



HU000230483B1

(19) **HU**(11) Lajstromszám: **230 483**(13) **B1****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 11 00562**(51) Int. Cl.: **A61K 315/17** (2006.01)(22) A bejelentés napja: **2011. 10. 10.****C07D 239/94** (2006.01)(40) A közzététel napja: **2013. 05. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2016. 07. 28.**

(72) Feltaláló(k):

dr. Márványos Ede 29%, Budapest (HU)
dr. Németh Gábor 17%, Budapest (HU)
dr. Volk Balázs 15%, Budapest (HU)
dr. Pongó László 9%, Kerepes (HU)
dr. Barkóczy József 9%, Budapest (HU)
dr. Dancsó András 7%, Budapest (HU)
Mezővári Mónika 7%, Szigetszentmiklós (HU)
Varga Zoltán 7%, Budapest (HU)

(73) Jogosult(ak):

EGIS GYÓGYSZERGYÁR NyRt., Budapest
(HU)

(54)

Erlotinib sók

(57) Kivonat

Találmányunk tárgyát képezik új erlotinib sók, különösen a maleinsavas só monohidrát és adipinsavas só, valamint az utóbbi amorf és kristályos formái, hidrátjai és szolvátjai. A találmány a sók előállítására, az ezeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint a fenti formák gyógyászati alkalmazására vonatkozik.

ERLOTINIB SÓK

A találmány tárgya

Találmányunk az erlotinib különböző új sóira, azok vízmentes formáira, hidrátjaira és szolvátjaira, ezek előállítására, az ezeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint a fenti formák gyógyászati alkalmazására vonatkozik.

A technika állása

Ismeretes, hogy az I képletű, erlotinib nemzetközi szabadnevű [6,7-bisz(2-metoxietoxi)-4-kinazolinil](3-etinilfenil)amin tirozín-kináz inhibitor mechanizmussal ható gyógyszer, amely előnyösen alkalmazható nem-kissejtes tüdőkarcinóma és hasnyálmirigy karcinóma kezelésére. Az I képletű erlotinibet az EP 817775 számú európai szabadalomban írták le először. A szabadalom ismerteti az erlotinib hidroklorid só szintézisét, a terméket olvadásponttal jellemzi.

Az EP 1076652 számú európai szabadalom tárgya az erlotinib mezilát hidrátja és vízmentes formái (A, B és C). A szabadalom ismerteti, hogy a mezilát só oldhatósága kicsi.

A WO 2008122776 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés eljárást ismertet erlotinib sók előállítására, továbbá ismerteti az erlotinib sóinak átalakítását erlotinib bázissá. A savas körülmények között az alábbi savakat érti és savakat sorolja fel: HCl, HBr, H₂SO₄, *para*-toluolszulfonsav, benzoecsav, citromsav, borostyánkősav, oxálsav, benzolszulfonsav, borkősav, metánszulfonsav, foszforsav és ezek elegyei. Külön is kiemeli a sósavas só előállítását bázisból, vizes sósav vagy sósavas szerves oldószer használatával.

A WO 2011068403 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés új erlotinib sók előállítását írja le, ezek a következők: etánszulfonát, izetionát, hidrobromid, malonát, (L)-laktát és szukcinát.

A találmány célja

Az elmúlt időszakban komoly igény merült fel a gyógyszeriparban, hogy reprodukálható módon elő tudjunk állítani tiszta és morfológiailag egységes terméket. Ez az alapfeltétele annak, hogy eleget lehessen tenni a gyógyszerformulázási igényeknek. Köztudott ugyanis, hogy a különböző sók és polimorfok esetében olyan lényeges tulajdonságokban mutatkozik

eltérés, mint oldhatóság, kémiai stabilitás, polimorfia stabilitás, kioldódási sebesség, biológiai hasznosíthatóság, szűrhetőség, száríthatóság, tablettázhatóság.

Továbbá a gyártás gazdaságossága szempontjából rendkívül fontos, hogy olyan eljárással állítsuk elő a terméket, mely ipari méretekben is megvalósítható, könnyen reprodukálhatóan, morfológiailag egységes és szennyeződésektől mentes sót eredményez.

Találmányunk kidolgozásának célja olyan nagy tisztaságú, egységes morfológiájú, új erlotinib sók előállítása volt, amelyek stabilitási és fizikai-kémiai tulajdonságai előnyösebbek az ismert sókénál, kémiai stabilitásuk is legalább olyan jó, mint az ismert sóké, továbbá reprodukálhatóan és ipari méretekben is előállíthatóak.

Az erlotinib hidroklorid egy vizes közegben kis oldhatóságú vegyület, ami korlátozza a biológiai hasznosíthatóságát. Az alacsony oldhatóság korlátozza továbbá a vegyület beadási módját és szilárd gyógyszerformába történő készítését is.

A fenti célkitűzést az erlotinib találmányunk szerinti új sóinak, közelebbről az erlotinib maleínsavval, szalicilsavval, (*L*)-mandulasavval, adipinsavval, 1,5-naftalin-diszulfonsavval, (*L*)-piroglutaminsavval, 1-hidroxi-2-naftoesavval, és (*D,L*)-mandulasavval képzett sóinak előállításával valósítjuk meg.

A találmányt megalapozó közös gondolat olyan új erlotinib sók előállítása, amelyeknek jobb az oldhatóságuk vizes közegben, mint az erlotinib hidroklorid sónak.

