

(11) Patent numeris: **4349** (51) Int. Cl.⁶: **C07D 495/04**
A61K 31/55

(21) Paraiškos numeris: **97-148**

(22) Paraiškos padavimo data: **1997 09 16**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 01 26**

(45) Patent paskelbimo data: **1998 05 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US96/03917**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1996 03 22**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1997 09 16**

(31, 32, 33) Prioritetas: **409566, 1995 03 24, US**

(72) Išradėjas:

Charles Arthur Bunnell, US
Barry Arnold Hendriksen, GB
Samuel Dean Larsen, US

(73) Patent savininkas:

ELI LILLY AND COMPANY, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US
LILLY INDUSTRIES LIMITED, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 2XA, GB

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A. Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

2-metil-tieno-benzodiazepino kristalinės formos ir jų gavimo būdas

(57) Referatas:

Išradimas pateikia 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepino (vadinamo olanzepinu) II formą, kuri yra farmaciškai puiki, stabili ir polimorfinės modifikacijos.

5

Šis išradimas pateikia 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepino (toliau vadinamo jo bendru vardu "olanzapinas") naują formą, labiau specifišką šio junginio kristalinę formą ir vaisto formą, turinčią šios
10 naujos formos kaip aktyvaus ingrediento.

Olanzapino nauja kristalinė forma dabar susintetinta ir charakterizuota turi skirtumų nuo anksčiau žinomų formų, tai yra medžiagos, pagamintos pagal metodus, aprašytus US patente Nr. 5229382 (toliau minima kaip "patentas '382") ir kuri aiškiai nuo jos skiriasi pagal rentgenostruktūrinės miltelių
15 difrakcijos duomenis. Rasta, kad olanzapino I forma (toliau vadinama kaip "I forma"), kuri pagaminta pagal metodikas, aprašytas patente '382, yra metastabili ir nelabai tinka vaistų komerciniams tikslams. Tačiau, pagal šį išradimą, naujai atrasta antra olanzapino polimorfinė modifikacija, kuri toliau vadinama kaip "II forma" yra labai gryna forma, neturinti I formos ir neužteršta
20 solvatacijos agentais, tokiais kaip vanduo arba acetonitrilas, yra stabili, farmaciškai puiki ir todėl vaisto formos, tokios kaip tabletės, tampa gerai pritaikytos komerciniams tikslams.

Olanzapinas teikia daug vilčių gydant ligonius, sergančius psichoze ir šiuo metu yra labai verinamas. Deja, olanzapinas, pagamintas metodais,
25 aprašytais patente '382, keičia spalvą, kas yra nepageidautina komercinėje farmacijoje, ypač kai pastebimas spalvos pasikeitimas per tam tikrą laiką laikant vaistą ore. Net paveikus olanzapiną aktyvuota anglimi, kaip aprašyta patento '382 gavimo būde, pilnai nepanaikinamas nepageidautinas spalvotumas. Toks vaistas, kuris keičia spalvą bėgant laikui, negali būti be problemų pateikiamas
30 psichiniams ligoniams, jeigu dozuota forma, tokia kaip tabletės, keičia savo išvaizdą. Todėl, pageidautinas didesnis grynumas ir galimybė nesikeisti

spalvai. Nauja šio išradimo polimorfinė modifikacija pateikia trokštamų farmaciškai puikių savybių, reikalingų vaistui, kuris turi būti skiriamas psichiniam ligoniui, ir turinčiam atitinkamą spalvos stabilumą ir neturinčiam nepageidaujamų solvatacijos agentų, tokių kaip vanduo ir acetonitrilas.

