

P0201301



A2

**KRISTÁLYOS AZABICIKLO[2,2,2]OKTÁN-3-AMIN-CITRÁT POLI-
MORFJAI ÉS A POLIMORFOKAT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI**

**KÉSZÍTMÉNYEK ÉS ELJÁRÁS A
VEGYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány [(I) képletű] vízmentes (2S,3S)-N-(metoxi-5-t-butil-fenilmetil-2-difenilmetil-1-azabiciklo[2,2,2]oktán-3-amin citrát-monohidrát-sójára, ennek egységes polimorf A alakjára, valamint e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik.

A találmány szerinti polimorf A alak előállítása úgy történik, hogy a szabad bázis acetonos oldatához vízmentes citromsavat adnak, a kapott szilárd terméket oldják, szűrik és szobahőmérsékleten keverik, majd szűrt diizopropil-étert és utána vizet adnak hozzá. Az elegyet a kristályosodás kezdetéig keverik, majd 16 órán át keveréssel szemcsézik. A terméket szűréssel elkülönítik és mintegy 45 °C hőmérsékleten vákuumban szárítják.

A polimorf A alakú citrát-monohidráttal előállított gyógyászati készítmény stabil, és hányás kezelésére előnyösen tablettá- vagy kapszulaformában vagy intravénásan is adagolható.

PK



P0201301

KRISTÁLYOS AZABICIKLO[2,2,2]OKTÁN-3-AMIN-CITRÁT POLI-MORFJAI ÉS A POLIMORFOKAT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI

**KÉSZÍTMÉNYEK ÉS
ELJÁRÁS AVEGYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány az [(I) képletű] vízmentes (2S,3S)-N-(metoxi-5-t-butilfenilmetil-2-difenilmetil-1-azabiciklo[2,2,2]oktán-3-amin citrát-monohidrát-sójára, egykristályos polimorf A alakjára, valamint e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik. A találmány tárgyát képezi továbbá a központi idegrendszerre ható (CNS-aktív) NK-1 receptor-antagonista, amely hányás kezelésére alkalmazható emlősállaton, beleértve az embert is. Kezelésen itt mind kezelést, mind megelőzést értünk.

Az 5 393 762 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás és a 08/816 017 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés – amelyeket a találmány ismertetését kiegészítő hivatkozásként foglalunk leírásunkba – gyógyászati készítményeket és hányás kezelését írják le NK-1 receptorantagonisták alkalmazásával. A citrát-monohidrát-nak lényegesen nagyobb a stabilitása, mint más sóformáké, például a benzoáté, amely még 5 °C hőmérsékleten sem stabil. A mezilátsó elfolyósodik.

A találmány a (2S,3S)-N-(metoxi-5-t-butilfenilmetil-2-difenilmetil-1-azabiciklo[2,2,2]oktán-3-amincitrát-monohidrátjára vonatkozik. Az egyik kiviteli formában a citrát-monohidrát kristályos, stabil, nem-higroszkópos egykristályos forma. A kristályos adottságot lapok mutatják, és az alábbi, poralakban felvett röntgendiffrakciós színekkel jellemezhető.

Citrát-monohidrát

A csúcs száma	1	2	3	4	5	6	7
d távolság	13,28	7,70	7,45	6,34	5,33	5,06	4,40

A kristályos citrát-monohidrát-só nemhigroszkópos, jellemzője, hogy vizet veszít (párolgás útján) körülbelül 116 °C hőmérsékleten, és körülbelül 152,7 °C-on olvadékká alakul. A vízmentes citrátot vízben alakítottuk monohidrattá.

A CNS-aktív NK-1 receptor-antagonista hatással rendelkező gyógyászati készítmény az A polimorf formát a hányás kezelése szempontjából hatásos mennyiségben, valamint gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagot tartalmaz. A hányás kezelésére alkalmazható eljárás abban áll, hogy egy ilyen kezelésre szoruló egyénnek a vegyület polimorf alakjának a hányás ellen hatásos mennyiségét adagoljuk.

