

Даний винахід відноситься до нового фармацевтичного препарату, способу одержання фармацевтичного препарату та використанню фармацевтичного препарату в медицині.

Міжнародна заявка на патент, номер публікації WO 94/05659 описує певні похідні тiazолідиндіону, що мають гіпоглікемічну та гіполіпідемічну активність, включаючи 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]tiazолідин-2,4-діон, сіль малеїнової кислоти(яка надалі вказана також як "Сполука (I)").

Міжнародні заявки на патент, номери публікацій WO 99/31093, WO 99/31094 та WO 99/31095 кожна описують різні гідрати Сполуки (I).

Тепер було виявлено, що Сполука (I) існує в новій поліморфній формі, що особливо придатна для одержання її великої кількості і її використання. Нову форму можна одержати ефективним, економічним і відтворюваним способом особливо зручним для великомасштабного виробництва.

Нова поліморфна форма ("поліморф") також має корисні фармацевтичні властивості і, зокрема, показано, що вона корисна для лікування та/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних з цукровим діабетом, та деяких його ускладнень.

Відповідно, даний винахід пропонує поліморфну форму 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]tiazолідин-2,4-діону, солі малеїнової кислоти, яка відрізняється тим, що вона:

(I) дає інфрачервоний спектр, що містить піки в області 1360, 1326, 1241, 714 та 669 cm^{-1} ; та/або

(II) дає спектр комбінаційного розсіювання, що містить піки в області 1581, 768, 670, 271 та 266 cm^{-1} ; та/або

(III) дає спектр ядерного магнітного резонансу твердого тіла, що містить піки з хімічними зсувами власне кажучи як викладено в таблиці I; та/або

(IV) дає порошкову рентгенограму(ПР), що містить піки власне кажучи як викладено в таблиці (II).

В одному переважному аспекті поліморф дає інфрачервоний спектр власне кажучи відповідно до фігури I.

В одному переважному аспекті поліморф дає спектр комбінаційного розсіювання власне кажучи відповідно до фігури II.

В одному переважному аспекті поліморф дає спектр ядерного магнітного резонансу твердого тіла власне кажучи відповідно до фігури III.

В одному переважному аспекті поліморф дає порошкову рентгенограму(ПР) власне кажучи відповідно до фігури IV.

Даний винахід охоплює поліморф, виділений у чистій формі або змішаний з іншими речовинами, наприклад, відомими формами сполуки I або будь-якою іншою речовиною.

Таким чином, в одному аспекті дається поліморф у виділеній формі.

В подальшому аспекті дається поліморф у чистій формі.

В ще одному подальшому аспекті дається поліморф у кристалічній формі.

Даний винахід також пропонує спосіб одержання поліморфа, що відрізняється тим, що суспензію сполуки (I) в водному етанолі, що містить приблизно до 2,5%мас/об, води, переважно водному денатурованому етанолі, що містить приблизно до 2,5%мас/об, води, наприклад, 2,5%мас/об, води, нагрівають, відповідно, до температури в діапазоні від 35°C до 60°C, такої як від 40°C до 50°C, наприклад, до 45°C, протягом тривалого періоду часу, наприклад, 65 годин, після чого поліморф виділяють з денатурованого етанолу. Необов'язково, в реакційну суміш додають кристали поліморфу як затравку.

В подальшому способі винаходу сполуку (I) змішують з денатурованим етанолом, нагрівають до підвищеної температури, переважно до температури, що знаходиться в діапазоні від 35°C до 60°C, такої як від 40°C до 50°C, наприклад від 45° до 47°C, протягом тривалого періоду часу, наприклад 65 годин, після чого поліморф виділяють з розчинника. Необов'язково, в реакційну суміш додають кристали поліморфу як затравку.

В подальшому способі до розчину сполуки (I) в денатурованому етанолі, що містить до 2,5%мас/об, води, наприклад від 0,8 до 2,5%мас/об, води, при 55°C додають кристали поліморфу як затравку, потім його охолоджують до температури в діапазоні від 20°C до 25°C, одержуючи поліморф. Потім поліморф виділяють з денатурованого етанолу.

Розчин сполуки (I) в денатурованому етанолі зручно приготувати, розчиняючи сполуку (I) в необхідній кількості денатурованого етанолу при підвищеній температурі, наприклад при 60°C. В даній роботі наведений останній спосіб також ефективно проводять використовуючи сполуку (I), що містить до 25%мас/мас, гідрату, описаного у вищевказаному WO 99/31093.

