

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 3966

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.06.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.06.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0014006**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.04.2003**
(Věstník č. 4/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/GB01/02567**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/094344**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 417/12

A 61 K 31/425

A 61 K 31/44

A 61 P 3/10

(71) Přihlašovatel:

SMITHKLINE BEECHAM P.L.C., Brentford, GB;

(72) Původce:

Graig Andrew Simon, Tonbridge, GB;

Ho Tim Chien Ting, Tonbridge, GB;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Sůl thiazolidindionu pro léčbu diabetes mellitus

(57) Anotace:

Nová farmaceutická sloučenina, kterou je hydrobromid 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo jeho solvát, způsob její výroby, farmaceutická kompozice na její bázi a použití této sloučeniny pro léčení a/nebo profylaxi diabetes mellitus.

CZ 2002 - 3966 A3

100100

PV 2002 - 3966

01-3568-02-Če

Sůl thiazolidindionu pro léčení diabetes mellitus

Oblast techniky

Vynález se týká nového léčiva, způsobu jeho výroby a jeho použití v medicíně.

Dosavadní stav techniky

Evropská patentová přihláška zveřejněná pod číslem 0 306 228 se týká určitých thiazolidindionových derivátů, které jsou popsány jako látky s hypoglykemickou a hypolipidemickou aktivitou. Sloučeninou z příkladu 30 EP 0 306 228 je 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dion (který je také uváděn jako "sloučenina vzorce I").

V mezinárodní patentové přihlášce zveřejněné pod číslem WO 94/05659 jsou popsány některé soli sloučenin podle EP 0 306 228, jako jsou soli vznikající s minerálními kyselinami, jako kyselinou bromovodíkovou, chlorovodíkovou a sírovou, a organickými kyselinami, jako soli s kyselinou methansulfonovou, kyselinou vinnou, a zejména kyselinou maleinovou.

Podstata vynálezu

Nyní se zjistilo, že sloučenina vzorce I tvoří novou hydrobromidovou sůl (která je zde také označována jako "Hydrobromid"), která je zvláště stabilní, a tedy vhodná pro přípravu a zpracování ve velkém měřítku. Hydrobromid má rovněž vysokou teplotu tání, je zvláště dobře rozpustný ve vodě a vykazuje dobré tokové vlastnosti v nerozplněném stavu. Lze

ho tedy překvapivě snadno farmaceuticky zpracovávat ve velkém měřítku, zejména rozmělnovat ve velkém měřítku.

Tuto novou sůl je možno připravovat efektivním, hospodárným a reprodukovatelným způsobem, který je zvláště vhodný pro výrobu ve velkém měřítku.

Nový Hydrobromid rovněž vykazuje užitečné farmaceutické vlastnosti. Zejména se jeví jako užitečný při léčení a/nebo profylaxi diabetes mellitus, stavů spojených s diabetes mellitus a některých jejich komplikací.

Předmětem vynálezu je tedy hydrobromid 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo jeho solvát.

Vhodným Hydrobromidem je monohydrobromid.

Podle jednoho přednostního aspektu Hydrobromid vykazuje v podstatě infračervené spektrum znázorněné na obr. 1.

Podle jednoho přednostního aspektu Hydrobromid vykazuje v podstatě Ramanovo spektrum znázorněné na obr. 2.

Podle jednoho přednostního aspektu Hydrobromid vykazuje v podstatě práškový rentgenový difraktogram (XRPD) uvedený v tabulce 1 nebo znázorněný na obr. 3.

Podle jednoho přednostního aspektu Hydrobromid vykazuje v podstatě spektrum ^{13}C NMR v pevné fázi znázorněné na obr. 4.

Hydrobromid rovněž přednostně vykazuje teplotu tání v rozmezí od 175 do 185°C, zejména od 180 do 185°C, například teplotu tání 181°C.

100103

Hydrobromid také vykazuje T_{nastup} v rozmezí 180 až 186°C, například při 182,5°C.

