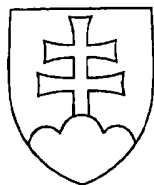


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **8. 6. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **0014006.1**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **8. 6. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **7. 10. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/GB01/02567**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/94344**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1714-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.7 :

**C07D417/12,
A61K 31/425,
A61K 31/44,
A61P 3/10**

(71) Prihlasovateľ: **SMITHKLINE BEECHAM P. L. C., Brentford, Middlesex, GB;**

(72) Pôvodca: **Craig Andrew Simon, Tonbridge, Kent, GB;
Ho Tim Chien Ting, Tonbridge, Kent, GB;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Sol' tiazolidindiónu na liečenie diabetes mellitus**

(57) Anotácia:
Je opísaná farmaceutická zlúčenina, ktorou je hydrobromid 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)-amino)etoxy]tiazolidín-2,4-diónu alebo jeho solvát, spôsob jej výroby, farmaceutická kompozícia na jej báze a použitie tejto zlúčeniny v medicíne.

SK 1714-2002 A3

Soľ tiazolidindiónu na liečenie diabetes mellitus

Oblasť techniky

Vynález sa týka nového liečiva, spôsobu jeho výroby a jeho použitia v medicíne.

Doterajší stav techniky

Európská patentová prihláška zverejnená pod číslom 0 306 228 sa týka určitých tiazolidindiónových derivátov, ktoré sú opísané ako látky s hypoglykemickou a hypolipidemickou aktivitou. Zlúčeninou z príkladu 30 EP 0 306 228 je 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión (ktorý je tiež uvádzaný ako "zlúčenina vzorca I").

V medzinárodnej patentovej prihláške zverejnenej pod číslom WO 94/05659 sú opísané niektoré soli zlúčenín podľa EP 0 306 228, ako sú soli vznikajúce s minerálnymi kyselinami, ako kyselinou brómovodíkovou, chlór vodíkovou a sírovou, a organickými kyselinami, ako soli s kyselinou metansulfónovou, kyselinou vínnoú, a najmä kyselinou maleinovou.

Podstata vynálezu

Teraz sa zistilo, že zlúčenina vzorca I tvorí novú hydrobromidovú soľ (ktorá je tu tiež označovaná ako "Hydrobromid"), ktorá je zvlášť stabilná, a teda vhodná na prípravu a spracovanie vo veľkom meradle. Hydrobromid má tiež vysokú teplotu tavenia, je zvlášť dobre rozpustný vo vode a vykazuje dobré tokové vlastnosti v nerozplnenom stave. Je

možné ho teda prekvapivo jednoducho farmaceuticky spracovávať vo veľkom meradle, najmä rozmeľovať vo veľkom meradle.

Túto novú soľ je možné pripravovať efektívnym, hospodárnym a reprodukovateľným spôsobom, ktorý je zvlášť vhodný na výrobu vo veľkom meradle.

Nový Hydrobromid tiež vykazuje užitočné farmaceutické vlastnosti. Najmä sa javí ako užitočný pri liečení a/alebo profylaxii diabetes mellitus, stavov spojených s diabetes mellitus a niektorých ich komplikácií.

Predmetom vynálezu je teda hydrobromid 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu alebo jeho solvát.

Vhodným Hydrobromidom je monohydrobromid.

Podľa jedného prednostného aspektu Hydrobromid vykazuje v podstate infračervené spektrum znázornené na obr. 1.

Podľa jedného prednostného aspektu Hydrobromid vykazuje v podstate Ramanovo spektrum znázornené na obr. 2.

Podľa jedného prednostného aspektu Hydrobromid vykazuje v podstate práškový röntgenový difraktogram (XRPD) uvedený v tabuľke 1 alebo znázornený na obr. 3.

Podľa jedného prednostného aspektu Hydrobromid vykazuje v podstate spektrum ^{13}C NMR v pevnej fáze znázornenej na obr. 4.

Hydrobromid tiež prednostne vykazuje teplotu tavenia v rozmedzí od 175 do 185°C, najmä od 180 do 185°C, napríklad teplotu tavenia 181°C.

Hydrobromid tiež vykazuje T_{nastup} v rozmedzí 180 až 186°C, napríklad pri 182,5°C.

Predmetom vynálezu je teda prednostne Hydrobromid, ktorý vykazuje dva alebo viacej z nasledujúcich znakov:

(i) infračervené spektrum v podstate znázornené na obr. 1;

(ii) Ramanovo spektrum v podstate znázornené na obr. 2;

(iii) röntgenový práškový difraktogram v podstate uvedený v tabuľke 1 alebo znázornený na obr. 3;

(iv) spektrum ^{13}C NMR v pevnej fáze v podstate znázornené na obr. 4; a

(v) teplotu tavenia v rozmedzí od 175 do 185°C, najmä v rozmedzí od 180 do 185°C, napríklad teplotu tavenia 181°C.