A találmány részletes leírása

Találmányunk tárgya:

- a 2 képletű erlotinib maleínsav monohidrát só, melynek jellemző porröntgen-diffrakciós vonalai a következők: 2Θ ($\pm 0,2^\circ$ 2Θ): 6,870; 8,190; 8,880; 12,760; 13,740; 16,080; 19,430; 20,850; 21,710; 25,030; 25,740; 26,920; 28,450,
- a 5 képletű erlotinib adipinsavas só,

A találmányunk szerinti új sók NMR spektrumaikat az alábbi készülékekkel vettük fel:

- VARIAN INOVA 500 (500 MHz)
- BRUKER AVANCE III 400 (400 MHz)

A por alakban felvett röntgendiffrakciós adatokat minden itt leírt anyag esetén az alábbi mérési körülmények között kaptuk.

Készülék:	Rigaku Corporation, Miniflex II. pordiffraktométer
Sugárzás:	CuK α 1 ($\lambda=1,54059 \text{ \AA}$)
Gyorsító feszültség:	30 kV
Anódáram:	15 mA
Felvételi sebesség:	1,5 °/perc
Lépésköz:	0,02 °
Mérési tartomány:	3,0-40,0° 2 θ (folyamatos θ - θ , reflexió)
Mintatartó:	zéró háttérű, Si egykristály
Mintatartó forgási sebessége:	1 fordulat/másodperc
Detektor típusa:	MiniFlex2
Soller:	2,5°
Rések:	1,25° (divergence, scattered); 0,3 mm (receiving)
Minta-előkészítés:	porítás nélkül, szobahőmérsékleten
Referencia standard:	RSRP-43275 Si lap

Találmányunk tárgya közelebbről a 2 képletű kristályos erlotinib maleát monohidrát só, melynek jellemző porröntgen-diffrakciós vonalai a következők: 2 Θ ($\pm 0,2^\circ$ 2 Θ): 6,870; 8,190; 8,880; 12,760; 13,740; 16,080; 19,430; 20,850; 21,710; 25,030; 25,740; 26,920; 28,450. Közelebbről az alábbi porröntgen-diffrakciós vonalakkal jellemezhetjük: 2 Θ ($\pm 0,2^\circ$ 2 Θ): 6,870; 8,190; 8,880; 10,690; 12,760; 13,740; 16,080; 17,700; 18,490; 19,110; 19,430; 20,850; 21,170; 21,710; 24,750; 25,030; 25,740; 26,920; 27,720; 28,450; 32,230. Ennek jellemző porröntgen diffraktogramja az 1. ábrán látható, a 6 %-nál nagyobb intenzitású jeleket pedig az alábbi 1. táblázatban foglaltuk össze:

1. táblázat (relatív intenzitások >6 %)

Csúcs	2 Θ	d (\AA)	Intenzitás
1	6.870	12.8560	100
2	8.190	10.7867	87
3	8.880	9.9500	23
4	10.690	8.2690	14
5	11.090	7.9717	7

6	12.760	6.9318	27
7	13.160	6.7220	13
8	13.740	6.4396	23
9	14.360	6.1629	7
10	16.080	5.5073	21
11	17.700	5.0068	13
12	18.490	4.7946	11
13	19.110	4.6404	18
14	19.430	4.5647	61
15	20.340	4.3625	8
16	20.850	4.2569	36
17	21.170	4.1933	20
18	21.710	4.0902	43
19	22.550	3.9397	11
20	23.340	3.8081	8
21	23.810	3.7340	7
22	24.750	3.5943	20
23	25.030	3.5547	32
24	25.740	3.4582	32
25	26.280	3.3884	8
26	26.920	3.3092	19
27	27.720	3.2155	13
28	28.450	3.1347	18
29	31.590	2.8299	7
30	32.230	2.7751	10

Találmányunk további tárgya az 5 képletű kristályos erlotinib adipinsav só (1:1), melynek jellemző porröntgen-diffrakciós vonalai a következők: $2\Theta (\pm 0,2^\circ 2\Theta)$: 6,400; 7,050; 8,990; 12,920; 18,740; 21,820; 22,660; 28,830. Közelebbről az alábbi porröntgen-diffrakciós vonalakkal jellemezhetjük: $2\Theta (\pm 0,2^\circ 2\Theta)$: 6,400; 7,050; 8,990; 12,920; 16,860; 17,350; 18,740; 20,430; 21,240; 21,820; 22,660; 23,370; 28,830. Ennek jellemző porröntgen

diffraktogramja az 4. ábrán látható, a 7 %-nál nagyobb intenzitású jeleket pedig az alábbi 2. táblázatban foglaltuk össze:

2. táblázat (relatív intenzitások >7 %)

Csúcs	2 Θ	d (Å)	Intenzitás
1	6.400	13.7990	49
2	7.050	12.5281	100
3	8.990	9.8285	9
4	12.920	6.8464	8
5	16.860	5.2543	8
6	17.350	5.1070	10
7	18.740	4.7312	32
8	20.430	4.3435	8
9	21.240	4.1796	15
10	21.820	4.0698	53
11	22.660	3.9208	16
12	23.370	3.8033	8
13	28.830	3.0942	9

Találmányunk további tárgya eljárás az erlotinib sóinak előállítására, azzal jellemezve, hogy a I képletű erlotinib amorf vagy kristályos, vízmentes formáját, hidrátját vagy szolvátját alkalmas szerves oldószerben a kívánt szerves savval reagáltatjuk, majd a képződő erlotinib sót elkülönítjük.

