

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10)

PL 244458 B1

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **438683**

(22) Data zgłoszenia: **2021.08.04**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2023.02.06 BUP 06/2023**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2024.01.29 WUP 05/2024**

(51) MKP:

A61K 31/13 (2006.01)

A61K 31/205 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

C07C 211/38 (2006.01)

C07C 229/56 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

**WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY,
Warszawa, PL
POLITECHNIKA WARSZAWSKA, Warszawa, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:

**EDYTA PINDELSKA, Warszawa, PL
KATARZYNA ZNAJDEK, Łowicz, PL
IZABELA MADURA, Warszawa, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Marek Łazewski, Warszawa, PL

(54) Tytuł:

Sól memantyny, sposób jej otrzymywania, kompozycja i zastosowanie

PL 244458 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest nowa sól memantyny. Przedmiotem wynalazku jest również sposób otrzymywania tej soli memantyny, kompozycja ją zawierająca oraz zastosowanie soli jako leku.

Stan techniki

Choroba Alzheimerera to choroba neurodegeneracyjna, będąca najczęstszą postacią demencji. Demencja oznacza zmniejszenie sprawności umysłowej, które wynika ze zmian powstałych w mózgu. Wiąże się ona z utratą pamięci, trudnościami w myśleniu, często zmianami nastroju i zachowania. Cierpią na nią głównie osoby po 65. roku życia, dlatego też objawy choroby Alzheimerera często są kojarzone z obniżoną sprawnością umysłową mającą związek z wiekiem¹⁻². Około jedna osoba na 100 ma chorobę Alzheimerera już w wieku 65 lat, a wskaźnik ten podwaja się co pięć lat³. Postępy badań nad przyczynami choroby Alzheimerera nie przełożyły się jak dotąd na opracowanie skutecznych terapii, bezpośrednio związanych z etiopatogenezą choroby, a działanie zarejestrowanych leków opiera się na mechanizmach neurochemicznych opisanych wiele lat temu⁴. Jedną z substancji farmakologicznie czynnych stosowanych w leczeniu tej choroby jest chlorowodorek memantyny, 1-amino-3,5-dimetyloadamantan. Wolna zasada memantyny ma postać oleistej cieczy, krystalizującej pod wpływem przechowywania, jest praktycznie nierozpuszczalna w wodzie. Dlatego też w produktach leczniczych stosuje się jej sól – chlorowodorek memantyny formę I, który jest substancją stałą o temperaturze topnienia 258°C, cechującą się dostatecznie dobrą rozpuszczalnością w wodzie (35 mg/ml w 37°C). Zaś Forma II chlorowodoru memantyny ulega stopieniu w temperaturze 341°C. Na termogramie DSC (ang. differential scanning calorimetry; różnicowa kalorymetria skaningowa) Formy II obecne są trzy endodermalne piki przy 50°C, 90°C i 341°C, które wskazują odpowiednio na usuwanie pozostałości rozpuszczalnika, wody i topienie się próbki. Forma II chlorowodoru memantyny jest monohydratem. Ponieważ materiał rozkłada się podczas topienia, tak że ulega zwęgleniu, nie została podana dokładna temperatura topnienia⁵. Stosowanie chlorowodoru memantyny Formy I u chorych ze średniozaawansowaną i zaawansowaną postacią choroby Alzheimerera prowadzi do stabilizacji lub poprawy parametrów oceny stanu ogólnego, czynności życia codziennego oraz funkcji poznawczych⁶⁻⁷. Lek produkowany jest w postaci tabletki lub proszku do przygotowania zawiesiny czy roztworu doustnego. Chlorowodorek memantyny został opracowany przez firmę Merz i licencjonowany przez wiele innych firm. Bardzo istotnym jest fakt, iż 75% pacjentów chorych na chorobę Alzheimerera boryka się z problemem dysfagii⁸. Dysfagia jest opisywana jako trudności poszczególnych etapów połykania od tworzenia kęsa pokarmowego po jego transport od jamy ustnej do żołądka. Dlatego też podawanie leku w formie tabletki pacjentom z demencją starczą jest utrudnione. W licznych badaniach klinicznych wykazano również wysoką skuteczność memantyny w leczeniu autyzmu, ADHD i innych zaburzeń ze spektrum autyzmu u dzieci (zaburzenia lękowe, zespół Aspergera, autyzm, zaburzenie dwubiegunowe, zaburzenie dezintegracyjne, depresja, destrukcyjne zaburzenia zachowania, dysleksja, zespół łamliwego chromosomu X, trudności w uczeniu się, zaburzenia kompulsywne, zaburzenia opozycyjno-buntownicze, zespół Retta)⁹. Ponadto, memantyna wykazała pozytywne wyniki leczenia otępienia naczyniowego, otępienia z ciałami Lewy'ego, schizofrenii, depresji i zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych¹⁰. Chlorowodorek memantyny posiada nieprzyjemny, gorzki smak, który jest trudny do zamaskowania, szczególnie w roztworach wodnych, dlatego roztwory z niego przygotowane do podania doustnego z niechęcią są przyjmowane przez pacjentów¹¹. Poza tym wykazuje również lekką higroskopijność, a także słabe właściwości zsypujące i tabletkujące¹². Dlatego też wciąż poszukuje się lepszych form stałych zawierających memantynę¹³⁻¹⁴.

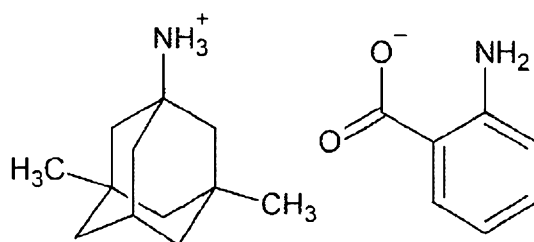
Tak jak to ma miejsce u osób starszych, tak i dla dzieci postać leku i jego smak jest niezwykle ważny. W zgłoszeniu patentowym EP 2 583 669 zostały opisane metody maskowania smaku chlorowodoru memantyny w tabletkach rozpadających się w jamie ustnej w ciągu 60 s. Gorzki smak memantyny w kompozycji zamaskowany został przez powlekanie (nierozpuszczalnymi w wodzie powłokami), kompleksowanie (żywicami jonowymiennymi), czy poprzez tworzenie soli (np.: z sacharynianem sodu, ace-sulfamem potasowym, cyklamianem sodu), czy też stosowanie środków słodzących lub aromatów. Środek maskujący smak wprowadzony do kompozycji według tego wynalazku to żywica jonowymienna, nierozpuszczalna w wodzie żaróbka, cyklodekstryna, środek słodzący, aromat lub dowolna ich kombinacja¹⁵. Analogicznie, w zgłoszeniu EP 2 138 173 zaproponowano poprawianie smaku ciekłych kompozycji memantyny z pomocą substancji pomocniczych, takich jak cyklodekstryny.

