

P07 00037

## Kivonat KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KRISTÁLYOS VENLAFAXIN-BÁZIS ÉS VENLAFAXIN-HIDROKLORID ÚJ  
POLIMORF MÓDOSULATAI ÉS ELŐÁLLÍTÁSI ELJÁRÁSAIK

Jelen találmány az új, gyakorlatilag tiszta venlafaxinra, és előállítási eljárására vonatkozik. Jelen találmány továbbá a a venlafaxin-hidroklorid új szolvát formáira, és azok előállítási eljárására vonatkozik. Jelen találmány továbbá még a venlafaxin-hidrokloridnak venlafaxinból való új előállítási eljárásaira is vonatkozik; az eljárás a következő lépéseket tartalmazza: i.) a venlafaxin acetonos elegyének elkészítése, és ii.) az elegy kezelése sósavgázzal.

Zsuzsanna

Teljes képlet:  $\phi$

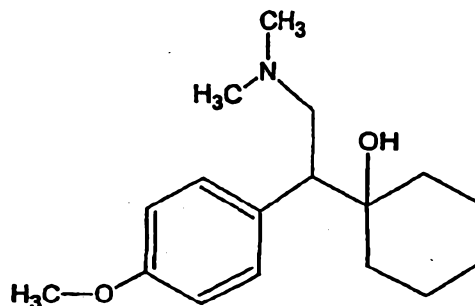
P07 00037

A2

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KRISTÁLYOS VENLAFAXIN BÁZIS ÉS VENLAFAXIN-HIDROKLORID ÚJ  
POLIMORF MÓDOSULATAI ÉS ELŐÁLLÍTÁSI ELJÁRÁSAIKA TALÁL MÁNY HÁTTERE

A venlafaxin ( $\pm$ )-1-[2-(dimetil-amino)-1-(4-etoxi-fenil)etil]ciklohexanol, amely az I képlettel írható le, az első az antidepresszánsok osztályában. A venlafaxin a norepinefrin és a szerotonin újrafelvételénél inhibíciós szerepet játszik, és a triciklusos antidepresszánsok és szelektív re-uptake inhibitorok egyik alternatívája.



I

A 4,535,186 sz. amerikai szabadalom (a '186 szabadalom) leírja a venlafaxin-hidrokloridnak venlafaxin bázis intermedieren keresztül történő előállításának az

eljárását. A '186 sz. szabadalmat teljes egészében hivatkozásként építettük be. A '186 sz. szabadalom azonban nem írja le azt, hogy az így módon kapott venlafaxin szilárd-e.

A venlafaxin-hidroklorid bizonyos polimorf módosulatainak létezéséről a 0 797 991 sz. európai szabadalmi bejelentés tesz említést. A „Summary Basis of Approval of New Drug Application No. 20-151 (venlafaxin-hidroklorid tabletták) és az No. 20-699 (venlafaxin nyújtott felszabadulású kapszulák) dokumentumok a venlafaxin-hidroklorid három polimorf módosulataát említik.

Egy új eljárás találtunk a venlafaxinnak, mint szilárd anyagnak az előállítására. Az izolált venlafaxin fehér kristályok formájában van, amelynek tisztasága 99,3 %, ill. nagyobb, amit nagy nyomású folyadékkromatográfiával (HPLC) igazoltunk.

Azt találtuk, hogy a kristályos venlafaxint a venlafaxin-hidrokloridból lehet előállítani egy új eljárás, az N,N-di-demetil-venlafaxin metilezése segítségével.

A venlafaxin-hidrokloridnak két új polimorf módosulataát (I forma és II forma) és két új szolvát formáját (III forma és IV forma) fedeztük fel.

Kidolgoztuk a venlafaxin-hidroklorid előállítási eljárását acetonban, ill. izopropanolban venlafaxin bázisból és sósav (HCl) gázból. Azt találtuk, hogy ezen eljárás alkalmas a venlafaxin-hidroklorid I forma és II forma előállítására.

## A TALÁLMÁNY ÖSSZEFOGLALÁSA

A jelen találmány gyakorlatilag tiszta venlafaxin előállítására vonatkozik.

Másrészt a jelen találmány gyakorlatilag tiszta venlafaxin-hidroklorid előállítására vonatkozik.

Egy másik szempontból a jelen találmány eljárás biztosít a venlafaxin bázis előállítására venlafaxin-hidrokloridból.

Egy másik szempontból a jelen találmány eljárás biztosít a venlafaxin bázis előállítására N,N-di-demetil-venlafaxin alkilezésével.



Egy másik szempontból a jelen találmány kristályos venlafaxin bázist szolgáltat, amely venlafaxin bázis kb. 97% tisztaságú fehér kristály.

Egy másik szempontból a jelen találmány kristályos venlafaxin bázist szolgáltat, azzal jellemezve, hogy a venlafaxin bázis kb. 98% tisztaságú fehér kristály.

Egy másik szempontból a jelen találmány kristályos venlafaxin bázist szolgáltat, azzal jellemezve, hogy a venlafaxin bázis kb. 99% tisztaságú fehér kristály.

Egy másik szempontból a jelen találmány kristályos venlafaxin bázist szolgáltat, azzal jellemezve, hogy a venlafaxin bázis kb. 99,3% tisztaságú fehér kristály.

Egy másik szempontból a jelen találmány kristályos venlafaxin bázist szolgáltat, azzal jellemezve, hogy a venlafaxin bázis kb. 99,5% tisztaságú fehér kristály.

Egyik szempontból a jelen találmány gyakorlatilag tiszta venlafaxin-hidroklorid előállítási eljárására vonatkozik szilárd venlafaxinon keresztül.

Más szempontból a jelen találmány az I formának és a II formának nevezett venlafaxin-hidroklorid két új polimorf módosulatára, valamint a III formának és a IV formának nevezett venlafaxin-hidroklorid szolvát formáira vonatkozik.

Más szempontból a jelen találmány eljárást ad a vízmentes I forma előállítási eljárására a vegyületet vízben való feloldásával és DMF (dimetil-formamid), ill. MEK (metil-etil-ke-ton) adagolásával történő leválasztásával.

Más szempontból a jelen találmány eljárást ad a szolvát III forma előállítási eljárására a vegyület feloldásával egy protonos oldószerben, mint pl. vízben, etanolban, vagy metanolban és egy protonmentes oldószer, mint pl. acet-on, etil-acetát, izopropil-éter, vagy tercier butil-metil-éter (MTBE) hozzáadásával.

Más szempontból a jelen találmány eljárást ad a szolvát III forma előállítási eljárására oly módon, hogy a vegyületet kloroformban feloldjuk és hexánt, vagy toluolt adunk hozzá.

Más szempontból a jelen találmány eljárásokat biztosít a szolvát III forma előállítási eljárására oly módon, hogy a vegyületet absz. etanolból, ill. izopropil-alkoholból kristályosítjuk.

Más szempontból a jelen találmány eljárásokat ad a szolvát III forma előállítási eljárására oly módon, hogy a vegyületet protonmentes oldószerekben, mint pl. etil-acetátban, izopropil-éterben, ill. hexánban trituráljuk.

Más szempontból a jelen találmány eljárásokat ad a szolvát IV forma előállítási eljárására oly módon, hogy a vegyületet DMF-ből (dimetil-formamid) és DMSO-ból (dimetil-szulfoxid) kristályosítjuk, vagy a vegyületet vízben feloldjuk és DMSO adagolásával kicsapjuk.

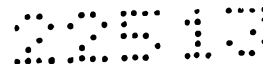
Más szempontból a jelen találmány eljárást ad a venlafaxin-hidroklorid előállítására venlafaxin bázisból.

Más szempontból a jelen találmány olyan eljárást ad a venlafaxin-hidroklorid előállítására, amely a venlafaxin elegyének, előnyösen a venlafaxin bázis és aceton elegyének az előállítási lépését, majd ezen elegynek gáz halmazállapotú sósavval (HCl) való kezelését tartalmazza.

Más szempontból a jelen találmány olyan eljárást ad a venlafaxin-hidroklorid előállítására, amely a következő lépéseket tartalmazza: elkészítjük a venlafaxin, előnyösen a venlafaxin bázis izopropanolos elegyét, majd sósavat (HCl), előnyösen sósav gázt vezetünk be mindaddig, amíg a pH a kb. 5 és kb. 8 tartományba nem kerül. Előnyösen a pH kb. 6 és kb. 7,5 között van. Legelőnyösebben a pH kb. 7.

Más oldalról a jelen találmány olyan eljárást ad a venlafaxin-hidroklorid előállítására, amely szerint a venlafaxin/aceton homogén oldatát gáz halmazállapotú sósav (HCl) hatásának tesszük ki.

Más szempontból a jelen találmány olyan eljárást ad a venlafaxin homogén oldatának az előállítására, amely oldatban, előnyösen acetonban, ill. izopropanolban a venlafaxin gyakorlatilag oldhatatlan, ill. korlátozott mértékben oldódik.



Más szempontból a jelen találmány eljárásokat ad a venlafaxin I formának és II formának az előállítására.

Más szempontból a jelen találmány olyan eljárást ad a venlafaxin-hidroklorid előállítására, amely a következő lépéseket tartalmazza: 1.) a venlafaxin, előnyösen a venlafaxin bázis acetonos elegyét (ill. homogén oldatát) elkészítjük; 2.) az elegyet gáz halmazállapotú sósav (HCl) hatásának tesszük ki.

Más szempontból a jelen találmány olyan eljárást ad a venlafaxin-hidroklorid az előállítására, amely a következő lépéseket tartalmazza: 1.) elkészítjük a venlafaxin izopropanolos elegyét; 2.) egy pH tartományban az elegyet gáz halmazállapotú sósav (HCl) hatásának tesszük ki. A pH tartománya a kb. 5 és kb. 8 között van. Előnyösen a pH kb. 6 és kb. 7,5 között van. Legelőnyösebben a pH kb. 7.

Más szempontból a jelen találmány olyan venlafaxin hidrokloridot eredményez, ahol a venlafaxin-hidroklorid kb. 99,92% tisztaságú fehér kristályos anyag.