A találmány szerinti sók egyrészt oly módon állíthatók elő, hogy az erlotinib szabad bázist (I) szerves oldószerben a kívánt savval reagáltatjuk, a kikristályosodó sót elkülönítjük, és kívánt esetben szerves oldószerrel mossuk.

A találmány szerinti sók másrészt oly módon is előállíthatók, hogy az erlotinib szabad bázist (I) előállítását követően szilárd állapotban történő kinyerése nélkül szerves oldószerben a kívánt savval reagáltatjuk, a kikristályosodó sót elkülönítjük, és kívánt esetben szerves oldószerrel mossuk.

A só elkülönítésére bármely, a gyógyszeriparban használt eljárást alkalmazhatunk, amely a szilárd fázis és a folyadék elválasztására szolgál, például szűrhetjük akár atmoszférikus körülmények között, akár vákuumszűrést alkalmazva, vagy nyomás alatt is, illetve használhatunk centrifugát is.

A találmány szerinti sóképzéshez egy- vagy többértékű szerves vagy szervetlen savak alkalmazhatók, amelyek a következők lehetnek: maleinsav, adipinsav.

A reakciót végrehajthatjuk szerves oldószerekben, például 1-4 szénatomszámú alifás alkoholokban, éterekben, észterekben, ezen kívül alkalmazhatjuk a felsorolt oldószerek elegyét is.

A reakció kivitelezéséhez szerves oldószerként előnyösen 1-4 szénatomos étert, észtert vagy alkoholt vagy dipoláris-aprotikus oldószert, különösen előnyösen THF-t, dietil-étert, etil-acetátot, acetonitrilt, metil-alkoholt, etil-alkoholt, 2-propanolt vagy ezek elegyét alkalmazzuk.

A sóképzésre szolgáló savat előnyösen az erlotinib (1) mennyiségére számított 0,3-3,0 mol ekvivalens mennyiségben használjuk.

Előnyös módon úgy járhatunk el, hogy a szerves sav oldatát használjuk, és a sóképzési reakciót 0 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten vagy az oldószer forráspontján végezzük.

Különösen előnyösen oly módon járhatunk el, hogy az erlotinib (1) etanos oldatát és a sav 0,3-3,0 ekvivalens mennyiségének oldatát az oldószer forráspontjához közeli hőmérsékleten reagáltatjuk. A reakcióelegyből kivált terméket előnyösen szűréssel nyerjük ki.

Előnyös módon eljárhatunk úgy is, hogy a savat szilárd, kristályos állapotban használjuk, és a reakciót 0 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten vagy az oldószer forráspontján végezzük.

Különösen előnyösen oly módon járhatunk el, hogy az erlotinib (1) etanolos oldatát és a szilárd szerves sav 0,3-3,0 ekvivalens mennyiségét az oldószer forráspontjához közeli hőmérsékleten reagáltatjuk. A reakcióelegyből kivált terméket szűréssel nyerjük ki.

Az erlotinib (1) jelen találmány szerinti új sóit úgy állítjuk elő, hogy az erlotinib bázist (1) alkalmas oldószerben, előnyösen 1-6 szénatomos alkoholban, különösen előnyösen metanolban, etanolban vagy izopropil-alkoholban feloldjuk, majd 0 °C és az oldószer refluxhőmérséklete között 0,3-3,0 mol, előnyösen 0,5-1,0 mol savat adunk hozzá, önmagában vagy oldat formájában. Amennyiben a só az adagolás hőmérsékletén vagy lehűlve kiválik, kiszűrjük, kívánt esetben digeraldással vagy átkristályosítással tisztítjuk, végül szűrjük, mossuk, szárítjuk. Amennyiben a sókiválás spontán módon nem történik meg, az oldószeret vákuumban lepároljuk, és a visszamaradó anyagot alkalmas oldószer vagy oldószerkeverék hozzáadásával kristályosítjuk, kívánt esetben digeraldással vagy átkristályosítással tisztítjuk, végül szűrjük, mossuk, szárítjuk.

A 2 képletű erlotinib maleinsavas só (1:1) monohidrát előállításakor előnyösen úgy járhatunk el, hogy az erlotinib szabad bázist (1) alkohol típusú oldószerben, legelőnyösebben etanolban kevertetünk, a keverékhez 0 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérséklet és 80 °C közötti hőmérsékleten, legelőnyösebben 70 °C-on maleinsav etanolos oldatát adagoljuk. A kapott reakcióelegyet szükség esetén 5-25 °C-ra hűtjük, a kivált kristályokat szűrjük, adott esetben mossuk, szárítjuk. Kívánt esetben átkristályosítjuk alkohol típusú oldószerből vagy ezek vízzel alkotott elegyéből, előnyösen metanolból. Az eredményül kapott erlotinib maleinsavas só (1:1) monohidrátból szakember által ismert eljárásokkal, például szárítással előállítható vízmentes erlotinib maleinsavas só.

Az 5 képletű erlotinib adipinsavas só (1:1) előállításakor előnyösen úgy járhatunk el, hogy az erlotinib szabad bázist (1) alkohol típusú oldószerben, legelőnyösebben etanolban kevertetünk, a keverékhez 0 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérséklet és 80 °C közötti hőmérsékleten, legelőnyösebben 70 °C-on adipinsav etanolos oldatát adagolunk. A kapott reakcióelegyet 5-25 °C-ra hűtjük, a kivált kristályokat szűrjük, adott esetben mossuk, szárítjuk. Kívánt esetben átkristályosítjuk alkohol típusú oldószerből, előnyösen 2-propanolból.

A termikus stressz teszt és forszírozott stabilitás vizsgálat lényegében felgyorsított módon modellezik a gyógyszerkészítményben a tárolás során végbemenő bomlásokat. Ennek eredménye előre jelzi, hogy az erlotinib (1) jelen találmány szerinti új sói normál tárolási körülmények mellett stabilisabbak lesznek gyógyszerkészítményekben, mint az irodalomból ismert sók. A jelen találmány szerinti erlotinib sók ezen előnyös tulajdonsága nagyon lényeges a gyógyszerkészítmény formulációja, tárolása és az emberi szervezetre kifejtett káros hatások minimalizálása szempontjából.

A jelen bejelentés tárgyát képező új erlotinib sók stabilitását részletes vizsgálatoknak vetettük alá. Referensként az originátor Tarceva® készítményében is megtalálható, Form B módosulatú hidroklorid só-t használtuk.

Meglepetéssel tapasztaltuk, hogy a találmány szerinti erlotinib sók az irodalomban ismert sóknál nagyobb stabilitást mutatnak különböző körülmények között végzett tárolás során. Azt tapasztaltuk, hogy az általunk előállított új sók közül különösen stabilnak mutatkozott a maleinsavas só monohidrát és az adipinsavas só. Ezek a sók tehát előnyösen alkalmazhatók gyógyszerkészítmény formulálására.

A találmány tárgyát képező új erlotinib sók oldhatóságát is megvizsgáltuk 0,1 M sósavoldatban. Azért vizsgáltuk 0,1 M sósavoldatban az oldhatóságot, mert ennek az oldatnak a pH értéke 1,0, ami jól modellezi a gyomornedv 0,8 – 1,5 közötti pH értékét.

Meglepetéssel tapasztaltuk, hogy a találmány tárgyát képező új erlotinib sók az irodalomban ismertetett hidroklorid sóhoz képest jobb oldhatóságot mutatnak a fiziológiai körülményeket modellező 0,1 M sósavoldatban.

A találmány tárgya továbbá a találmány szerinti bármely erlotinib só-t terápiásan hatékony mennyiségben és kívánt esetben gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot tartalmazó gyógyászati készítmény. A találmány további tárgya a találmány szerinti erlotinib sók gyógyszerként történő alkalmazása, továbbá a találmány szerinti erlotinib sók alkalmazása gyógyászati készítmény előállításához.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket előnyösen orálisan juttathatjuk a szervezetbe. Az orálisan adagolható készítmények pl. tabletták, kapszulák, drázsék, oldatok, elixírek, szuszpenziók vagy emulziók lehetnek.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények szokásos gyógyászati hordozóanyagokat és/vagy segédanyagokat tartalmazhatnak. Hordozóanyagként pl. magnézium-karbonát, magnézium-sztearát, talkum, cukor, laktóz, pektin, dextrin, keményítő, zselatin, tragakant, metil-cellulóz, nátrium-karboximetil-cellulóz, alacsony olvadáspontú viasz, PEG, kakaóvaj, stb. alkalmazható. Kapszulák esetében gyakran a hordozóanyag a kapszula anyagául szolgál és ilyenkor külön hordozóanyagra nincs szükség. Az orális készítmények közé tartozik a tasak és a lozeng is. A tabletták, porok, kapszulák, pirulák, tasakok és lozengek orális adagolásra különösen alkalmas szilárd kikészítési formák.

A tablettákat oly módon állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot alkalmas tulajdonságokkal rendelkező hordozóanyagokkal megfelelő arányban összekeverjük, és a keverékből kívánt alakú és méretű tablettákat préselünk.

A porok készítése a finomra porított hatóanyag és finoman porított hordozóanyagok összekeverésével történik. Folyékony készítményként oldatok, szuszpenziók és emulziók jöhetnek tekintetbe, amelyekből a hatóanyag kívánt esetben késleltetve szabadul fel. Előnyösek a vizes vagy vizes propilén-glikolos oldatok. A parenterális adagolásra szolgáló folyékony készítmények előnyösen vizes polietilén-glikolos oldat formájában állíthatók elő.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket előnyösen dóziségségek formájában állíthatjuk elő. A dóziségségek a hatóanyag kívánt mennyiségét tartalmazzák. A dóziségségek csomagolt formában hozhatók forgalomba, amelyek a készítmények elkülönített mennyiségeit tartalmazzák (pl. csomagolt tabletták, kapszulák, üvegcsében vagy ampullában levő por). A dóziségség magára a kapszulára, tablettára, tasakra, lozengre és a kellő számú egységnyi dózist tartalmazó csomagolásra egyaránt vonatkozik.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás a fenti gyógyászati készítmények előállítására, oly módon, hogy a 2, 5 képletű erlotinib sók valamelyikét vagy ezek keverékét gyógyászatilag alkalmas szilárd vagy folyékony hígítóanyagokkal és/vagy segédanyagokkal összekeverünk, és a keveréket galenikus formára hozzuk.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket a gyógyszergyártás szokásos módszereivel állítjuk elő. A találmány szerinti gyógyászati készítmények szükség esetén a 2, 5 képletű vegyületekkel, vagy ezek keverékével kompatibilis további gyógyászati hatóanyagokat is tartalmazhatnak.