Utworzenie nowej soli substancji farmakologicznie czynnej może prowadzić nie tylko do zamaskowania smaku, ale może wpływać również na rozpuszczalność i biodostępność substancji terapeutycznej.

tycznej, ale jednocześnie może wpływać na trwałość substancji w trakcie procesów produkcyjnych/technologicznych, a także na przewidywanie trwałości danej postaci leku w zakładanych warunkach i czasie. Wzrost stabilności leku w postaci soli może być związany ze wzrostem temperatury topnienia soli versus wolna zasada substancji aktywnej lub też z obniżeniem higroskopijności. Dla technologów postaci leku wyzwanie może stanowić trwałość nowej soli, a w szczególności metastabilnych form polimorficznych soli. Jest to bardzo ważny aspekt, gdyż wiele preparatów zawierających memantynę to stałe postaci leku. W niniejszym wynalazku otrzymano stabilną formę polimorficzną antranilanu memantyny dwoma różnymi sposobami. Użyty do otrzymania tej soli kwas antranilowy (kwas 2-aminobenzoesowy), nazywany również witaminą L1, jest aminokwasem powstającym w organizmie człowieka jako produkt rozkładu tryptofanu. Znane są jego trzy formy polimorficzne¹⁶. Kwas antranilowy, tak jak inne aminokwasy, wykazuje właściwości amfoteryczne. Jest substancją stałą o delikatnie słodkim smaku, trudno rozpuszczalną w wodzie (3,5 mg/ml w 25°C). Kwas antranilowy nie wykazuje odporności na wysoką temperaturę – ulega rozkładowi do aniliny i dwutlenku węgla powyżej temperatury topnienia (145°C)¹⁷. Otrzymany antranilan memantyny charakteryzuje się wysoką termo- i fotostabilnością, nie pochłania wody i ma delikatnie słodki smak, w którym nie jest wyczuwalna goryczka charakterystyczna dla memantyny. Uzyskano i scharakteryzowano dwie formy polimorficzne antranilanu memantyny, wykryto również Formę III. Próba smaku wykonana została na 10 ochotnikach. Ochotnikom podano 4 mg antranilanu memantyny (Formy I) aby określić skuteczność maskowania smaku. Gorycz memantyny nie była zauważalna podczas degustacji, co pokazało, że utworzenie nowej soli memantyny skutecznie zamaskowało jej smak. Otrzymano również metasabilną formę II antranilanu memantyny, również dwoma metodami. Po spożyciu Formy II gorycz memantyny również nie była wyczuwalna.

Co istotne, nieskuteczne okazało się łączenie memantyny ze znanymi słodzikami, np. aspartamem, czy też waniliną lub kwasem wanilinowym.

Przedmiotem wynalazku jest więc sól memantyny, przy czym solą jest antranilan memantyny, w szczególności o wzorze I:



(Wzór I)

Korzystnie, antranilan memantyny jest w postaci polimorficznej Formy I, o temperaturze topnienia ok. 275°C.

Charakterystykę poszczególnych uzyskanych według wynalazku form polimorficznych antranilanu memantyny przedstawiono w niniejszym opisie. Forma I jest postacią stabilną, o temperaturze topnienia ok. 275°C. Alternatywnie, identyfikację form polimorficznych można przeprowadzać na przykład przy użyciu metody dyfrakcji rentgenowskiej na monokryształach (SCXRD). W tej metodzie, parametry komórki elementarnej dla Formy I są następujące: $a = 6.6733(1) \text{ \AA}$, $b = 15.9365(2) \text{ \AA}$, $c = 16.8540(2) \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$. Objętość = $1792.41(4) \text{ \AA}^3$. Alternatywnie, stosować można metodę dyfrakcji proszkowej (PXRD), przy czym położenie 3 pierwszych refleksów (wartości kąta 2θ) na dyfraktogramach PXRD jest następujące:

Forma I: 7,595; 10,445; 10,979

Forma II: 6,198; 7,088; 8,750

Forma (III): 5,724; 13,478; 18,481 (refleksy widocznie różne od refleksów formy I).

Przedmiotem wynalazku jest również sposób wytwarzania soli memantyny, przy czym solą jest antranilan memantyny, a sposób obejmuje etapy:

- a) rozpuszczania wolnej zasady memantyny i kwasu antranilowego w rozpuszczalniku organicznym, korzystnie metanolu;
- b) ogrzewania roztworu otrzymanego w etapie a);

- c) odparowywania rozpuszczalnika z roztworu po etapie b), korzystnie w temperaturze pokojowej i/albo pod zmniejszonym ciśnieniem;
- d) rekrytalizacji z wody lub rozpuszczalnika organicznego, korzystnie takiego rozpuszczalnika organicznego jak stosowany w etapie a), korzystnie metanolu.

W korzystnym przykładzie wykonania sposobu, w etapie a) stosowane są równomolowe ilości memantyny i kwasu antranilowego.

W korzystnym przykładzie wykonania sposobu, etap d) obejmuje rekrytalizację z metanolu.

W korzystnym przykładzie wykonania sposobu, po etapie d) następuje etap e) pozostawienia substancji z etapu d) do przekształcenia się jej w stabilną postać polimorficzną.

W innym korzystnym przykładzie wykonania sposobu, etap d) obejmuje rekrytalizację z wody.

Dalszym przedmiotem wynalazku jest kompozycja zawierająca antranilan memantyny według wynalazku z przynajmniej jedną substancją pomocniczą.

Kompozycją może być kompozycja farmaceutyczna, w tym w szczególności kompozycja przeznaczona do podawania doustnego.

Korzystnie, kompozycja nie zawiera żadnych dodatkowych składników aromatyzujących lub słodzących lub maskujących smak.

Kolejnym przedmiotem wynalazku jest antranilan memantyny do zastosowania jako lek.

Jak wskazano powyżej, memantyna jest znaną substancją czynną, o udowodnionej skuteczności, między innymi w leczeniu choroby Alzheimera. Substancja ta jest podawana pacjentom w postaci soli, która ulega dysocjacji w organizmie. Działanie biologiczne wywierane jest przez kation memantyny, analogicznie jak w przypadku znanej postaci chlorowodorku.

Kolejnym przedmiotem wynalazku jest antranilan memantyny do zastosowania w profilaktyce lub leczeniu stanu lub choroby wybranych z grupy składającej się z choroby Alzheimera, demencji, zaburzeń lękowych, zespołu Aspergera, autyzmu, zaburzenia dwubiegunowego, zaburzenia dezintegracyjnego, depresji, destrukcyjnego zaburzenia zachowania, dysleksji, zespołu łamliwego chromosomu X, trudności w uczeniu się, zaburzeń kompulsywnych, zaburzeń opozycyjno-buntowniczych, zespołu Retta, otępienia naczyniowego, otępienia z ciałami Lewy'ego, schizofrenii, zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych.

W korzystnym przykładzie wykonania, chorobą lub stanem jest choroba Alzheimera.

Na podstawie znanych, skutecznych schematów dawkowania chlorowodorku memantyny w terapii choroby Alzheimera o umiarkowanym i ciężkim nasileniu¹⁸, można określić korzystne schematy podawania antranilanu memantyny. Schemat podawania można zrealizować za pomocą różnych postaci leku, w szczególności tabletek, kapsułek, roztworów, zawiesin i emulsji. Konkretny schemat podawania i dawkowanie będą zależne od płci, wieku, stanu zdrowia osobnika, innych przyjmowanych leków itp. Dobranie odpowiedniego schematu podawania mieści się w zakresie umiejętności specjalisty w dziedzinie. Antranilan memantyny według wynalazku może być stosowany w sposób analogiczny do znanych postaci chlorowodorku memantyny. Ekwiwalentem 1 mg chlorowodorku memantyny jest 1,5 mg antranilanu memantyny. Przykładowy schemat podawania może obejmować podawanie doustne antranilanu memantyny, korzystnie raz na dobę, korzystnie ze stopniowym zwiększaniem dawki. Przykładowo, można podawać dawkę antranilanu memantyny raz na dobę przez 7 dni, następnie zwiększenia dawki (+100%) i podawanie raz na dobę przez kolejnych 7 dni, następnie zwiększenie dawki (+50%) i podawanie raz na dobę przez kolejnych 7 dni, z podawaniem z początkiem czwartego tygodnia dawki podtrzymującej (+50%) raz na dobę.

Przykładowy schemat podawania antranilanu memantyny z użyciem tabletek

W poniższym schemacie korzystne jest użycie tabletek zawierających po 15 mg i 30 mg antranilanu memantyny. Przykładowo, tabletki mogą zawierać następujące substancje pomocnicze: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, stearynian magnezu, krzemionka koloidalna, dwutlenek tytanu, hypromeloza, polisorbat 80, makrogol 400.

