorce (I) v bezvodé krystalické formě nebo solvátu.

Vynález se zabývá použitím bezvodých krystalických forem nebo solvátů sloučeniny vzorce (I) k přípravě léku k léčbě nebo profylaxi virové infekce.

V textu používaný termín profylaxe znamená prevenci infekce, prevenci výskytu symptomů a prevenci rekurence symptomů.

Bezvodé krystalické formy a solváty sloučeniny vzorce (I) se podávají jakýmkoli vhodným způsobem, s výhodou perorálně. Nejvhodnější způsob podání se liší, například podle stavu příjemce.

Množství podávané účinné sloučeniny (definované výše) v uvedených indikacích a použitích je ovlivněno řadou různých faktorů, včetně závažnosti onemocnění a stavu pacienta, a ve své konečné podobě závisí na rozhodnutí ošetřujícího lékaře nebo veterináře. Obecně lze říci, že účinná dávka v těchto indikacích a použitích se pohybuje v rozmezí 0,01 až 250 mg na kilogram tělesné hmotnosti příjemce na den, s výhodou v rozmezí 0,1 až 100 mg na kilogram hmotnosti a den, s větší výhodou v rozmezí 0,5 až 30 mg na kilogram hmotnosti a den, nejlépe v rozmezí 1,0 až 30 mg na kilogram hmotnosti a den (všechny dávky účinné látky jsou počítány pro volnou bází sloučeniny vzorce (I), pokud není uvedeno jinak). Požadované množství účinné sloučeniny se podává během dne v jedné, dvou, třech nebo čtyřech a více dávkách ve vhodných intervalech. Tyto dávky se podávají v jednotkových dávkových formách obsahujících 10 až 1200 mg, nebo 50 až 500 mg, s výhodou 20 až 500 mg, nejlépe 100 až 400 mg účinné látky v jedné dávkové formě.

Účinná látka se podává samostatně nebo ve farmaceutickém přípravku. Farmaceutický přípravek obsahuje účinnou látku tak, jak je definována výše, jedno nebo více farmaceuticky přijatelných vehikul a popřípadě další léčebné látky. Vehikulum je „přijatelné“ ve smyslu kompatibility s ostatními složkami přípravku a ve smyslu neškodnosti pro příjemce.

Přípravky vhodné k perorálnímu podávání v jednotkové dávkové formě se vyrábějí jakýmkoli způsobem známým ve farmaceutickém oboru. Při výrobě se účinná látka spojí s nosičem, který představuje jednu nebo více přídavných látek. Obecně lze říci, že všechny přípravky se vyrábějí jednotně spojením

účinné látky s tekutými nosiči nebo s pevnými nosiči dělenými na konci procesu nebo s oběma, v případě potřeby s následným dělením přípravku.

Přípravky podle vynálezu k perorálnímu podávání jsou ve formě dělené jako jsou kapsle, tobolky, sáčky s granulemi nebo tablety (polykací, rozpustné nebo žvýkací tablety) s daným množstvím účinné látky v jedné dávkové formě; nebo mají formu prášku nebo granulí; formu roztoku nebo suspenze ve vodné nebo nevodné tekutině; nebo mají formu emulze typu olej ve vodě nebo voda v oleji. Účinná látka má také formu bolusu, lektvaru nebo pasty.

Tablety se vyrábějí lisováním nebo odléváním popřípadě s jednou nebo více přídavnými látkami. Lisované tablety se vyrábějí ve vhodném stroji lisováním účinné látky v sypké formě, jako je prášek nebo granule, popřípadě smíchané s pojivem, kluznou látkou, inertním rozpouštědlem, konzervantem, povrchově aktivní látkou nebo s dispergační látkou. Odlévané tablety se vyrábějí odléváním směsi sloučeniny ve formě prášku a inertního tekutého rozpouštědla ve vhodném stroji. Tablety se popřípadě potahují, rýhují nebo jsou formulovány tak, aby uvolňování účinné látky bylo pomalé nebo kontrolované.

Bezvodé krystalické formy a solváty podle vynálezu se podávají také místně, parenterálně a dalšími vhodnými způsoby za použití nosičů a metod popsanych v patentové přihlášce WO 96/01833. Při výrobě dávkových forem, v nichž jsou bezvodé krystalické formy nebo solváty zcela rozpuštěny v rozpouštědle, jako jsou roztoky, například pro parenterální použití, není možná identifikace určité krystalické formy použité v roztoku. Všechny bezvodé krystalické formy a solváty jsou vhodné k výrobě roztoků, ve kterých jsou krystalické formy nebo solváty zcela rozpuštěny ve vhodném rozpouštědle.

Jednotlivé dávkové formy obsahují s výhodou denní dávku účinné látky nebo denní poddávku účinné látky (tak, jak jsou popsány výše) nebo její příslušnou část.

Přípravky podle vynálezu obsahují i jiné látky běžně používané při výrobě farmaceutických přípravků, například přípravky k perorálnímu podávání obsahují příchutě nebo látky maskující vlastní chuť účinné látky.

Pro ilustraci jsou uvedeny následující příklady. Vynález ale nezahrnuje jen tyto příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Forma I 5, 6 – dichlor – 2 –(izopropylamino) – 1 -β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu

200 mg sloučeniny vzorce (I) bylo vloženo do monitoru tepelné aktivity (TAM) a ke zvlhčení bylo na prášek nakapáno několik kapek vody. Zkumavka byla uzavřena a při 50°C uložena do komory TAM. Směs byla ochlazena na teplotu místnosti a přefiltrována. Vlhké reziduum bylo přes noc sušeno ve vakuu při 60°C za zisku sloučeniny vzorce (I) ve formě I.

Obrázek 1 ukazuje rentgenogram produktu z příkladu 1.

Příklad 2

Forma I 5, 6 – dichlor – 2 –(izopropylamino) – 1 -β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu

1,5 g sloučeniny vzorce (I) bylo rozpuštěno ve 30 ml vody a za stálého míchání se zahřálo na 65°C. Za 0,5 hodiny začalo být míchání obtížné, protože se začala tvořit guma. Dalším zahříváním se guma přeměnila na pevnou látku, která byla roztlučena špachtlí. Směs byla 9 hodin zahřívána na 65 – 70°C. Poté

byla směs ochlazená na 20°C, pevná látka byla sebrána filtrací a 24 hodin sušena ve vakuu při 40°C za zisku sloučeniny vzorce (I) ve formě I.

Rentgenogram produktu z příkladu 2 je ukázán na **obrázku 1**.

Příklad 3

Forma I 5, 6 – dichlor – 2 –(izopropylamino) – 1 -β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu

5 g sloučeniny vzorce (I) a 1,5 ml vody bylo mícháno v olejové lázni a zahříváno na 80°C. Míchání bylo ukončeno poté, co se prášek změnil na gumu. Zahřívání pokračovalo dalších 8 hodin. Pevná látka byla rozmělněna špachtlí a občas zamíchána. Po ochlazení na 20°C byla pevná látka sebrána a 4 hodiny sušena ve vakuu při 40°C.

Rentgenogram produktu z příkladu 3 je ukázán na **obrázku 1**.

Příklad 4

Forma I 5, 6 – dichlor – 2 –(izopropylamino) – 1 -β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu

2 g sloučeniny vzorce (I) v 15 ml toluenu byly 19 hodin zahřívány pod zpětným chladičem. Během zahřívání se suspenze změnila na gumu a ta se dalším zahříváním změnila na pevnou látku. Pevná látka byla sebrána filtrací a při 40°C usušena ve vakuu za zisku sloučeniny vzorce (I).

