

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

Міжнародна заявка на патент, номер публікації WO94/05659 описує деякі похідні тiazолідиндіона, що мають гіпоглікемічну і гіполіпідемічну активність, включаючи 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]tiazолідин-2,4-діон, сіль малеїнової кислоти(надалі також вказується як «сполука (I)»).

Міжнародні заявки на патент, номери публікацій WO99/31093, WO99/31094 і WO99/31095 кожна описують різні гідрати сполуки (I).

Тепер було виявлено, що сполука (I) існує в новій поліморфній формі, що особливо зручна для одержання великої кількості і звертання з ним. Нову форму можна одержати ефективним, економічним і відтворним способом особливо зручним для великомасштабного виробництва.

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

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

- (i) дає інфрачервоний спектр, що містить піки в області 1763, 912, 856 і 709 cm^{-1} ; і/або
- (ii) дає спектр комбінаційного розсіювання, що містить піки в області 1762, 1284, 912 і 888 cm^{-1} ; і/або
- (iii) дає ^{13}C спектр ядерного магнітного резонансу твердого тіла, що містить піки із зсувами 111,0; 113,6; 119,8; 129,1; 130,9; 131,8; 134,7; 138,7; 146,5; 152,7; 157,5; 169,5, 171,0; 178,7 м.д.; і/або
- (iv) дає порошкову рентгенограму(ПР), що показує обчислені параметри кристалічної ґратки, які дорівнюють 5,87; 5,30; 4,69; 4,09; 3,88; 3,61, 3,53 і 3,46 Ангстрем.

В одному переважному аспекті поліморф дає інфрачервоний спектр відповідно до фіг.1.

В одному переважному аспекті поліморф дає спектр комбінаційного розсіювання відповідно до фіг.2.

В одному кращому аспекті поліморф дає спектр ядерного магнітного резонансу твердого тіла відповідно до фіг.3 і/або таблицю 1.

В одному кращому аспекті поліморф дає порошкову рентгенограму(ПР) відповідно до фіг.4 і/або таблицю 2.

Цей винахід охоплює поліморф, виділений у чистій формі або змішаний з іншими речовинами, наприклад, з відомими формами сполуки I(чи оригінального поліморфа) або будь-якою іншою речовиною.

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

В подальшому аспекті дається поліморф у чистій формі.

У ще одному подальшому аспекті дається поліморф у кристалічній формі.

Цей винахід також пропонує спосіб одержання поліморфа який відрізняється тим, що сполуку (I) суспендують в ацетоні, переважно в інертній атмосфері, наприклад, в азоті, і перемішують при підвищеній температурі, переважно при температурі утворення флегми, протягом тривалого періоду часу, наприклад 17 годин, після чого поліморф виділяють з реакційної суміші.

В альтернативному способі розчин сполуки (I) у денатурованому етанолі при підвищеній температурі, наприклад при 50°C, затравляють кристалами поліморфа, потім охолоджують, переважно до температури 20 - 25°C, так щоб одержати поліморф, після чого поліморф виділяють з денатурованого етанолу. Розчин сполуки (I) у денатурованому етанолі зручно готувати, розчиняючи сполуку (I) у необхідній кількості денатурованого етанолу при підвищеній температурі, наприклад при 60°C.

Зазвичай поліморф виділяють з реакційної суміші фільтруванням з подальшим сушінням, зазвичай при підвищеній температурі, наприклад, при 50°C.

В подальшому аспекті винахід пропонує спосіб перетворення поліморфа в сполуку (I), де розчин поліморфа у відповідному розчиннику, такому як ацетон або етанол, затравляють кристалами сполуки (I). Як правило, розчин поліморфа одержують, за допомогою розчинення поліморфа при підвищеній температурі в розчиннику, такому як ацетон або етанол.

Сполуку (I) одержують за відомими процедурами, такими як процедури, описані в WO94/05659. Опис WO94/05659 включено тут як посилання.

Щоб уникнути неясності, використовуваний тут термін «сполука (I)» стосується форми 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]tiazолідин-2,4-діона, солі малеїнової кислоти, як описується і характеризується в міжнародній заявці на патент, номер публікації WO94/05659.

Використовуваний тут термін «денатурований етанол» означає етанол, що містить невеликі кількості метанолу, зазвичай до 5% об./об. метанолу, такі як від 0,9% об./об. до 5% об./об. метанолу, наприклад етанол, що містить 4% об./об. метанолу.