Předmětem vynálezu je tedy přednostně Hydrobromid, který vykazuje dva nebo více z následujících znaků:

(i) infračervené spektrum v podstatě znázorněné na obr. 1;

(ii) Ramanovo spektrum v podstatě znázorněné na obr. 2;

(iii) rentgenový práškový difraktogram v podstatě uvedený v tabulce 1 nebo znázorněný na obr. 3;

(iv) spektrum ^{13}C NMR v pevné fázi v podstatě znázorněné na obr. 4; a

(v) teplotu tání v rozmezí od 175 do 185°C, zejména v rozmezí od 180 do 185°C, například teplotu tání 181°C.

Do rozsahu vynálezu spadá Hydrobromid nebo jeho solvát izolovaný v čisté formě, nebo ve směsi s jinými látkami. Podle jednoho aspektu je tedy předmětem vynálezu Hydrobromid nebo jeho solvát v izolované formě.

Podle dalšího aspektu je tedy předmětem vynálezu Hydrobromid nebo jeho solvát v purifikované formě.

Podle ještě dalšího aspektu je předmětem vynálezu Hydrobromid nebo jeho solvát v krystalické formě.

Předmětem vynálezu je dále Hydrobromid nebo jeho solvát v pevné farmaceuticky vhodné formě, jako pevné

dávkovací formě, zejména je-li přizpůsobena pro perorální podávání.

Předmětem vynálezu je dále Hydrobromid nebo jeho solvát ve farmaceuticky vhodné formě, zejména v nerozplněné formě, zejména takové formě, kterou je možno rozmělnovat.

Předmětem vynálezu je také Hydrobromid nebo jeho solvát ve farmaceuticky vhodné formě, zejména v nerozplněné formě, přičemž taková forma má dobré tokové vlastnosti, zejména tokové vlastnosti v nerozplněné formě.

Vhodným solvátém je hydrát.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob výroby Hydrobromidu nebo jeho solvátu, jehož podstata spočívá v tom, že se 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dion (sloučenina vzorce I) nebo její sůl, přednostně dispergovaná nebo rozpuštěná ve vhodném rozpouštědle, nechá reagovat se zdrojem bromovodíku, načež se v případě potřeby připraví solvát Hydrobromidu; a Hydrobromid nebo solvát se izoluje.

Vhodným reakčním rozpouštědlem je alkanol, například propan-2-ol, nebo uhlovodík, jako toluen, keton, jako aceton, ester, jako ethylacetát, ether, jako tetrahydrofuran, nitril, jako acetonitril, nebo halogenovaný uhlovodík, jako dichlormethan, voda nebo organická kyselina, jako kyselina octová, nebo směs těchto látek.

Jako zdroje bromovodíku se účelně používá vodného roztoku bromovodíku, například 48 % hmotn. roztoku ve vodě. Alternativně je zdrojem bromovodíku roztok bromovodíku ve vhodném rozpouštědle, výhodně reakčním rozpouštědle, například propan-2-olu. Kromě toho je zdroj bromovodíku možno

přidat přímo k roztoku nebo suspenzi sloučeniny vzorce I ve zvoleném reakčním rozpouštědle.

Alternativním zdrojem bromovodíku je sůl kyseliny bromovodíkové s bází, například bromid amonný, nebo sůl kyseliny bromovodíkové s aminem, například ethylaminem nebo diethylaminem.

Reakci se obvykle provádí při teplotě okolí nebo při zvýšené teplotě, například při teplotě zpětného toku rozpouštědla, i když lze použít jakékoliv účelné teploty, při níž se získá požadovaný produkt.

Solváty, jako hydráty, Hydrobromidu se připravují obvyklými způsoby.

Izolace požadované sloučeniny obvykle zahrnuje krystalizaci z vhodného rozpouštědla, účelně reakčního rozpouštědla, obvykle ochlazením na teplotu v rozmezí od 0 do 60°C, například na 20 až 25°C, nebo od 40 do 50°C. Hydrobromid lze například vykrytalovat z alkoholu, jako propan-2-olu, nebo ketonu, jako acetonu.

V jednom přednostním provedení izolace zahrnuje úvodní ochlazení na první teplotu, jako teplotu v rozmezí od 40 do 50°C, které umožní iniciaci krystalizace, a následné ochlazení na druhou teplotu, s výhodou teplotu v rozmezí od 0 do 25°C.

Krystalizaci lze také iniciovat zaočkováním krystaly Hydrobromidu nebo jeho solvátu, což však není nutné.

Solváty se připravují za použití obvyklých vhodných způsobů.