Зручно поліморф виділяють з реакційного розчинника, такого як денатурований етанол, фільтруванням та наступним висушуванням, переважно при підвищеній температурі, наприклад при 45°C.

В подальшому аспекті даний винахід також представляє спосіб одержання сполуки (I)(який для зручності також вказаний як "оригінальний поліморф") з поліморфа по винаходу, причому спосіб включає спочатку одержання розчину поліморфа в суміші(100:1об./об.) абсолютного етанолу та метанолу, при підвищеній температурі, відповідно, у діапазоні від 60°C до 75°C, наприклад при 68°C, та потім [дозволяючи розчину охолонути до кімнатної температури, наприклад до 20 - 25°C, за допомогою чого дозволяючи кристалізуватися оригінальному поліморфу.

В переважній формі зазначеного способу, щоб приготувати оригінальний поліморф, розчин поліморфа в суміші абсолютний етанол/метанол фільтрують, звичайно, як тільки поліморф цілком розчиниться, та отриманий у результаті розчин повторно нагрівають до підвищеної температури, наприклад, до 65°C, та даному розчину потім дають охолонути до кімнатної температури, наприклад, від 20 до 25°C.

У зазначеному вище способі одержання оригінального поліморфу, до розчину можна додавати

кристали оригінального поліморфу як затравку, але це не є обов'язковим.

Сполуку (I) одержують за відомими процедурами, такими як процедури, які описані в WO 94/05659. Опис WO 94/05659 включається тут як посилання.

Щоб уникнути неясності, термін "сполука (I)", що використовується тут, відноситься до форми 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону, солі малеїнової кислоти, як описується та характеризується в міжнародній заявці на патент, номер публікації WO 94/05659.

Термін "денатурований етанол", що використовується тут, означає етанол, що містить невеликі кількості метанолу, звичайно до 5%об./об. метанолу, як наприклад від 0,9%об./об. до 5%об./об. метанолу, наприклад етанол, що містить 4%об./об. метанолу.

Термін "профілактика станів, пов'язаних з цукровим діабетом", що використовується тут, включає лікування станів, таких як резистентність до інсуліну, знижена толерантність до глюкози, гіперінсулінемія й обумовлений вагітністю діабет.

Цукровий діабет переважно означає тип II цукрового діабету.

Пов'язані з діабетом стани включають гіперглікемію, резистентність до інсуліну й ожиріння. Далі пов'язані з діабетом стани включають гіпертензію, серцево-судинні захворювання, особливо атеросклероз, деякі розлади харчування, зокрема регуляцію апетиту та прийому їжі в пацієнтів, що страждають від розладів, пов'язаних з недоїданням, таких як анорексія нервозу, та розладів, пов'язаних з переїданням, таких як ожиріння й анорексія булімія. Додаткові стани, пов'язані з діабетом, включають синдром полікістозу яєчників та викликану стероїдами резистентність до інсуліну.

Вказані тут ускладнення, які пов'язані з цукровим діабетом, включають ниркові захворювання, особливо ниркові захворювання, пов'язані з розвитком типу II діабету, що включають діабетичну нефропатію, гломерулонефрит, гломерулярний склероз, нирковий синдром, гіпертензивний нефросклероз та останню стадію ниркової хвороби.]

Як вказувалося вище, сполука по винаходу має корисні терапевтичні властивості. Даний винахід відповідно пропонує поліморф для використання як активної терапевтичної речовини.

Більш конкретно, даний винахід пропонує використовувати поліморф для лікування та/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних з цукровим діабетом, та його деяких ускладнень.

Поліморф можна вводити безпосередньо або, переважно, у вигляді фармацевтичної композиції, що також включає фармацевтично прийнятний носій. Рецептатура поліморфа та його дозувань звичайно є такими, як описується для сполуки (I) у міжнародних заявках на патент, номери публікацій WO 94/05659 та WO 98/55122.

Відповідно, даний винахід також представляє фармацевтичну композицію, що включає поліморф та його фармацевтично прийнятний носій.

Поліморф звичайно вводять у вигляді дозованої лікарської форми.

Активну сполуку можна вводити будь-яким зручним чином, але звичайно оральним та парентеральним способом застосування. Для такого використання сполука звичайна буде застосовуватися у формі фармацевтичної композиції разом з фармацевтичним носієм, розріджувачем та/або наповнювачем, хоча точна форма композиції звичайно буде залежати від способу введення.