Використаний тут термін «профілактика станів, пов'язаних з цукровим діабетом» включає лікування станів, таких як резистентність до інсуліну, знижена толерантність до глюкози, гіперінсулінемія і обумовлений вагітністю діабет.

Цукровий діабет переважно означає тип II цукрового діабету.

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

Ускладнення, які тут згадуються, пов'язані з цукровим діабетом, включають ниркові захворювання,

особливо ниркові захворювання, пов'язані з розвитком діабету типу II, які включають діабетичну нефропатію, гломерулонефрит, гломерулярний склероз, нирковий синдром, гіпертензивний нефросклероз і останню стадію ниркової хвороби.

Як вказувалося вище, сполука за винаходом має корисні терапевтичні властивості. Справжній винахід відповідно пропонує поліморф для використання як активної терапевтичної речовини.

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

Поліморф можна вводити безпосередньо, або переважно, у вигляді фармацевтичної композиції, що також включає фармацевтично прийнятний носій. Рецептатура поліморфа і його дозування, як правило, є такими, які описуються для сполуки (I) в міжнародній заявці на патент, номер публікації WO94/05659 або WO98/55122.

Відповідно, справжній винахід також розкриває фармацевтичну композицію, яка містить поліморф і його фармацевтично прийнятний носій.

Поліморф зазвичай вводять у вигляді дозованої лікарської форми.

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

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

Пігулки і капсули для орального введення звичайно являють собою уніфіковану дозу і містять традиційні наповнювачі, такі як речовини що пов'язують, наповнювачі, розріджувачі, речовини які сприяють виготовленню пігулок, мастильні речовини, речовини які сприяють розпаду лікарської форми, барвники, коригенти і засоби що зволожують. Пігулки можуть бути покриті добре відомими з рівня техніки методами.

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

Тверді оральні композиції можна приготувати традиційними методами змішування, наповнення, одержання пігулок або аналогічними. Можна використовувати повторювані операції змішування, щоб розподілити активну речовину по всьому обсязі композицій, що застосовують великі кількості наповнювачів. Такі операції, зазвичай, є традиційними з рівня техніки.

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

Для парентерального введення готують рідкі дозовані лікарські форми, що містять сполуку за цим винаходом і стерильний розчинник. Сполука, у залежності від розчинника і концентрації, може бути або суспендована, або розчинена. Парентеральні розчини зазвичай готують, розчиняючи активні сполуки в розчиннику і стерилізуючи фільтруванням, перед заповненням і запаюванням у придатну судину або ампулу. Сприятливим є, коли в розчиннику також розчиняють ад'юванти, такі як місцеві знеболюючі засоби, консерванти і буферні речовини. Для збільшення стабільності композицію можна заморозити після заповнення в судину і воду видалити під вакуумом.

Парентеральні суспензії готують власне кажучи в такий же спосіб за винятком того, що активну сполуку суспендують у розчиннику замість розчинення і 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 і сечогінні засоби.

Крім того, поліморф можна використовувати в комбінації з іншими антидіабетичними речовинами, як наприклад із засобами які посилюють секрецію інсуліну, наприклад, сульфонілмочевиною, бігаунідами, такими як метформін, інгібіторами альфа-глюкозидози, такими як акарбоза, бета-агоністами, і інсуліном, такими як описані в WO98/57649, WO98/57634, WO98/57635 або WO98/57636. Інші антидіабетичні речовини, їхні кількості і способи введення є такими, як описується у вищевказаних публікаціях. Рецептатура поліморфа і його дозування в зазначених комбінаціях, як правило, є такими, як описується для сполуки (I) у вищевказаних публікаціях. Як є звичайною практикою, композиції зазвичай будуть супроводжуватися письмовими чи надрукованими вказівками по використанню при проведенні медичного лікування.

Застосований тут термін «фармацевтично прийнятний» охоплює сполуки, композиції та інгредієнти для використання як при лікуванні людей, так і у ветеринарії: наприклад термін «фармацевтично прийнятна сіль» охоплює ветеринарно прийнятну сіль.

Далі винахід пропонує спосіб лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів пов'язаних з цукровим діабетом і його деякими ускладненнями у людини чи інших ссавців, що включає введення ефективної, нетоксичної кількості поліморфа людині або іншому ссавцю при необхідності цього.