- 1. tydzień (dzień 1–7): podanie doustne 7,5 mg antranilanu memantyny (ekwiwalent 5 mg chlorowodorku memantyny) raz na dobę w postaci połowy tabletki o mocy 15 mg.
- 2. tydzień (dzień 8–14): podanie doustne 15 mg antranilanu memantyny (ekwiwalent 10 mg chlorowodorku memantyny) raz na dobę w postaci jednej tabletki o mocy 15 mg.
- 3. tydzień (dzień 15–21): podanie doustne 22,5 mg antranilanu memantyny (ekwiwalent 15 mg chlorowodorku memantyny) raz na dobę w postaci jednej i pół tabletki o mocy 15 mg.

- Począwszy od 4. tygodnia i dawka podtrzymująca: podanie doustne 30 mg antranilanu memantyny (ekwiwalent 20 mg chlorowodoru memantyny) raz na dobę w postaci dwóch tabletek o mocy 15 mg bądź jednej tabletki o mocy 30 mg.

Przykładowy schemat podawania antranilanu memantyny z użyciem roztworu doustnego

W poniższym przykładzie korzystne jest użycie roztworu doustnego zawierającego antranilan memantyny w stężeniu 7,5 mg/ml. Przykładowo, roztwór może zawierać następujące substancje pomocnicze: woda oczyszczona, potasu sorbinian.

- 1. tydzień (dzień 1–7): podanie doustne 7,5 mg antranilanu memantyny (ekwiwalent 5 mg chlorowodoru memantyny) raz na dobę w postaci 1 ml roztworu antranilanu memantyny o stężeniu 7,5 mg/ml.
- 2. tydzień (dzień 8–14): podanie doustne 15 mg antranilanu memantyny ml (ekwiwalent 10 mg chlorowodoru memantyny) raz na dobę w postaci 2 ml roztworu antranilanu memantyny o stężeniu 7,5 mg.
- 3. tydzień (dzień 15–21): podanie doustne 22,5 mg antranilanu memantyny (ekwiwalent 15 mg chlorowodoru memantyny) raz na dobę w postaci 3 ml roztworu antranilanu memantyny o stężeniu 7,5 mg/ml.
- Począwszy od 4. tygodnia i dawka podtrzymująca: podanie doustne 30 mg antranilanu memantyny (ekwiwalent 20 mg chlorowodoru memantyny) raz na dobę w postaci 4 ml roztworu antranilanu memantyny o stężeniu 7,5 mg/ml.

Antranilan memantyny może być więc stosowany w kompozycji, w tym kompozycji farmaceutycznej, w szczególności do podawania doustnego. Substancją pomocniczą lub substancjami pomocniczymi mogą być dowolne składniki dopuszczalne farmaceutycznie. W całym niniejszym opisie, termin „dopuszczalny farmaceutycznie” odnosi się do substancji, związków, mieszanin, roztworów, preparatów i in., które ogólnie nie są toksyczne lub nie powodują uszkodzenia u osobnika, któremu są podawane. W szczególności, dopuszczalne farmaceutycznie zaróbki, nośniki, lub inne składniki dodatkowe lub pomocnicze oznaczają te, które można rozsądnie podawać osobnikowi, np. będącemu ssakiem, w szczególności człowiekiem, z zapewnieniem skutecznej dawki zastosowanego składnika aktywnego.

Antranilan memantyny może więc być podawany w kompozycji, np. w preparacie farmaceutycznym, przykładowo w kombinacji z jedną lub więcej dopuszczalnych farmaceutycznie nośników i/lub zaróbek, w szczególności w formulacji odpowiedniej do stosowania doustnego. Takie formulacje obejmują, na przykład i nie wyłącznie, tabletki, pastylki, pastylki do ssania, wodne lub olejowe zawiesiny, dyspergowalne proszki lub granulki, emulsje, twarde lub miękkie kapsułki lub syropy. Szczególnie korzystną postacią jest tabletką. Inną korzystną postacią jest roztwór, w szczególności roztwór wodny.

Kompozycje przeznaczone do stosowania doustnego można wytwarzać dowolnym, znanym w dziedzinie sposobem wytwarzania kompozycji farmaceutycznych i mogą one zawierać jeden lub więcej środków, takich jak środki barwiące i środki konserwujące. Kompozycje zwykle zawierają składnik czynny w domieszcze z fizjologicznie dopuszczalnymi zaróbkami, które są odpowiednie do wytwarzania danej postaci dawkowania, np. tabletek. Takie zaróbki obejmują na przykład obojętne rozcieńczalniki (np. węglan wapnia, węglan sodu, laktozę, fosforan wapnia lub fosforan sodu), środki granulujące i rozsadzające (np. skrobia kukurydziana lub kwas alginowy), środki wiążące (np. skrobię, żelatynę lub gumę arabską) i środki smarujące (np. stearynian magnezu, kwas stearynowy lub talk). Tabletki i inne postacie dawkowania mogą być niepowlekane lub mogą być powlekane znanymi technikami, na przykład w celu opóźnienia rozpadu i wchłaniania w przewodzie pokarmowym, a tym samym zapewnienia przedłużonego działania przez dłuższy czas. Na przykład, można zastosować materiał opóźniający, taki jak hypromeloza lub poliwinylpirolidon.

Stanowiąca przedmiot niniejszego wynalazku nowa sól memantyny nie ma przykrego, gorzkiego smaku, znanego dla wcześniej znanych preparatów. Dlatego też, antranilan memantyny może być korzystnie podawany w kompozycji, bez dodatku substancji aromatyzujących lub słodzących lub maskujących smak.

Kompozycje farmaceutyczne można formułować jako formulacje o przedłużonym uwalnianiu (tj. formulacja, taka jak kapsułka lub tabletką, która powoduje powolne uwalnianie składnika czynnego po podaniu). Takie formulacje można zasadniczo wytwarzać przy użyciu dobrze znanej technologii i podawać na przykład przez stosowanie doustne lub przez wprowadzanie w pożądanym miejscu docelowym. Nośniki do stosowania w takich formulacjach są biokompatybilne i mogą również ulegać biodegradacji; korzystnie formulacja zapewnia względnie stały poziom uwalniania substancji czynnej. Ilość substancji czynnej zawartej w formulacji o przedłużonym uwalnianiu zależy na przykład od miejsca wprowadzenia

czy implantacji, szybkości i oczekiwanego czasu uwalniania oraz charakteru choroby/stanu, który jest leczony.

Kompozycja farmaceutyczna zawierająca antranilan memantyny do zastosowania według wynalazku, może mieć postać np. zestawu zawierającego pojemnik z kompozycją i/lub np. jednostkowe postacie dawkowania, a także etykietę i instrukcje stosowania.

O ile nie określono inaczej, wszystkie stosowane tu terminy techniczne i naukowe mają takie samo znaczenie, jak powszechnie rozumiane przez znawcę w dziedzinie, do której należy ten wynalazek. Sposoby i materiały są tu opisane do zastosowania w niniejszym wynalazku; można również stosować inne, odpowiednie metody i materiały znane w dziedzinie. Materiały, metody i przykłady są jedynie ilustracyjne i nie mają na celu ograniczania. Wszystkie publikacje, zgłoszenia patentowe, patenty, sekwencje, wpisy do baz danych i inne wspomniane tu odnośniki są włączone w całości przez odniesienie.

Krótki opis figur

Fig. 1 przedstawia dyfraktogramy proszkowe dla Formy I (calc 1a 1b) Formy II (1c) oraz mieszaniny Formy I i Formy III (metastabilnej) antranilanu memantyny (1d).

