

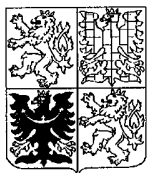
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 1264

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.10.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.10.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/946183**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.08.2000**
(Věstník č. 8/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/20476**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/18097**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 405/14

A 61 K 31/4965

A 61 K 31/4196

A 61 P 31/10

/(C 07 D 405/14, C 07 D 307:00, C 07 D 249:00, C 07 D 241:00)

(71) Přihlašovatel:

SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ, US;

(72) Původce:

Andrews David R., Maplewood, NJ, US;

Leong William, Westfield, NJ, US;

Sudhakar Anantha R., East Brunswick, NJ, US;

(74) Zástupce:

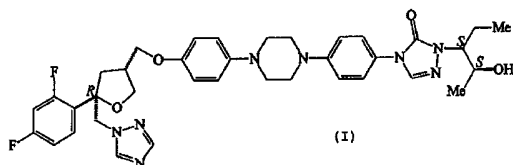
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Krystalová modifikace proti plísním

(57) Anotace:

Popsána je krystalová modifikace I (-)-4-[4-[4-[(2R-cis)-5-(2,4-difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-furan-3-yl]-methoxyfenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-[(S)-ethyl-2(S)-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-onu strukturního vzorce I, farmaceutické prostředky obsahující tuto modifikaci a způsoby použití této modifikace pro léčení plísníové infekce u savců.

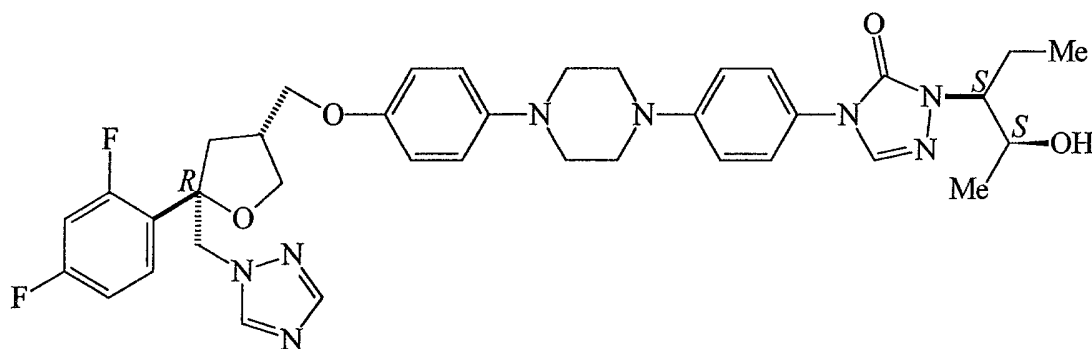


(I)

Krystalová modifikace proti plísním

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nejstabilnější krystalové modifikace I (-)-4-[4-[4-[4-[(2R-cis)-5-(2,4-difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)furan-3-yl]-methoxyfenyl]-1-piperazinyl]fenyl-2,4-dihydro-2-[(S)-1-ethyl-2(S)-hydroxypropyl-3H-1,2,4-triazol-3-onu, což je sloučenina strukturního vzorce I:



(I)

farmaceutických prostředků obsahujících takovou modifikaci a způsoby použití této modifikace pro léčení infekcí způsobených plísněmi u savců.

Dosavadní stav techniky

Mezinárodní publikace čísel WO/95/17407 (vydaná 29. června 1995) a WO 96/38443 (vydaná 5. prosince 1996) popisují způsoby výroby sloučenin strukturního vzorce I a jejich použití pro léčení infekcí způsobených plísněmi u savců. Tyto mezinárodní patentové publikace nepopisují ani se neodkazují, ba dokonce ani nenaznačují možnou existenci krystalové modifikace sloučeniny strukturního vzorce I; popsané

syntetické postupy vedou ke sloučenině strukturního vzorce I ve formě amorfní pevné látky.

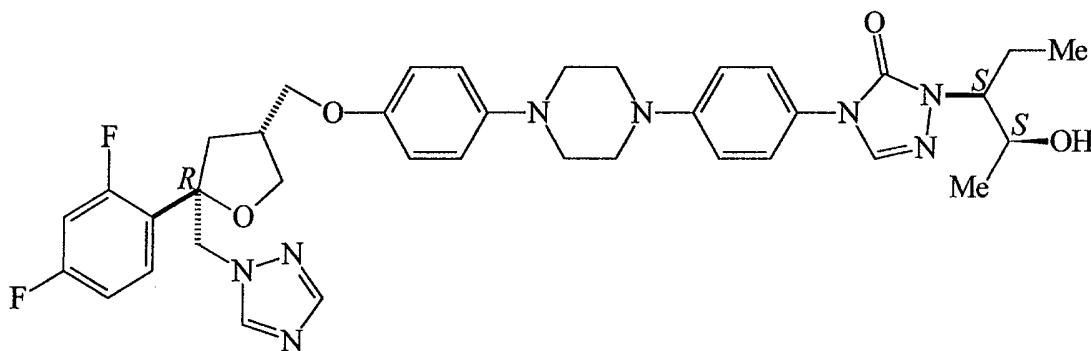
Pro přípravu farmaceutických prostředků obsahujících sloučeninu strukturního vzorce I pro podávání savcům podle náročných požadavků zdravotní registrace v USA a mezinárodních orgánů pro zdravotní registraci, např. požadavky správné výrobní praxe (Good Manufacturing Practices - GMP) podle FDA, existuje potřeba vyrobit sloučeninu strukturního vzorce I v tak čisté formě jak je jen možné, zejména ve formě, která má neměnné fyzikální vlastnosti.

