



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 76866

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/445 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОЛІМОРФ 4-[2-[4-[1-(2-ЕТОКСІЕТИЛ)-1Н-БЕНЗІМІДАЗОЛ-2-ІЛ]-1-ПІПЕРИДИНІЛ]ЕТИЛ]-А, А-ДИМЕТИЛБЕНЗЕНОЦТОВОЇ КИСЛОТИ, СПОСОБИ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ НА ЙОГО ОСНОВІ ТА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) 20041109444

(22) 19.04.2002

(24) 15.09.2006

(86) PCT/ES02/00194, 19.04.2002

(46) 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.

(72) Орхалес Венеро Ауреліо, ES, Бордель Мартін Маравільяс, ES, Каналь Морі Гонсало, ES, Бланко Фуенте Айде, ES, Лусеро Де Пабло, ES, Рубіо Ройо Віктор, ES, Москуера Пестанья Рамон, ES

(73) ФАЕС ФАРМА, С.А., ES

(56) EP 0818454 A1, 14.01.1998

Journal of Chromatography B. 2001, Vol. 760, №1, pages 185-190.

(57) 1. Поліморф 1 4-[2-[4-[1-(2-етоксіетил)-1Н-бензімідазол-2-іл]-1-піперидиніл]-етил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензеноцтової кислоти (біластину), який **відрізняється** тим, що за рентгенографічним кристалічним аналізом має приблизно такі кристалічні параметри:

система	моноклінна
просторова група	P2(1)/c
розмір кристалу	0.56*0.45*0.24мм
	a=23.38 (5)А ангстрем $\alpha=90^\circ$

величини комірки	b=8.829 (17)А $\beta=90^\circ$
	c=12.59 (2)А $\gamma=90^\circ$

об'єм	2600А <sup>3</sup>
Z, розрахована	
густина	4, 1.184мг/м <sup>3</sup>

2. Поліморф 1 біластину за п.1, який **відрізняється** тим, що має інфрачервоний спектр у броміді калію з наступними смугами:  
хвильові числа (см<sup>-1</sup>)

3057

2929

2883

2857

2797

1666

1481

1431

1346

1326

1288

1020

973

945

829.

3. Поліморф 1 біластину за п.1, який **відрізняється** тим, що має інфрачервоний спектр у броміді калію типу, показаного у Фіг.1.4. Поліморф 1 біластину за будь-яким з пп.1-3, який **відрізняється** тим, що призначений для антигістамінергічного та антиалергічного застосування.

5. Спосіб одержання поліморфу 1 біластину за будь-яким з пп.1-3, що полягає у нагріванні біластину, отриманого як описано у патенті США №5877187, у розчиннику, вибраному зі спиртів з коротким ланцюгом, ацетону та їх сумішей.

6. Спосіб за п.5, який **відрізняється** тим, що як спирт з коротким ланцюгом вибирають ізопропіловий спирт та н-бутанол.

7. Спосіб одержання поліморфу 1 біластину за будь-яким з пп.1-3, що полягає у нагріванні поліморфів 2 та/або 3 біластину, у розчиннику, вибраному зі спиртів з коротким ланцюгом, ацетону та їх сумішей.

8. Спосіб за п.7, який **відрізняється** тим, що як спирт з коротким ланцюгом вибирають ізопропіловий спирт та н-бутанол.

9. Фармацевтичний препарат, що складається з ефективної кількості поліморфу 1 біластину за будь-яким з пп.1-3 та фармацевтично прийнятого наповнювача.

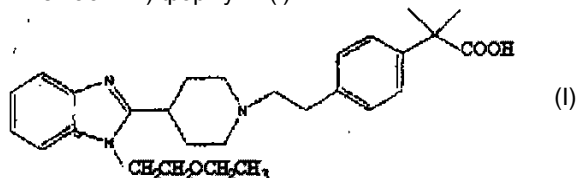
10. Застосування поліморфу 1 біластину за будь-яким з пп.1-3 для одержання медикаменту для лікування алергічних реакцій та патологічних процесів, опосередкованих гістаміном.

(13) C2

(11) 76866

(19) UA

Винахід стосується нової поліморфної кристалічної форми 4-[2-[4-[1-(2-етиоксіетил)-1H-бензимидазол-2-іл]-1-піперидиніл]етил]- $\alpha,\alpha$ -диметил-бензенооцтової кислоти (далі позначено як "біластин") формули (I).