Más szempontból a jelen találmány olyan eljárást ad a venlafaxin hidroklorid I forma előállítására, amely a venlafaxin-hidroklorid acetonos triturálását, majd az ezt követő, csökkentett nyomáson végrehajtott, keverés közben történő szárítását és a venlafaxin-hidroklorid kristályosítását tartalmazza.

Más szempontból a jelen találmány a venlafaxin hidroklorid I formáját adja, amelynek az előállítása a venlafaxin-hidroklorid acetonos triturálását, majd az ezt követő, csökkentett nyomáson végrehajtott, keverés közben történő szárítását és a venlafaxin-hidroklorid kristályosítását tartalmazza.

Más szempontból a jelen találmány olyan eljárást ad a venlafaxin-hidroklorid I forma előállítására, amely a venlafaxin-hidroklorid izopropanolos triturálását, majd az ezt követő, csökkentett nyomáson végrehajtott, keverés közben történő szárítását és a venlafaxin-hidroklorid kristályosítását tartalmazza.

Más szempontból a jelen találmány a venlafaxin-hidroklorid I formát adja, amelynek az előállítása a venlafaxin-hidroklorid izopropanolos triturálását, majd az ezt



követő, csökkentett nyomáson végrehajtott, keverés közben történő szárítását és a venlafaxin-hidroklorid kristályosítását tartalmazza.

Másik szempontból a jelen találmány olyan venlafaxin-hidroklorid I formát eredményez, ahol a venlafaxin-hidroklorid I formája kb. 99,95% tisztaságú fehér kristályos anyag.

Másik szempontból a jelen találmány olyan eljárást ad a venlafaxin-hidroklorid II forma előállítására, amely a venlafaxin-hidroklorid acetonos, ill. izopropanolos triturálását, majd ezt követően csökkentett nyomáson a tálcás szárítását és a venlafaxin-hidroklorid kristályosítását tartalmazza.

Másik szempontból a jelen találmány a venlafaxin-hidroklorid II formát adja, amelynek az előállítása a venlafaxin-hidroklorid acetonos, ill. izopropanolos triturálását, majd ezt követően csökkentett nyomáson a tálcás szárítását és a venlafaxin-hidroklorid kristályosítását tartalmazza.

Másik szempontból a jelen találmány olyan venlafaxin-hidroklorid II formát eredményez, ahol a venlafaxin-hidroklorid II formája kb. 99,95% tisztaságú fehér kristályos anyag.

#### A RAJZOK RÖVID LEÍRÁSA

Az 1. ábra a venlafaxin-hidroklorid I forma differenciál szkening kalorimetriás (DSC) görbét ábrázolja.

A 2. ábra a venlafaxin-hidroklorid I forma por-röntgendiffrakciós (PXR) görbét ábrázolja.

A 3. ábra a venlafaxin-hidroklorid II forma DSC görbét ábrázolja.

A 4. ábra a venlafaxin-hidroklorid II forma PXR görbét ábrázolja.

Az 5. ábra a venlafaxin-hidroklorid III forma DSC görbét ábrázolja.

A 6. ábra a venlafaxin-hidroklorid III forma PXR görbét ábrázolja.

A 7. ábra a venlafaxin-hidroklorid IV forma DSC görbét ábrázolja.

A 8. ábra a venlafaxin-hidroklorid IV forma PXR görbét ábrázolja.

A 9. ábra a kristályos venlafaxin bázis PXR görbét ábrázolja.



A 10. ábra a venlafaxin-hidroklorid előállításának sematikus eljárását ábrázolja venlafaxin bázisból sósav gáz (HCl) és aceton jelenlétében.

## A TALÁLMÁNY RÉSZLETES LEÍRÁSA

Alábbiakban a következő rövidítéseket használjuk: a „DMF” a dimetilformamidra utal; a „MEK” a metil-etil-etonra utal; az „MTBE” a terc-butil-metil-éterre utal; a „DMSO” a dimetil-szulfoxidra utal; a „DSC” a differenciál szkening kalorimetriára utal; a „PXRD” a porröntgen diffraktogramra utal; az „IPA” az izopropil-alkoholra utal; és a „HCl” a sósavra utal.

### I.) Venlafaxin szabad bázis

Jelen találmány olyan, gyakorlatilag tiszta venlafaxinra vonatkozik, amelyet megfelelő módon szabad bázis formájában lehet megkapni. A venlafaxin szilárd, kristályos formában létezik.

Gyakorlatilag tiszta venlafaxint úgy lehet készíteni, hogy a venlafaxin-hidroklorid vizes oldatához nátrium-hidroxidot adagolunk. Egy másik előnyös lúgos oldat a kálium-hidroxid. A kapott elegyet szerves oldószerrel extraháljuk. Az extrakciót etil-acetát, heptán, hexán és mindezek keverékének a felhasználásával lehet végrehajtani. Előnyösen az extrakciós oldószer az etil-acetát. Az egyesített szerves fázisokat előnyösen vízmentes nátrium-szulfáttal megszáritjuk, majd bepároljuk. A maradékot ezután hexánból, vagy heptánból kristályosítjuk.

Az így kapott kristályokat ezután kiszűrjük, hideg hexánnal, ill. heptánnal mossuk és szárítjuk, amelynek eredményeként a szilárd venlafaxint 99,3 %, ill. nagyobb tisztaságban kapjuk meg. A szilárd venlafaxin tisztasága általában nagyobb, mint kb. 97 %, előnyösen nagyobb, mint kb. 98 % és legelőnyösebben nagyobb, mint kb. 99 %.

A szilárd venlafaxint továbbá sósavval reagáltatjuk, kristályosítjuk, amelynek eredményeként gyakorlatilag tiszta venlafaxin-hidrokloridot kapunk.

A találmányt a továbbiakban az alábbi példákban részletezzük, anélkül hogy oltalmi igényünket azokra korlátoznánk.

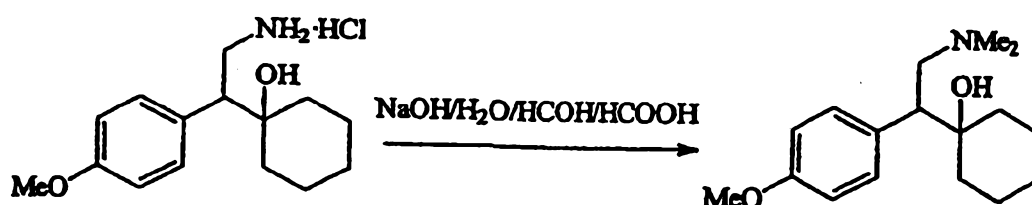
### 1. példa

Nátrium-hidroxid 32 %-os vizes oldatát (10 gramm, 80,0 mmól) venlafaxin-hidroklorid (20,0 gramm, 63,7 mmól) jeges vízfürdőben levő vizes (100 ml), kevertetett oldatához adjuk. Az elegyet jeges-vizes fürdőben 30 percig kevertettük, majd etil-acetáttal (3x30 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfáttal megszáritjuk, leszűrjük, majd csökkentett nyomáson kb. 50-60 °C-on (vízfürdő) bepároljuk. A maradékot forró hexánban (50 ml) feloldojtuk, majd jégszekrényben (-18 °C) lehűtjük.

Az így kapott kristályokat kiszűrjük, hideg hexánnal (20 ml) mossuk, és csökkentett nyomáson megszáritotjuk, amelynek eredményeként 15,5 gramm (87,7 %) venlafaxint kapunk fehér kristályok formájában, 99,3 %-os HPLC tisztasággal és op. 78,3-79,5 °C értékkel.

### 2. példa

A kristályos venlafaxin szabad bázis előállítás N,N-di-demetil-venlafaxin-hidrokloridból



N,N-di-demetil-venlafaxin-hidroklorid (5,72 gramm, 0,02 mól) kevertetett vizes (13 ml) oldatához szobahőmérsékleten a nátrium-hidroxid 32 %-os vizes oldatát (2,75 gramm, 0,022 mól) adjuk. Ehhez az emulzióhoz hangyasav 88,5 %-os vizes oldatát (4,16 gramm, 0,08 mól) és formaldehid 35,8 %-os vizes oldatát (3,7 gramm, 0,044 mól) adjuk. A kapott elegyet reflux körülmények között 8 órán át kevertetjük, szobahőmérsékletre hűtjük, 32 %-os vizes nátrium-hidroxid oldattal a pH-t ~11-re állítotjuk és heptánnal (100 ml) extraháljuk.



A szerves kivonatot vízzel (20 ml) mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk, szűrjük, és megkapjuk a kristályos venlafaxin bázist.

### 3. példa

#### Venlafaxin bázis előállítása

N,N-di-demetil-venlafaxint (20mmól) szobahőmérsékleten vízhez (480ml), hangyasavhoz (88,5%, ~100mmól), formaldehidhez (35,8%, 5g, 62mmól) adunk. A kapott elegyet reflux körülmények között 21 órán át kevertetjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük. 32 %-os vizes nátrium-hidroxid oldattal a pH-t ~11-re állítjuk. A kálium-hidroxidot azonos módon lehet felhasználni arra, hogy a pH-t kb. 11-re beállítsuk. A pH-állított elegyet toluollal (50mlx5) extraháljuk.

Az egyesített szerves fázisokat vízzel (50ml) mossuk, nátrium-szulfáton szárítotjuk, majd szárazra pároljuk, amely a kristályos venlafaxin bázist (5,4g, 98%) eredményezi. A HPLC-vel meghatározott tisztaság kb. 99,5%-os. Az anyagot hexánból, pentánból, petroléterből és hasonlókból lehet átkristályosítani. A kristályos venlafaxin bázis olvadáspontja a 78,3-79,5°C tartományban van.

#### II.) Venlafaxin-hidroklorid

Jelen találmány eljárást ad venlafaxin-hidroklorid tisztítására, amely a venlafaxin-hidroklorid lúgosításából áll.

Jelen találmány eljárást ad venlafaxin-hidroklorid tisztítására, amely továbbá a venlafaxin kristályosítását tartalmazza.

Jelen találmány eljárást ad venlafaxin-hidroklorid tisztítására, amely továbbá tartalmazza még az ily módon előállított venlafaxinnak sósavval való reakcióját, majd ezt követően a kristályosítását abból a célból, hogy a venlafaxin-hidrokloridot egy nagyobb tisztasági állapotban kapjuk meg. A venlafaxin-hidroklorid tisztasága általában nagyobb, mint kb. 97 %, előnyösen nagyobb, mint kb. 98 % és legelőnyösebben nagyobb, mint kb. 99 %.