Sloučenina vzorce I se připravuje známými způsoby, jako jsou způsoby popsané v EP 0 306 228 a WO94/05659. Tyto dokumenty jsou citovány náhradou za přenesení jejich obsahu do tohoto textu.

Pojem " T_{nastup} ", který se obvykle stanoví diferenciální skenovací kalorimetrií, má význam všeobecně známý v tomto oboru, jak je například uveden v "Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications", Ford a Timmins, 1989 jako "teplota odpovídající průsečíku základní linie před přechodem s extrapolovanou čelní hranou přechodu".

Pojem "dobré tokové vlastnosti", kterého se používá v souvislosti s určitými sloučeninami, lze vhodně charakterizovat tak, že daná sloučenina má Hausnerův poměr $\leq 1,5$, zejména $\leq 1,25$.

"Hausnerův poměr" je termínem akceptovaným v tomto oboru.

Pod pojmem "profylaxe stavů spojených s diabetes mellitus" se rozumí léčení stavů, jako je resistance na insulin, zhoršená glukosová tolerance, hyperinsulinemie a těhotenský diabetes.

Diabetes mellitus přednostně znamená diabetes mellitus typu II.

Jako stavy spojené s diabetes je možno uvést hyperglykémii a resistenci na insulin a obesitu. Dalšími stavy spojenými s diabetes jsou hypertenze, kardiovaskulární choroby, zejména atherosklerosa, některé poruchy příjmu potravy, zejména poruchy regulace chuti k jídlu a příjmu potravy u subjektů trpících poruchami spojenými s nedostatečným příjmem potravy, jako je anorexia nervosa, a poruchami spo-

jenými s přejídáním, jako je obesita nebo anorexia bulimia. Stavby spojenými s diabetes jsou dále syndrom polycystických vaječnicků a resistance na insulin indukovaná steroidy.

Jako komplikace stavů spojených s diabetes mellitus je možno uvést renální chorobu, zejména chorobu ledvin spojenou s vývojem diabetes typu II, jako je diabetická nefropatie, glomerulonefritis, glomerulární sklerosa, nefrotický syndrom, hypertensní nefrosklerosa a konečné stádium renální choroby.

Jak již bylo uvedeno výše, sloučenina podle vynálezu má užitečné terapeutické vlastnosti. Předmětem vynálezu je tedy Hydrobromid nebo jeho solvát pro použití jako účinná terapeutická látka.

Předmětem vynálezu je konkrétněji Hydrobromid nebo jeho solvát pro použití při léčení a/nebo profylaxi diabetes mellitus, stavů s ním spojených a některých jejich komplikací.

Hydrobromid nebo jeho solvát je možno podávat jako takové nebo přednostně ve formě farmaceutické kompozice, která také obsahuje farmaceuticky vhodný nosič. Vhodnými způsoby formulace Hydrobromidu nebo jeho solvátu jsou obecně způsoby popsány pro sloučeninu vzorce I ve výše uvedených publikacích.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje Hydrobromid nebo jeho solvát a farmaceuticky vhodný nosič.

Hydrobromid nebo jeho solvát se normálně podává v jednotkových dávkovacích formách.

Účinnou sloučeninu lze podávat jakýmkoliv vhodným způsobem, obvykle však perorálně nebo parenterálně. V případě takového použití se sloučeniny normálně používá ve formě farmaceutické kompozice, která také obsahuje farmaceutický nosič, ředidlo a/nebo excipient. Konkrétní forma kompozice však bude přirozeně záviset na způsobu podávání.

Kompozice se připravují mísením a jsou vhodně přizpůsobeny pro perorální, parenterální nebo topické podávání. Mohou mít formu tablet, tobolek, orálních kapalných přípravků, prášků, granulí, pastilek, prášku pro rekonstituci, injekčních a infusních roztoků nebo suspenzí, čípků nebo transdermálních systémů. Přednost se dává kompozicím pro perorální podávání, zejména tvarovaným perorálním kompozicím, jelikož jsou účelnější pro všeobecné použití.

Tablety a tobolky pro perorální podávání obvykle obsahují jednotkovou dávku a dále obvyklé excipienty, jako pojiva, plniva, ředidla, tabletovací přísady, lubrikanty, rozvolňovadla, barvicí přísady, aromatizační přísady a smáčedla. Tablety lze obalovat za použití dobře známých způsobů.