Зручно, що активний інгредієнт можна вводити у вигляді фармацевтичної композиції визначеної вище, і це формує особливий аспект справжнього винаходу.

При лікуванні і/або профілактиці цукрового діабету, станів пов'язаних з цукровим діабетом і його деякими ускладненнями поліморф можна приймати в дозах, таких як описані вище дози.

Аналогічні режими дозувань придатні для лікування і/або профілактики інших ссавців, відмінних від людини.

В подальшому аспекті цей винахід пропонує використовувати поліморф для виготовлення медичного препарату для лікування і/або профілактики цукрового діабету, станів пов'язаних з цукровим діабетом і його деякими ускладненнями.

Ніякі шкідливі токсикологічні ефекти при вищевказаному лікуванні для сполук за винаходом не виявлені.

Наступні приклади ілюструють винахід, але ні яким чином не обмежують його.

Приклад 1: Одержання поліморфа

Сполуку (I) (8,0г) суспендують в ацетоні(80мл) в атмосфері азоту, і отриману в результаті суспензію перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 17,5 годин. Потім суміш охолоджують до кімнатної температури і перемішують протягом 30хв. Продукт виділяють фільтруванням, промивають ацетоном і сушать у вакуумі при 50°C, одержують 6,9г(86%) поліморфа.

Приклад 2: Перетворення поліморфа в сполуку (I)

Поліморф(18,0г) додають до ацетону(450мл) і отриману в результаті суміш нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 30хв. Гарячий розчин фільтрують, і фільтрований розчин концентрують дистиляцією при атмосферному тиску(збирають 270мл ацетону). Потім концентрованому розчину дають остигнутися зі швидкістю приблизно 1°C/хв. і при 50°C розчин затравляють кристалами сполуки (I) (0,09г). Продовжують охолодження зі швидкістю 1°C/хв. Отриману в результаті суспензію перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі, потім тверду речовину виділяють фільтруванням, промивають ацетоном і сушать у вакуумі при 50°C, одержують 15,1г(84%) сполуки (I).

Приклад 3: Перетворення поліморфа в сполуку (I)

Суміш поліморфа(10,0г) у денатурованому етанолі(90мл) нагрівають в атмосфері азоту, одержуючи прозорий розчин. Прозорий розчин перемішують при 62°C протягом 30хв., потім проводять гаряче фільтрування в судину, попередньо нагріту до 55°C. Фільтр промивають гарячим денатурованим етанолом(10мл). Температуру фільтрату коригують до 60°C перед охолодженням, при перемішуванні, зі швидкістю приблизно 1°C/хв. Суміш, що охолоджується, затравляють при 52°C кристалами сполуки (I) (0,4г) і продовжують охолодження зі швидкістю 1°C/хв. при перемішуванні. Отриману в результаті суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години., і тверду речовину відокремлюють фільтруванням, промивають денатурованим етанолом і сушать у вакуумі при 50°C, одержують 8,4г(84%) сполуки (I).

Характеристики: Для поліморфа були отримані наступні дані, що характеризують:

А Інфрачервоний спектр

Спектр інфрачервоного поглинання дисперсії поліморфа в мінеральній олії одержують, використовуючи Nicolet 710 FT-IR спектрометр при роздільній здатності 2см⁻¹. Дані перетворюють у цифрову форму з інтервалами 1см⁻¹. Одержаний спектр показаний на фіг.1. Положення піків наступні: 1763, 1702, 1643, 1623, 1578, 1542, 1515, 1416, 1356, 1334, 1302, 1284, 1261, 1243, 1224, 1201, 1184, 1179, 1147, 1109, 1081, 1055, 1033, 1015, 975, 959, 912, 888, 856, 833, 798, 776, 759, 744, 722, 709, 651, 617, 604, 596, 581, 539, 524 та 505 см⁻¹.

В Комбінаційне розсіювання

Спектр комбінаційного розсіювання записують у скляній судині, використовуючи спектрометр Perkin Elmer 2000R з роздільній здатності 4см⁻¹, і він показаний на фіг.2(вісь X показує інтенсивність, вісь Y показує зсув частоти при комбінаційному розсіюванні світла см⁻¹, 1800 - 200см⁻¹. Збудження одержують, використовуючи лазер Nd:Yag (1064нм) з вихідною потужністю 400мВт. Положення піків наступні: 1762, 1703, 1613, 1586, 1546, 1469, 1446, 1389, 1333, 1315, 1284, 1264, 1249, 1206, 1181, 1147, 1082, 1035, 1014, 991, 969, 922, 912, 888, 840, 830, 778, 743, 722, 708, 654, 636, 618, 604, 541, 499, 468, 434, 411, 334, 290 та 235см⁻¹.