Do rozsahu vynálezu spadá Hydrobromid alebo jeho solvát izolovaný v čistej forme, alebo v zmesi s inými látkami. Podľa jedného aspektu je teda predmetom vynálezu Hydrobromid alebo jeho solvát v izolovanej forme.

Podľa ďalšieho aspektu je teda predmetom vynálezu Hydrobromid alebo jeho solvát v purifikovanej forme.

Podľa ešte ďalšieho aspektu je predmetom vynálezu Hydrobromid alebo jeho solvát v kryštalickej forme.

Predmetom vynálezu je ďalej Hydrobromid alebo jeho solvát v pevnej farmaceuticky vhodnej forme, ako pevnej dávkovacej forme, najmä keď je prispôsobená na perorálne podávanie.

Predmetom vynálezu je ďalej Hydrobromid alebo jeho solvát vo farmaceuticky vhodnej forme, najmä v nerozplnenej forme, najmä v takej forme, ktorú je možné rozmeľovať.

Predmetom vynálezu je tiež Hydrobromid alebo jeho solvát vo farmaceuticky vhodnej forme, najmä v nerozplnenej forme, pričom taká forma má dobré tokové vlastnosti, najmä tokové vlastnosti v nerozplnenej forme.

Vhodným solvátom je hydrát.

Predmetom vynálezu je tiež spôsob výroby Hydrobromidu alebo jeho solvátu, ktorého podstata spočíva v tom, že sa 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión (zlúčenina vzorca I) alebo jej soľ, prednostne dispergovaná alebo rozpustená vo vhodnom rozpúšťadle, nechá reagovať so zdrojom brómovodíka, hneď potom sa v prípade potreby pripraví solvát Hydrobromidu; a Hydrobromid alebo solvát sa izoluje.

Vhodným reakčným rozpúšťadlom je alkanol, napríklad propan-2-ol, alebo uhľovodík, ako toluén, ketón, ako acetón, ester, ako etylacetát, éter, ako tetrahydrofuran, nitril, ako acetonitril, alebo halogénovaný uhľovodík, ako dichlórmetan, voda alebo organická kyselina, ako kyselina octová, alebo zmes týchto látok.

Ako zdroj brómovodíka sa účelne používa vodný roztok brómovodíka, napríklad 48 % hmotn. roztoku vo vode. Alternatívne je zdrojom brómovodíka roztok brómovodíka vo vhodnom rozpúšťadle, výhodne reakčnom rozpúšťadle, napríklad propan-2-ole. Okrem toho je zdroj brómovodíka možné pridať priamo do roztoku alebo suspenzie zlúčeniny vzorca I v zvolenom reakčnom rozpúšťadle.

Alternatívnym zdrojom brómovodíka je soľ kyseliny brómovodíkovej s bázou, napríklad bromid amónny alebo soľ kyseliny brómovodíkovej s amínom, napríklad etylamínom alebo dietylamínom.

Reakcia sa obvykle uskutočňuje pri teplote okolia alebo pri zvýšenej teplote, napríklad pri teplote spätného toku rozpúšťadla, aj keď je možné použiť akúkoľvek účelnú teplotu, pri ktorej sa získa požadovaný produkt.

Solváty, ako hydráty, Hydrobromidu sa pripravujú obvyklými spôsobmi.

Izolácia požadovanej zlúčeniny obvykle zahŕňa kryštalizáciu z vhodného rozpúšťadla, účelne reakčného rozpúšťadla, obvykle ochladením na teplotu v rozmedzí od 0 do 60°C, napríklad na 20 až 25°C, alebo od 40 do 50°C. Hydrobromid je možné napríklad vykryštalovať z alkoholu, ako propan-2-olu, alebo ketónu, ako acetónu.

V jednom prednostnom uskutočnení izolácia zahŕňa úvodné ochladenie na prvú teplotu, ako teplotu v rozmedzí od 40 do 50°C, ktoré umožní iniciáciu kryštalizácie, a následné

ochladenie na druhú teplotu, s výhodou teplotu v rozmedzí od 0 do 25°C.

Kryštalizáciu je možné tiež iniciovať zaočkovaním kryštálmi Hydrobromidu alebo jeho solvátu, čo ale nie je nutné.