Találmányunk tárgya továbbá a jelen találmány szerinti 2, 5 képletű vegyületek gyógyászati hatóanyagként történő felhasználásra.

A jelen találmány tárgyát képezi a találmány szerinti bármely erlotinib só alkalmazása nem-kissejtes tüdőkarcinóma és hasnyálmirigy karcinóma kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

Találmányunk előnye, hogy a jelen találmány szerinti 2, 5 képletű vegyületek egységes morfológiájú, előnyös kristályalakú anyagok. Ennek megfelelően ezek az anyagok a kioldódási sebesség, a biológiai hasznosíthatósága, a kémiai stabilitás és feldolgozhatóság (szűrhetőség, szárítás, tablettázhatóság, stb.) tekintetében reprodukálható tulajdonságokkal rendelkeznek.

A találmány szerinti 2, 5 képletű hatóanyagok ipari méretekben is kedvezően megvalósítható, reprodukálható eljárásokkal állíthatók elő.

A találmányunk szerinti megoldás további részleteit az alábbi példákban mutatjuk be, anélkül, hogy a találmányunk oltalmi körét bármilyen módon az említett példákra korlátoznánk.

PÉLDÁK

Az alábbi példákban felhasznált erlotinib bázist erlotinib hidrokloridból átlagos tudású szakember számára jól ismert módszer szerint állítottuk elő, az erlotinib hidrokloridot a Zheijang Jiuzhou (Kína) cégtől szereztük be.

1. példa

Erlotinib maleínsavas só (1:1) monohidrát előállítása (2 képletű vegyület)

Intenzív kevertetést biztosító készülékbe bemérünk 10 cm³ etanolt, majd kevertetés közben reflux hőmérsékleten 0,496 g (1,26 mmol) erlotinib bázist oldunk benne. A reakcióelegyhez ugyanezen a hőmérsékleten kevertetés közben 0,146 g (1,26 mmol) maleinsav 2 cm³ etanollal készült oldatát adjuk, néhány másodperc elteltével kristálykiválás kezdődik. Tovább kevertetjük addig, amíg az elegy szobahőmérsékletre lehül, a kivált kristályos terméket szűrjük és *tert*-butil-metil-éterrel mossuk.

Termelés: 0,63 g (98 %)

Olvadáspont: 164,5-167 °C

Az így kapott nyerstermék 0,48 grammját 27 cm³ metanollal kristályosítjuk át. Hűtőben egy éjjelen át történt állás után a csapadékot szűrjük, kevés hideg metanollal és *tert*-butil-metil-éterrel mossuk.

Termelés: 0,41 g (85 %), fehér kristályos anyag.

Olvadáspont: 169,4-173 °C

Analízis a C₂₂H₂₃N₃O₄ · C₄H₄O₄ · H₂O (527,53) összegképletre számítva:

Számított C: 59,20 H: 5,54 N: 7,97

Mért C: 60,01 H: 5,67 N: 7,93

Viztartalom (KF módszer): 3,79 %

IR (KBr, cm⁻¹): 3275, 1584, 1524, 1447, 1039.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): 10.11 (b, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.30 (m, 4H), 4.17 (s, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) 167.07, 157.11, 154.80, 151.20, 148.90, 141.96, 138.74, 132.80, 129.21, 127.90, 126.15, 123.84, 122.11, 108.26, 105.03, 103.84, 83.35, 81.02, 70.11, 68.71, 68.57, 58.55.

2. példa

Erlotinib adipinsavas só (1:1) előállítása (5 képletű vegyület)

Intenzív kevertetést biztosító készülékbe bemérünk 10 cm³ etanolt, majd kevertetés közben reflux hőmérsékleten 0,604 g (1,54 mmol) erlotinib bázist oldunk benne. A reakcióelegyhez ugyanezen a hőmérsékleten kevertetés közben 0,225 g (1,54 mmol) adipinsav 5 cm³ etanollal készült oldatát adjuk. A reakcióelegyet kevertetve lehűlni hagyjuk szobahőmérsékletre, de

még melegen elindul a kristálykiválás. A kivált kristályos terméket szűrjük és *tert*-butil-metil-éterrel mossuk. Levegőn 1 napig szárítjuk szobahőmérsékleten.

Termelés: 0,70 g (84 %)

Az így kapott nyersterméket 25 cm³ izopropil-alkoholból kristályosítjuk át. A csapadékot szűrjük, kevés hideg izopropil-alkohollal és *tert*-butil-metil-éterrel mossuk.

Termelés: 0,55 g (78 %), fehér kristályos anyag.

Olvadáspont: 150,3-154,0 °C

Analízis a C₂₂H₂₃N₃O₄ · C₆H₁₀N₃O₄ (539,59) összegképletre számítva:

Számított C: 62,33 H: 6,16 N: 7,79

Mért C: 62,63 H: 6,29 N: 7,69

IR (KBr, cm⁻¹): 3254, 2929, 2456, 1606, 1574, 1515, 1446, 1327, 1286, 1128, 1073, 1035.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12.00 (b, 2H), 9.46 (b, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.30 (m, 4H), 3.80 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.21 (m, 4H), 1.52 (m, 4H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): 174.46, 156.29, 153.88, 152.93, 148.33, 147.17, 139.98, 129.02, 126.49, 124.91, 122.70, 121.92, 109.11, 108.40, 103.45, 83.67, 80.61, 70.31, 70.24, 68.59, 68.23, 58.56, 33.56, 24.21.