Jako vhodná plniva je možno uvést celulosu, mannitol, laktosu a jiná podobná činidla. Vhodnými rozvolňovadly jsou například škrob, polyvinylpyrrolidon a deriváty škrobu, jako je sodná sůl škrobového glykolátu. Jako vhodný lubrikant lze jmenovat stearan hořečnatý. K vhodným farmaceuticky přijatelným smáčedlům se řadí laurylsulfát sodný.

Pevné perorální kompozice je možno připravovat za použití obvyklých způsobů mísení, plnění, tabletování apod. Za účelem distribuce aktivního činidla v těchto kompozicích za použití velkých množství plniv lze využít mástrbečové techniky, která je v tomto oboru samozřejmě obvyklá.

Perorální kapalně přípravky mohou mít například formu vodných nebo olejových suspenzí, roztoků, emulzí, sirupů nebo elixírů. Také mohou mít podobu suchého produktu určeného pro rekonstituci před aplikací za použití vody nebo jiného vhodného vehikula. Takové kapalně přípravky mohou obsahovat obvyklé přídavné látky, jako suspenzní činidla, například sorbitol, sirup, methylcelulosu, želatinu, hydroxyethylcelulosu, karboxymethylcelulosu, gel stearanu hlinitého nebo hydrogenované jedlé tuky, emulgační činidla, například lecitin, sorbitanmonooleát, klovatinu, nevodná vehikula (která mohou zahrnovat jedlé oleje), například mandlový olej, frakcionovaný kokosový olej, olejovité estery, jako estery glycerolu, propylenglykolu nebo ethylalkoholu; konzervační činidla, například methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoát nebo kyselinu sorbovou, a v případě potřeby aromatizační nebo barvicí činidla.

Pro parenterální podávání se připravují kapalně jednotkové dávkovací formy, které obsahují sloučeninu podle vynálezu a sterilní vehikulum. Sloučenina je v závislosti na vehikulu a koncentraci suspendována nebo rozpuštěna. Parenterální roztoky se normálně připravují tak, že se aktivní sloučenina rozpustí ve vehikulu, roztok se sterilizuje filtrací a plní do vhodných lahviček nebo ampulí, které se uzavřou. Ve vehikulu jsou s výhodou také rozpuštěny adjuvanty, jako lokální anestetika, konzervační činidla a pufrovací činidla. Pro zvýšení stability lze kompozici po naplnění do lahviček zmrazit a za sníženého tlaku z nich odstranit vodu.

Parenterální suspenze se připravují v podstatě stejným způsobem s tím rozdílem, že se aktivní sloučenina ve vehikulu namísto rozpuštění suspenduje a před suspendováním ve sterilním vehikulu se sterilizuje působením ethylenoxidu. Pro usnadnění homogenní distribuce aktivní sloučeniny v kom-

pozici se s výhodou používá povrchově aktivních látek nebo smáčedel.

Jak je v praxi běžné, budou kompozice obvykle doprovázeny psanými nebo čištěnými pokyny pro použití při zamýšleném léčení.

Prívlastkem "farmaceuticky vhodné" se označují sloučeniny, kompozice a přísady jak pro humánní, tak i veterinární použití. Do jeho rozsahu pojmu "farmaceuticky vhodné soli" například spadají i veterinárně vhodné soli.

Předmětem vynálezu je dále způsob léčení a/nebo profylaxe diabetes mellitus, stavů s ním spojených a některých jejich komplikací, u člověka nebo jiného savce, jehož podstata spočívá v tom, že se člověku nebo jinému savci, který takové léčení potřebuje, podává účinné, netoxické, množství Hydrobromidu nebo jeho solvátu.

Účinnou přísadu lze účelně podávat ve formě farmaceutické kompozice, která je definována výše a představuje zvláštní aspekt tohoto vynálezu.

Podle dalšího aspektu je předmětem vynálezu použití Hydrobromidu nebo jeho solvátu pro výrobu léčiva pro léčení a/nebo profylaxi diabetes mellitus, stavů spojených s diabetes mellitus a některých jejich komplikací.