A venlafaxin-hidrokloridot a US 4,535,186 sz. amerikai szabadalomban leírt eljárással lehetett megkapni, amelyet hivatkozásként építettünk be.

### III.) Venlafaxin-hidroklorid új szolvát és polimorf formái

#### **Venlafaxin-hidroklorid I forma**

Egyik szempontból a jelen találmány a venlafaxin-hidroklorid új polimorf módosulatára vonatkozik, amelyet I formának nevezünk el. Ezen kristályformára a következő egyedi nagy röntgendiffrakciós csúcsok a jellemzők: kb. 10,2, 15,5, 20,3, 21,7±0,2 két-théta fok, és a közepes csúcsok 6,7, 13,5, 18,2, 19,8, 22,6, 25,6, 28,1, 35,1±0,2 két-théta fok értékeknél.

Az I forma DSC termogramja kb. 210-213 foknál történő olvadás miatt egy endotermát tartalmaz.

#### **Venlafaxin-hidroklorid II forma**

Egy másik szempontból a jelen találmány a venlafaxin-hidroklorid új polimorf módosulatával foglalkozik, amelyet II formának nevezünk el. Ezen kristályformára a következő egyedi nagy röntgendiffrakciós csúcsok a jellemzők: kb. 12,8, 20,5, 21,3±0,2 két-théta fok, és a közepes csúcsok 6,8, 8,5, 10,3, 13,6, 15,6, 16,5, 19,8, 19,9, 21,9, 25,2, 28,7, 31,2, 31,7, 35,3±0,2 két-théta fok értékeknél.

A II forma DSC termogramja kb. 210-213 foknál történő olvadás miatt egy endotermát tartalmaz; gyakran lehet fázisátalakulást tapasztalni a kb. 219-222 foknál megjelenő csúccsal. Ez az átalakulás különböző mértékben mehet végbe, és feltehetőleg a szublimációs jelenséggel függ össze.

#### **Venlafaxin-hidroklorid III forma**

Egy másik szempontból a jelen találmány a venlafaxin-hidroklorid új polimorf módosulatával foglalkozik, amelyet III formának nevezünk el. Ezen kristályformára a következő egyedi nagy röntgendiffrakciós csúcsok a jellemzők: kb. 7,4, 14,9, 26,5±0,2 két-théta fok, és a közepes csúcsok kb. 12,9, 16,4, 17,5, 18,6, 18,9, 20,5, 21,4, 38,2±0,2 két-théta fok értékeknél.



A III forma DSC termogramja a deszolvatáció miatt egy széles endotermát, egy kis endotermát kb. 180-200 fok tartományban, és az olvadás miatt kb. 212-nél egy endotermát tartalmaz.

Ez a szolvát forma vizet, vagy metanolt, etanolt, vagy hexánt tartalmazhat. A szárítási veszteség értéke kb. 5,6 – 6,0 % között van azon vegyületek esetében, amelyek metanolt, vagy etanolt tartalmaznak, kb. 4,6 %-ot azon vegyület esetében, amely izopropil-alkoholt tartalmaz és kb. 5,5 %-ot azon vegyület esetében, amely hexánt tartalmaz.

Ezen értékek venlafaxin-hidroklorid molekulánként sztöchiometriásan kb.  $\frac{1}{2}$  molekula metanolra, vagy etanolra és  $\frac{1}{4}$  molekula izopropil-alkoholra utalnak. Ezek az adatok az etanol, vagy metanol hemiszolvátjaira és az izopropil-alkohol  $\frac{1}{4}$  szolvátjára utalnak.

#### **Venlafaxin-hidroklorid IV forma**

Egy másik szempontból a jelen találmány a venlafaxin-hidroklorid új szolvát kristályos formájával foglalkozik, amelyet IV formának nevezünk el. Ezen kristályformára a következő egyedi nagy röntgendiffrakciós csúcsok a jellemzők: kb. 10,3, 20,3 $\pm$ 0,2 két-théta fok, és a közepes csúcsok kb. 6,8, 13,5, 15,6, 21,8, 27,2, 35,2 $\pm$ 0,2 két-théta fok értékeknél.

A IV forma DSC termogramja a deszolvatáció miatt egy széles endotermát, és az olvadás miatt kb. 212-nél levő endotermát tartalmaz.

Ezen szolvatált kristályforma DMSO-t, vagy DMF-t tartalmazhat. Amint azt a TGA-val meg lehetett határozni, a szárítási veszteség értéke kb. 41 % azon vegyületnek, amelyet DMSO-ból, és kb. 33 % azon vegyületnek, amelyet DMF-ből kristályosítottunk.

Ezen értékek – kb. 41 % és 33 % - sztöchiometriásan egy venlafaxin-hidroklorid molekulára vonatkoztatva 3 molekula DMSO-nak és 2 molekula DMF-nek felelnek meg. Ebből arra következtetünk, hogy a IV forma a DMSO triszolvátja, ill. a DMF diszolvátja lehet.

#### IV. A kristályos venlafaxin-hidroklorid polimorf módosulatai

Jelen találmány a venlafaxin-hidroklorid polimorf módosulatok előállításának különböző eljárásait ismerteti.

Azt tapasztaltuk, hogy az új polimorf módosulatokat (I forma és II forma) a szárítási folyamat során, a szolvát formák átalakulásával lehet megkapni.

Azt tapasztaltuk, hogy a kristályosítás új szolvatált formákat eredményez (III forma és IV forma).

Azt tapasztaltuk, hogy a szolvatált III és IV formák szárítási folyamata az I formához, vagy a II formához, vagy mindkettő keverékéhez vezethet. Rotavapor használata mellett, amikor is a szárítási körülményekhez csökkentett nyomást lehet biztosítani, a por folyamatos forgatása és mérsékelt melegítése – kb. 60 fok – az I formát eredményezte; néhány esetben azonban az I formát, vagy az I forma és a II forma keverékét lehetett kapni. Ha a szolvát formákat statikus szekrényben szárítjuk – kb. 160 fok, ½ óra – akkor a III forma II formává, míg a IV forma I formává alakul át.

Azt tapasztaltuk, hogy a III forma különböző oldószerekkel, mint pl. etanollal, metanollal, vagy izopropanollal szolvátokat tud képezni.

Azt tapasztaltuk, hogy a IV forma DMF-fel és DMSO-val szolvátokat tud képezni.

Egy olyan eljárást találtunk, amely szerint a III forma új szolvátját lehet előállítani. Ezen eljárás során a venlafaxin-hidrokloridot protonos oldószerben (azaz olyan oldószerekben, amelyek hidroxid [-OH]csoporttal rendelkeznek), mint pl. vízben, etanolban, vagy metanolban feloldottuk, majd egy protonmentes oldószert (azaz olyan oldószert, amely mentes a hidroxid [-OH]csoporttól), mint pl. acetont, etil-acetátot, izopropil-étert, vagy terc-butil-metil-étert (MTBE) adagotunk be, hogy a szolvát III formát előállíthassuk. A minta rotavaporban csökkentett nyomáson (~10 mbar) kb. 45 percig kb. 60 fokon tovább szárításával, az új polimorf I formát kaptuk.

Az tapasztaltuk, hogy ha azon folyamat során, amikor is a venlafaxin-hidrokloridot kloroformban oldottuk, majd ehhez az oldathoz DMF-t, vagy DMSO-t adtunk, az új szolvát III formát kaptuk. Miután a mintát rotavaporban csökkentett

nyomáson (~10 mbar) kb. 45 percig kb. 60 fokon továbbszárítottuk, az új polimorf I formát kaptuk.

Az etanolból, izopropil-alkoholból, kloroformból történő direkt kristályosítás is a III formát eredményezi, majd ezt követően, ha a mintát rotavaporban csökkentett nyomáson (~10 mbar) kb. 45 percig kb. 60 fokon továbbszárítjuk, akkor az új polimorf I formát, ill. az I. és a II formák keverékét lehet kapni.

A DMF-ből és DMSO-ból történő direkt kristályosítás a IV forma új szolvátját eredményezi, majd ezt követően, ha a mintát rotavaporban csökkentett nyomáson (~10 mbar) kb. 45 percig kb. 60 fokon továbbszárítjuk, akkor az új polimorf II formát, ill. az I. és a II formák keverékét lehet kapni.

Az tapasztaltuk, hogy egy eljárás, amikor is a venlafaxin-hidrokloridot vízben oldottuk, majd ehhez az oldathoz MEK-et, vagy DMF-t adtunk, az új polimorf I formát eredményezi.

Az tapasztaltuk, hogy egy eljárás, amikor is a venlafaxin-hidrokloridot metanolban oldottuk, majd ehhez az oldathoz etil-acetátot kb. 3:30 szolvens:antiszolvens arányban adtunk, az új polimorf II formát eredményezi.

Azt tapasztaltuk, hogy egy eljárás, amelyben a venlafaxin-hidrokloridot izopropanolban oldjuk és az oldatot gáz halmazállapotú sósavval kezeljük egy pH tartományt állítunk be. A pH tartomány kb. 5 és kb. 8 között van. Előnyösen a pH tartomány kb. 6 és kb. 7,5 között van. Legelőnyösebben a pH kb. 7.

## MÓDSZEREK

### PXRD

Röntgendiffraktométer, Phillips Generator TW1830

Goniometer PW3020

MPD control PW3710

Röntgenső Ca célanóddal

Monokromátor arányos számláló

Divergencia rész 1°, befogórés 0,2 mm, pásztázó rész 1°

Teljesítmény: 40 kV, 30 mA

Szkenelési sebesség: 2 fok/perc: 0,05 fok

TGA

DTG-50, Shimadzu

Mintasúly: 7-15 mg

Hőmérséklettartomány: 185 °C-ig

Felfűtési sebesség: 10 °C/perc

DSC

DSC821<sup>e</sup>, Mettler Toledo

Mintasúly: 3-5 mg

Hőmérséklettartomány: 30-250 °C

Felfűtési sebesség: 10 °C/perc

Lyukak száma a tégelyen: 3

#### 4. példa

##### A III forma és az I forma előállításához szolvens/antiszolvens segítségével

Arány: 0,7 ml víz: 9,7 ml aceton: 3 gramm venlafaxin-hidroklorid

Reflux alatt a venlafaxin-hidrokloridot vízben oldottuk. Acetont adtunk be. A kapott szuszpenziót további tíz percen keresztül refluxáltattuk, majd egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten tartottuk. Ezt követően a szuszpenziót szűrtük, és ugyanezen oldószerkeverék kb. 2 ml-ével mostuk. A kapott szilárd anyag a III formában kristályosodott. Rotavaporban, csökkentett nyomáson (~10 mbar), kb. 45 percig, kb. 60 fokon tovább szárítva az I formát lehetett előállítani.

#### 5. példa

##### A III forma és az I forma előállításához szolvens/antiszolvens segítségével

Arány: 3 ml metanol: 9,5 ml etil-acetát: 2,5 gramm venlafaxin-hidroklorid

Arány: 3,8 ml metanol: 2 ml izopropiléter: 3 gramm venlafaxin-hidroklorid

Arány: 3,5 ml metanol: 2 ml MTBE: 3,1 gramm venlafaxin-hidroklorid

Reflux alatt a venlafaxin-hidrokloridot metanolban oldottuk. Etil-acetátot, vagy izopropil-étert, vagy MTBE-t adtunk hozzá. A kapott szuszpenziót további tíz percen keresztül refluxáltattuk, majd egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten tartottuk. Ezt követően a szuszpenziót szűrtük, és ugyanezen oldószerkeverék kb. 2 ml-ével mostuk. A kapott szilárd anyag a III formában kristályosodott. Rotavaporban, csökkentett nyomáson (~10 mbar), kb. 45 percig, kb. 60 fokon tovább szárítva az I formát lehetett előállítani.

#### 6. példa

##### A III forma és az I/II forma előállítása szolvens/antiszolvens segítségével

Arány: 12 ml kloroform: 9,5 ml hexán: 2,5 gramm venlafaxin-hidroklorid

Arány: 6 ml etanol: 9 ml etil-acetát: 3 gramm venlafaxin-hidroklorid

Arány: 12 ml kloroform: 5 ml toluol: 2,6 gramm venlafaxin-hidroklorid

Reflux alatt a venlafaxin-hidrokloridot oldószerben oldottuk. Antiszolvenst adtunk hozzá. A kapott szuszpenziót további tíz percen keresztül refluxáltattuk, majd egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten tartottuk. Ezt követően a szuszpenziót szűrtük, és ugyanezen oldószerkeverék kb. 2 ml-ével mostuk. A kapott szilárd anyag a III formában kristályosodott. Rotavaporban, csökkentett nyomáson (~10 mbar), kb. 45 percig, kb. 60 fokon tovább szárítva a II formát, vagy az I formát, vagy a két forma keverékét lehetett előállítani.

#### 7. példa

##### A III forma és az I forma / II forma előállítása direkt kristályosítással

Reflux alatt a vanlafaxin hidrokloridot (2 gramm) etanolban (8 ml), vagy izopropil-alkoholban (10 ml) oldottuk, majd a kapott oldatot egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten tartottuk. A kristályos anyagot szűrtük, és ugyanezen oldószer 2 ml-



ével mostuk. A kapott szilárd anyag a III formában kristályosodott. Rotavaporban, csökkentett nyomáson (~10 mbar), kb. 45 percig, kb. 60 fokon tovább szárítva a II formát, vagy az I formát, vagy a két forma keverékét lehetett előállítani.

### 8. példa

#### A IV forma és az I forma / II forma előállítása direkt kristályosítással

Reflux alatt a venlafaxin-hidrokloridot (2 gramm) DMF-ben, vagy DMSO-ban (8 ml) oldottuk, majd a kapott oldatot egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten tartottuk. A kristályos anyagot szűrtük, és ugyanezen oldószer 2 ml-ével mostuk. A kapott szilárd anyag a III formában kristályosodott. Rotavaporban, csökkentett nyomáson (~10 mbar), kb. 45 percig, kb. 60 fokon tovább szárítva a II formát, vagy az I formát, vagy a két forma keverékét lehetett előállítani.

### 9. példa

#### Az I forma előállítása szolvens/antiszolvens segítségével

Arány: 0,5 ml víz: 13 ml DMF: 3 gramm venlafaxin-hidroklorid

Arány: 0,5 ml víz: 13 ml DMSO: 3,1 gramm venlafaxin-hidroklorid

Reflux alatt a venlafaxin-hidrokloridot vízben oldottuk. Antiszolvenst adtunk be. A kapott szuszpenziót további tíz percen keresztül refluxáltattuk, majd egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten tartottuk. Ezt követően a szuszpenziót szűrtük, és ugyanezen oldószerkeverék kb. 2 ml-ével mostuk. A kapott szilárd anyag az I formában kristályosodott. Rotavaporban, csökkentett nyomáson (~10 mbar), kb. 45 percig, kb. 60 fokon tovább szárítva az I formát lehetett előállítani.

### 10. példa

#### A II forma előállítása szolvens/antiszolvens segítségével

Arány: 10 ml metanol: 30 ml etil-acetát: 3 gramm venlafaxin-hidroklorid



A venlafaxin-hidrokloridot 0-5 °C-on metanolban oldottuk. Antiszolvenst adtunk hozzá. A kapott szuszpenziót további 30 percen keresztül kevertettük. Ezt követően a szuszpenziót szűrtük, és ugyanezen oldószerkeverék kb. 2 ml-ével mostuk. A kapott szilárd anyag a II formában kristályosodott. Rotavaporban, csökkentett nyomáson (~10 mbar), kb. 45 percig, kb. 60 fokon továbbszárítva az I formát lehetett előállítani.

### 11. példa

#### A II forma előállítása a III forma melegítésével statikus kemencében

A III forma mintáját sztatikus szárító szekrényben, kb. 160 °C-on, ½ órán át tartottuk. A kapott polimorf módosulat a II forma volt.

### 12. példa

#### Az I forma előállítása a IV forma melegítésével statikus kemencében

A IV forma mintáját sztatikus szárító szekrényben, kb. 160 °C-on, ½ órán át tartottuk. A kapott polimorf módosulat az I forma volt.

### 13. példa

#### A III forma előállítása az I forma triturálásával

A venlafaxin-hidroklorid I forma mintáját (2 gramm) izopropil-éterben, vagy hexánban, vagy etil-acetátban (8 ml) reflux körülmények között 1 órán át, ill. szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül trituráltuk. A szilárd anyag a III forma szolvátját tartalmazta.

#### V.) Venlafaxin-hidroklorid előállítása acetonban venlafaxin bázisból és HCl gázból

Jelen találmány eljárást ad a venlafaxin-hidroklorid előállítására. Az eljárás szerint a venlafaxin bázist gáz halmazállapotú sósav (HCl) hatásának tesszük ki.

A venlafaxin-hidrokloridnak előállításának sematikus folyamatát venlafaxin bázisból a 10. ábra mutatja be.

#### 14. példa

##### Nyers venlafaxin-hidroklorid előállítása

A venlafaxin-hidroklorid venlafaxin bázisból történő előállításához szükséges reagenseket és oldószereket az 1. táblázat foglalja össze.

##### 1. táblázat: reagensek és oldószerek

1.	venlafaxin bázis	27,7 gramm	100 mmól	1,0 ekv.
2.	HCl gáz			
3.	aceton	846 gramm		

A termék (azaz a venlafaxin-hidroklorid) elméleti hozama kb. 31,34 gramm (azaz 100 mmól).

1 literes duplafalú reaktorba, amely mechanikus keverővel, hőmérővel, pH elektróddal és egy PTFE merülő csővel van ellátva, beadagoltuk a venlafaxin bázist (kb. 27,7 gramm) és az acetont (kb. 526 gramm). Az elegyet kb. 20 percig szobahőmérsékleten mindaddig kevertettük, amíg homogén oldatot nem kaptunk.

Az oldatot kb. 10 °C-on, intenzív kevertetés mellett gáz halmazállapotú hidrogén-kloriddal mindaddig savanyítottuk, amíg a pH 2,0 értéket el nem értük. A kapott szuszpenziót kb. 2 órán keresztül kb. 10 °C-on kevertettük.

A kicsapódott kristályokat kiszűrtük, a szűrőn hideg acetonnal (kb. 120 gramm) mostuk és csökkentett nyomáson 50 °C-on (vízfürdő) súlyállandóságig szárítottuk, amelynek eredményeként 29,57 gramm (kb. 94,4 %) venlafaxin-hidrokloridot kaptunk fehér kristályok formájában, 99,92 % HPLC tisztasággal.

#### 15. példa

##### Venlafaxin-hidroklorid előállítása (I forma)



A nyers venlafaxin-hidrokloridot (kb. 15,0 gramm) acetonban (kb. 60,0 gramm) kb. 1 órán át kb. 60 °C-on, és kb. 1 órán át kb. 0 °C-on trituráltuk, szűrtük, a szűrőn hideg acetonnal (kb. 120 gramm) mostuk és kevertetés mellett, csökkentett nyomáson kb. 50 °C-on (vízfürdő) súlyállandóságig szárítottuk, amelynek eredményeként 14,8 gramm (kb. 93,2 %) venlafaxin-hidrokloridot kaptunk fehér kristályok formájában, 99,95 % HPLC tisztasággal.

### 16. példa

#### Venlafaxin-hidroklorid előállítása (II forma)

A nyers venlafaxin-hidrokloridot (kb. 15,0 gramm) acetonban (kb. 60,0 gramm) kb. 1 órán át kb. 60 °C-on, és kb. 1 órán át kb. 0 °C-on trituráltuk, szűrtük, a szűrőn hideg acetonnal (kb. 120 gramm) mostuk, majd csökkentett nyomáson kb. 50 °C-on (vízfürdő) tálcás szárítószekrényben súlyállandóságig szárítottuk, amelynek eredményeként 14,8 gramm (kb. 93,2 %) venlafaxin-hidrokloridot kaptunk fehér kristályok formájában, 99,95 % HPLC tisztasággal.

