Venlafaxin-hidroklorid-monohidrát és eljárások a vegyület előállítására

KIVONAT

NYOMDAPÉLDÁNY MÁSOLATA

A találmány tárgya venlafaxin-hidroklorid új, kristályos polimorf formája, amely hidratált formában, például monohidrát formájában fordul elő, és a találmány kiterjed a vegyület előállítására és alkalmazására is.

P04 02553

A2

Venlafaxin-hidroklorid-monohidrát ~~és~~ eljárások ~~a vegyület~~ előállítására, az ezt tartalmazó gyógyszerkészítmények és alkalmazása

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya hidratált formában, pl. monohidrát formájában előforduló venlafaxin-hidroklorid új, kristályos polimorf formája, és eljárások a vegyület előállítására, valamint alkalmazása.

A venlafaxin (1-[2-(dimetil-amino)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciklohexanol) és gyógyászatilag elfogadható sói (a továbbiakban egységesen venlafaxin) monoamin neurotranszmitter felvétel inhibitorok, ami a klinikai antidepresszáns hatással kapcsolatos mechanizmus. Ezt a mechanizmust össze szokták kapcsolni a reprodukciós funkcióval is azáltal, hogy közvetve kihat a hipotalamusz-agyalapi mirigy-petefészek tengelyre. Feltételezik, hogy a venlafaxin hatásmechanizmusa a monoamin neurotranszmitter szerotonin és norepinefrin felvételének potenciális gátlásával kapcsolatos. Kisebb mértékben a venlafaxin a dopamin újrafelvételt is gátolja. Azonban nem gátolja a monoamin oxidázt.

A klasszikus, triciklusos antidepresszáns gyógyszerekkel ellentétben a venlafaxin lényegében nem mutat affinitást in vitro a muszkarin, hisztaminergiás vagy adrenerg receptorok irányában. Ezeken a receptorokon a farmakológiai hatás a triciklusos antidepresszáns gyógyszereknél megfigyelhető, különböző antikolinergiás, nyugtató és szív-érrendszeri hatásokkal kapcsolatos.

A hipotalamikus amenorrhea (hormonális eredetű vérzéskimaradás) depressziós és nem depressziós humán női pácienseknél kezelhető venlafaxinnal is, az 5,506,270 sz. USA szabadalmi leírás kitanítása szerint.

Az 5,530,013 sz. USA szabadalmi leírás arról szól, hogy a venlafaxin kognitív fokozó hatást időz elő, és emlősöknél emlékezetjavításra lehet használni.

Az 5,744,474 sz. USA szabadalmi leírásban az szerepel, hogy a venlafaxin embereknél vizelet inkontinencia kezelésére alkalmas.

Újabban, az 5,916,923 sz. USA szabadalmi leírás szerint a venlafaxin hatásosnak bizonyult elhízás, általános szorongásos rendellenességek, sérülés utáni stressz rendellenesség, késő luteális fázis diszfóriás rendellenessége (menstruáció előtti szindróma), figyelemhiányos rendellenesség hiperaktivitással vagy anélkül, Gilles de la Tourette szindróma, bulimia nervosa és Shy Drager szindróma kezelésére, megelőzésére és szabályzására emlősöknél, pl. embernél.

A nyújtott hatású venlafaxin készítmények leírása a 6,274,171 sz. USA szabadalmi leírásban és a WO 94/27589 sz. nemzetközi közzétételi iratban található.

Aktaszámunk: 100553-1846A KY/hzs

A 6,274,171 sz. USA szabadalmi leírás szerint a venlafaxin-hidroklorid két polimorf formában, az I-es és II-es formában létezik. Az I-es és II-es forma jellemző röntgensugár por diffrakciós mintái megtalálhatók a 8. és 9. ábrán.

A jelen találmány tárgya a hidratált formában, pl. monohidrát formájában létező venlafaxin-hidroklorid új, kristályos polimorf formája, a továbbiakban monohidrát forma vagy venlafaxin-hidroklorid-monohidrát. A monohidrát forma nedves környezetben, pl. legalább 20 % relatív nedvességtartalmú atmoszférában stabil, ez a környezet igen gyakran fordul elő feldolgozás és tárolás alatt. Ezenkívül a monohidrát forma még stabilabb, mint a venlafaxin-hidroklorid ismert formái olyan folyamatokban, amelyek vízzel kapcsolatosak, pl. nedves granulálás. Következésképpen, a venlafaxin-hidroklorid-monohidrátot vizes folyamatokban is fel lehet használni szilár állapotú átmenet nélkül.

A venlafaxin-hidroklorid-monohidrát jellegzetes XRPD csúcsai 2θ fokban kifejezve a következő helyeken találhatók: kb. 7,45, 8,60, 12,93, 14,95, 15,54, 15,84, 16,43, 17,53, 18,02, 18,58, 18,80, 19,54, 20,05, 20,51, 21,41, 22,46, 23,07, 23,52, 24,08, 24,70, 25,44, 26,54, 27,07, 28,29, 30,60, 31,37, 32,25, 32,74, 34,04 és 34,60.

A találmány szerinti kristályos polimorf formát emlősöknek adagolhatjuk depresszió kezelésére, ideértve például a major depressziós rendellenességet, bipoláris rendellenességet és dysthymiát, fibromialgiát, szorongást, pánikbetegséget, agorofóbiát, poszt-traumatikus stressz rendellenességet, premenstruális diszfóriás rendellenességet, azaz premenstruális szindrómát, figyelem-összpontosítási rendellenességet hiperaktivitással vagy anélkül, kényszerképzet betegséget, ideértve a trichotillomániát, szociális szorongási rendellenességet, általános szorongásos rendellenességet, autizmust, skizofréniát, elhízást, anorexia nervosa-t, bulimia nervosa-t, Gille de la Tourette szindrómát, vazomotoros pirulást, kokain- és alkoholfüggőséget, szexuális működési zavart, ideértve a korai magömlést, határvonal személyiségi rendellenességet, krónikus fáradtság szindrómát, vizelet inkontinenciát, fájdalmat, pl. migrént, krónikus hátfájdalmat, fantom végtag fájdalmat, központi fájdalmat, neuropátiás fájdalmat, pl. diabéteszes neuropátiát és posztherpeszes neuropátiát, továbbá Shy Drager szindrómát vagy Raynaud szindrómát. A kristályos polimorfot adagolhatjuk depresszió újra előfordulásának vagy visszaesés megelőzésére, kognitív képesség fokozására, kognitív gyengülés kezelésére, és dohányzás abbahagyási periódusokban vagy egyéb dohányhaszná-

latoknál. A kristályos polimorf formákat ezenkívül adagolhatjuk hipotalamikus amenorrhea kezelésére depressziós és nem depressziós nőknél. Ezen módszerek abból állnak, hogy az emlősnek, pl. az embernek hatékony mennyiségben adagoljuk a találmány szerinti kristályos polimorf formát, vagy a kristályos polimorf formát tartalmazó venlafaxin polimorf elegyet. Előnyösen a venlafaxint orálisan adagoljuk.

A találmány szerinti kristályos polimorf formát tartalmazó gyógyászati készítmény előnyösen adott esetben gyógyászatilag elfogadható hordozót vagy hígítót is tartalmaz. A gyógyszerkészítmény rendszerint olyan mennyiségben tartalmaz kristályos polimorfot, amely hatékony depresszió vagy bármilyen fent említett indikáció kezelésére állatnál, pl. emlősnél, pl. embernél is. Egy előnyös változat szerint a gyógyszerkészítmény legalább kb. 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8 vagy 99,9 tömeg% találmány szerinti kristályos polimorf monohidrát formát tartalmaz, a gyógyszerkészítményben levő venlafaxin-hidroklorid 100 %-os össztömegére vonatkoztatva.

A gyógyszerkészítményt adagolhatjuk dózisformában, pl. tabletta vagy kapszula formájában.

A monohidrát forma előállítható úgy, hogy a venlafaxin-hidroklorid I-es vagy II-es formáját vagy ezek elegyét nedves granulálásnak vetjük alá. A monohidrát formát előállíthatjuk úgy is, hogy venlafaxin-hidroklorid I-es vagy II-es formáját vagy ezek elegyét vízből vagy víz és szerves oldószer elegyéből átkristályosítjuk.