Rentgenogram produktu z příkladu 4 je ukázán na **obrázku 1**.

Příklad 5

Výroba 5, 6 – dichlor – 2 –(izopropylamino) – 1 -β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu ve formě I z formy II

2 g sloučeniny vzorce (I) ve formě II v toluenu (10 ml, 5 objemů) se ohřály na 60°C. Při této teplotě se pevná látka začala usazovat na stěnách zkumavky. Dalším zahříváním na 95°C se vytvořil olej. Zahřívání pokračovalo na 105°C, byl přidán toluen (2,5 objemu) a zahřívání pokračovalo. Za rychlého míchání pokračovalo zahřívání pod zpětným chladičem 3 hodiny. Po ochlazení olejové lázně na 80°C (vnitřní teplota 73°C) pokračovalo zahřívání za rychlého míchání další 3 hodiny. Směs byla 16 hodin zahřívána pod zpětným chladičem a poté se nechala zchladnout na teplotu místnosti. Rozmělněná pevná látka byla sebrána filtrací, propláchnuta toluenem (2 krát 5 ml) a sušena ve vakuu při 20°C a při 40°C za zisku bílé pevné látky. Zbytek pevné látky byl odstraněn ze zkumavky, sebrán filtrací a usušen ve vakuu při 20°C. Filtrát byl za sníženého tlaku zkoncentrován za zisku žluté pevné látky.

Rentgenogram produktu z příkladu 5 je ukázán na **obrázku 1**.

Příklad 6

Výroba 5, 6 – dichlor – 2 –(izopropylamino) – 1 -β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu ve formě I z formy II

5 g sloučeniny vzorce (I) bylo při 80°C mícháno s 1,5 ml vody v olejové lázni. Jakmile dosáhla teplota olejové lázně 60°C, míchání směsi se stalo obtížným. Po 8 hodinách zahřívání s občasným mícháním byla směs ochlazená na teplotu místnosti. Nakonec byla směs 4 hodiny sušena ve vakuu při 40°C.

Rentgenogram produktu z příkladu 6 je ukázán na **obrázku 1**.

Příklad 7

Forma II 5, 6 – dichlor – 2 –(izopropylamino) – 1 -β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu

100 g sloučeniny vzorce (I) bylo přidáno do toluenu rozmíchaném v methanolu (v poměru 4:1, 440 ml) a zahřálo se na 65°C za vzniku čirého roztoku. Roztok byl vyčištěn propláchnutím (toluen v methanolu (4:1, 110 ml, teplý) na filtru. Po zahřátí roztoku opět na 65°C byl pomalu přidáván toluen (4,5 objemu) při současném udržování vnitřní teploty na 65°C. Po ukončení přidávání toluenu byl roztok ochlazen za 1 hodinu na 40°C a nechal se při 40°C stát. Po 0,5 hodině byla směs ošetřena sloučeninou vzorce (I) ve formě II a poté se nechala stát 4,5 hodiny. Po ochlazení za 1 hodinu na 20°C se suspenze nechala 12 hodin při 20°C stát, potom byla za 1 hodinu ochlazená na 5°C a nechala se stát 3 hodiny. Pevná látka byla sebrána filtrací s propláchnutím toluenem (2 krát 100 ml). Mokřý koláč byl přenesen do sušičky a při 20°C usušen ve vakuu.

Rentgenogram produktu z příkladu 7 je ukázán na **obrázku 2**.

Příklad 8

Forma II 5, 6 – dichlor – 2 –(izopropylamino) – 1 -β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu

Sloučenina vzorce (I) (1,0 hmotn. dílu) byla rozpuštěna v ethylacetátu (6,0 objemu) a přefiltrována. Filtráty byly zkoncentrovány na 3 objemy. Rozpouštědlo bylo úplně obměněno, roztok byl znovu doplněn na 3,5 objemu methanolem. Po přidání 0,5 objemu vody byl roztok ochlazen na 0 – 5°C. Do roztoku bylo během krystalizace přidáno malé množství čisté sloučeniny vzorce (I) a roztok byl 2 hodiny ponechán při 0 – 5°C. Produkt byl přefiltrován (bez propláchnutí) a 24 – 48 hodin sušen ve vakuu při teplotě místnosti. Druhý díl výtěžku byl získán odpařením filtrátu na poloviční objem s následným

ochlazením, přidáním sloučeniny vzorce (I) a krystalizací podobně, jako je popsáno výše.

Rentgenogram produktu z příkladu 8 je ukázán na **obrázku 2**.

Příklad 9

Forma II 5, 6 – dichlor – 2 –(izopropylamino) – 1 -β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu

10 g sloučeniny vzorce (I) bylo rozpuštěno ve 20 ml methanolu a zahřálo se na 50°C. Po přidání 5 ml vody byla směs pomalu ochlazena na 5°C a 1 hodinu při 5°C míchána. Pevná látka byla sebrána filtrací a sušena ve vakuu 15 hodin při 20°C a dále 4 hodiny při 40°C za zisku sloučeniny vzorce (I).

Rentgenogram produktu z příkladu 9 je ukázán na **obrázku 2**.

Příklad 10

Výroba směsí forem 5, 6 – dichlor – 2 –(izopropylamino) – 1 -β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu

Sloučenina vzorce (I) byla rozpuštěna v 60 ml 2N kyseliny chlorovodíkové, 0,5 hodiny míchána a přefiltrována. Po zahřátí filtrátu na 60°C bylo do směsi pomalu přidáno 55 ml 2N hydroxidu sodného, vnitřní teplota byla zachovávána na 60 – 70°C. Směs byla při teplotě 65 – 70°C míchána 2 hodiny a potom byla za 2 hodiny ochlazena na 20°C. Pevná látka byla sebrána filtrací, propláchnuta vodou (2 krát 30 ml) a 16 hodin sušena ve vakuu při 40°C za zisku sloučeniny vzorce (I) (8,8 g; 88 g/l).

Příklad 11

Ethanolát 5, 6 – dichlor – 2 –(izopropylamino) – 1 -β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu

Sloučenina vzorce (I) (1,0 hmotn. dílu) byla 2 hodiny rozpouštěna v ethanolu ve vodě (10,0 objemů) při 70°C. Poměry ethanol : voda (v : v) byly následující: 10 : 90, 15 : 85, 20 : 80, 25 : 75 a 30 : 70. Výsledný bílý sypký prášek byl přefiltrován a usušen na vzduchu. Ethanolový solvát byl získán podobným způsobem z roztoků ethanolu v toluenu (v poměrech 5 : 95, 10 : 90, 15 : 85, 20 : 80, 25 : 75 a 30 : 70).

Rentgenogram produktu z příkladu 11 je ukázán na **obrázku 3**.

Příklad 12

Ethanolát 5, 6 – dichlor – 2 –(izopropylamino) – 1 -β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu

20 g sloučeniny vzorce (I) bylo přidáno do toluenu rozmíchaného v ethanolu (7:1, 200 ml) a při 81°C zahříváno pod zpětným chladičem za vzniku čirého roztoku. Při chlazení roztoku na 20°C se při 50°C objevila krystalizace. Suspenze byla ochlazená na 0 – 5°C a nechala se 2 hodiny stát. Pevná látka byla sebrána filtrací a propláchnuta toluenem (2 krát 20 ml). Mokrý koláč byl usušen ve vakuu při 40°C.

Rekrystalizací sloučeniny vzorce (I) z ethanolu ve vodě nebo z ethanolu v toluenu byl získán ethanolový solvát obsahující 0,5 molů ethanolu na 1 mol sloučeniny vzorce (I).