3. Példa

Erlotinib maleát monohidrát és erlotinib adipát oldhatóságának vizsgálata 0,1 M sósavoldatban

Erlotinib maleát monohidrát só: 10 mg erlotinib maleát monohidrátot mérünk be 25 cm³-es gömblombikba, majd folyamatos kevertetés közben (Heidolph MR 3001 keverő, 1000 min⁻¹) hozzáadtunk 0,1 M pontos titerű sósavat. 10 cm³ hozzáadása után azonnal tiszta oldatot kapunk.

Erlotinib adipát só: 10 mg erlotinib adipátot mérünk be 25 cm³-es gömblombikba, majd folyamatos kevertetés (Heidolph MR 3001 keverő, 1000 min⁻¹) közben hozzáadtunk 0,1 M pontos titerű sósavat. 2 cm³ hozzáadása után azonnal tiszta oldatot kapunk.

Erlotinib hidroklorid: 10 mg erlotinib hidroklorid sőt mérünk be 50 cm³-es gömblombikba, majd folyamatos kevertetés közben (Heidolph MR 3001 keverő, 1000 min⁻¹) hozzáadtunk 0,1

M pontos titerű sósavat. 50 cm³ hozzáadása után sem kaptunk tiszta oldatot (szabad szemmel jól láthatóan oldhatatlan részecskék is maradtak az elegyben), két órás kevertetés után sem.

Oldhatóság 0,1 M sósavoldatban	
Erlotinib maleát monohidrát só	≥1 mg/cm ³
Erlotinib adipát só	≥5 mg/cm ³
Erlotinib hidroklorid só	<0,4 mg/ml (nem tiszta oldat)

4. Példa

Erlotinib maleát monohidrát (2 képletű vegyület) és adipát (5 képletű vegyület) előállítása az erlotinib bázis preparálása nélkül.

Eljárás az erlotinib bázis felszabadítására:

3,0 g (6,98 mmol) erlotinib hidrokloridot 100 cm³ etil-acetát, 60 cm³ víz és 30 cm³ cc. ammónium-hidroxid elegyében 30 percen át intenzíven kevertetünk (Heidolph MR 3001, 1000 min⁻¹) 50 °C-on. A fázisok szétválasztása után az erősen lúgos vizes fázist 2×80 cm³, majd 50 cm³ etil-acetáttal mossuk (jól elváló, teljesen tiszta oldatfázisokat kapunk), ugyancsak 50 °C-on. Az egyesített etil-acetátos fázisokat egymást követően 4×100 cm³ vízzel mossuk ugyanezen a hőmérsékleten (az egyes mosások kevertetési ideje 15 perc). Minden mosásnál tiszta, jól elváló fázisokat kapunk. Végül 100 cm³ telített nátrium-klorid oldattal mossuk az etil-acetátos fázist, majd nátrium-szulfáton szárítjuk, és a szárítószer kiszűrése után a kapott 310 cm³ összterfogatú oldatot használjuk fel a sóképzési reakciókban.

a) sóképzés maleinsavval (2 képletű vegyület előállítása):

az előzőekben kapott 310 cm³ etil-acetátos oldathoz intenzív kevertetés mellett (Heidolph MR 3001, 1000 min⁻¹) szobahőmérsékleten hozzáadjuk 0,81 g (6,98 mmol) maleinsav 10 cm³ etanollal készült oldatát. A kristálykiválás megindulását követően tovább kevertetjük az elegyet 24 órán át, a kivált kristályokat szűrjük, 20 cm³ *tert*-butil-metil-éterrel mossuk.

20 órán át 50 °C-on, 160 mbar nyomáson szárítjuk.

Termelés: 3,17 g (89 %)

b) sóképzés adipinsavval (5 képletű vegyület előállítása):

az a) pontban leírtak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy az etil-acetátos oldathoz 1,02 g (6,98 mmol) adipinsav 20 cm³ etanollal készült oldatát adjuk. A kristályosodás megindításához oltókristályt használunk és külső jeges-vízes hűtést alkalmazunk. A kristálykiválás megindulását követően tovább kevertetjük az elegyet 24 órán át, a kivált kristályokat szűrjük, 20 cm³ *tert*-butil-metil-éterrel mossuk.

20 órán át 50 °C-on, 160 mbar nyomáson szárítjuk.

Termelés: 2,71 g (72 %)

Ezen sóképzési eljárások azzal a további előnnyel bírnak, hogy a vizes mosások következtében a leváló sóban nem marad szerves szennyezés (pl. nátrium-klorid), szemben például az alkoholos oldatból nátrium-acetáttal történő bázisleválasztással.

Szabadalmi igénypontok:

1. Erlotinib só, amely a következők alkotta csoportból választott:

- adipinsavas só valamint amorf és kristályos formái és
- erlotinib maleinsav só monohidrát, amelynek jellemző porröntgen-diffrakciós vonalai a következők: 2Θ ($\pm 0,2^\circ$ 2Θ): 6,870; 8,190; 8,880; 12,760; 13,740; 16,080; 19,430; 20,850; 21,710; 25,030; 25,740; 26,920; 28,450.