A fenti módszerek mindegyikénél a találmány szerinti kristályos polimorf formát úgy állítjuk elő, hogy a kristályokat bármilyen módon kinyerhetjük.

Az 1. ábra a venlafaxin-hidroklorid-monohidrát jellegzetes röntgensugár por diffrakciós (XRPD) mintája.

2. ábra: a venlafaxin-hidroklorid-monohidrátját differenciális szkennelő kalorimetriás (DSC) vizsgálatnak vethetjük alá egy lezárt serpenyőben, 10 °C/perc szkennelési sebesség mellett 25-240 °C-on nitrogénáramban.

A 3. ábra a venlafaxin-hidroklorid-monohidrát DSC szkennelését mutatja, amelyet szellőztetett serpenyőben végzünk 10 °C/perc szkennelési sebesség mellett 25-240 °C-on nitrogénáramban.

A 4. ábra a venlafaxin-hidroklorid-monohidrát termogravimetriás analízise (TGA), ahol a vegyületet 25-230 °C-on melegítjük 10 °C/perc szkennelési sebesség mellett nitrogénáramban.

Az 5. ábra a venlafaxin-hidroklorid-monohidrát két vizes szorpciós ciklusának grafikonja, amelyet 25 °C-on kapunk.

6. ábra: a találmány szerinti venlafaxin-hidroklorid új kristályos polimorf formájának XRPD mintái monohidrát formájában, dehidrálás és rehidrálás után.

7. ábra: a venlafaxin-hidroklorid II-es forma és a venlafaxin-hidroklorid monohidrát valódi oldódása az idő függvényében.

8. ábra: a venlafaxin-hidroklorid I-es formájának jellemző XRPD mintája.

9. ábra: a venlafaxin-hidroklorid II-es formájának jellemző XRPD mintája.

A "körülbelül" kifejezés azt jelenti, hogy a megadott érték az adott érték vagy tartomány 10, előnyösen 5, még előnyösen 1 %-án belül van. Az adott érték vagy tartomány vonatkozásában az XRPD minta 2θ-ában megadva, a "kb." kifejezés általában 0,2° 2θ-n belül és előnyösen az adott érték vagy tartomány 0,1°, 0,05° vagy 0,01° 2θ-n belül. A "kb." kifejezés jelentheti az elfogadható standard hibán belüli értéket, ha a szakember használja.

A "kezelés" kifejezés vonatkozik a kívánt tünetek vagy rendellenességek megelőzésére, csillapítására, szabályzására vagy gyógyítására.

A "venlafaxin-hidroklorid" elegyekre utal, pl. racém elegyekre, R- és S-venlafaxin elegyére, valamint az optikailag tiszta enantiomerekre. A találmány szerinti kristályos polimorf forma lehet R, S vagy ezek elegye, pl. racém elegye, vagy R- és S-venlafaxin-hidroklorid elegye.

A "monohidrát" olyan hidrát, amelyben egy molekula víz kapcsolódik egy-egy venlafaxin-hidroklorid molekulával.

A "venlafaxin-hidroklorid-monohidrát" olyan venlafaxin-hidroklorid-monohidrát ($C_{17}H_{27}NO_2 \bullet HCl \bullet H_2O$), amelynek XRPD mintája lényegében megfelel az 1. vagy 6. ábrán bemutatott mintának, amely monohidrátként fordul elő. Az 1. ábrában az XRPD minta csúcs elhelyezkedései és intenzitásai az alábbi 1. táblázatból tűnnek ki.

1. táblázat

Jellemző XRPD csúcsok 2θ fokban kifejezve, d-spacing Angstrom-ben (Å) és diffrakciós vonalak intenzitásai CPS-ben venlafaxin-hidroklorid-monohidrátra

2θ fok	d (Å)	I (szám per mp) (CPS)
7,45	11,85	1468,03
8,60	10,27	421,81
12,93	6,84	769,96
14,95	5,92	1801,74
15,54	5,70	336,53
15,84	5,59	225,59
16,43	5,39	1266,56
17,53	4,92	169,81
18,02	4,92	169,81
18,58	4,77	1107,88
18,80	4,72	673,85
19,54	4,54	743,85
20,05	4,43	333,15
20,51	4,33	1112,55
21,41	4,15	1215,22
22,46	3,96	258,48
23,07	3,85	473,17
23,52	3,78	174,48
24,08	3,69	249,15
24,70	3,60	155,81
25,44	3,50	552,51
26,54	3,36	1896,47
27,07	3,29	390,38
28,29	3,15	482,86
30,60	2,92	542,31
31,37	2,85	581,94
32,25	2,77	284,69

2θ fok	d (Å)	I (szám per mp) (CPS)
32,74	2,73	463,04
34,04	2,63	681,03
34,60	2,59	403,59

Különösen a 2θ fokban kifejezett következő csúcsok: kb. 7,45, 8,60, 14,95, 18,02, 21,41, 27,07, 32,74 és 34,60 értéken megjelenő csúcsok egyediek a venlafaxin-hidroklorid-monohidrát esetében. A venlafaxin-hidroklorid-monohidrát molekulatömege kb. 331,88 g/mol. Van egy dehidratációs endotermje DSC szerint kb. 85 °C-nál, és egy olvadó endotermje DSC szerint 219-221 °C-nál.

A venlafaxin-hidroklorid-monohidrát általában elveszti a hidratációs vizet kevesebb, mint 10 % relatív nedvességtartalom mellett, és vízmentes formát képez. A kristályos polimorf vízmentes formája általában több mint 10 % relatív nedvességtartalom mellett alakul át monohidráttá.

A találmány szerinti kristályos polimorf alkalmas depresszió kezelésére, megelőzésére vagy szabályzására és a fenti indikációkra. A megfelelő dózismennyiség az állatnak önmagában ismert módon határozható meg. általában a kívánt célnak megfelelő, gyógyászatilag hatékony mennyiséget adagoljuk. A venlafaxin-hidroklorid kristályos polimorfjának adagja általában kb. 75-300 mg/nap.

A kristályos polimorfot gyógyszerkészítménnyé szerelhetjük ki. A gyógyszerkészítmény előnyösen venlafaxin-hidroklorid kristályos polimorfjának hatékony mennyiségét tartalmazza, amellyel a kívánt indikáció állaton, illetve emberen kezelhető. Egy előnyös megoldás szerint a gyógyszerkészítmény legalább kb. 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8 vagy 99,9 tömeg% venlafaxin-hidroklorid-monohidrátot tartalmaz a venlafaxin-hidroklorid 100 % össztömegére vonatkoztatva a gyógyszerkészítményben.

Egy másik előnyös megoldás szerint a gyógyszerkészítmény legalább kb. 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8 vagy 99,9 tömeg% venlafaxin-hidroklorid-monohidrátot tartalmaz a gyógyszerkészítményben levő, 100 % össztömegű kristályos venlafaxin-hidrokloridra vonatkoztatva.

A gyógyszerkészítmény lényegében mentes lehet vagy teljesen mentes lehet más kristályos venlafaxin-hidroklorid polimorftól, pl. az I-es vagy II-es formától. A gyógyszerkészítmény például tartalmazhat lényegében tiszta formájú monohidrát formát. A "lényegében mentes" vagy "lényegében tiszta" kifejezés azokra a gyógyszerkészítményekre vonatkozik, amelyek kevesebb, mint 0,01, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1 vagy 2 tömeg% egyéb kristályos polimorfot, pl. I-es vagy II-es formát vagy mindkettőt tartalmaznak a gyógyszerkészítmény össztömegére vonatkoztatva (vagy a gyógyszerkészítményben levő venlafaxin-hidroklorid össztömegére vonatkoztatva).

Az egyik változat szerint a gyógyszerkészítmény kb. 25-350 mg venlafaxin-hidroklorid kristályos polimorfot tartalmazhat. Még előnyösebben, a gyógyszerkészítmény a találmány szerint 75 mg, 150 mg vagy 225 mg venlafaxin-hidroklorid kristályos polimorfot tartalmaz.