Podstata vynálezu

Shrnutí vynálezu

Zjistili jsme, že sloučenina strukturního vzorce I existuje ve formě tří krystalových modifikací, z nichž každá se jednoznačně odlišuje od ostatních a i od amorfní formy ve fyzikálně chemických datech, fyzikálních vlastnostech a jejich způsobech přípravy. Tyto tři nové krystalové modifikace popsané v předkládaném vynálezu se označují jako modifikace I, modifikace II a modifikace III. Z těchto tří forem je modifikace I nejstabilnější.

Předkládaný vynález poskytuje krystalovou modifikaci I od sloučeniny strukturního vzorce I:



(I)

kterou je (-)-4-[4-[4-[4-[(2R-cis)-5-(2,4-difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)furan-3-yl]-methoxyfenyl]-1-piperazinyl]-fenyl-2,4-dihydro-2-[(S)-1-ethyl-2(S)-hydroxypropyl-3H-1,2,4-triazol-3-on, který má následující práškový rentgenogram vyjádřený v termínech vzdálenosti "d" a relativních intenzit ("RI"):

vzdálenost d ($\pm$ 0,04)	RI
6,10	střední
4,63	střední
4,10	široký
3,69	široký
3,05	široký

Předkládaný vynález se také týká krystalové modifikace I (-)-4-[4-[4-[4-[(2R-cis)-5-(2,4-difluorfenyl)tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)furan-3-yl]methoxyfenyl]-1-piperazinyl]-fenyl-2,4-dihydro-2-[(S)-1-ethyl-2(S)-hydroxypropyl-3H-1,2,4-triazol-3-onu, která má následující práškový rentgenogram (tabulka 1) vyjádřený v termínech vzdálenosti "d" a relativních intenzit ("RI") (kde S=silný, M=střední, W=slabý, V=velmi, D=difuzní, kdy například VWD znamená velmi slabý difuzní):

Tabulka 1

d vzdálenost	relativní intenzita
22,14	VWD
12,27	VWD
11,37	M
10,35	VWD
8,85	M
7,90	VWD
7,52	W
6,77	W
6,10	M
5,82	M
5,63	M

5,52	M
5,41	M
5,17	W
4,95	VS
4,84	M
4,63	M
4,54	M
4,42	S
4,29	VWD
4,23	WD
4,10	W
4,02	WD
3,98	M
3,86	W
3,82	W
3,76	W
3,69	W
3,63	W
3,47	M
3,45	WD
3,36	W
3,30	VW
3,24	VWD
3,21	WD
3,17	VWD
3,14	VWD
3,05	W
2,99	VWD
2,95	VWD
2,90	VWD
2,87	VWD
2,84	VWD
2,77	VWD
2,72	WD
2,67	VWD
2,65	VWD
2,61	VWD
2,58	VWD
2,52	VWD
2,48	VWD
2,44	VWD
2,41	VWD
2,35	VWD
2,34	VWD
2,28	VWD
2,26	VWD

Předkládaný vynález dále poskytuje farmaceutický prostředek obsahující krystalovou modifikaci I a způsoby léčení a/nebo prevence infekce způsobené plísněmi pomocí takové krystalové modifikace.

Stručný popis obrázků

Obrázek 1 představuje charakteristický práškový rentgenogram krystalové modifikace IV [vertikální osa: intenzita (CPS, počty (druhá odmocnina)); horizontální osa: dvě theta (stupně)].

Obrázek 2 představuje charakteristický práškový rentgenogram krystalové modifikace II [vertikální osa: intenzita (CPS, počty (druhá odmocnina)); horizontální osa: dvě theta (stupně)]; rentgenogram ukazuje, že modifikace II je částečně amorfni.

Obrázek 3 představuje charakteristický práškový rentgenogram krystalové modifikace III [vertikální osa: intenzita (CPS, počty (druhá odmocnina)); horizontální osa: dvě theta (stupně)].

Obrázek 4 představuje charakteristické infračervené spektrum krystalové modifikace I v tabletě bromidu draselného [vertikální osa: transmitance (procenta); horizontální osa: vlnočet (cm^{-1})].

Obrázek 5 představuje charakteristické infračervené spektrum krystalové modifikace II v tabletě bromidu draselného [vertikální osa: transmitance (procenta); horizontální osa: vlnočet (cm^{-1})].

Obrázek 6 představuje charakteristické infračervené spektrum krystalové modifikace III v tabletě bromidu draselného [vertikální osa: transmitance (procenta); horizontální osa: vlnočet (cm^{-1})].

Obrázek 7 představuje charakteristický diferenční skanovací kalorimetrický termogram krystalové modifikace I [měřeno na DuPont 2100: tepelná analýza pod dusíkovou atmosférou; skanovací rychlost 10 °C za minutu, jediný endoterm, počáteční teplota: 166 °C; vertikální osa; tepelný tok v kaloriích za sekundu na gram; 166 °C horizontální osa: teplota ve stupních Celsia].

Obrázek 8 představuje charakteristický diferenční skanovací kalorimetrický termogram krystalové modifikace II [měřeno na DuPont 2100: tepelná analýza pod dusíkovou atmosférou; skanovací rychlost 10 °C za minutu, endoterm, počáteční teplota 26 °C; endoterm, počáteční teplota 90 °C; exoterm, výchozí teplota 113 °C; endoterm, počáteční teplota 163 °C; vertikální osa; tepelný tok v kaloriích za sekundu na gram; horizontální osa: teplota ve stupních Celsia].

Obrázek 9 představuje charakteristický diferenční skanovací kalorimetrický termogram krystalové modifikace III [měřeno na DuPont 2100: tepelná analýza pod dusíkovou atmosférou; skanovací rychlost 10 °C za minutu, endoterm, počáteční teplota 98 °C; exoterm, výchozí teplota 114 °C; endoterm, počáteční teplota 168 °C; vertikální osa; tepelný tok v kaloriích za sekundu na gram; horizontální osa: teplota ve stupních Celsia].

Obrázek 10 představuje charakteristické ¹H NMR spektrum krystalových modifikací I, II a III [měřeno na Varian XL400 v CDCl₃ při 400 MHz s TMS jako vnitřním standardem].

Podrobný popis vynálezu

Krystalová modifikace I (-)-4-[4-[4-[4-[(2R-cis)-5-(2,4-difluorfenyl)tetrahydro-5-(1H-1,2,4--triazol-1-ylmethyl)-furan-3-yl]-methoxyfenyl]-1-piperazinyl]fenyl-2,4-dihydro-2-[(S)-1-ethyl-2(S)-hydroxypropyl-3H-1,2,4-triazol-3-onu

poskytuje lék proti plísním, který má ve srovnání s amorfni modifikací známou z dosavadního stavu techniky následující výhody: nižší obsah nečistot a jednodušší kvalitu produktu, tj. jednodušší fyzikální charakteristiky včetně jednodušší barvy, rychlosti rozpouštění a snadné manipulace stejně jako dlouhodobé stability.

Tři krystalové modifikace sloučeniny strukturního vzorce I se označují jako modifikace I, II a III a jednu od druhé lze snadno rozeznat pomocí charakteristických rentgenogramů (viz obrázky 1 až 3) charakteristických infračervených spekter (viz obrázky 4 až 6) a charakteristických diferenčních skanovacích kalorimetrických (DSC) termogramů (obrázky 7 až 9). Modifikace I, nejstabilnější modifikace, nepřechází na žádnou jinou modifikaci za normálních podmínek skladování (15 °C až 30 °C, chráněno před světlem) ani za následujících obtížných podmínek:

150 °C po dobu 2 hodin

75 °C po dobu 6 týdnů

97% relativní vlhkost za laboratorní teploty po dobu 2 minut

75% relativní vlhkost za teploty 40 °C po dobu 6 týdnů.

DSC termogramy uvedené na obrázcích 8 a 9 ukazují, že modifikace II a modifikace III tepelně přecházejí na stabilnější modifikaci I při teplotách 100 °C až 125 °C. Charakteristická fyzikálně chemická data krystalické modifikace I sloučeniny strukturního vzorce I jsou shrnuta v následující tabulce.

Tabulka

Charakteristická fyzikálně chemická data krystalové modifikace I sloučeniny strukturního vzorce I

Rozsah teploty tání	164 °C až 165 °C ¹
Fyzický vzhled	bílý až bělavý prášek

Specifická otáčivost	$[\alpha]^{25}_D = -29,4^{\circ 2}$
Práškový rentgenogram	viz obrázek 1 a tabulka 1
Diferenční skanovací	obrázek 7
kalorimetrický termogram	
Protonové NMR spektrum	obrázek 10

¹ Pro stanovení rozsahu teploty tání byl použit postup USP třída Ia.

² Koncentrace: 10 mg/ml v methanolu.

Všechny tyto výhody patřící ke krystalové modifikaci I sloučeniny podle předkládaného vynálezu lze využít pro vývoj a schválení farmaceutického produktu obsahujícího protiplísňový lék strukturního vzorce I.

Krystalová modifikace I sloučeniny strukturního vzorce I se získá krystalizací sloučeniny strukturního vzorce I (ve formě volné báze) z rozpouštědel, jako je acetonitril, methanol ve směsi s vodou v objemovém poměru 1,5 : 1 až 1 : 1,5, s výhodou 1 : 1, a isopropanol ve směsi s vodou v objemovém poměru 1,5 : 1 až 1 : 1,5, s výhodou 1 : 1. Rozpouštědlo nebo směs rozpouštědel se typicky zahřívá k varu a za míchání nechá chladnout na teplotu 60 °C až 40 °C a pak se pomalu nechá chladnout na laboratorní teplotu (20 °C až 25 °C) nebo dokonce na 0 °C (v případě acetonitrilu) s tím, že míchání trvalo ještě dalších 0,5 hodiny až 1 hodinu. Krystalická modifikace II sloučeniny strukturního vzorce I se získá krystalizací sloučeniny strukturního vzorce I (ve formě volné báze) z rozpouštědel, jako je směs acetonu s vodou v objemovém poměru 1,5 : 1 až 1 : 1,5, s výhodou 1 : 1, nebo z methylenchloridu. Modifikace III produktu získaná z methylenchloridu také částečně obsahuje amorfni modifikaci. Rozpouštědlo nebo směs rozpouštědel se typicky zahřívá k varu a pomalu nechá bez

míchání chladnout na laboratorní teplotu (20 °C až 25 °C). Krystalová modifikace III vzniká tak, že se krystalová modifikace I (ve formě volné báze) vloží do rozpouštědla jako je vroucí methanol a výsledný roztok se nechá vychladnout bez míchání na laboratorní teplotu.

Infračervené spektrum krystalové modifikace I získané z tablety bromidu draselného se vyznačuje následujícími signály:

frekvence (cm^{-1})
3118 cm^{-1}
3055
2967
2876
2830
1700
1687
1616
1551
1511
1451
1394
1272
1234
1136
1017
964
943
824
737
681
664

Úplné infračervené spektrum krystalové modifikace II získané z tablety bromidu draselného se vyznačuje následujícími signály:

frekvence (cm^{-1})
3121 cm^{-1}
3066
2969
2934
2874

2827
1691
1616
1598
1554
1512
1501
1452
1420
1394
1328
1297
1272
1230
1186
1137
1101
1075
1056
1039
1027
965
943
915
849
824
786
738
680
660
584
545
537

Úplné infračervené spektrum krystalové modifikace III získané z tablety bromidu draselného se vyznačuje následujícími signály:

frekvence (cm^{-1})
3120 cm^{-1}
3072
3054
2971
2939
2874

2832
1699
1616
1598
1557
1512
1396
1271
1231
1136
1101
1075
1027
953
913
824
787
737
682
659

Infračervená spektra byla měřena na spektrometru Mattson Galaxy 6021 FTIR. Tablety bromidu draselného byly připravovány podle USP postupu <197K>, U.S. Pharmacopeia, National Formulary, USP XXIII, NF XVIII.

Práškové rentgenogramy byly měřeny na automatickém difraktometrickém systému Philips APD3720 (model PW 1800). Zdroj záření byla měď (K-alfa) a dlouhá zaostřující trubice připojená ke generátoru rentgenového záření Philips XRG 3100 pracujícím při 45 kV a 40 mA. Úhel vyzařování byl 6 stupňů a byl použit grafitový monochromátor. Byl použit scintilační detektor a data byla získávána skanovací rychlostí 0,025 stupně za sekundu, velikostí kroku 0,010 a dobou kroku 40 sekund na jeden stupeň.

Práškový rentgenogram pro modifikaci I deskarbonylethoxyloratadinu vyjádřený vyjádřený v termínech vzdálenosti "d" a relativních intenzit ("RI") je následující:

vzdálenost d ($\pm 0,04$)

RI

6,10

střední

4,63

střední

4,10

široký

3,69

široký

3,05

široký

Úplnější práškový rentgenogram pro krystalovou modifikaci I je vyjádřen v termínech vzdálenosti "d" a relativních intenzit ("RI") (kde S=silný, M=střední, W=slabý, V=velmi, D=difuzní) v následující tabulce 1:

Tabulka 1

d vzdálenost	relativní intenzita
22,14	VWD
12,27	VWD
11,37	M
10,35	VWD
8,85	M
7,90	VWD
7,52	W
6,77	W
6,10	M
5,82	M
5,63	M
5,52	M
5,41	M
5,17	W
4,95	VS
4,84	M
4,63	M
4,54	M
4,42	S
4,29	VWD
4,23	WD
4,10	W
4,02	WD
3,98	M
3,86	W
3,82	W
3,76	W
3,69	W

3,63	W
3,47	M
3,45	WD
3,36	W
3,30	VW
3,24	VWD
3,21	WD
3,17	VWD
3,14	VWD
3,05	W
2,99	VWD
2,95	VWD
2,90	VWD
2,87	VWD
2,84	VWD
2,77	VWD
2,72	WD
2,67	VWD
2,65	VWD
2,61	VWD
2,58	VWD
2,52	VWD
2,48	VWD
2,44	VWD
2,41	VWD
2,35	VWD
2,34	VWD
2,28	VWD
2,26	VWD

Krystalová modifikace II (-)-4-[4-[4-[4-[(2R-cis)-5-(2,4-difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-furan-3-yl]-methoxyfenyl]-1-piperazinyl]-fenyl-2,4-dihydro-2-[(S)-1-ethyl-2(S)-hydroxypropyl-3H-1,2,4-triazol-3-onu má následující práškový rentgenogram vyjádřený v termínech vzdálenosti "d" a relativních intenzit ("RI"):

vzdálenost d (+ 0,04)

RI

20,05

střední

13,84

silný

Krystalová modifikace II (-)-4-[4-[4-[4-[(2R-cis)-5-(2,4-difluorfenyl)tetra-hydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-furan-3-yl]methoxy-fenyl]-1-piperazinyl]-fenyl-2,4-dihydro-2-[(S)-1-ethyl-2(S)-hydroxy-propyl-3H-1,2,4-triazol-3-onu má následující práškový rentgenogram vyjádřený v termínech vzdálenosti "d" a relativních intenzit ("RI") (kde S=silný, M=střední, W=slabý, V=velmi, D=difuzní, kdy například VWD znamená velmi slabý difuzní):

d vzdálenost	relativní intenzita
20,05	M
13,84	S
9,44	M
6,90	VWD
5,75	WD
5,28	VWD
4,75	VWD
3,85	VWD
3,43	VWD

Krystalová modifikace III (-)-4-[4-[4-[4-[(2R-cis)-5-(2,4-difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-furan-3-yl]-methoxyfenyl]-1-piperazinyl]-fenyl-2,4-dihydro-2-[(S)-1-ethyl-2(S)-hydroxypropyl-3H-1,2,4-triazol-3-onu má následující práškový rentgenogram vyjádřený v termínech vzdálenosti "d" a relativních intenzit ("RI"):

vzdálenost d ($\pm 0,04$)	RI
28,69	silný
14,45	silný
10,59	silný
7,27	široký
6,59	široký
4,14	střední
3,58	velmi silný
3,53	střední

Krystalová modifikace III (-)-4-[4-[4-[4-[(2R-cis)-5-(2,4-difluorfenyl)tetra-hydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-furan-3-yl]methoxy-fenyl]-1-piperazinyl]-fenyl-2,4-dihydro-2-[(S)-1-ethyl-2(S)-hydroxy-propyl-3H-1,2,4-triazol-3-onu má následující práškový rentgenogram vyjádřený v termínech vzdálenosti "d" a relativních intenzit ("RI") (kde S=silný, M=střední, W=slabý, V=velmi, D=difuzní, kdy například VWD znamená velmi slabý difuzní):

d vzdálenost	relativní intenzita
28,69	S
22,51	VWD
14,45	S
11,44	VW
10,59	S
9,65	W
9,41	W
8,88	W
7,90	M
7,54	VW
7,27	W
6,82	VWD
6,59	W
6,13	VWD
5,82	W
5,64	W
5,57	W
5,39	M
5,29	S
5,17	VWD
5,05	W
4,94	W
4,84	W
4,72	M
4,52	W
4,45	VW
4,38	VWD
4,34	V
4,28	VW
4,14	M
4,03	W
3,97	W

3,87	VW
3,77	VWD
3,66	WD
3,58	VS
3,53	M
3,47	WD
3,44	WD
3,39	WD
3,36	WD
3,29	W
3,25	W
3,15	VWD
3,12	VWD
3,10	WD
2,99	VWD
2,94	VWD
2,85	WD
2,81	WD
2,78	WD
2,76	WD
2,72	VWD
2,71	VWD
2,69	VWD
2,64	VWD
2,58	VWD
2,53	WD
2,50	VWD
2,42	VWD
2,40	VWD
2,36	WD
2,35	WD
2,32	VWD
2,26	VWD

Farmaceutické prostředky

Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu obsahují, kromě účinného množství protiplísňové krystalové modifikace sloučeniny strukturního vzorce I jako aktivní složky, inertní farmaceuticky přijatelné nosiče, které jsou pevné nebo tekuté. Pevná forma prostředků zahrnuje prášky, tablety, dispergovatelné granule, kapsule, tobolky a čípky. Pevný nosič je jedna nebo více látek, které také působí jako