### 17. példa

#### Venlafaxin-hidroklorid előállítása (I forma)

Venlafaxin bázist (1 kg) izopropanolban (6 liter) feloldottunk. Sósavat (gáz) ~20 °C-on mindaddig buborékoltattunk keresztül, amíg a kb. pH 5 és kb. pH 8 közötti értéket el nem értük. Előnyösen a pH tartomány pH kb. 6 és pH kb. 7,5 között van. Legelőnyösebben a pH értéke kb. pH 7. A reakcióelegyet addig melegítettük, amíg tiszta oldatot nem kaptunk, majd fokozatosan 10 °C-ra lehűtöttük. A csapadékot szűrtük, izopropanollal mostuk, és vákuumban szárítottuk.

Jelen találmány oltalmi körét nem szándékozunk az egyes kiviteli formákra korlátozni. Sőt, a szakmában jártas szakember számára a találmány különböző módosításai kézenfekvők a korábbi leírás és a csatlakozó ábrák alapján. Ezen módosítások az igénypontok oltalmi körén belül vannak.

### Szabadalmi igénypontok

- 1.) Fehér kristályok formájában levő kristályos venlafaxin bázis, azzal jellemezve, hogy a venlafaxin bázis tisztasága legalább kb. 97%.
- 2.) Fehér kristályok formájában levő kristályos venlafaxin bázis, azzal jellemezve, hogy a venlafaxin bázis tisztasága legalább kb. 98%.
- 3.) Fehér kristályok formájában levő kristályos venlafaxin bázis, azzal jellemezve, hogy a venlafaxin bázis tisztasága legalább kb. 99%.
- 4.) Fehér kristályok formájában levő kristályos venlafaxin bázis, azzal jellemezve, hogy a venlafaxin bázis tisztasága legalább kb. 99,3%.
- 5.) Fehér kristályok formájában levő kristályos venlafaxin bázis, azzal jellemezve, hogy a venlafaxin bázis tisztasága legalább kb. 99,5%.
- 6.) Eljárás legalább kb. 97%-os tisztaságú kristályos venlafaxin bázis előállítására, amely a következő lépéseket tartalmazza: 1.) az N,N-di-demetil-venlafaxin elegyének elkészítése egy első szerves oldószerben; 2.) egy adott csoportból választott lúgoldat adagolása az elegyhez lúgos pH állítás céljából; és 3.) a venlafaxin bázis extrahálása egy második szerves oldószerrel.
- 7.) A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a tisztaság legalább kb. 98%.
- 8.) A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a tisztaság legalább kb. 99%.
- 9.) A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a tisztaság legalább kb. 99,3%.
- 10.) A 9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a tisztaság legalább kb. 99,5%.
- 11.) A 6-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a lúgoldatot a nátrium-hidroxidot és a kálium-hidroxidot tartalmazó csoportból választjuk ki.
- 12.) A 6-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az első szerves oldószer hangyasav és formaldehid.
- 13.) A 6-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a második szerves oldószert a toluolt és a heptánt tartalmazó csoportból választjuk ki.



- 14.) A 6-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, amely tartalmazza még a második oldószertől szárazra történő szárítást is.
- 15.) A 14. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a szárítást melegítés, ill. vákuum alatt végezzük.
- 16.) A 6-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, amely tartalmazza még 4.) a venlafaxin bázis kristályosításának lépését olyan oldószerből, amelyet a hexánt, pentánt és petrolétert tartalmazó csoportból választunk ki.
- 17.) A 6-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárással készült olyan kristályos venlafaxin bázis, amelynek a tisztasága legalább kb. 97%.
- 18.) A 6-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárással készült olyan kristályos venlafaxin bázis, amelynek a tisztasága legalább kb. 98%.
- 19.) A 6-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárással készült olyan kristályos venlafaxin bázis, amelynek a tisztasága legalább kb. 99%.
- 20.) A 6-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárással készült olyan kristályos venlafaxin bázis, amelynek a tisztasága legalább kb. 99,3%.
- 21.) A 6-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárással készült olyan kristályos venlafaxin bázis, amelynek a tisztasága legalább kb. 99,5%.
- 22.) Eljárás a venlafaxin-hidroklorid I forma előállítására, amely a következő lépéseket tartalmazza:
  - 1.) a venlafaxin izopropanolos elegyének elkészítése, és
  - 2.) sósav bevezetése, amíg a pH el nem éri a pH kb. 5 és kb. 8 közötti tartományt.
- 23.) A 22. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a pH a kb. 6 és kb. 7,5 közötti pH tartományban van.
- 24.) A 22. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a pH kb. 7.
- 25.) A 22. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a sósav sósavgáz.
- 26.) A 22. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a venlafaxin venlafaxin bázis.
- 27.) A 22. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az elegy a venlafaxin homogén oldata.

MRI-PATENT KFT  
4032 Debrecen  
Fővárosi út 30.

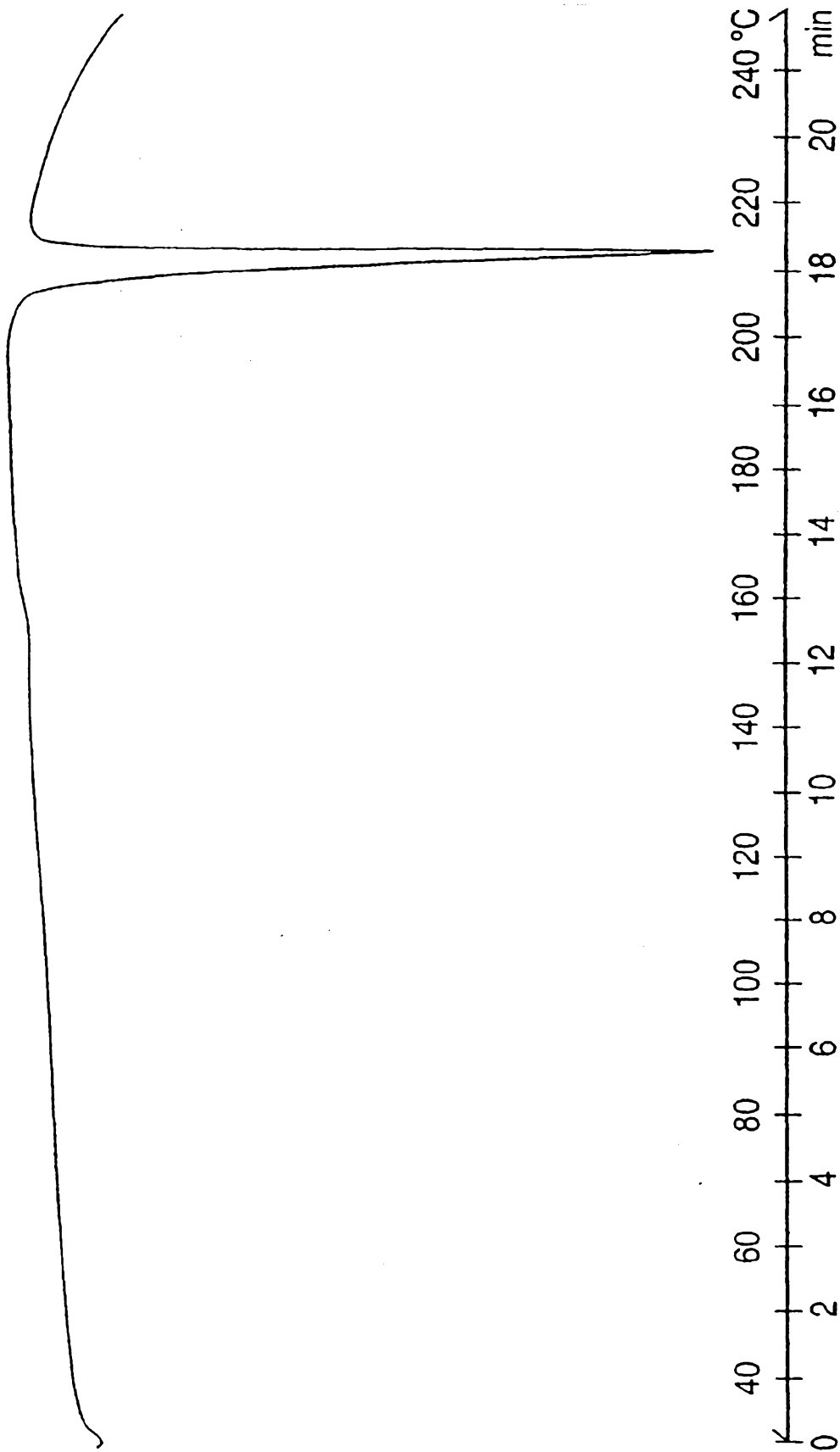
*Handwritten signature*

P07 00037

1/10

0010

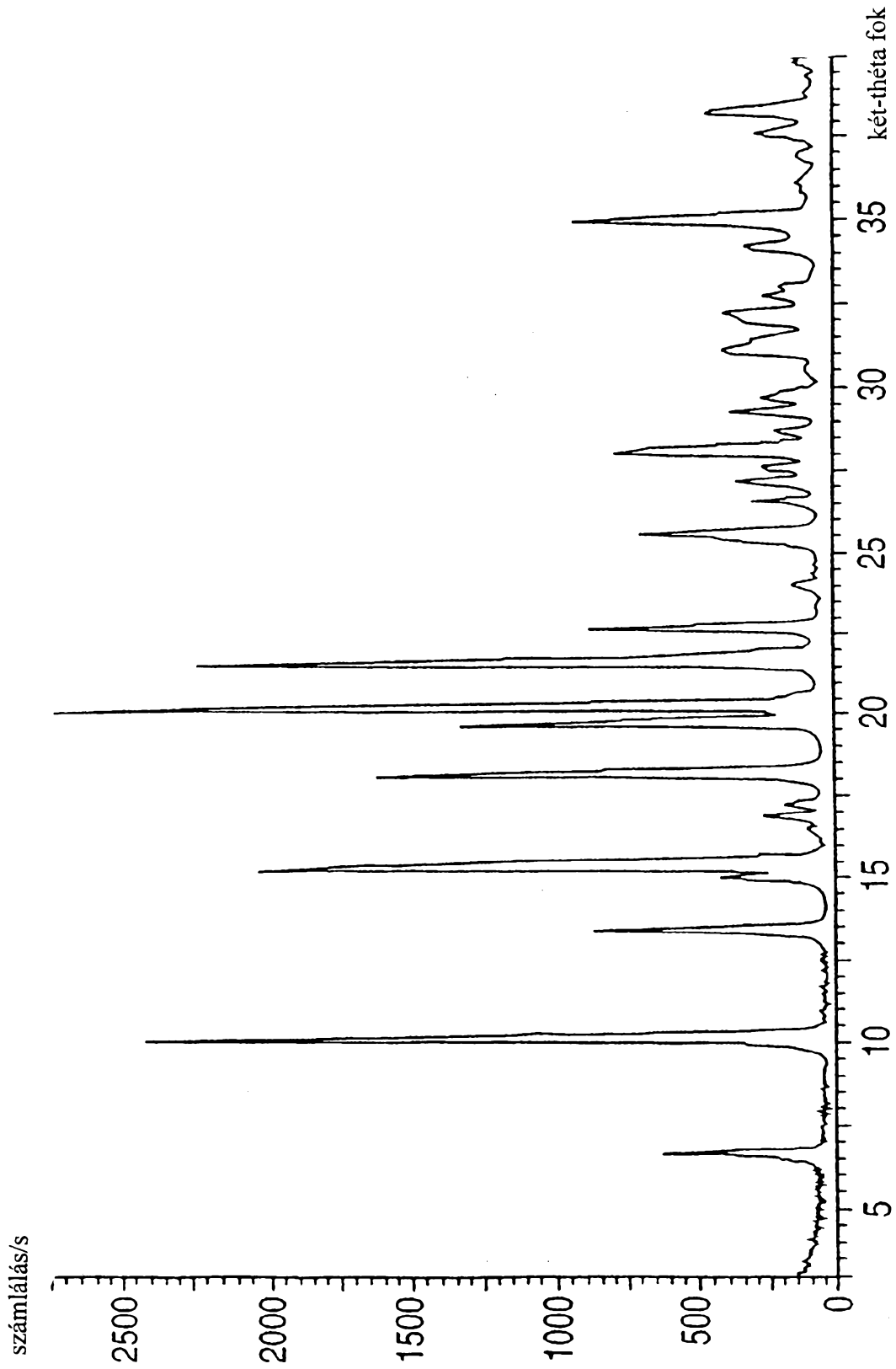
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