Solváty sa pripravujú za použitia obvyklých vhodných spôsobov.

Zlúčenina vzorca I sa pripravuje známymi spôsobmi, ako sú spôsoby opísané v EP 0 306 228 a WO94/05659. Tieto dokumenty sú citované náhradou za prenesenie ich obsahu do tohto textu.

Pojem " T_{nastup} ", ktorý sa obvykle stanoví diferenciálnou skenovacou kalorimetriou, má význam všeobecne známy v tomto odbore, ako je napríklad uvedený v "Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications", Ford a Timmins, 1989 ako "teplota zodpovedajúca priesečníku základnej línie pred prechodom s extrapolovanou čelnou hranou prechodu".

Pojem "dobré tokové vlastnosti", ktorý sa používa v súvislosti s určitými zlúčeninami, je možné vhodne charakterizovať tak, že daná zlúčenina má Hausnerov pomer $\leq 1,5$, najmä $\leq 1,25$.

"Hausnerov pomer" je termínom akceptovaným v tomto odbore.

Pod pojmom "profylaxia stavov spojených s diabetes mellitus" sa rozumie liečenie stavov, ako je rezistencia na

inzulín, zhoršená glukózová tolerancia, hyperinzulinémia a tehotenský diabetes.

Diabetes mellitus prednostne znamená diabetes mellitus typu II.

Ako stavy spojené s diabetes je možné uviesť hyperglykémiu a rezistenciu na inzulín a obezitu. Ďalšími stavmi spojenými s diabetes sú hypertenzia, kardiovaskulárne choroby, najmä ateroskleróza, niektoré poruchy príjmu potravy, najmä poruchy regulácie chuti na jedlo a príjmu potravy subjektov trpiacich poruchami spojenými s nedostatočným príjmom potravy, ako je anorexia nervóza, a poruchami spojenými s prejedaním, ako je obezita alebo anorexia bulímia. Stavy spojené s diabetes sú ďalej syndróm polycystických vaječníkov a rezistencia na inzulín indukovaná steroidmi.

Ako komplikácie stavov spojených s diabetes mellitus je možné uviesť renálnu chorobu, najmä chorobu obličiek spojenú s vývojom diabetes typu II, ako je diabetická nefropatia, glomerulonefritis, glomerulárna skleróza, nefrotický syndróm, hypertenzná nefroskleróza a konečné štádium renálnej choroby.

Ako už bolo uvedené vyššie, zlúčenina podľa vynálezu má užitočné terapeutické vlastnosti. Predmetom vynálezu je teda Hydrobromid alebo jeho solvát na použitie ako účinná terapeutická látka.

Predmetom vynálezu je konkrétnejšie Hydrobromid alebo jeho solvát na použitie pri liečení a/alebo profylaxii diabetes mellitus, stavov s ním spojených a niektorých ich komplikácií.

Hydrobromid alebo jeho solvát je možné podávať ako také alebo prednostne vo forme farmaceutickej kompozície, ktorá tiež obsahuje farmaceuticky vhodný nosič. Vhodnými spôsobmi formulácie Hydrobromidu alebo jeho solvátu sú, všeobecne spôsoby opísané pre zlúčeninu vzorca I vo vyššie uvedených publikáciách.

Predmetom vynálezu je tiež farmaceutická kompozícia, ktorej podstata spočíva v tom, že obsahuje Hydrobromid alebo jeho solvát a farmaceuticky vhodný nosič.

Hydrobromid alebo jeho solvát sa normálne podáva v jednotkových dávkovacích formách.

Účinnú zlúčeninu je možné podávať akýmkoľvek vhodným spôsobom, obvykle ale perorálne alebo parenterálne. V prípade takého použitia sa zlúčenina normálne používa vo forme farmaceutickej kompozície, ktorá tiež obsahuje farmaceutický nosič, riedidlo a/alebo excipient. Konkrétna forma kompozície ale bude prirodzene závisieť na spôsobe podávania.

Kompozície sa pripravujú miešaním a sú vhodne prispôbené na perorálne, parenterálne alebo topické podávanie. Môžu mať formu tabliet, toboliek, orálnych kvapalných prípravkov, práškov, granulí, pastiliek, prášku na rekonštitúciu, injekčných a infúzných roztokov alebo suspenzií, čapíkov alebo transdermálnych systémov. Prednosť sa dáva kompozíciám na perorálne podávanie, najmä tvarovaným perorálnym kompozíciám, pretože sú účelnejšie na všeobecné použitie.