ředidla, příchutě, solubilizátory, lubrikanty, suspenzační činidla, pojiva nebo činidla působící desintegraci tablet; také se případně jedná o zapouzdřující materiál. V prášcích je nosič jemná pevná látka, která je smíchána s jemně rozptýlenou aktivní složkou. V tabletě je aktivní složka ve vhodném poměru smíchána s nosičem, který má nezbytné vazebné vlastnosti, stlačena do požadovaného tvaru a velikosti. Prášky a tablety s výhodou obsahují 5 % hmotnostních až 20 % hmotnostních aktivní složky. Vhodné pevné nosiče jsou uhličitán hořečnatý, stearát hořečnatý, talek, cukr, laktosa, pektin, dextrin, škrob, želatina, tragakant, methylcelulosa, karboxymethylcelulosa sodná, nízko tající vosk, kakaové máslo a podobně. Pojem "prostředek" zahrnuje přípravek aktivní složky se zapouzdřujícím materiálem jako nosičem, čímž se získá kapsle, ve které je aktivní složka (s nebo bez nosiče) obklopena nosičem, který je tak s ní spojen. Podobně jsou zahrnuty i tobolky. Tablety, prášky, tobolky a kapsle lze použít jako pevnou dávkovací formu vhodnou pro orální podávání.

Pro přípravu čípků se nejprve roztaví nízko tající vosk, jako je směs glyceridů mastných kyselin, nebo kakaové máslo a aktivní složka se v něm homogenně disperguje zamícháním. Roztavená homogenní směs se pak nalije do forem vhodného tvaru a nechá se vychladnout.

Tekutá forma prostředků zahrnuje roztoky, suspenze a emulze. Jako příklad lze uvést roztoky ve vodě nebo směsi vody s propylenglykolem určené pro vnější použití. Tekuté prostředky lze také vyrobit jako roztok ve vodném roztoku polyethylenglykolu. Vodné roztoky vhodné pro orální užívání lze připravit přidáním aktivní složky do vody a přidáním vhodných barviv, příchutí, stabilizátorů, sladidel, solubilizátorů a zahušťovadel, podle potřeby. Vodné suspenze vhodné pro orální užívání se vyrábějí tak, že se disperguje jemně rozptýlená

aktivní složka ve vodě s viskózním materiálem, tj. přírodními nebo syntetickými gumami, pryskyřicemi, methylcelulosou, karboxymethylcelulosou sodná a jinými dobře známými suspenzačními prostředky.

Povrchové přípravky použitelné pro podávání do nosu nebo do očí spadají také do rámce předkládaného vynálezu. Povrchové přípravky vhodné pro podávání do nosu jsou roztoky nebo suspenze. Přípravky do očí jsou roztoky, suspenze nebo masti. Masti obvykle obsahují lipofilní nosiče, jako je minerální olej a/nebo petrolatum. Roztok pro podávání do očí obsahuje chlorid sodný, kyselinu a/nebo bázi, aby se upravilo pH, stejně jako čištěnou vodu a konzervační látky, které normálně zahrnují nejedovaté, farmaceuticky přijatelné povrchové nosiče, a lze jej denně aplikovat na postiženou kůži dokud nedojde k vyléčení.

Protiplísňové účinné množství krystalové modifikace sloučeniny strukturního vzorce I pro povrchovou aplikaci je 0,1 % hmotnostních až 20 % hmotnostních celkového farmaceutického prostředku, který normálně obsahuje jeden nebo více nejedovatých, farmaceuticky přijatelných povrchových nosičů; farmaceutický prostředek lze používat denně na postižené místo pokožky, dokud není plísňová infekce odstraněna. Preferovaná množství jsou 0,5 % hmotnostních až 10 % hmotnostních celkového farmaceutického prostředku.

Protiplísňové účinné množství krystalové modifikace sloučeniny strukturního vzorce I pro orální užívání je 1 mg/den až 30 mg/den, výhodněji 1 mg/den až 20 mg/den a nejvýhodněji 1 mg/den až 10 mg/den v jediné nebo v několika dávkách.

Parenterální formy, které lze injikovat intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně, jsou obvykle ve formě sterilního roztoku a obsahují sůl nebo glukosu tak, aby výsledný roztok byl isotonický.

Obecně je preferovaná parenterální dávka pro lidi při protiplísňovém použití 0,25 mg na kilogram tělesné hmotnosti a den až 20 mg na kilogram tělesné hmotnosti a den.

Přesné množství, frekvence a doba podávání sloučeniny podle předkládaného vynálezu pro protiplísňové použití se ovšem mění v závislosti na pohlaví, věku a zdravotním stavu pacienta, stejně jako vážnosti plísňové infekce, kterou stanoví ošetřující lékař.

Příklady provedení vynálezu

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se připravují podle následujících příkladů za použití komerčně dostupných výchozích látek.

V roztoku neexistuje žádná krystalická forma, a proto jsou fyzikálně chemické vlastnosti v roztoku, tj. ^1H NMR spektra, ultrafialová spektra a specifické otáčivosti krystalové modifikace a amorfni formy sloučeniny strukturního vzorce I stejné. ^1H NMR spektrum uvedené na obrázku 10 je v souladu se strukturou sloučeniny strukturního vzorce I. Specifická otáčivost měřena při D čáře sodíkového spektra při teplotě 25 °C je -29,4.

