



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 97502

(13) C2

(51) МПК

A01N 33/02 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КРИСТАЛІЧНА ТВЕРДА ОСНОВА РАЗАГІЛІНУ

1

(21) а200906360  
(22) 13.12.2007  
(24) 27.02.2012  
(86) PCT/US2007/025583, 13.12.2007  
(31) 60/875,011  
(32) 14.12.2006  
(33) US  
(46) 27.02.2012, Бюл.№ 4, 2012 р.  
(72) ФРЕНКЕЛЬ АНТОН, ІЛ, КОЛТАІ ТАМАЗ, ІЛ  
(73) ТЕВА ФАРМАСЬЮТІКЛ ІНДАСТРІЗ, ЛТД., ІЛ  
(56) US20060094783 А1 04.05.2006  
US20060142374 А1 29.06.2006  
US4529811 А 16.07.1985  
WO02068376 А1 06.09.2002  
WO2006091657 А1 31.08.2006  
(57) 1. Кристалічний R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндан.  
2. Кристалічний R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндан за п. 1, який **відрізняється** порошковою дифракційною рентгенограмою, що має піки при 8,5, 12,6, 16,1 і 16,9 куті два тета  $\pm 0,2$ .  
3. Кристалічна основа разагіліну за п. 2, що **відрізняється** порошковою дифракційною рентгенограмою, що має піки при 20,3, 20,9, 25,4, 26,4 і 28,3 куті два тета  $\pm 0,2$ .  
4. Кристалічна основа разагіліну за будь-яким з пп. 1-3, що **відрізняється** точкою плавлення 38-39 °С, коли визначається у відкритому капілярі, або 41 °С, коли визначається диференційною скануючою калориметрією.  
5. Фармацевтична композиція, що містить кристалічний R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндан за будь-яким з пп. 1-4 і фармацевтично прийнятний носій.  
6. Фармацевтична композиція за п. 5, що сформульована для трансдермального застосування.  
7. Фармацевтична композиція за п. 6 у формі трансдермального пластиру.  
8. Спосіб виготовлення кристалічного R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану, що включає етапи, на яких:  
а) розчиняють сіль R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану у воді для формування розчину;  
б) охолоджують зазначений розчин до температури приблизно 0-15 °С;  
в) підвищують основність зазначеного розчину рН до приблизно 11 для формування суспензії та  
д) отримують зазначений кристалічний разагілін

2

R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндан з суспензії.  
9. Спосіб за п. 8, де кристалічний R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндан має збільшену оптичну чистоту відносно R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану до кристалізації.  
10. Спосіб виготовлення кристалічного R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану, що включає етапи, на яких:  
а) отримують перший органічний розчин рідкого R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану;  
б) повністю випарюють розчинник з першого органічного розчину під вакуумом для формування залишку;  
в) розчиняють залишок у другому органічному розчиннику для формування другого органічного розчину;  
г) повністю випарюють другий органічний розчинник з другого органічного розчину під вакуумом для формування другого залишку та  
е) витримують другий залишок при температурі 0-25 °С для формування кристалічного R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану.  
11. Спосіб за п. 10, де перший органічний розчинник і другий органічний розчинник є однаковими.  
12. Спосіб за п. 11, де перший органічний розчинник і другий органічний розчинник є спиртами.  
13. Спосіб за п. 11, де перший органічний розчинник і другий органічний розчинник є ізопропанолом.  
14. Спосіб за будь-яким одним з пп. 10-13, де кристалічний R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндан має збільшену оптичну чистоту відносно R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану до кристалізації.  
15. Спосіб виготовлення кристалічного R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану, що включає етапи, на яких:  
а) отримують розчин R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану у водорозчинному органічному розчиннику;  
б) комбінують розчин з водою;  
в) охолоджують зазначений розчин до 0-20 °С для формування кристалічного R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану та  
г) виділяють кристалічний R(+)-пропаргіл-1-аміноіндан.  
16. Спосіб за п. 15, де водорозчинним органічним розчинником є спирт.