Fig. 2 przedstawia DSC Formy II antranilanu memantyny.

Fig. 3 przedstawia DSC Formy I antranilanu memantyny.

Fig. 4 przedstawia budowę molekularną Formy I antranilanu memantyny z badań SXR.

Fig. 5 przedstawia widmo FT-IR Formy I antranilanu memantyny.

Fig. 6 przedstawia widmo FT-IR Formy II antranilanu memantyny.

Fig. 7 przedstawia widma FT-IR: Formy I antranilanu memantyny, kwasu antranilowego i chlorowodoru memantyny.

Fig. 8 przedstawia widma FT-IR: Formy II antranilanu memantyny, kwasu antranilowego i chlorowodoru memantyny.

PRZYKŁADY

Przykład 1

Synteza Formy I antranilanu memantyny – sposób 1.

Wolną zasadę memantyny (0,001 mol, 179 mg) oraz kwas antranilowy (0,001 mol, 137 mg) rozpuszczono w 30 ml metanolu. Roztwór ogrzewano, utrzymując w łagodnym wrzeniu przez 5 minut. Po odparowaniu rozpuszczalnika w temperaturze pokojowej i rekrytalizacji z metanolu otrzymano żółto-pomarańczowe kryształy o kształcie bloków.

Przykład 2

Synteza Formy I antranilanu memantyny – sposób 2.

Wolną zasadę memantyny (0,01 mol, 1,79 g) rozpuszczono w 120 ml metanolu, do roztworu dodano kwas antranilowy (0,01 mol, 1,37 g). Roztwór ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano krystaliczną substancję, którą rekrytalizowano z metanolu. Uzyskany produkt miał postać żółto-pomarańczowych bloków.

Przykład 3

Synteza Formy II antranilanu memantyny – sposób 1.

Wolną zasadę memantyny (0,001 mol, 179 mg) oraz kwas antranilowy (0,001 mol, 137 mg) rozpuszczono w 30 ml metanolu. Roztwór ogrzewano, utrzymując w łagodnym wrzeniu przez 5 minut. Po odparowaniu rozpuszczalnika w temperaturze pokojowej otrzymano krystaliczną substancję, którą poddano rekrytalizacji z 30 ml wody. Uzyskany produkt miał postać pomarańczowych igieł.

Przykład 4

Synteza Formy II antranilanu memantyny – sposób 2.

Wolną zasadę memantyny (0,01 mol, 1,79 g) rozpuszczono w 120 ml metanolu, do roztworu dodano kwas antranilowy (0,01 mol, 1,37 g). Roztwór ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskano krystaliczną substancję, którą poddano rekrytalizacji z 120 ml wody. Produkt reakcji miał postać pomarańczowych igieł.

Przykład 5

Analiza soli otrzymanych wg poprzedzających Przykładów

Badania metodą dyfrakcji proszkowej (PXRD) wykonano na dyfraktometrze Bruker Advance D8 w zakresie 5–40° kątów 2θ z użyciem promieniowania CuKα o długości fali 1,54060 Å. Badanie wykonano dla Formy I (otrzymanej w Przykładzie 2) i Formy II (otrzymanej w Przykładzie 4). Położenie refleksów dla Formy I i Formy II jest wyraźnie inne (Fig. 1). Po 28 dniach wykonano dyfraktogram dla

suchej próbki zawierającej Formę II i stwierdzono, że zawiera najprawdopodobniej Formę III oraz Formę I w przewodzie. Wskazuje to na niestabilność Formy II.

Badanie metodą skaningowej kalorymetrii różnicowej (DSC) wykonane zostało przy użyciu aparatu TA Instruments Q200DSC. 10,3300 mg próbki poddano grzaniu z szybkością $10^{\circ}/\text{min}$, w zakresie temperatur $-20 - 300^{\circ}\text{C}$. Na termogramie DSC Formy II (Fig. 2) widoczne są trzy piki endotermiczne $99,76^{\circ}\text{C}$, $134,73^{\circ}\text{C}$ i $222,03^{\circ}\text{C}$. Dwa pierwsze związane są z możliwymi przejściami fazowymi lub ewentualną obecnością Formy I (pik przy temperaturze około 90°C jest obecny na termogramie dla Formy I). Forma II jest najprawdopodobniej formą metastabilną/hydratem. W warunkach normalnych, wilgotna Forma II samoczynnie w bardzo krótkim czasie przechodzi w bardziej stabilną Formę I. Proces ten jest prawdopodobnie zależny od wilgotności i temperatury. Jest to bardzo korzystne przejście, ponieważ w prosty sposób można uzyskać stabilną Formę I krystalizując ją z wody (bez użycia metanolu), z otrzymaniem Formy II, która następnie ulegnie przekształceniu do Formy I. Forma I jest formą stabilną i charakteryzuje się temperaturą topnienia około 275°C . Na termogramie DSC Formy I (Fig. 3) widać dwa piki endotermiczne związane najprawdopodobniej z przejściami fazowymi w temperaturze 90 oraz $177,61^{\circ}\text{C}$. Od temperatury 210°C zaczyna się najprawdopodobniej powolna przemiana powiązana z topnieniem i rozkładem próbki powyżej 280°C .

Struktura stabilnej Formy I antranilanu memantyny została scharakteryzowana przy użyciu metody dyfrakcji rentgenowskiej na monokryształach (SCXRD). Pomiar wykonano na dyfraktometrze Gemini A Ultra firmy Rigaku Oxford Diffraction przy użyciu promieniowania $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$) w temperaturze pokojowej. Forma I krystalizuje w układzie rombowym w symetrii grupy przestrzennej $P2_12_12_1$. Parametry komórki elementarnej: $a/ \text{ \AA}$ 6.67330(10), $b/ \text{ \AA}$ 15.9365(2), $c/ \text{ \AA}$ 16.8540(2). Finalne współczynniki rozbieżności $R1$ i $R2$ dla wszystkich refleksów wyniosły odpowiednio 3,76% i 10,01%. W kryształach zidentyfikowano nieporządek pozycyjny dla anionu, który wymodelowano dla dwóch pozycji przestrzennych z obsadzeniem 0.754(7) i 0.246(7). Na Fig. 4 przedstawiono strukturę molekularną soli z pokazaniem elipsoid drgań termicznych na poziomie prawdopodobieństwa 50% dla głównego położenia anionu antranilanowego (położenie z mniejszym obsadzeniem pokazano jako sfery o arbitralnie przyjętym promieniu). Wyszumowany dyfraktogram proszkowy w pełni zgodził się z dyfraktogramem dla objętościowej próbki wykonanym metodą PXRD (Fig. 1a i b).

Widma FT-IR zostały zarejestrowane za pomocą spektrometru Perkin Elmer Spectrum 1000 z wykorzystaniem techniki tabletki z KBr. Zakres liczb falowych wynosił $4000-400 \text{ cm}^{-1}$, rozdzielczość 1 cm^{-1} , liczba skanów 50. Na widmie Formy I antranilanu memantyny widoczne są pasma przy następujących liczbach falowych: 3476, 3350, 3310, 2945, 2910, 2863, 2159, 1616, 1578, 1511, 1453, 1372, 1256, 1158, 862, 749 i 664 cm^{-1} . Pasma przy 1616 i 1372 cm^{-1} pochodzą od drgań rozciągających zjonizowanej grupy karboksylowej ($-\text{COO}^-$) powstałej w wyniku utworzenia soli. Na widmie mieszaniny Form I i II antranilanu memantyny widoczne są pasma przy następujących liczbach falowych: 3474, 3358, 3321, 2947, 2916, 2845, 2129, 1610, 1513, 1453, 1361, 1256, 1155, 861, 750 i 662 cm^{-1} . Pasma przy 1610 i 1361 cm^{-1} pochodzą od drgań rozciągających grupy $-\text{COO}^-$.