З ЯМР твердого тіла

Спектр CP-MAS ЯМР ¹³C 90,56МГц поліморфа показаний на фіг.3. Хімічні зрушення зведені в таблиці 1. Дані записують при кімнатній температурі і частоті обертання 10кГц на спектрометрі Bruker AMX360 з поперечною поляризацією 1,6мс і часом повторення 15с. Хімічні зрушення визначають по сигналу карбоксилу тестового зразка гліцину при 176,4м.д. як зовнішнього стандарту відносно тетраметилсілану, і вважають, що їхня точність знаходиться в межах +/- 0,5м.д.

Таблиця 1

Хімічно зрушення ¹³C поліморфа. Хімічне зрушення(м.д.)

38.5	111.0	130.9	146.5	171.0
50.3	113.6	131.8	152.7	178.7
56.9	119.8	134.7	157.5	
66.0	129.1	138.7	169.5	

D Порошкова рентгенограма(ПР)

Рентгенограма ПР поліморфа показана нижче на фіг.4 і короткий виклад кутів XRPD і обчислені характеристики параметрів кристалічної решітки поліморфа приведені в таблиці 2.

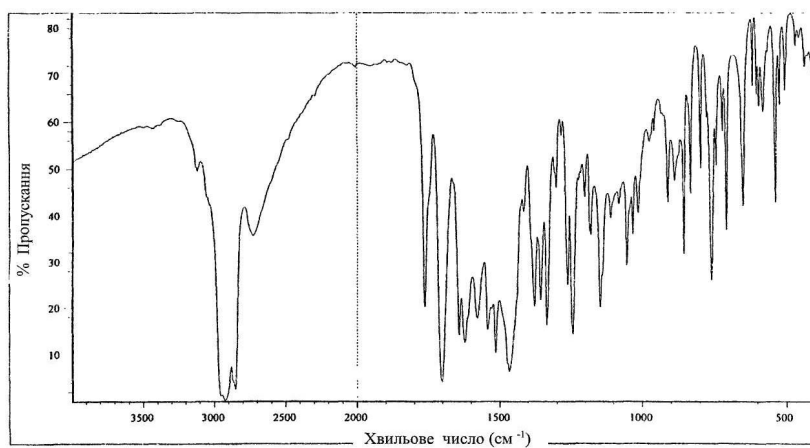
Дані одержують на дифрактометрі Bruker D8 Advance з тета/тета геометрією, сконфігурованим з Cu анодом, первинною і вторинною щілинами Соллера, вторинним монохроматором і сцинціляційним детектором. Були використані наступні умови одержання даних:

Трубчастий анод	Cu
Напруга генератора	40кВ
Струм генератора	40мА
Початковий кут	2,0°2 θ
Кінцевий кут	35,0°2 θ
Розмір кроку	0,02°2 θ
Час на крок	2,5с

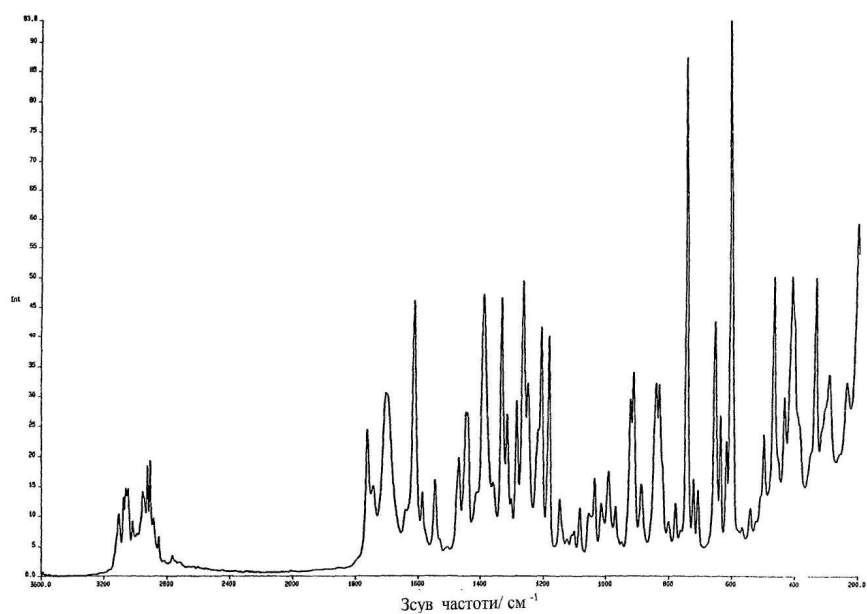
Таблиця 2.