A gyógyszerkészítmény tartalmazhat egy vagy több gyógyászatilag elfogadható hordozót vagy hígítót, pl. vizet és szerves oldószert, és segédanyagokat. A "segédanyag" kifejezés magában foglalja például azokat az anyagokat, amelyek gyógyszerkészítményekben elfogadhatók, és azért adagolják a gyógyszerkészítményekhez, mert javítják a készítmény stabilitását és életképességét, pl. ilyenek a kötőanyagok, tömegnövelő szerek, derítőszerek, pufferek, nedvesítőszerek, csúszást elősegítő szerek, édesítőszerek, ízesítőszerek. Az ilyen segédanyagok pl. a cellulóz, etil-cellulóz, zselatin, hidroxi-propil-metil-cellulóz, vasoxid, titán-dioxid, laktóz, magnézium-sztearát, nátrium-keményítő-glikolát. Gyógyászatilag elfogadható hordozóként, hígítóként és segédanyagként megemlíthetők a Remington: The Science and Practice of Pharmacy könyvben leírtak (Gennaro, A.R., 19. kiadás, 1995, Mack Pub. Co.). A "gyógyászatilag elfogadható" kifejezés olyan adalékokra vagy készítményekre vonatkozik, amelyek fiziológiailag tolerálhatók, és rendszerint nem okoznak allergiás vagy hasonló kellemetlen reakciót, pl. gyomorbántalmat, szédülést stb., állatnak, pl. emlősnek, pl. embernek adagolva.

Az egyik előnyös változat szerint a gyógyszerkészítmény nyújtott hatású készítmény, melynek leírása megtalálható például a 6,274,171 sz. USA szabadalmi leírásban. Egy nyújtott hatású készítmény például a találmány szerinti kristályos polimorfból álló, gömb alakú testeket tartalmazhat, valamint mikrokristályos cellulózt és adott esetben hidroxi-propil-metil-cellulózt. Ezeket a gömböket előnyösen

etil-cellulózból és hidroxi-propil-metil-cellulózból álló filmbevonó készítménnyel vonhatjuk be.

A gyógyszerkészítmény lehet egy dózisforma, pl. folyadék, pl. elixírek és szuszpenziók, valamint kapszula, pirula vagy tabletta. A gyógyszerkészítményeket és a venlafaxin-hidroklorid kristályos polimorfjait állatoknak, pl. emlősöknek, pl. embernek adagolhatjuk, mégpedig orálisan, intravénásan, intramuszkulárisan, parenterálisan, intraperitoneálisan, bőr alá, bukkálisan, szubkután, transzdermálisan, topikálisan, rektálisan, vaginálisan vagy intranazálisan. A készítményt előnyösen orálisan adagoljuk.

A venlafaxin-hidroklorid-monohidrátot előállíthatjuk venlafaxin-hidroklorid I-es vagy II-es forma vagy ezek elegyének nedves granulálásával. Előállíthatjuk a venlafaxin-hidroklorid I-es vagy II-es forma vagy ezek elegyének vízből vagy víz és szerves oldószer elegyéből történő átkristályosításával. Nem korlátozó jellegű példaként a megfelelő szerves oldószerre az etanolt említhetjük.

A venlafaxin-hidrokloridot az irodalomból ismert módszerekkel állíthatjuk elő, ilyenek pl. a 4,535,186 és 4,761,501 sz. USA szabadalmi leírásban, és a WO 00/32555, WO 00/32556 és WO 01/07397 sz. nemzetközi közzétételi iratokban szereplő eljárások.

A keletkezett kristályokat ismert módon nyerhetjük ki, például szűréssel, centrifugálással vagy Buchner stílusú szűrőn keresztül, Rosenmund szűrőn vagy lap és keret préssel. A kristályokat rendszerint szilárd formában nyerjük ki.

PÉLDÁK

Az alábbi példák nem korlátozó jellegűek. A venlafaxin-hidroklorid, melyet nyersanyagként használunk az alábbi példákban, ismert módon állítható elő.

1. példa

Venlafaxin-hidroklorid-monohidrát előállítása

Kb. 1,5 ml vizet melegítünk egy lombikban közel forráspontig, és hozzáadunk kb. 3 g venlafaxin-hidrokloridot I-es vagy II-es formában. A szuszpenziót melegítés közben addig keverjük, ameddig a venlafaxin-hidroklorid teljesen fel nem oldódik. A kapott tiszta oldatot lassan lehűtjük szobahőmérsékletre, majd 5 °C-on tároljuk, és hagyjuk a monohidrátot kikristályosodni. A kristályokat a lombikból egy szűrőpapírra helyezzük, és levegőn tartjuk szárítás céljából kb. 8 órát. A végterméket megőröljük, és lezárt üvegfiolákban tároljuk.

A termék szagtalan, fehértől fehéres színű kristályos por, olvadáspontja DSC-vel mérve ~219 °C.

Differenciális szkennelő kalorimetria (DSC)

A DSC méréseket lezárt edényben és szellőzőnyílással ellátott edényben hajtjuk végre 10 °C/perc szkennelési sebességgel 25 - 240 °C-on nitrogénáramban, egy Pyris I DSC-vel, amelyet Perkin-Elmer of Shelton, Connecticut-ból szereztünk be. A DSC szkennelést lezárt és szellőzőnyílással ellátott edénnyel a 2. és 3. ábra mutatja.

A 2. ábra kis endoterm reakciót mutat 82 °C-on, és egy nagy endoterm reakciót 93 °C-on (fúziós hő 41 J/g), amely a venlafaxin-hidroklorid-monohidrát olvadását jelentette.

A 3. ábra három endotermát mutat. Az első 106 °C-on egy széles endoterma, amely annak a következménye, hogy a mintából a víz dehidrálódik és elpárolog. A második egy kis endoterma 196 °C-on, amely szilárd-szilárd fázisú átmenetnek felel meg. A harmadik egy nagy endoterma 221 °C-on, ami a vízmentes venlafaxin-hidroklorid olvadását jelenti. A venlafaxin-hidroklorid olvadási hőmérsékletének beállta 219 °C-on történt (fúziós hő 105 J/g).

Termogravimetriás analízis (TGA)

Venlafaxin-hidroklorid-monohidrát mintát melegítünk 25-230 °C-on, 10 °C/perc szkennelési sebesség mellett egy Pyris I TGA-ban, amelyet Perkin-Elmer of Shelton, Connecticut-ból szereztünk be, nitrogénáramban. Az eredményeket a 4. ábra mutatja.

125 °C-on a minta elvesztette tömegének 5,37 %-át. A víz elméleti mennyisége a venlafaxin-hidroklorid-monohidrátban kb. 5,4 tömeg%. Ez a TGA eredmény tehát megfelel a venlafaxin-hidroklorid-monohidrát eredményének.

Vízpára szorpció/deszorpció

A venlafaxin-hidroklorid-monohidrát vízpára szorpció/deszorpció vizsgálatát egy dinamikus pára szorpció készüléken hajtjuk végre, amelyet a Surface Measurement Systems of London-tól (Anglia) szereztünk be DVS-2 formájában. Kb. 30 mg venlafaxin-hidroklorid-monohidrátot egy relatív nedvesség - idő programnak vetünk alá 25 °C-on. A minta tömegének változásait az idő és a relatív nedvességtartalom függvényében követjük nyomon. Két azonos relatív nedvességtartalom - idő kísérleti ciklust hajtunk végre (0-90 % relatív nedvességtartalom-

nál), hogy kimutassunk bármilyen változást a szilárd állapotú tulajdonságokban. Az eredményeket az 5. ábra mutatja.

Az 5. ábra szerint a venlafaxin-hidroklorid-monohidrát 10 és 90 % relatív nedvességtartalom között volt stabil, és csak a hidrát vizet vesztette el 10 % relatív nedvességtartalom alatt. A vegyület visszanyeri a hidrátját monohidrát formává, amikor a relatív nedvességtartalom 10 % feletti.