Tablety a tobolky na perorálne podávanie obvykle obsahujú jednotkovú dávku a ďalej obvyklé excipienty, ako spojivá,

plnivá, riedidlá, tabletovacie prísady, lubrikanty, rozvoľňovadlá, farbiace prísady, aromatizačné prísady a zmáčadlá. Tablety je možné obalovať za použitia dobre známych spôsobov.

Ako vhodné plnivá je možné uviesť celulózu, mannitol, laktózu a iné podobné činidlá. Vhodnými rozvoľňovadlami sú napríklad škrob, polyvinylpyrrolidón a deriváty škrobu, ako je sodná soľ škrobového glykolátu. Ako vhodný lubrikant je možné menovať stearan horečnatý. K vhodným farmaceuticky prijateľným zmáčadlám sa radí laurylsulfát sodný.

Pevné perorálne kompozície je možné pripravovať za použitia obvyklých spôsobov miešania, plnenia, tabletovania a podobne. Za účelom distribúcie aktívneho činidla v týchto kompozíciách za použitia veľkých množstiev plnív je možné využiť mástrbečovú techniku, ktorá je v tomto odbore samozrejme obvyklá.

Perorálne kvapalné prípravky môžu mať napríklad formu vodných alebo olejových suspenzií, roztokov, emulzií, sirupov alebo elixírov. Tiež môžu mať podobu suchého produktu určeného na rekonštitúciu pred aplikáciou za použitia vody alebo iného vhodného vehikula. Takéto kvapalné prípravky môžu obsahovať obvyklé prídavné látky, ako suspenzné činidlá, napríklad sorbitol, sirup, metylcelulózu, želatínu, hydroxyetylcelulózu, karboxymetylcelulózu, gél stearanu hlinitého alebo hydrogenované jedlé tuky, emulgačné činidlá, napríklad lecitín, sorbitanmonooleát, želatínu, nevodné vehikulá (ktoré môžu zahŕňať jedlé oleje), napríklad mandľový olej, frakcionovaný kokosový olej, olejovité estery, ako estery glycerolu, propylénglykolu alebo etylalkoholu; konzervačné činidlá, napríklad metyl- alebo propyl-p-hydroxybenzoát alebo

kyselinu sorbovú, a v prípade potreby aromatizačné alebo farbiace činidlá.

Na parenterálne podávanie sa pripravujú kvapalné jednotkové dávkovacie formy, ktoré obsahujú zlúčeninu podľa vynálezu a sterilné vehikulum. Zlúčenina je v závislosti na vehikule a koncentrácii suspendovaná alebo rozpustená. Parenterálne roztoky sa normálne pripravujú tak, že sa aktívna zlúčenina rozpustí vo vehikule, roztok sa sterilizuje filtráciou a plní do vhodných fľaštičiek alebo ampulí, ktoré sa zavrú. Vo vehikule sú s výhodou tiež rozpustené adjuvanty, ako lokálne anestetiká, konzervačné činidlá a pufrovacie činidlá. Na zvýšenie stability je možné kompozíciu po naplnení do fľaštičiek zmraziť a za zníženého tlaku z nich odstrániť vodu.

Parenterálne susupenzie sa pripravujú v podstate rovnakým spôsobom s tým rozdielom, že sa aktívna zlúčenina vo vehikule namiesto rozpustenia suspenduje a pred suspendovaním v sterilnom vehikule sa sterilizuje pôsobením etylénoxidu. Na zjednodušenie homogénnej distribúcie aktívnej zlúčeniny v kompozícii sa s výhodou používajú povrchovo aktívne látky alebo zmáčadlá.

Ako je v praxi bežné, budú kompozície obvykle sprevádzané písanými alebo tlačenými pokynmi na použitie pri zamýšľanom liečení.

Prívlastkom "farmaceuticky vhodné" sa označujú zlúčeniny, kompozície a prísady ako na humánne, tak aj veterinárne použitie. Do jeho rozsahu pojmu "farmaceuticky vhodné soli" napríklad spadajú aj veterinárne vhodné soli.

Predmetom vynálezu je ďalej spôsob liečenia a/alebo profylaxie diabetes mellitus, stavov s ním spojených a niektorých ich komplikácií, pre človeka alebo iného cicavca, ktorého podstata spočíva v tom, že sa človeku alebo inému cicavcovi, ktorý takéto liečenie potrebuje, podáva účinné, netoxické množstvo Hydrobromidu alebo jeho solvátu.

Účinnú prísadu je možné účelne podávať vo forme farmaceutickej kompozície, ktorá je definovaná vyššie a predstavuje zvláštny aspekt tohto vynálezu.

