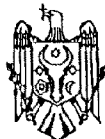




MD 4615 C1 2019.08.31

## REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4615** (13) **C1**  
(51) Int.Cl: *C07D 401/06* (2006.01)  
*A61K 31/454* (2006.01)  
*A61P 3/04* (2006.01)

### (12) BREVET DE INVENȚIE

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(21) Nr. depozit: a 2014 0122<br/>(22) Data depozit: 2013.04.18</p> <p>(31) Nr.: 61/636108<br/>(32) Data: 2012.04.20<br/>(33) Țara: US<br/>(41) Data publicării cererii:<br/>2015.05.31, BOPI nr. 5/2015</p>                                                                                                                            | <p>(45) Data publicării hotărârii de<br/>acordare a brevetului:<br/>2019.01.31, BOPI nr. 1/2019</p> <p>(85) 2014.11.13<br/>(86) PCT/US2013/037159, 2013.04.18<br/>(87) WO 2013/158874 A1, 2013.10.24</p> |
| <p>(71) Solicitant: HELSINN HEALTHCARE SA, CH<br/>(72) Inventatori: KUWABE Shin-itsu, JP; YANAGIMA-CHI Takehiko, JP; YOSHIYAMA Hideyuki, JP; PINES Seemon (decedat), US; DE GROOT Eleanor, US; GARCIA RUBIO Silvina, US; MANINI Peter, CH<br/>(73) Titular: HELSINN HEALTHCARE SA, CH<br/>(74) Mandatar autorizat: SIMANENKOVA Tatiana</p> |                                                                                                                                                                                                          |

(54) **Formă solidă izolată de monoclorhidrat de anamorelin, compoziție farmaceutică și procedeu de fabricare a formei de dozare farmaceutice care o conține**

(57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la o formă solidă izolată de monoclorhidrat de anamorelin cu un raport molar clorură:anamorelin cuprins între 0,9...0,99, la o compoziție farmaceutică care

2  
conține monoclorhidratul de anamorelin și la un procedeu de fabricare a unei forme de dozare farmaceutice.

Revendicări: 5  
Figuri: 2

MD 4615 C1 2019.08.31

**(54) Isolated solid form of anamorelin monohydrochloride, pharmaceutical composition and method of making a pharmaceutical dosage form comprising it**

**(57) Abstract:**

1  
The invention relates to chemistry and medicine, in particular to an isolated solid form of anamorelin monohydrochloride having a chloride:anamorelin molar ratio of from 0.9 to 0.99, to a pharmaceutical composition

2  
comprising anamorelin monohydrochloride and to a method of making a pharmaceutical dosage form.  
Claims: 5  
Fig.: 2

**(54) Изолированная твердая форма моногидрохлорида анаморелина, фармацевтическая композиция и способ изготовления фармацевтической дозированной формы которая ее содержит**

**(57) Реферат:**

1  
Изобретение относится к химии и медицине, а именно к изолированной твердой форме моногидрохлорида анаморелина с молярным соотношением хлорида:анаморелина между 0,9...0,99, к фармацевтической композиции содержащей

2  
моногидрохлорид анаморелина и к способу изготовления фармацевтической дозированной формы.  
П. формулы: 5  
Фиг.: 2

**Descriere:****(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

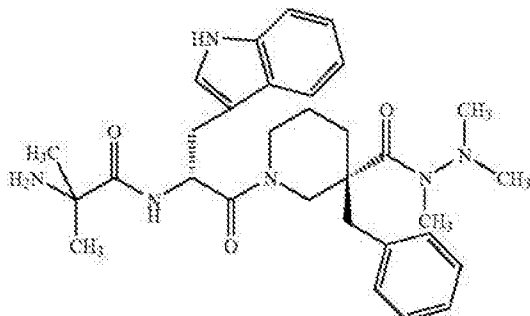
Prezenta invenție se referă la clorhidrat de anamorelin, la forme îmbunătățite ale clorhidratului de anamorelin având impurități reduse și un conținut de clorură controlat, și la procedee îmbunătățite pentru fabricarea și utilizarea clorhidratului de anamorelin.

Hormonul de creștere este un participant important în controlul mai multor procese fiziologice complexe, inclusiv creșterea și metabolismul. Se cunoaște că hormonul de creștere are numeroase efecte asupra proceselor metabolice cum ar fi stimularea sintezei proteinelor și mobilizarea acizilor grași liberi, precum și cauzarea unui transfer în metabolismul energetic de la metabolismul carbohidraților în cel al acizilor grași. Deficiențele în hormonul de creștere poate duce la nanism și alte tulburări medicale severe.

Eliberarea hormonului de creștere din glanda pituitară este controlată direct și indirect de numeroși hormoni și neurotransmițători. Eliberarea hormonului de creștere poate fi stimulată prin hormonul de eliberare a hormonului de creștere (GHRH) și inhibată de somatostatina.

Anterior s-a propus utilizarea anumitor compuși pentru a spori nivelurile hormonului de creștere la mamifere. Anamorelin reprezintă un astfel de compus. Anamorelin este un compus sintetic activ pe cale orală sintetizat inițial în anii 1990 ca un secretagog al hormonului de creștere pentru tratamentul cașexiei legate de cancer. Baza liberă a anamorelinului este definită chimic ca:

- (3R)-1-(2-metilalanil-D-triptofil)-3-(fenilmetil)-3-acid piperidinăcarboxilic 1,2,2-trimetilhidrazidă,
  - 3-{(2R)-3-{(3R)-3-benzil-3-[(trimetilhidrazino)carbonil]piperidin-1-il}-2-[(2-metilalanil)amino]-3-oxopropil}-1H-indol, sau
  - 2-Amino-N-[(1R)-2-[(3R)-3-benzil-3-(N,N',N'-trimetilhidrazinocarbonil)piperidin-1-il]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-oxoetil]-2-metilpropionamidă
- și are următoarea structură chimică:



Brevetul SUA nr. 6576648 acordat lui Ankerson descrie un procedeu de obținere a anamorelinului ca sare de fumarat, cu sarea de clorhidrat produsă ca un intermediar în Etapa (j) din Exemplul 1. Brevetul SUA nr. 7825138 [1] acordat lui Lorimer descrie un procedeu de obținere a formelor cristalizate ale bazei libere a anamorelinului.

Există necesitatea de a elabora monoclorhidrat de anamorelin ca un ingredient farmaceutic activ cu impurități reduse și stabilitate îmbunătățită față de formele de clorhidrat de anamorelin din stadiul tehnicii, cum ar fi cele descrise în brevetul SUA nr. 6576648 [2], având o solubilitate, biodisponibilitate și prelucrabilitate bună. De asemenea, există necesitatea de a elabora metode de producere a formelor acceptabile farmaceutic de monoclorhidrat de anamorelin care au un randament îmbunătățit față de procesele din stadiul tehnicii, solvenți reziduali reduși, și distribuire controlată a conținutului de clorură.

S-a descoperit în mod neașteptat că procesul de fabricare a sării de clorhidrat de anamorelin descris în Etapa (j) din brevetul USA nr. 6576648 poate duce la niveluri excesive de clorură în produsul final, și că această clorură în exces duce la instabilitatea pe termen lung a produsului final datorită, cel puțin parțial, unei creșteri a cantității de sare de diclorhidrat de anamorelin mai puțin stabilă. Dimpotrivă, deoarece baza liberă a anamorelinului este mai puțin solubilă în apă decât sarea de clorhidrat, conținutul de clorură deficient în produsul final poate duce la solubilitatea redusă a moleculei. Conform procesului descris în brevetul USA nr. 6576648, de asemenea, se obține un produs final care conține mai mult de 5000 ppm (0,5%) de solvenți reziduali, fapt ce face ca produsul să fie mai puțin dezirabil din punct de vedere farmaceutic, precum este descris în Orientările Tripartite Armonizate ale Conferinței Internaționale de Armonizare. Vezi Impuritățile: Orientările privind solvenții reziduali Q3C(R3).

Pentru a depăși aceste probleme, s-au elaborat metode care, pentru prima dată, permit controlul eficient și exact al reacției dintre baza liberă a anamorelinului și acidul clorhidric *in situ*, sporind astfel randamentul monoclorhidratului de anamorelin din reacție și reducând incidența diclorhidratului de anamorelin nedorit. Conform metodei, baza liberă a anamorelinului se dizolvă într-un solvent organic și se combină cu apă și acid clorhidric, cu raportul molar dintre anamorelin și clorură strict controlat pentru a preveni un exces de clorură în produsul final. Apa și acidul clorhidric pot fi adăugate fie consecutiv, fie simultan, atât timp cât se formează două faze separate. Fără dorința de a se lega de o oarecare teorie, se consideră că deoarece bază liberă a anamorelinului în fază organică este protonată de acidul clorhidric, aceasta migrează în faza apoasă. Raportul controlat dintre baza liberă a anamorelinului și acidul clorhidric și distribuția omogenă în faza apoasă permite formarea controlată a sării de monoclorhidrat față de diclorhidrat, și distribuția controlată a concentrațiilor de clorură rezultate în loturile individuale și între multiple loturi de monoclorhidrat de anamorelin.