A cirkulálás hatására a vegyület két majdnem azonos víz szorpciós/deszorpció ciklust mutat. Ez annak a jele, hogy a venlafaxin-hidroklorid-monohidrát szilárd állapotú átalakulása reverzibilis a dehidratáció/hidratáció folyamatokban, azaz az anhidrát/hidrát fázis átkristályosítása nem megy végbe.

Röntgensugár por diffrakció (XRPD)

Az XRPD-t szobahőmérsékleten és száraz körülmények között hajtjuk végre venlafaxin-hidroklorid-monohidráttal, Scintag X2 röntgensugár diffrakciós rendszer modellen 00-A02 (Thermo ARL, Ecublens, Svájc). Az XRPD műszer a következő paraméterekkel rendelkezik:

Scan típus: normál
Kiindulási szög: 3 fok
Leállítási szög: 40 fok
Pontok száma: 1851 pont
Lépésméret: 0,02 fok
Adatfájl rezolválás: 1600
Szkennelési sebesség: 0,04
Szkennelési mód: lépés
Hullámhossz: 1,540562
Diffrakciós optikák:
Detektor:
Típus: rögzített nyílások
X2 konfiguráció: nincs
Cső:
Típus: rögzített nyílások
X2 konfiguráció: nincs

Az eredményeket a 6. ábra mutatja. Szobahőmérsékleten a venlafaxin-hidroklorid-monohidrát XRPD profilja erősen kristályos fázist mutat, amelyet venlafaxin-monohidrátnak nevezünk a 6. ábrán.

A venlafaxin-hidroklorid-monohidrát mintát ezt követően nitrogénáramba helyezzük kb. 6 órára szobahőmérsékleten, 0 % relatív nedvességtartalomnál. A nitrogénáramba helyezett minta XRPD-je eltért az eredeti venlafaxin-hidroklorid-monohidrát mintájától, azt jelezve, hogy a dehidratált (vízmentes) venlafaxin-hidroklorid forma jött létre. Lásd például az új csúcsot 4,367° 2θ-nál, és az egyéb főbb csúcsok kisebb eltolódásait.

Valódi oldódási sebesség

A venlafaxin-hidroklorid és a venlafaxin-hidroklorid-monohidrát nyersanyagának valódi oldódási sebességeit vizsgáltuk. Venlafaxin-hidroklorid pelleteket állítottunk elő úgy, hogy minden anyagból 150 mg-ot préselünk kézi lyukasztóban 2000 psi nyomáson 1 percig, egy Carver prés segítségével. A kapott pelleteket rozsdamentes acélgyűrűkbe illesztjük, és a gyűrű egyik oldalát bevonjuk paraffinviasszal, így egyetlen pellet felületen kapunk, melynek felületi területe 1,327 cm^2. 900 ml vízben az oldódási sebességet USP módszerrel határozzuk meg (USP 23 (1995), 711-es bekezdés, 1791. oldal), egy oldódási készülékben (Vankel 7000), amely Cary 300 ultraibolya/látható spektrofotométerrel van felszerelve, rotációs sebessége 37 °C-on 100 rpm. A kevert elem alsó vége és oldóedény alja közötti távolságot 2,5 cm-re állítjuk be. A pelletet a lombik aljába centírozzuk, és az oldóközeget egy 1,0 cm-es mikroáramlású sejten át cirkuláljuk kb. 10 ml/perc áramlási sebesség mellett. Az abszorbanciát Cary 300 spektrofotométeren 226 nm-nél regisztráljuk. Az eredményeket a 7. ábra mutatja.

A 7. ábrán az abszorbancia idő függvényében történő ábrázolásának meredekségéből minden mintára meghatároztuk a látható valódi oldódási sebességeket. A venlafaxin-hidroklorid jó vízoldékonysága következtében a számításhoz csak két adatpont áll rendelkezésre. Az összes minta oldódási sebessége 3,4 x 10^{-4} g/cm^2-sec pH 7-nél.

A jelen találmány nem korlátozható az itt leírt példákra. Valójában az itt leírtakon kívül a találmány különböző módosításai is nyilvánvalóak a szakember számára a fenti leírásból és az ábrákból. Ezek a módosítások is a találmány körébe tartoznak.

Az értékek továbbá hozzávetőlegesek, és csak a leírás célját szolgálják.

A szabadalmi leírások, bejelentések, publikációk stb., melyeket a leírásban idéztünk, a találmány részét képezik.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Venlafaxin-hidroklorid-monohidrát.

2. Lényegében tiszta venlafaxin-hidroklorid-monohidrát.

3. Venlafaxin-hidroklorid, melynek röntgensugár por diffrakciós mintája lényegében ugyanaz, mint az 1. ábrán lévő.

4. Venlafaxin-hidroklorid-monohidrát, melynek röntgensugár por diffrakciós mintájának jellegzetes csúcsai 2θ fokban kifejezve kb. 7,45, 8,60, 12,93, 14,95, 15,54, 15,84, 16,43, 17,53, 18,02, 18,58, 18,80, 19,54, 20,05, 20,51, 21,41, 22,46, 23,07, 23,52, 24,08, 24,70, 25,44, 26,54, 27,07, 28,29, 30,60, 31,37, 32,25, 32,74, 34,04 és 34,60 értéknél jelentkeznek.

5. Venlafaxin-hidroklorid-monohidrát, melynek röntgensugár por diffrakciós mintáinak jellegzetes csúcsai 2θ fokban kifejezve kb. 7,45, 8,60, 14,95, 18,02, 21,41, 27,07, 32,74 és 34,60 értéknél jelentkeznek.

6. Gyógyászati készítmény, amely gyógyászatilag hatékony mennyiségű venlafaxin-hidroklorid-monohidrátot és gyógyászatilag elfogadható hordozót vagy hígítót tartalmaz.

7. A 6. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a venlafaxin-hidroklorid-monohidrát lényegében tiszta.

8. A 6. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a gyógyszerkészítmény 1 tömeg%-nál kevesebb kristályos venlafaxin-hidroklorid polimorfot tartalmaz, amely eltér a venlafaxin-hidroklorid-monohidráttól, a gyógyszerkészítményben levő venlafaxin-hidroklorid 100 % össztömegére vonatkoztatva.

9. A 6-8. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a készítmény venlafaxin-hidroklorid-monohidrátból álló több szferoidot tartalmaz.

10. Gyógyszerkészítmény, amely gyógyászatilag hatékony mennyiségű venlafaxin-hidrokloridot tartalmaz, melynek röntgensugár por diffrakciós mintája, lényegében ugyanaz, mint az 1. ábrán lévő, továbbá gyógyászatilag elfogadható hordozót vagy hígítót tartalmaz.

11. A 10. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a venlafaxin-hidroklorid lényegében tiszta.

12. A 10. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a gyógyszerkészítmény 1 tömeg%-nál kevesebb venlafaxin-hidroklorid kristályos polimorfot tartal-

maz, amely a venlafaxin-hidrokloridtól különbözik, a gyógyszerkészítményben levő venlafaxin-hidroklorid 100 % össztömegére vonatkoztatva.

13. A 10-12. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a készítmény venlafaxin-hidrokloridból álló több szferoidot tartalmaz.

14. Venlafaxin-hidroklorid-monohidrát alkalmazása gyógyszer előállítására, depresszió kezelésére.

15. Venlafaxin-hidroklorid alkalmazása gyógyszer előállítására, depresszió kezelésére, ahol a venlafaxin-hidroklorid röntgensugár por diffrakciós mintája lényegében azonos az 1. ábrán bemutatottal.

16. Venlafaxin-hidroklorid-monohidrát alkalmazása gyógyszer előállítására, amellyel általános szorongásos rendellenesség kezelhető emlősnél.

17. Venlafaxin-hidroklorid alkalmazása gyógyszer előállítására, általános szorongásos rendellenesség kezelésére, ahol a venlafaxin-hidroklorid röntgensugár por diffrakciós mintája lényegében azonos az 1. ábrán bemutatottal.

18. Venlafaxin-hidroklorid-monohidrát alkalmazása gyógyszer előállítására, amellyel szociális szorongásos rendellenesség kezelhető.