A (2S,3S)-N-(metoxi-5-t-butilfenilmetil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2,2,2]oktán-3-amin-citrát-monohidrát-só A polimorf alakjának egyik előállítási módszere abban áll, hogy a szabad bázis acetonos oldathoz citromsavat adunk. A szilárd anyag körülbelül 2 óra alatt oldódik. A tiszta oldatot szűrjük és éjszakán át keverjük. Ehhez az elegyhez előbb szűrt diizopropil-étert, majd szűrt vizet adunk. Az így kapott elegyet szobahőmérsékleten addig keverjük, míg a kristályosodás meg nem indul, majd a keveréket körülbelül 16 órán át granuláljuk. A fehér, kristályos formát szűréssel elkülönítjük és körülbelül 45 °C-on, vákuumban nitrogéngázzal öblítve, körülbelül 24 órán át szárítjuk.

A találmány részletes leírása

A kristályos citrát-monohidrát A polimorf alakjának egyik előállítási módja a következő. 353,9 g (1,1 ekvivalens, citromsav; vízmentes, 99,5+%) citromsavat adunk 785 g szabad bázis 7,85 liter acetonnal készült oldatához. Miután a szilárd anyag körülbelül 2 óra alatt feloldódott, a tiszta oldatot szűrtük, éjszakán át kevertük, majd előbb 7,85 liter szűrt diizopropil-étert, utána 334 ml szűrt vizet ad-



- 3 -

tunk hozzá. Az így kapott keveréket környezeti hőmérsékleten kevertük, amíg a kristályosodás meg nem indult, majd további 16 órán át granuláltuk. Az így kialakult fehér, kristályos sót szűrővel elkülönítettük és 45 °C-on vákuumban, nitrogéngázöblítéssel 24 órán át szárítottuk. Így 992 g (89.9%-os) hozamot értünk el. Az így kapott citrát-monohidrát-só polimorf alakját a PLM, poralakban felvett röntgendiffrakció, proton NMR, Karl-Fischer meghatározás, DSC és elemanalízis útján jellemeztük. A poralakban felvett röntgendiffrakció és PLM igazolták, hogy a termék kristályos. A kristályos adottság lapokban nyilvánul meg. A legerősebb visszaverődések – a d távolságoknak megfelelően – a röntgensugár-diffrakcióban a 13,280, 7,702, 7,446, 6,337, 5,332, 5,057 és 4,398 Å távolságnál mutatkoztak. A kristályok vizet veszítettek (párolgás útján) 116 °C hőmérsékleten, és 152,7 °C-on bomlás közben olvadás állt be. A higroszkóposág mérése megmutatta, hogy 90% viszonylagos nedvesség mellett 2,52 tömeg% víz abszorbeálódott. A Karl-Fischer elemzés 2,7% víz jelenlétét mutatta (az elméleti érték 2,66%); ez igazolta, hogy a monohidrátot kaptuk. Az elemanalízis igazolta a szintetizált só tisztaságát.

A vízmentes citrát vízzel végzett szuszpendálása a kristályos monohidrát-hoz vezetett, amely a szárítási körülmények között, például vákuumban 45 °C hőmérsékleten nem veszített vizet.

A gyógyászati készítmény szempontjából a citrát-monohidrát hatásos adagja az adagolás tervezett útjától, a jelzőtől, a kezelésre váró javallattól és további tényezőktől, például a beteg korától és testtömegétől függ. Az alább következő dózistartományokban az „mg A” megjelölés a monohidrát milligrammjának a mennyiségére vonatkozik. Az orális adagolásra ajánlott adagolási tartomány naponta 5-300 mg A, előnyösen naponta 40-200 mg A, még előnyösebben naponta 40-80 mg A egyszerre vagy több részdózisra elosztva. Orális

adagolás céljára a javasolt tartomány olyan orális gyógyszerformákban, mint a pirulák vagy tabletták, napi 2,5-160 mg A, előnyösen napi 5-80 mg A. Az A vegyület intravénásan is adható.

A találmányt az alábbi, nem-korlátozó jellegű kiviteli példával részletesen ismertetjük.