2. A 1. igénypont szerinti erlotinib maleinsav só monohidrát, amelynek jellemző porröntgen-diffrakciós vonalai a következők: 2Θ ($\pm 0,2^\circ$ 2Θ): 6,870; 8,190; 8,880; 10,690; 12,760; 13,740; 16,080; 17,700; 18,490; 19,110; 19,430; 20,850; 21,170; 21,710; 24,750; 25,030; 25,740; 26,920; 27,720; 28,450; 32,230.

3. Az 1. igénypont szerinti erlotinib adipinsav só, amelynek jellemző porröntgen-diffrakciós vonalai a következők: 2Θ ($\pm 0,2^\circ$ 2Θ): 6,400; 7,050; 8,990; 12,920; 18,740; 21,820; 22,660; 28,830.

4. A 3. igénypont szerinti erlotinib adipinsav só, amelynek jellemző porröntgen-diffrakciós vonalai a következők: 2Θ ($\pm 0,2^\circ$ 2Θ): 6,400; 7,050; 8,990; 12,920; 16,860; 17,350; 18,740; 20,430; 21,240; 21,820; 22,660; 23,370; 28,830.

5. Eljárás az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti erlotinib só előállítására, azzal jellemezve, hogy erlotinib bázist szerves oldószerben vagy szerves oldószer és víz elegyében szerves savval reagáltatunk, majd a képződő erlotinib sóit elkülönítjük.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a savat 0,3-3,0 mol ekvivalensnyi, előnyösen 0,5-1,0 mol ekvivalensnyi mennyiségben alkalmazzuk.

7. Az 5. vagy 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakció kivitelezéséhez szerves oldószerként 1-4 szénatomos alkoholt, étert, észtert vagy dipoláris aprotikus oldószert vagy ezek elegyét alkalmazzuk.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy oldószerként THF-t, dietil-étert, etil-acetátot, acetonitrilt, metil-alkoholt, etil-alkoholt, 2-propanolt vagy ezek elegyét alkalmazunk.

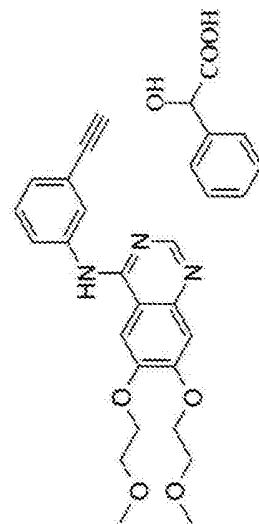
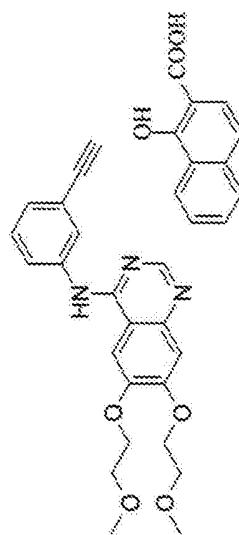
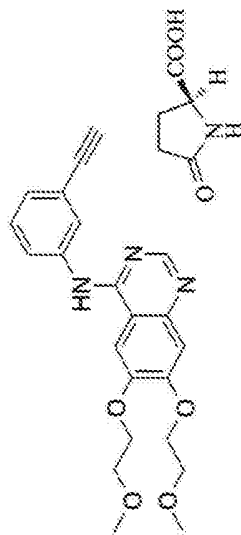
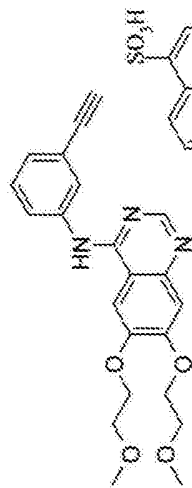
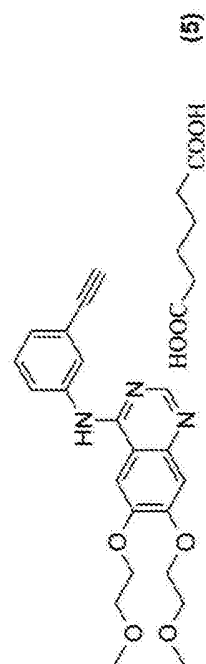
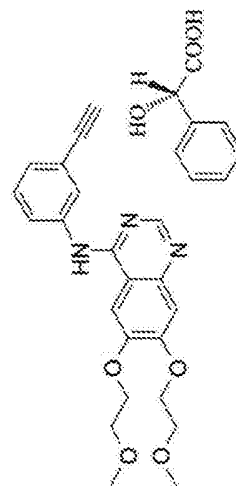
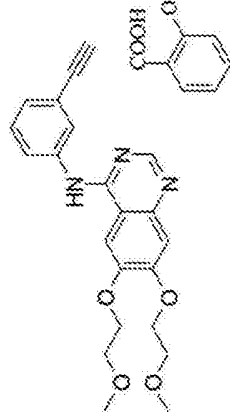
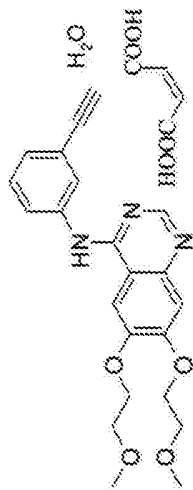
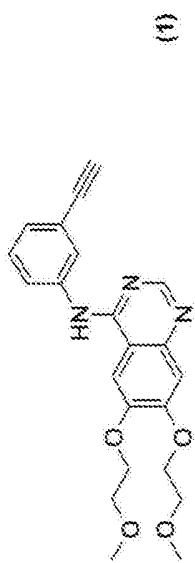
9. Az 5-8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót 0 °C és az oldószer forráspontja, előnyösen szobahőmérséklet és 80 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

10. Gyógyászati készítmény, amely 1-4. igénypontok bármelyike szerinti erlotinib só és gyógyszerkészítésben használatos segédanyagokat tartalmaz.