19. Venlafaxin-hidroklorid alkalmazása gyógyszer előállítására, amellyel szociális szorongásos rendellenesség kezelhető, ahol a vegyület röntgensugár por diffrakciós mintája lényegében ugyanaz, mint az 1. ábrán bemutatott.

20. Venlafaxin-hidroklorid-monohidrát alkalmazása gyógyszer előállítására, poszt-traumás stressz rendellenesség kezelésére.

21. Venlafaxin-hidroklorid alkalmazása gyógyszer előállítására, amellyel poszt-traumás stressz rendellenesség kezelhető, és a venlafaxin-hidroklorid röntgensugár por diffrakciós mintája lényegében ugyanaz, mint az 1. ábrán bemutatott.

22. Venlafaxin-hidroklorid-monohidrát alkalmazása gyógyszer előállítására, amellyel pánikbetegség kezelhető emlősnél.

23. Venlafaxin-hidroklorid alkalmazása gyógyszer előállítására, amellyel pánikbetegség kezelhető, és amelynek röntgensugár por diffrakciós mintája lényegében ugyanaz, mint az 1. ábrán bemutatott.

24. Venlafaxin-hidroklorid-monohidrát alkalmazása gyógyszer előállítására, amellyel depresszió újrafellépése és visszaesés megelőzhető emlősnél.

25. Venlafaxin-hidroklorid alkalmazása gyógyszer előállítására, amellyel depresszió újrafellépése vagy visszaesés megelőzhető emlősnél, ahol a vegyület

röntgensugár por diffrakciós mintája lényegében ugyanaz, mint az 1. ábrán bemutatott.

26. Eljárás venlafaxin-hidroklorid-monohidrát előállítására, azzal jellemezve, hogy venlafaxin-hidroklorid I-es vagy II-es formáját vagy ezek elegyét vízből vagy víz és egy vagy több szerves oldószer elegyéből átkristályosítjuk.

27. Eljárás venlafaxin-hidroklorid-monohidrát előállítására, azzal jellemezve, hogy a venlafaxin-hidroklorid I-es vagy II-es formáját vagy azok elegyét nedvesen granuláljuk.

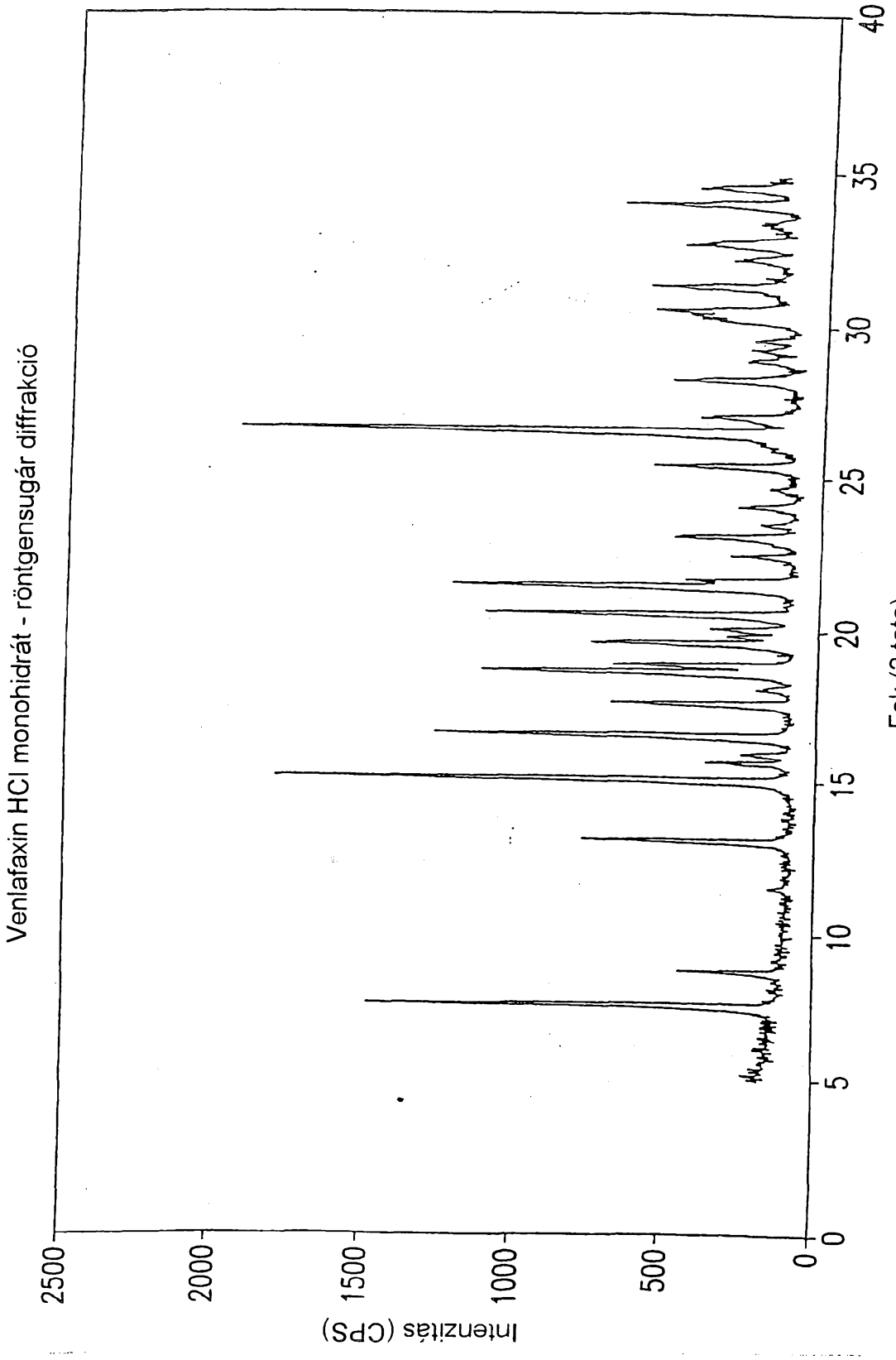
WYETH helyett
a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