Podľa ďalšieho aspektu je predmetom vynálezu použitie Hydrobromidu alebo jeho solvátu na výrobu liečiva na liečenie a/alebo profylaxiu diabetes mellitus, stavov spojených s diabetes mellitus a niektorých ich komplikácií.

Pri liečení a/alebo profylaxii diabetes mellitus, stavov s ním spojených a niektorých ich komplikácií je Hydrojodid alebo jeho solvát možné podávať v takých množstvách, ktoré poskytnú zlúčeninu vzorca I vo vhodných dávkach, ako dávkach opísaných v EP 0 306 228, WO94/05659 alebo WO98/55122.

Pri vyššie opísaných postupoch neboli zistené žiadne škodlivé toxikologické účinky zlúčenín podľa vynálezu.

Vynález je bližšie objasnený v nasledujúcich príkladoch uskutočnenia. Tieto príklady majú výhradne ilustratívny charakter a rozsah vynálezu v žiadnom ohľade neobmedzujú.

Príklady uskutočnenia vynálezu

P r í k l a d 1

Hydrobromid 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amíno)etoxy]-benzyl]tiazolidín-2,4-diónu

Zmes 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amíno)etoxy]-benzyl]tiazolidín-2,4-diónu (1,0 g) a propan-2-olu (50 ml) sa 10 minút mieša a zahrieva k spätnému toku, hneď potom sa získa číry roztok. Do reakčnej zmesi sa prikvapká kyselina brómovodíková (48% hmotn. roztok vo vode, 0,31 ml). Reakčná zmes sa 10 minút mieša pri teplote spätného toku, nechá schladnúť na 21°C. Produkt sa odfiltruje a premyje propan-2-olom. Získa sa hydrobromid 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amíno)-etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu (0,41 g) vo forme kryštalickej bielej pevnej látky.

P r í k l a d 2

Hydrobromid 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amíno)etoxy]-benzyl]tiazolidín-2,4-diónu

Zmes 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amíno)etoxy]-benzyl]tiazolidín-2,4-diónu (3,0 g) a acetónu (100 ml) sa 15 minút mieša a zahrieva k spätnému toku, keď je pozorovaný vznik číreho roztoku. Do tohto roztoku sa pridá kyselina brómovodíková (48% hmotn. roztok vo vode, 0,95 ml). Reakčná zmes sa 15 minút mieša pri teplote spätného toku, potom ochladí na 21°C a 120 hodín nechá stáť. Materský lúh sa dekantuje a kryštalický produkt sa premyje acetónom (10 ml) a

3 hodiny suší za vákua. Získa sa hydrobromid 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amíno)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu (3,7 g). ^1H NMR (DMSO- d_6): konzistentný s hydrobromidom 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amíno)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu obsahujúcim acetón (0,5% hmotn.).

P r í k l a d 3

Hydrobromid 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amíno)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu

Zmes 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amíno)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu (15,0 g) a acetónu (230 ml) sa 15 minút mieša a zahrieva k spätnému toku, keď je pozorovaný vznik číreho roztoku. Do tohto roztoku sa pridá kyselina brómovodíková (48% hmotn. roztok vo vode, 4,75 ml). Reakčná zmes sa ochladí na 45°C, 1 hodinu mieša a potom ochladí na 21°C. Pevná látka sa odfiltruje a premyje acetónom (100 ml). Získa sa hydrobromid 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amíno)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu (17,7 g) vo forme kryštalickej bielej pevnej látky.

Charakteristické dáta pre Hydrobromid

(1) stanovené pre produkt získaný podľa príkladu 3

Rozpustnosť Hydrobromidu

Rozpustnosť látky sa stanoví tak, že sa k asi 100 mg liečiva po alikvótach od 1 do 1000 ml pridáva voda, dokiaľ sa prášok nerozpustí. Vizualne stanovená rozpustnosť sa potvrdí analýzou HPLC nasýteného roztoku.

Rozpustnosť: 6 mg/ml

Stabilita Hydrobromidu v pevnom skupenstve

Stabilita liečiva v pevnom skupenstve sa stanoví tak, že sa asi 1,0 g látky skladuje v sklenenej nádobe a) pri 40°C/75% relatívnej vlhkosti (RV), otvorená expozícia počas 1 mesiaca a b) pri 50°C, uzavrená, počas 1 mesiaca. Látka sa v obidvoch prípadoch analyzuje pomocou HPLC na konečný obsah a degradačné produkty.

a) 40°C/75% RV: nie je pozorovaná významná degradácia
(analýza HPLC 98 % východzí)

b) 50°C: nie je pozorovaná významná degradácia
(analýza HPLC 98 % východzí)

Tokové vlastnosti Hydrobromidu

Pomer medzi sypnou hustotou a strasenou hustotou (Hausnerov pomer) Hydrobromidu sa stanoví za použitia štandardných postupov ("Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", ed. M. Aulton, 1988, vydáno: Churchill Livingstone).