Rentgenogram produktu z příkladu 12 je ukázán na **obrázku 3**.

Příklad 13

Forma IV 5, 6 – dichlor – 2 –(izopropylamino) – 1 -β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu

4 g formy I připravené tak, jak je popsáno v příkladu 1 výše, byly smíchány s 300 ml vody. Směs byla 6 dní zahřívána při 50°C a potom byla ochlazená na teplotu místnosti. Pevná zrnitá krystalická látka byla přefiltrována a při 60°C usušena ve vakuu.

Rentgenogram produktu z příkladu 13 je ukázán na **obrázku 3**.

Příklad 14

Forma V 5, 6 – dichlor – 2 –(izopropylamino) – 1 -β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu

2,0 g sloučeniny vzorce (I) byly při 70°C 2 hodiny postupně přidávány do 40 ml vody za rychlého míchání. Směs se zahřála na 65 – 70°C a byla míchána dalších 7 hodin, poté bylo míchání a zahřívání ukončeno. Po 2,5 dnech stání při teplotě místnosti byla směs přefiltrována. Bílé zrnité pevné reziduum se přes noc usušilo na vzduchu za zisku sloučeniny vzorce (I) ve formě V.

Rentgenogram produktu z příkladu 14 je ukázán na **obrázku 5**.

Příklad 15

Forma V 5, 6 – dichlor – 2 –(izopropylamino) – 1 -β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu

72,86 mg sloučeniny vzorce (I) ve formě VI bylo zcela rozpuštěno v 1 ml acetonitrilu. Po 30 – denním stání při teplotě místnosti precipitovaly z roztoku velké krystaly sloučeniny vzorce (I) ve formě V.

Rentgenogram produktu z příkladu 15 je ukázán na **obrázku 5**.

Příklad 16

Forma VI 5, 6 – dichlor – 2 –(izopropylamino) – 1 -β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu

200 mg ethanolátu sloučeniny vzorce (I) bylo rozváženo do malých zkumavek. Do zkumavek byly vloženy hydrostaty s nasycenými roztoky NaCl a s přebytečným pevným NaCl. Zkumavky byly dobře uzavřeny a uloženy při 80°C. Po vyjmutí ze zkumavek se vzorky zahřály na 170°C v diferenciálním kalorimetru pro běžné vyšetření vzorků (DSC) a potom byly ochlazeny na teplotu místnosti. Prášek byl z misek DSC sebrán a analyzován rentgenem.

Charakteristika: Rentgenogram produktu z příkladu 16 (forma VI) je ukázán na **obrázku 6**. Měřením byly získány tyto hodnoty 2 theta úhlů, d – vzdáleností, relativních intenzit a Millerových ukazatelů:

Tabulka 1: Rentgenogram formy VI z 1263W94

2 theta (°) ¹	Å ²	I	H ³	K ³	I ³
8,53	10,36	14,5	0	0	4
10,47	8,45	25,6	1	0	2
12,80	6,91	16,8	0	0	6
14,16	6,25	16,4	1	1	2
13,51	6,55	21,4	1	1	0
14,95	5,92	60,4	1	1	3
15,98	5,54	26,2	1	1	4
17,23	5,14	100,0	1	1	5
19,25	4,61	19,3	2	0	1
21,41	4,15	26,5	2	1	0
21,83	4,07	60,4	2	1	2
22,35	3,97	38,3	2	1	3
23,07	3,85	48,7	2	1	4
27,49	3,24	30,9	2	1	8
30,11	2,97	18,5	2	2	6

¹ meze spolehlivosti jsou ± 0,05 stupně

² meze spolehlivosti jsou ± 0,05 stupně

³ Millerovy ukazatele, h, k, a l výše se používají k popisu sady paralelních ploch na krystalu

Příklad 17

Výroba formy VI 5, 6 – dichlor – 2 –(izopropylamino) – 1 -β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu krystalizací z ethylacetátu v toluenu

Do suspenze 5,6 – dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 – (1,3,5 – tri – O – acetyl – beta – L – ribofuranosyl) – 1H – benzimidazolu (385 g) v TMBE (1790 ml)

obsahujícím methanol (179 ml) byl přidán hydroxid sodný (2M, 1790 ml). Směs byla až do konce reakce míchána při 25 - 30°C. Po separaci vrstev byla vodní vrstva dále extrahována TBME (716 ml). Kombinované organické roztoky byly promyty roztokem chloridu sodného v koncentraci 10 g/l (2 krát 1790 ml). Organický roztok byl v atmosférickém tlaku zkoncentrován na 2,5 objemu (895 ml). Po přidání ethylacetátu (2864 ml) byl roztok opět zkoncentrován na 2,5 objemu. Roztok byl ochlazen na 40 – 50°C a vyčištěn propláchnutím ethylacetátem (716 ml). Vyčištěný roztok byl zkoncentrován v atmosférickém tlaku na 3,3 objemu (1180 ml).

Roztok se ohřál na 60°C. Do ethylacetátového roztoku byl 1 hodinu přidáván toluen (3000 ml) o teplotě 60°C. Výsledná směs se nechala přes noc stát při 60°C, potom byla za 1 hodinu ochlazená na 0 – 5°C a nechala se 2 hodiny stát při 0,5°C. Suspenze byla přefiltrována, propláchnuta ethylacetátem a toluenem v poměru 1:4 (2 krát 716 ml) a 18 hodin sušena ve vakuu při 40°C za zisku 5,6 – dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 – (beta – L – ribofuranosyl) – 1H – benzimidazolu ve formě VI.

Charakteristika: jako v příkladu 16.

Příklad 18

Experimentální metody charakteristiky krystalických forem a solvátů

Rentgenografie prášku

Rentgenogramy byly vypracovány na difraktometru Phillips X Pert MPD vybaveném grafitovým monochromátorem zakřivení ohnutého paprsku za použití rentgenového záření z měděné katody α a automatické divergenční štěrby. Difraktometr byl použit v režimu skenovacích kroků 0,04° na jeden krok a 1 sekunda na dobu trvání kroku. Detektorem byl xenonový proporční počítač s grafitovým monochromátorem. Vzorky byly usazováním naplněny do

držáku o průměru 16 mm a tloušťce 2 mm. Rentgenogramy forem I, II, IV, V, VI a ethanolátu jsou zobrazeny na **obrázcích 1, 2, 4, 5, 6 a 3.**

Příklad 19

Tableta

Přípravek A

Tablety s ethanolátem 1263W94

přímá lisovaná tableta

obsah účinné látky	100 mg	400 mg
základní složky		
ethanolát 1263W94	105,9 ²	423,6 ³
mikrokrytalická celulóza, NF	200,0	800,0
krospovidon, NF	20,0	80,0
stearát hořečnatý, NF	0,8	3,2
celkem (základ)	326,7 mg	1306,8 mg
potahovací složky		
Opadry White YS – 1 – 18034	9,0	36,0
destilovaná voda USP ¹	q.s.	q.s.
celkem (základ)	335,7 mg	1342,8 mg
teoretická velikost dávky (základy)		
kg	0,8168	
tablet	2500	

¹odstraněno během výroby

²ekvivalent 100 mg 1263W94 v tabletě

³ekvivalent 400 mg 1263W94 v tabletě

Tablety s kombinací formy II a formy amorfní 1263W94

přímá lisovaná tableta

obsah účinné látky	100 mg	400 mg
základní složky		
1263W94	103,3 ²	413,2 ³
bezvodá laktóza, NF	65,0	260,0
mikrokrytalická celulóza, NF	20,0	80,0
krospovidon, NF	12,0	48,0
stearát hořečnatý, NF	1,0	4,0
celkem (základ)	201,3 mg	805,2 mg
potahovací složky		
Opadry White YS – 1 – 18034	6,0	24,0
destilovaná voda USP ¹	q.s.	q.s.
celkem (základ)	207,3 mg	892,2 mg
teoretická velikost dávky (základy)		
kg	0,785	
tablet	3900	

¹ odstraněno během výroby

² ekvivalent 100 mg 1263W94 v tabletě

³ ekvivalent 400 mg 1263W94 v tabletě

Postup výroby přímé lisované tablety

Všechny složky, kromě stearátu hořečnatého, se prosely na sítu s 20 až 30 oky. Všechny složky, vyjma stearátu hořečnatého, byly mēlněny, dokud se nespojily. Stearát hořečnatý se prosel tak, jak je popsáno výše, byl přidán k ostatním složkám a rozmēlněn. Na rotačním lisu byly lisovány tablety. Smísením Opadry White s vodou byla vytvořena potahovací suspenze v

koncentraci 10 g/l. Tablety byly potahovány množstvím, které nepřesáhlo 3% hmotnosti.

