



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 92761

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/4704

A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КРИСТАЛИ ЛАКВІНІМОДУ НАТРІЮ ТА СПОСІБ ЇХ ВИГОТОВЛЕННЯ

1

2

(21) a200806003

(22) 18.10.2006

(24) 10.12.2010

(86) PCT/US2006/040925, 18.10.2006

(31) 60/728,657

(32) 19.10.2005

(33) US

(46) 10.12.2010, Бюл.№ 23, 2010 р.

(72) ФРЕНКЕЛЬ АНТОН, ІЛ, ГУРЕВИЧ ЕДУАРД, ІЛ,
ЛАКСЕР АВІТАЛ, ІЛ

(73) ТЕВА ФАРМАСЬОТІКЛ ІНДАСТРІЗ, ЛТД., ІЛ

(56) US 6 077 851 A, 20.06.2000

(57) 1. Суміш часток кристалічного лаквінімоду натрію,

i) де 10 % або більше загальної кількості за об'ємом часток лаквінімоду натрію мають розмір більше ніж 40 мікрон,

ii) яка має дискретну щільність принаймні 0,6 г/мл, або

iii) яка має не більше ніж 2 ppm важкого металу, що розраховано за загальною кількістю лаквінімоду натрію у суміші.

2. Суміш за п. 1, де 50 % або більше загальної кількості за об'ємом часток лаквінімоду натрію мають розмір більше ніж 15 мікрон.

3. Суміш за будь-яким з пп. 1 або 2, що має об'ємну щільність принаймні 0,4 г/мл.

4. Суміш за будь-яким з пп. 1-3, що має дискретну щільність меншу ніж 0,8 г/мл.

5. Суміш за будь-яким з пп. 1-4, де важким металом є залізо, нікель або хром.

6. Композиція, яка містить кристалічний лаквінімод натрію та не більше ніж 2 ppm важкого металу, що розраховано за загальною кількістю кристалічного лаквінімоду натрію у композиції, та фармацевтично прийнятний носій.

7. Композиція за п. 6, де важким металом є залізо, нікель або хром.

8. Композиція за пп. 6 або 7 у формі таблетки або капсули.

9. Фармацевтична композиція, що містить суміш за будь-яким з пп. 1-4 та фармацевтично прийнятний носій.

10. Фармацевтична композиція за п. 9 у формі таблетки або капсули.

11. Спосіб перекристалізації лаквінімоду натрію, при якому:

а) розчиняють лаквінімод натрію у воді для утворення водного розчину;

б) фільтрують водний розчин для видалення твердих домішок;

с) концентрують водний розчин для утворення концентрованого розчину;

д) додають антирозчинник, що є сумісним із водою, до концентрованого розчину для утворення кристалів лаквінімоду натрію; та

е) виділяють кристали лаквінімоду натрію.

12. Спосіб за п. 11,

i) де етап а) виконують шляхом нагрівання водного розчину до температури 40-80 °C,

ii) де після етапу с) охолоджують розчин до температури нижче 10 °C, або

iii) де після етапу б) затравлюють концентрований розчин лаквінімодом натрію, або будь-яка комбінація i, ii та iii.

13. Спосіб за будь-яким з пп. 11-12, де концентрований розчин складає 1-4 мілілітри, переважно 1-2 мілілітри води на грам лаквінімоду натрію.

14. Спосіб за будь-яким з пп. 11-13, де антирозчинником є один або суміш більш ніж одного з групи, що містить етанол, ізопропанол або ацетон.

15. Спосіб за будь-яким з пп. 11-14, де антирозчинник додається у кількості від 3 до 15 мілілітрів на грам лаквінімоду натрію.

16. Лаквінімод натрію, виготовлений за будь-яким з пп. 11-15.

17. Спосіб утворення фармацевтичної композиції за пп. 9 або 10, при якому:

а) отримують порцію лаквінімоду натрію;

б) визначають присутність нерозчинного матеріалу порції етапу а) шляхом змішування зразка з порції з неіонізованою водою при кімнатній температурі у співвідношенні принаймні 110 мг зразка на 1,0 мл води та перевіряють отриману суміш на присутність нерозчинного матеріалу; та

с) змішують порцію етапу а) принаймні з одним фармацевтично прийнятним носієм, якщо на етапі б) визначають присутність нерозчинного матеріалу у кількості, нижчій за попередньо встановлену кількість, що була визначена як така, що викликає шкідливі ефекти на стабільність композиції лаквінімоду.

18. Спосіб за п. 17, де, якщо визначають, що нерозчинний матеріал не присутній у суміші етапу б)

(13) C2

(11) 92761

(19) UA

у кількості, нижчій за попередньо встановлену кількість, то надалі:

d) розчиняють порцію етапу а) у воді для утворення водного розчину;

е) фільтрують водний розчин етапу d) для зменшення кількості нерозчиненого матеріалу нижче попередньо заданої кількості;

t) концентрують водний розчин етапу є) для утворення концентрованого розчину;

g) додають сумісний із водою антирозчинник до концентрованого розчину етапу f) для утворення кристалів лаквінімоду натрію; та

h) виділяють кристали лаквінімоду натрію етапу g).

Ця заявка заявляє ефективність тимчасової заявки США №60/728657, поданої 19 жовтня 2005 року, докладний зміст якої, таким чином, наданий шляхом посилання.

У даній заявці робляться посилання на різноманітні публікації, опубліковані патентні заявки та опубліковані патенти. Описи цих публікацій надано у всій їх повноті, таким чином, включено шляхом посилання у дану заявку з метою більш повного опису стану тієї галузі, з якою пов'язаний даний винахід.

Показано, що лаквінімод є сполукою, ефективною на моделі гострого експериментального автоімунного енцефаломієліту (аЕАЕ) (патент США №6077851). Його хімічна назва - N-етил-N-феніл-1,2-дигідро-4-гідрокси-5-хлор-1-метил-2-оксохінолін-3-карбоксамід, та його номер хімічної реєстрації 248281-84-7. Способи синтезу лаквінімоду та виготовлення його натрієвої солі описується у патенті США №6077851. Додатковий спосіб синтезу лаквінімоду описується у патенті США №6875869.