Hausnerov pomer: 1,3

T_{nastup} Hydrobromidu

T_{nastup} liečiva sa stanoví diferenciálnou skenovacou kalorimetriou za použitia prístroja Perkin-Elmer DSC7.

$T_{\text{nastup}}: 182,5^{\circ}\text{C}$

Teplota tavenia Hydrobromidu

Teplota tavenia liečiva sa stanoví vizuálnou mikroskopiou za vysokých teplôt.

Teplota tavenia: 181°C

(2) stanovená pre produkt získaný podľa príkladu 2

Infračervené absorpčné spektrum disperzie produktu v minerálnom oleji sa získalo za použitia spektrometra Nicolet 710 FT-IR pri rozlíšení 2 cm^{-1} (obr. 1). Dáta sa diginalizovali pri intervaloch 1 cm^{-1} . Pásky boli pozorované pri 2923, 2854, 2749, 1745, 1698, 1643, 1610, 1544, 1515, 1459, 1419, 1378, 1327, 1313, 1287, 1256, 1240, 1228, 1203, 1185, 1151, 1071, 1054, 1032, 1014, 985, 906, 803, 771, 738, 712, 524 cm^{-1} .

Infračervené spektrum pevného produktu bolo zaznamenané za použitia univerzálneho príslušenstva ATR. Pásky sa pozorovali pri 2929, 2859, 2749, 1745, 1694, 1641, 1608, 1543, 1514, 1445, 1419, 1382, 1358, 1326, 1311, 1287, 1255, 1240, 1202, 1184, 1148, 1070, 1053, 1031, 1014, 985, 906, 862, 844, 802, 768, 737, 710, 657 cm^{-1} .

Ramanovo spektrum produktu (obr. 2) bolo zaznamenané na vzorke v skúmavke pre NMR za použitia spektrometra Nicolet 960 E.S.P. FT-Raman pri rozlíšení 4 cm^{-1} s excitáciou z laseru Nd:V04 (1064 nm) s výstupným výkonom 400 mW. Pásky sa pozorovali pri 3067, 2997, 2926, 2884, 2860, 1747, 1611, 1588, 1545, 1445, 1382, 1360, 1315, 1287, 1240, 1213, 1185, 1070,

1016, 986, 917, 826, 769, 740, 712, 659, 636, 620, 605, 506, 470, 405, 332, 303, 134, 99 cm^{-1} .

Röntgenový práškový difraktogram produktu (obr. 3) bol zaznamenaný za použitia nasledujúcich podmienok: rúrkovitá anóda: Cu, generátorové napätie: 40 kV, generátorový prúd: 40 mA, východzí uhol: $2,0^\circ$ 2théta, konečný uhol: $35,0^\circ$ 2théta, veľkosť kroku: $0,02^\circ$ 2théta, čas/krok: 2,5 s. Charakteristické XRPD uhly a hodnoty relatívnej intenzity sú uvedené v tabuľke 1.

T a b u ľ k a 1

Uhol 2théta ($^\circ$)	Intenzita (%)
10,0	2,9
11,7	2,7
12,4	0,8
13,2	8,9
13,4	9,6
13,8	1,1
14,4	1,8
14,8	5,6
15,9	7,4
16,3	23,5
17,1	17,2
17,6	15,5
18,1	21,1
19,4	15,1
20,3	6,8
20,7	2,4
21,3	7,3
22,1	36,3
22,5	20,8
22,8	3
23,4	100
23,7	18
24,0	19,7
24,5	18,1
24,9	25,2
25,7	10,6
26,3	12

26,8	11,8
27,0	15,8
27,3	6,6
27,8	15,4
28,2	5
29,2	12,4
29,4	6,8
29,9	5,9
30,4	11,5
30,7	21,9
31,1	2,9
31,8	7,2
32,2	8,3
32,3	8,8
32,5	11,9
33,0	7,3
33,9	7
34,3	9
34,7	5,5

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina, ktorou je hydrobromid 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu alebo jeho solvát.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorá vykazuje dva alebo viacej z nasledujúcich znakov:

(i) infračervené spektrum v podstate znázornené na obr. 1;

(ii) Ramanovo spektrum v podstate znázornené na obr. 2;

(iii) röntgenový práškový difraktogram v podstate uvedený v tabuľke 1 alebo znázornený na obr. 3;

(iv) spektrum ^{13}C NMR v pevnej fáze v podstate znázornenej na obr. 4; a

(v) teplotu tavenia v rozmedzí od 175 do 185°C, najmä od 180 do 185°C, napríklad teplotu tavenia 181°C.

