

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

Міжнародна заявка на патент, номер публікації WO94/05659 описує деякі похідні тiazолідиніону, що мають гіпоглікемічну і гіполіпідемічну активність, включаючи 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]tiazолідин-2,4-діон, сіль maleїнової кислоти(далі позначається також 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 в великій кількості і роботи з ним. 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, зв'язаних з цукровим діабетом, і 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 maleїнової кислоти, яка відрізняється тим, що вона:

- (i) дає інфрачервоний спектр, що містить піки в області 1752, 1546, 1154, 621 і 602 cm^{-1} ; та/або
- (ii) дає спектр комбінаційного розсіювання, що містить піки в області 1751, 1243, і 602 cm^{-1} ; та/або
- (iii) дає спектр ядерного магнітного резонансу твердого тіла, що містить піки зі зміщеннями 111,9; 114,8; 119,6; 129,2; 134,0; 138,0; 144,7; 153,2; 157,1; 170,7; 172,0 і 175,0 м.д.; та/або
- (iv) дає порошкову рентгенограму(ПР), що показує обчислені характеристики параметрів кристалічних ґрат рівні 6,46; 5,39; 4,83; 4,68; 3,71; 3,63; 3,58 і 3,48 Ангстрем.

В одному кращому аспекті поліморф дає інфрачервоний спектр по суті відповідно до фіг.1.

В одному кращому аспекті поліморф дає спектр комбінаційного розсіювання по суті відповідно до фіг.2.

В одному кращому аспекті поліморф дає спектр ядерного магнітного резонансу твердого тіла по суті відповідно до фіг.3 та/або таблиці 1.

В одному кращому аспекті поліморф дає порошкову рентгенограму(ПР) по суті відповідно до фіг.4 та/або таблиці 2.

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

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

В іншому аспекті дається поліморф у чистій формі.

У ще одному подальшому аспекті дається поліморф у кристалічній формі.

Даний винахід також пропонує спосіб одержання поліморфа, який відрізняється тим, що розчин сполуки (I) у денатурованому етанолі при підвищеній температурі, переважно в діапазоні від 65°C до 70°C, наприклад, 67,5°C, охолоджують переважно до температури в діапазоні від 20°C до 25°C, так щоб забезпечити кристалізацію поліморфу. Переважно розчин фільтрують перед охолодженням. У вищеприписаному способі в розчин можна ввести затравку поліморфа, щоб викликати кристалізацію/ але це не є обов'язковим.

Потім 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 чи 70°C.

Зручно, коли поліморф виділяють з денатурованого етанолу фільтруванням і наступним сушінням.

В наступному аспекті винахід пропонує спосіб перетворення поліморфа в сполуку (I), де розчин поліморфа в придатному розчиннику, такому як ацетон чи етанол, затравлюють кристалами сполуки (I); переважно реакцію проводять в інертній атмосфері, наприклад, в азоті. Як правило, розчин поліморфа одержують, розчиняючи поліморф при підвищеній температурі в розчиннику, такому як ацетон чи етанол.

Сполуку (I) одержують по відомих процедурах, таким як процедури, описані в WO94/05659. Опис WO94/05659 включається тут як посилання.

Щоб уникнути неясності, термін «сполука (I)», який використовується тут, відноситься до форми 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]tiazолідин-2,4-діону, солі maleїнової 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, звичайно 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.

Використовуваний тут термін «профілактика станів, зв'язаних з цукровим діабетом» 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.

Зв'язані з діабетом стани включають гіперглікемію, резистентність до інсуліну та ожиріння. Далі зв'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, зв'язаних з недоїданням, таких як нервова анорексія, і розладів, зв'язаних з переїданням, таких як ожиріння й анорексія булімія. Додаткові стани, зв'язані з діабетом, включають синдром полікістозу яєчників і викликану стероїдами резистентність до інсуліну.

Ускладнення, що тут вказані, зв'язані з цукровим діабетом, включають ниркові захворювання, особливо ниркові захворювання, зв'язані з розвитком типу II діабету, що включають діабетичну нефропатію,

гломерулонефрит, гломерулярний склероз, нирковий синдром, гіпертензивний нефросклероз і останню стадію ниркової хвороби.

Як указувалося вище, сполука даного винаходу має корисні терапевтичні властивості. Даний винахід відповідно пропонує поліморф для використання в якості активної терапевтичної речовини.