При виготовленні лаквінімоду натрію, описаному у патенті США №6077851, кислоти лаквінімоду суспендували у етанолі та додали 5М розчин гідроксиду натрію. Після перемішування отриманий осад відфільтрували, промили етанолом та висушили. Спосіб, що використовується для утворення лаквінімоду натрію у патенті США №6077851, зазвичай називається утворенням солі завись-у-зависі.

У способі утворення завись-у-зависі солі лаквінімоду натрію лаквінімод натрію не розчиняється в розчині. Тому будь-які тверді домішки, якщо вони присутні у суспензії лаквінімоду натрію, не видаляються шляхом фільтрації.

Заявники встановили, що утворення завись-у-зависі лаквінімоду натрію зазвичай дає продукт, забруднений іншими сполуками та/або металами. Розкрито спосіб виготовлення лаквінімоду натрію, який стосується цієї теми.

Розкрито спосіб виготовлення лаквінімоду натрію, який видаляє домішки, присутні після етапу утворення солі, таким чином утворюючи кристали більш високої чистоти, а також кристали, що мають поліпшені кристалічні характеристики.

Даний винахід стосується суміш часток кристалічного лаквінімоду натрію, де 10% або більше загальної кількості за об'ємом часток лаквінімоду натрію мають розмір більше ніж 40 мікрон.

Даний винахід також стосується суміші часток кристалічного лаквінімоду натрію, яка має дискретну щільність, щонайменше, 0,6г/мл.

Даний винахід також стосується композиції, яка включає лаквінімод натрію та не більше ніж 2

ppm (частин на мільйон) важкого металу, що розраховано за загальною кількістю лаквінімоду натрію у композиції.

Даний винахід також стосується способу перекристалізації лаквінімоду натрію, при якому:

а) розчиняють лаквінімод натрію у воді для утворення водного розчину;

б) концентрують водний розчин для утворення концентрованого розчину;

с) додають антирозчинник, що є сумісним із водою, до концентрованого розчину для утворення кристалів лаквінімоду натрію; та

д) виділяють кристали лаквінімоду натрію.

Даний винахід також стосується способу виготовлення фармацевтичної композиції, яка включає лаквінімод натрію, при якому:

а) отримують порцію лаквінімоду натрію;

б) визначають присутність нерозчинного матеріалу у порції етапу а) шляхом змішування зразка порції з неіонізованою водою при кімнатній температурі у співвідношенні, щонайменше, 110мг зразка на 1,0мл води, та перевіряють отриману суміш на присутність нерозчиненого матеріалу; та

с) змішують порцію етапу а), щонайменше, з одним фармацевтично прийнятним носієм, якщо на етапі б) визначають присутність нерозчиненого матеріалу у кількості, нижчій за встановлену кількість.

Короткий опис графічних матеріалів

Фіг.1: Мікрозображення, зроблене за допомогою електронного мікроскопу, що сканує, лаквінімоду натрію, виготовленого відповідно до прикладу 1 (порція В) з прикладу 14 перед перекристалізацією.

Фіг.2: Мікрозображення, зроблене за допомогою електронного мікроскопу, що сканує, перекристалізованих кристалів з прикладу 15.

Фіг.3: Мікрозображення, зроблене за допомогою електронного мікроскопу, що сканує, перекристалізованих кристалів з прикладу 16.

Детальний опис винаходу

Даний винахід стосується суміші часток кристалічного лаквінімоду натрію, де 10% або більше загальної кількості за об'ємом часток лаквінімоду натрію мають розмір більше ніж 40 мікрон.

У варіанті здійснення суміші 50% або більше загальної кількості за об'ємом часток лаквінімоду натрію мають розмір більше ніж 15 мікрон.

У іншому варіанті здійснення суміш має дискретну щільність, щонайменше, 0,6г/мл, щонайменше, 0,5г/мл або, щонайменше, 0,4г/мл.

У ще одному варіанті здійснення суміш має об'ємну щільність, щонайменше, 0,4г/мл, щонайменше, 0,3г/мл або, щонайменше, 0,2г/мл.

У іншому варіанті здійснення суміш має дискретну щільність менше ніж 0,8г/мл або менше ніж 0,7г/мл.

У наступному варіанті здійснення суміш включає не більше ніж 2 ppm важкого металу. Важким металом може бути залізо, нікель або хром.

У варіанті здійснення суміш включає не більше ніж 2 ppm заліза, не більше ніж 1,5 ppm заліза або не більше 1 ppm заліза.

У наступному варіанті здійснення суміш включає не більше ніж 0,2 ppm нікелю, не більше ніж 0,15 ppm нікелю або не більше ніж 0,1 ppm нікелю.

У ще одному варіанті здійснення суміш включає не більше ніж 0,3 ppm хрому, не більше ніж 0,25 ppm хрому, не більше ніж 0,2 ppm хрому, не більше ніж 0,15 ppm хрому або не більше ніж 0,1 ppm хрому.

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що включає будь-яку з розкритих сумішей та фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтична композиція може мати форму таблетки або капсули.

Даний винахід також стосується композиції, яка включає лаквінімод натрію та не більше ніж 2 ppm важкого металу, що розраховано за загальною кількістю лаквінімоду натрію у композиції. Важким металом може бути залізо, нікель або хром.

У варіанті здійснення вміст заліза у композиції складає не більше ніж 2 ppm, не більше ніж 1,5 ppm або не більше 1 ppm.

У наступному варіанті здійснення композиції вміст нікелю складає не більше ніж 0,2 ppm, не більше ніж 0,15 ppm або не більше ніж 0,1 ppm.

У іншому варіанті здійснення композиції вміст хрому складає не більше ніж 0,3 ppm, не більше ніж 0,25 ppm, не більше ніж 0,2 ppm, не більше ніж 0,15 ppm або не більше ніж 0,1 ppm.

У ще одному варіанті здійснення композиція має кристалічну форму. Композиція у кристалічній формі може бути у формі будь-якого з розкритих варіантів здійснення.

Даний винахід також стосується способу перекристалізації лаквінімоду натрію, при якому:

a) розчиняють лаквінімод натрію у воді для утворення водного розчину;

b) концентрують водний розчин для утворення концентрованого розчину;

c) додають антирозчинник, що є сумісним із водою, до концентрованого розчину для утворення кристалів лаквінімоду натрію; та

d) виділяють кристали лаквінімоду натрію.