Astfel, într-o primă variantă de executare invenția furnizează procedee de obținere a monoclorhidratului de anamorelin sau a unei compoziții care conține monoclorhidrat de anamorelin cuprinzând: (a) dizolvarea bazei libere a anamorelinului într-un solvent organic pentru a forma o soluție; (b) amestecarea soluției date cu apă și acid clorhidric pe parcursul unei perioade suficiente pentru a: (i) produce o reacție între baza liberă a anamorelinului menționată și acidul clorhidric menționat, și (ii) forma o fază organică și o fază apoasă; (c) separarea fazei apoase din faza organică; și (d) izolarea monoclorhidratului de anamorelin din faza apoasă.

Intr-o variantă de executare îndeosebi preferată, raportul molar dintre anamorelin și acidul clorhidric utilizat în proces este mai mic sau egal cu 1:1, astfel încât să se reducă producerea diclorhidratului de anamorelin și altor specii chimice nedorite. Astfel, de exemplu, acidul clorhidric poate fi adăugat într-un raport molar cuprins între 0,90 și 1,0 față de anamorelinul menționat, între 0,90 și 0,99, sau între 0,93 și 0,97.

În altă variantă de executare îndeosebi preferată, monoclorhidratul de anamorelin sau o compoziție care conține monoclorhidrat de anamorelin este izolată din faza apoasă prin uscare prin pulverizare, precedată preferabil de distilare. Această tehnică s-a dovedit a fi îndeosebi de utilă în fabricarea monoclorhidratului de anamorelin sau a unei compoziții care conține monoclorhidrat de anamorelin din cauza reducerii excelente a nivelului de solvent observat, și în producerea unei forme amorfe stabile a monoclorhidratului de anamorelin sau a unei compoziții care conține monoclorhidrat de anamorelin.

În alte variante de executare, invenția se referă la diverse forme de monoclorhidrat de anamorelin și compoziții care conțin monoclorhidrat de anamorelin produs prin metodele din prezenta invenție. Într-o primă variantă de executare, care derivă din conținutul de clorură controlat printre loturile realizate prin procedeele prezente, invenția furnizează monoclorhidrat de anamorelin sau o compoziție care conține monoclorhidrat de anamorelin având un conținut de clorură inter-lot cuprins între 5,8 și 6,2%, de preferință între 5,8 și mai puțin de 6,2%. Alternativ, invenția furnizează monoclorhidrat de anamorelin sau o compoziție care conține monoclorhidrat de anamorelin având un raport molar între clorură și anamorelin mai mic sau egal cu 1:1, cum ar fi 0,9 și 1,0 sau 0,99. Într-o altă variantă de executare, invenția furnizează o formă amorfă de monoclorhidrat de anamorelin sau o compoziție care conține monoclorhidrat de anamorelin. Descrieri suplimentare ale monoclorhidratului de anamorelin și compozițiilor care conțin monoclorhidrat de anamorelin sunt prezentate în descrierea detaliată care urmează.

Variante de executare suplimentare și avantajele invenției vor fi expuse parțial în descrierea care urmează, și parțial vor fi evidente din descriere, sau pot fi aflate prin aplicarea invenției. Variantele de executare și avantajele invenției vor fi realizate și atinse prin intermediul elementelor și combinațiilor indicate în special în revendicările anexate. Se va înțelege că atât descrierea generală anterioară cât și următoarea descriere detaliată au titlu de exemplificare și explicare doar și nu limitează invenția, precum s-a revendicat.

Astfel, prezenta invenție se referă la:

[Par. 1] Monoclorhidrat de anamorelin având un conținut de clorură cuprins între 5,8 și 6,2 %.

[Par. 2] Monoclorhidrat de anamorelin constând dintr-un raport molar clorură:anamorelin de 0,9 - 0,99.

[Par. 3] Monoclorhidrat de anamorelin în stare amorfă.

[Par. 4] Monoclorhidrat de anamorelin conform par. 1, 2 sau 3, în stare izolată.

[Par. 5] Monoclorhidrat de anamorelin conform par. 1, 2 sau 3, conținând mai puțin de 0,5% impurități.

- [Par. 6] Monoclorhidrat de anamorelin conform par. 1, 2 sau 3, conținând 1 - 3% apă.
- [Par. 7] Monoclorhidrat de anamorelin conform par. 5, caracterizat prin aceea că impuritățile sunt selectate dintre subproduse, contaminanți, produse de degradare și solvenți reziduali.
- 5 [Par. 8] Monoclorhidrat de anamorelin conform par. 7, conținând un solvent rezidual selectat dintre metanol, acetat de butil, acetat de propil, acetat de etil, acetat de izopropil, acetat de izobutil, acetat de metil, metil etil cetonă, metilizobutil cetonă, 2-metiltetrahidrofuran și combinații ale acestora într-o cantitate mai mică de 1000 ppm.
- [Par. 9] Monoclorhidrat de anamorelin conform par. 8, caracterizat prin aceea că
- 10 solventul rezidual este acetat de izopropil.
- [Par. 10] Monoclorhidrat de anamorelin conform par. 1, 2 sau 3, având o puritate mai mare de 99%.
- [Par. 11] Monoclorhidrat de anamorelin având o puritate mai mare de 99% și un conținut de clorură cuprins între 5,8 și 6,2 %, conținând mai puțin de 0,5% solvent rezidual.
- 15 [Par. 12] Compoziție ce conține monoclorhidrat de anamorelin, caracterizată prin aceea că compoziția constă dintr-un conținut de clorură cuprins între 5,8 și 6,2%.
- [Par. 13] Compoziție ce conține monoclorhidrat de anamorelin, caracterizată prin aceea că compoziția constă dintr-un raport molar clorură:anamorelin cuprins între 0,9 și 0,99.
- [Par. 14] Compoziție conform par. 12 sau 13, în absența substanțială a clorhidratului de
- 20 anamorelin, altul decât monoclorhidratul de anamorelin.
- [Par. 15] Compoziție conform par. 12, 13 sau 14, în stare amorfă.
- [Par. 16] Compoziție conform par. 12, 13, 14 sau 15, în stare izolată.
- [Par. 17] Compoziție conform par. 12, 13, 14 sau 15, conținând mai puțin de 0,5% impurități.
- 25 [Par. 18] Compoziție conform par. 12, 13, 14 sau 15, conținând 1 - 3% apă.
- [Par. 19] Compoziție conform par. 17, caracterizată prin aceea că impuritățile sunt selectate dintre subproduse, contaminanți, produse de degradare și solvenți reziduali.
- [Par. 20] Compoziție conform par. 19, conținând un solvent rezidual selectat dintre
- 30 metanol, acetat de butil, acetat de propil, acetat de etil, acetat de izopropil, acetat de izobutil, acetat de metil, metil etil cetonă, metilizobutil cetonă, 2-metiltetrahidrofuran și combinații ale acestora într-o cantitate mai mică de 1000 ppm.
- [Par. 21] Compoziție ce conține monoclorhidrat de anamorelin în absența substanțială a clorhidratului de anamorelin, altul decât monoclorhidratul de anamorelin, având un conținut de clorură cuprins între 5,8 și 6,2%, mai puțin de 0,5% solvent rezidual, și o puritate mai mare de
- 35 99%.
- [Par. 22] Procedeu de obținere a monoclorhidratului de anamorelin care cuprinde:
- a) dizolvarea bazei libere a anamorelinului într-un solvent organic pentru a forma o soluție;
- b) amestecarea soluției menționate cu apă și acid clorhidric pe parcursul unei perioade
- 40 suficiente pentru a:
- i) produce o reacție între baza liberă a anamorelinului menționată și acidul clorhidric menționat, și
- ii) forma o fază organică și o fază apoasă;
- c) separarea fazei apoase de faza organică; și
- 45 d) izolarea monoclorhidratului de anamorelin menționat din faza apoasă menționată.
- [Par. 23] Procedeu conform par. 22, caracterizat prin aceea că apa și acidul clorhidric menționat în etapa b) se adaugă consecutiv sau simultan la soluția menționată.
- [Par. 24] Procedeu conform par. 23, caracterizat prin aceea că solventul organic
- 50 menționat este selectat din acetat de butil, acetat de propil, acetat de etil, acetat de izopropil, acetat de izobutil, acetat de metil, metil etil cetonă, metilizobutil cetonă, 2-metiltetrahidrofuran, și combinații ale acestora.
- [Par. 25] Procedeu conform par. 24, caracterizat prin aceea că solventul organic menționat este acetat de izopropil.
- [Par. 26] Procedeu conform par. 22, caracterizat prin aceea că monoclorhidratul de
- 55 anamorelin se izolează din faza apoasă menționată prin uscarea prin pulverizare.
- [Par. 27] Procedeu conform par. 22, caracterizat prin aceea că monoclorhidratul de anamorelin se combină cu 0,9 - 1,0 echivalenți molari de acid clorhidric.
- [Par. 28] Procedeu conform par. 22, care cuprinde suplimentar procesarea monoclorhidratului de anamorelin într-o formă de dozare finită.

[Par. 29] Monoclorhidrat de anamorelin produs conform procedeului din par. 22.