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

Поліморф можна вводити безпосередньо, переважно, чи у виді фармацевтичної композиції, що також включає фармацевтично прийнятний носій. Рецептūra поліморфа і його дозувань звичайно є такими, як описується для сполуки (I) у міжнародній заявці на патент, номер публікації WO94/05659 або WO98/55122.

Відповідно, даний винахід також надає фармацевтичну композицію, що включає поліморф і його фармацевтично прийнятний носій.

Поліморф звичайно вводять у вигляді дозованої лікарської форми.

Активну сполуку можна вводити будь-яким зручним образом, але звичайно оральним і парентеральним способом застосування. Для такого використання сполука звичайно буде застосовуватися у формі фармацевтичної композиції разом з фармацевтичним носієм, розріджувачем та/або наповнювачем, хоча точна форма композиції природно 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 таблеток, капсул, оральних рідких препаратів, порошків, гранул, коржів, пастилок, ресуспендованих порошків, розчинів і суспензій для ін'єкцій і вливань, супозиторіїв і пристосувань для чресшкірного введення. Композиції, що вводяться орально, є кращими, зокрема оральні композиції з доданою формою, оскільки вони більш зручні для загального використання.

Таблетки і капсули для орального введення звичайно являють собою уніфіковану дозу і містять традиційні наповнювачі, такі як з'єднувальні речовини, наповнювачі, розріджувачі, речовини, що сприятливі для виготовлення таблетки, речовини, що змащують, речовини, що сприяють розкладанню лікарської форми, барвники, коригенти і 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, що сприяють розкладанню лікарської форми, включають крохмаль, полівінілпіролідон і похідні крохмалю, такі як натрійгліколят крохмалю. Придатні речовини, що змащують, включають, наприклад, стеарат магнію. Придатні фармацевтично прийнятні зволожуючі засоби включають лаурилсульфат натрію.

Тверді оральні композиції можна приготувати традиційними методами змішування, наповнення, одержання таблеток чи аналогічними. Повторювані операції змішування можна використовувати, щоб розподілити активну речовину по всьому об'ємі композиції, які містять великі кількості наповнювачів. Такі операції, звичайно, є традиційними з рівня техніки.

Оральні рідкі препарати можуть бути у формі, наприклад, водяних чи масляних суспензій, розчинів, емульсій, сиропів чи еліксирів, чи 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 суспендуєчі засоби, наприклад, сорбіт, сироп, метилцелюлозу, желатин, гідроксietилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, гель стеарату алюмінію чи 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-гідроксибензоат чи сорбінову кислоту, і якщо бажано традиційні коригенти чи барвники.

Для парентерального введення готують рідкі дозовані лікарські форми, що містять сполуку даного винаходу і стерильний розчинник. Сполука, у залежності від розчинника і концентрації, може бути або суспендованою, або розчиною. Парентеральні розчини звичайно готують, розчиняючи активну сполуку в розчиннику і стерилізуючи фільтруванням, перед заповненням у придатний резервуар чи ампулу і запаюванням. 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 резервуару 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-активні речовини чи агенти змочування, 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, що посилюють секрецію інсуліну, наприклад, сульфонілсечовиною, бігаунідами, такими як метформін, інгібіторами альфа-глюкозидази, такими як акарбоза, бета-агоністами, і інсуліном, такими як описані в WO98/57649, WO98/57634, WO98/57635 чи WO98/57636. Інші антидіабетичні речовини, їхні кількості і способи введення є такими, як описується у вищевказаних публікаціях. Рецептūra поліморфа і його дозування в зазначених комбінаціях звичайно є такими, як описується для сполуки (I) у вищевказаних публікаціях. Як є звичайною практикою, композиції будуть звичайно супроводжуватися письмовими чи надрукованими вказівками по використанню при проведенню медичного лікування.

Термін «фармацевтично прийнятний», який використовується тут, охоплює сполуки, композиції й

інгредієнти для використання як при лікуванні людей, так і у ветеринарії: наприклад термін «фармацевтично прийнятна сіль» охоплює ветеринарно-прийнятну сіль.

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

Активний інгредієнт можна зручно вводити у виді фармацевтичної композиції визначеної вище, і це створює особливий аспект даного винаходу.

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

Аналогічні режими дозувань підходять для лікуванні 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 зв'язаних з цукровим діабетом і його деякими ускладненнями.