3. Zlúčenina podľa nároku 1 alebo 2 v purifikovanej forme.

4. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3 v pevnej dávkovacej forme.

5. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3 vo farmaceuticky vhodnej forme, ktorú je možné rozmeľovať.

6. Zlúčenina podľa ktoréhokolvek z nárokov 1 až 3 vo farmaceuticky vhodnej forme, ktorá má dobré tokové vlastnosti.

7. Spôsob výroby hydrobromidu 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amíno)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu alebo jeho solvátu, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amíno)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-dión alebo jeho soľ nechá reagovať so zdrojom brómovodíka, hneď potom sa v prípade potreby pripraví solvát Hydrobromidu; a Hydrobromid alebo jeho solvát sa izoluje.

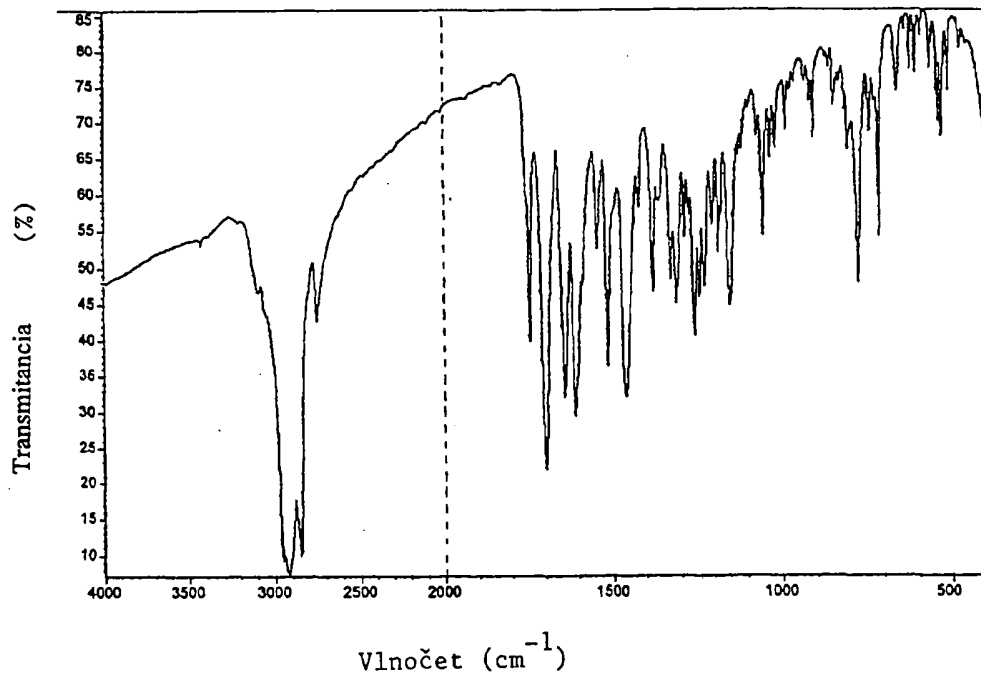
8. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že obsahuje hydrobromid 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amíno)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu alebo jeho solvát a farmaceuticky vhodný nosič.

9. Zlúčenina, ktorou je hydrobromid 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amíno)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu alebo jeho solvát, na použitie ako liečivo.

10. Použitie hydrobromidu 5-[4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amíno)etoxy]benzyl]tiazolidín-2,4-diónu alebo jeho solvátu na výrobu liečiva na liečenie a/alebo profylaxiu diabetes mellitus, stavov spojených s diabetes mellitus a niektorých ich komplikácií.