Přípravek B

Tablety s ethanolátem 1263W94

tableta připravená granulací za vlhka

obsah účinné látky	100 mg	400 mg
základní složky		
ethanolát 1263W94	105,9 ²	423,6 ³
mikrokrytalická celulóza, NF	75,0	300,0
krospovidon, NF	15,0	60,0
povidon, USP, K30	7,5	30,0
stearát hořečnatý, NF	0,6	2,4
destilovaná voda USP ¹	q.s.	q.s.
celkem (základ)	204,0 mg	816,0 mg
potahovací složky		
Opadry White YS – 1 – 18034	6,0	24,0
destilovaná voda USP ¹	q.s.	q.s.
celkem (základ)	210,0 mg	840,0 mg
teoretická velikost dávky (základy)		
kg	0,714	
tablet	3500	

¹ odstraněno během výroby

² ekvivalent 100 mg 1263W94 v tabletě

³ ekvivalent 400 mg 1263W94 v tabletě

Tablety s kombinací formy II a formy amorfní 1263W94

tableta připravená granulací za vlhka

obsah účinné látky	100 mg	400 mg
základní složky		
1263W94	103,3 ²	413,2 ³
bezvodá laktóza, NF	60,0	240,0
mikrokrystalická celulóza, NF	20,0	80,0
krospovidon, NF	12,0	48,0
povidon, USP, K30	6,0	24,0
laurylsulfát sodný, NF	2,0	8,0
koloidní oxid křemičitý, NF	0,6	2,4
stearát hořečnatý, NF	1,0	4,0
destilovaná voda USP ¹	q.s.	q.s.
celkem (základ)	204,9 mg	819,6 mg
potahovací složky		
Opadry White YS – 1 – 18034	6,0	24,0
destilovaná voda USP ¹	q.s.	q.s.
celkem (základ)	210,9 mg	843,6 mg
teoretická velikost dávky (základy)		
kg	0,799	
tablet	3900	

¹ odstraněno během výroby

² ekvivalent 100 mg 1263W94 v tabletě

³ ekvivalent 400 mg 1263W94 v tabletě

Postup výroby tablety granulací za vlhka

Složky se prosely na sítu s 20 až 30 oky. Složky byly nasucho míchány v granulátoru s vysokým stříhovým namáháním, dokud se nespojily a potom byly

v granulátoru s vysokým stříhovým namáháním granulovány za použití destilované vody. Granule byly sušeny tak, aby sušením ztratily méně než 2% hmotnosti. Granule se prosely způsobem popsaným výše. Zbylé složky se prosely stejným způsobem a smíchaly se s granulemi. Na rotačním lisu byly lisovány tablety. Smícháním Opadry White s vodou byla připravena potahovací suspenze v koncentraci 10 g/l. Tablety byly potahovány množstvím, které nepřesáhlo 3% hmotnosti.

Příklad 20

Kapsle

Následující přípravek byl vyroben za použití sloučeniny vzorce (I) ve formě II způsobem, který je dále popsán.

Kapsle s 1263W94 ve formě II

obsah účinné látky	100 mg
složky náplně kapsle	
1263W94 (účinná látka)	101,0 ¹
bezvodá laktóza, NF	232,0
krospovidon, NF	17,0
stearát hořečnatý, NF	1,0
celková hmotnost náplně	351,0 mg
složky obalu kapsle	
želatina na neprůhledném hrotu a těle	81,1
celková hmotnost	432,5 mg

¹ekvivalent 100 mg 1263W94 v tabletě

Postup výroby kapslí

Složky náplně kapsle byly rozmíchány v hmoždíři paličkou za použití geometrického ředění. Spojené složky náplně byly ručně plněny do želatinových kapslí a kapsle byly potom ručně uzavřeny.

Příklad 21

Perorální suspenze

Tento přípravek byl vyroben za použití sloučeniny vzorce (I) ve formě I, II, V nebo směsi forem I a V způsobem, který je dále popsán.

Perorální suspenze s 1263W94

obsah účinné látky	30 mg/ml
složky	ve 100 ml
1263W94 (účinná látka)	3,0 g
sacharóza	50,0 g
propylenglykol	5,0 g
chlorid sodný	0,5 g
kyselina citrónová	q.s.
citrát sodný	q.s.
mikrokrystalická celulóza a karboxymethylcelulóza sodná	2,5 g
karboxymethylcelulóza sodná	0,25 g
polysorbát 80	0,2 g
benzoát sodný	0,1 g
methyparaben	0,1 g
příchuť	0,2 ml
barvivo	0,005 g
destilovaná voda USP	q.s.
celkový objem	100,0 ml

Postup výroby perorálního roztoku

Sacharóza byla ze 70% celkového objemu dávky rozpuštěna v destilované vodě. Za stálého míchání byly v roztoku rozpuštěny chlorid sodný, kyselina citrónová, citrát sodný a benzoát sodný. K úpravě pH, které by se mělo pohybovat mezi 5,0 a 6,0, byla použita kyselina citrónová nebo citrát sodný. Do roztoku byla za stálého míchání přidána mikrokrystalická celulóza a karboxymethylcelulóza sodná (Avicel RC 591) a míchání pokračovalo, dokud nebyla vytvořena uniformní, hladká suspenze. Poté byl za stálého míchání přidán polysorbát. V oddělené nádobě byl v propylenglykolu rozpuštěn methylparaben a v roztoku byla dispergována karboxymethylcelulóza sodná (0,25 g). Tato tekutina byla za stálého míchání přidána do objemné disperze. V této objemné tekutině byla za stálého míchání postupně dispergována účinná látka. Disperze byla míchána, dokud se nestala uniformní. Po přidání příchuti a barviva byl objem doplněn destilovanou vodou na 100 ml. Poté byla suspenze homogenizována průchodem čerpadlem a koloidním mlýnem.

Vynález je předveden na předcházejících příkladech, není však omezen jen na tyto příklady. Vynález je definován v následujících nárocích, včetně jejich ekvivalentů.