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

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

Приклад 1: Одержання поліморфа

Суміш maleїнової кислоти(2,10г) і 5-[4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-діону (6,0г) нагрівають до 70°C в денатурованому етанолі(60мол, 5% об./об. метанолу) до повного розчинення. Отриманий у результаті розчин фільтрують, знову нагрівають до 67,5°C і потім проохолоджують до 20 - 25°C. Отриманий у результаті кристалічний продукт відфільтровують, промивають денатурованим етанолом(10мол) і сушать при 50°C в вакуумі, одержуючи поліморф(6,61г, 83%).

Приклад 2: Перетворення поліморфа в сполуку (I)

Поліморф(10,0г) додають до денатурованого етанолу(90мол) в атмосфері азоту. Отриману в результаті суміш перемішують, нагрівають до 68°C и витримують при цій температурі протягом 30хв. Проводять гаряче фільтрування розчину в попередньо нагріту посудину(56°C) і фільтр промивають гарячим денатурованим етанолом(10мол). Температуру фільтрату регулюють до 60°C, а потім охолоджують при перемішуванні. При 55°C розчин затравлюють кристалами сполуки (I) (0,4г) і при перемішуванні продовжують охолодження. Отриману в результаті суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. і тверду речовину відокремлюють фільтруванням, промивають денатурованим етанолом і сушать при 50°C в вакуумі, одержуючи 8,4г(84%) сполуки (I).

Приклад 3: Перетворення поліморфа в сполуку (I)

Поліморф(5,0г) додають до ацетону(170мол) і суміш перемішують і нагрівають до температури кипіння. Після повного розчинення розчин нагрівають при температурі кипіння протягом 30хв., потім фільтрують. Відфільтрований розчин концентрують дистиляцією при атмосферному тиску(збирають 120мл дистиляту). Розчин, що залишився, перемішують і охолоджують зі швидкістю приблизно 1°C/хв. і при 50°C затравлюють кристалами сполуки (I) (0,2г). Продовжують охолодження зі швидкістю 1°C/хв., і коли температура суспензії досягне 20°C перемішування продовжують протягом 1 години. Тверду речовину відокремлюють фільтруванням, промивають ацетоном і сушать при 50°C в вакуумі, одержуючи 4,2г(84%) сполуки (I).

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

А. Інфрачервоний спектр

Спектр дисперсії інфрачервоного поглинання поліморфа в мінеральній олії одержують, використовуючи спектрометр Nicolet 710 FT-IR при роздільній здатності 2см⁻¹. Дані перетворюють у цифрову форму з інтервалами 1см⁻¹. Отриманий спектр показаний на фіг.1. Положення піків наступні: 1752, 1709, 1642, 1613, 1576, 1546, 1514, 1412, 1359, 1329, 1317,1291,1261, 1242, 1220,1212, 1204,1182, 1171, 1154, 1126, 1112, 1097, 1075, 1056, 1032, 1016, 966, 937, 918, 906, 861, 842, 821, 809, 792, 762, 743, 715, 665, 656, 650, 621, 602, 560, 541, 524 та 507 см⁻¹.

В. Комбінаційне розсіювання

Спектр комбінаційного розсіювання записують у скляній судині, використовуючи спектрометр Perkin Elmer 2000R з роздільною здатністю 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(1064nm) з вихідною потужністю 400мВт. Положення піків наступні: 1751, 1683, 1614, 1586, 1547, 1468, 1449, 1382, 1344, 1317, 1243, 1211, 1181, 1150, 1076, 1016, 991, 918, 841,825, 773, 742, 652, 637, 619, 602, 512, 470, 428, 406, 350 та 325см⁻¹.

С. ЯМР

Спектр ¹³C ЯМР CP-MAS 90,56МГц поліморфа показаний на фіг.3. Хімічні зрушення наведені 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 зсуви визначають по сигналу карбоксилу тестового зразка гліцину при 176,4м.д. як зовнішнього стандарту відносно тетраметилсилану, і вважається, що їхня точність знаходиться в межах +/- 0,5м.д.

Таблиця 1

| Хімічні зсуви ¹³ C поліморфа. Хімічне зрушення(м.д.) | | | | |
|---|-------|-------|-------|-------|
| 38.0 | 62.8 | 129.2 | 153.2 | 175.0 |
| 49.4 | 111.9 | 134.0 | 157.1 | |

| | | | | |
|------|-------|-------|-------|--|
| 51.9 | 114.8 | 138.0 | 170.7 | |
| 57.6 | 119.6 | 144.7 | 172.0 | |

D. Порошкова рентгенограма(ПР)

Рентгенограма ПР поліморфа показана нижче на фіг.4 і короткий виклад кутів ПР і характеристики обчислених параметрів кристалічних ґрат поліморфа даються в таблиці 2.