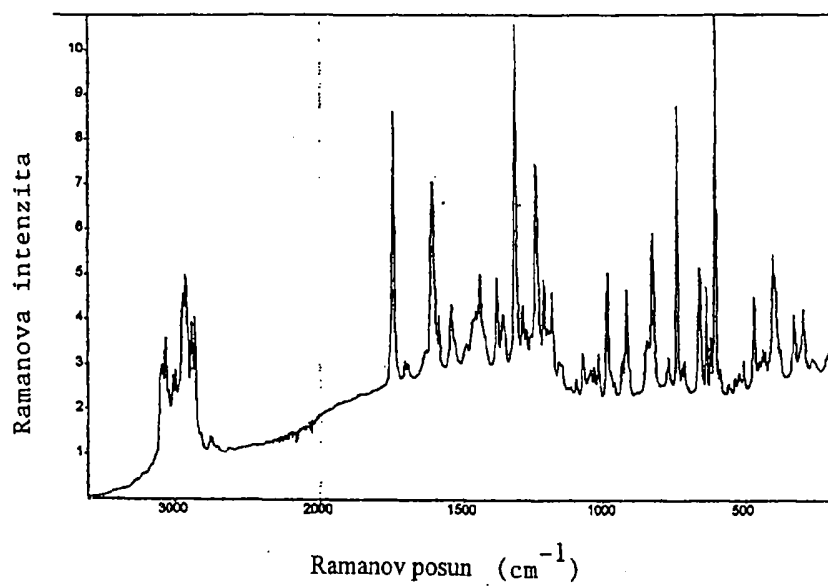
Obr. 1

Infračervené spektrum Hydrobromidu



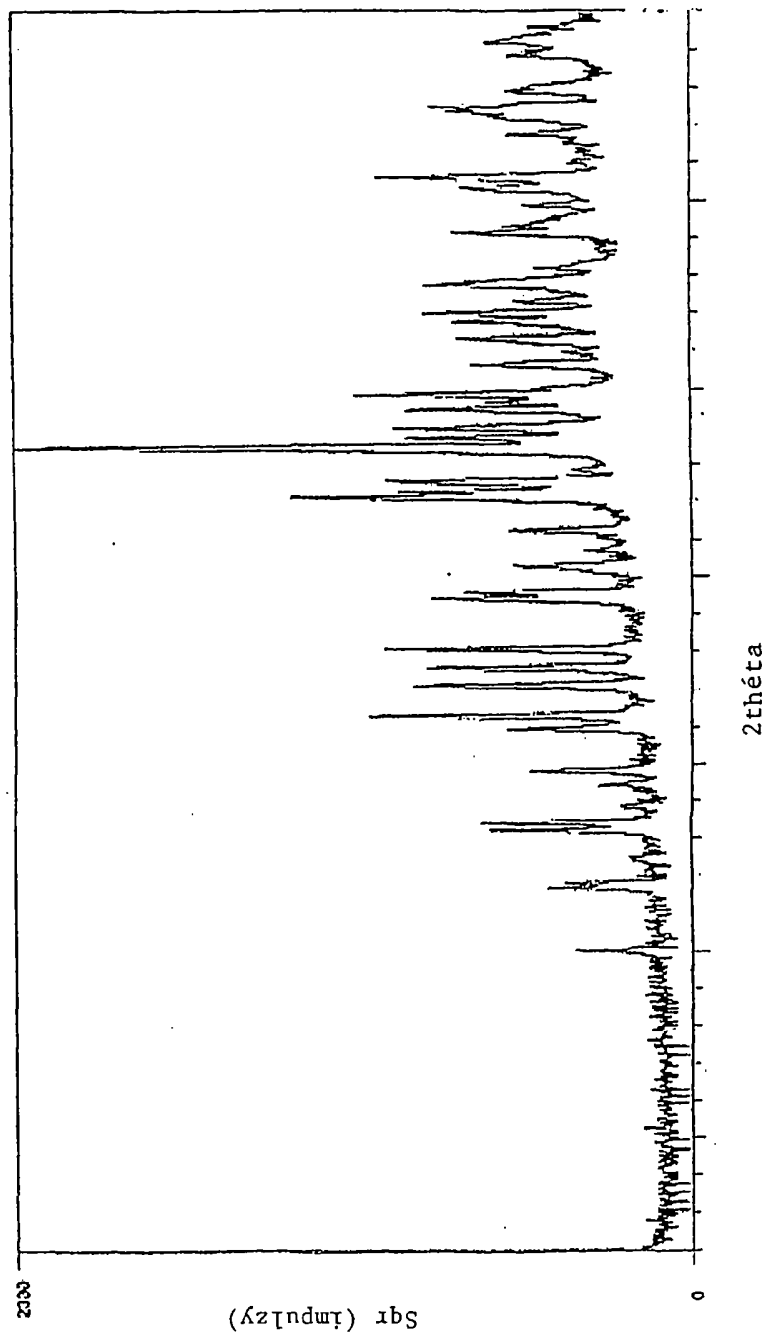
Obr. 2

Ramanovo spektrum Hydrobromidu



Obr. 3

Röntgenový práškový difraktoqram Hydrobromidu



Obr. 4

NMR spektrum v pevnej fáze Hydrobromidu