Při léčení a/nebo profylaxi diabetes mellitus, stavů s ním spojených a některých jejich komplikací je Hydrojo-did nebo jeho solvát možno podávat v takových množstvích, která poskytnou sloučeninu vzorce I ve vhodných dávkách, jako dávkách popsanych v EP 0 306 228, WO94/05659 nebo WO98/55122.

100103

Při výše popsaných postupech nebyly zjištěny žádné škodlivé toxikologické účinky sloučenin podle vynálezu.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

Hydrobromid 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]-benzyl]thiazolidin-2,4-dionu

Směs 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]-benzyl]thiazolidin-2,4-dionu (1,0 g) a propan-2-olu (50 ml) se 10 minut míchá a zahřívá ke zpětnému toku, načež se získá čirý roztok. K reakční směsi se přikape kyselina bromovodíková (48% hmotn. roztok ve vodě, 0,31 ml). Reakční směs se 10 minut míchá při teplotě zpětného toku, nechá zchladnout na 21°C. Produkt se odfiltruje a promyje propan-2-olem. Získá se hydrobromid 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu (0,41 g) ve formě krystalické bílé pevné látky.

P ř í k l a d 2

Hydrobromid 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]-benzyl]thiazolidin-2,4-dionu

Směs 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]-benzyl]thiazolidin-2,4-dionu (3,0 g) a acetonu (100 ml) se 15 minut míchá a zahřívá ke zpětnému toku, kdy je pozorován vznik čirého roztoku. K tomuto roztoku se přidá kyselina bromovodíková (48% hmotn. roztok ve vodě, 0,95 ml). Reakční

10.01.03

směs se 15 minut míchá při teplotě zpětného toku, poté ochladí na 21°C a 120 hodin nechá stát. Matečný louh se dekantuje a krystalický produkt se promyje acetonem (10 ml) a 3 hodiny suší za vakua. Získá se hydrobromid 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu (3,7 g).

¹H NMR (DMSO-d₆): konsistentní s hydrobromidem 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu obsahujícím aceton (0,5% hmotn.).

P ř í k l a d 3

Hydrobromid 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]-benzyl]thiazolidin-2,4-dionu

Směs 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]-benzyl]thiazolidin-2,4-dionu (15,0 g) a acetonu (230 ml) se 15 minut míchá a zahřívá ke zpětnému toku, kdy je pozorován vznik čirého roztoku. K tomuto roztoku se přidá kyselina bromovodíková (48% hmotn. roztok ve vodě, 4,75 ml). Reakční směs se ochladí na 45°C, 1 hodinu míchá a poté ochladí na 21°C. Pevná látka se odfiltruje a promyje acetonem (100 ml). Získá se hydrobromid 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)-ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu (17,7 g) ve formě krystalické bílé pevné látky.

Charakteristická data pro Hydrobromid

(1) stanovená pro produkt získaný podle příkladu 3

Rozpustnost Hydrobromidu

Rozpustnost látky se stanoví tak, že se k asi 100 mg léčiva po alikvotech od 1 do 1000 ml přidává voda, dokud

10.01.03

se prášek nerozpustí. Vizually stanovená rozpustnost se potvrdí analýzou HPLC nasyceného roztoku.

Rozpustnost: 6 mg/ml

Stabilita Hydrobromidu v pevném skupenství

Stabilita léčiva v pevném skupenství se stanoví tak, že se asi 1,0 g látky skladuje v skleněné nádobě a) při 40°C/75% relativní vlhkosti (RV), otevřená expozice po dobu 1 měsíce a b) při 50°C, uzavřená, po dobu 1 měsíce. Látka se v obou případech analyzuje pomocí HPLC na konečný obsah a degradační produkty.

- a) 40°C/75% RV: není pozorována významná degradace
(analýza HPLC 98 % výchozí)
- b) 50°C: není pozorována významná degradace
(analýza HPLC 98 % výchozí)

Tokové vlastnosti Hydrobromidu

Poměr mezi sypnou hustotou a setřesenou hustotou (Hausnerův poměr) Hydrobromidu se stanoví za použití standardních postupů ("Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", ed. M. Aulton, 1988, vydáno: Churchill Livingstone).