Przykład 6

Test smaku

10 ochotnikom podano 4 mg antranilanu memantyny, (przedmiotem próby była Forma I krystalizowana z metanolu i Forma II krystalizowana z wody), aby określić skuteczność maskowania smaku. Według ochotników, gorycz memantyny nie była zauważalna podczas degustacji (zarówno dla Formy I jak i dla Formy II), co pokazało, że utworzenie nowej soli memantyny skutecznie zamaskowało jej smak.

Przykład 7

Zastosowanie kompozycji antranilanu memantyny w postaci tabletki w leczeniu choroby Alzheimera

W poniższym schemacie korzystne jest użycie tabletek zawierających po 15 mg i 30 mg antranilanu memantyny. Tabletki mogą zawierać następujące substancje pomocnicze: laktoza jednowodna, celuloza mikrokryształiczna, krospowidon, stearynian magnezu, krzemionka koloidalna, dwutlenek tytanu, hypromeloza, polisorbata 80, makrogol 400.

- 1. tydzień (dzień 1–7): podanie doustne 7,5 mg antranilanu memantyny (ekwiwalent 5 mg chlorowodoru memantyny) raz na dobę w postaci połowy tabletki o mocy 15 mg.
- 2. tydzień (dzień 8–14): podanie doustne 15 mg antranilanu memantyny (ekwiwalent 10 mg chlorowodoru memantyny) raz na dobę w postaci jednej tabletki o mocy 15 mg.
- 3. tydzień (dzień 15–21): podanie doustne 22,5 mg antranilanu memantyny (ekwiwalent 15 mg chlorowodoru memantyny) raz na dobę w postaci jednej i pół tabletki o mocy 15 mg.

- Począwszy od 4. tygodnia i dawka podtrzymująca: podanie doustne 30 mg antranilanu memantyny (ekwiwalent 20 mg chlorowodoru memantyny) raz na dobę w postaci dwóch tabletek o mocy 15 mg bądź jednej tabletki o mocy 30 mg.

Przykład 8

Zastosowanie kompozycji antranilanu memantyny w postaci roztworu doustnego w leczeniu choroby Alzheimera.

Schemat podawania antranilanu memantyny z użyciem roztworu doustnego

W poniższym przykładzie korzystne jest użycie roztworu doustnego zawierającego antranilan memantyny w stężeniu 7,5 mg/ml. Przykładowo, roztwór zawiera następujące substancje pomocnicze: woda oczyszczona, potasu sorbinian.

- 1. tydzień (dzień 1–7): podanie doustne 7,5 mg antranilanu memantyny (ekwiwalent 5 mg chlorowodoru memantyny) raz na dobę w postaci 1 ml roztworu antranilanu memantyny o stężeniu 7,5 mg/ml.
- 2. tydzień (dzień 8–14): podanie doustne 15 mg antranilanu memantyny (ekwiwalent 10 mg chlorowodoru memantyny) raz na dobę w postaci 2 ml roztworu antranilanu memantyny o stężeniu 7,5 mg.
- 3. tydzień (dzień 15–21): podanie doustne 22,5 mg antranilanu memantyny (ekwiwalent 15 mg chlorowodoru memantyny) raz na dobę w postaci 3 ml roztworu antranilanu memantyny o stężeniu 7,5 mg/ml.
- Począwszy od 4. tygodnia i dawka podtrzymująca: podanie doustne 30 mg antranilanu memantyny (ekwiwalent 20 mg chlorowodoru memantyny) raz na dobę w postaci 4 ml roztworu antranilanu memantyny o stężeniu 7,5 mg/ml.

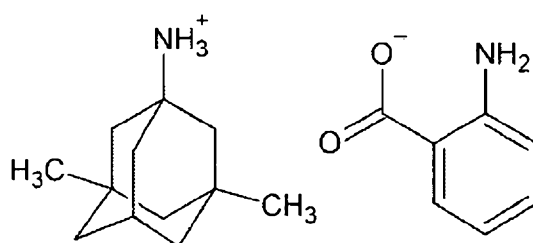
Literatura:

1. Wolfe, M.S., Alzheimer's disease II, Topics in Medicinal Chemistry, Springer International Publishing, Cham, 2016, 1–26.
2. Alzheimer's Association, Alzheimer's disease facts and figures, *Alzheimer's Dementia* 2020, 16.3, 391–460.
3. Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. Epidemiology of Alzheimer Disease. *Nat Rev. Neurol.* 2011, 7.3, 137.
4. Mendiola-Precoma, J., Bemmen, L.C., Padilla, K., Garcia-Alcocer, G. Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *BioMed Res. Int.* 2016, 1–17.
5. Merli, V., Daverio, P., Kovacsne-Mezel, A., Aronhime J., Polymorphs of memantine hydrochloride. U.S. Patent No. 7,462,743 Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office. 2008.
6. McShane, R., Westby, M. J., Roberts, E., Minakaran, N., Schneider, L., Farrimond, L. E., Debarros, J., Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019, 3, CD003154.
7. Kishi, T., Matsunaga, S., Oya, K., Nomura, I., Ikuta, T., & Iwata, N. Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J. Alzheimer's Dis.* 2017, 60, 401–425.
8. Seçil, Y., Arıcı, Ş., Incesu, T. K., Gürgör, N., Beckmann, Y., & Ertekin, C. Dysphagia in Alzheimer's disease. *Neurophysiol. Clin./Clin. Neurophysiol.* 2016, 46.3, 171–178.
9. US 2006/0079582 A1. Jonas et al. Pub. Date: Apr. 13, 2006. Memantine for the treatment of childhood behavioral disorders.
10. Alam, S., Lingenfelter, K. S., Bender, Aaron M., Lindsley, C.W., Classics in Chemical Neuroscience: Memantine, *ACS Chem. Neurosci.* 2017, 8.9, 1823–1829.
11. Ruiz, F., et al., Sex differences in medicine acceptability: A new factor to be considered in medicine formulation. *Pharmaceutics* 2019, 11, 368–380.
12. Gülbağ S, Yilmaz Usta D, Gültekin HE, Oktay AN, Demirtaş Ö, Karaküçük A, Çelebi N. New perspective to develop memantine orally disintegrating tablet formulations: SeDeM expert system. *Pharm Dev Technol.* 2018, 23.5, 512–519.
13. Mittapelly, N., Rachumallu, R., Pandey, G., Sharma, S., Arya, A., Bhatta, R. S., Mishra, P. R. Investigation of salt formation between memantine and pamoic acid: Its exploitation in nanocrystalline form as long acting injection. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2016, 101, 62–71.