[Par. 30] Compoziție farmaceutică care cuprinde:

a) o cantitate de monoclorhidrat de anamorelin eficientă terapeutic conform par. 1, 2, 3 sau 29, sau de compoziție conform par. 12; și

5 b) unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.

[Par. 31] Procedeu de fabricare a unei forme de dozare farmaceutice care cuprinde:

a) combinarea unei cantități eficiente terapeutic de monoclorhidrat de anamorelin conform par. 1, 2, 3 sau 29, sau de compoziție conform par. 12, cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic pentru a forma un amestec; și

10 b) procesarea amestecului menționat într-o formă de dozare finită.

Variante de executare suplimentare și avantajele invenției vor fi expuse parțial în descrierea care urmează, și parțial vor fi evidente din descriere, sau pot fi aflate prin aplicarea invenției. Variantele de executare și avantajele invenției vor fi realizate și atinse prin intermediul elementelor și combinațiilor indicate în special în revendicările din anexă. Se va înțelege că atât descrierea

15 generală anterioară cat și următoarea descriere detaliată au titlu de exemplificare și explicare doar și nu limitează invenția, precum s-a revendicat.

Descrierea succintă a desenelor

Fig. 1 reprezintă un model de difracție a razelor X pe pulberi a monoclorhidratului de anamorelin amorf sau a unei compoziții care conține monoclorhidrat de anamorelin amorf

20 preparată conform procedeelor din prezenta invenție.  
Fig. 2 reprezintă un spectru infraroșu în KBr a monoclorhidratului de anamorelin amorf sau a unei compoziții care conține monoclorhidrat de anamorelin amorf preparată conform procedeelor din prezenta invenție.

Prezenta invenție poate fi înțeleasă mai ușor prin referire la următoarea descriere detaliată a variantelor de executare preferate ale invenției și Exemplele din prezenta.

Definiții și utilizarea termenilor

"O", "un" includ referiri de plural, dacă contextul nu indică altfel în mod expres. Astfel, de exemplu, referirea la "un ingredient" include amestecuri de ingrediente, referirea la "un agent farmaceutic activ" include mai mult de un agent farmaceutic activ, etc.

30 Prin verbul "a cuprinde" sau variațiile acestuia, cum sunt "cuprinzând" sau "cuprind" se va înțelege implicarea includerii unui element, număr integru sau etapă menționată, sau grup de elemente, numere întregre sau etape, dar nu excluderea oricărui element, număr integru sau etapă, sau grup de elemente, numere întregre sau etape.

35 "Acceptabil farmaceutic" înseamnă ceea ce este util în prepararea unei compoziții farmaceutice care este în general sigură, netoxică și nedorită din punct de vedere biologic sau în alt mod, și include ceea ce este acceptabil pentru uz veterinar, precum și pentru uz farmaceutic uman.

Toate procentele și părțile (adică, ppm) exprimate în prezenta sunt prezentate pe bază de greutate, dacă nu se specifică altfel în mod specific.

40 Dacă nu se specifică altceva în prezenta, se va înțelege că toate valorile și intervalele numerice pot fi calificate prin termenul "circa" sau "aproximativ" pentru a include gradul de imprecizie sau variabilitate permis în industria farmaceutică pentru imprecizia în producere, degradarea în timp, și echivalența generică. Dacă nu se indică altfel, variabilitatea de +/-10% este permisă și destinată oricărei cifre sau interval numeric prezentat în această cerere, și se înțelege prin termenul "circa" sau "aproximativ".

45 "Impuritate" se referă la orice substanță chimică într-un ingredient farmaceutic, alta decât monoclorhidratul de anamorelin, cum este însuși ingredientul și apa. Astfel, impuritățile includ subproduse, contaminanți, produse de degradare și solvenți reziduali de reacție, cum ar fi impurități organice volatile.

50 "Solventul rezidual" se referă la orice solvent organic, care se utilizează în obținerea monoclorhidratului de anamorelin.

"Izolată" se referă la o stare adecvată pentru utilizare în calitate de un ingredient farmaceutic activ sub formă solidă, înainte de amestecarea cu orice excipienți acceptabili farmaceutic. Astfel, termenul impune, în general, ca ingredientul menționat să fie prezent ca un material solid izolat cu excluderea oricăror excipienți acceptabili farmaceutic, și, de preferință, având mai puțin de 10, 5,

55 3, 1, sau 0,5% impurități.  
"Monoclorhidrat de anamorelin" se referă la forma de sare de anamorelin cuprinzând un raport stoechiometric exact 1:1 de anamorelin și HCl (și anume 6,08% în greutate C1-). Cu toate acestea, monoclorhidratul de anamorelin poate fi prezent într-o compoziție care nu are un raport exact 1:1 de anamorelin și HCl deoarece, de exemplu, compoziția poate conține cantități mici de bază liberă

a anamorelinului și/sau de clorhidrat de anamorelin (de ex., diclorhidrat de anamorelin), altul decât monoclorhidratul de anamorelin, care nu afectează considerabil stabilitatea compoziției. Astfel, exprimat ca procentaj în greutate a conținutului de clorură, "monoclorhidratul de anamorelin" sau "o compoziție ce conține monoclorhidrat de anamorelin" poate cuprinde între 5,6 și 6,3% în greutate, și, preferabil, între 5,8 și 6,2% în greutate, mai preferabil între 5,9 sau 6,0 și 6,1% în greutate clorură. Conținutul de clorură în compoziție se calculează prin formula descrisă în Exemplul 1. Sarea de "clorhidrat" de anamorelin, în schimb, cuprinde orice raport molar de anamorelin față de HCl. "Anamorelin" se folosește în prezenta pentru a face referință la sarea de clorhidrat de anamorelin, precum și ca bază liberă, și nu ar trebui să fie folosit pentru a desemna baza liberă, dacă nu se menționează aceasta în mod expres.

"O compoziție care conține monoclorhidrat de anamorelin" se referă la ingredientul farmaceutic activ care conține monoclorhidrat de anamorelin și nu include excipienți acceptabili farmaceutici. Mai concret, termenul se referă la compoziția care are un conținut de clorură cuprins între 5,8 și 6,2%, preferabil între 5,8 și 6,1%, în absența considerabilă a bazei libere a anamorelinului, clorhidratului de anamorelin, altul decât monoclorhidratul de anamorelin, și fără excipienți acceptabili farmaceutici.

"Puritate" se referă la valoarea convertită în baza liberă a anamorelinului în probă, atunci când monoclorhidratul de anamorelin sau o compoziție care conține monoclorhidrat de anamorelin preparată prin procedeele din prezenta invenție este măsurat prin HPLC în condițiile descrise în Exemplul 3.

#### Procedee de producere

După cum s-a menționat mai sus, prezenta invenție oferă procedee de producere a monoclorhidratului de anamorelin de calitate înaltă în calitate de ingredient farmaceutic activ, precum și produsul obținut prin astfel de procedee. Clorhidratul de anamorelin din prezenta invenție este preferabil denumit simplu clorhidrat de anamorelin, dar ar putea fi considerat, de asemenea, o compoziție care conține monoclorhidrat de anamorelin, datorită prezenței impurităților și produselor de degradare.

Astfel, într-o variantă de executare prezenta invenție oferă procedee de obținere a monoclorhidratului de anamorelin sau a unei compoziții care conține monoclorhidrat de anamorelin, având un conținut și distribuție controlată de clorură cuprinzând: (a) dizolvarea bazei libere a anamorelinului într-un solvent organic pentru a forma o soluție; (b) amestecarea soluției date cu apă și acid clorhidric pe parcursul unei perioade suficiente pentru a: (i) produce o reacție între baza liberă menționată a anamorelinului și acidul clorhidric menționat; și (ii) forma o fază organică și o fază apoasă; (c) separarea fazei apoase din faza organică; și (d) izolarea monoclorhidratului de anamorelin din faza apoasă.

Solventul organic utilizat pentru prepararea soluției inițiale este, de preferință, unul în care (i) baza liberă a anamorelinului este mai solubilă decât în apă (ii) monoclorhidratul de anamorelin este mai puțin solubil decât în apă, (iii) solventul organic are miscibilitate limitată cu apa, și (iv) solventul organic formează un azeotrop cu apa sau are un punct de fierbere mai mic decât apa. Exemple de solvenți organici adecvați pentru baza liberă a anamorelinului includ dar nu se limitează la acetat de butil, acetat de propil, acetat de etil, acetat de izopropil, acetat de izobutil, acetat de metil, metiletil cetona, metilizobutilcetona și 2-metiltetrahidrofuran, preferabil acetat de izopropil.

Concentrația soluției de acid clorhidric este reglată, în principal, de raportul molar dorit dintre anamorelin și clorură în compoziția finală, care va dicta numărul de moli ai acidului clorhidric în faza apoasă. Într-o variantă de executare preferată, molaritatea soluției de acid clorhidric variază între circa 0,1 și circa 13 sau între circa 1,0 și circa 10, iar volumul soluției este determinat de molaritatea soluției și cantitatea de anamorelin care urmează să fie supusă reacției. În diverse variante de executare, raportul molar dintre clorură și baza liberă a anamorelinului în recipientul de reacție poate varia între circa 0,85 și circa 1,04, între circa 0,92 și circa 1,02, între circa 0,92 și circa 1,00, între circa 0,93 și circa 0,97.