- 5 Šis išradimas pateikia olanzapino II formos polimorfinės modifikacijos, turinčios tipišką rentgenostruktūrinės miltelių difrakcijos vaizdą, kaip nurodyta šiais tarpplokštuminiais atstumais:

	d (Å)
	10,2689
10	8,577
	7,4721
	7,125
	6,1459
	6,071
15	5,2181
	5,1251
	4,9874
	4,7665
	4,7158
20	4,4787
	4,3307
	4,2294
	4,141
	3,9873
25	3,7206
	3,5645
	3,5366
	3,3828
	3,2516
30	3,134
	3,0848

	3,0638
	3,0111
	2,8739
	2,8102
5	2,7217
	2,6432
	2,6007

Pateikiamas II formos rentgenostruktūrinės difrakcijos vaizdo tipiškas pavyzdys, kuriame d reiškia tarplokštuminį atstumą ir I/I_1 reiškia tipiską santykinį intensyvumą:

	d (Å)	I/I_1
	10,2689	100,00
	8,577	7,96
	7,4721	1,41
15	7,125	6,50
	6,1459	3,12
	6,071	5,12
	5,4849	0,52
	5,2181	6,86
20	5,1251	2,47
	4,9874	7,41
	4,7665	4,03
	4,7158	6,80
	4,4787	14,72
25	4,3307	1,48
	4,2294	23,19
	4,141	11,28
	3,9873	9,01
	3,7206	14,04
30	3,5645	2,27
	3,5366	4,85

	3,3828	3,47
	3,2516	1,25
	3,134	0,81
	3,0848	0,45
5	3,0638	1,34
	3,0111	3,51
	2,8739	0,79
	2,8102	1,47
	2,7217	0,20
10	2,6432	1,26
	2,6007	0,77

Pateikti rentgenostruktūrinės difrakcijos duomenys, gauti naudojant Siemens D5000 rentgenostruktūrinį miltelių difraktometrą, turintį $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$ bangos ilgio vario $K\alpha$ spinduliavimo šaltinį.

15 Išradimas toliau pateikia II formos polimorfinės modifikacijos iš esmės gryną formą.

Išradimas taip pat pateikia vaisto formą, tokią kaip tabletės, turinčią II formą kaip aktyvų ingredientą, sujungtą su vienu arba daugiau farmaciškai tinkamų užpildų. Kitu išradimo įgyvendinimu yra II formos panaudojimas
20 gaminti vaistų formas, skirtas gydyti psichines būsenas, švelnų nerimą, skrandžio-žarnyno sutrikimus.

Polimorfinė modifikacija, gaunama patente '382 aprašytu būdu, pažymėta I forma, turi tipišką rentgenostruktūrinės miltelių difrakcijos vaizdą, naudojant D5000 rentgenostruktūrinį miltelių analizatorių, kuriame d reiškia
25 tarpplotštuminių atstumą:

	d (Å)
	9,9463
	8,5579
30	8,2445

	6,8862
	6,3787
	6,2439
	5,5895
5	5,3055
	4,9815
	4,8333
	4,7255
	4,6286
10	4,533
	4,4624
	4,2915
	4,2346
	4,0855
15	3,8254
	3,7489
	3,6983
	3,5817
	3,5064
20	3,3392
	3,2806
	3,2138
	3,1118
	3,0507
25	2,948
	2,8172
	2,7589
	2,6597
	2,6336
30	2,5956

Pateikiamas I formos rentgenostruktūrinės difrakcijos vaizdo tipiškas pavyzdys, kuriame d reiškia tarpplakštuminį atstumą ir I/I_1 reiškia tipiską santykinį intensyvumą:

5	d (Å)	I/I_1
	9,9463	100,00
	8,5579	15,18
	8,2445	1,96
10	6,8862	14,73
	6,3787	4,25
	6,2439	5,21
	5,5895	1,10
	5,3055	0,95
15	4,9815	6,14
	4,8333	68,37
	4,7255	21,88
	4,6286	3,82
	4,533	17,83
20	4,4624	5,02
	4,2915	9,19
	4,2346	18,88
	4,0855	17,29
	3,8254	6,49
25	3,7489	10,64
	3,6983	14,65
	3,5817	3,04
	3,5064	9,23
	3,3392	4,67
30	3,2806	1,96
	3,2138	2,52

	3,1118	4,81
	3,0507	1,96
	2,948	2,40
	2,8172	2,89
5	2,7589	2,27
	2,6597	1,86
	2,6336	1,10
	2,5956	1,73

Čia rentgenostruktūrinės difrakcijos duomenys pateikti pagal $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$

10 bangos ilgio vario $K\alpha$ spinduliavimo šaltinį. Tarpplokštuminiai atstumai kolonėlėje "d" išreikšti angstromais. Tipiškas santykinis intensyvumas pateiktas kolonėlėje, pažymėtoje " I/I_1 ".

Pateikta šiame išradime nauja olanzapino forma yra pakankamai sunkiai pagaminama. Tačiau šiame išradime atrasta, kad kai olanzapinas yra priimtina

15 didelio grynumo, tai yra techninės rūšies (tai yra olanzapinas, turintis mažiau negu 5 % nepageidaujamų susijusių medžiagų ir dar geriau, kai turi mažiau negu 1 % nepageidaujamų susijusių medžiagų, žiūr. 1 pavyzdį), ištirpintas etilo acetate bevandenėje aplinkoje, kai II forma gali būti iškristalinta iš tirpalo, taip susidarant iš esmės grynai formai, kuri neturi nepageidaujamos polimorfinės

20 modifikacijos arba solvatacijos agentų, tokių kaip vanduo arba acetonitrilas. Bevandenė aplinka reiškia mažiau negu vieną procentą vandens, esantį etilo acetate.

Pagal šį išradimą II preparatyvinė forma techninės rūšies olanzapino gali būti ištirpinta etilo acetate maišant, purtant arba kitaip paveikiant. Kristalinimas

25 iš susidariusio tirpalo gali būti atliekamas bet kuriuo įprastu būdu, apimančiu kristaliklio įdėjimą, aušinimą, reakcijos indo sienelių trynimą ir kitas įprastas technikas.

Čia naudojamas terminas "iš esmės grynas" reiškia II formą, asocijuotą su mažiau negu 5 % I formos, dar geriau, kai su mažiau negu 2 % I formos ir

30 geriausiai, kai asocijuota su mažiau negu 1 % I formos. Toliau, "iš esmės

gryna" II forma turi mažiau negu 0,5 % susijusių medžiagų, kurioje "susijusi medžiaga" reiškia nepageidautinas chemines priemaišas arba tirpiklio ar vandens liekanas. Iš tikrųjų "iš esmės gryna" II forma turėtų turėti mažiau negu 0,05 % acetonitrilo, dar geriau, kai mažiau negu 0,005 % acetonitrilo. Be to, išradimo polimorfinė modifikacija turėtų turėti mažiau negu 0,5 % asocijuoto vandens.

Palankiausia, kad išradimo naujoji polimorfinė modifikacija yra be solvatų, pavyzdžiui, egzistuojanti kaip bevandenė.

Farmacinė kompozicija, turinti II formos turi turėti mažiau negu 10 % I formos, dar geriau, kai mažiau negu 5 % I formos polimorfinės modifikacijos.

Olanzapinas pasižymi naudingu poveikiu į centrinę nervų sistemą. Jo aktyvumas pademonstruotas naudojant gerai žinomas metodikas, pavyzdžiui, kaip aprašyta patente '382. II forma, pateikta šiame išradime, pasirodė, kad turi tą patį receptorių aktyvumo profilį ir turi tą patį terapinį panaudojimą kaip ir olanzapinas, aprašytas patente '382. Todėl II forma naudojama gydyti šizofreniją, į šizofreniją panašius sutrikimus, psichozę, švelnaus nerimo būsenas ir funkcinis žarnyno sutrikimus.

II forma yra aktyvi plačioje dozių amplitudėje ir skiriama dozė priklauso nuo gydymo sąlygų. Pavyzdžiui, gydant pagyvenusius žmones, dozė sudaro apie nuo 0,25 iki 50 mg, dar geriau, kai nuo 1 iki 30 mg ir geriausia, kai dienos kasdieninė dozė sudaro nuo 1 iki 20 mg. Vienkartinė dozė dienai yra pakankama, bet taip pat gali būti skiriamos ir padalintos dozės. Gydant centrinės nervų sistemos sutrikimus tinkamos dozės ribos yra nuo 1 iki 30 mg, dar geriau - nuo 2,5 iki 20 mg dienai.

II forma dažniausiai skiriama peroraliai ir tam tikslui yra pagaminama tinkama vaisto forma.

Atitinkamai, gali būti pagaminama vaisto forma, turinti II formos kaip aktyvaus ingrediento, asocijuoto su farmaciškai tinkamu nešikliu. Ruošiant išradimo kompozicijas, gali būti panaudotos įprastos metodikos. Pavyzdžiui, aktyvų ingredientą reikia įprastai sumaišyti su nešikliu arba nešiklio skiedikliu

arba įdėti į nešiklį, kuris gali būti kapsulės formos, maišelis, popierius arba kitoks konteineris. Kai nešiklis tarnauja kaip skiediklis, jis gali būti kieta, pusiau kieta arba skysta medžiaga, kuri veikia kaip nešiklis, užpildas arba aktyvaus ingrediento terpė. Aktyvus ingredientas gali būti adsorbuotas ant granuliuoto kieto konteinerio, pavyzdžiui, mišelio. Pateikiami keli pavyzdžiai tinkamų nešiklių: laktozė, dekstrozė, cukrus, sorbitolis, manitolis, krakmolos, gumiarabikas, kalcio fosfatas, alginatai, tragakantas, želatina, sirupas, metilceliuliozė, metil- ir propilhidroksibenzoatas, talkas, magnio stearatas arba alyva. Išradimo vaisto formos, jeigu to reikia, gali būti sudarytos taip, kad galėtų greitai, sulėtintai arba užlaikytai atpalaiduoti aktyvųjį ingredientą po paciento vaisto priėmimo. Pavyzdžiui, viena tokia pageidautina greito atpalaidavimo forma yra aprašyta US patentuose Nr. Nr.5079018, 5039540, 4305502, 4758598 ir 4371516 o taip pat ten nurodytuose šaltiniuose.

Priklausomai nuo vaisto įvedimo būdo, kompozicijos, skirtos gydyti centrinės nervų sistemos būsenas, gali būti suformuotos kaip tabletės, kapsulės, geliai arba suspensijos periodiniam įvedimui, suspensijos arba eliksyrų peroraliniam vartojimui, arba žvakutės. Pageidautina, kad kompozicijos būtų suformuotos į vienetines dozuotas formas, turinčias nuo 0,25 iki 100 mg, dažniau nuo 1 iki 30 mg aktyvaus ingrediento. Kai reikia sulėtinto atpalaidavimo vaisto formos, vienetinė dozuota forma gali turėti nuo 0,25 iki 200 mg aktyvaus ingrediento. Išradime pirmenybė teikiama vaisto formai kapsulei arba tabletei, turinčiai nuo 0,25 iki 75 mg arba nuo 1 iki 30 mg aktyvaus ingrediento, kartu su farmaciškai tinkamu nešikliu.

Pradinė šio išradimo medžiaga gali būti susintetinta pagal gausybę metodikų, gerai žinomų patyrusiems darbuotojams. Medžiaga, naudojama kaip pradinė šio išradimo būde, gali būti susintetinta pagal bendrą metodiką, pateiktą Chakrabarti US patente Nr. 5229382, apimančią visų nuorodų visumą.

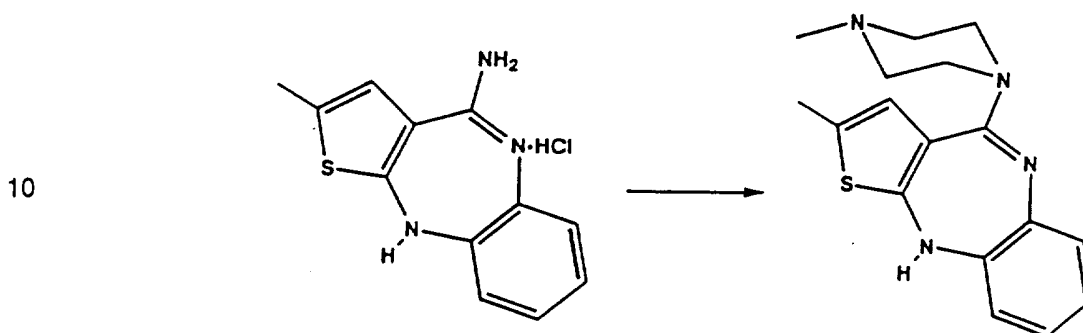
Iliustracijos tikslais pateikiami sekantys pavyzdžiai ir jie nėra limituojantys pareikšto išradimo apimtyje.

Junginius charakterizuojantys metodai apima, pavyzdžiui, rentgenostruktūrinę miltelių difrakciją, termogravitacinę analizę (TGA),

diferencinę skenuojančią kalorimetriją (SDC), vandens titrametrinę analizę ir H^1 -BMR analizę tirpiklių tinkamumui patikrinti.

1 Pavyzdys

5 Techninės rūšies Olanzapinas



1 tarpinis junginys

15

Į atitinkamą trigurklę kolbą sudedami šie reagentai:

Dimetilsulfoksidas (analitinis): 6 tūriai

1 tarpinis junginys : 75 g

N-Metilpiperazinas (reagentas): 6 ekvivalentai.

20 1 tarpinis junginys gali būti susintetintas patyrusių darbuotojų žinomais būdais. Pavyzdžiui, 1 tarpinio junginio sintezė aprašyta US patente Nr. 5229382. Vidinė azoto purškimo linija buvo prijungta amoniako pašalinimui, kuris susidaro reakcijos metu. Reakcijos turinys įšildomas iki 120 °C ir paliekamas šioje temperatūroje iki reakcijos pabaigos. Reakcija vykdoma iki
25 lieka nesureagavę $\leq 5\%$ 1 tarpinio junginio pagal aukšto efektyvumo skysčių chromatografijos (HPLC) duomenis. Kai reakcija užsibaigia, reakcijos mišiniui leidžiama lėtai ataušti iki 20 °C (apie 2 valandas). Po to reakcijos mišinys patalpinamas į apvaliadugnę trigurklę kolbą ir vandens vonią. Į šį mišinį maišant įdedama 10 tūrių reagento rūšies metanolio ir reakcijos mišinys maišomas 20
30 °C temperatūroje 30 minučių. Per 30 minučių lėtai supilamas trigubas kiekis

vandens. Susidariusi suspensija atšaldoma iki 0-5 °C ir po to maišoma 30 minučių. Produktas nufiltruojamas ir drėgnas perplaunamas atšaldytu metanoliu. Drėgna medžiaga džiovinama vakuume per naktį 45 °C temperatūroje. Produktas nustatytas kaip techninis olanzapinas.

5 Išeiga : 76,7 %; Grynumas: 98,1 %.

2 Pavyzdys

II forma

270 g techninio 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-
10 b][1,5]benzodiazepino suspenduojamas bevandeniam etilo acetate (2,7 l). Mišinys įšildomas iki 76 °C temperatūros ir laikomas joje 30 minučių. Po to mišiniui leidžiama atšalti iki 25 °C. Susidaręs produktas nufiltruojamas vakuume. Naudojant rentgenostruktūrinę miltelių analizę nustatyta, kad produktas identifikuojamas kaip II forma.

15 Išeiga: 197 g.

Gavimo būduose, pateiktuose aukščiau gauti II formą, pateikiamas farmaciškai puikus produktas, turintis ≥ 97 % grynumo, susijusių medžiagų < 5 % ir išskyrimo išeigą > 73 % .

3 Pavyzdys

Tablečių vaisto forma

Tablečių vaisto forma gaminama granuliuojant aktyvų komponentą su atitinkamu skiedikliu, tepalu, smulkikliu ir rišikliu, ir suspaudžiant:

25	Olanzapino II formą	10,0 mg
	Magnio stearatą	0,9 mg
	Mikrokristalinę celiuliozę	75,0 mg
	Povidoną	15,0 mg
	Krakmolą, tiesioginio suspaudimo	204,1 mg.

4 Pavyzdys

Tablečių vaisto forma

Porcija hidroksipropilceliuliozės ištirpinama išvalytame vandenyje ir gaunamas granuliavimo mišinys. Likusi hidroksipropilceliuliozė (viso 4,0 masės
5 % nuo galutinės tabletės masės), kuri yra ypatingai smulkios rūšies sujungiamą didelės šlyties granuliatoriuje su olanzapinu (1,18 masės %), laktoze (79,32 masės %) ir porcija krospovidono (5 masės %). Visi ingredientai prieš tai kruopščiai persiojami ir sausi sumaišomi granuliatoriuje. Šis mišinys po to granuliuojamas su hidroksipropilceliuliozės tirpalu didelės šlyties
10 granuliatoriuje. Vykdoma drėgna granuliacija pagal standartines metodikas. Drėgnas granuliatas džiovinamas pseudoverdančio sluoksnio džiovykloje ir surūšiuojamas. Medžiaga po to sudedama į rutulinį maišymo būgną.

Pagaminti milteliai, turintys mikrokristalinės celiuliozės (granuliuotos) (10 masės %), magnio stearato (0,5 masės %) ir likusio krospovidono sudedama į
15 išrūšiuotą granuliatą. Mišinys išmaišomas ir suspaudžiamas į tabletes atitinkamu įrenginiu.

Vidinis padengimas:

20 Hidroksipropilmetilceliuliozė (10 masės %) sumaišoma su išvalytu vandeniu ir gaunamas tirpalas. Tablečių šerdinė dalis apytiksliai padalinama į lygias sekcijas ir apipurškiamos hidroksipropilmetilceliuliozės tirpalu. Operacija vykdoma perforuoto padengimo lėkštėje.

25 Tablečių padengimas:

Baltos spalvos mišinys (hidroksipropilmetilceliuliozė, polietilenglikolis, polisorbatas 80 ir titano dioksidas) sumaišomas su išvalytu vandeniu ir gaunama padengimo suspensija. Vidiniai padengtos tabletės padalinamos į

apytiksliai lygias dalis ir apipurškiamos padengimo suspensija kaip aprašyta aukščiau. Operacija vykdoma perforuoto padengimo lėkštėje.

Padengtos tabletės truputį apdulkinamos karnaubo vašku ir įspaudžiamas atitinkamas atpažinimo ženklas.

Apibrėžtis

1. 2-Metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepino
5 (olanzapino) II formos polimorfinė modifikacija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji
turi rentgenostruktūrinės miltelių difrakcijos vaizdą, kaip pateikta šiais
tarpplokštuminiais atstumais:

	d (Å)
	10,2689
10	8,577
	7,4721
	7,125
	6,1459
	6,071
15	5,4849
	5,2181
	5,1251
	4,9874
	4,7665
20	4,7158
	4,4787
	4,3307
	4,2294
	4,141
25	3,9873
	3,7206
	3,5645
	3,5366
	3,3828
30	3,2516
	3,134

3,0848

3,0638

3,0111

2,8739

5 2,8102

2,7217

2,6432

2,6007

10 2. II forma pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad ji yra iš esmės gyna.

3. II forma pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad ji turi mažiau negu 5 % I formos.

4. II forma pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad ji turi mažiau negu 2 % I formos.

15 5. II forma pagal bet kurį iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad ji neturi solvato.

6. II forma pagal bet kurį iš 1-5 punktų, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad ji yra bevandenė.

20 7. Vaisto forma, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad ji kaip aktyvų ingredientą turi II formą pagal bet kurį iš 1-6 punktų, asocijuotą su vienu arba daugiau farmaciškai tinkamų nešiklių, užpildų arba skiediklių.

8. Vaisto forma pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad ji yra tabletė.

25 9. II formos pagal 1-6 punktus gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s t u o, kad jis apima techninės rūšies olanzapino ištirpinimą etilo acetate bevandenėse sąlygose ir II formos iškristalinimą iš taip susidariusio tirpalo.

10. Olanzapino II formos polimorfinė modifikacija, skirta gydyti būklės, tokias kaip psichozė, šizofrenija, panašius į šizofreniją sutrikimus, švelnų nerimą, skrandžio-žarnyno sutrikimus ir ūmią maniją.