У варіанті здійснення способу етап a) виконують шляхом нагрівання водного розчину до температури 40-80°C.

У наступному варіанті здійснення способу концентрований розчин включає 1-4 мілілітри води на грам лаквінімоду натрію.

У наступному варіанті здійснення способу концентрований розчин включає 1-2 мілілітри води на грам лаквінімоду натрію.

У іншому варіанті здійснення способу антирозчинником є один або суміш більш ніж одного з групи, що містить етанол, ізопропанол або ацетон.

У іншому варіанті здійснення способу антирозчинником виступає ацетон.

У ще одному варіанті здійснення способу антирозчинник додається у кількості від 3 до 15 мілілітрів на грам лаквінімоду натрію.

У наступному варіанті здійснення способу етап c) супроводжується охолодженням розчину до температури нижче 10°C.

У наступному варіанті здійснення способу етап b) супроводжується затравкою концентрованого розчину лаквінімодом натрію.

Даний винахід також стосується лаквінімоду натрію, виготовленого за будь-яким одним з розкритих способів.

Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, яка включає лаквінімод натрію, при якому:

a) отримують порцію лаквінімоду натрію;

b) визначають присутність нерозчиненого матеріалу у порції етапу a) шляхом змішування зразка порції з неіонізованою водою при кімнатній температурі у співвідношенні, щонайменше, 110мг зразку на 1,0мл води та перевіряють отриману суміш на присутність нерозчиненого матеріалу; та

c) змішують порцію етапу a), щонайменше, з одним фармацевтично прийнятним носієм, якщо на етапі b) визначають присутність нерозчиненого матеріалу у кількості нижчій за встановлену кількість.

У одному варіанті здійснення способу, якщо визначають у суміші етапу b) присутність нерозчиненого матеріалу у кількості не нижчій заданої кількості, у способі далі:

d) розчиняють порцію етапу a) у воді для утворення водного розчину;

e) фільтрують водний розчин етапу d) для зменшення кількості нерозчиненого матеріалу нижче заданої кількості;

f) концентрують водний розчин етапу e) для утворення концентрованого розчину;

g) додають сумісний із водою антирозчинник до концентрованого розчину етапу f) для утворення кристалів лаквінімоду натрію; та

h) виділяють кристали лаквінімоду натрію етапу g).

Як застосовують в даному описі, "фармацевтично прийнятний" компонент є компонентом, придатним для застосування людьми та/або тваринами без надмірних несприятливих побічних ефектів (таких як токсичність, подразнення та алергічна реакція) відповідно з прийнятним співвідношенням вигоди до ризику.

Таким чином, "фармацевтично прийнятний носій" є фармацевтично прийнятним розчинником, суспензійним агентом або агентом середовища для доставки розчинних сполук до організму тварини або людини. Носій обирають за запланованим шляхом введення. Ліпосоми також є фармацевтичними носіями.

Дозована одиниця може складатися з однієї сполуки або суміші сполук. Дозована одиниця може бути виготовлена для оральних дозованих форм, таких як таблетки, капсули, пілулі, порошки та гранули.

Речовина лікарського засобу може бути введена у суміші з придатними фармацевтичними розчинниками, наповнювачами, допоміжними агентами або носіями (які тут разом називаються фармацевтично прийнятним носієм), вибраними від-

повідно до заданої форми введення та згідно загальноприйнятим фармацевтичним практикам. Одиниця матиме придатну форму для орального введення. Речовина лікарського засобу може вводитися окремо, але зазвичай змішується з фармацевтично прийнятним носієм і вводиться сумісно у формі таблетки або капсули, ліпосоми або агломерованого порошку. Приклади придатних твердих носіїв включають лактозу, сахарозу, желатин та агар. Капсула або таблетки можна легко сформулювати та виконати для легкого ковтання або жування; інші тверді форми включають гранули та порційні порошки. Таблетки можуть містити додатні агенти, що зв'язують, агенти, що змащують, агенти, що розпушують, розчинники, фарбники, ароматизатори, агенти плинності та агенти плавлення.

Характерні приклади методик, фармацевтично прийнятих носіїв та допоміжні агенти, які можуть використовуватися для формулювання оральних дозованих форм за даним винаходом, описані, наприклад, у публікації заявки на патент США №2005/0192315. Наприклад, оральна дозована форма за даним винаходом може містити компонент, що реагує з лугом, причому переважно кількість зазначеного компоненту складає від 1 до 20% за вагою формуляції з метою підтримання рН вище 8.

Загальні методики та композиції для утворення дозованих форм, що застосовують у даному винаході, описані у наступних посиланнях: 7 Modern Pharmaceuticals, Chapters 9 and 10 (Banker and Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol.7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36) (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol.61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J.G. Hardy, S.S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceuticals Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol.40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.).

Таблетки можуть містити придатні агенти, що зв'язують, агенти, що змащують, агенти, що розпушують, розчинники, фарбники, ароматизатори, агенти плинності та агенти плавлення. Наприклад, для орального введення в дозованій одиничній формі таблетки або капсули активний компонент лікарського засобу може бути скомбінований з оральним, нетоксичним, фармацевтично прийнятним, інертним носієм, таким як лактоза, желатин, агар, крохмаль, сахароза, глюкоза, метилцелюлоза, дикальцію фосфат, кальцію сульфат, маніт, сорбітол, мікрокристалічна целюлоза тощо. При-

датні агенти, що зв'язують, включають крохмаль, желатин, натуральні цукри, такі як глюкоза або бета-лактоза, кукурудзяний крохмаль, натуральні та синтетичні смоли, такі як акацієва, трагакантова, або альгінат натрію, повідон, карбоксиметилцелюлоза, поліетиленгліколь, воски тощо. Агенти, що змащують, застосовані у даних дозованих формах, включають олеат натрію, стеарат натрію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію, стеаринову кислоту, стеарил фумарат натрію, тальк тощо. Дезінтегратори включають без обмеження крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову смолу, кроскармелозу натрію, крохмаль гліколят натрію тощо.

Як йдеться тут, "антирозчинник" є розчинником, в якому лаквінімод натрію слабо розчиняється, дуже слабо розчиняється, практично не розчиняється або не розчиняється взагалі при кімнатній температурі (20-25°C). Критерії розчинності визначено нижче за Фармакопеєю Сполучених Штатів XXV.