Композиції готують змішуванням та відповідно пристосовують для орального, парентерального або місцевого введення, та як такі вони можуть бути у формі таблеток, капсул, рідких оральних препаратів, порошків, гранул, коржів, пастилок, ресуспендованих порошків, розчинів та суспензій для ін'єкцій та вливань, супозиторіїв та пристосувань для чресшкірного введення. Композиції, що вводяться орально, є переважними, зокрема оральні композиції з наданою формою, оскільки вони є більш зручними для загального використання.

Таблетки та капсули для орального введення звичайно представляють собою уніфіковану дозу та містять традиційні наповнювачі, такі як зв'язуючі речовини, наповнювачі, розріджувачі, речовини, які сприяють виготовленню таблетки, змазуючі речовини, речовини, які сприяють розпаду лікарської форми, барвники, коригенти та зволожуючі засоби. Таблетки можуть бути покриті добре відомими з рівня техніки методами.

Придатні наповнювачі для використання включають целюлозу, маніт, лактозу й інші подібні засоби. Придатні речовини, які сприяють розпаду лікарської форми, включають крохмаль, полівінілпіролідон та похідні крохмалю, такі як натрійгліколят крохмалю. Придатні змазуючі речовини, включають, наприклад, стеарат магнію. Придатні фармацевтично прийнятні зволожуючі засоби включають лаурилсульфат натрію.

Тверді оральні композиції можна приготувати традиційними методами змішування, наповнення, одержання таблеток або аналогічними. Можна використовувати повторювані операції змішування, щоб розподілити активну речовину по всьому обсягу композицій, в яких застосовуються великі кількості наповнювачів. Такі операції, звичайно, є традиційними з рівня техніки.

Рідкі оральні препарати можуть бути у формі, наприклад, водних або масляних суспензій, розчинів, емульсій, сиропів або еліксирів, або можуть бути представлені у вигляді сухих продуктів для ресуспендування з водою або іншим придатним розчинником перед використанням. Такі рідкі препарати можуть містити звичайні добавки, такі як суспендуючі засоби, наприклад, сорбіт, сироп, метилцелюлозу, желатин, гідроксиметилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, гель стеарата алюмінію або гідрогенизовані придатні до вживання в їжу жири, емульгуючі засоби, наприклад, лецитин, моноолеат сорбіту або аравійську камедь; неводні розчинники (які можуть включати придатні до вживання в їжу олії), наприклад, мигдальна олія, фракціонована олія кокосового горіху, маслянисті складні ефіри, такі як складні ефіри гліцерину, пропіленгліколю або етилового спирту; консерванти, наприклад, метил- або пропіл-п-гідроксibenзоат або сорбінову кислоту, та якщо бажано традиційні коригенти або барвники.

Для парентерального введення готують рідкі дозовані лікарські форми, що містять сполуку по даному винаходу та стерильний розчинник. Сполука, в залежності від розчинника та концентрації, може бути або суспендованою, або розчиною. Парентеральні розчини звичайно готують, розчиняючи активну сполуку в розчиннику та стерилізуючи фільтруванням перед заповненням у придатну посудину або ампулу та запаюванням. Сприятливим є, коли в розчиннику також розчиняють ад'юванти, такі як місцеві знеболюючі засоби, консерванти та буферні речовини. Для збільшення стабільності композицію можна заморозити після заповнення в посудину, та воду видалити під вакуумом.

Парентеральні суспензії готують власне кажучи в такий же спосіб за винятком того, що активну сполуку суспендують у розчиннику замість розчинення та стерилізують обробкою етиленоксидом перед суспендуванням у стерильному розчиннику. Корисно, коли в композицію включають поверхнево-активну речовину або змочувальний реагент, щоб сприяти однорідному розподілу активної сполуки.

Крім того, такі композиції можуть містити додаткові активні агенти, такі як гіпотензивні засоби та сечогінні засоби.