Příklad 1

Příprava krystalové modifikace I (-)-4-[4-[4-[4-[(2R-cis)-5-(2,4-difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)furan-3-yl]-methoxyfenyl]-1-piperazinyl]fenyl-2,4-dihydro-2-[(S)-1-ethyl-2(S)-hydroxypropyl-3H-1,2,4-triazol-3-onu

164 gramů surového produktu vyrobeného podle příkladu 32 mezinárodního patentu publikačního čísla WO 95/17407, vydané 29. června 1995 bylo rozpuštěno ve vroucím methanolu (1,64 l).

Horký roztok byl přefiltrován přes sloupeček křemeliny a opět zahřán k varu. Za této teploty byla do roztoku přidána voda (984 ml). Roztoky byl ponechán pomalu vychladnout na teplotu 45 °C. Výsledná směs byla míchána při této teplotě po dobu 1 hodiny, pak byla pomalu ochlazena na laboratorní teplotu a dále míchána po dobu 1 hodiny. Vzniklá pevná látka byla odfiltrována a promyta studenou směsí methanolu s vodou (1 : 1, 524 ml). Produkt byl pak sušen v sušárně (45 °C, tlak 200 kPa, 24 hodin), čímž bylo získáno 156,5 g bílých krystalů.

Příklad 2

Příprava krystalové modifikace I (-)-4-[4-[4-[4-[(2R--cis)-5-(2,4-difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4--triazol-1-ylmethyl)furan-3-yl]-methoxyfenyl]-1-piperazinyl]fenyl-2,4--dihydro-2-[(S)-1-ethyl-2(S)-hydroxypropyl-3H-1,2,4-triazol-3--onu

Dva gramy (2 g) surové výchozí látky připravené podle příkladu 1 byly rozpuštěny ve vroucím isopropanolu (20 ml). Za této teploty byla do tohoto roztoku přidána voda (20 ml). Roztok byl pak pomalu ponechán vychladnout na teplotu 63 °C, kdy začala krystalizace. Výsledná směs byla míchána po dobu 10 minut za této teploty a pak ponechána pomalu vychladnout na laboratorní teplotu a dále míchána po dobu 1 hodiny. Vzniklá pevná látka pak byla odfiltrována. Produkt byl pak sušen v sušárně s prouděním vzduchu (45 °C, 24 hodin), čímž byla získána bílá pevná látka.

Příklad 3

Příprava krystalové modifikace I (-)-4-[4-[4-[4-[(2R--cis)-5-(2,4-difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4--triazol-1-ylmethyl)furan-3-yl]-methoxyfenyl]-1-piperazinyl]fenyl-2,4-

-dihydro-2-[(S)-1-ethyl-2(S)-hydroxypropyl-3H-1,2,4-triazol-3-onu

Pět gramů (5 g) surové výchozí látky připravené podle příkladu 1 byly rozpuštěny ve vřoucím acetonitrilu (100 ml). Roztok byl pak pomalu ponechán vychladnout na teplotu 50 °C, kdy začala krystalizace. Výsledná směs byla míchána po dobu 30 minut za této teploty a pak ponechána pomalu vychladnout na teplotu 0 °C a dále míchána po dobu 30 minut. Vzniklá pevná látka pak byla odfiltrována a promyta studeným acetonitrilem (25 ml). Produkt byl pak sušen v sušárně (40 °C, tlak 200 kPa, 12 hodin), čímž bylo získáno 3,9 g bílých krystalů.

Příklad 4

Příprava krystalové modifikace II (-)-4-[4-[4-[4-[(2R-cis)-5-(2,4-difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)furan-3-yl]-methoxyfenyl]-1-piperazinyl]fenyl-2,4-dihydro-2-[(S)-1-ethyl-2(S)-hydroxypropyl-3H-1,2,4-triazol-3-onu

1 g surové výchozí látky připravené podle příkladu 1 byl rozpuštěn ve vřoucím acetonu (10 ml). Za této teploty byla do tohoto roztoku přidána voda (3 ml). Výsledný žlutý roztok byl za míchání ponechán vychladnout na laboratorní teplotu. Vzniklá pevná látka pak byla odfiltrována a promyta směsí acetonu s vodou (1 : 1, 5 ml). Produkt byl pak sušen v sušárně (45 °C, tlak 200 kPa, 24 hodin), čímž bylo získáno 0,63 g bílých krystalů.

Příklad 5

Příprava krystalové modifikace II (-)-4-[4-[4-[4-[(2R-cis)-5-(2,4-difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)furan-3-yl]-methoxyfenyl]-1-piperazinyl]fenyl-2,4-

-dihydro-2-[(S)-1-ethyl-2(S)-hydroxypropyl-3H-1,2,4-triazol-3-onu

1 g surové výchozí látky připravené podle příkladu 1 byl rozpuštěn v horkém methylenchloridu (5 ml) a ponechán pomalu vyschnout v digestoři. Krystalová modifikace II byla získána spolu s určitým množstvím amorfni formy.