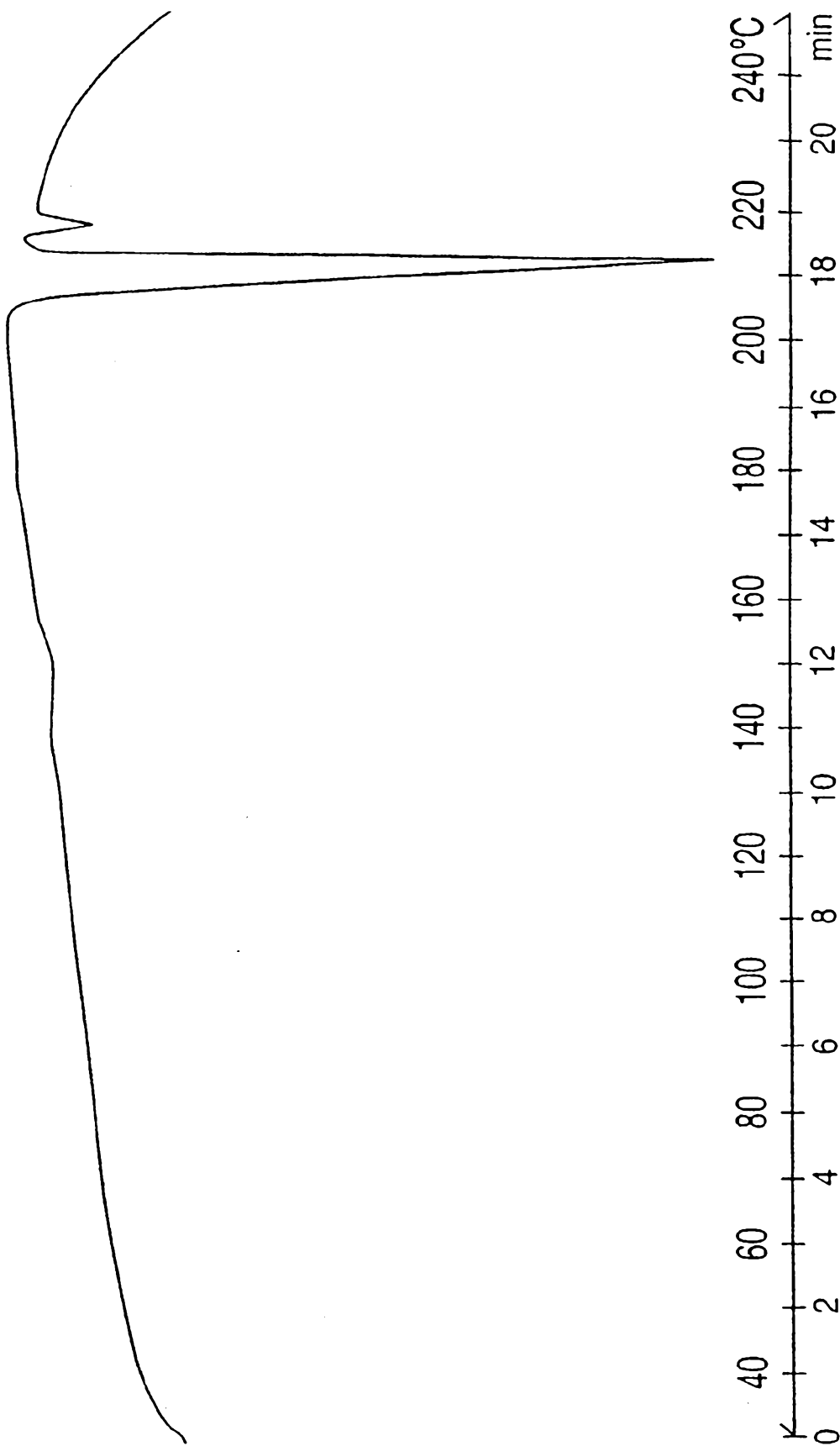
1. ábra

P07 00037

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

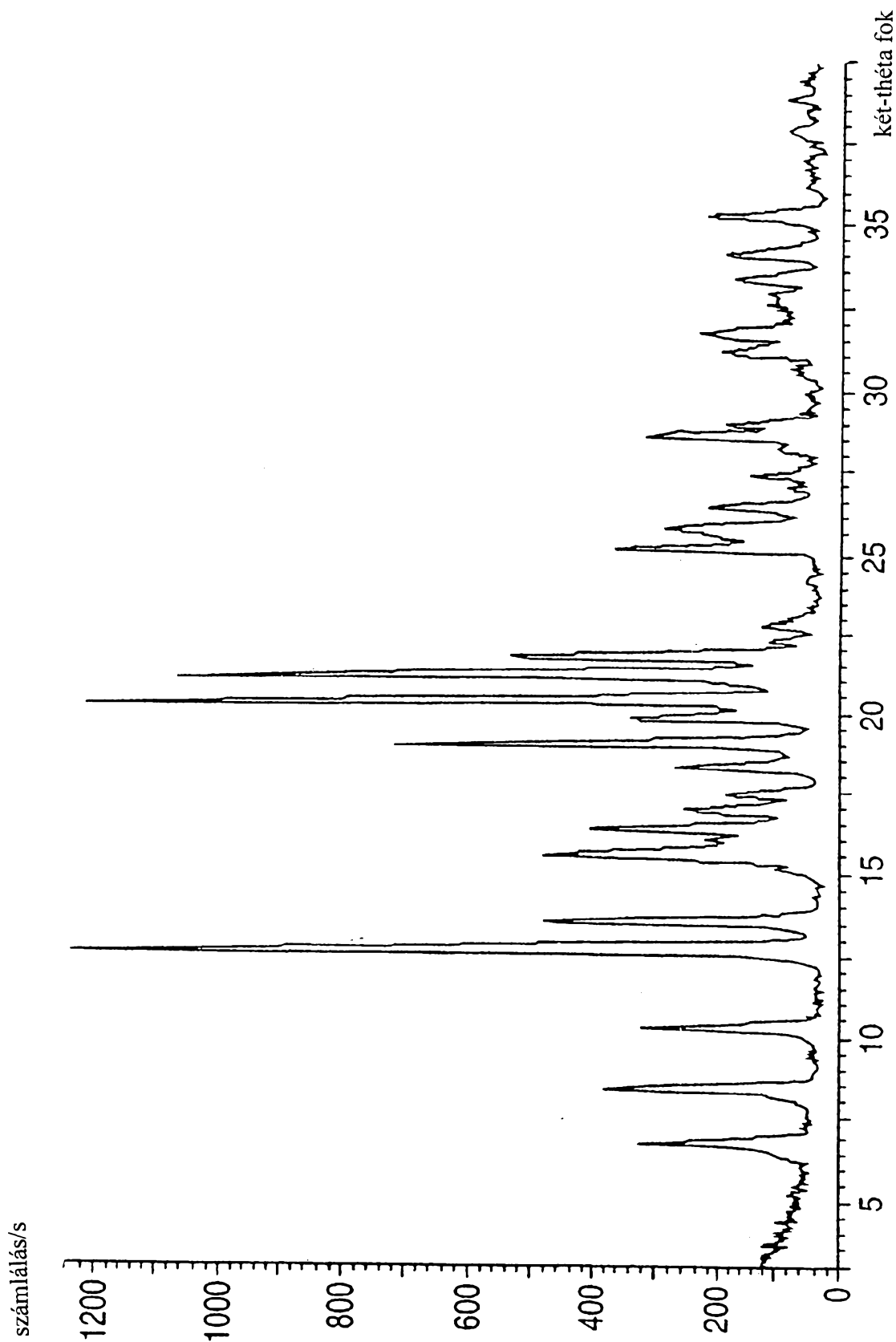


2. ábra



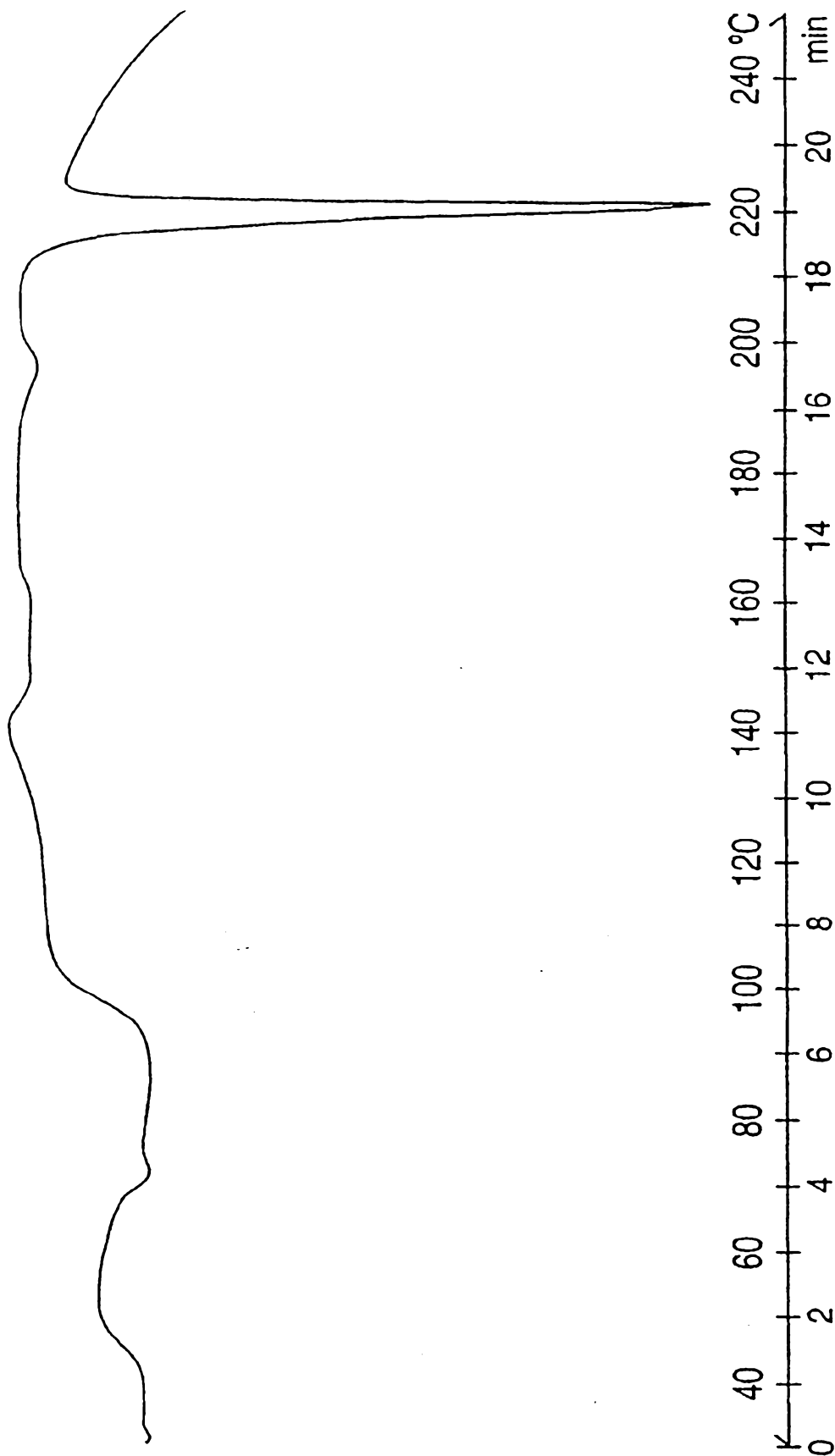
3. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



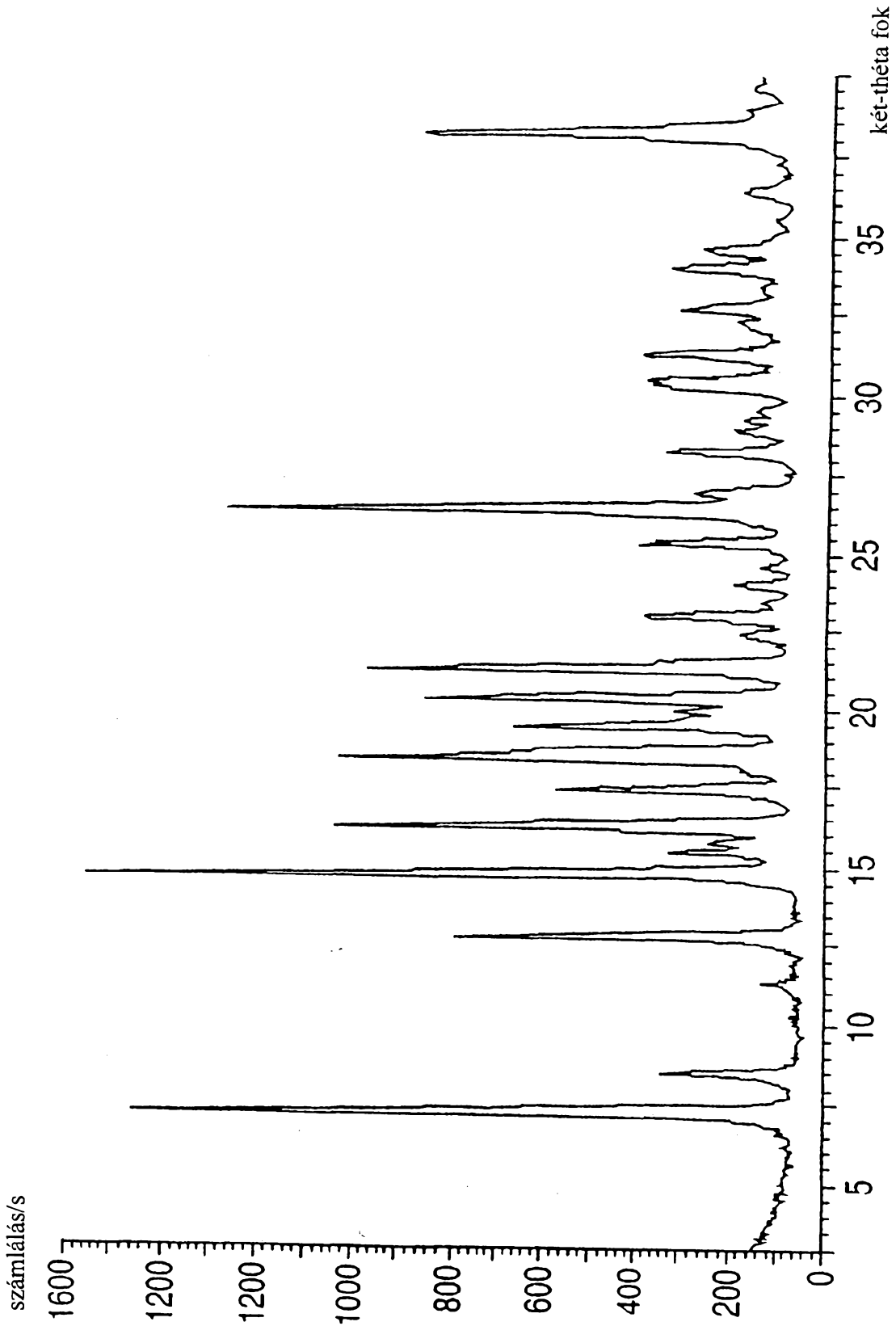
4. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



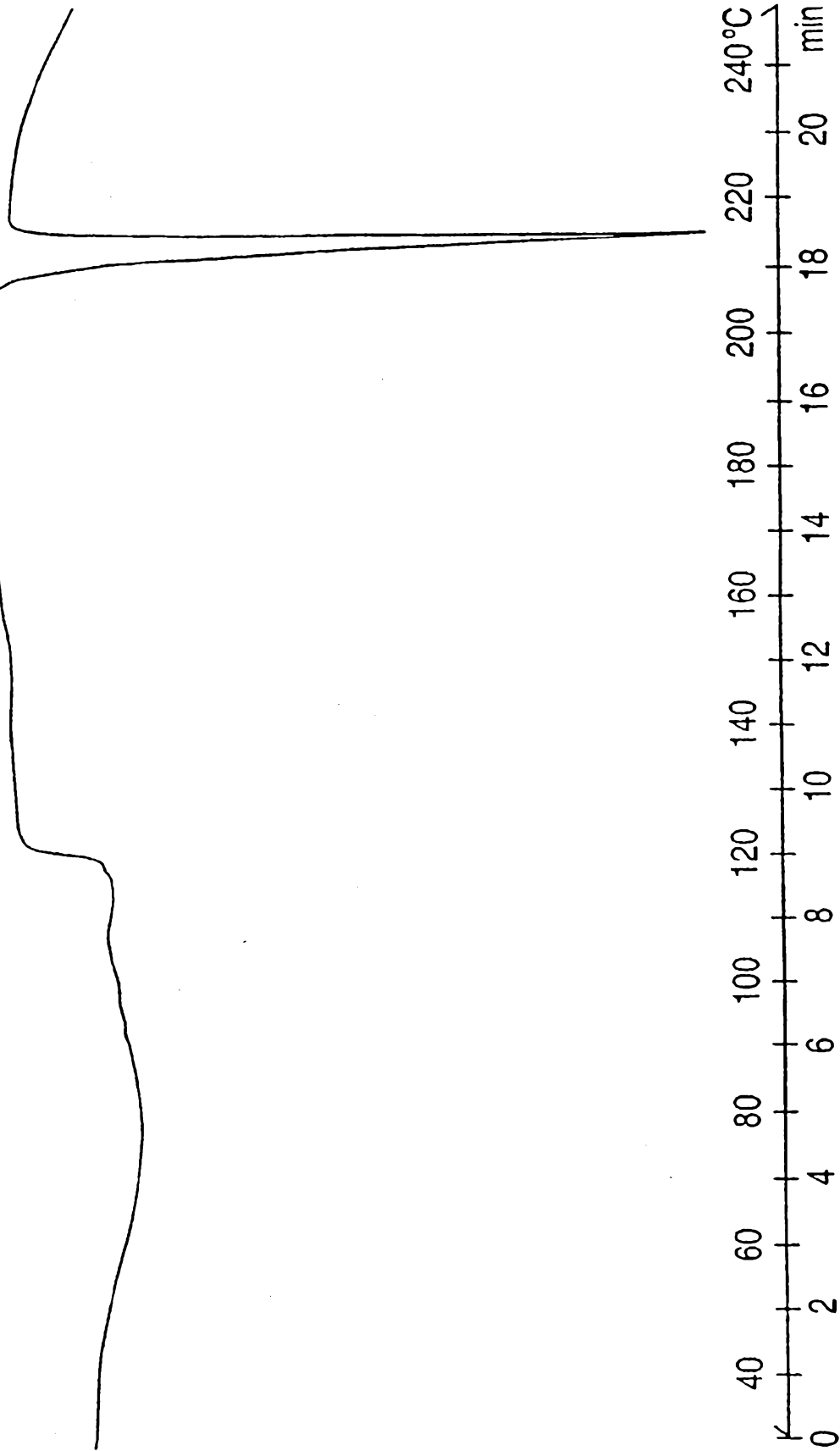
5. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



