

Technická část

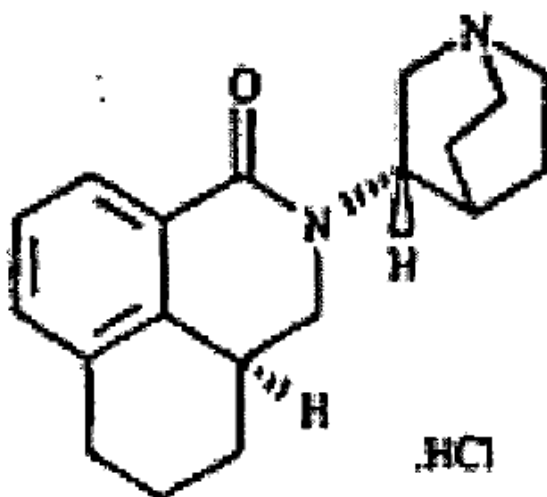
[0002] Tento vynález se zabývá typy krystalů palonosetron hydrochloridu a způsobem jejich přípravy včetně farmaceutických komposic těchto typů krystalů.

[0003] Stav techniky

[0004] Palonosetron hydrochlorid (obchodní název: Aloxi) byl vyvinut švýcarskou firmou Helsinn jako řízený antagonistu receptoru 5-HT₃ s chemickým vzorcem: (3a*S*)-2-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1*H*-benz[*de*]isochinolin-1-on hydrochlorid s molekulovou strukturou uvedenou níže. Tento výrobek byl schválen americkou Agenturou pro potraviny a léky (FDA) 25.7.2003 k použití proti akutním nebo zpožděným středním a těžkým nevolnostem a zvracení při chemoterapii.

[0005]

(strukturní vzorec)



[0006] Palonosetron je 4. schváleným antagonistou receptoru 5-HT₃. Důležitou charakteristikou palonosetronu je dlouhý eliminační poločas, který činí cca 40 hodin, přičemž ostatní antagonisté receptoru 5-HT₃ mají tento poločas pouze několik hodin. Navíc Palonosetron se může řízeně spojit s receptorem 5-HT₃ a má tak silnou afinitu, která je proti ostatním antagonistům receptoru 5-HT₃ vyšší téměř 100násobně.

[0007] První literaturou přinášející zprávy o syntéze palonosetron hydrochloridu je americký patent US5202333. Tento patent zveřejnil metody přípravy palonosetron hydrochloridu a vliv farmaceutických komposic palonosetron hydrochloridu na nevolnosti, bolesti a potíže zažívacího traktu vyvolané chemoterapií. Další americký patent US5510486 zveřejnil novou technologii syntézy palonosetronu. Další referenční literaturou pojednávající o syntéze palonosetronu pak je Synthesis, 1996,78:816-818.

[0008] Tato literatura však nezmiňuje krystaly palonosetronu a metody jejich přípravy, ani nepojednává o relevantních spektroskopických vlastnostech krystalů.

Obsah vynálezu

[0009] Cílem vynálezu je poskytnout nové typy krystalů palonosetronu, metody jejich přípravy a farmaceutické kompozice obsahující tyto krystaly.

[0010] Vynález zveřejňuje dva nové typy krystalů palonosetronu, které jsou níže nazývány typ A a typ B. Popisovaný typ A při použití podmínek záření Cu-K α ($\lambda=1,54059\text{\AA}$) při Braggově úhlu 2θ 0-50° při práškové rentgenové difraktometrii vykazuje následující specifické píky - d: 7.32 \AA ; 6.43 \AA ; 6.26 \AA ; 6.12 \AA ; 5.61 \AA ; 5.24 \AA ; 4.80 \AA ; 4.51 \AA ; 4.44 \AA ; 4.24 \AA ; 3.86 \AA ; 3.82 \AA ; 3.79 \AA ; 3.75 \AA ; 3.69 \AA ; 3.65 \AA ; 3.21 \AA ; 2.77 \AA .

[0011] Popisovaný typ B je při použití podmínek záření Cu-K α ($\lambda=1,54059\text{\AA}$) při Braggově úhlu 2θ 0-50° při práškové rentgenové difraktometrii vykazuje následující specifické píky - d: 6.81 \AA ; 6.46 \AA ; 6.25 \AA ; 5.76 \AA ; 5.49 \AA ; 5.05 \AA ; 4.81 \AA ; ; 3.83 \AA ; 3.65 \AA ; 3.58 \AA ; 3.55 \AA ; 3.23 \AA ; 2.83 \AA .

[0012] Popisované krystaly typu A i B byly podrobeny IR absorpční spektroskopii technikou KCl tablet a mají obdobné píky. U popisovaného typu A činily tyto píky cca 3025 cm^{-1} ; 2924 cm^{-1} ; 2861 cm^{-1} ; 2508 cm^{-1} ; 2456 cm^{-1} ; 1647 cm^{-1} ; 1591 cm^{-1} ; 1408 cm^{-1} ; 769 cm^{-1} .

U popisovaného typu B činily tyto píky cca 3023 cm^{-1} ; 2924 cm^{-1} ; 2861 cm^{-1} ; 2453 cm^{-1} ; 1647 cm^{-1} ; 1590 cm^{-1} ; 1408 cm^{-1} ; 768 cm^{-1} .

[0013] Při využití zařízení „Perkin Elmer Diamond Differential Scanning Calorimeter Autosample“ pro diferenční skenovací kalorimetrii činila rychlost ohřevu v rozsahu 50°C -350°C 10°C/min a výsledek ukázal, že DSC grafy krystalů typu A i typu B jsou obdobné. Absorpční píky byly u krystalů typu A v okolí 320.678°C a u u krystalů typu B v okolí 320.68°C.

[0014] Tento vynález dále uveřejňuje metody přípravy krystalů palonosetron hydrochloridu typu A a typu B. Tyto dvě metody jsou prosté a jednoduše se realizují a jsou vhodné k využití pro průmyslovou výrobu, přičemž mají vysokou výtěžnost vzniklých krystalů.

[0015] Typ A lze běžně připravit následující metodou:

[0016] (1) hydrochlorid palonosetronu rozpustíme ve směsi rozpouštědla isopropyl alkoholu a vody o 10-30ti násobku váhového objemu hydrochloridu palonosetronu.

[0017] (2) po rozpuštění zahřátím odpaříme dalším zahříváním cca 10-35% objemu roztoku, nebo do něj opět přidáme isopropyl alkohol o 5-10ti násobku váhového objemu hydrochloridu palonosetronu.

[0018] (3) zchladíme, vydělíme krystaly, zfiltrujeme, sušíme ve vakuu 4-6h při 80-90°C, shromáždíme krystalickou hmotu.

[0019] Vzhledem k tomu, že jde o řízený plán, lze rozpustit ve směsi rozpouštědla isopropyl alkoholu a vody o 10-30ti násobku váhového objemu hydrochloridu palonosetronu (1 hmotnostní objem je definován jako 1g palonosetronu s 1ml rozpouštědla), lze lépe zvolit hmotnostní objem 15-20ti násobek hydrochloridu palonosetronu. Výhodný poměr obsahu vody ve směsi rozpouštědel je 1-8%, výhodněji 2-6% a nejvýhodněji cca 4-5%. Po rozpuštění ohřátím hydrochloridu palonosetronu odpaříme cca 10-35% objemu roztoku, nebo do něj opět přidáme isopropyl alkohol o 5-10ti násobku váhového objemu hydrochloridu palonosetronu. Zchladíme na cca 0-10°C, po 2-5h vydělujeme krystaly, zfiltrujeme, sušíme ve vakuu 4-6h při 80-90°C, shromáždíme krystalickou hmotu.

[0020] Typ B lze běžně připravit následující metodou:

[0021] (1) hydrochlorid palonosetronu rozpustíme ve směsi rozpouštědla isopropyl alkoholu a vody o 30-60ti násobku váhového objemu hydrochloridu palonosetronu.

[0022] (2) po rozpuštění zahřátím zchladíme.

[0023] (3) zamícháme a vydělíme krystaly, zfiltrujeme, sušíme ve vakuu 4-6h při 80-90°C, shromáždíme krystalickou hmotu.

[0024] Vzhledem k tomu, že jde o řízený plán, lze rozpustit ve směsi rozpouštědla dimethylformamidu (DMF) a vody o 30-60ti násobku váhového objemu hydrochlorid palonosetronu (1 hmotnostní objem je definován jako 1g palonosetronu s 1ml rozpouštědla), lze lépe zvolit hmotnostní objem 40-50ti násobek hydrochlorid palonosetronu. Po rozpuštění ohřátím roztoku jej zchladíme na cca 0-10°C, po 2-5h

vydělujeme krystaly mícháním, zfiltrujeme, sušíme ve vakuu 4-6h při 80-90°C, shromáždíme krystalickou hmotu.

[0025] Dalším cílem tohoto vynálezu je poskytnout farmaceutické kompozice, které by obsahovaly účinné množství krystalů typu A, či typu B hydrochloridu palonosetronu a minimálně jeden farmakologicky přijatelný nosič, který by mohl být použit při středních, či těžkých akutních, či zpožděných nevolnostech vyvolaných chemoterapií.

[0026] Hydrochlorid palonosetronu byl schválen americkou Agenturou pro potraviny a léky (FDA) 25.7.2003 k používání jako prevence proti akutním nebo zpožděným středním a těžkým nevolnostem způsobovaným chemoterapií a to u projevů nevolností vyskytujících se na začátku, v průběhu, nebo po skončení léčby. Zároveň jde o 1. schváleného antagonistu receptoru 5-HT₃ v samostatném podání léku organizací FDA k léčbě zpožděných projevů středních nevolností chemoterapeutických pacientů.

[0027] Ale výše popsaná a schválená léková forma je injekčním roztokem se specifikací 0.25 mg/5 ml. To znamená, že nemocný musí být léčen v nemocnici a navíc injekce přináší nemocnému bolest a nepohodlí, zvláště pak je toto nevhodné pro nemocné s projevy nevolností po chemoterapii. Avšak perorální podání léčiva je lepší nejen z hlediska podání léku tak i z hlediska léčby samotné.

[0028] Tento vynález zveřejňuje jasnou strukturu krystalů typu A a typu B hydrochloridu palonosetronu, která má velmi stabilní krystalickou formu a dobrou sypanou hmotnost, navíc mezi dvěma typy krystalů nedochází k automatické transformaci. Při 40°C zrychleném testu v utěsněném prostředí s 50% vlhkostí po více než půl roku nedošlo k zásadní změně krystalu, obsahované množství nepokleslo a lze je tak dlouhodobě skladovat v podmínkách sucha, chladu a bez přístupu slunečního záření a hodí se tak pro přípravu perorálně podávaných léčiv. Z hlediska problematiky absorpce perorálně podávaných léčiv by dávka aktivní složky krystalu typu A a typu B hydrochloridu palonosetronu měla být vyšší než 0.25mg.

[0029] Farmaceutické kompozice krystalů typu A nebo typu B zveřejněné v tomto vynálezu mohou být tablety (např. tablety, potahované tablety, cukrem potažené tablety, extraktové tablety (čínská trad. med.), dispergovatelné tablety, tvrdé kapsle, měkké kapsle, rozpustné kapsle, forma pomalého nebo kontrolovaného vstřebávání, pomalu rozpustné tablety a jakékoliv jiné formy vhodné pro perorální užití. Přijatelnými nosiči z hlediska vhodné farmakologie mohou být: škrob, celulóza, mastek, cukr, uhličitán vápenatý, dextrin, oxid křemičitý, mannitol, polymethylmethakrylát, chlorid draselný, chlorid sodný, sorbitol, fosfid vápníku, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, želatina, alginát sodný, methylcelulóza, karboxyethylcelulóza, koloidní kysličník křemičitý, stearát hořečnatý, hydrogenované glyceridy rostlinného oleje, polyethylenglykol, směs glyceryl stearatu a kondenzátu palmitové kyseliny s hydrolyzovaným pšeničným proteinem, kyselina citronová nebo hlinitokřemičitan hořečnatý a to jeden z těchto uvedených, či více. V konečné farmaceutické kompozici budiž obsah hydrochloridu palonosetronu 0.00001%-5%, s výhodou 0.01%-1.5%.

[0030] Jednou z možností je v příkladu 10 uvedený typ tabletové formy, kde obsah krystalu typu A hydrochloridu palonosetronu činil 1%, karboxymethyl celulóza 70%, směs glyceryl stearatu a kondenzátu palmitové kyseliny s hydrolyzovaným pšeničným proteinem 15%, dextrin 10% a hlinitokřemičitan hořečnatý 4%.

[0031] V příkladu 11 je uveden typ kapslí, kde činí obsah krystalu typu B hydrochloridu palonosetronu 1,5%, bezvodá laktosa 10%, mikrokrystalická celulóza 75%, „croscarmellose sodium“ (síťovaná sodná sůl karboxymethylcelulózy) 8,5%, stearát hořečnatý 5%.

Popis příložených grafů

[0032] Obr.1 Spektrograf difrakce rentgenových paprsků (XRD) krystalu hydrochloridu palonosetronu typu A

[0033] Obr.2 Spektrograf difrakce rentgenových paprsků (XRD) krystalu hydrochloridu palonosetronu typu B

[0034] Obr.3 Graf absorpce infračerveného záření krystalu hydrochloridu palonosetronu typu A

[0035] Obr.4 Graf absorpce infračerveného záření krystalu hydrochloridu palonosetronu typu B