Hausnerův poměr: 1,3

T_{nastup} Hydrobromidu

T_{nastup} léčiva se stanoví diferenciální skenovací kalorimetrií za použití přístroje Perkin-Elmer DSC7.

T_{nastup} : 182,5°C

Teplota tání Hydrobromidu

Teplota tání léčiva se stanoví vizuální mikroskopií za vysokých teplot.

Teplota tání: 181°C

(2) stanovená pro produkt získaný podle příkladu 2

Infračervené absorpční spektrum disperze produktu v minerálním oleji bylo získáno za použití spektrometru Nicolet 710 FT-IR při rozlišení 2 cm^{-1} (obr. 1). Data byla digitalizována při intervalech 1 cm^{-1} . Pásky byly pozorovány při 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 bylo zaznamenáno za použití universálního příslušenství ATR. Pásky byly pozorovány při 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) bylo zaznamenáno na vzorku ve zkumavce pro NMR za použití spektrometru Nicolet 960 E.S.P. FT-Raman při rozlišení 4 cm^{-1} s excitací z laseru Nd:V04 (1064 nm) s výstupním výkonem 400 mW. Pásky byly pozorovány při 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}

10.01.03

Rentgenový práškový difraktogram produktu (obr. 3) byl zaznamenán za použití následujících podmínek: trubkovitá anoda: Cu, generátorové napětí: 40 kV, generátorový proud: 40 mA, výchozí úhel: $2,0^\circ$ 2théta, konečný úhel: $35,0^\circ$ 2théta, velikost kroku: $0,02^\circ$ 2théta, čas/krok: 2,5 s. Charakteristické XRPD úhly a hodnoty relativní intenzity jsou uvedeny v tabulce 1.

T a b u l k a 1

Úhel 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

19.01.03

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

100103

P12002-3966

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina, kterou je hydrobromid 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo jeho solvát.

2. Sloučenina podle nároku 1, která vykazuje dva nebo více z následujících znaků:

(i) infračervené spektrum v podstatě znázorněné na obr. 1;

(ii) Ramanovo spektrum v podstatě znázorněné na obr. 2;

(iii) rentgenový práškový difraktogram v podstatě uvedený v tabulce 1 nebo znázorněný na obr. 3;

(iv) spektrum ^{13}C NMR v pevné fázi v podstatě znázorněné na obr. 4; a

(v) teplotu tání v rozmezí od 175 do 185°C, zejména od 180 do 185°C, například teplotu tání 181°C.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2 v purifikované formě.

4. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 v pevné dávkovací formě.

5. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 ve farmaceuticky vhodné formě, kterou je možno rozmělnovat.

6. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 ve farmaceuticky vhodné formě, která má dobré tokové vlastnosti.

7. Způsob výroby hydrobromidu 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo jeho solvátu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dion nebo jeho sůl nechá reagovat se zdrojem bromovodíku, načež se v případě potřeby připraví solvát Hydrobromidu; a Hydrobromid nebo jeho solvát se izoluje.

8. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje hydrobromid 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo jeho solvát a farmaceuticky vhodný nosič.

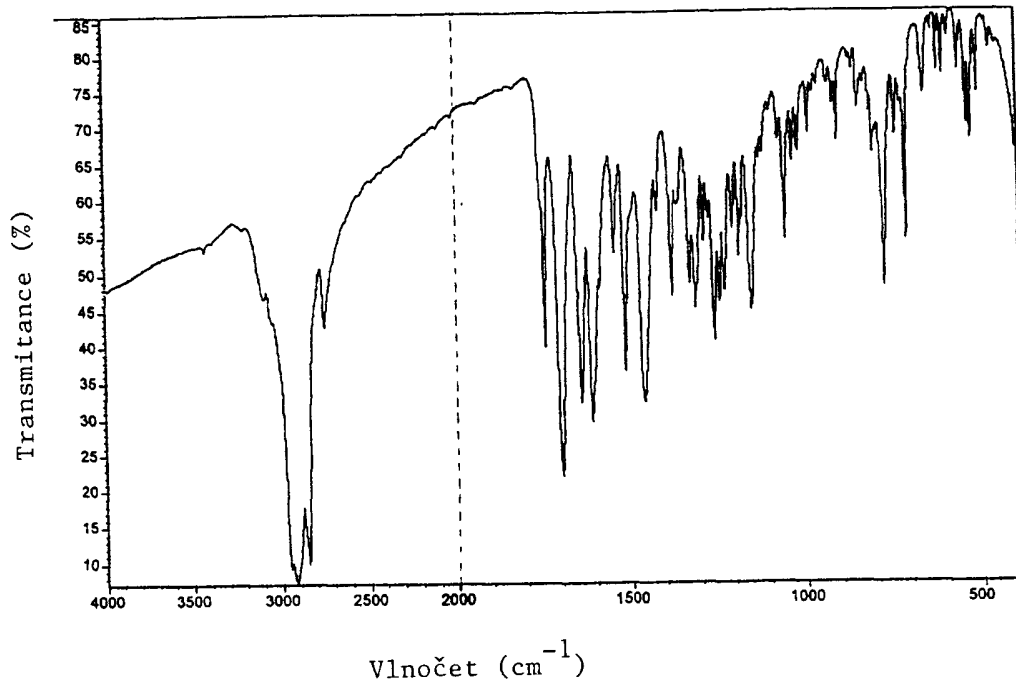
9. Sloučenina, kterou je hydrobromid 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo jeho solvát, pro použití jako léčivo.