Крім того, поліморф можна використовувати в комбінації з іншими антидіабетичними речовинами, як наприклад, засобами, які посилюють секрецію інсуліну, наприклад, сульфонілсечовиною, бігаунідами, такими як метформін, інгібіторами альфа-глюкозидази, такими як акарбоза, бета-агоністами, та інсуліном, такими як описані в WO 98/57649, WO 98/57634, WO 98/57635 або WO 98/57636. Інші антидіабетичні речовини, їхні кількості та способи введення є такими, як описується у вищевказаних публікаціях. Рецептūra поліморфа та його дозування в зазначених комбінаціях, як правило, є такими, як описується для сполуки (I) у вищевказаних публікаціях. Як є звичайною практикою, композиції будуть звичайно супроводжуватися письмовими або надрукованими вказівками по використанню при проведеному медичному лікуванні.

Термін "фармацевтично прийнятний", що використовується тут, охоплює сполуки, композиції й інгредієнти, які використовуються при лікуванні людей та у ветеринарії: наприклад термін "фармацевтично прийнятна сіль" охоплює ветеринарно-прийнятну сіль.

Даний винахід далі пропонує спосіб лікування та/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних з цукровим діабетом, та його деяких ускладнень в людини або інших ссавців, що включає введення ефективної, нетоксичної кількості поліморфа людині або іншому ссавцю при необхідності цього.

Зручно, активний інгредієнт можна вводити у вигляді фармацевтичної композиції, визначеної вище, та це створює особливий аспект даного винаходу.

При лікуванні та/або для профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних з цукровим діабетом, та його деяких ускладнень поліморф можна приймати в дозах, таких як вищеописані дози.

Аналогічні режими дозувань підходять для лікування та/або профілактики інших ссавців, відмінних від людини.

В подальшому аспекті даний винахід пропонує використання поліморфа для виготовлення медичного препарату для лікування та/або профілактики цукрового діабету, станів, пов'язаних з цукровим діабетом, та його деяких ускладнень.

Ніякі шкідливі токсикологічні ефекти при вищевказаному лікуванні для сполук по винаходу не виявлені.

Наступні приклади ілюструють винахід, але ніяким чином не обмежують його.

Приклади:

Приклад 1

Суспензію сполуки (I) (3,0г, одержаної як зазначено в WO 94/05659 у денатурованому етанолі(30,5мл, вміст води 2,5%мас/об.)) нагрівають до 45°C протягом 65 годин. Продукт фільтрують при 45°C та сушать при 50°C в вакуумі, одержуючи поліморф(1,55г).

Приклад 2

До суміші абсолютного етанолу(30мл, вода <0,1%мас/об.) та метанолу(1,2мл) додають сполуку (I) (2,00г). Одержану в результаті суспензію нагрівають до 45-7°C та підтримують при цій температурі протягом 65 годин. Тверду речовину виділяють при 45°C та сушать при 50°C в вакуумі, одержуючи 0,83г(41%) поліморфа.

Приклад 3

Сполуку (I) (6,0г, яка містить приблизно 25% мас/мас, гідрату, описаного в WO 99/31093) нагрівають до 60°C в денатурованому етанолі(60мл, вміст води 0,8%мас/об.), поки не відбудеться повне розчинення. Отриманий в результаті розчин охолоджують до 55°C, додають кристали зазначеної в заголовку сполуки(0,06г) як затравку, потім охолоджують до 20-25°C. Продукт фільтрують, промивають денатурованим етанолом(10мл) та сушать при 50°C в вакуумі, одержуючи поліморф(4,8г, 80%).

Приклад 4: Конверсія поліморфа в сполуку (I) (оригінальний поліморф);

Поліморф(4,0г) нагрівають до 68°C в суміші абсолютного етанолу(40мл) та метанолу(0,4мл), поки не відбудеться повне розчинення. Отриманий в результаті розчин фільтрують, знову нагрівають до 65°C та потім охолоджують до 20-25°C. Продукт фільтрують, промивають абсолютним етанолом(8мл) та сушать при 50°C в вакуумі, одержуючи сполуку (I), як описано в WO 94/05659(3,32г, 83 %).

Дані, що характеризують

Для поліморфа були отримані наступні дані, що характеризують:

A Вміст води

Використовуючи прилад Karl Fischer, було визначено, що дане значення дорівнює 0,08%мас/мас.