Кути порошкової рентгенограми і характеристика обчислених параметрів кристалічної ґратки поліморфа

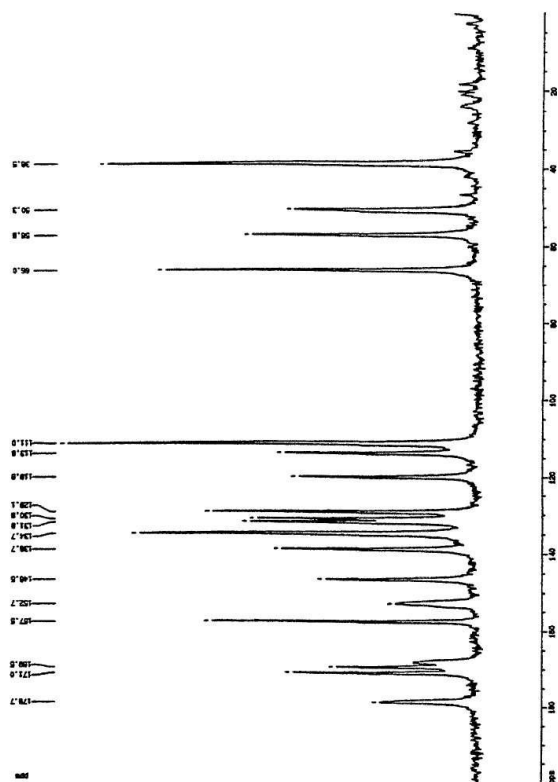
Кут дифракції(°2 θ)	Параметр кристалічної ґратки(Ангстрем)
9.9	8.97
12.5	7.07
13.1	6.78
15.1	5.87
15.5	5.72
16.7	5.30
18.9	4.69
20.3	4.38
21.2	4.19
21.7	4.09
22.1	4.02
22.9	3.88
23.4	3.80
23.9	3.72
24.6	3.61
25.2	3.53
25.7	3.46
26.3	3.39
27.1	3.29
27.5	3.25
27.9	3.20
28.7	3.11
29.1	3.07
30.1	2.97
30.5	2.93
30.8	2.91
31.3	2.85
31.7	2.82
32.9	2.72
33.2	2.69
33.8	2.65
34.0	2.64



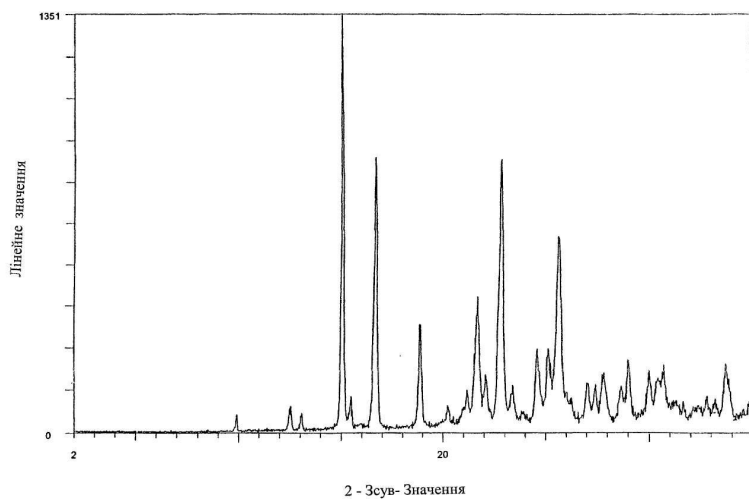
ФІГ. 1. Інфрачервоний спектр поліморфа.



ФІГ. 2 . Спектр комбінаційного резонанса поліморфа.



ФІГ. 3. Спектр ядерного магнітного резонансу твердого тіла поліморфу.



ФІГ. 4. Порошкова рентгенограма поліморфу.