10. Použití hydrobromidu 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu nebo jeho solvátu pro výrobu léčiva pro léčení a/nebo profylaxi diabetes mellitus, stavů spojených s diabetes mellitus a některých jejích komplikací.

10.01.03

Obr. 1
Infračervené spektrum Hydrobromidu

Pr 2002 - 3966



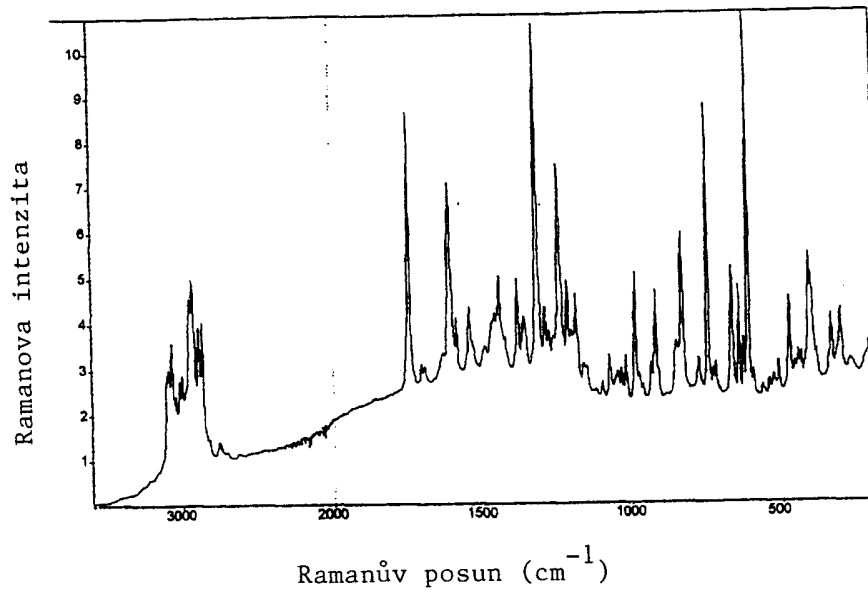
Měm.