Zastupuje:

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 5, 6 - dichlor - 2 - (izopropylamino) - 1 - β - L - ribofuranosyl - 1H - benzimidazol ve formě II charakterizovaný rentgenogramem na obrázku 2 vyznačující se tím, že rentgenogram je získán difraktometrem vybaveným grafitovým monochromátorem zakřivení ohnutého paprsku za použití rentgenového záření z měděné katody α .
2. Krystalická forma 5, 6 - dichlor - 2 - (izopropylamino) - 1 - β - L - ribofuranosyl - 1H - benzimidazolu charakterizovaná rentgenogramem vyjádřeným v hodnotách úhlů 2 theta a získaným difraktometrem vybaveným grafitovým monochromátorem zakřivení ohnutého paprsku za použití rentgenového záření z měděné katody α vyznačující se tím, že rentgenogram obsahuje úhly 2 theta na pěti nebo více místech vybraných ze skupiny pěti nebo více následujících míst: $7,91 \pm 0,09$; $17,33 \pm 0,09$; $18,23 \pm 0,95$; $18,23 \pm 0,95$; $19,60 \pm 0,09$; $21,88 \pm 0,09$; $23,24 \pm 0,09$; $23,92 \pm 0,09$; $25,27 \pm 0,09$; $27,70 \pm 0,09$ a $29,21 \pm 0,09$ stupně.
3. Ethanolový solvát 5, 6 - dichlor - 2 - (izopropylamino) - 1 - β - L - ribofuranosyl - 1H - benzimidazolu charakterizovaný rentgenogramem na obrázku 3 vyznačující se tím, že rentgenogram je získán difraktometrem vybaveným grafitovým monochromátorem zakřivení ohnutého paprsku za použití rentgenového záření z měděné katody α .

4. Ethanolový solvát 5, 6 - dichlor - 2 - (izopropylamino) - 1 - β - L - ribofuranosyl - 1H - benzimidazolu charakterizovaný rentgenogramem vyjádřeným v hodnotách úhlů 2 theta a získaným difraktometrem vybaveným grafitovým monochromátorem zakřivení ohnutého paprsku za použití rentgenového záření z měděné katody α
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e rentgenogram obsahuje úhly 2 theta na pěti nebo více místech vybraných ze skupiny pěti nebo více následujících míst: $9,07 \pm 0,05$; $10,38 \pm 0,05$; $15,95 \pm 0,05$; $17,72 \pm 0,05$; $20,75 \pm 0,05$; $21,37 \pm 0,05$; $22,96 \pm 0,05$; $23,93 \pm 0,05$; $25,40 \pm 0,05$ a $29,05 \pm 0,05$ stupně.

5. 5, 6 - dichlor - 2 - (izopropylamino) - 1 - β - L - ribofuranosyl - 1H - benzimidazol ve formě V charakterizovaný rentgenogramem na obrázku 5
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e rentgenogram je získán difraktometrem vybaveným grafitovým monochromátorem zakřivení ohnutého paprsku za použití rentgenového záření z měděné katody α .

6. Krystalická forma 5, 6 - dichlor - 2 - (izopropylamino) - 1 - β - L - ribofuranosyl - 1H - benzimidazolu charakterizovaná rentgenogramem vyjádřeným v hodnotách úhlů 2 theta a získaným difraktometrem vybaveným grafitovým monochromátorem zakřivení ohnutého paprsku za použití rentgenového záření z měděné katody α
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e rentgenogram obsahuje úhly 2 theta na pěti nebo více místech vybraných ze skupiny pěti nebo více následujících míst: $13,30 \pm 0,05$; $18,13 \pm 0,05$; $18,78 \pm 0,05$; $20,41 \pm 0,05$; $21,75 \pm 0,05$; $23,02 \pm 0,05$; $26,87 \pm 0,05$; $28,34 \pm 0,05$; $28,55 \pm 0,05$ a $30,22 \pm 0,05$ stupně.

7. Přípravek obsahující směs dvou nebo více forem nebo solvátů 5, 6 - dichlor - 2 - (izopropylamino) - 1 - β - L - ribofuranosyl - 1H - benzimidazolu podle kteréhokoli z nároků 1 až 6.
8. Přípravek obsahující 5, 6 - dichlor - 2 - (izopropylamino) - 1 - β - L - ribofuranosyl - 1H - benzimidazol ve formě II podle nároku 1 a 5, 6 - dichlor - 2 - (izopropylamino) - 1 - β - L - ribofuranosyl - 1H - benzimidazol v amorfní formě.
9. Přípravek obsahující 5, 6 - dichlor - 2 - (izopropylamino) - 1 - β - L - ribofuranosyl - 1H - benzimidazol ve formě I charakterizovaný rentgenogramem na obrázku 1 a 5, 6 - dichlor - 2 - (izopropylamino) - 1 - β - L - ribofuranosyl - 1H - benzimidazol ve formě V charakterizovaný rentgenogramem na obrázku 5 vyznačující se tím, že rentgenogramy jsou získány difraktometrem vybaveným grafitovým monochromátorem zakřivení ohnutého paprsku za použití rentgenového záření z měděné katody α .
10. Přípravek podle nároku 9 obsahující dále 5, 6 - dichlor - 2 - (izopropylamino) - 1 - β - L - ribofuranosyl - 1H - benzimidazol ve formě VI charakterizovaný rentgenogramem vyjádřeným v hodnotách úhlu 2 theta získaným difraktometrem vybaveným grafitovým monochromátorem zakřivení ohnutého paprsku za použití rentgenového záření z měděné katody α vyznačující se tím, že zmíněný rentgenogram obsahuje úhly 2 theta na pěti nebo více místech vybraných ze skupiny pěti nebo více následujících míst: $9,29 \pm 0,05$; $16,04 \pm 0,05$; $18,67 \pm 0,05$; $22,06 \pm 0,05$; $22,68 \pm 0,05$; $23,34 \pm 0,05$; $24,40 \pm 0,05$; $29,64 \pm 0,05$; $30,92 \pm 0,05$ a $31,62 \pm 0,05$ stupně.

11. Farmaceutický přípravek obsahující sloučeninu podle kteréhokoli z nároků 1 až 6 a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič.

12. 5, 6 - dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 - β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazol podle kteréhokoli z nároků 1 až 6 pro použití v léčebné praxi.

13. Použití 5, 6 - dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 - β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu podle kteréhokoli z nároků 1 až 6 k výrobě léku pro terapii virových infekcí.

14. Způsob léčby virových infekcí u lidí vyznačující se tím, že je lidskému hostiteli podáno účinné množství solvátu nebo krystalické formy 5, 6 - dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 - β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu podle kteréhokoli z nároků 1 až 6.