Критерій	Частини розчиннику, необхідні на 1 частину розчину
Слабо розчинний	Від 100 до 1000
Дуже слабо розчинний	Від 1000 до 10000
Практично не розчинний	10000 і більше
Взагалі не розчинний	10000 і більше

Як йдеться тут, "щільність" це одиниця виміру, яка визначається масою речовини на одиницю об'єму.

Як йдеться тут, "об'ємна щільність" або "BD" означає одиницю виміру щільності пухкої, нещільної речовини, де об'єм речовини включає повітря, що заповнює простір між частками. Як йдеться тут, "дискретна щільність" або "TD" означає одиницю виміру щільності речовини, яку було віджато або провівровано, і, таким чином, зменшено до мінімуму об'єм речовини шляхом виділення або зменшення до мінімуму повітря, що заповнює простір між частками.

Очищення забруднених кристалічних сполук зазвичай досягається шляхом перекристалізації з придатного розчинника або суміші розчинників (Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th edition. Longman Scientific and Technical, 1989.). Спосіб перекристалізації загалом складається з наступних етапів: а) розчиняють забруднену кристалічну речовину у придатному розчиннику близько до точки кипіння; б) фільтрують гарячий розчин від часток нерозчиненого матеріалу та пилу; в) дають гарячому розчину охолонути, щоб викликати кристалізацію; та г) відділяють кристали від суспензійного розчину. (Id.)

Однак, стандартні техніки перекристалізації супроводжувалися низьким виходом або відсутністю виходів щодо лаквінімоду натрію. Як показано у прикладах 1-10, спроби перекристалізувати лаквінімод натрію якщо і мали продуктивність, то дуже низьку. Даний винахід забезпечує промислово відтворений спосіб перекристалізації, що дає високий вихід лаквінімоду натрію.

У способі даного винаходу використовується антирозчинник, у якому лаквінімод натрію практично не розчиняється. Крім того, спосіб даного винаходу концентрує водний розчин лаквінімоду натрію ще перед додаванням антирозчинника.

Лаквінімод натрію, що виготовляється способами перекристалізації даного винаходу, має підвищену чистоту у порівнянні з лаквінімодом натрію, розкритим у відомому рівні техніки. Патент США №6875869 розкриває спосіб виготовлення основної сполуки лаквінімоду з високим виходом та низьким рівнем домішок. Однак, спосіб у патенті США №6875869 стосується лише синтезу основної сполуки, але не солі. Таким чином, у способі утворення солі завись-у-зависі ще буде потреба для утворення солі натрію. Спосіб утворення солі завись-у-зависі, розкритий до цього, не є ефективним у видаленні будь-яких домішок, які наявні у стартовому матеріалі.

Друга перевага способу перекристалізації даного винаходу полягає у його нешкідливому впливі на довкілля, тому що вода використовується у якості первинного розчинника. Третя перевага способу перекристалізації даного винаходу полягає в тому, що виробляються кристали лаквінімоду натрію, більш високої щільності, ніж ті кристали лаквінімоду натрію, що розкриті у попередньому рівні техніки. Низька дискретна щільність є недоліком таких важливих якостей речовини лікарського засобу, як здатність стискатися, здатність порошку зменшуватися у об'ємі під тиском та здатність до ущільнення, здатність порошку бути пресованим у таблетку певної міцності та твердості. Також відомо, що кристали з низькою дискретною щільністю мають погану плинність, яка впливає на відсутність однорідності вмісту остаточних дозованих форм, особливо, таблеток (Rudnic et al. Chpt. 45, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (2000)). Проблеми однорідності вмісту є особливо важливими у таблетках, де кількість активної фармацевтичної складової на таблетку низька.

Четверта перевага способу перекристалізації даного винаходу полягає у тому, що отримані кристали лаквінімоду натрію мають збільшений розмір частки. Більші частки лаквінімоду натрію є більш придатними для переробки під час виготовлення фармацевтичних композицій. Менші частки інколи пов'язані із властивостями, подібними до властивостей пилу, які можуть завадити переробці під час виготовлення фармацевтичних композицій. Крім того, менші частки інколи викликають проблеми плинності, що можуть завадити виготовленню фармацевтичних композицій. Більше того, у деяких прикладах спостерігалось зменшення хімічної стабільності через збільшення площі поверхні, що є результатом меншого розміру частки (Felmeister, A. Chpt 88, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1975)).

Деталі експерименту Визначення щільності порошку

Об'ємна щільність

1. Змішування порошку.

2. Зважування пустого циліндру об'ємом 50мл на вагах з чутливістю 0,01г.

3. Перенесення порошку без ущільнення до циліндру, який тримається під кутом приблизно 45 градусів, щоб отримати незв'язаний явний об'єм від 40 до 50мл.

4. Встановлення різким рухом циліндру, що містить зразок, у вертикальне положення з метою вирівнювання об'єму для зчитування.

5. Зчитування явного об'єму (V_a) до найближчої цілої одиниці.

6. Зважування циліндру зі зразком (ваги дають вагу зразка M).

7. Розрахунок об'ємної щільності у г/мл за наступним рівнянням: $BD = M/V_a$.

8. Виконання етапів 1-7 знову та реєстрація середніх даних повторностей.

Дискретна щільність

1. Встановлення такого ж циліндру, що використовувався для вимірювання об'ємної щільності, до пристрою Quantachrome Dual Autotap Instrument.

2. Виконання 1250 струшувань.

3. Зчитування об'єму утрясання (V_f) до найближчої цілої одиниці.

4. Розрахунок дискретної щільності в г/мл за наступним рівнянням: $TD = M/V_f$.

5. Виконання етапів 1-4 знову та реєстрація середніх даних повторностей.

Визначення розміру частки

Гранулометричний склад було виміряно за допомогою лазерної дифракції Малверна з використанням мастерсайзеру моделі S. Лазерна дифракція обумовлена тим фактом, що кут дифракції світла обернено пропорційний розміру частки. Властивості часток вимірюються та тлумачаться як показники сфери (сфера це єдина фігура, яка може бути зазначена одним єдиним числом). Крім того, лазерна дифракція вираховує гранулометричний склад, який ґрунтується на показниках об'єму, видаляючи, таким чином, підрахунок часток з визначення розміру частки. Мастерсайзер моделі S вимірює частки, використовуючи єдину техніку та єдиний діапазон установки.

$D(0,1)$ являє собою розмір частки у мікронах, нижче якого спостерігається 10% за об'ємом розподілення від загальної кількості. $D(0,5)$ являє собою розмір частки у мікронах, нижче якого спостерігається 50% за об'ємом розподілення від загальної кількості. $D(0,9)$ являє собою розмір частки у мікронах, нижче якого спостерігається 90% за об'ємом розподілення від загальної кількості.

Визначення важких металів

Вміст металу вимірювався з використанням атомно емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою за допомогою системи атомно емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою ("ICP-AES"), виготовленою Spectro (Клів, Німеччина). Дигерування зразків виконували в 65% азотній кислоті, а в якості внутрішнього еталону використовували скандій.

Примітка: у наступних прикладах об'єми розчинників, що використовуються, розраховують відповідно до стартової ваги лаквінімоду натрію. Виходи розраховують у ваговому відсотку.

Визначення чистоти

Лаквінімод натрію та полярні продукти домішок/деградації визначалися шляхом ізохратичної

зворотно-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (RP-HPLC) з використанням колонки типу ODS-3V та рухомої фази, яка включала буферний розчин ацетату амонію при pH 7,0 (80%) та ацетонітрил (20%). Методикою виявлення було ультрафіолетове поглинання при 240nm.

Приклад 1 (спосіб виготовлення лаквідімоду натрію)

Кислота лаквінімоду була виготовлена за способом, описаним у патенті США №6875869: 5-хлор-1,2-дигідро-4-гідроксі-1-метил-2-оксо-хінолін-3-карбонової кислоти складний метиловий ефір (3,0г), N-етіланілін (2 еквіваленти 2-2,88мл) та гептан (60мл) були підігріті, і летючі компоненти, переважно гептан та утворений етанол (32мл), було відігнано протягом 6 годин 35 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури кристалічну суспензію було відфільтровано, кристали було промито гептаном та висушено під вакуумом, для отримання кислоти лаквінімоду у вигляді білих та брудно-білих кристалів.

Кислоту лаквінінімоду було перетворено на лаквінімод натрію за допомогою способу, описаного у патенті США №6077851, приклад 2: розчин 5M гідроксиду натрію було утворено шляхом розведення 50% за вагою розчину гідроксиду натрію (10,0г) стерильною водою до загального об'єму 25мл. N-етил-N-феніл-1,2-дигідро-4-гідроксі-5-хлор-1-метил-2-оксо-хінолін-3-карбоксамід (10,0г) було суспендовано в етанолі (150мл) та додано виготовлений попередньо розчин 5 M гідроксиду натрію до pH 8-12 (5,6мл). Реакційна суміш перемішувалася протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища. Отриманий осад було відфільтровано та швидко промито двічі етанолом (2×150мл). Осад потім було висушено під вакуумом над P₂O₅ для отримання зазначеної сполуки (9,5г), вихід 90%. Цей спосіб відомий як "спосіб завись-у-зависі".

Приклад 2

Лаквінімод натрію, утворений за прикладом 1, було додано до 6,1 об'єму води при 50°C. Показник pH було доведено до 12,5 шляхом додавання NaOH, а суміш перемішувалася до повного розчинення. Було додано 50,0 об'єму етанолу. Розчин було охолоджено до 2°C, але кристалізація не відбулася.

Приклад 3

Лаквінімод натрію, утворений за прикладом 1, було додано до 6,1 об'єму води при 50°C. Показник pH було доведено до 12,5 шляхом додавання NaOH, а суміш перемішувалася до повного розчинення. Було додано 100,0 об'єму етанолу. Розчин було охолоджено до -18°C, але кристалізація не відбулася.

Приклад 4

Лаквінімод натрію, утворений за прикладом 1, було додано до 6,1 об'єму води при 50°C. Показник pH було доведено до 12,5 шляхом додавання NaOH, а суміш перемішувалася до повного розчинення. Було додано 50,0 об'єму етанолу. Розчин було охолоджено до -18°C, але кристалізація не відбулася.

Приклад 5

Лаквінімод натрію, утворений за прикладом 1, було додано до 6,1 об'єму води при 50°C. Показ-

ник pH було доведено до 12,5 шляхом додавання NaOH, а суміш перемішувалася до повного розчинення. Було додано 50,0 об'єму етанолу. Розчин підкислили до pH 5,0 шляхом додавання HCl. Розчин було охолоджено до 4°C, та відбулася кристалізація. Сполука, яка кристалізувалася, була відфільтрована та промита 20мл етанолу, водний розчин 1:1, була висушена при 50°C під вакуумом до постійної ваги, та було визначено кислоту лаквінімоду з виходом 56,2%.

Обговорення прикладів 2-5

У прикладах 2-5 спробували здійснити перекристалізацію шляхом розчинення лаквінімоду натрію у невеликій кількості води та шляхом додавання етанолу у якості антирозчинника. Хоча розчинність лаквінімоду натрію у етанолі є низькою (лаквінімод натрію слабо розчиняється у етанолі при кімнатній температурі), тим не менш, ніякої кристалізації лаквінімоду натрію не досягай, не зважаючи на те, що було додано велику кількість етанолу (аж до 100 об'ємів).

Приклад 6

Лаквінімод натрію, утворений за прикладом 1, було додано до 9,9 об'єму води при 76°C. Показник pH було доведено до 10,5-11 шляхом додавання NaOH, а суміш перемішувалася до повного розчинення. Розчин було охолоджено до 3°C, але кристалізація не відбулася.

Приклад 7

Лаквінімод натрію, утворений за прикладом 1, було додано до 9,9 об'єму води при 76°C. Показник pH було доведено до 10,5-11 шляхом додавання NaOH, а суміш перемішувалася до повного розчинення. Було додано 30,6 об'єму ізопропанолу. Розчин було охолоджено до 5°C, але кристалізація не відбулася.

Обговорення прикладів 2-7

Приклад 6 показує, що саме тільки охолодження водного розчину лаквінімоду натрію не викликає перекристалізації. Приклад 7 показує, що додавання ізопропанолового антирозчинника (лаквінімод натрію дуже слабо розчиняється у ізопропанолі при кімнатній температурі) до водного розчину лаквінімоду натрію не викликає кристалізації.