14. Bhardwaj, V., Shaiwale, M., Lakhani, B. & Ballabh, A. A series of memantine based salts with various aromatic and aliphatic carboxylic acids: Crystallographic analysis, Hirshfeld surfaces and dissolution study. *J. Mol. Struct.* 2020, 1206, 127672–127685.
15. EP 2 583 669 A1 Pilgaonkar, Pratibha S. et al. Pub. Date: Apr. 24, 2013 Taste-masked orally disintegrating tablets of memantine hydrochloride.
16. Ojala W.H., Etter M.C., Polymorphism in anthranilic acid: a reexamination of the phase transitions, *JACS* 1992, 114.26, 10288–10293.
17. Wiklund P., Bergman J., The chemistry of anthranilic acid, *Current Organic Synthesis* 2006, 3.3, 379-402.
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebixa: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebixa-epar-product-information_en.pdf, dostęp 27.07.21.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sól memantyny, **znamienna tym**, że solą jest antranilan memantyny, w szczególności o wzorze I:



(Wzór I)

2. Sól memantyny według zastr. 1, **znamienna tym**, że antranilan memantyny jest w postaci polimorficznej Formy I, o temperaturze topnienia ok. 275°C.
3. Sposób wytwarzania soli memantyny, **znamienny tym**, że solą jest antranilan memantyny, a sposób obejmuje etapy:
 - a) rozpuszczania wolnej zasady memantyny i kwasu antranilowego w rozpuszczalniku organicznym, korzystnie metanolu;
 - b) ogrzewania roztworu otrzymanego w etapie a);
 - c) odparowywania rozpuszczalnika z roztworu po etapie b), korzystnie w temperaturze pokojowej i/lub pod zmniejszonym ciśnieniem;
 - d) rekrytalizacji z wody lub rozpuszczalnika organicznego, korzystnie takiego rozpuszczalnika organicznego jak stosowany w etapie a), korzystnie metanolu.
4. Sposób wytwarzania soli memantyny według zastr. 3, **znamienny tym**, że w etapie a) stosowane są równomolowe ilości memantyny i kwasu antranilowego.
5. Sposób wytwarzania soli memantyny według zastr. 3 lub 4, **znamienny tym**, że etap d) obejmuje rekrytalizację z metanolu.
6. Sposób wytwarzania soli memantyny według zastr. 5, **znamienny tym**, że po etapie d) następuje etap e) pozostawienia substancji z etapu d) do przekształcenia się jej w stabilną postać polimorficzną.
7. Sposób wytwarzania soli memantyny według zastr. 3 lub 4, **znamienny tym**, że etap d) obejmuje rekrytalizację z wody.
8. Kompozycja zawierająca antranilan memantyny jak określony w dowolnym z zastr. 1 lub 2 i przynajmniej jedną substancję pomocniczą.
9. Kompozycja według zastr. 8, **znamienna tym**, że nie zawiera żadnych dodatkowych składników aromatyzujących lub słodzących lub maskujących smak.
10. Antranilan memantyny do zastosowania jako lek.
11. Antranilan memantyny do zastosowania w profilaktyce lub leczeniu stanu lub choroby wybranych z grupy składającej się z choroby Alzheimera, demencji, zaburzeń lękowych, zespołu

Aspergera, autyzmu, zaburzenia dwubiegunowego, zaburzenia dezintegracyjnego, depresji, destrukcyjnego zaburzenia zachowania, dysleksji, zespołu łamliwego chromosomu X, trudności w uczeniu się, zaburzeń kompulsywnych, zaburzeń opozycyjno-buntowniczych, zespołu Retta, otępienia naczyniowego, otępienia z ciałami Lewy'ego, schizofrenii, zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych.

12. Antranilan memantyny do zastosowania według zastrz. 11, w którym chorobą lub stanem jest choroba Alzheimera.

Rysunki

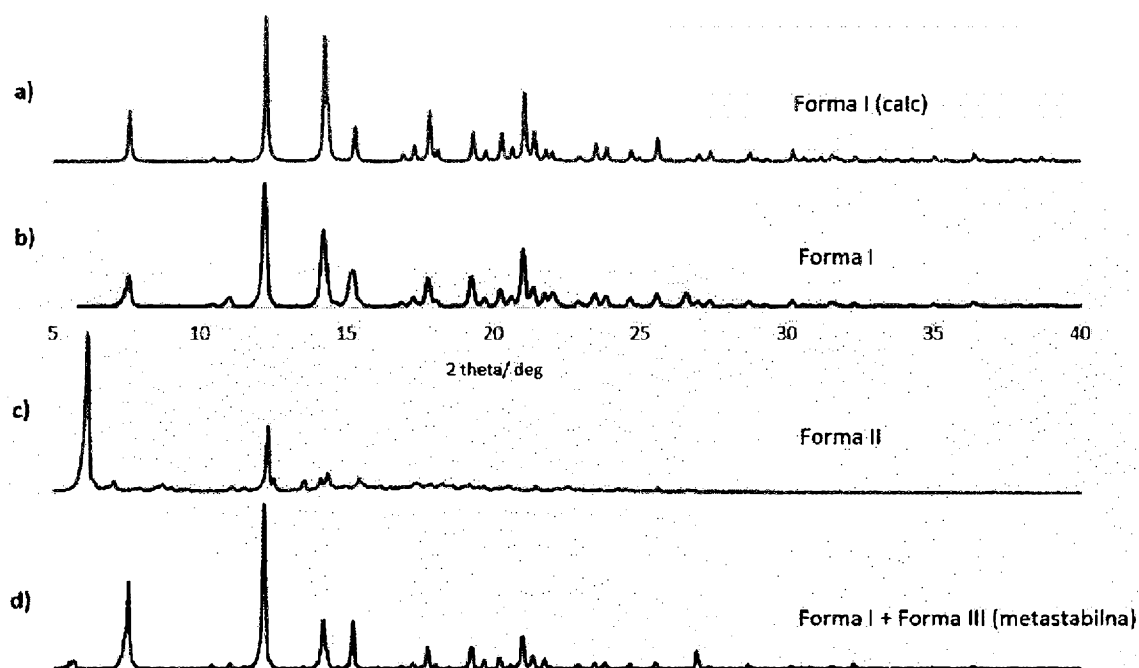
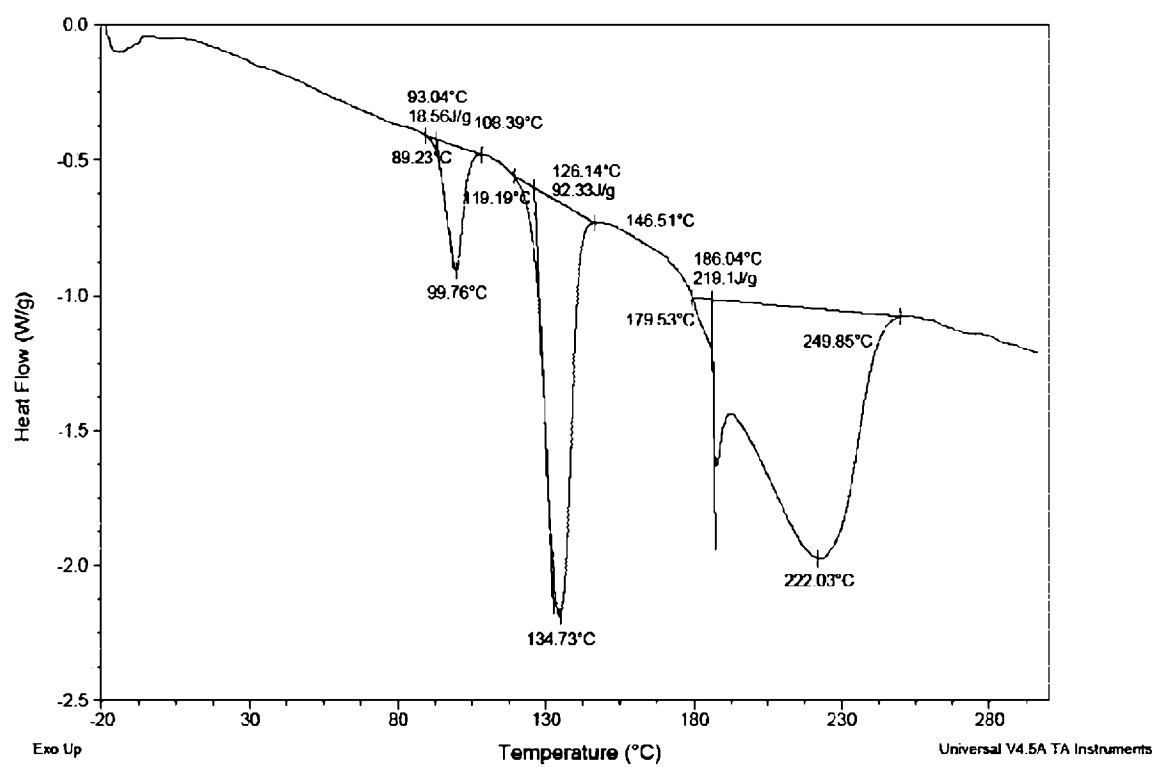
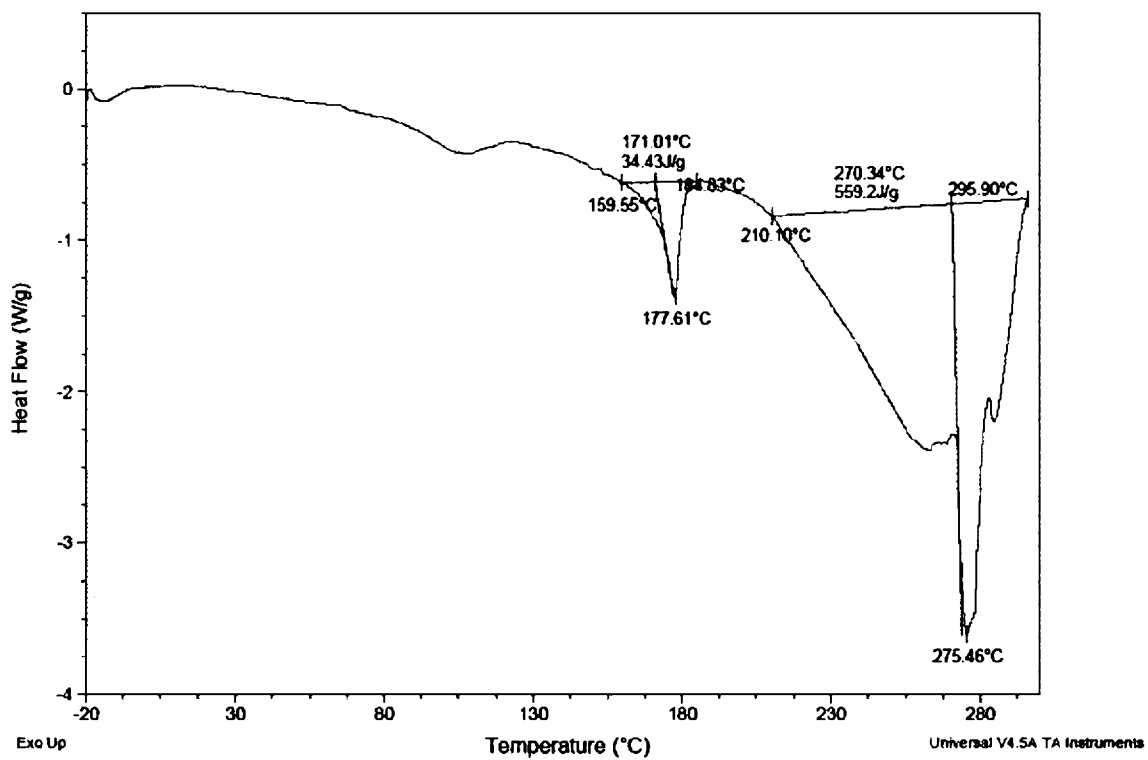