Звідси це стосується поліморфу 1, способів його отримання, фармацевтичних композицій, що містять поліморф 1 та застосування поліморфу 1 для лікування алергічних реакцій та патологічних процесів, опосередкованих гістаміном, у ссавців, як-то людини.

[Патент США №5877187] заявляє права на біластин, препарат з антигістамінними властивостями без седативної або серцево-судинної дії. Цей патент також стосується способу отримання біластину та застосування цього препарату для лікування алергічних реакцій у ссавців, але не описує можливого існування поліморфних форм цієї сполуки. Для отримання фармацевтичних препаратів, що містять біластин для їх застосування ссавцями, та особливо людиною, згідно з вимогами правил міжнародної організації здоров'я біластин треба виробляти у найстабільнішій кристалічній формі, особливо у формі, що має постійні фізичні властивості.

Ми виявили, що біластин може існувати у трьох відмінних кристалічних поліморфних формах, кожна з відмінними фізичними властивостями.

Винахід стосується чистої кристалічної форми поліморфу 1 біластину, що характеризується рентгенографічним кристалографічним аналізом, з приблизними нижченаведеними кристалічними параметрами:

Кристалографічна система	Моноклінальна
Просторова група	P2(1)/c
Розмір кристалу	0.56×0.45×0.24мм
Величини комірки	a=23.38 (5)Å ангстрем $\alpha=90^\circ$ b=8.829(17)Å $\beta=90^\circ$ c=12.59(2)Å $\gamma=90^\circ$
Об'єм	2600Å <sup>3</sup>
Z, розрахована густина	4, 1.184мг/м <sup>3</sup>

Кристалічний поліморф 1 біластину також характеризується його інфрачервоним спектром поглинання у таблетці калій броміду, що має такі характеристичні смуги поглинання, виражені в зворотних сантиметрах:

3430 (s)\*; 3057 (w)\*; 2970 (s); 2929 (s); 2883 (m)\*; 2857 (m); 2797 (w); 1667 (m); 1614 (m); 1567 (w); 1509 (s); 1481 (m); 1459 (vs)\*; 1431 (m); 1378 (w); 1346 (m); 1326 (m); 1288 (w); 1254 (m); 1199 (w); 1157 (w); 1121 (vs); 1045 (w); 1020 (w); 1010 (w); 991 (w); 973 (w); 945 (w); 829 (w); 742 (s); 723 (w); 630 (w), \* де (w) = слабка інтенсивність, (m) =

помірна інтенсивність, (s) = сильна інтенсивність, (vs) = дуже сильна інтенсивність. Фіг.1 представляє інфрачервоний спектр кристалічного поліморфу 1 біластину у таблетці калій броміду, отриманий на спектрофотометрі Perkin Elmer Spectrum One FTIR.

Фіг.1 показує типовий інфрачервоний спектр поглинання у калій броміді поліморфу 1. (вертикальна вісь координат: пропускання (%); горизонтальна вісь координат: хвильові числа (см<sup>-1</sup>)).

Фіг.2 показує типовий інфрачервоний спектр поглинання у калій броміді поліморфу 2. (вертикальна вісь координат: пропускання (%); горизонтальна вісь координат: хвильові числа (см<sup>-1</sup>)).

Фіг.3 показує типовий інфрачервоний спектр поглинання у калій броміді поліморфу 3. (вертикальна вісь координат: пропускання (%); горизонтальна вісь координат: хвильові числа (см<sup>-1</sup>)).

Детальний опис винаходу

Ми виявили, що біластин може існувати у трьох безперечно відмінних поліморфних формах під назвами поліморф 1, поліморф 2 та поліморф 3.

Спосіб, [описаний у патенті США №5877187], дає суміш поліморфів 2 та 3. Ми виявили експериментальні умови та специфічні розчинники для отримання безперечно відмінних поліморфних форм біластину. Кристалічний поліморф 1 чистого біластину отримують згідно зі способами цього винаходу. Поліморфні форми 1 та 2 є стабільними.

Поліморф 3 є не дуже стабільним та його важко отримати у чистій формі. Поліморф 2 та поліморф 3 перетворюють у поліморф 1 для процесів цього винаходу.

Поліморф 1 біластину має точку плавлення 200.3°C. Поліморф 2 має точку плавлення 205.2°C. Поліморф 3 має точку плавлення 197.0°C.