Приклади 2-7 показують, що стандартні способи перекристалізації не були ефективними, коли застосовували перекристалізацію лаквінімоду, оскільки або кристалізація взагалі не відбулася, або було досягнуто низької вихід.

Приклад 8

Розчин з прикладу 7 було концентровано шляхом випарювання під вакуумом до 3,8 об'єму. Невелика кількість твердої речовини викристалізувалася з розчину. Суміш було охолоджено до 7°C упродовж ночі. Суміш було профільтровано, а тверді кристали було промито 20мл ізопропанолу і висушено при 50°C у вакуумі до постійної ваги. Вихід була визначена на рівні 11,2%.

Приклад 9

Фільтрат з прикладу 8 було зібрано і додано 8,2 об'єму (відповідно до стартового лаквінімоду натрію у прикладі 7) ізопропанолу до фільтрату при кімнатній температурі. Фільтрат з ізопропанолом потім було охолоджено до 7°C, та тверда речовина викристалізувалася з розчину. Кристали

було промито 10мл ізопропанолу та висушено при температурі 50°C під вакуумом до постійної ваги, та вихід було визначено на рівні 29,8% (стартового лаквінімоду натрію з прикладу 7).

Приклад 10

Лаквінімод натрію, утворений за прикладом 1, було додано до 9,9 об'єму води при 76°C. Показник pH було доведено до 10,5-11 шляхом додавання NaOH, а суміш перемішувалася до повного розчинення. Було додано 91 об'єм ацетону. Розчин було охолоджено до 5°C, та спостерігалася кристалізація невеликої кількості твердої речовини. Тверда речовина була промита ацетоном, профільтрована та висушена при 50°C під вакуумом до постійної ваги. Вихід було визначено на рівні 10,2%.

Приклад 11

Лаквінімод натрію, утворений за прикладом 1, було додано до 9,9 об'єму води при 76°C. Показник pH було доведено до 10,5-11 шляхом додавання NaOH, а суміш перемішувалася до повного розчинення. Розчин було концентровано до 1,4 об'єму, використовуючи ротаційний апарат для випарювання.

До розчину було додано 8,0 об'єму ацетону, і відбулася кристалізація. Суміш охолодили до 7°C упродовж ночі. Тверду речовину було профільтровано та висушено при 50°C під вакуумом до постійної ваги. Було визначено, що тверда речовина є лаквінімодом натрію з виходом 90,3%.

Обговорення прикладів 10 та 11

Приклад 10 показує, що додавання навіть великої кількості ацетону (лаквінімод натрію практично не розчиняється в ацетоні при кімнатній температурі) до неконцентрованого водного розчину лаквінімоду натрію забезпечує низькі виходи кристалічного лаквінімоду натрію.

З іншого боку, приклад 11 показує, що, якщо спочатку концентрується водний розчин лаквінімоду натрію, а потім додається антирозчинник, виходи кристалу лаквінімоду натрію високі. У цьому випадку не вимагаються великі кількості антирозчинника для досягнення високих виходів.

Приклад 12

Лаквінімод натрію, утворений за прикладом 1, було додано до 11,1 об'єму води при 78°C. Показ-

ник pH було доведено до 12 шляхом додавання NaOH, а суміш перемішувалася до повного розчинення. Розчин було концентровано до об'єму 1,9 за допомогою роторного випарювача. Розчин було поміщено до розігрітого реактору (температура сорочки 50°C).

До розчину було повільно додано 9,5 об'єму ацетону, і відбулася кристалізація. Суміш було охолоджено до 3°C та перемішано упродовж 1,5 годин у реакторі. Тверду речовину було відфільтровано, промито свіжим ацетоном та висушено при 50°C під вакуумом до постійної ваги, і визначено як лаквінімод натрію з виходом 79,5%.

Приклад 13 (перекристалізація без затравки)

46,7г лаквінімоду натрію, виготовленого за допомогою збільшеного за масштабом способу, що слідує за методикою прикладу 1 (порція A), та 500мл неіонізованої води було поміщено до лабораторного скляного реактора. Суміш було перемішано і підігріто до 50°C, доки не відбулося повне розчинення твердих речовин. Розчин було відфільтровано через фільтрувальний папір, фільтр було промито 10мл води, а промиті речовини були об'єднані з фільтратом.

Отриманий розчин помістили до лабораторного реактору, обладнаного системою вакуумної дистиляції. Розчин було концентровано випарюванням під вакуумом (35-38 мбар) до об'єму 112мл. Після випарювання тиск був доведений до атмосферного тиску, а температура сорочки піднялася до 50°C, і упродовж 2 годин до порції було додано 295г ацетону. Спостерігалася кристалізація твердих речовин під час додавання ацетону. Порція була охолоджена до 2°C та розмішувалася при цій температурі упродовж 12 годин.

Твердий продукт було видалено шляхом фільтрації, двічі промито ацетоном та висушено під вакуумом при 35-40°C до постійної ваги. Було отримано 35,7г сухої твердої речовини з виходом 76,4%.

Було відібрано зразки зі стартового матеріалу, виготовленого за прикладом 1 (порція A), та сухого перекристалізованого продукту та досліджено на гранулометричний склад, щільність порошку та хімічну чистоту. Результати надані у таблиці 1.

Таблиця 1

Властивості та чистота лаквінімоду натрію, приклад 13

Параметри якості		Лаквінімод натрію, виготовлений за прикладом 1 (порція A)	Перекристалізований продукт
Гранулометричний склад за Мальверном, мікрон	d (0,1)	1,5	13,3
	d (0,5)	7,1	51,1
	d (0,9)	23,2	105,1
Щільність порошку, г/мл	BD	0,166	0,498
	TD	0,347	0,758
Важкі метали за класифікацією ICP, ppm	Fe	7	<2
	Ni	0,6	<0,5
	Cr	0,7	0,3
Колір		Сірий	Брудно-білий
Чистота HPLC, % площі	забруднення 1, RT=5,49	0,06	Не визначався

HPLC = високоефективна рідинна хроматографія.
RT = тривалість відстоювання.

Спосіб прикладу 13 супроводжувався високими виходами, що є промислово відтвореними.