B Інфрачервоний спектр

Спектр інфрачервоного поглинання дисперсії поліморфа в мінеральній олії одержують, використовуючи Nicolet 710 FT-IR спектрометр з роздільною здатністю 2см⁻¹. Дані перетворюють у цифрову

форму з інтервалами 1 см^{-1} . Отриманий спектр показаний на фігурі I. Положення піків наступні: 2720, 1750, 1703, 1640, 1618, 1610, 1573, 1541, 1529, 1513, 1412, 1400, 1360, 1326, 1309, 1300, 1265, 1241, 1213, 1183, 1162, 1112, 1096, 1080, 1068, 1033, 1014, 989, 972, 933, 902, 866, 843, 832, 812, 774, 741, 734, 729, 669, 660, 636, 613, 605, 577, 558, 540, 527, 515, 508 та 473 см^{-1} .

С Комбінаційне розсіювання

Спектр комбінаційного розсіювання записують у скляній посудині, використовуючи спектрометр Perkin Elmer 2000R з роздільною здатністю 4 см^{-1} , й він показаний на фігурі II (вісь X показує інтенсивність, вісь Y показує зсув частоти при комбінаційному розсіюванні світла см^{-1} , 1800 - 200 см^{-1}). Збудження одержують, використовуючи лазер Nd:Yag (1064 нм) з вихідною потужністю 400 мВт. Положення піків наступні: 1749, 1706, 1683, 1611, 1581, 1546, 1511, 1468, 1445, 1435, 1388, 1361, 1327, 1301, 1269, 1250, 1229, 1210, 1179, 1149, 1103, 1056, 1036, 1024, 1005, 989, 920, 843, 827, 800, 782, 768, 744, 722, 670, 637, 605, 560, 541, 512, 473, 429, 408, 397, 347, 322, 298, 271 та 226 см^{-1} .

D ЯМР

Спектр ЯМР ^{13}C CP-MAS 90,56 МГц поліморфа показаний на фігурі III. Хімічні зрушення зведені в таблиці I. Дані записують при кімнатній температурі та частоті обертання 10 кГц на спектрометрі Bruker AMX360 з поперечною поляризацією 1,6 мс та часом повторення 15 с. Хімічні зсуви визначають за сигналом карбоксилу тестового зразка гліцину при 176,4 м.г. як зовнішнього стандарту відносно тетраметилсилану, та вважають, що їхня точність знаходиться в межах $\pm 0,5$ ppm. Піки не були приписані.

Таблиця

Хімічні зсуви ^{13}C поліморфа
Хімічний зсув (м.г.)

42.2	112.3	131.5	146.5	172.4
50.7	113.9	134.1	151.4	177.4
55.9	118.8	138.7	158.7	
62.7	129.8	140.5	170.3	

E Порошкова рентгенограма (ПР)

Рентгенограма ПР поліморфа показана нижче на фігурі IV та короткий виклад кутів ПР та обчислені характеристики параметрів кристалічної ґратки поліморфа наведені в таблиці II.

Для одержання порошкової рентгенограми застосовують

Дифрактометр PW1710 (джерело рентгенівських променів Cu), використовуючи наступні умови одержання даних:

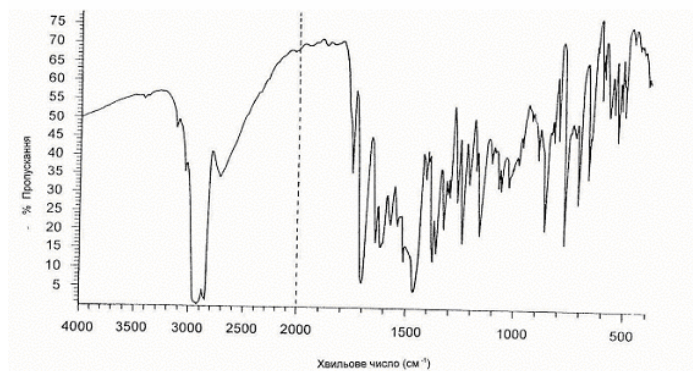
Трубчастий анод	Cu
Напруга генератора	40 кВ
Струм генератора	30 мА
Початковий кут	$3,5^\circ 2\theta$
Кінцевий кут	$35,0^\circ 2\theta$
Розмір кроку	$0,020^\circ 2\theta$
Час на крок	2,3 с

Таблиця II

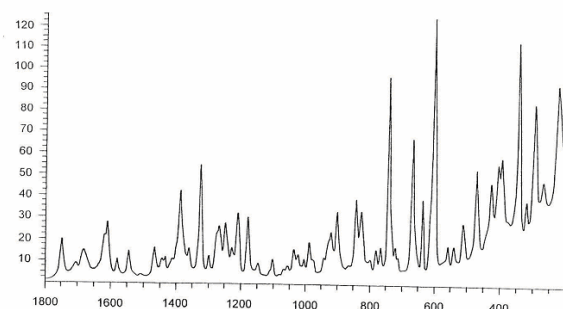
Кути порошкової рентгенограми й обчислені
характеристики параметрів кристалічної ґратки
поліморфа