Кристалічна поліморфна форма 1 біластину також характеризується його інфрачервоним спектром поглинання у калій броміді, що має такі характеристичні смуги поглинання, виражені в зворотних сантиметрах:

3430 (s)\*; 3057 (w)\*; 2970 (s); 2929 (s); 2883 (m)\*; 2857 (m); 2797 (w); 1667 (m); 1614 (m); 1567 (w); 1509 (s); 1481 (m); 1459 (vs)\*; 1431 (m); 1378 (w); 1346 (m); 1326 (m); 1288 (w); 1254 (m); 1199 (w); 1157 (w); 1121 (vs); 1045 (w); 1020 (w); 1010 (w); 991 (w); 973 (w); 945 (w); 829 (w); 742 (s); 723 (w); 630 (w), \* де (w) = слабка інтенсивність, (m) = помірна інтенсивність, (s) = сильна інтенсивність, (vs) = дуже сильна інтенсивність. Фіг.1 представляє інфрачервоний спектр кристалічного поліморфу 1 біластину у таблетці калій броміду, отриманий на спектрофотометрі Fourier Perkin Elmer Spectrum One FTIR.

Кристалічна поліморфна форма 2 біластину також характеризується його інфрачервоним спектром поглинання у калій броміді, що має такі характеристичні смуги поглинання, виражені в зворотних сантиметрах:

3429 (s)\*; 3053 (w)\*; 2970 (s)\*; 2932 (s); 2868 (s); 2804 (w); 1699 (m); 1614 (m)\*; 1567 (m); 1508 (s); 1461 (vs)\*; 1381 (m); 1351 (s); 1331 (m); 1255 (m); 1201 (w); 1156 (m); 1121 (vs); 1048 (w); 995 (w);

823 (w); 767 (w); 744 (s); 724 (d); 630 (w), \* де (w) = слабка інтенсивність, (m) = помірна інтенсивність, (s) = сильна інтенсивність, (vs) = дуже сильна інтенсивність. Фіг.2 представляє інфрачервоний спектр кристалічного поліморфу 2 біластину у таблетці калій броміду, отриманий на спектрофотометрі Fourier Perkin Elmer Spectrum One FTIR.

Кристалічна поліморфна форма 3 біластину також характеризується його інфрачервоним спектром поглинання у калій броміді, що має такі характеристичні смуги поглинання, виражені в зворотних сантиметрах:

3430 (s)\*; 3053 (w)\*; 2970 (s); 2932 (s); 2868 (s); 2804 (w); 1921 (w); 1708 (m)\*; 1614 (m); 1568 (m); 1508 (s); 1461 (vs)\*; 1380 (m); 1351 (m); 1330 (m); 1271 (m); 1255 (m); 1201 (w); 1156 (m); 1121 (vs); 1048 (w); 995 (w); 823 (m); 767 (w); 744 (s); 724 (w); 630 (w), \* де (w) = слабка інтенсивність, (m) = помірна інтенсивність, (s) = сильна інтенсивність, (vs) = дуже сильна інтенсивність. Фіг.3 представляє інфрачервоний спектр кристалічного поліморфу 3 біластину у таблетці калій броміду, отриманий на спектрофотометрі Fourier Perkin Elmer Spectrum One FTIR.

Ми виявили, що, у вибраних експериментальних умовах суміш поліморфних форм 2 та 3, отримана згідно [з патентом США №5877187], несподівано перетворюється у поліморф 1, Ми також виявили, що поліморф 1 біластину є дуже стабільним та не перетворюється у будь-який з інших поліморфів 2 та 3. Подібним чином, у тих же експериментальних умовах чиста поліморфна форма 2 біластину несподівано перетворюється у чисту поліморфну форму 1. Поліморфна форма 3, яка є найнестабільнішою, так же перетворюється у таких же умовах.

Поліморф 1 біластину є дуже стабільним поліморфом при кімнатній температурі та є тому дуже корисним як активний інгредієнт фармацевтичного препарату. Поліморф 1 є також стабільним при зберіганні при температурі вище кімнатної температури.

Поліморфна кристалічна форма 1 біластину характеризується наступними даними рентгенографічного хроматографічного аналізу його монокристалу, з кристалічними параметрами приблизно такої величини:

Кристаліграфічна система	Моноклінальна
Просторова група	P2(1)/c
Розмір кристалу	0.56×0.45×0.24мм
Величини комірки	a=23.38 (5)Å ангстрем α=90° b=8.829(17)Å β=90° c=12.59(2)Å γ=90°
Об'єм	2600Å <sup>3</sup>
Z, розрахована густина	4, 1.184мг/м <sup>3</sup>

При розробці поліморфу 1 біластину для фармацевтичних препаратів згідно зі способами правильного вироблення, ми виявили, що кристалізація біластину [отриманого згідно з описом у патенті США №5877187] зі спиртів з коротким ланцюгом, переважно ізопропілового спирту та н-бутанолу та

їх сумішей, дає чисту поліморфну форму 1 біластину з високим виходом. Кристалізація з ацетону, диметилсульфоксиду, диметилформаміду, ацетонітрилу та тетрагідрофурану або їх сумішей також дає поліморф 1, хоча з нижчим виходом. Тому краще застосовувати перші розчинники.

Інфрачервоний спектр поліморфу 1 біластину у калій броміді характеризується такими смугами при відсутності поліморфів 2 та 3:

хвильові числа (см<sup>-1</sup>)

3057  
2929  
2883  
2857  
2797  
1667  
1481  
1431  
1346  
1326  
1288  
1020  
973  
945  
829

Фіг.1 показує повний інфрачервоний спектр поліморфу 1 біластину у калій броміді, отриманий на спектрофотометрі Fourier Perkin Elmer Spectrum One FTIR.

Фармацевтичні препарати

Фармацевтичні препарати цього винаходу можуть містити ефективну кількість поліморфу 1 біластину як активного інгредієнту як антиалергічний або антигістамінний засіб, кілька фармацевтично прийнятних наповнювачів, що можуть бути твердими або рідкими. Тверді фармацевтичні препарати залучають порошки, таблетки, здатні до розкладання гранули, капсули, обкладки та супозиторії. Твердий наповнювач може бути одною з кількох речовин, що діють як розріджувачі, ароматизатори, агліутинанти або дезинтегратори та капсулювальний матеріал. Порошки та таблетки переважно містять приблизно від 5 до 20% активного інгредієнту. Підходящими твердими наповнювачами є магній карбонат, магній стеарат, тальк, цукор, лактоза, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, камедь трагаканту, метилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза, воски з низькою точкою плавлення, масло какао та подібні продукти. Термін "препарати" залучає композицію активного інгредієнту з наповнювачем для капсулювання для отримання капсул, в яких активний інгредієнт (з наповнювачами чи без них) оточений капсулювальним матеріалом. Таблетки, порошки, обкладки та капсули можна застосовувати як придатні форми для перорального застосування. Активний інгредієнт може також бути уведеним у жувальну гумку, що може містити підсолоджувачі, ароматизатори та барвники, за потребою.

Для отримання супозиторіїв сполуку з низькою точкою плавлення, як-то суміш гліцеридів жирних кислот або масло какао, плавлять та активний інгредієнт добре перемішують та гомогенно диспергують у суміш з перемішуванням. Гомогенну розплавлену суміш виливають у підходящі форми та дають охолонути для її стверднення.

Рідкі препарати залучають суспензії, розчини та емульсії. Прикладом цього є водна суспензія, яку можна виробити змішуванням мілко подрібненого активного інгредієнту у воді з суспендувальними засобами. Водні розчини можна отримати додаванням активного інгредієнту у воду та додавання придатних барвників, ароматизаторів, стабілізаторів, підсолоджувачів, солюбілізаторів та згущувачів, за потребою.

Також препарати для місцевого застосування призначені для назального, офтальмологічного та дермального застосування. Підхожа композиція для назального застосування може бути розчином або суспензією. Офтальмологічними композиціями можуть бути розчини, суспензії або мазі. Препаратами для дермального застосування можуть бути розчини, суспензії, мазі та креми. Мазі звичайно містять ліпофільні наповнювачі, як-то мінеральне масло або вазелін. Розчини для офтальмологічного застосування можуть містити натрій хлорид, кислоту та/або основу для регулювання pH, та очищену воду та консерванти.

Подібним чином, сполука, призначена для трансдермального застосування, складається з терапевтично ефективної кількості активного інгредієнту, уведеного у наповнювач, що відповідає рідкій, желеподібній, твердій матриці або чутливому до тиску липкому пластиру, для вивільнення через систему трансдермального застосування.