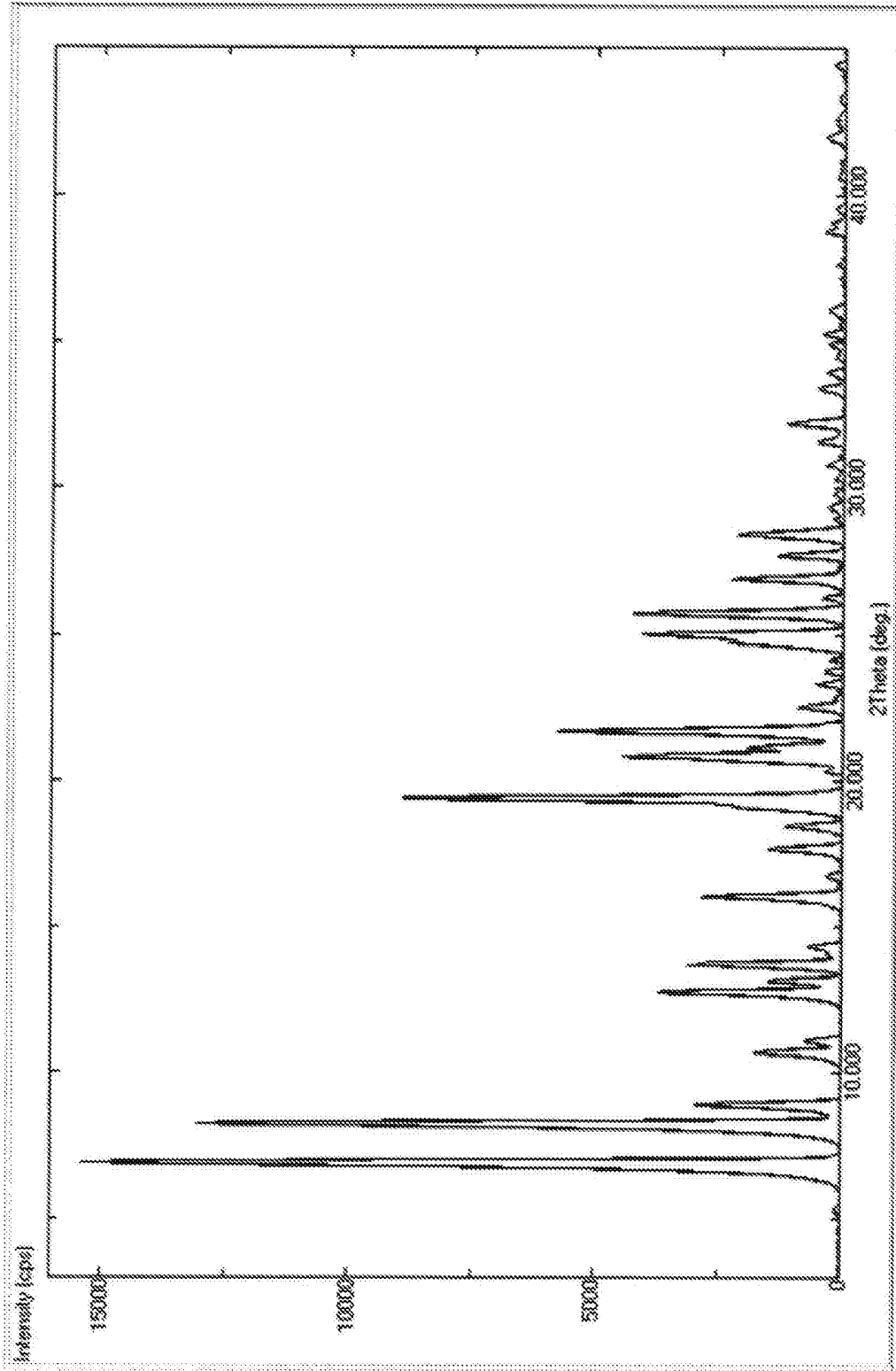
11. Eljárás a 10. igénypont szerinti gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti erlotinib só megfelelő mennyiségű, gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal és kívánt esetben egyéb gyógyászatiilag alkalmas segédanyagokkal keverjük, és galenikus formába hozzuk.

12. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti erlotinib só gyógyászati alkalmazásra.

13. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti erlotinib só nem kissejtes tüdőkarcinóma vagy hasnyálmirigy karcinóma kezelésére vagy megelőzésére.



1. ábra A 2 képletű erlotinib maleinsavas só monohidrát porröntgen-diffraktogramja



4. ábra Az 5 képletű erlotinib adipinsavas só poröntgen-diffrakto gramja