Fig. 1

**Fig. 2**

**Fig. 3**

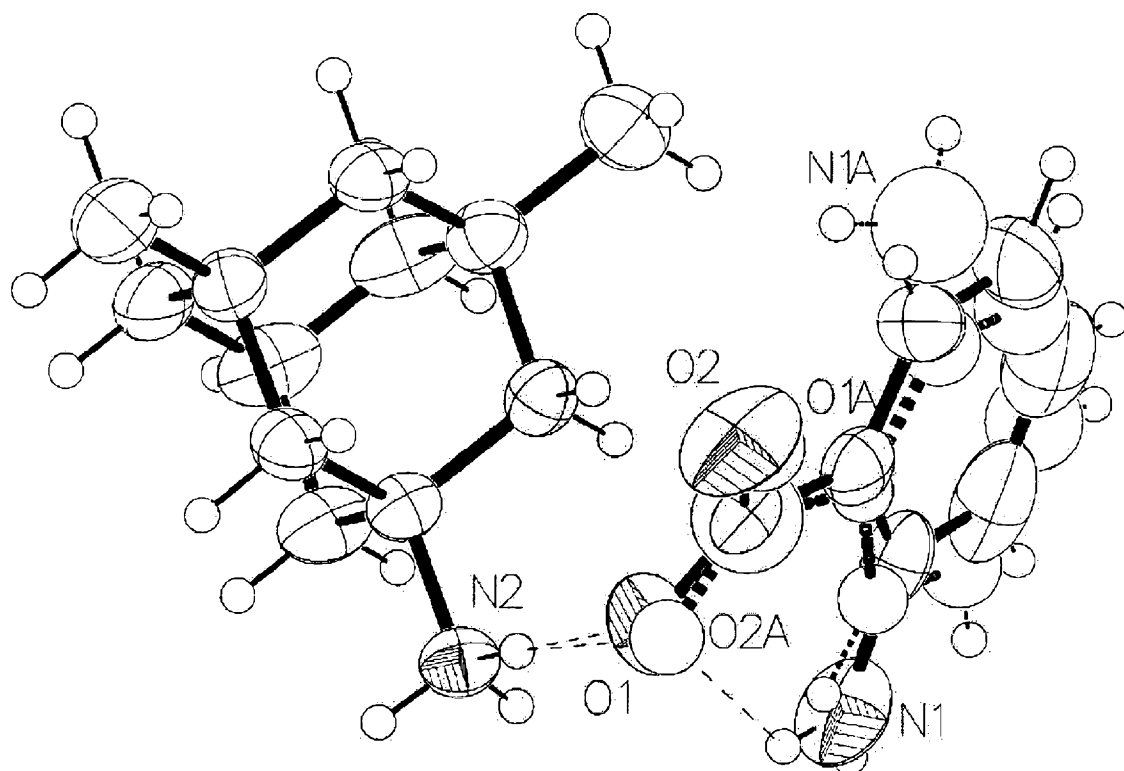
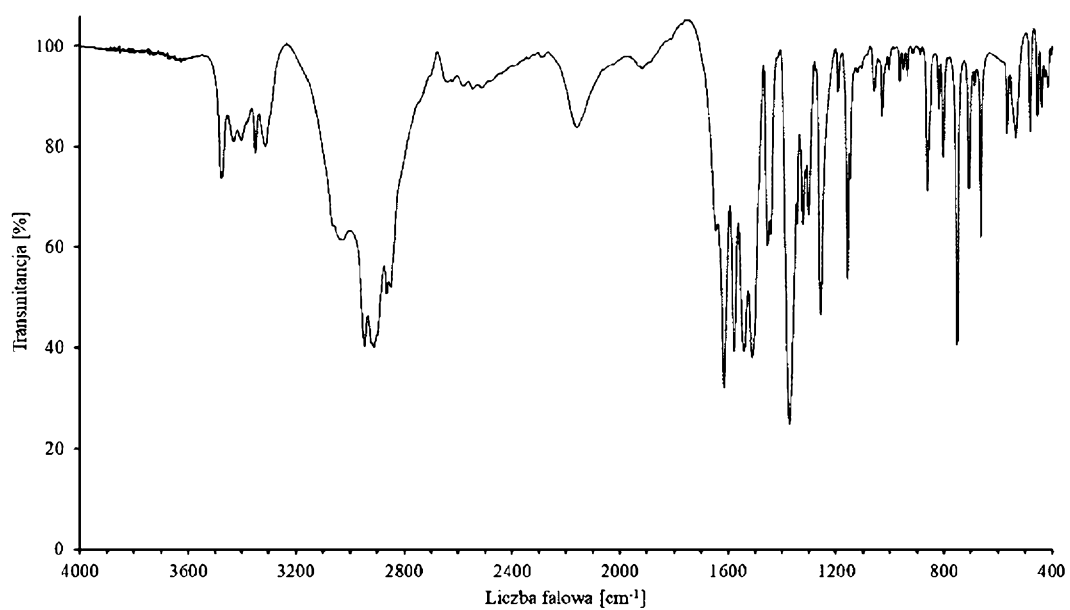
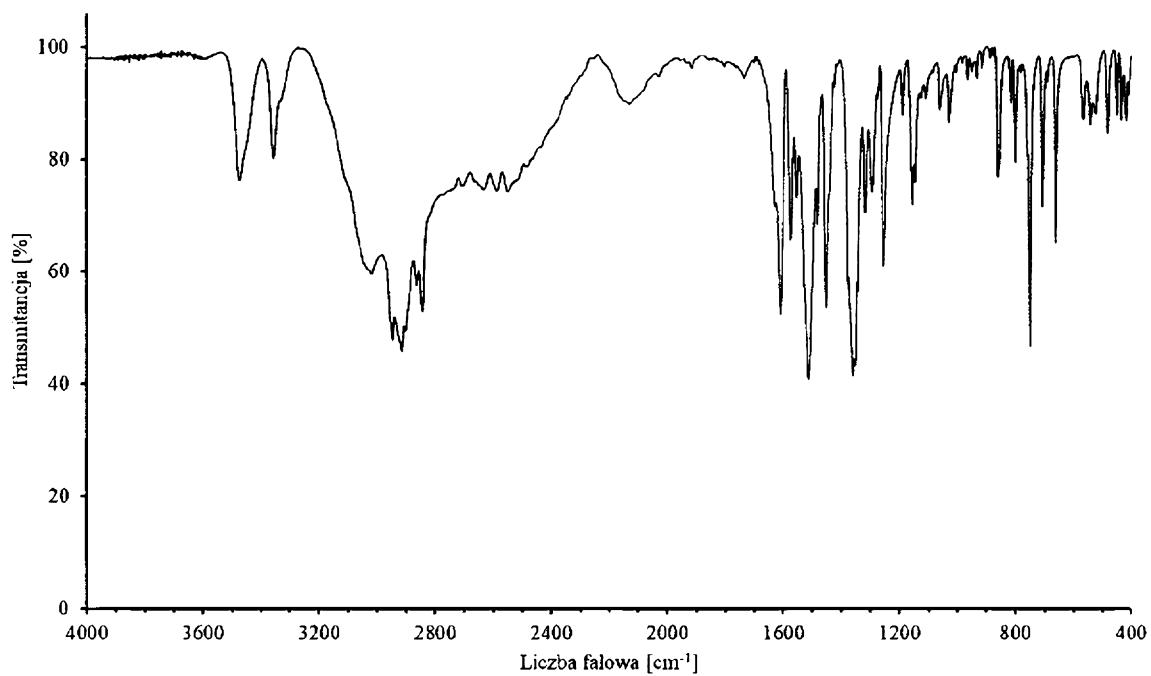