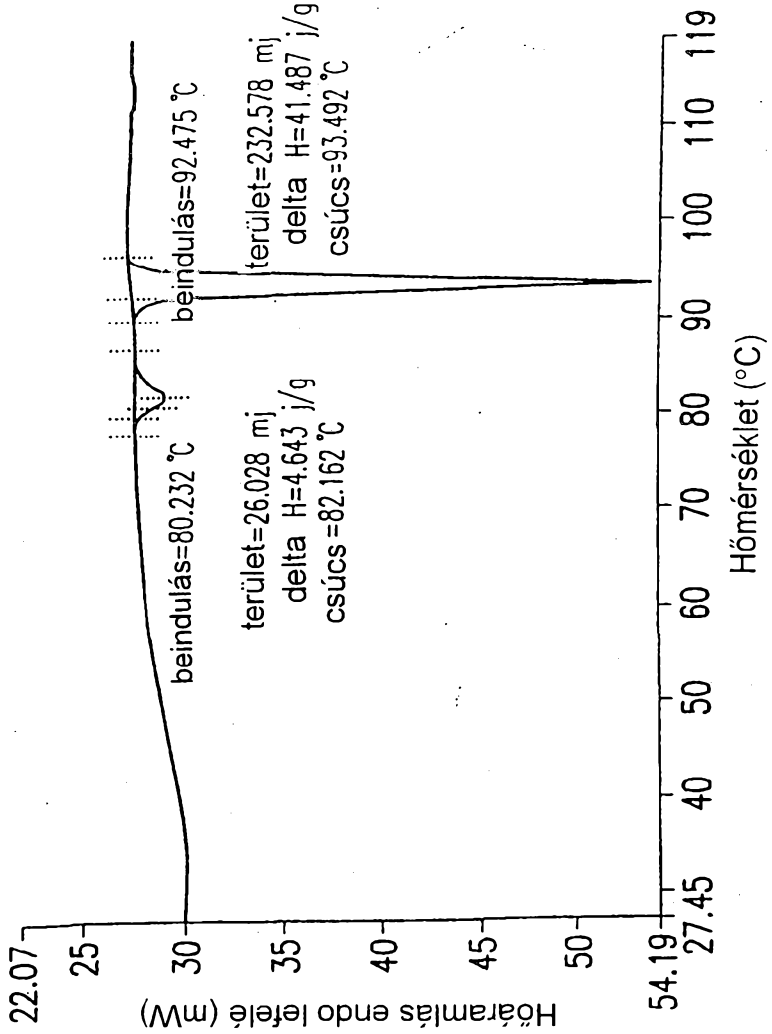
Kerény Judit
szabadalmi ügyvivő

+ 9 lap rajz

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

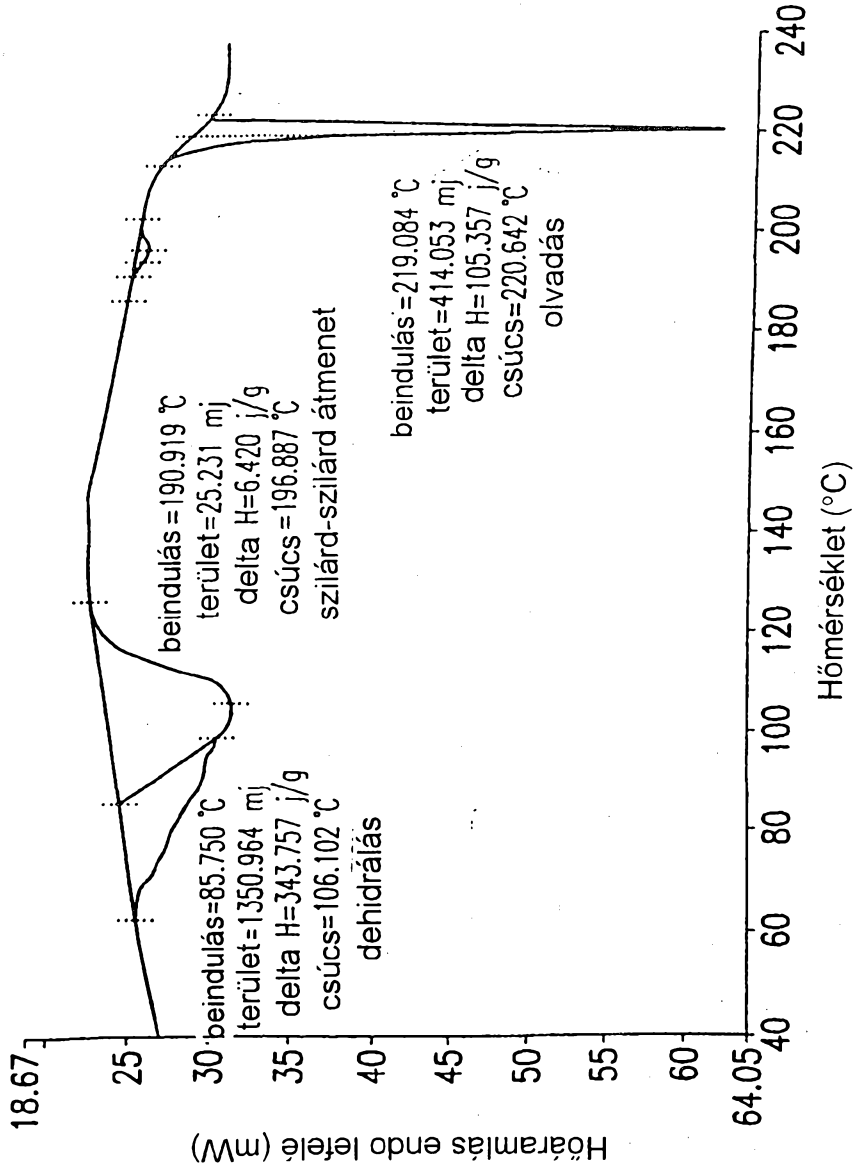


1. ÁBRA

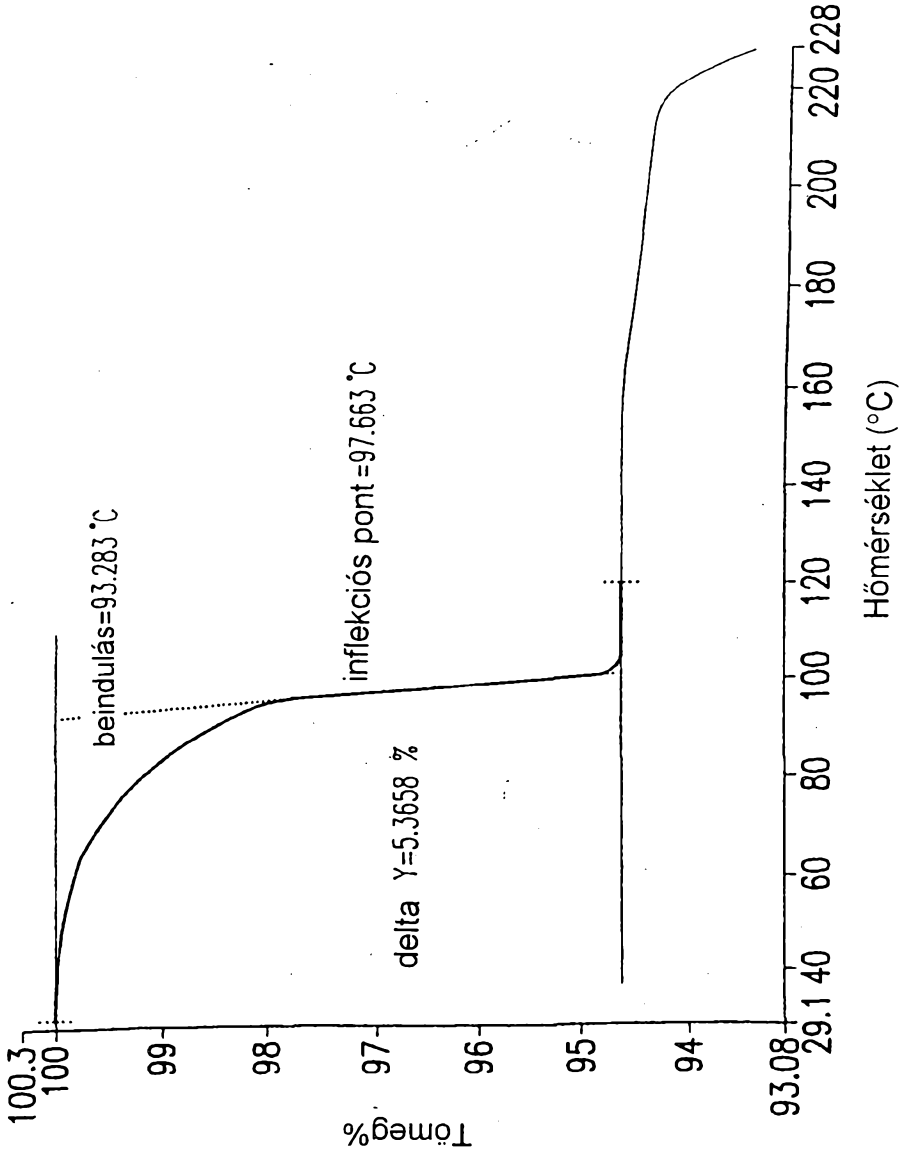

beindulás=80.232 °C
terület=26.028 mj
delta H=4.643 j/g
csúcs=82.162 °C
beindulás=92.475 °C
terület=232.578 mj
delta H=41.487 j/g
csúcs=93.492 °C
Hőáramlás endo lefelé (mW)
22.07
25
30
35
40
45
50
54.19
27.45
40
50
60
70
80
90
100
110
119
Hőmérséklet (°C)