Кут дифракції ($^\circ 2\theta$)	Параметр кристалічної ґратки (Ангстрем)
8.9	9.90
12.0	7.35
14.0	6.32
15.4	5.73
15.9	5.55
16.8	5.26
17.4	5.08
18.1	4.89
19.2	4.60
19.6	4.52
20.0	4.44
20.3	4.37
20.8	4.27
21.2	4.18
22.3	3.97

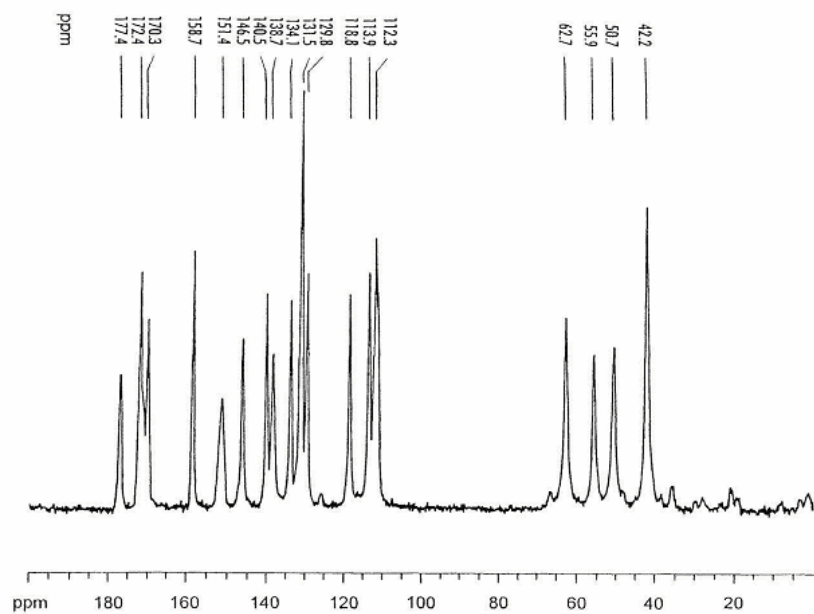
23.7	3.80
24.3	3.75
25.1	3.54
25.8	3.44
26.7	3.33
27.2	3.27
28.7	3.10
29.6	3.01
30.6	2.92
31.6	2.83
32.2	2.78
33.3	2.69



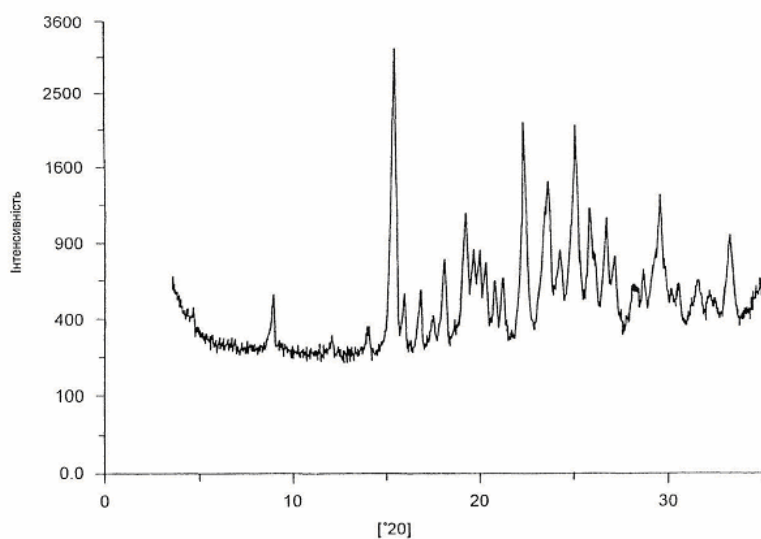
Фіг.1 Інфрачервоний спектр поліморфа



Фіг.2 Спектр комбінаційного розсіювання поліморфа



ФІГ. 3. Спектр ядерного магнітного резонансу твердого тіла поліморфа



ФІГ. 4. Порошкова рентгенограма поліморфа