10.01.03

Obr. 2

Ramanovo spektrum Hydrobromidu

PV 2002-3966



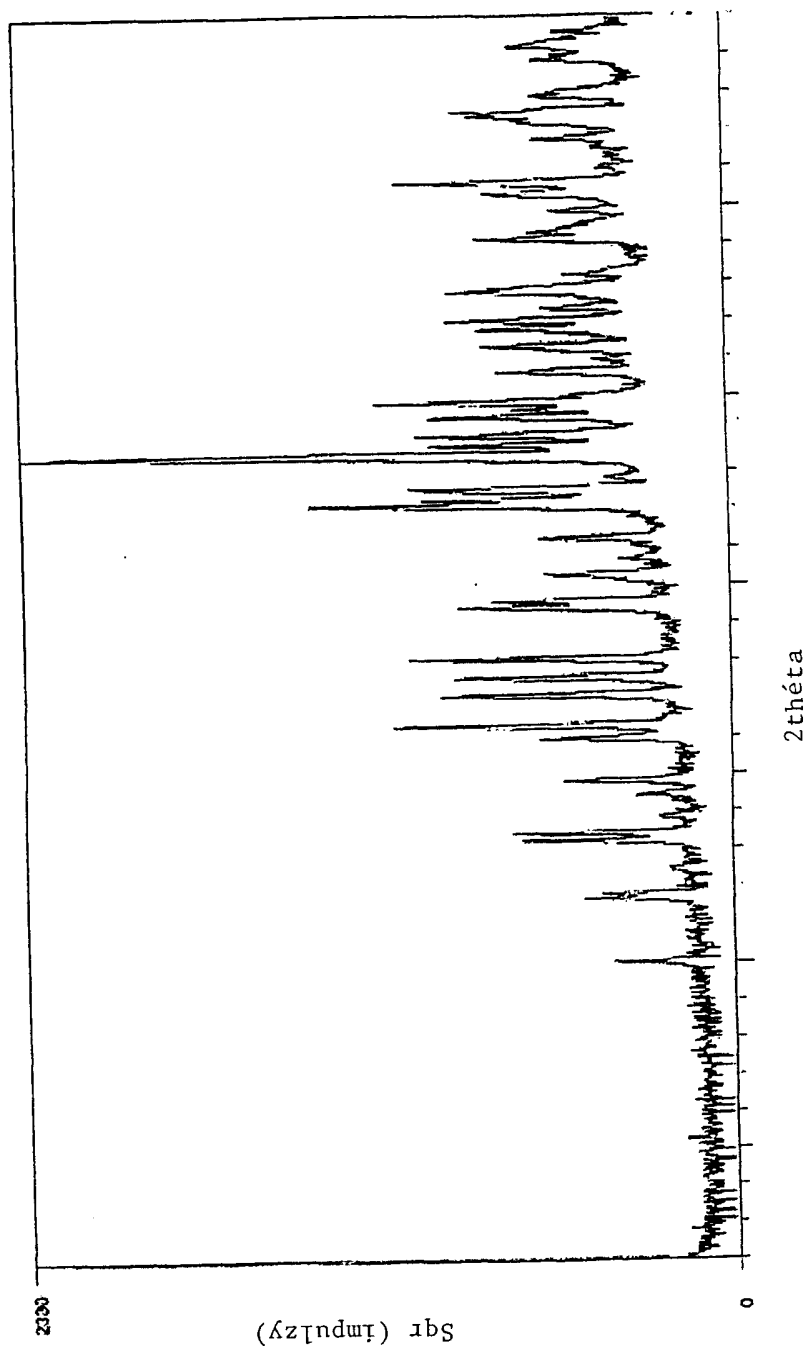
Atm.

10.01.03

PV 2002 - 3966

Obr. 3

Rentgenový práškový difraktogram Hydrobromidu

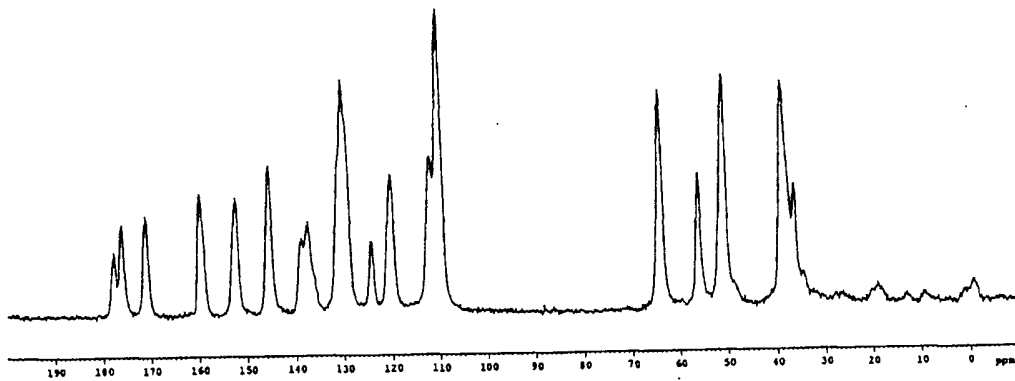


10.01.03

PV 2002-3966

Obr. 4

NMR spektrum v pevné fázi Hydrobromidu



nom.