2. ÁBRA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

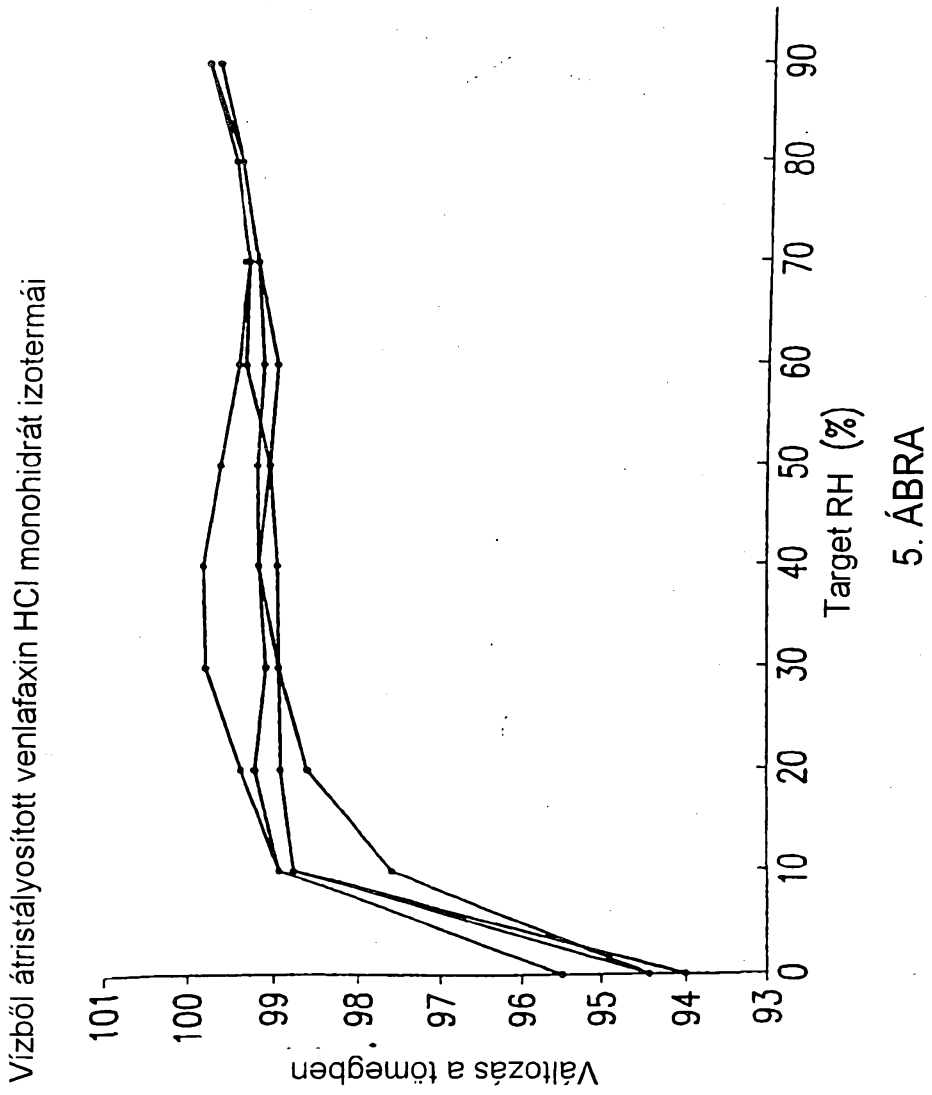


3. ÁBRA


beindulás=93.283 °C
inflekciós pont=97.663 °C
delta Y=5.3658 %
Tömeg%
100.3
100
99
98
97
96
95
94
93.08
29.1 40
60
80
100
120
140
160
180
200
220 228
Hőmérséklet (°C)