Ефективна антиалергічна або антигістамінна кількість поліморфу 1 біластину для місцевого застосування варіює між 0.1 та 5% від загальної маси фармацевтичної сполуки. Переважна кількість знаходиться в межах від 0.1 до 2% від загальної маси фармацевтичної сполуки.

Ефективна антиалергічна або антигістамінна кількість поліморфу 1 біластину для місцевого застосування варіює від 1 до 50мг/добу, переважно кількість відповідає приблизно 2-20мг/добу в одиничній чи поділеній дозі.

Поліморф 1 біластину має антигістамінні властивості, що продемонстровано у експериментальних фармакологічних моделях, як-то попередження індукованої гістаміном летальності у морських свинок та антагонізм проти капілярної проникності шкіри, індукованої гістаміном, у щурів.

Наступні приклади ілюструють, але без обме-

ження, рамки представленого винаходу.

#### ПРИКЛАД 1

Препарат поліморфу 1 біластину.

Розчиняють біластин [дивись патент США №5877187] в ізопропіловому спирті, нагрітому до кипіння, протягом приблизно 15-20 хвилин під азотом при перемішуванні. Охолоджують розчин до 50°C протягом 6 годин та припиняють перемішування. Дають розчину охолонути до кімнатної температури та перемішують знов протягом 3 годин, фільтрують та промивають холодним ізопропіловим спиртом. Сушать твердий продукт у вакуумній камері при 35-40°C до постійної маси.

#### ПРИКЛАД 2

Препарат поліморфу 1 біластину.

Гріють суспензію біластину [дивись патент США №5877187] у н-бутанолі та кип'ятять під зворотним холодильником протягом 3 годин під азотом при перемішуванні. Дають розчину охолонути при перемішуванні, відфільтровують твердий залишок та сушать його у вакуумній шафі при 35-40°C до постійної маси.

#### ПРИКЛАД 3

Препарат поліморфу 1 біластину.

Обробляють суміш поліморфів 2 та 3 біластину протягом кількох годин гарячим ацетоном. Дають суміші охолонути до кімнатної температури та відфільтровують твердий залишок. Сушать його до постійної маси.

#### ПРИКЛАД 4

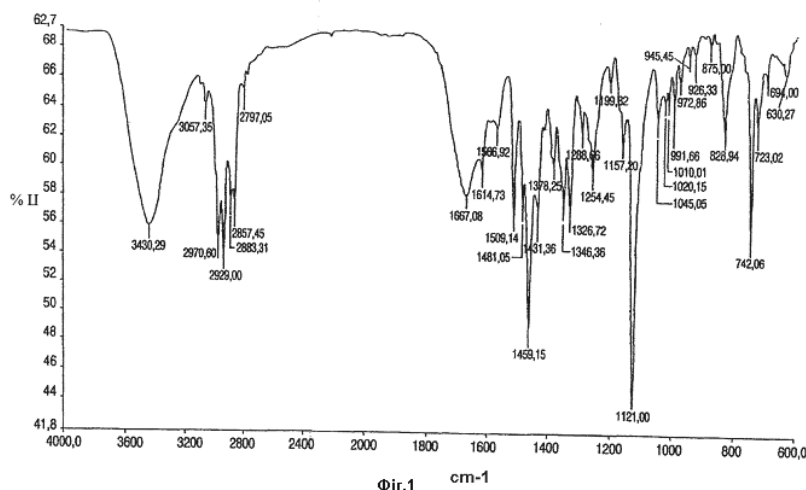
Препарат поліморфу 1 біластину.

Розчиняють поліморф 3 біластину в ізопропіловому спирті, нагрітому до кипіння та перемішують протягом приблизно 15-20 хвилин під азотом. Дають розчину досягти кімнатної температури, постійно перемішуючи, фільтрують та промивають холодним ізопропанолом. Сушать твердий продукт у вакуумній камері при 35-40°C до постійної маси.

#### ПРИКЛАД 5

Препарат поліморфу 1 біластину.

Розчиняють поліморф 2 біластину у н-бутанолі, нагрітому до кипіння при перемішуванні протягом приблизно 3 годин. Дають розчину досягти кімнатної температури при перемішуванні, фільтрують та сушать. Сушать твердий продукт у вакуумній шафі при 35-40°C 30 до постійної маси.



Фиг.1