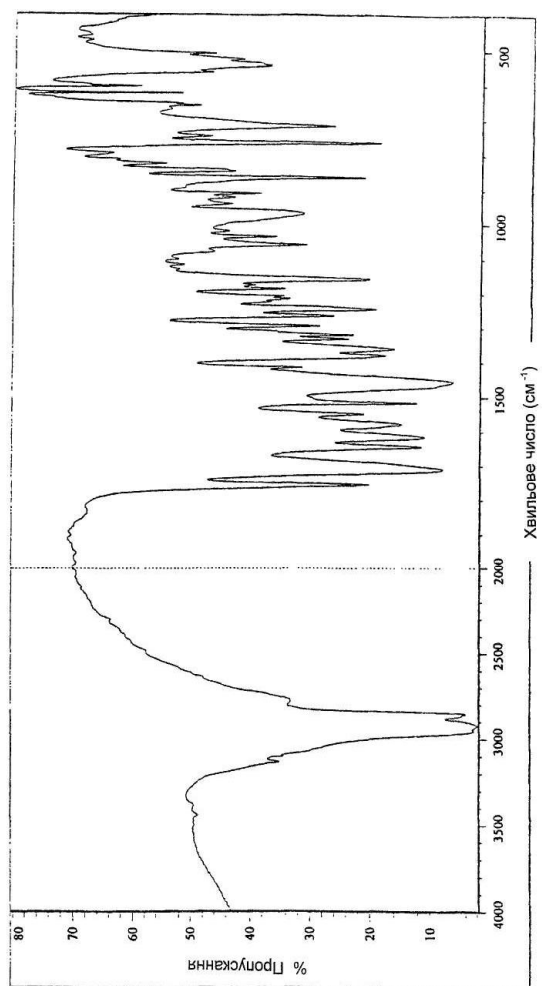
Дані одержують на дифрактометрі Bruker D8 Advance з тета/тета геометрією, сконфігурованим із Cu анодом, первинною і вторинною щілинами Соллера, вторинним монохроматором і сцинтиляційним детектором. Використовують наступні умови одержання даних:

| | |
|--------------------|-----------------|
| 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 |

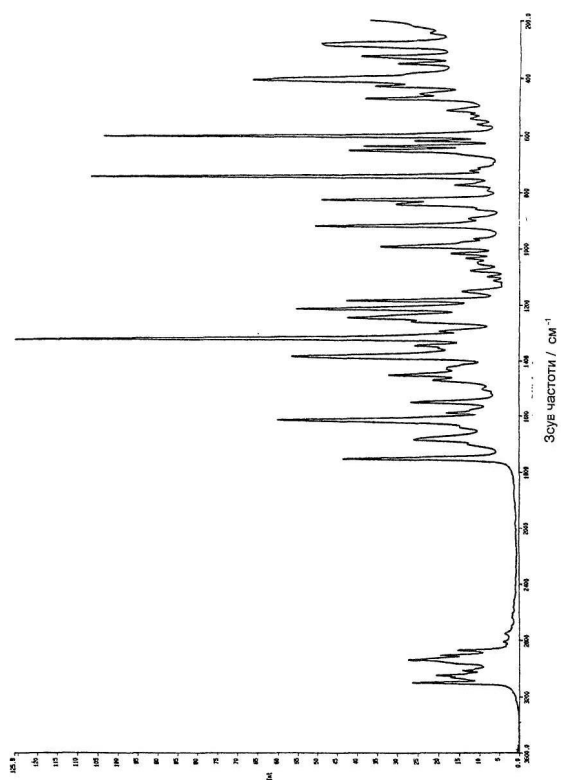
Таблиця 2

Кути порошкової рентгенограми і характеристика обчислених параметрів кристалічних ґрат поліморфа

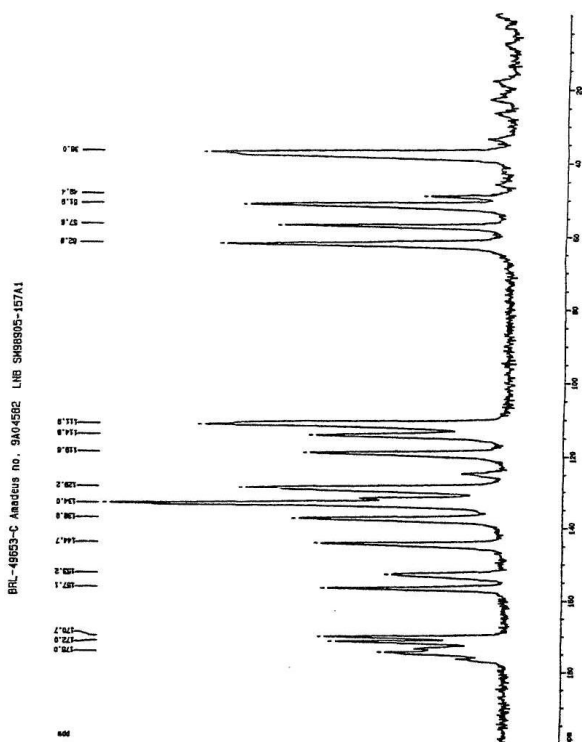
| Кут дифракції(°2 θ) | Параметр ґрат кристалічної(Ангстрем) |
|-----------------------------|--------------------------------------|
| 9.2 | 9.63 |
| 11.6 | 7.65 |
| 12.3 | 7.17 |
| 13.7 | 6.46 |
| 14.0 | 6.32 |
| 14.7 | 6.03 |
| 14.9 | 5.95 |
| 15.3 | 5.77 |
| 16.4 | 5.39 |
| 18.4 | 4.83 |
| 18.7 | 4.74 |
| 19.0 | 4.68 |
| 19.3 | 4.59 |
| 20.0 | 4.44 |
| 21.0 | 4.22 |
| 21.9 | 4.07 |
| 22.5 | 3.94 |
| 23.3 | 3.81 |
| 24.0 | 3.71 |
| 24.5 | 3.63 |
| 24.9 | 3.58 |
| 25.6 | 3.48 |
| 26.2 | 3.40 |
| 27.2 | 3.28 |
| 27.7 | 3.22 |
| 28.7 | 3.11 |
| 29.2 | 3.05 |
| 29.6 | 3.02 |
| 30.2 | 2.96 |
| 30.8 | 2.90 |
| 31.0 | 2.88 |
| 31.7 | 2.82 |
| 32.3 | 2.77 |
| 32.9 | 2.72 |
| 33.4 | 2.68 |
| 34.2 | 2.62 |



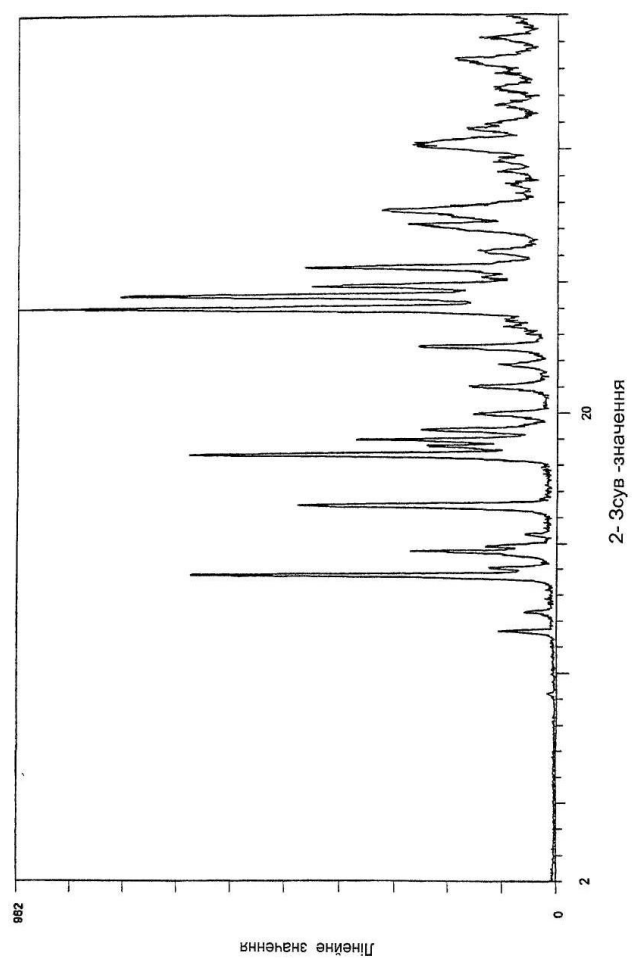
ФІГ. 1. Інфрачервоний спектр поліморфа



ФІГ. 2 Спектр комбінаційного розсіювання поліморфа



ФІГ. 3. Спектр ядерного магнітного резонансу твердого тіла поліморфа



ФІГ. 4. Порошкова рентгенограма поліморфа