Příklad 6

Příprava krystalové modifikace II (-)-4-[4-[4-[4-[(2R-cis)-5-(2,4-difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)furan-3-yl]-methoxyfenyl]-1-piperazinyl]fenyl-2,4-dihydro-2-[(S)-1-ethyl-2(S)-hydroxypropyl-3H-1,2,4-triazol-3-onu

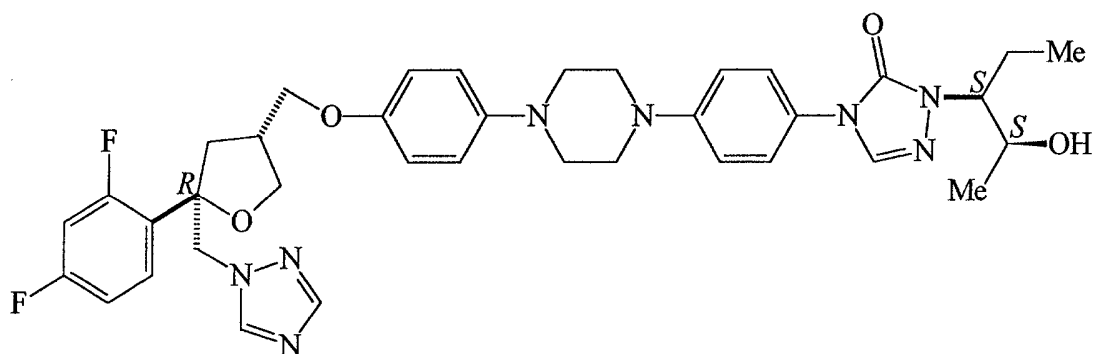
2 g surové výchozí látky připravené podle příkladu 1 byly rozpuštěny v horkém methanolu (10 ml). Výsledný roztok byl ponechán za míchání vychladnout v digestoře na laboratorní teplotu. Vzniklá pevná látka pak byla odfiltrována a vysušena v digestoři.

Průmyslová využitelnost

Prostředky podle předkládaného vynálezu jsou průmyslově využitelné pro výrobu léků určených pro léčení plísňových infekcí u savců.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Krystalová modifikace I (-)-4-[4-[4-[4-[[(2R-cis)-5-(2,4-difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4--triazol-1-ylmethyl) furan-3-yl]-methoxyfenyl]-1-piperazinyl]-fenyl-2,4-dihydro-2-[(S)-1-ethyl-2(S)-hydroxypropyl-3H-1,2,4-triazol--3-onu strukturního vzorce I:



(I)

která má následující práškový rentgenogram vyjádřený v termínech vzdálenosti "d" a relativních intenzit "RI":

vzdálenost d ($\pm$ 0,04)	RI
6,10	střední
4,63	střední
4,10	široký
3,69	široký
3,05	široký

2. Krystalová modifikace I (-)-4-[4-[4-[4-[[(2R-cis)-5-(2,4-difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4--triazol-1-ylmethyl) furan-3-yl]-methoxyfenyl]-1-piperazinyl]-fenyl-2,4--dihydro-2-[(S)-1-ethyl-2(S)-hydroxypropyl-3H-1,2,4-triazol--3-onu, která má následující práškový rentgenogram vyjádřený v termínech vzdálenosti "d" a relativních intenzit "RI", kde S=silný, M=střední, W=slabý, V=velmi, D=difuzní:

d vzdálenost	relativní intenzita
22,14	VWD
12,27	VWD
11,37	M
10,35	VWD
8,85	M
7,90	VWD
7,52	W
6,77	W
6,10	M
5,82	M
5,63	M
5,52	M
5,41	M
5,17	W
4,95	VS
4,84	M
4,63	M
4,54	M
4,42	S
4,29	VWD
4,23	WD
4,10	W
4,02	WD
3,98	M
3,86	W
3,82	W
3,76	W
3,69	W
3,63	W
3,47	M
3,45	WD
3,36	W
3,30	VW
3,24	VWD
3,21	WD
3,17	VWD
3,14	VWD
3,05	W
2,99	VWD
2,95	VWD
2,90	VWD
2,87	VWD

2,84	VWD
2,77	VWD
2,72	WD
2,67	VWD
2,65	VWD
2,61	VWD
2,58	VWD
2,52	VWD
2,48	VWD
2,44	VWD
2,41	VWD
2,35	VWD
2,34	VWD
2,28	VWD
2,26	VWD

3. Krystalová modifikace sloučeniny podle nároku 1, která dále má infračervené spektrum měřené v tabletě bromidu draselného, které má následující signály:

frekvence (cm^{-1})
3118 cm^{-1}
3055
2967
2876
2830
1700
1687
1616
1551
1511
1451
1394
1272
1234
1136
1017
964
943
824
737
681
664

4. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinné množství krystalové modifikace I podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

5. Způsob léčení a/nebo prevence plísňové infekce u savce, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podávání protiplísňového účinného množství krystalové modifikace I podle nároku 1 tomuto savci.