Приклад 13 показує, що спосіб перекристалізації підвищив чистоту лаквінімоду натрію, тому що максимум домішок 1 не був більше очевидним після перекристалізації, а колір змінився. Крім того, вміст важких металів Fe, Ni та Cr знизився.

Крім того, щільність порошку лаквінімоду натрію збільшилася, та розмір часток також підвищився.

Приклад 14 (перекристалізація лаквінімоду натрію з довільною кристалізацією - нуклеація у воді)

71,4г лаквінімоду натрію, виготовленого збільшеним за масштабом способом після методики прикладу 1 (порція В), та 750мл неіонізованої води помістили до скляного лабораторного реактору. Суміш було перемішано та підігріто до 60°C, і спостерігалось повне розчинення твердих речовин. Розчин було відфільтровано через фільтрувальний папір, фільтр було промито 36мл води, а промиті речовини було поєднано з фільтратом.

Отриманий розчин помістили до лабораторного реактору, який обладнаний системою вакуумної дистиляції. Порцію було концентровано шляхом випарювання під вакуумом (37-38 мбар) до об'єму 153мл. Після завершення випарювання тиск реактору було приведено у відповідність з атмосферним тиском, а температура в сорочці була приведена до 50°C. Порцію перемішували упродовж 25 хвилин. На цьому етапі спостерігалася довільна кристалізація твердих речовин. Потім до порції упродовж 2 годин було додано 450,5г ацетону. Порцію було охолоджено до 2°C та перемішано при цій температурі упродовж 12 годин, потім твердий продукт був виділений шляхом фільтрації, двічі промитий ацетоном та висушений під вакуумом при 35-40°C до постійної ваги. Було отримано 64,2г сухої твердої речовини, вихід 89,9%.

Було відібрано зразки стартового матеріалу, виготовленого за прикладом 1 (порція В), та сухого перекристалізованого продукту та досліджено за гранулометричним складом, щільністю порошку та хімічною чистотою. Результати надані у таблиці 2.

Таблиця 2

Властивості та чистота лаквінімоду натрію, приклад 14

Параметри якості		Лаквінімод натрію, утворений за прикладом 1 (порція В)	Перекристалізований продукт
Гранулометричний склад за Мальверном, мікрон	d (0,1)	2,1	3,5
	d (0,5)	10,8	15,7
	d (0,9)	35,3	43,2
Щільність порошку, г/мл	BD	0,189	0,224
	TD	0,452	0,429
Важкі метали за класифікацією ICP, ppm	Fe	4	<2
	Ni	<0,5	<0,2
	Cr	1	0,2
Колір		Білий	Білий
Чистота за HPLC, % площі	забруднення 1, RT=5,52	0,03	0,00
	забруднення 2, RT=8,48	0,05	0,01
	забруднення 3, RT=12,19	0,03	0,00

Приклад 15 (спосіб перекристалізації із кристалізацією з затравкою - керована нуклеація у воді)

25,0г лаквінімоду натрію, утвореного за збільшеним за масштабом способом після методики прикладу 1 (порція С), та 260мл неіонізованої води було поміщено до лабораторного скляного реактору. Суміш перемішали та підігріли до 60°C, спостерігалось повне розчинення твердих речовин. Розчин відфільтрували через фільтрувальний папір, фільтр промили 15мл води, а промиті речовини поєднали з фільтратом. Отриманий розчин концентрували шляхом випарювання у ротаційному апараті для випарювання під вакуу-

мом (20-25 мбар) до остаточної ваги 60,0г. Після завершення випарювання залишок помістили до лабораторного скляного реактору, який був попередньо підігрітий до 50°C (температура сорочки). Порція була затравлена 0,2г твердої лаквінімоду натрію та перемішувалася упродовж однієї години, після чого спостерігалася кристалізація твердих речовин. Потім до порції упродовж двох годин додали 157,7г ацетону. Порцію охолодили до 2°C та перемішували упродовж 12 годин. Твердий продукт видалили шляхом фільтрації, двічі промили ацетоном та висушили під вакуумом при 35-40°C до постійної ваги. Було отримано 22,6 г сухої твердої речовини, вихід 90,4%.

Було відібрано зразки стартового матеріалу, виготовленого за прикладом 1 (порція С), та сухого перекристалізованого продукту та дослідже-

но на гранулометричний склад, щільність порошку та хімічну чистоту. Результати надані у таблиці 3.

Таблиця 3

Властивості та чистота лаквінімоду натрію

Параметри якості		Лаквінімод натрію, утворений за прикладом 1 (порція С)	Перекристалізований продукт
Гранулометричний склад за Мальверном, мікрон	d (0,1)	1,3	6,1
	d (0,5)	5,9	21,2
	d (0,9)	19,4	51,8
Щільність порошку, г/мл	BD	0,158	Немає даних
	TD	0,362	Немає даних
Важкі метали за класифікацією ICP, ppm	Fe	25	8
	Ni	2,9	1,1
	Cr	3,5	1,5
Колір		Сірий	Брудно-білий
Чистота за HPLC, % площі	забруднення 1, RT=5,49	0,02	Не визначався
	забруднення 2, RT=8,38	0,03	Не визначався

Обговорення прикладів 14 та 15

Способи прикладів 14 та 15 супроводжувалися високими виходами, що є промислово відтвореними.

Приклади 14 та 15 показують, що спосіб перекристалізації підвищує чистоту лаквінімоду натрію, оскільки максимуми домішок не були більш очевидним після перекристалізації. Крім того, вміст важких металів Fe, Ni та Cr зменшився. Кристали, які було отримано після перекристалізації у прикладах 14 та 15, були більшими, ніж кристали до перекристалізації.

Приклад 16 (кристалізація без затравки - нуклеація у присутності ацетону)

Воду (532мл) та лаквінімод натрію (53,2г) помістили до лабораторного скляного реактору (0,5л). Суспензію підігрівали до 70-73°C, доки не було отримано прозорий розчин. Гарячий розчин охолодили до 50°C, а потім відфільтрували через

фільтр 0,2 мікрон. Фільтр промили 10мл води, а промиті речовини скомбінували з фільтратом. Отриманий розчин концентрували до об'єму 112мл у літровому реакторі шляхом випарювання разом з перемішуванням під вакуумом 30-50 мбар з підтриманням температури в сорочці на рівні 60°C, а температури реактору - близько 35-40°C. Відразу після завершення випарювання та встановлення тиску упродовж 2 годин до залишку після випарювання додали ацетон (417мл) з підтриманням температури у сорочці на рівні 50°C. Кристалізаційну суміш охолодили упродовж 2 годин до температури 2°C та тримали при цій температурі 5-10 годин. Тверду речовину, що утворилася, зібрали шляхом фільтрації та двічі промили 50мл ацетону. Вологий матеріал висушили у апараті для висушування при 35-40°C під вакуумом для отримання 47,6г сухого матеріалу (вихід 90,6%). Результати надані у таблиці 4.