1. példa

Kristályos citrát-monohidrát előállítása

Környezeti körülmények között 47 g szabad bázist 470 ml diizopropil-éterben szuszpendáltunk. Az így kapott híg, fehér szuszpenzióhoz szobahőmérsékleten 21,42 g vízmentes citromsavat adtunk. Ezt a szuszpenziót alkalmaztuk a monohidráttá való átalakításra úgy, hogy 150 ml vízben 18 órán át szuszpenzióban tartottuk. A szuszpenziót szűrve fehér, kristályos szilárd terméket kaptunk. E szilárd anyagról készített röntgensugárdiffrakciós vizsgálat igazolta, hogy a vegyület a citrát-monohidrát.

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) képletű (2S,3S)-N-(metoxi-5-t-butilfenilmetil-2-difenilmetil-1-azabiciklo[2,2,2]oktán-3-amin citrátjának kristályos alakja, ahol a kristályforma stabilis polimorf A forma, amelynek poralakban felvett röntgendiffrakciós diagramja az alábbi:

A csúcs száma	1	2	3	4	5	6	7
d távolság	13,28	7,70	7,45	6,34	5,33	5,06	4,40

2. Az 1. igénypont szerinti citrát-monohidrát polimorf alakja, ahol a kristályos adottság külső megnyilvánulásai a lapok.



3. Az 1. igénypont szerinti citrát-monohidrát polimorf alakja, ahol a citrát-monohidrát nemhigroszkópos.

4. Az 1. igénypont szerinti citrát-monohidrát polimorf alakja, ahol a párolgás körülbelül 116 °C hőmérsékleten következik be.

5. Az 1. igénypont szerinti citrát-monohidrát polimorf alakja, ahol az olvadás körülbelül 152,7 °C hőmérsékleten következik be.

6. A központi idegrendszerben hatásos (CNS-aktív), NK-1 receptor-antagonista aktivitással rendelkező gyógyászati készítmény, amely az 1. igénypont szerinti polimorf alakot a hányás kezelése szempontjából hatásos mennyiségben, gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal együtt tartalmazza.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyület polimorf A alakjának alkalmazása hányásellenes hatású gyógyászati készítmény előállítására.

8. Eljárás az (I) képletű (2S,3S)-N-(metoxi-5-t-butilfenilmetil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2,2,2]oktán-3-amin citrát-monohidrát-sója kristályos polimorf alakjának az előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a szabad bázis acetonos oldatához citromsavat adunk, a szilárd terméket körülbelül 2 óra alatt oldjuk, szűrjük, és a tiszta oldatot szobahőmérsékleten keverjük; ezt követően szűrt diizopropil-étert, majd utána szűrt vizet adunk hozzá; az így kapott keveréket környezeti hőmérsékleten addig keverjük, amíg kristályosodás el nem kezdődik, majd körülbelül 16 órán át szemcsézzük, az így kialakult fehér, kristályos sót szűréssel elkülönítjük és körülbelül 45 °C hőmérsékleten nitrogénöblítéssel vákuumban mintegy 24 órán át szárítjuk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a szuszpendálást környezeti körülmények között, mintegy 1,5-72 órán át tartó szemcsézéssel diizopropil-éterben, izopropil-alkoholban és vízben végezzük.

10. A 8. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy



- 6 -

99,5%-nál nagyobb mértékben vízmentes citromsavat használunk.

PFIZER PRODUCTS INC.
helyett a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Dr. Palágyi Tivadar
szabadalmi ügyvivő

1 oldal rajzok

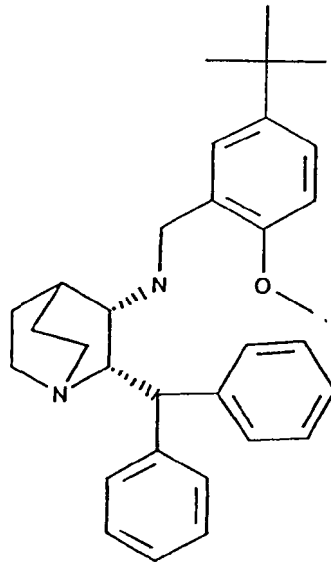
2002. 05. 08.

P0201301

13048

1/1

A2



(I)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDATÍPUS