



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2528599 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/27 (2006.01)
C07C 269/08 (2006.01)
C07C 271/28 (2006.01)

Patentstyret

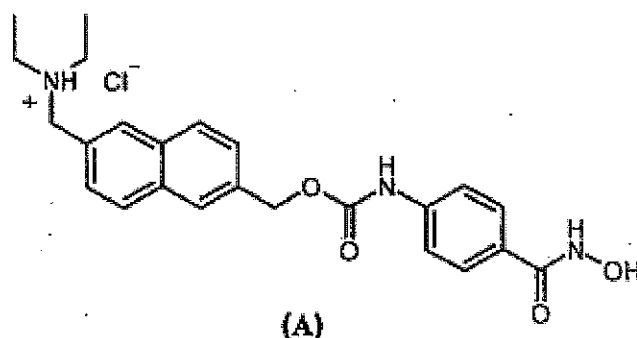
(21)	Oversettelse publisert	2014.10.13
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.05.21
(86)	Europeisk søknadsnr	10796492.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.12.03
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.12.05
(30)	Prioritet	2010.01.28, IT, MI20100121
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	CHEMI S.p.A., Via dei Laboratori, 54, 20092 Cinisello Balsamo (Milano), IT-Italia
(72)	Oppfinner	TURCHETTA, Stefano, Via Vadisi 5, I-03010 Patrica (FR), IT-Italia ZENONI, Maurizio, Via Vadisi 5, I-03010 Patrica (FR), IT-Italia
(74)	Fullmektig	Onsagers AS, Postboks 1813 Vika, 0123 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Ny polymorf av hydrokloridet av (4-hydroksykarbarnoyl-fenyl)-karbamidsyre-(6-dimetylaminometyl-2-naftalenyl)-ester
(56)	Anførte publikasjoner	US-A- 6 034 096 US-B2- 7 329 689 BYRN S ET AL: "PHARMACEUTICAL SOLIDS: A STRATEGIC APPROACH TO REGULATORY CONSIDERATIONS", PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US LNKD- DOI:10.1023/A:1016241927429, vol. 12, no. 7, 1 July 1995 (1995-07-01), pages 945-954, XP000996386, ISSN: 0724-8741

Hydrokloridet av (4-hydroksykarbamoyl-fenyl)-karbamidsyre-(6-dimetylaminometyl-2-naftalenyl)-ester, også kjent som ITF 2357 og som har International Non Proprietary Name (INN) Givinostat® er en organisk forbindelse med immundempende og anti-inflammatorisk aktivitet, som per i dag gjennomgår

5 kliniske tester for flere sykdommer relatert til deacetylase-histoninhibitorkapasitet derav.

Strukturen til et slikt molekyl er angitt nedenfor.



10 Bakgrunn for oppfinnelsen

US 6034096 rapporterer fremstillingen av (A) mens US 7329689 indikerer egenskapene og fremstillingen av en monohydratpolymorf form av forbindelsen (A), kalt polymorf form I.

US 6034096, eksempel 12, rapporterer faktisk fremstillingen av forbindelse (A) der

15 produktet blir isolert som et hvitt fast stoff som har et smeltepunkt på 162-165 °C (med dekomponering). I US 7329689, med referanse til US 6034096, blir det hevdet at produktet som er oppnådd ifølge US 6034096 er et vannfritt, amorf, hygroskopisk og vekkflytende produkt som er vanskelig å håndtere. En ny krystallinsk monohydratform av forbindelsen (A), som er spesielt fordelaktig for

20 industriell anvendelse ved at den er stabil og enklere å håndtere med hensyn på det vannfrie produktet beskrevet tidligere, er faktisk beskrevet i US 7329689.

Kort beskrivelse av oppfinnelsen

En gjenstand for foreliggende beskrivelse er en ny polymorf form av forbindelsen

25 (A) og fremgangsmåter for fremstillingen derav. Den nye, krystallinske formen som er gjenstand for foreliggende oppfinnelse skal fra nå av bli indikret som polymorf form II av forbindelsen (A) og den er kjennetegnet ved egenskapen av å ha større vannløselighet med hensyn på monohydratet beskrevet i US 7329689, dvs., polymorf form I av forbindelsen (A).

Beskrivelse av tegningene

Figur 1 beskriver PXRD-profilen av form II av ITF 2357.

Figur 2 beskriver DSC-profilen av form II av ITF 2357.

5 Figur 3 beskriver TGA-profilen av form II av ITF 2357.

Figur 4 beskriver FTIR-profilen av form II av ITF 2357.

Figur 5 beskriver profilen til stabilitetsdiffraktogrammene av ITF 2357 av form II ved 40 °C, 75 % relativ fuktighet ved ulike tidspunkter. Spesielt er det første diffraktogrammet fra bunnen utført ved tidspunkt 0, det andre diffraktogrammet fra
10 bunnen er utført etter 2 dager, det tredje diffraktogrammet fra bunnen er utført etter 7 dager og det fjerde diffraktogrammet fra bunnen er utført etter 15 dager.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

I løpet av eksperimentene som er rettet på å identifisere nye faste former av forbindelsen (A), den nye krystallinske formen II av en slik forbindelse, hvis vannløselighetsegenskaper er mer fordelaktige med hensyn på den kjente monohydratformen I, ved at den nye formen II har høyere løselighet med hensyn på form I ble overraskende oppdaget. Slike egenskaper for den nye polymorfen er spesielt interessant gitt at vannløseligheten til en forbindelse har en påvirkning på
20 biotilgjengeligheten til en slik forbindelse (se Pharmaceutical Research, vil.12, n.3, 1995, side 413 «Correlations between in vitro dissolution and in vivo bioavailability are extensive...») og beskriver slik mulighetene av å administrere forbindelsen (A) i en mer biologisk tilgjengelig form, for å øke mulighetene for å benytte den aktive ingrediensen og bidra til diversifisering av doseringer derav.

25 Faktisk ble et komparativt eksperiment mellom form I av forbindelsen (A) (monohydrat fremstilt som beskrevet i US 7329689) og form II av forbindelse (A), som er gjenstand for foreliggende oppfinnelse, utført.

10 mg av forbindelse (A) i krystallinsk form I ble omrørt i 10 ml av en 0,9 % natriumkloridløsning (isoton løsning) ved 37 °C i 24 timer. Konsentrasjonen av
30 produktet i flytende fase ble målt på slutten.

Tabell 1 angir de oppnådde løselighetsdataene.

Tabell 1

	Løselighet (mg/ml)	Relativ løselighet vs. form I
Form I	0,154	1,00
Form II	0,226	1,47

De angitte dataene viser at den nye formen II er 1,47 ganger mer løselig enn den kjente formen I.

- 5 Den krystallinske formen II av ITF 2357 er kjennetegnet ved en pulver-røntgendiffraktogramprofil (PXRD) som eksemplifisert på figur 1 og/eller ved en DSC-profil som eksemplifisert på figur 2 og/eller en TGA-profil (termogravimetri) som eksemplifisert på figur 3 og/eller ved en FTIR-profil (Fourier-transformert infrarød spektroskopi) som eksemplifisert på figur 4.
- 10 De karakteristiske toppene som skiller de tidligere nevnte PXRD-, DSC-, TGA- og FTIR-diagrammene er de som er indikert nedenfor.
- Slik er en gjenstand for foreliggende oppfinnelse hydrokloridet av (4-hydroksykarbamoyl-fenyl)-karbamidsyre-(6-dimetylaminometyl-2-naftalenyl)-ester i krystallinsk form II, kjennetegnet ved pulver-røntgendiffraktogramprofilen (PXRD) indikert på figur 1, hvis karakteristiske topper blir observert på de følgende posisjonene 2 teta: 5,10, 10,07, 14,90, 15,15, 15,67, 17,24, 17,84, 18,51, 19,23, 15 20,25, 20,37, 22,01, 22,63, 23,12, 24,76, 25,40, 27,78, 28,97, 31,02 grader, med en feilmargin på verdien indikert for hver topp på +/-0,20 grader (2 teta).
- Tabell 2 indikerer dataene som gjelder topper observert i PXRD-diffraktogrammet.
- 20 Den krystallinske formen 2 er kjennetegnet ved DSC-profilen indikert på figur 2. Et slikt diagram viser en endoterm topp – som skyldes smelting av produktet – med toppfremkomst ved 199,6 °C, topp ved 206,8 °C og smelte-entalpi på 33,7 Joule/g. En foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er derfor representert ved krystallinsk form II av ITF 2357 som har en DSC-profil som viser en endoterm topp
- 25 med toppstart mellom 199 og 201 °C, topp mellom 206 og 207 °C og smelte-entalpi mellom 15 og 40 Joule/g.
- Dem krystallinske formen II av hydrokloridet av (4-hydroksykarbamoyl-fenyl)-karbamidsyre-(6-dimetylaminometyl-2-naftalenyl)-ester er kjennetegnet ved TGA-profilen indikert på figur 3. Et slikt diagram viser ikke signifikant endring i
- 30 massetap inntil forbi 200 °C, der et progressivt massetap som sannsynligvis skyldes degraderingen i prøven starter.
- Den krystallinske formen II av hydrokloridet av (4-hydroksykarbamoyl-fenyl)-karbamidsyre-(6-dimetylaminometyl-2-naftalenyl)-ester er kjennetegnet ved FTIR-spektrumet indikert på figur 4 (dispersjon i Nujol) hvis karakteristiske topper blir

observert ved de følgende frekvensene: 3265, 3117, 2578, 1731, 1640, 1556, 1504, 1471, 1406, 1314, 1272, 1259, 1212, 1167, 1151, 1128, 1055, 1021, 1010, 999, 894, 859, 816, 762, 740, 714 cm^{-1} , med en feilmargin på den indikerte verdien for hver topp på ± 2 (cm^{-1}).

5

10

15

20

25

30

Tabell 2

Pos. [2 θ h]	Height [cts]	FWHM [2 θ h]	d-spacing [Å]	Rel.Int. [%]
3.5057	18.22	0.6691	15.20335	0.53
5.0547	3419.85	0.1333	17.34591	100.00
10.0732	2150.55	0.1673	5.78135	65.07
11.1841	126.13	0.1004	7.94151	3.96
11.0262	463.84	0.1506	7.35939	14.15
12.6524	39.73	0.1007	6.99598	1.16
14.9039	287.59	0.0636	5.94427	6.07
15.1546	442.60	0.1338	5.84646	12.97
15.6734	213.97	0.1171	5.65409	6.26
17.2397	150.43	0.1004	5.14375	4.40
17.8360	629.52	0.1171	4.97257	18.41
18.5102	523.98	0.1568	4.79347	15.32
19.2346	374.91	0.1171	4.61456	10.96
19.5039	87.19	0.1388	4.48194	3.40
20.2478	2352.43	0.0836	4.38537	58.79
20.5694	1504.49	0.0836	4.35996	52.77
20.5622	1175.35	0.1506	4.25807	34.37
21.7398	123.23	0.1004	4.08813	3.90
22.0071	553.96	0.1673	4.03907	17.03
22.6302	211.76	0.0336	3.93925	6.21
22.8603	160.67	0.1171	3.88686	4.70
23.1145	223.35	0.1335	3.84636	6.53
23.6751	233.54	0.1171	3.75815	6.83
24.5784	268.10	0.1388	3.61204	7.84
24.7640	350.77	0.0836	3.59531	10.26
25.4012	999.41	0.0836	3.50655	29.03
25.1834	53.67	0.1673	3.49610	1.45
26.2452	109.44	0.2676	3.34360	3.20
27.2107	36.57	0.1171	3.27734	1.07
27.7833	564.84	0.1673	3.21105	36.52
28.4008	18.72	0.1338	3.14265	0.84
28.5678	251.19	0.0836	3.08241	7.34
29.9611	74.49	0.1007	2.93245	2.18
30.6880	168.54	0.0502	2.91344	4.93
31.0226	314.48	0.1506	2.82179	5.20
31.8474	41.24	0.1353	2.80998	1.24
32.6256	290.56	0.1171	2.74471	9.50
33.3718	97.84	0.1171	2.68502	2.66
33.8978	84.46	0.1007	2.64916	1.76
34.3422	71.53	0.1004	2.57501	2.12
35.7113	59.21	0.1171	2.51430	1.64
35.9699	111.50	0.1004	2.49582	3.29
39.6558	23.53	0.1673	2.32755	0.69
39.9117	40.38	0.1007	2.29188	1.16

Den krystallinske formen II av ITF 2357 som er gjenstand for foreliggende oppfinnelse kan bli oppnådd via ulike krystalliseringsteknikker. Den kan f.eks. bli oppnådd ved krystallisering av det amorge produktet oppnådd i eksempel 12 i US 6034096, fra løsningsmidler slik som alkoholer, estere, ketoner, etere, amider, 5 aromatiske hydrokarboner, alifatiske hydrokarboner, nitriler og/eller blandinger derav. Spesielt er C1-C6-alkoholløsningsmidler, C1-C6-alkylestere av C1-C6-karboksytsyrer foretrukket. Enda mer spesifikt blir form II oppnådd via krystallisering av ITF 2357 fra metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, 2-metoksyetanol, isobutanol og blandinger av metanol med estere slik som 10 metylformat, etylacetat, isopropylacetat, n-propylacetat, dietylkarbonat og etylbenzoat, fra blandinger av metanol med etere slik som 1,4-dioksan, THF, 1,2-dimetoksyetan, diisopropyleter og t-butylmetyleter, fra blandinger av aceton med amider slik som dimetylformamid og dimetylacetamid, fra en blanding av metanol og benzonitril, fra en blanding av benzylalkohol med metylsykloheksan, fra en 15 blanding av metanol og toluen.

Stabilitetstester ble utført på form II av ITF 2357 og avslørte at en slik krystallinsk form er stabil. I detalj ble en prøve av form II av ITF 2357 deponert i et tynt sjikt med en tykkelse på omtrent 0,5 cm på en Petri-skål og plassert i et miljø med konstant fuktighet på 75 %, ved en konstant temperatur på 40 °C i to uker. Prøver 20 ble tatt etter 2, 7 og 15 dager og analysert ved hjelp av pulver-røntgendiffraksjon (PXRD). Resultatene av slike eksperimenter ble oppsummert på figur 5, der diffraktogrammene oppnådd fra prøvene av de ulike innsamlingene var indikert overlappet. Figur 5 viser klart at ingen modifisering av den krystallinske formen ble observert i noen av de undersøkte prøvene og slik at den krystallinske formen II av 25 ITF 2357 viser høy stabilitet til og med under stressede lagringsbetingelser.

De farmasøytiske formuleringene som omfatter hydrokloridet av (4-hydroksykarbamoyl-fenyl)-karbamidsyre-(6-dimetylaminometyl-2-naftalenyl)-ester i krystallinsk form II og en farmasøytisk akseptabel eksipiens og/eller adjuvans 30 utgjør også en gjenstand ifølge foreliggende oppfinnelse der slike formuleringer fortrinnsvis er faste og enda mer foretrukket i form av tabletter.

De følgende eksemplene oppklarer i detalj betingelsene som er benyttet for å oppnå form II av ITF 2357, men de skal ikke anses å være begrensende med hensyn på omfanget av beskyttelse for foreliggende oppfinnelse.

35 Eksperimentell del

Karakterisering av ITF 2357 krystallinsk form II ble utført ved hjelp av de følgende spektroskopiske teknikkene, i overensstemmelse med de følgende eksperimentelle betingelsene:

PXRD (Pulver-røntgendiffraksjon)

Eksperimentelle betingelser

	Type instrument	X'Pert PRO PANalytical
	Type måling	én scanning
5	Målingsbølgelengde	Cu K α 1
	Materiale som utgjør anoden	Cu
	Røntgenrørspenning	40
	Røntgenrørstrøm (mA)	40
	Type bevegelse av prøven	Rotasjon
10	Tid for rotasjon av prøven(e)	1,0
	Tykkelse på filter (mm)	0,020
	Materiale i filter	Ni
	Navn på detektor	X'Celerator
	Type detektor	RTMS-detektor
15	Scanne-akse	Gonio
	Scanneområde (°)	3,0000-39,9987
	Amplitude for området av måling (°)	0,0167
	N° av punkter	2214
	Scanningsmodus	Kontinuerlig
20	Tid for tellinger	12,700
	Applikasjonsprogramvare	X'Pert Data Collector vs. 2.2d
	Instrumentkontrollprogramvare	XPRT-PRO vs. 1.9B
	Temperatur	Omkringliggende temperatur
25	<u>FTIR</u>	
	Eksperimentelle betingelser	
	Type instrument	Nicolet FT-1R 6700
	ThermoFischer	
	Spektralområde (Standard)	7800-350 cm ⁻¹
30	Spektralområde (Option, CsI Optics)	6400-200 cm ⁻¹
	Spektralområde (Option, Extended-Range Optics)	11000-375 cm ⁻¹

	Spektralområde (Option, Multi-Range Optics)	27000-15 cm ⁻¹
	Optisk oppløsning	0,09 cm ⁻¹
	Topp til topp bakgrunnsstøy (1 min scanning)	<8,68 x 10 ⁻⁶ AU*
	RMS bakgrunnsstøy (1 minutt scanning)	<1,95 x 10 ⁻⁶ AU*
5	Ordinat-linearitet	0,07 %T
	Bølgelengdenøyaktighet	0,01 cm ⁻¹
	Minimal lineær scanningshastighet	0,158 cm/sek
	Maksimal lineær scanningshastighet	6,33 cm/sek
	Scanningshastighetstall	15
10	Quick Scan (spektra/sekund @ 16cm ⁻¹ , 32cm ⁻¹)	65,95
	Antall prøvescanninger	32
	Antall bakgrunnscanninger	32
	Oppløsning	4,000 cm ⁻¹
	Prøveforsterkning	8,0
15	Optisk hastighet	0,6329
	Åpning	100,00
	Detektor	DTGS KBr
	Stråleskjerm	KBr
	Kilde	IR
20	<u>DSC/TGA</u>	
	Eksperimentelle betingelser	
	TYpe instrument	STA 409 PC Luxx® Netzsch
	Oppvarmings- og avkjølingshastighet	0,01 K/min....50 K/min
25	TG oppløsning	opp til 0,00002 %
	DSC-oppløsning	<1 µW (K-sensor)
	DSC-sensitivitet	8 µV/mW (K-sensor)
	Atmosfære	Inert (nitrogen)
	Kontroll av gasstrøm	2 flush-gass og 1 beskyttelsesgass
30	Flush-gass	nitrogen
	Flush-gasshastighet	60 ml/min

	Beskyttelsesgass	nitrogen
	Beskyttelsesgasshastighet	20 ml/min
	Digel	DSC/TG pan Al
	Oppvarmingshastighet	10 °C/min
5	DSC-oppvarming	30 °C til 280 °C
	TGA-oppvarming	40 °C til 500 °C

Eksempler

- 10 Fremstillingen av ITF 2357 benyttet som startmateriale i de følgende eksemplene kan bli utført ved hjelp av fremgangsmåtene beskrevet i US 6034096 eller i US 7329689.

Eksempel 1

Fremstilling av ITF 2357 i krystallinsk form II ved krystallisering fra metanol.

- 15 4,0 g ITF 2357 blir introdusert i en flaske på 250 ml, etterfulgt av 80 ml metanol. Blandingen blir rørt og oppvarmet til reflux inntil fullstendig oppløsning av fast stoff. Refluks blir opprettholdt i 15', deretter blir blandingen avkjølt til 25 °C, og
20 hensatt under omrøring ved slike betingelser i én time. Deretter blir det oppnådde faste stoffet filtrert på buener, vasking med 10 ml metanol. Dette tillater oppnåelse av 3,1 g fuktig fast stoff som blir tørket i en roterende avdamper ved 45 °C i én natt under vakuum (45 mmHg). 2,1 g ITF 2357 blir oppnådd i krystallinsk form II, som bekreftet ved PXRD-analyse.

Eksempel 2

- 25 Fremstilling av ITF2357 i krystallinsk form II ved resuspensjon i etanol

- 4,0 g med ITF2357 og 180 ml absolutt etanol blir tilsatt i en 250 ml flaske. Blandingen blir brakt til reflux under røring, den uløselige resten som fremdeles er til stede blir filtrert ved denne temperaturen, vasket med etanol og tørket ved 45 °C under vakuum (45 mmHg) i 10 timer, for å oppnå 2,8 g ITF2357 i krystallinsk form
30 II.

Eksempel 3

Fremstilling av ITF2357 i krystallinsk form II ved resuspensjon i isopropanol

- 4,0 g med ITF2357 og 40 ml isopropanol blir tilsatt i en 250 ml flaske. Blandingen blir hldt under røring ved 25 °C i 8 timer, deretter blir det resulterende faste stoffet
- 5 filtrert og det blir vasket ved å benytte 10 ml isopropanol. Det oppnådde produktet blir tørket i 16 timer ved 40 °C under vakuum (50 mmHg), for å oppnå 3,7 g med ITF2357 i krystallinsk form II.