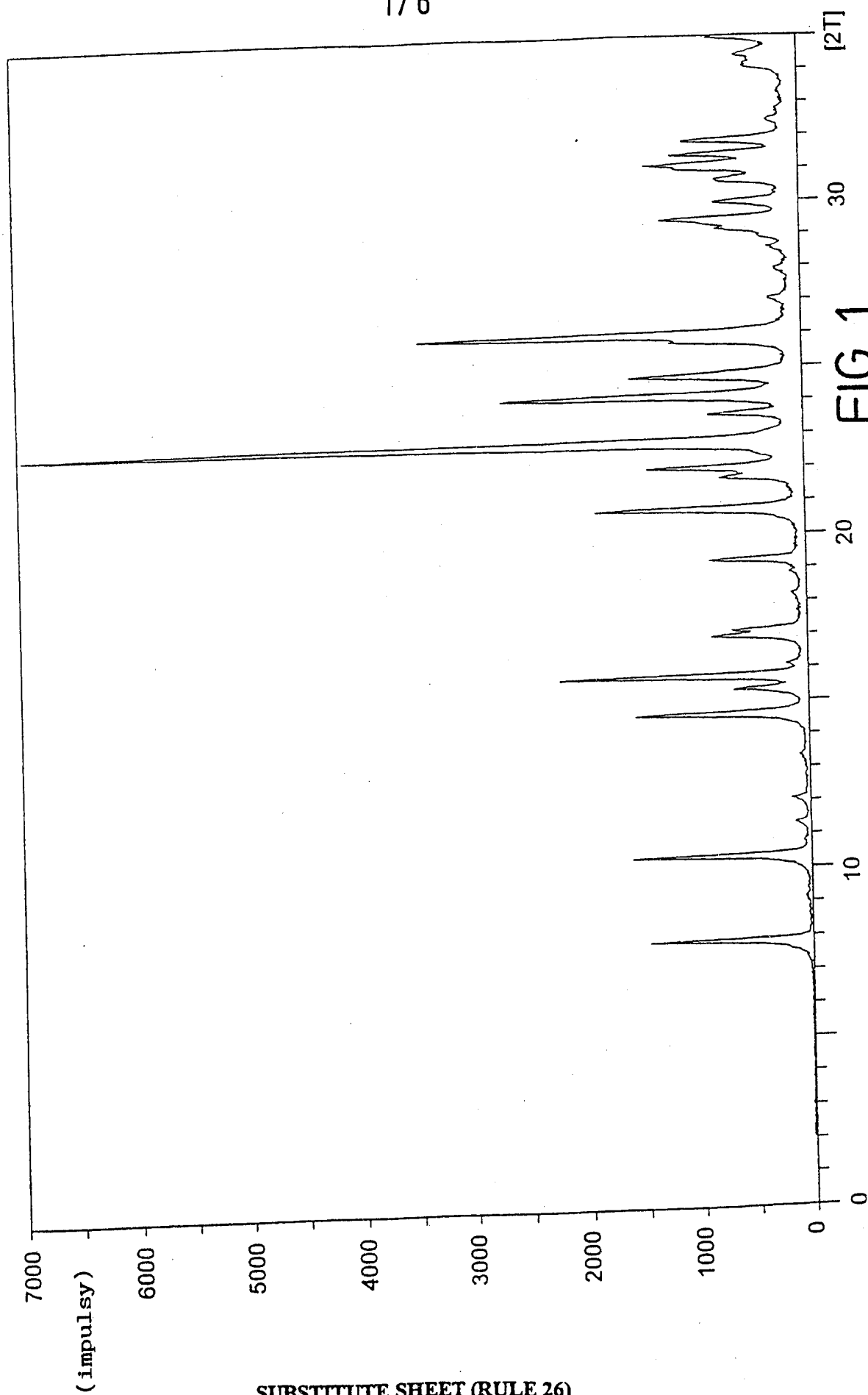
15. Postup výroby 5, 6 - dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 - β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu v bezvodé krystalické formě vyznačující se tím, že se skládá z těchto kroků:

- a) příprava 5, 6 - dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 - β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu v roztoku ve formě volné baze nebo její soli;
- b) izolace 5, 6 - dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 - β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu z roztoku a popřípadě odstranění volného rozpouštědla, tak aby zůstal suchý 5, 6 - dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 - β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazol;
- c) rozpuštění 5, 6 - dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 - β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu v rozpouštědle, čímž se

- určité množství zmíněného popřípadě usušeného 5, 6 - dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 - β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazolu přemění na 5, 6 - dichlor – 2 – (izopropylamino) – 1 - β - L – ribofuranosyl – 1H – benzimidazol ve zmíněné bezvodé krystalické formě; a
- d) izolace zmíněné bezvodé krystalické formy.

Zastupuje:

1/6



2 / 6

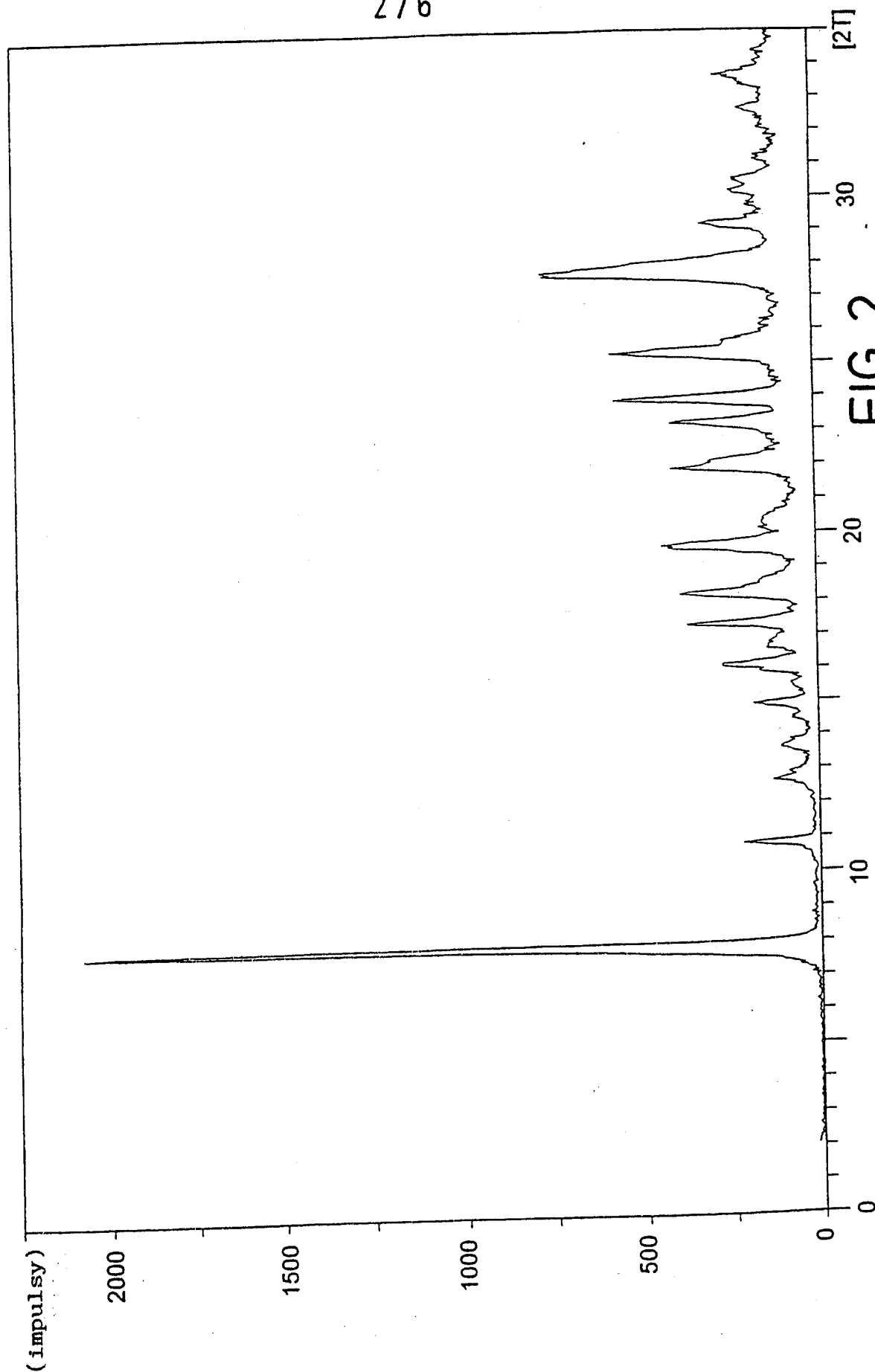


FIG. 2

3/6

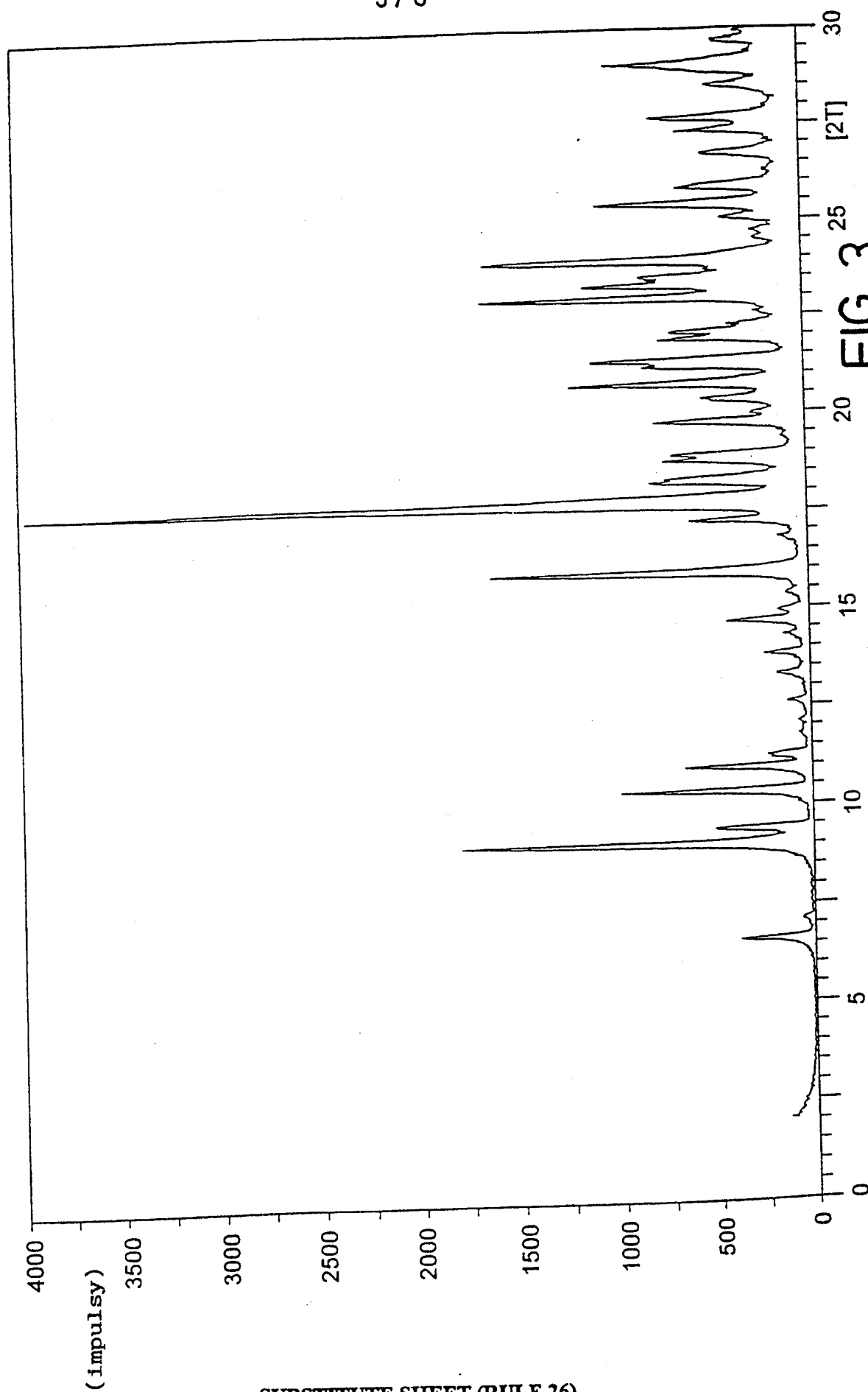


FIG. 3

4/6