Odată ce reacția dintre anamorelin și acidul clorhidric a luat sfârșit, faza organică poate fi separată de faza apoasă prin orice tehnică adecvată de extracție a fazelor, inclusiv extracția fizică a unei faze din amestec sau distilare. Distilarea poate fi realizată cu ajutorul diverselor mijloace, cum ar fi distilarea simplă, distilarea fracționată, distilarea în vid și, preferabil, distilarea azeotropă. Temperatura de distilare se determină în funcție de punctul de fierbere a solventului(ților) organic(i) special(i) prevăzut să fie eliminat(ți).

Odată ce faza apoasă a fost separată de faza organică, monoclorhidratul de anamorelin sau o compoziție care conține monoclorhidrat de anamorelin poate fi izolată din faza apoasă prin tehnici

cunoscute, inclusiv decantare, sedimentare și concentrare. Concentrarea este metoda preferată, în special concentrarea prin uscare prin pulverizare, opțional în prezența unui gaz inert.

5 Uscarea prin pulverizare este o metodă de producere a unei pulbere uscate dintr-un lichid sau pastă prin uscarea rapidă cu gaz fierbinte. Ea este foarte potrivită pentru producția continuă de substanțe solide uscate, fie sub formă de pulberi, granule sau aglomerat din materii prime lichide ca soluții, emulsii și suspensii pompabile. Uscarea prin pulverizare este un proces ideal, unde produsul final trebuie să respecte standarde de calitate exacte privind distribuția mărimii particulelor, conținutul de umiditate reziduală, densitatea în vrac, și/sau forma particulelor.

10 Uscarea prin pulverizare implică atomizarea unei materii prime lichide într-o pulverizare cu picături, și tratarea picăturilor cu aer fierbinte într-o cameră de uscare. Pulverizarea este produsă fie printr-un pulverizator rotativ (cu roată) sau pulverizator cu duză. Evaporarea umezelii din picături și formarea particulelor uscate au loc în condiții de temperatură și flux de aer controlat. Pulberea este evacuată continuu din camera de uscare. Condițiile de operare și tipul uscătorului sunt selectate conform caracteristicilor de uscare ale produsului și specificațiilor pulberii.

15 Un uscător pentru pulverizare este un dispozitiv folosit în uscarea prin pulverizare. Acesta captează un flux lichid și separă soluția sau suspensia de o fază lichidă prin evaporarea solventului. Solidul este colectat de obicei într-un tambur sau ciclon. Fluxul lichid de intrare este pulverizat printr-o duză în flux de vapori fierbinți și este vaporizat. Se formează substanțe solide, deoarece umiditatea iese rapid din picături. De obicei se folosește o duză pentru a face picăturile cât mai mici posibil, sporind la maximum transferul de căldură și rata de vaporizare a apei. Un uscător pentru pulverizare reprezentativ cuprinde o pompă de alimentare, un pulverizator, un încălzitor de aer, un dispersator de aer, o cameră de uscare, și sisteme de curățare a aerului evacuat și recuperare a pulberii. Selectarea pulverizatorului, celui mai potrivit model de flux de aer și tipului camerei de uscare este determinată de caracteristicile de uscare și cerințele de calitate pentru un anumit produs.

25 Contactul inițial dintre picăturile de pulverizare și aerul de uscare controlează ratele de evaporare și temperaturile produselor în uscător. Există trei moduri de contact: 1) Echiurent: Aerul și particulele de uscare se deplasează prin camera de uscare în aceeași direcție; 2) Contracurent: Aerul și particulele de uscare se deplasează prin camera de uscare în direcții opuse; 30 și 3) Flux mixt: Deplasarea particulelor prin camera de uscare este supusă atât fazelor de echiurent și de contracurent.

Numeroase uscătoare pentru pulverizare disponibile pe piață pot fi utilizate în etapa de uscare prin pulverizare conform prezentei invenții. Un exemplu reprezentativ este uscătorul Mini-Spray Dryer (Model: Buchi 190, Elveția), care funcționează într-o manieră de echiurent, adică produsul pulverizat și fluxul de gaz de uscare în aceeași direcție. Alte uscătoare pentru pulverizare potrivite includ Niro Mobile Minor (marcă, GEA Process Engineering Inc.), Niro QSD-3.6 (marcă, GEA Process Engineering Inc.), L-8i (Ohkawara Kakoki Co., Ltd.) etc. Gazul de uscare poate fi aer sau gaze inerte cum sunt azotul, argonul și bioxidul de carbon. Uscarea prin pulverizare se realizează de preferință cu temperatura gazului de admisie cuprinsă între circa 180 și circa 200°C, iar 40 temperatura gazului de evacuare, între circa 80 și circa 100°C. Metodele preferate de uscare prin pulverizare a clorhidratului de anamorelin sunt prezentate în exemplele din prezenta.

#### Monoclorhidratul de anamorelin

Alte variante de executare se referă la forme noi de monoclorhidrat de anamorelin sau compoziții care conțin monoclorhidrat de anamorelin produsă conform prezentei invenții. De 45 exemplu, într-o primă variantă de executare principală, invenția oferă monoclorhidrat de anamorelin sau compoziții care conțin monoclorhidrat de anamorelin având un conținut de clorură controlat uniform printre loturi. În această variantă de executare invenția se referă la monoclorhidrat de anamorelin având un conținut de clorură inter-lot (adică de la un lot la altul) care variază cu cel mult 7%, 5%, 3% sau chiar 2%. De exemplu, invenția poate oferi 50 monoclorhidrat de anamorelin sau o compoziție care conține monoclorhidrat de anamorelin având un conținut de clorură inter-lot care variază între 5,8 și 6,2%, 5,9 și 6,2%, 5,9 și 6,1%, sau 6,0 și 6,1%.

Intr-o a doua variantă de executare principală, invenția se referă la monoclorhidrat de anamorelin sau o compoziție care conține monoclorhidrat de anamorelin având un raport molar 55 dintre clorură și anamorelin cuprins între 0,92 și 1,02, sau 0,95 și 1,00. Acest raport poate exista pe parcursul unui lot întreg, ca o medie a probelor prelevate din lot, sau ca una sau mai multe probe într-un lot.

O a treia variantă de executare principală se referă la monoclorhidrat de anamorelin sau o compoziție care conține monoclorhidrat de anamorelin într-o stare amorfă. Starea amorfă poate fi

reprezentată printr-un model de difracție cu raze X pe pulberi precum se prezintă substanțial în Figura 1 sau, alternativ sau suplimentar, prin spectrul de rezonanță infraroșu prezentat în Figura 2.

Monoclorhidratul de anamorelin sau o compoziție care conține monoclorhidrat de anamorelin conform fiecărei dintre variantele de executare principale anterioare este, de preferință, foarte solubilă în apă. De exemplu, solubilitatea în apă a monoclorhidratului de anamorelin sau a unei compoziții care conține monoclorhidrat de anamorelin este, de preferință, mai mare de circa 100 mg/ml. Monoclorhidratul de anamorelin sau compoziția care conține monoclorhidrat de anamorelin, de asemenea, are, de preferință, un conținut scăzut de solvent rezidual. De exemplu, impuritățile volatile organice totale cum sunt metanolul, izopropanolul, acetatul de izopropil, acetatul de etil sau alți solvenți organici utilizați în prepararea substanței medicamentoase sunt, de preferință, mai puține de 5000 ppm, 3000 ppm, sau chiar 1000 ppm. În mod alternativ sau suplimentar, monoclorhidratul de anamorelin sau compoziția care conține monoclorhidrat de anamorelin are un conținut al solventului rezidual mai mic de circa 0,5%, 0,3%, sau chiar 0,1%, raportat la masa totală a monoclorhidratului de anamorelin sau compoziției care conține monoclorhidrat de anamorelin.

Monoclorhidratul de anamorelin sau compoziția care conține monoclorhidrat de anamorelin conform fiecăreia dintre variantele de executare anterioare are, de preferință, o puritate înaltă și impurități reduse inclusiv solvenți reziduali. De exemplu, impuritățile totale, cum sunt subprodusele, contaminanții, produsele de degradare și solvenții reziduali utilizați la prepararea substanței medicamentoase sunt, de preferință, mai puține de 3%, 2%, 1%, sau 0,5%. Cu alte cuvinte, monoclorhidratul de anamorelin sau compoziția care conține monoclorhidrat de anamorelin este într-o formă acceptabilă farmaceutic având o puritate mai mare de 97%, 98%, sau chiar 99%.

În mod alternativ sau suplimentar, monoclorhidratul de anamorelin sau compoziția care conține monoclorhidrat de anamorelin conform fiecăreia dintre variantele de executare anterioare poate fi caracterizată prin procentul în greutate a clorurii în compoziție, sau într-o probă a compoziției, și în diverse variante de executare monoclorhidratul de anamorelin sau compoziția care conține monoclorhidrat de anamorelin este definită printr-un conținut de clorură care variază între circa 5,8% și circa 6,2%, și preferabil între circa 5,9% și circa 6,1% (sau 6,08%). Monoclorhidratul de anamorelin sau compoziția care conține monoclorhidrat de anamorelin poate fi caracterizată, de asemenea, prin conținutul său de apă, în mod alternativ sau suplimentar față de celelalte caracteristici ale compusului, și în diverse variante de executare compușii din prezenta invenție conțin mai puțin de 5, 4, 3 sau 2% de apă.

#### Utilizări medicale

Dat fiind că monoclorhidratul de anamorelin sau compoziția care conține monoclorhidrat de anamorelin conform prezentei invenții are o activitate de secretagog a hormonului de creștere, este util pentru prevenirea și/sau tratarea stărilor care necesită un nivel sporit al hormonului de creștere în plasmă, la fel ca și în ființele umane cu deficit al hormonului de creștere, pacienții în etate și animalele. S-a constatat că monoclorhidratul de anamorelin sau o compoziție care conține monoclorhidrat de anamorelin este deosebit de utilă în tratamentul cașexiei legate de cancer.

#### Forme de dozare farmaceutice

Monoclorhidratul de anamorelin sau compoziția care conține monoclorhidrat de anamorelin din prezenta invenție poate fi prezentă în stare izolată sau, alternativ, aceasta poate fi preparată într-o formă de dozare farmaceutică (de ex., compoziție farmaceutică), care conține o cantitate eficientă terapeutic de compus și unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic. Așa cum se folosește în prezenta termenul "excipient acceptabil farmaceutic" include solvenți, medii de dispersie, învelișuri, agenți antibacterieni și antifungici, agenți de tonicitate, soluții-tampon, antioxidanți, conservanți, agenți de întârziere a absorbției, și altele, compatibile cu administrarea farmaceutică.

Compozițiile farmaceutice pot fi incluse într-un recipient, pachet, sau dozator împreună cu instrucțiunile de administrare.

O compoziție farmaceutică este preparată pentru a fi compatibilă cu calea sa de administrare prevăzută. Exemple de căi de administrare includ parenterală, orală, transmucoasă, și rectală. Compușii pentru utilizare în procedeul invenției pot fi preparați pentru administrare pe orice cale adecvată, cum ar fi pentru administrarea orală sau parenterală, de exemplu, transmucoasă (de ex., sublinguală, linguală, (trans)bucală, nazală, (trans)dermică, și (trans)rectală).

Compoziții și forme de dozare adecvate includ tablete, capsule, caplete, pilule, capsule gelatinoase, comprimate, dispersii, suspensii, soluții, siropuri, granule, perle, geluri, pulberi, pelete, mague, tablete (dropsuri), discuri, supozitoare, spray-uri lichide, sau pulberi uscate.

Se preferă ca monoclorhidratul de anamorelin sau compoziția care conține monoclorhidrat de anamorelin să fie administrată pe cale orală. Forme de dozare orale adecvate includ, de exemplu, tablete, capsule sau caplete preparate prin mijloace convenționale cu excipienți acceptabili farmaceutic cum ar fi agenți de legare (de ex., polivinilpirolidonă sau hidroxipropilmetilceluloză); substanțe de umplere (de ex., lactoză, celuloză microcristalină sau fosfat de calciu); lubrifianti (de ex., stearat de magneziu, talc sau silice); dezintegranti (de ex., glicolat de amidon sodic); și/sau agenți de umectare (de ex., laurilsulfat de sodiu). Dacă se dorește, tabletele pot fi acoperite, de ex., pentru a facilita înghițirea sau pentru a asigura o eliberare întârziată a ingredientelor active, cu ajutorul metodelor adecvate. Tabletele sunt, de obicei, formate prin metode de comprimare, în timp ce capsulele sunt formate prin umplerea unui amestec uscat într-un înveliș exterior dur.

Preparatele lichide pot fi sub formă de soluții, siropuri sau suspensii, și sunt preparate prin amestecarea excipienților împreună cu clorhidratul de anamorelin într-un mediu lichid adecvat, cum ar fi apa sau alcoolul. Preparatele lichide (de ex., soluțiile, suspensiile și siropurile) potrivite pentru administrarea orală pot fi preparate prin mijloace convenționale cu aditivi acceptabili farmaceutic, cum ar fi agenții de suspendare (de ex. sirop de sorbitol, metil celuloză sau grăsimi comestibile hidrogenate); agenți de emulsionare (de ex., lecitina sau acacia); purtători neapoși (de ex., ulei de migdale, esteri uleioși sau alcool etilic); și conservanți (de ex., metil sau propil benzoați hidroxi sau acid sorbic).

#### Exemple

Următoarele exemple sunt propuse pentru a oferi specialiștilor medii din domeniu o dezvoltare și descriere completă cu privire la modul în care sunt fabricate și evaluate compozițiile, compușii, articolele, dispozitivele și/sau procedeele revendicate în prezenta, și sunt prezentate doar cu titlu exemplificativ și nu intenționează să limiteze dezvoltarea. S-au depus eforturi pentru a asigura corectitudinea cu privire la numere (de ex., cantități, temperatură, etc.), dar anumite erori și deviații ar trebui luate în considerare. Dacă nu se indică altfel, părți sunt părți în greutate, temperatura este în °C sau la temperatura ambiantă, iar presiunea este atmosferică sau aproape atmosferică.

#### Exemplul 1: prepararea clorhidratului de anamorelin

Diverse procedee au fost elaborate pentru a prepara sarea de acid clorhidric a anamorelinului, cu rezultate diferite.

Intr-un prim procedeu, care este procedeul preferat al prezentei invenții, baza liberă a anamorelinului a fost măsurată atent și dizolvată în acetat de izopropil. Baza liberă a anamorelinului a fost preparată conform procedului cunoscut (de ex., brevetul USA nr. 6576648). Un volum fix de HCl în apă conținând diferite rapoarte molare (0,80, 0,95, 1,00 sau 1,05) de HCl în raport cu baza liberă a anamorelinului a fost apoi combinat cu soluția de anamorelin/acetat de izopropil, pentru a forma un amestec având o fază organică și una apoasă. Faza apoasă a amestecului a fost separată de faza organică și faza apoasă rezultată a fost concentrată prin uscare prin pulverizare pentru a obține loturi de monoclorhidrat de anamorelin (sau o compoziție care conține monoclorhidrat de anamorelin) prezentate în Tabelul 1A.

Circa 150 mg de probă rezultată uscată prin pulverizare de monoclorhidrat de anamorelin (sau compoziție care conține monoclorhidrat de anamorelin) au fost cântărite cu precizie și dizolvate în metanol (50 ml). La amestec s-a adăugat acid acetic (5 ml) și apă distilată (5 ml). Amestecul rezultat a fost titrat potențimetric cu 0,01N nitrat de argint și punctul final a fost determinat. De asemenea, s-a realizat o determinare martor și s-au efectuat corectări, dacă a fost cazul. Conținutul de clorură în probă a fost calculat prin următoarea formulă. Această metodă de măsurare a conținutului de clorură a fost efectuată fără alți cationi, cu excepția protonului ( $H^+$ ).

Conținutul de clorură (%) =  $V \times N \times 35,453 \times 100 \times 100 / \{W \times [100 - (\text{conținutul de apă} (\%)) - (\text{solventul rezidual} (\%))]\}$

V: volumul la punctul final (ml)

N: normalitatea reală a 0,01 mol/l nitrat de argint

35,453 : masa atomică a clorului

W: masa probei (mg)

Tabelul 1A

| HCl<br>(echivalent) | Conținutul de clorură<br>(% în greutate) |
|---------------------|------------------------------------------|
| 0,80                | 5,7                                      |
| 0,95                | 5,9                                      |
| 1,00                | 6,0                                      |
| 1,05                | 6,3                                      |

Aceste date au arătat că monoclorhidratul de anamorelin produs de un volum fix de HCl în apă conținând 0,80 sau 1,05 echivalenți molari de HCl în raport cu baza liberă a anamorelinului a avut niveluri de clorură nedorite, și asociate cu instabilitatea produsului după cum se arată în Exemplul 3.

- 5 În mod alternativ, un volum fix de HCl în apă conținând 0,95 moli de HCl în raport cu baza liberă a anamorelinului a fost utilizat pentru a prepara monoclorhidratul de anamorelin (sau compoziția care conține monoclorhidrat de anamorelin) după cum urmează. Baza liberă a anamorelinului (18,8g, 34,4mmol) și acetatul de izopropil (341,8g) au fost amestecate într-un balon de 1000 ml. Amestecul a fost încălzit la 40±5°C pentru a spori dizolvarea cristalelor și apoi este răcit la 25±5°C. S-a adăugat apă distilată (22,3g) și acid clorhidric diluat 3,6% (33,1g, 32,7mmol, 0,95 echivalenți) într-un balon și s-a spălat cu apă distilată. După agitare timp de 30 de minute, reacția a fost statică timp de peste 15 minute, iar stratul inferior (stratul apos) a fost transferat într-un balon separat de 250 ml. S-a adăugat apă distilată în balon și s-a concentrat sub presiune la 50±5°C. Soluția apoasă rezultată a fost apoi filtrată și produsul a fost izolat prin uscare prin pulverizare pentru a se obține monoclorhidratul de anamorelin A (prezenta invenție).

- 15 Proprietățile fizice ale monoclorhidratului de anamorelin A au fost comparate cu monoclorhidratul de anamorelin produs printr-o metodă tradițională comparativă ("monoclorhidrat de anamorelin B") (exemplu comparativ). Monoclorhidratul de anamorelin B în exemplul comparativ a fost produs prin barbotarea gazului de HCl în acetat de izopropil pentru a produce o soluție 2M de HCl, și producerea reacției dintre 0,95 echivalenți molari de 2M HCl în acetat de izopropil și baza liberă a anamorelinului. Proprietățile fizice ale monoclorhidratului de anamorelin B sunt prezentate în Tabelul 1B. Aceste date arată că atunci când se adaugă 0,95 echivalenți de HCl la baza liberă a anamorelinului, conținutul de clorură (sau cantitatea de diclorhidrat de anamorelin) crește, chiar și atunci când se utilizează un raport stoechiometric dintre clorhidrat și anamorelin mai mic de 1,0, posibil datorită precipitării necontrolate. În plus, aceste date arată că concentrația de solvenți reziduali în monoclorhidratul de anamorelin B a fost mai mare decât concentrația în monoclorhidratul de anamorelin A.

Tabelul 1B

| Sarea de HCl a anamorelinului/Proprietăți | HCl  | Conținutul de clorură (% în greutate) | Concentrația solventului rezidual (ppm) |
|-------------------------------------------|------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| A                                         | mono | 5,9                                   | < 1,000                                 |
| B                                         | mono | 6,3                                   | 30.000...50.000                         |

- 30 O scădere similară a concentrației de solvent rezidual a fost observată atunci când s-a folosit 2-metiltetrahidrofuran în calitate de solvent pentru dizolvarea bazei libere a anamorelinului în loc de acetat de izopropil în procesul de preparare a monoclorhidratului de anamorelin uscat prin pulverizare A (datele nu au fost prezentate).

- 35 Concentrația de solvent rezidual (impurități volatile organice) (în mod specific acetatul de izopropil) în monoclorhidratul de anamorelin în TABELUL 1B a fost măsurată cu ajutorul cromatografiei în fază gazoasă (GC-2010, Shimadzu Corporation) conform condițiilor prezentate în Tabelul 1C.

Tabelul 1C

| CONDIȚIILE CROMATOGRAMEI GAZOASE |                                                                                            |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Detector                         | Detector cu ionizare în flacără                                                            |
| Coloana                          | DB624(lungimea30m,i.d.0.32mm, grosimea peliculei 1,8μm, J&W) sau echivalentul              |
| Gaz purtător                     | Heliu                                                                                      |
| Debitul                          | 39cm/sec(circa 2,5 ml/min)                                                                 |
| Temperatura coloanei             | 40°C(0-6 min) până la (10°C/min) până la 80°C până la (50°C/min) până la 250°C (13.425min) |
| Temperatura de injectare         | 150°C                                                                                      |
| Temperatura detectorului         | 260°C                                                                                      |
| Gaz compensator                  | Nitrogen 40ml/min                                                                          |
| Durata ciclului                  | 11 min                                                                                     |
| CONDIȚIILE ÎN SPAȚIUL LIBER      |                                                                                            |
| Temperatura în cuptor            | 80°C                                                                                       |
| Temperatura acului               | 130°C                                                                                      |
| Temperatura de transfer          | 140°C                                                                                      |

|                               |          |
|-------------------------------|----------|
| Timpul de echilibrare         | 20 min   |
| Timpul de aflare sub presiune | 1,0 min  |
| Timpul de extragere           | 1,0 min  |
| Presiunea gazului purtător    | 159 kPa  |
| Timpul de injectare           | 0,08 min |

Exemplul 2: Metode de uscare prin pulverizare

- 5 Au fost elaborate câteva metode de uscare prin pulverizare prin schimbarea tipului de duză, condițiile la duză, temperaturile de intrare și ieșire, temperatura condensatorului, și viteza de alimentare. Cantitatea monoclorhidratului de anamorelin (sau a compoziției care conține monoclorhidrat de anamorelin) produs, randamentul fiecărui proces și parametrii procesului reprezentativ conform prezentei invenții prin utilizarea Niro QSD-3,6 (marcă, GEA process engineering Inc.) sunt prezentate în Tabelul 2A.

Tabelul 2A

| Lotul | Duză echicurent |                          | T de intrare [°C] | T de ieșire [°C] | T condensatorului [°C] | Viteza de alimentare [kg/h] | Cantitatea produsului [kg] | Randamentul |
|-------|-----------------|--------------------------|-------------------|------------------|------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------|
|       | O [mm]          | Debitul [kg/h] / P [bar] |                   |                  |                        |                             |                            |             |
| 1     | 2               | 25<br>1,6                | 190               | 95               | 2                      | 13,5                        | 6,15                       | 92,5%       |
| A     | 2               | 25<br>1,5                | 190               | 95               | 2                      | 25                          | 49,85                      | 94,6%       |
| B     | 2               | 25<br>1,6                | 190               | 95               | 2                      | 25                          | 130,4                      | 98,6%       |
| Lotul | Duză rotativă   |                          | T de intrare      | T de ieșire      | T condensatorului      | Viteza de alimentare        | Cantitatea produsului      | Randamentul |
|       | P [bar]         | Debitul [kg/h]           |                   |                  |                        |                             |                            |             |
| 2     | 3,3             | 10,1                     | 190               | 95               | 2                      | 13,5                        | 6,12                       | 98,5%       |
| 3     | 4,4             | 13,6                     | 190               | 95               | 2                      | 13,5                        | 5,97                       | 99,2%       |
| 4     | 5,0             | 15,6                     | 190               | 95               | 2                      | 13,5                        | 6,39                       | 97,8%       |

- 10 Diferite proprietăți fizice ale monoclorhidratului de anamorelin (sau a compoziției care conține monoclorhidrat de anamorelin) preparat conform exemplurilor anterioare au fost evaluate și prezentate în Tabelul 2B de mai jos.

Tabelul 2B

| Lotul | KF [%] | Mărimea particulei [μm] |      |      | Densitatea aparentă [g/mL] | Puritatea % | Cl % | IVO (ppm) |
|-------|--------|-------------------------|------|------|----------------------------|-------------|------|-----------|
|       |        | D10                     | D50  | D90  |                            |             |      |           |
| 1     | 2,0    | 3,0                     | 17,0 | 43,0 | 0,29                       | 99,9        | 6,0  | <1000     |
| A     | 2,0    | 4,2                     | 16,0 | 40,6 | 0,29                       | 100,0       | 6,0  | <1000     |
| B     | 2,1    | 4,4                     | 17,0 | 40,4 | 0,27                       | 100,0       | 5,9  | <1000     |
| 2     | 2,1    | 1,6                     | 22,3 | 52,4 | 0,32                       | 99,9        | 6,0  | <1000     |
| 3     | 2,2    | 2,9                     | 21,8 | 47,6 | 0,31                       | 99,9        | 6,0  | <1000     |
| 4     | 2,2    | 4,4                     | 24,7 | 52,5 | 0,32                       | 99,9        | 6,0  | <1000     |

\* Puritatea determinată prin HPLC, și include doar compuși înrudiți.

- 15 \*\*IVO: Impurități Volatile Organice.

În mod similar, cantitatea monoclorhidratului de anamorelin (sau a compoziției care conține monoclorhidrat de anamorelin) produs, randamentul fiecărui proces și parametrii procesului reprezentativ conform prezentei invenții prin utilizarea Niro Mobile Minor (marcă, GEA process

engineering Inc.) au fost prezentate în Tabelele 2C și 2D.

Tabelul 2C

| Lotul | Duză rotativă |                | T de intrare [°C] | T de ieșire [°C] | Viteza de alimentare [kg/h] | Cantitatea produsului [kg] | Randamentu I |
|-------|---------------|----------------|-------------------|------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------|
|       | P [bar]       | Debitul [kg/h] |                   |                  |                             |                            |              |
| 1     | 2,8           | 80             | 188-192           | 83-87            | 3,3                         | 26,0                       | 98,6%        |
| 2     | 2,8           | 80             | 188-192           | 83-87            | 3,3                         | 23,0                       | 98,4%        |

Tabelul 2D

| Lotul | KF [%] | Mărimea particulei [μm] |      |      | Puritatea % | Cl % | IVO (ppm) |
|-------|--------|-------------------------|------|------|-------------|------|-----------|
|       |        | D10                     | D50  | D90  |             |      |           |
| 1     | 2,4    | 6,4                     | 16,8 | 33,6 | 99,9        | 6,1  | 173       |
| 2     | 2,5    | 7,3                     | 19,8 | 38,6 | 100,0       | 6,0  | nedectate |

5 După cum se poate observa, monoclorhidratul de anamorelin (sau o compoziție care conține monoclorhidrat de anamorelin) obținut prin procedeul din prezenta invenție a avut un conținut de clorură dorit, solvent rezidual redus și puritate înaltă atunci când a fost produs într-o serie de condiții de uscare prin pulverizare.

Exemplul 3: Test de stabilitate

10 Stabilitatea monoclorhidratului de anamorelin (sau a compoziției care conține monoclorhidrat de anamorelin) preparat conform exemplelor anterioare a fost evaluată la 25°C/75% umiditate relativă și 40°C/75% umiditate relativă timp de o lună, trei și șase luni. Puritatea monoclorhidratului de anamorelin (sau a compoziției care conține monoclorhidrat de anamorelin) a fost măsurată cu ajutorul cromatografiei lichide de înaltă performanță (HPLC) (Hewlett-Packard

15 HP 1100 HPLC System, Agilent Technologies Inc.). Soluția apoasă concentrată de monoclorhidrat de anamorelin A din exemplul 1 a fost concentrată prin uscare prin pulverizare cu Niro QSD-3.6 (marcă, GEA process engineering Inc.) pentru a se obține monoclorhidrat de anamorelin denumit Lotul A în Tabelele 2A și 2B) în stare amorfă. Produsul amorf rezultat a fost dizolvat în acetonitril:apă (1:1) și măsurat în condițiile descrise în Tabelul 3A. Rezultatele sunt prezentate în

20 Tabelul 3B de mai jos. RRT se referă la timpul de retenție relativă a impurității față de anamorelin. În plus, puritatea a fost transformată în cantitatea de bază liberă a anamorelinului într-o probă fără oricare alt solvent organic, deoarece monoclorhidratul de anamorelin (sau compoziția care conține monoclorhidrat de anamorelin) a fost dizolvat în solvent pentru a fi măsurat prin HPLC.

25

Tabelul 3A

|                      |                                             |
|----------------------|---------------------------------------------|
| Detector             | UV280nm                                     |
| Coloana              | Zorbax Bonus RP(4.6mmx250mm,3.5μm, Agilent) |
| Temperatura coloanei | 55°C                                        |

|                     |                                                                    |            |            |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| Faza mobilă         | Faza mobilă A : Soluție apoasă de acid trifluorocetic 0,1%         |            |            |
|                     | Faza mobilă B : Soluție de acetonitril de acid trifluorocetic 0,1% |            |            |
|                     | Gradient                                                           |            |            |
|                     | Timpul (min.)                                                      | Faza A (%) | Faza B (%) |
|                     | 0                                                                  | 84         | 16         |
|                     | 12                                                                 | 74         | 26         |
|                     | 26                                                                 | 69,5       | 30,5       |
|                     | 29                                                                 | 69,5       | 30,5       |
|                     | 41                                                                 | 64         | 36         |
|                     | 50                                                                 | 7          | 93         |
|                     | 54                                                                 | 7          | 93         |
|                     | 54,1                                                               | 84         | 16         |
|                     | 62                                                                 | 84         | 16         |
| Debitul             | 0,85ml/min (timpul de retenție a anamorelinului:32min)             |            |            |
| durata ciclului     | 62min                                                              |            |            |
| Volumul de injecție | 10ul                                                               |            |            |

Tabelul 3B

|            | anamorelin | Impuritatea<br>1 | Impuritatea<br>2 | Impuritatea<br>3 | Impuritatea<br>4 | Impuritatea<br>5 | Impuritatea<br>6 | Impuritatea<br>7 |
|------------|------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Inițial    |            | 100,0%           | <0,05            | <0,05            | <0,05            | <0,05            | <0,05            | <0,05            |
| 25°C/60%UR | 1          | 100,0%           | <0,05            | <0,05            | <0,05            | <0,05            | <0,05            | <0,05            |
|            | 3          | 100,0%           | <0,05            | <0,05            | <0,05            | <0,05            | <0,05            | <0,05            |
|            | 6          | 100,0%           | <0,05            | <0,05            | <0,05            | <0,05            | <0,05            | <0,05            |
| 40°C/75%UR | 1          | 100,0%           | <0,05            | <0,05            | <0,05            | <0,05            | <0,05            | <0,05            |
|            | 3          | 100,0%           | <0,05            | <0,05            | <0,05            | <0,05            | <0,05            | <0,05            |
|            | 6          | 100,0%           | <0,05            | <0,05            | <0,05            | <0,05            | <0,05            | <0,05            |

După cum se poate observa, stabilitatea monoclorhidratului de anamorelin (sau a compoziției care conține monoclorhidrat de anamorelin) preparat conform prezentei invenții a fost aproape neschimbată, iar puritatea înaltă s-a menținut timp de șase luni în fiecare ansamblu de condiții.

5

Stabilitatea pe termen lung a trei loturi separate de monoclorhidrat de anamorelin (sau de compoziție care conține monoclorhidrat de anamorelin) cu conținut diferit de clorură a fost evaluată în ce privește stabilitatea la 25°C/60% umiditate relativă timp de un an, doi și trei ani, și 40°C/75% umiditate relativă timp de o lună, trei și șase luni. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 3C de mai jos. Creșterea procentuală în Tabelul 3C a fost calculată prin următoarea formulă.

10

$$\text{Creșterea procentuală} = (M - I) / I \cdot 100$$

I: impuritatea totală inițială (%)

M: impuritatea totală măsurată (%) la un interval de timp specific (de ex., 3 luni, 6 luni, etc.)

15

Tabelul 3C

| Conținutul de clorură inițial<br>(% în greutate) | Creșterea procentuală a impurităților totale de la T <sub>0</sub> la<br>25°C/60% UR  |       |       |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
|                                                  | 1 an                                                                                 | 2 ani | 3 ani |
| 6,2%                                             | 85%                                                                                  | 114%  | 100%  |
| 6,3%                                             | 200%                                                                                 | 340%  | 360%  |
| 5,6%                                             | 10%                                                                                  | 48%   | 29%   |
| 5,9%                                             | 0%                                                                                   | 20%   | 20%   |
|                                                  | Creșterea procentuală a impurităților totale de la T <sub>0</sub> la 40<br>°C/75% UR |       |       |

|      | 1 lună | 3 luni | 6 luni |
|------|--------|--------|--------|
| 6,2% | 107%   | 100%   | 171%   |
| 6,3% | 140%   | 400%   | 500%   |
| 5,9% | 0%     | 21%    | 17%    |

După cum se poate observa, stabilitatea pe termen lung a monoclorhidratului de anamorelin (sau a compoziției care conține monoclorhidrat de anamorelin) (de la 5,3% până la 6,3% conținut de clorură) preparat conform prezentei invenții a fost aproape neschimbată, iar puritatea înaltă s-a menținut timp de trei ani în condiții de păstrare ambientale (25°C/60% UR).

- 5 Testarea stabilității diclorhidratului de anamorelin în raport cu monoclorhidratul și baza liberă a anamorelinului la 40°C/75% umiditate relativă este prezentată în Tabelul 3D de mai jos. Pentru prepararea diclorhidratului de anamorelin, baza liberă a anamorelinului a fost dizolvată în acetat de etil și un exces molar de acid clorhidric în acetat de etil s-a adăugat în amestec pentru a precipita diclorhidratul de anamorelin. Diclorhidratul de anamorelin rezultat a fost filtrat și uscat (conținutul de clorură de circa 12,2%). Procentajul Zonei HPLC în Tabelul 3D se referă la mărimea valorii transformate a bazei libere a anamorelinului în probe.

După cum se poate observa, stabilitatea pe termen lung a diclorhidratului de anamorelin a fost ușor de schimbat în raport cu monoclorhidratul. Astfel, atunci când conținutul de diclorhidrat de anamorelin în compoziție este mare, compoziția devine mai puțin stabilă.

- 15 Tabelul 3D

|              | Baza liberă a anamorelinului |       |       | Mono-HCl de anamorelin |       |       | Di-HCl de anamorelin |       |       |
|--------------|------------------------------|-------|-------|------------------------|-------|-------|----------------------|-------|-------|
|              | T.I.                         | 1lună | 3luni | T.I.                   | 1lună | 3luni | T.I.                 | 1lună | 3luni |
| % Zonei HPLC | 99,7%                        | 99,9% | 99,7% | 99,9%                  | 99,3% | 99,2% | 98,9%                | 98,2% | 97,1% |

#### Exemplul 4 test de solubilitate

- O soluție de curbă standard a fost preparată până la 356 μmol/l prin diluarea substanței standard (bazei libere a anamorelinului (valoarea cantitativă: 93,90%), 86,6mmol/l, soluție de acetat de izopropil) cu acetonitril. În plus, s-a preparat o soluție de probă conform procedurii în care compusul testat (circa 100 mg) s-a adăugat în apă distilată (10,00 g), soluția a fost amestecată timp de 10 minute la 50°C și apoi a fost plasată timp de o noapte, suspensia obținută a fost filtrată prin seringă cu filtru (0,2 μm) și filtratul (48,93mg) a fost diluat cu acetonitril (10 ml). O soluție de curbă standard și o soluție de probă (fiecare a câte 5 μl) au fost determinate prin injectarea în HPLC (GULLIVER1500 HPLC system, JASCO Corporation). Dat fiind că monoclorhidratul de anamorelin a fost complet dizolvat în soluția de monoclorhidrat de anamorelin de 25% (adică, monoclorhidratul de anamorelin (1 g) a fost dizolvat în apă distilată (3 ml)), solubilitatea monoclorhidratului de anamorelin a fost >333 mg/ml.