Eksempel 4

- 10 Fremstilling av ITF2357 i krystallinsk form II ved krystallisering fra metanol-aceton

- 5,0 g med ITF2357 og 70 ml metanol blir tilsatt i en 250 ml flaske og brakt til reflukstempertur (65 °C), og fullstendig løsning blir observert ved slik tempertur. 44 ml aceton blir slik tilsatt til løsningen på omtrent 20 minutter. Presipitering av
- 15 noen krystaller blir observert. Det blir slik avkjølt til 5 °C og hensatt ved røring under slike betingelser i 30 minutter. Deretter blir det faste stoffet filtrert på buchner, vasket med 10 ml aceton. 5,4 g av et fuktig fast stoff, som blir tørket under vakuum (50 mmHg) ved 45 °C i 12 timer, blir oppnådd. 4,2 g ITF2357 i krystallinsk form II blir slik oppnådd.

20

Eksempel 5

Fremstilling av ITF2357 i krystallinsk form II ved krystallisering fra metanol-metyl-t-butyleter

- 5,0 g med ITF2357 og 70 ml metanol blir tilsatt i en 250 ml flaske og brakt til
- 25 reflukstemperaturen (65 °C), fullstendig oppløsning blir observert ved slik tempertur. 14 ml metyl-t-butyleter blir slik tilsatt til løsningen på omtrent 10 minutter.

- Temperaturen blir brakt til 25 °C med dannelse av et rikelig forekommende presipitat og blir hensatt under røring ved slike betingelser i 30 minutter. Deretter
- 30 blir det faste stoffet filtrert på buchner, vasket med 10 ml metyl-t-butyleter. 4,9 g av et fuktig fast stoff, som blir tørket under vakuum (50 mmHg) ved 45 °C i 12 timer, blir oppnådd. 4,5 g med ITF 2357 i krystallinsk form II blir slik oppnådd.

35

PATENTKRAV

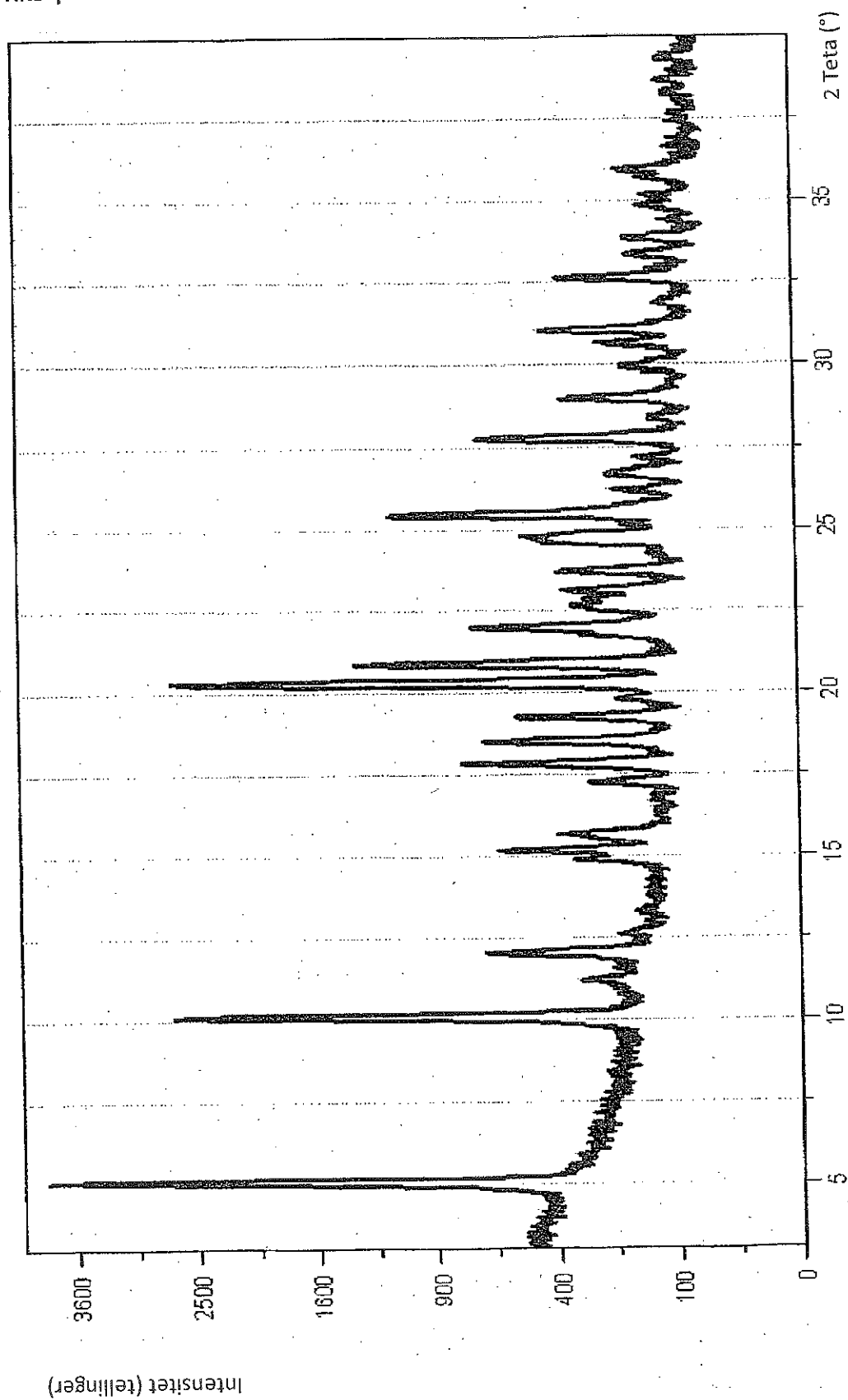
1. Hydroklorid av (4-hydroksykarbamoyl-fenyl)-karbamidsyre-(6-dimetylaminometyl-2-naftalenyl)-ester i krystallinsk form II,
 5 karakterisert ved at den har et pulver-røntgendiffraksjonsspektrum som har de følgende toppene $\pm 0,20^\circ$ (2 teta): 5,10, 10,07, 14,90, 15,15, 15,67, 17,24, 17,84, 18,51, 19,23, 20,25, 20,37, 22,01, 22,63, 23,12, 24,76, 25,40, 27,78, 28,97, 31,02.
2. Hydroklorid av (4-hydroksykarbamoyl-fenyl)-karbamidsyre-(6-dimetylaminometyl-2-naftalenyl)-ester i krystallinsk form II, ifølge krav 1, som har
 10 en DSC-profil som viser en endoterm topp med toppstart ved $199-201^\circ\text{C}$, topp ved $206-207^\circ\text{C}$, og smelte-entalpi på $15-40$ Joule/g.
3. Hydroklorid av (4-hydroksykarbamoyl-fenyl)-karbamidsyre-(6-dimetylaminometyl-2-naftalenyl)-ester i krystallinsk form II, ifølge krav 1, som har
 15 en DSC-profil som viser en endoterm topp med toppstart ved $199,6^\circ\text{C}$, topp ved $206,8^\circ\text{C}$ og smelte-entalpi på $33,7$ Joule/g.
4. Hydroklorid av (4-hydroksykarbamoyl-fenyl)-karbamidsyre-(6-dimetylaminometyl-2-naftalenyl)-ester i krystallinsk form II, ifølge krav 1,
 20 karakterisert ved en TGA-profil der ingen signifikant endring i massetap er observert inntil omtrent 200°C .
5. Hydroklorid av (4-hydroksykarbamoyl-fenyl)-karbamidsyre-(6-dimetylaminometyl-2-naftalenyl)-ester i krystallinsk form II ifølge krav 1, som har
 25 et FTIR-spektrum som viser de følgende toppene ($\pm 2\text{ cm}^{-1}$): 3265, 3117, 2578, 1731, 1640, 1556, 1504, 1471, 1406, 1314, 1272, 1259, 1212, 1167, 1151, 1128, 1055, 1021, 1010, 999, 894, 859, 816, 762, 740, 714 cm^{-1} .
6. Fremgangsmåte for å oppnå hydroklorid av (4-hydroksykarbamoyl-fenyl)-karbamidsyre-(6-dimetylaminometyl-2-naftalenyl)-ester i krystallinsk form II ifølge
 30 ethvert av kravene 1 til 5, omfattende å utsette hydrokloridet av (4-hydroksykarbamoyl-fenyl)-karbamidsyre-(6-dimetylaminometyl-2-naftalenyl)-ester for krystallisering fra løsningsmidler slik som alkoholer, estere, ketoner, etere, amider, aromatiske hydrokarboner, alifatiske hydrokarboner, nitriler og/eller
 35 blandinger derav.
7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, der løsningsmidlene er $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoholer og/eller $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkylestere av $\text{C}_1\text{-C}_6$ -karboksylsyrer.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, der løsningsmiddelet er metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, 2-metoksyetanol, isobutanol.
- 5 9. Fremgangsmåte ifølge krav 6, der løsningsmiddelet er en blanding av metanol med estere, fortrinnsvis metylformat, etylacetat, isopropylacetat, n-propylacetat, dietylkarbonat, etylbenzoat, en blanding av metanol med etere, fortrinnsvis 1,4-dioksan, THF, 1,2-dimetoksyetan, diisopropyleter, t-butyl-metyleter, en blanding av aceton med amider, fortrinnsvis dimetylformamid eller
- 10 dimetylacetamid, en blanding av metanol og benzonitril, en blanding av benzylalkohol og metylsykloheksan, en blanding av metanol og toluen.
- 15 10. Faste farmasøytiske formuleringer omfattende hydrokloridet av (4-hydroksykarbamoyl-fenyl)-karbamidsyre-(6-dimetylaminometyl-2-naftalenyl)-ester i krystallinsk form II ifølge ethvert av kravene 1 til 5 og minst én farmasøytisk akseptabel eksipiens og/eller adjuvans.
11. Farmasøytiske formuleringer ifølge krav 10, i form av tabletter.

1/5

Figur 1

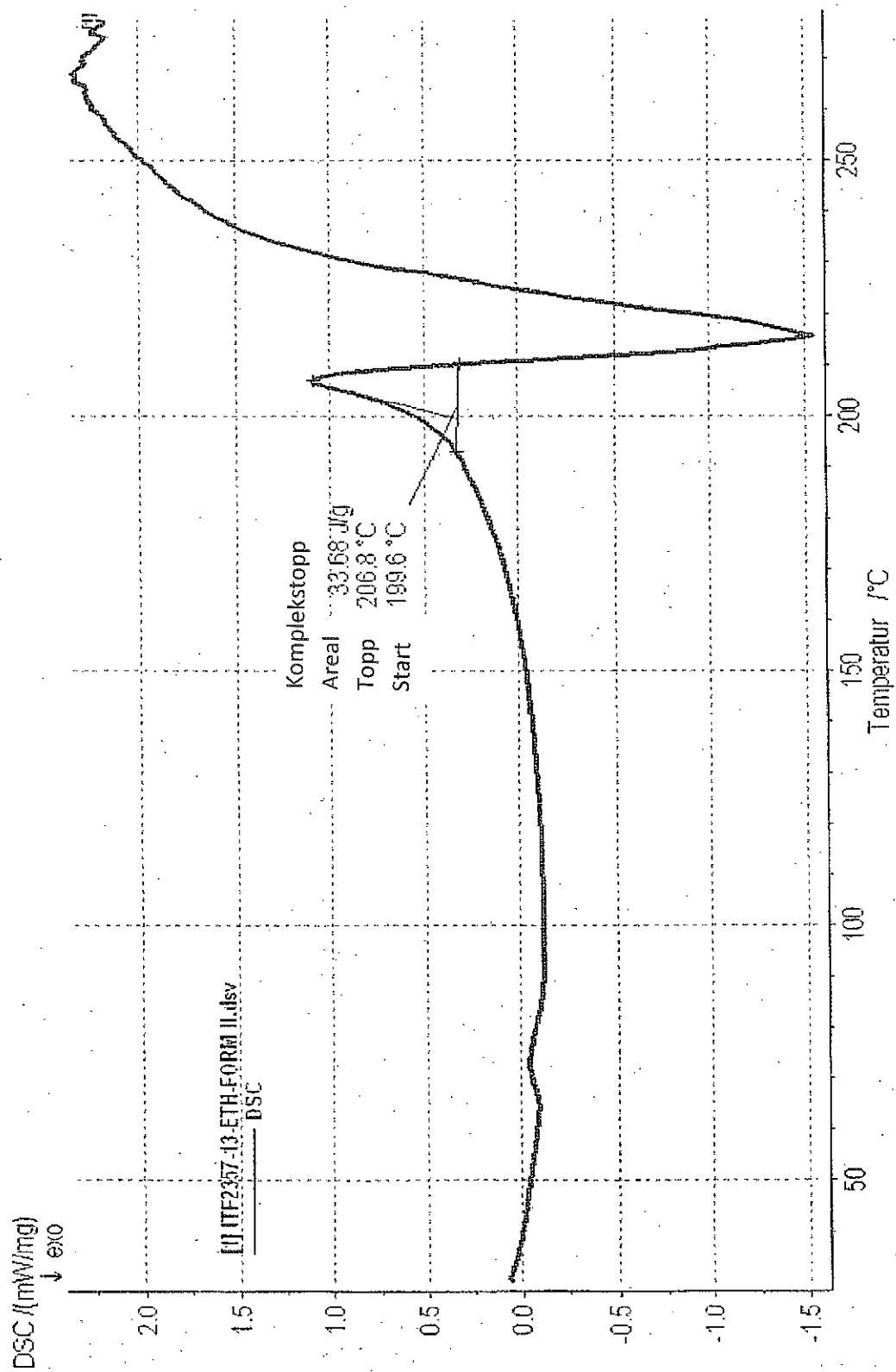
PXRD-profil til form II av ITF 2357



2/5

Figur 2

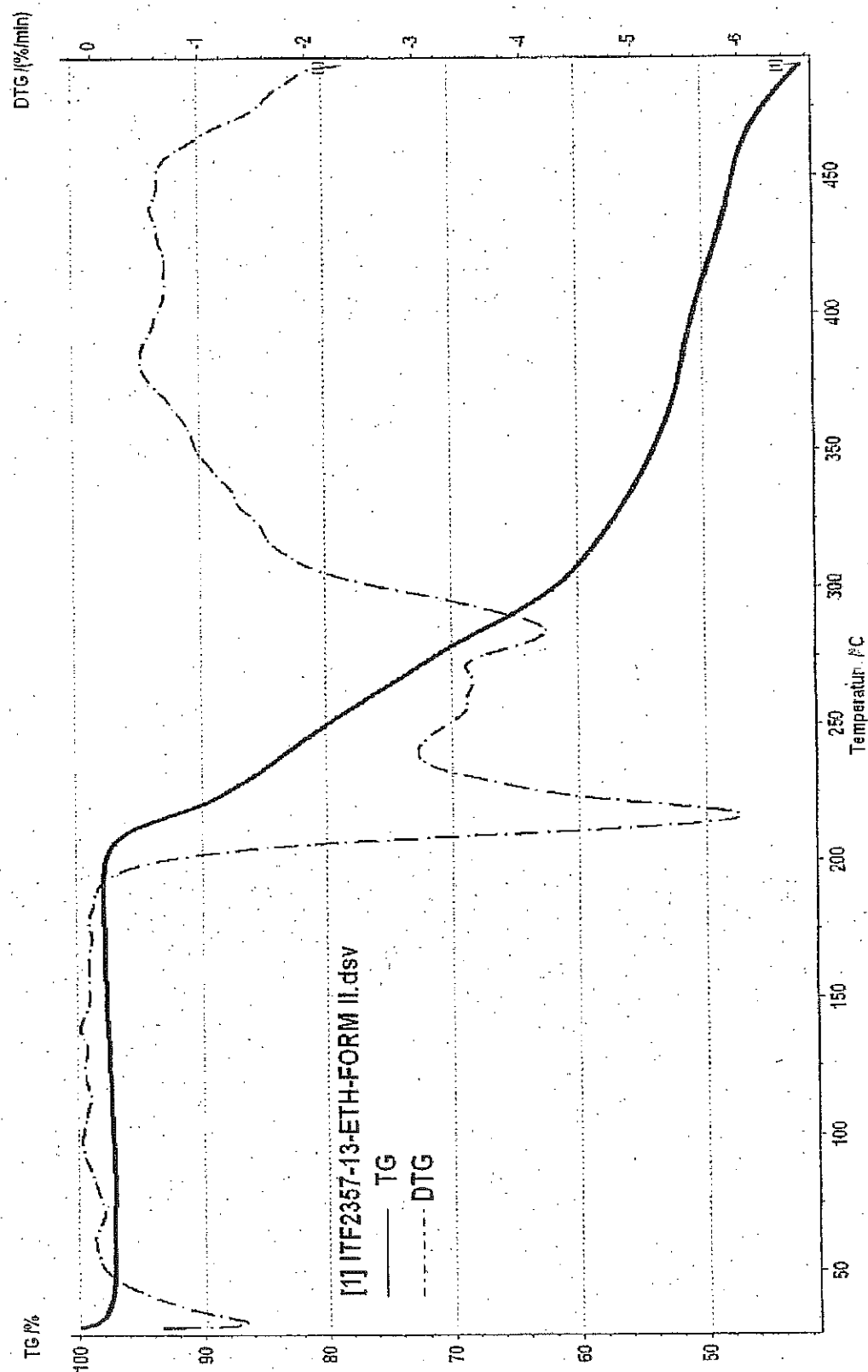
DSC-profil til form II av ITF 2357



3/5

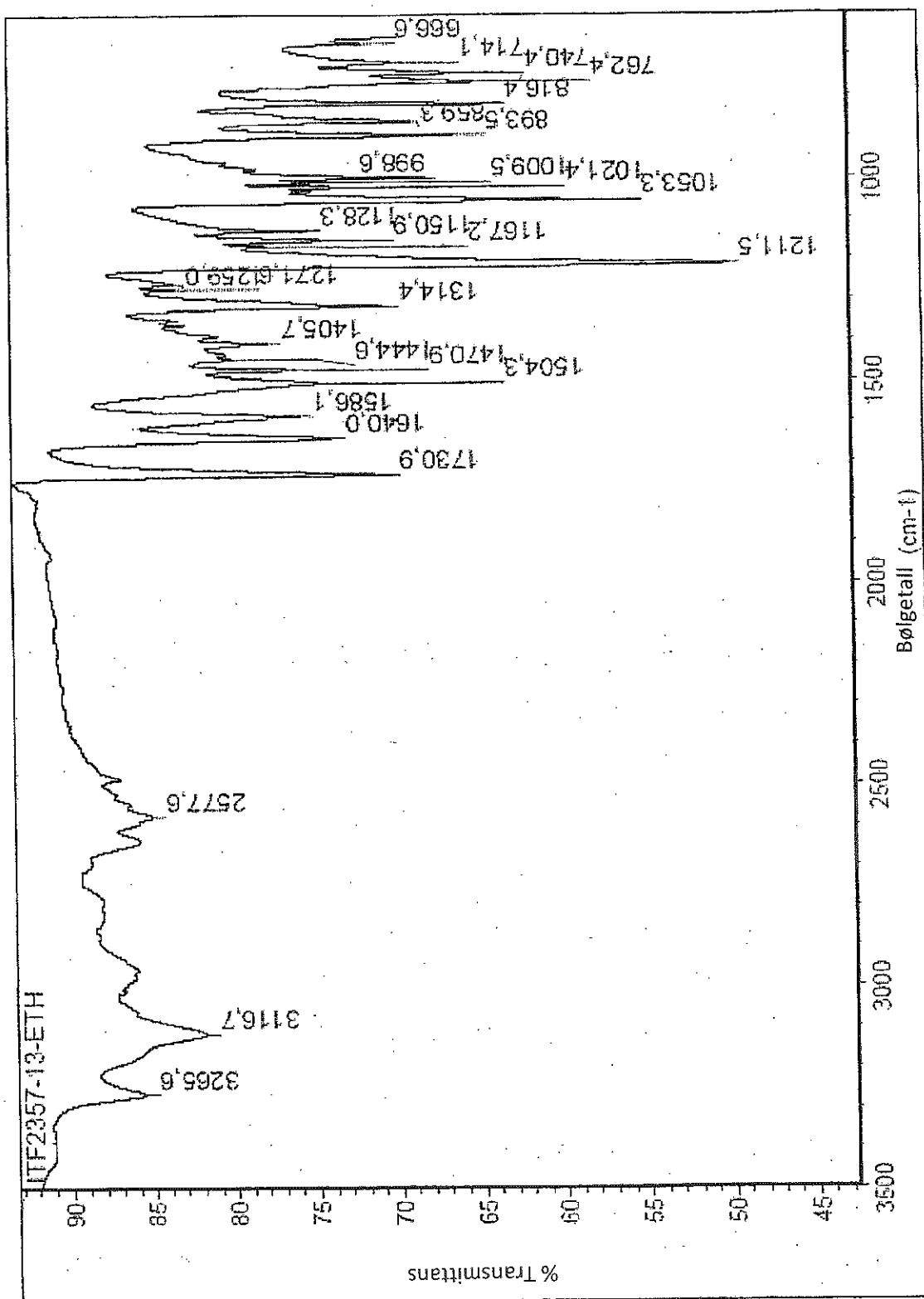
Figur 3

TGA-profil til for II av ITF 2357



Figur 4

FTIR-profil til form II av ITF 2357



Figur 5

Profil av stabilitetsdiffraktogrammene til form II av ITF 2357 ved 40°C, 75% relativ fuktighet

- T = 0 (første profil fra bunnen)
- T = 2 dager (andre profil fra bunnen)
- T = 7 dager (trede profil fra bunnen)
- T = 15 dager (fjerde profil fra bunnen)