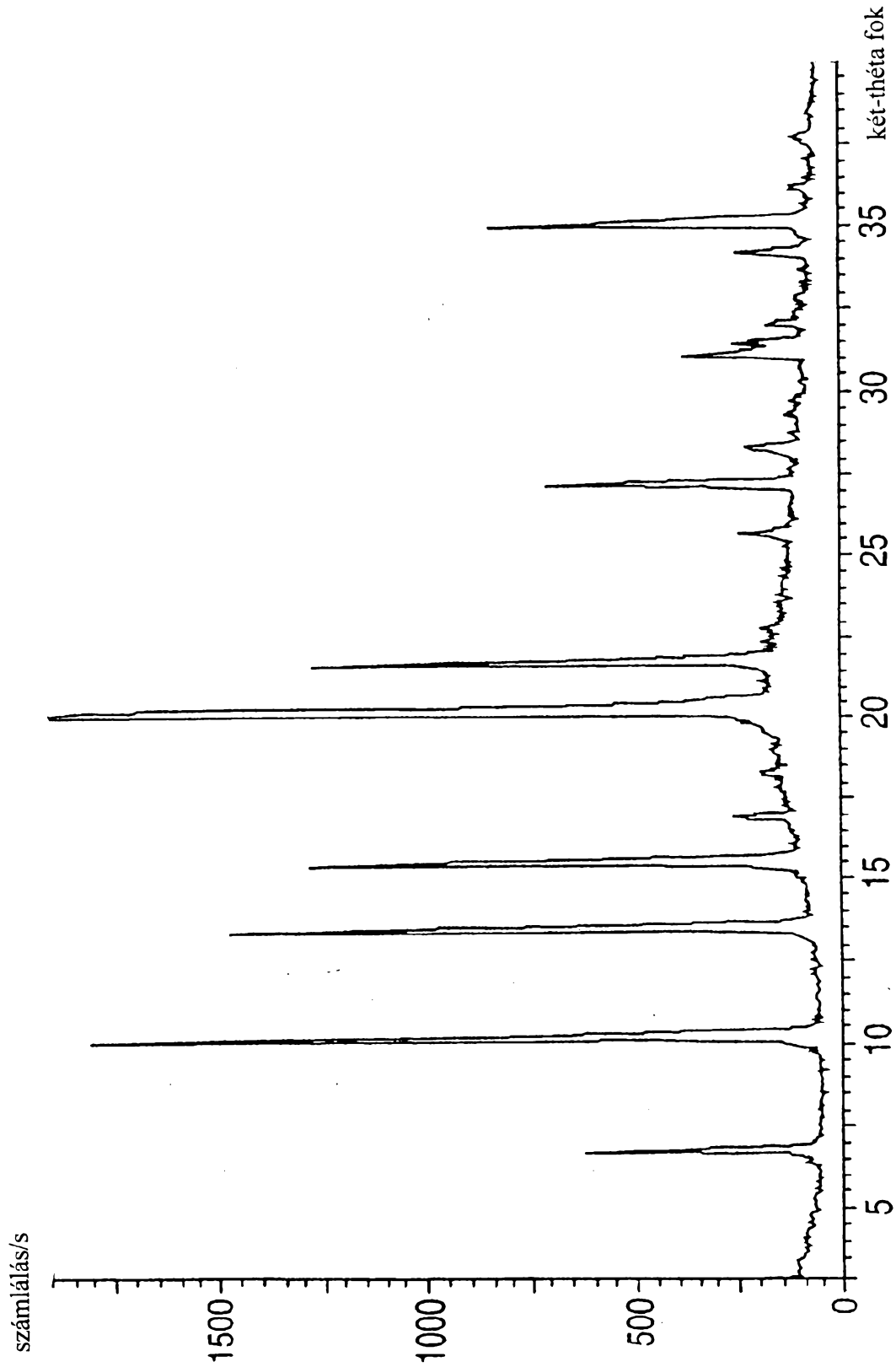
6. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



7. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁN.

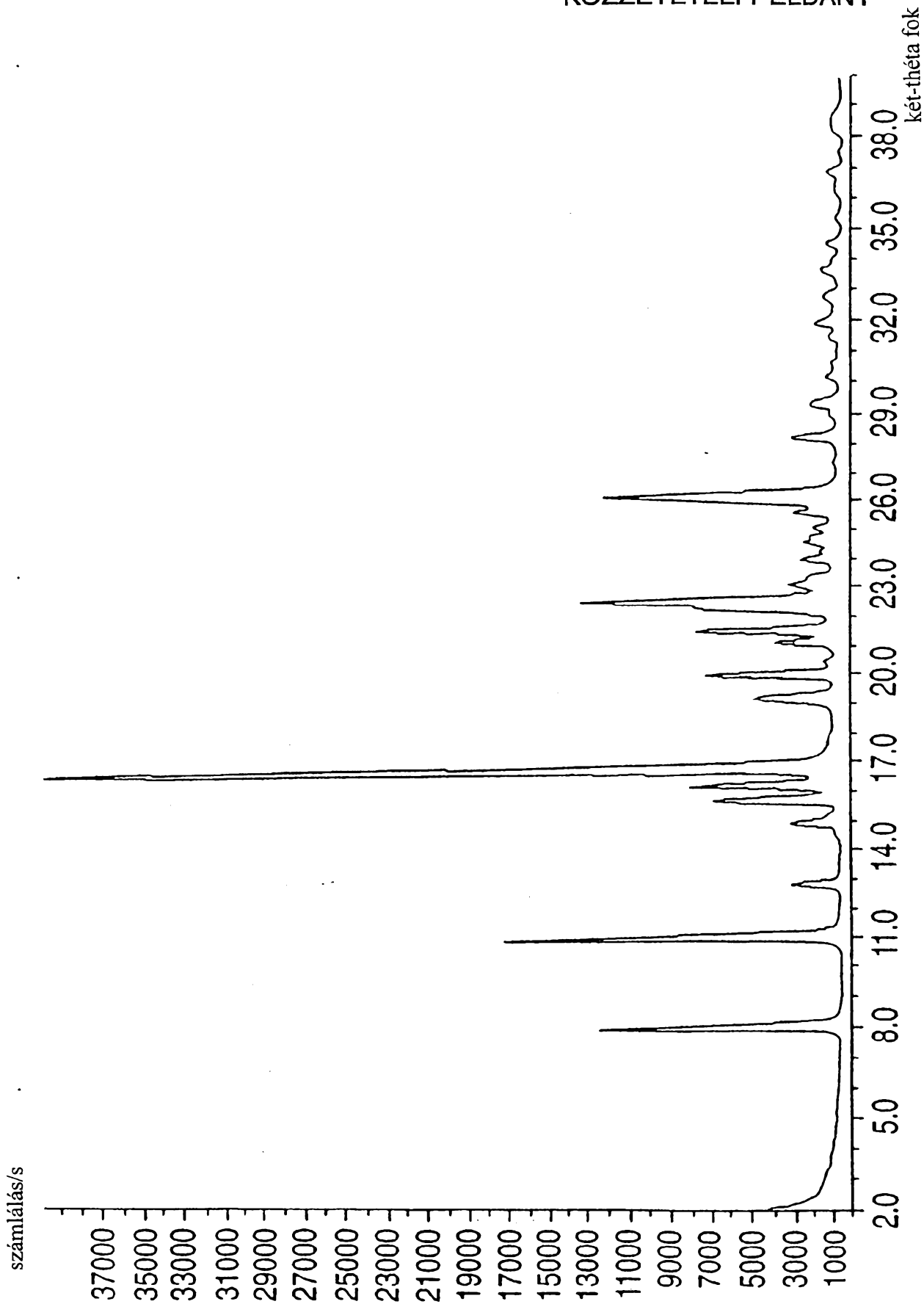


8. ábra

P07 00037

9/10

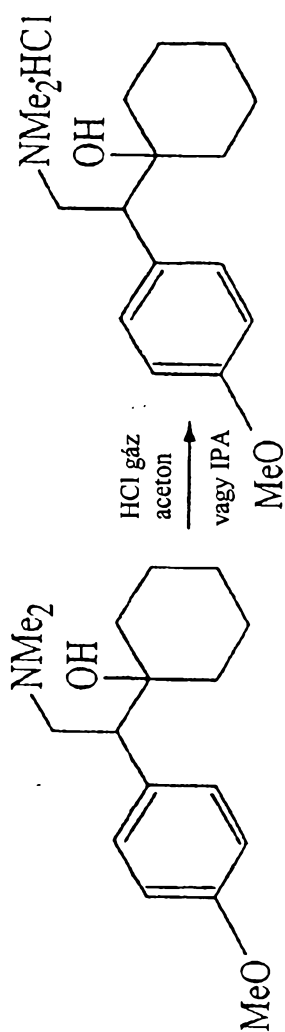
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



9. ábra



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



venlafaxin bázis

venlafaxin-hidroklorid

10. ábra