Таблиця 4

Властивості лаквінімоду натрію, приклад 16

Параметри якості		Лаквінімод натрію за прикладом 1 (порція В)	Перекристалізований продукт
Гранулометричний склад за Мальверном, мікрон	d (0,1)	2,1	15,7
	d (0,5)	10,8	65,5
	d (0,9)	35,3	156,4
Колір		Білий	Білий

Кристали, отримані шляхом способу перекристалізації, були більшими за кристали стартового матеріалу.

Приклад 17 (перекристалізація неочищеного лаквінімоду натрію з нерозчинними домішками)

55г зразок лаквінімоду натрію, утвореного за збільшеним за масштабом способом після методики прикладу 1 (порція D), змішали з 0,5л неіонізованої води при температурі навколишнього

середовища. Зразок розчинився у воді не повністю.

Очищення шляхом перекристалізації зразку з порції виконувалась наступним чином.

Воду (391мл) та лаквінімод натрію з прикладу 1 (порція D) (39,1г) помістили до лабораторного скляного реактору (0,5л). Суспензію розігріли шляхом підняття температури в сорочці до 73°C. Після 20 хвилин розчин не був прозорим. Суспензію розігріли ще більше, піднявши темпера-

туру в сорочці до 75°C, але прозорий розчин не отримали. Гарячий розчин охолодили до 50°C та відфільтрували через лабораторний фільтрувальний папір, використовуючи фільтрувальну лійку Бюхнера. На фільтруючому папері залишилося 0,3г твердого залишку. Зразок твердого залишку проаналізували на вміст домішок. Фільтрувальні папери промили 47мл води і промиті речовини поєднали з фільтратом. Отриманий розчин охолодили шляхом зниження температури в сорочці до 25°C і потім розчин концентрували під вакуумом ($P < 45 \text{ mmHg}$), одночасно підігрівали його упродовж 30 хвилин, підвищивши температуру в сорочці до 65°C. Після завершення випарювання залишок (82,1мл, 93,2г, $d = 1,135 \text{ г/мл}$) охолодили, зменшивши температуру в сорочці до 50°C, та перемішували упродовж 10 хвилин. Потім порцію

затравили твердим лаквінімодом натрію та перемішували, водночас підтримуючи температуру у сорочці на рівні 50°C упродовж 1 години. Потім до суміші, що кристалізувалася, упродовж 2 годин додавали ацетон (316,7мл, 250,2г) при температурі 50°C. Отриману суспензію охолодили до 2°C упродовж 4 годин та тримали за цієї температури ще 11 годин. Утворену тверду речовину зібрали шляхом фільтрації та двічі промили 31,3г ацетону. Вологий матеріал висушили у апараті для сушіння при 30-40°C під вакуумом для отримання 31,7г (81,1%) висушеного кристалічного лаквінімоду натрію. Вміст домішок у сирому лаквінімоді натрію проаналізували на ICP (спектрометр індуктивно зв'язаної плазми) до і після перекристалізації.

Таблиця 5

Вміст домішок у ppm лаквінімоду натрію

Домішки	Лаквінімод натрію, утворений за прикладом 1 (порція D)	Перекристалізований продукт	Твердий залишок
Al	14,0	5,6	411
Ca	165	65	860
Cr	2,6	<0,5	99
Cu	2,8	1,3	64
Fe	31,5	5,8	1544
Ni	5,5	<0,5	69
S	466	<1	193
Zn	20,5	7,5	352

Обговорення прикладу 17

Навіть, хоча сирий лаквінімод натрію і мав високі рівні нерозчинених домішок перед перекристалізацією, спосіб перекристалізації зменшив рівні домішок.

Високий вміст домішок у твердому залишку показує важливість фільтрування водного розчи-

ну лаквінімоду з ціллю зниження рівнів домішок. Таким чином, бажано зменшити кількість нерозчинного матеріалу нижче за кількість, що була попередньо визначена, як така, що викликає шкідливі ефекти, наприклад, стабільність формуляції лаквінімоду.



Fig.1

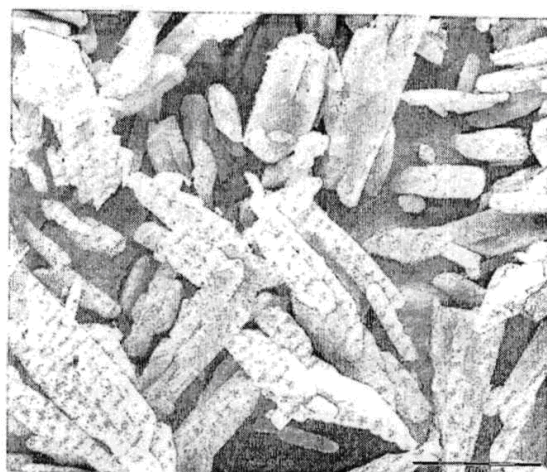


Fig.2

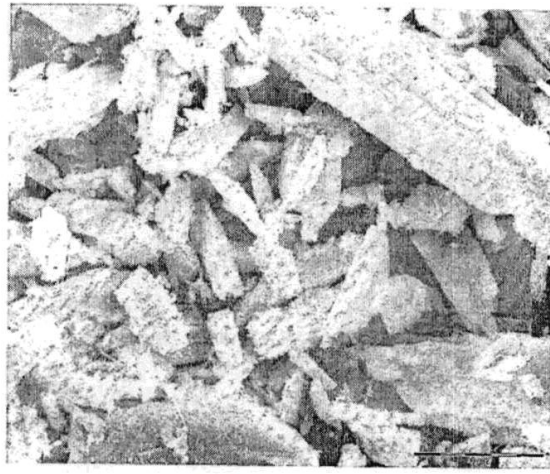


Fig.3