4. ÁBRA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

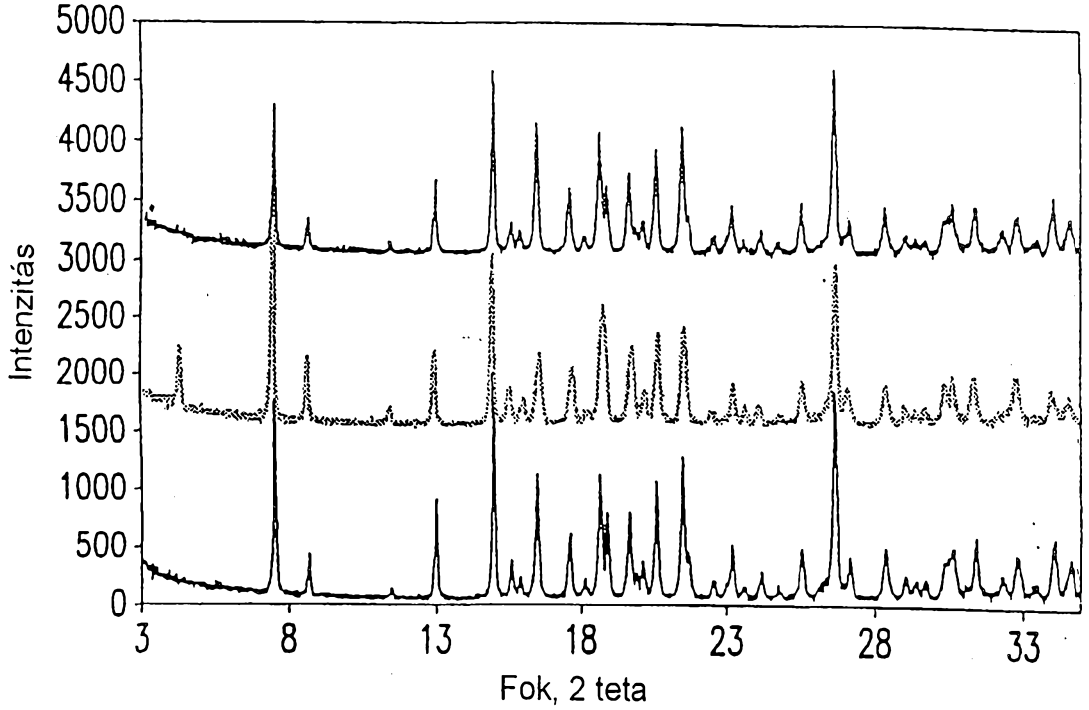


5. ÁBRA

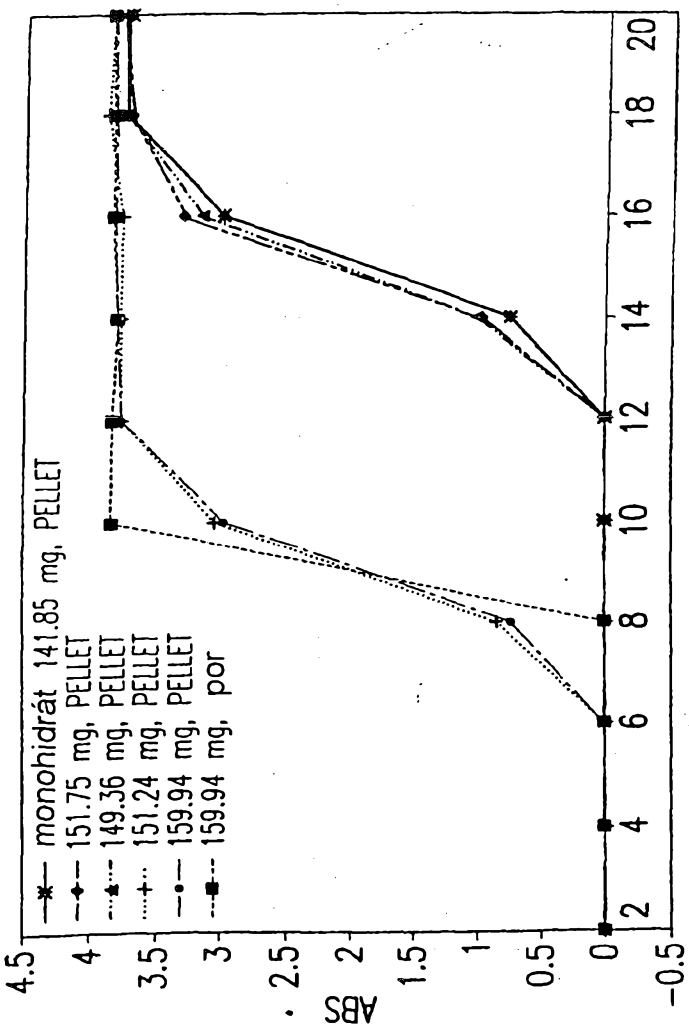
P04 02553

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

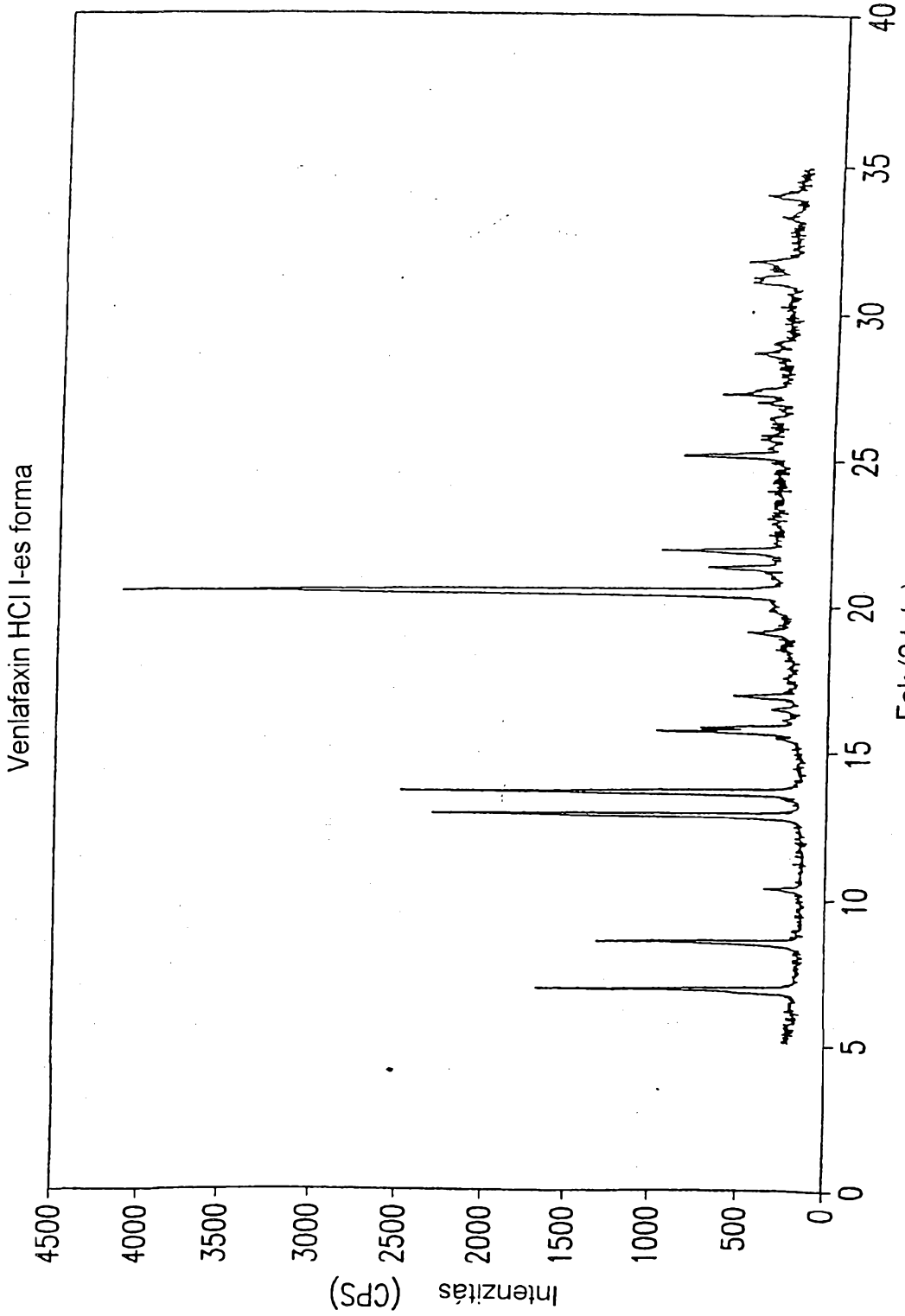
Venlafaxin átmenetek por röntgensugár diffrakciója szobahőmérsékleten



6. ÁBRA

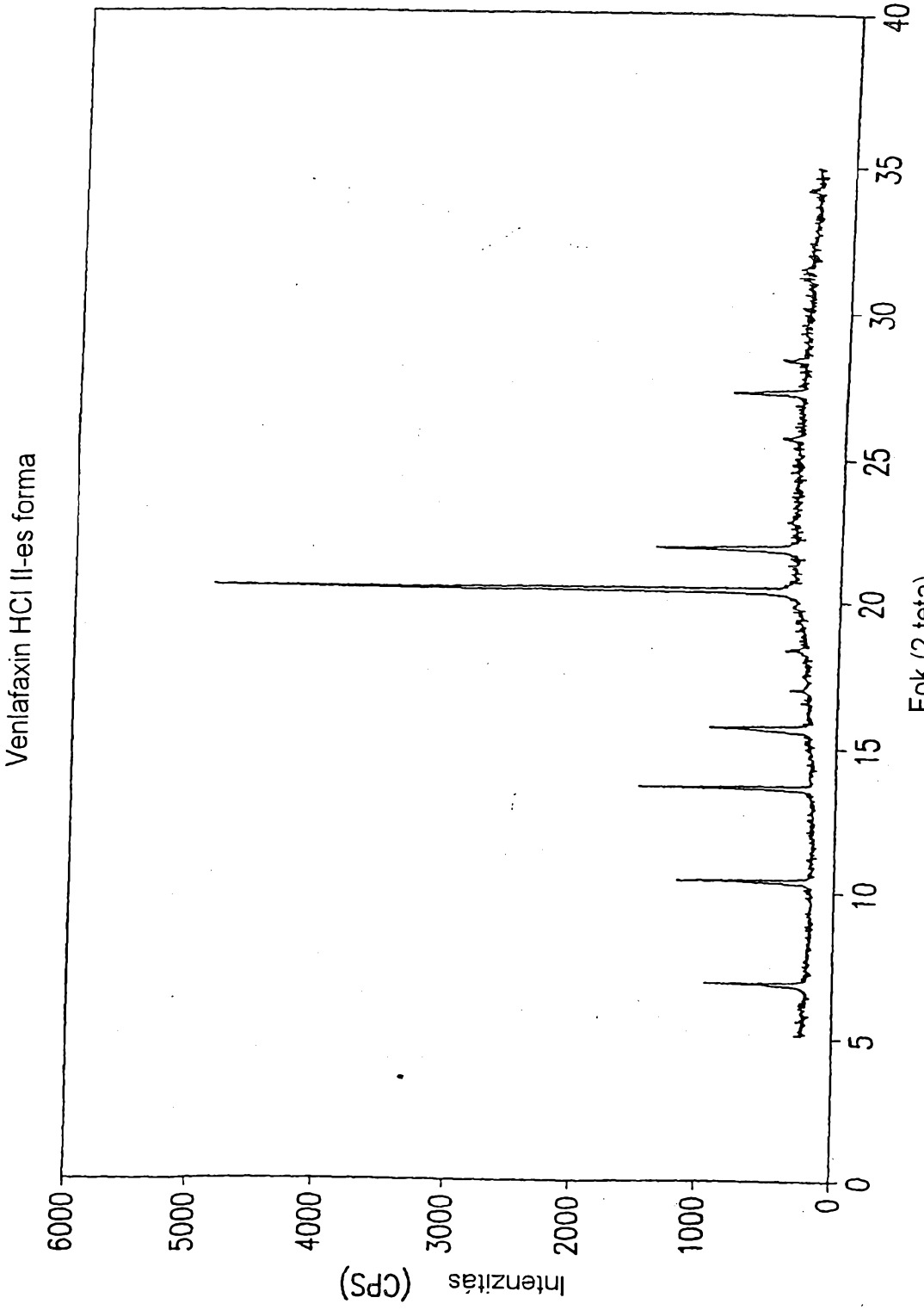

monohidrát 141.85 mg, PELLET
151.75 mg, PELLET
149.36 mg, PELLET
151.24 mg, PELLET
159.94 mg, PELLET
159.94 mg, por
ABS
Idő (perc)
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
−0.5
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20

7. ÁBRA


Venlafaxin HCl I-es forma
Intenzitás (CPS)
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
Fok (2 teta)

8. ÁBRA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



9. ÁBRA