Tabelul 4

| ciclul |                              | solventul                    | mg/ml |
|--------|------------------------------|------------------------------|-------|
| 1      | monoclorhidrat de anamorelin | apă distilată (pH 7 inițial) | >333  |
| 2      | bază liberă a anamorelinului | apă distilată (pH 7 inițial) | 0,04  |

- 30 După cum se poate observa, solubilitatea monoclorhidratului de anamorelin este mai mare decât cea a bazei libere a anamorelinului în apă distilată, ilustrând că o reducere a conținutului de clorură în monoclorhidratul de anamorelin (sau în compoziția care conține monoclorhidrat de anamorelin) poate duce la solubilitate scăzută.

#### Exemplul 5: Caracterizarea fizică

- 35 Forma amorfă a monoclorhidratului de anamorelin (sau a compoziției care conține monoclorhidrat de anamorelin) produs prin uscare prin pulverizare a fost evaluată cu ajutorul difracției razelor X pe pulberi și rezonanței în infraroșu în următoarele condiții de măsurare. Spectrele XRPD și spectrele IR observate sunt prezentate în Figurile 1 și 2.

Aparat de măsurare a spectrelor de difracție a razelor X pe pulberi: BRUKER D8 DISCOVER cu GADDS fabricat de BRUKER axs

- 40 Ținta: Cu,  
Filtru: Niciunul  
Tensiunea: 40 kV,  
Curent: 40 mA,  
Expunerea la lumină: 5 min.

- 45 Spectrul de rezonanță în infraroșu

Aparat: FTIR-660 Plus produs de JASCO Corporation DURASCOPE produs de SENSIR

Metoda de măsurare: Bromură de potasiu adăugată în mașina de formare a comprimatelor și a fost presată cu presă manuală pentru a prepara pelicula subțire. Această probă a fost măsurată ca fundal. Ulterior, proba amorfă (1 mg) și bromura de potasiu (100 mg) a fost combinată și amestecul a fost adăugat în mașina de formare a comprimatelor pentru a prepara pelicula subțire și

5

apoi a fost măsurată.

Capacitatea de dizolvare: 2 cm<sup>-1</sup>

Numărul scanărilor: 16 ori

10

În prezenta cerere se face referință la diverse publicații. Dezvăluirile din aceste publicații sunt astfel încorporate integral prin referire în prezenta cerere pentru a descrie mai complet stadiul tehnicii la care se referă prezenta invenție. Specialiștilor din domeniu le va fi evident faptul că diverse modificări și variații pot fi efectuate în prezenta invenție fără a ieși din limitele domeniului de aplicare sau esenței invenției. Alte variante de executare a invenției vor fi evidente specialiștilor din domeniu luând în considerare descrierea și aplicarea invenției dezvăluite în prezenta. Se intenționează ca descrierea și exemplele să fie examinate doar cu titlu exemplificativ, cu un

15

domeniu de aplicare și esență adevărată a invenției indicată prin următoarele revendicări.

**(56) Referințe bibliografice citate în descriere:**

1. US 7825138 B2 2010.11.02

2. US 6576648 B2 2003.06.10

**(57) Revendicări:**

1. Formă solidă izolată de monoclorhidrat de anamorelin, caracterizată prin aceea că monoclorhidratul de anamorelin are un raport molar clorură:anamorelin între 0,9...0,99, cuprinzând un conținut rezidual de solvent organic mai mic de 5000 ppm.

2. Formă solidă izolată de monoclorhidrat de anamorelin conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că conținutul rezidual de solvent organic este mai mic de 3000 ppm.

3. Formă solidă izolată de monoclorhidrat de anamorelin conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că conținutul rezidual de solvent organic este mai mic de 1000 ppm.

4. Compoziție farmaceutică care cuprinde:

a) o cantitate terapeutic eficientă de monoclorhidrat de anamorelin conform revendicărilor 1, 2 sau 3; și

b) unul sau mai mulți excipienți farmaceutici acceptabili.

5. Procedeu de fabricare a unei forme de dozare farmaceutice care cuprinde:

a) combinarea unei cantități terapeutice eficiente de monoclorhidrat de anamorelin conform revendicărilor 1, 2 sau 3 cu unul sau mai mulți excipienți farmaceutici acceptabili pentru a forma un amestec; și

b) procesarea amestecului menționat pentru a obține o formă de dozare finită.

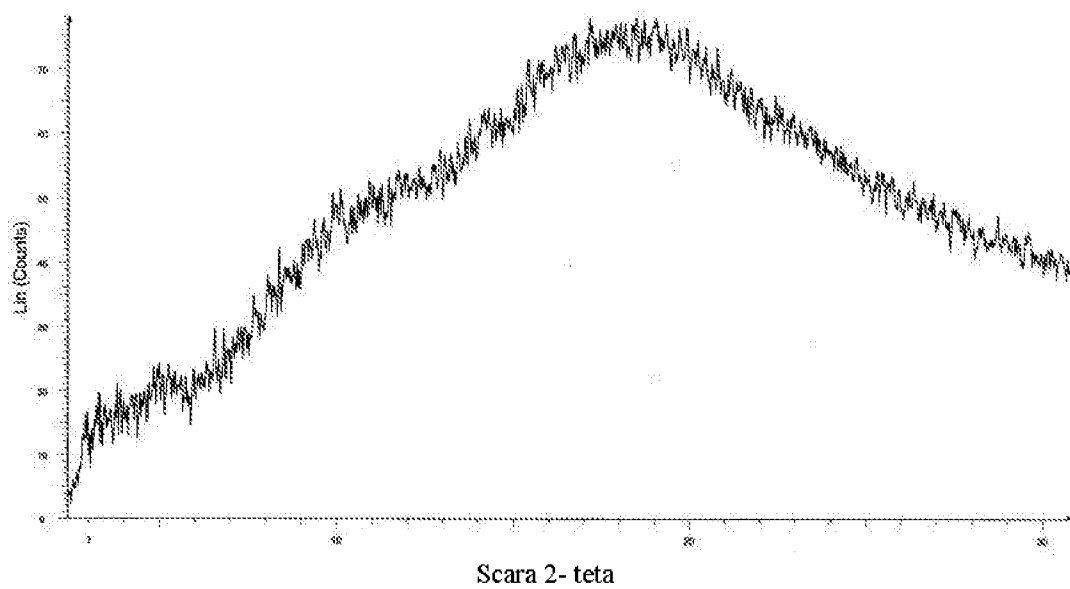


Fig. 1

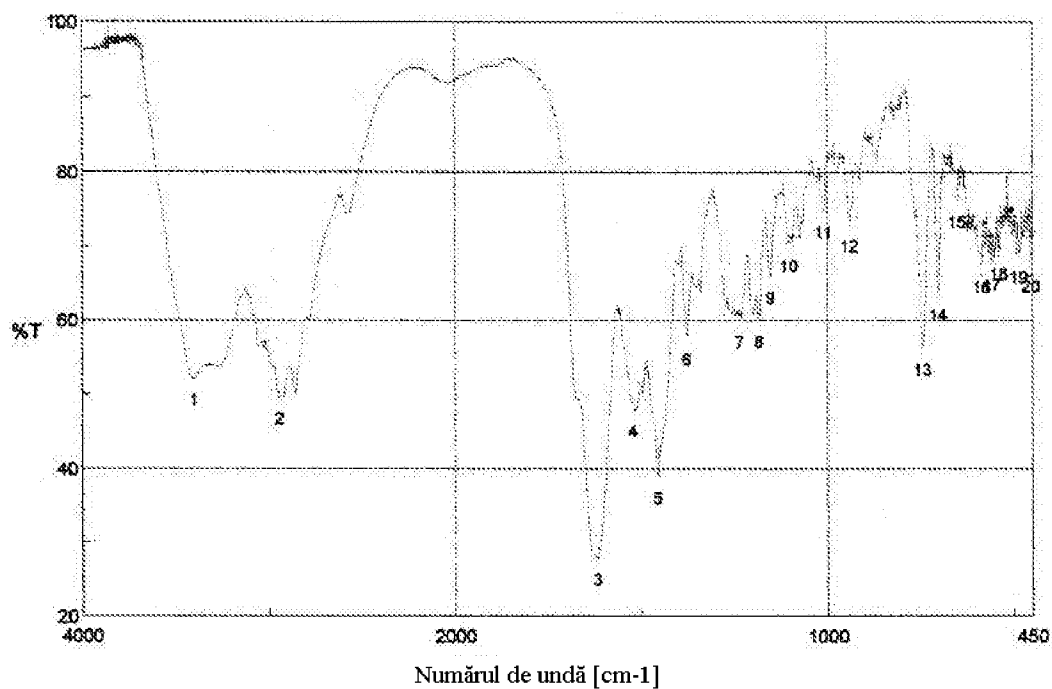


Fig. 2