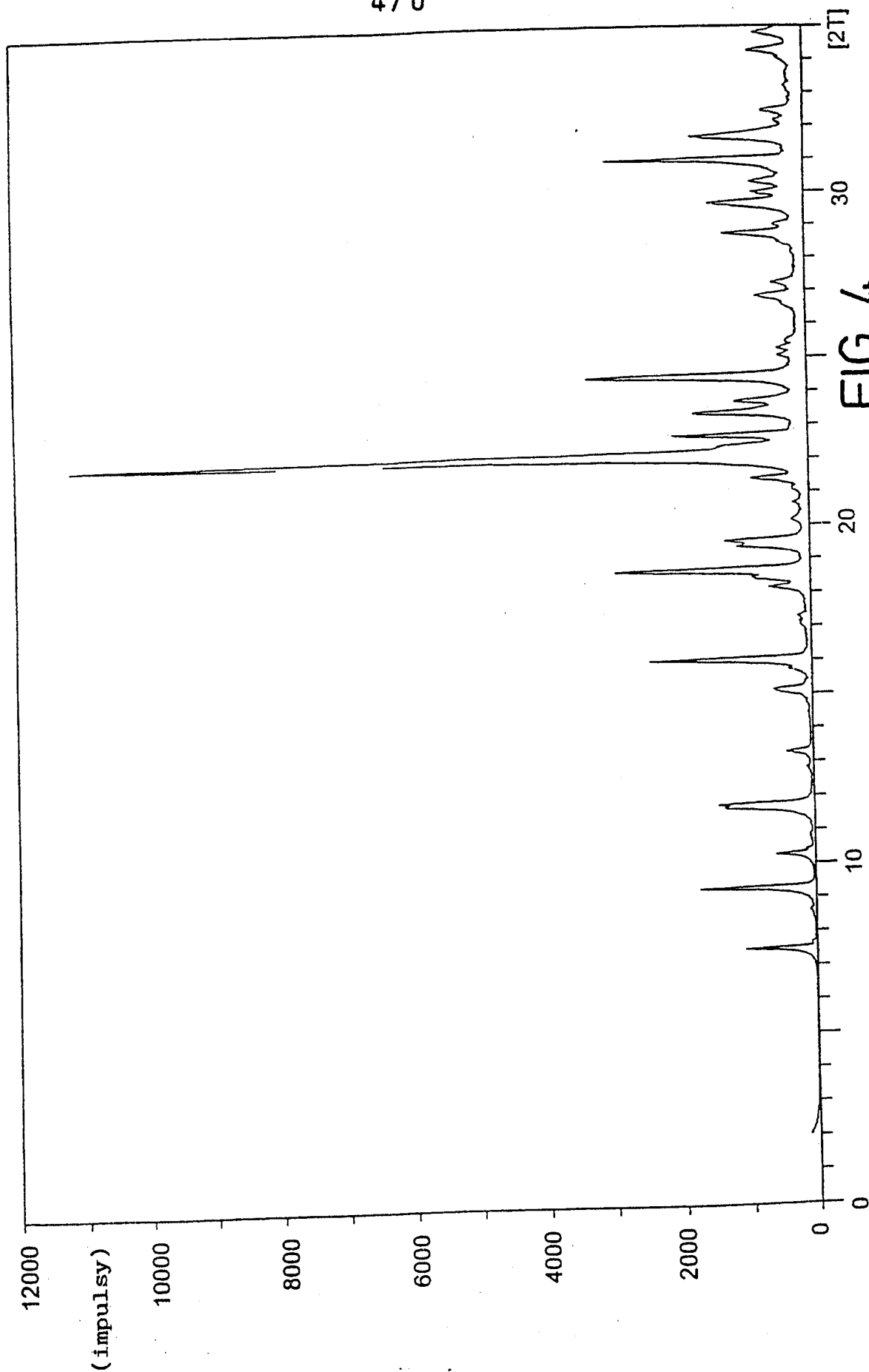


FIG. 4

5/6

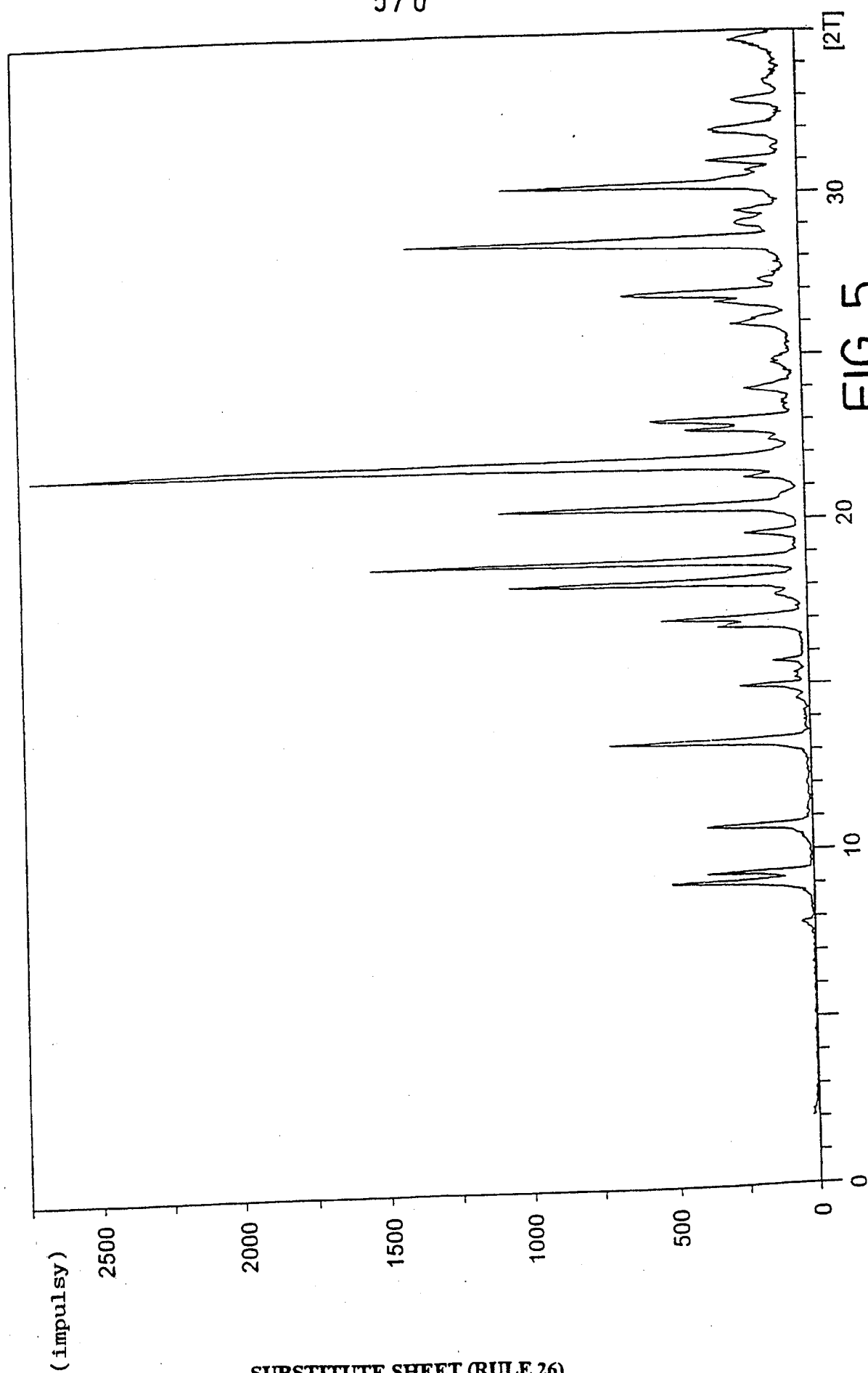


FIG. 5

6/6

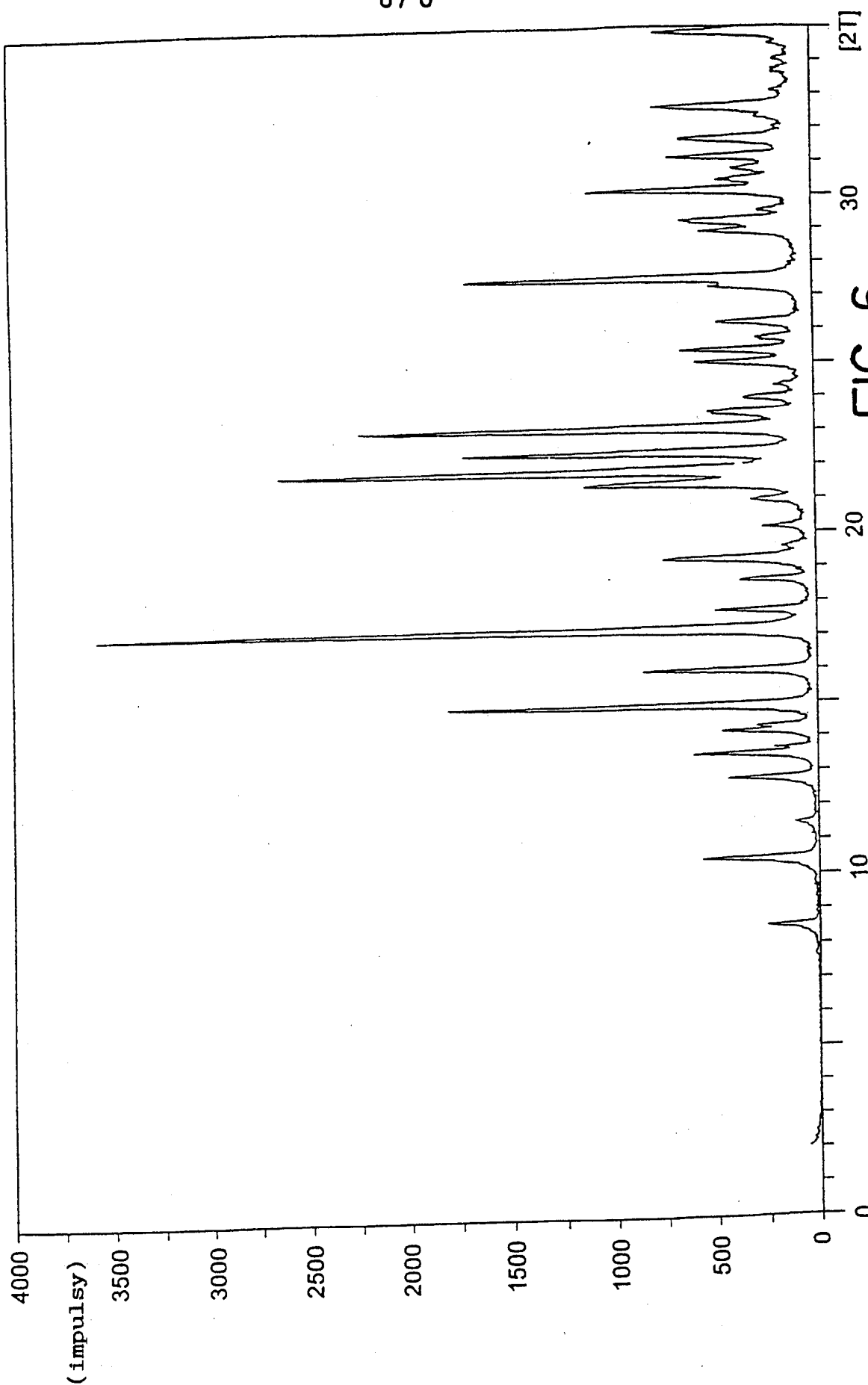


FIG. 6