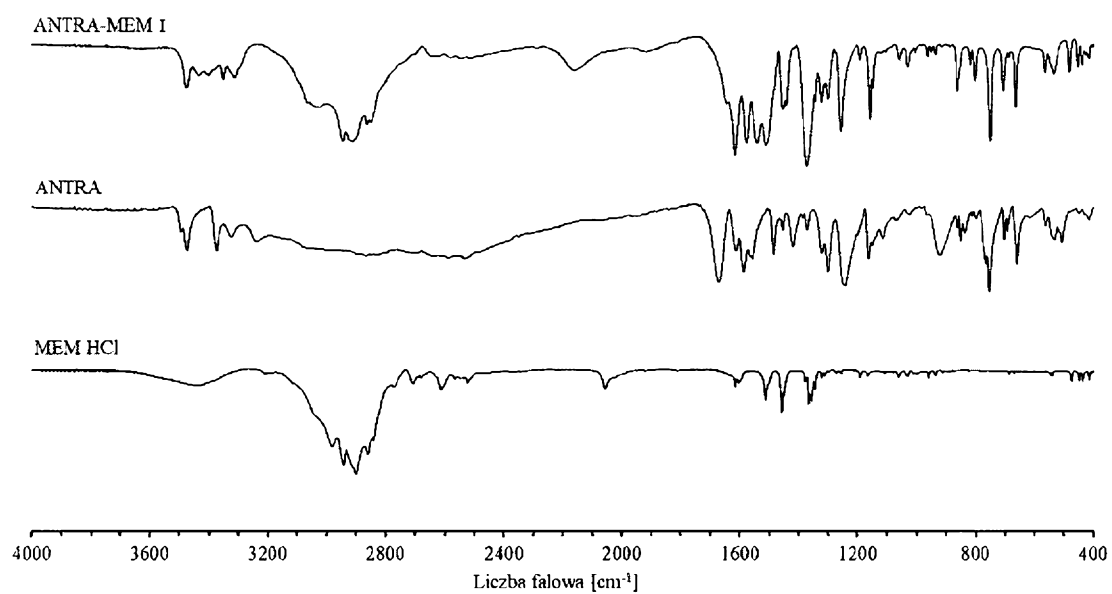
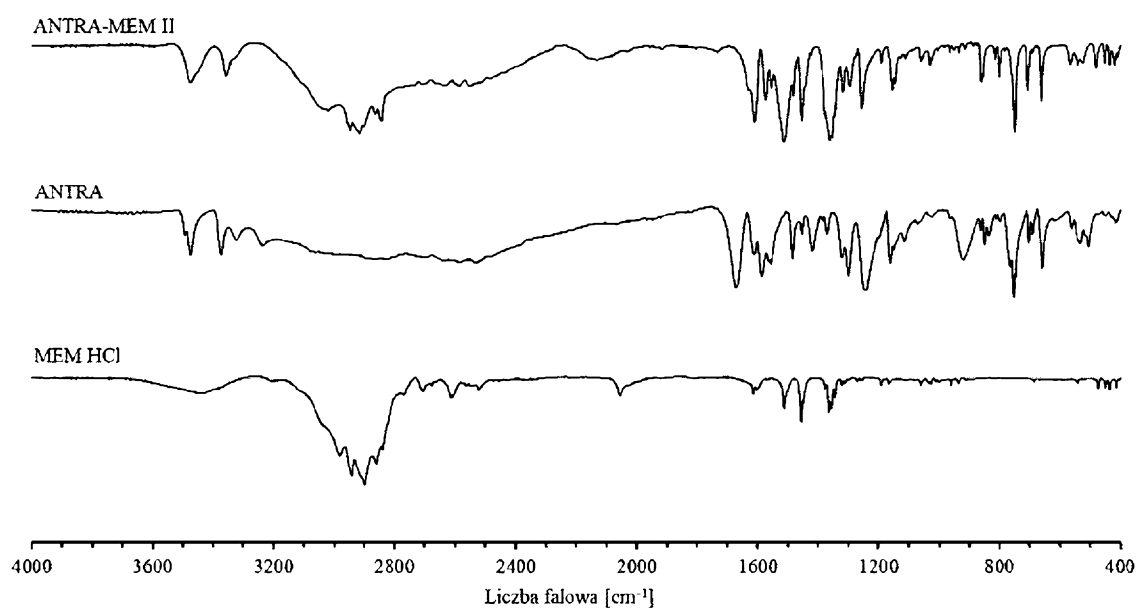


Fig. 4

**Fig. 5****Fig. 6**

**Fig. 7****Fig. 8**