(13) C2

(11) 97502

(19) UA

17. Спосіб за п. 16, де зазначений спирт є або етанолом, або ізопропанолом, або сумішшю етанолу і ізопропанолу.

18. Спосіб за будь-яким одним з пп. 15-17, де кри-

сталічний R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндан має збільшену оптичну чистоту відносно R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану до кристалізації.

По всій даній заявці приводять посилання на різні публікації, опубліковані заявки на патент і опубліковані патенти. Розкриття даних публікацій у всій їх повноті включене посиланням у дану заявку для більш повного опису стану рівня техніки, до якого належить даний винахід.

В патентах США №№ 5532415, 5387612, 5453446, 5457133, 5599991, 5744500, 5891923, 5668181, 5576353, 5519061, 5786390, 6316504, 6630514 розкривають R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндан ("R-PAI"), також відомий як разагілін. Повідомили, що разагілін є селективним інгібітором В-форми ферменту моноаміноксидази ("MAO-B") і застосовується при лікуванні хвороби Паркінсона і різних інших станів завдяки інгібуванню MAO-B у мозку. В патенті США № 6126968 і РСТ публікації WO 95/11016 розкривають фармацевтичні композиції, що включають солі разагіліну.

Разагіліну мезилат схвалили для лікування хвороби Паркінсона або як монотерапію, або як допоміжну речовину з іншими лікуваннями. Див., наприклад, AGILECT®, Physician's Desk Reference (2006), 60-те видання, Thomson Healthcare.

Синтез разагіліну розкрили у патенті США № 5532415, у якому приклад 3 описує відновлення основи разагіліну у вигляді масла після хроматографічного розділення. Інші приклади синтезу у патенті США № 5532415 показали отримання солі разагіліну з її неочищеної форми або її рацемічної форми, яка додатково реагує з відповідними кислотами для формування фармацевтично прийнятних солей.

Однак, існування або отримання кристалічної форми вільної основи разагіліну не розкривають у даній галузі.

Об'єктом даного винаходу є кристалічний R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндан.

Об'єктом даного винаходу також є спосіб виготовлення кристалічного R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану, що включає етапи, на яких: а) розчиняють сіль R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану у воді для формування розчину; б) охолоджують зазначений розчин до температури приблизно 0-15°C; в) підвищують основність зазначеного розчину до рН приблизно 11 для формування суспензії та д) отримують зазначений кристалічний разагілін R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндан з суспензії.

Об'єктом даного винаходу також є спосіб виготовлення кристалічного R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану, що включає етапи, на яких: а) отримують перший органічний розчин рідкого R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану; б) повністю випарюють розчинник з першого органічного розчину під вакуумом для формування залишку; в) розчиняють залишок у другому органічному розчиннику для формування другого органічного розчину; д) повністю випарюють другий органічний розчинник з дру-

гого органічного розчину під вакуумом для формування залишку; і е) підтримують другий залишок при температурі 0-25°C для формування кристалічного R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану.

Об'єктом даного винаходу також є спосіб виготовлення кристалічного R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану, що включає етапи, на яких: а) отримують розчин кристалічного R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану у водорозчинному розчиннику; б) комбінують розчин з водою; в) охолоджують зазначений розчин до 0-20°C для формування кристалічного R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану та д) виділяють кристалічний R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндан.

Короткий опис графічних матеріалів

Фігура 1: Дифрактограма рентгенівського аналізу основи разагіліну, отриманої за прикладом 4.

Фігура 2: Мікроснімок основи разагіліну, отриманої за прикладом 4.

Фігура 3: Мікроснімок основи разагіліну, отриманої за прикладом 5.

Фігура 4: Мікроснімок основи разагіліну, отриманої за прикладом 6.

Фігура 5: Мікроснімок основи разагіліну, отриманої за прикладом 7.

Фігура 6: Мікроснімок основи разагіліну, отриманої за прикладом 8а.

Фігури 7-10: Спектр FTIR (інфрачервона спектроскопія з Фур'є-перетворенням) основи разагіліну, отриманої за прикладом 5.

Фігура 11: Мікроснімок основи разагіліну, отриманої за прикладом 9.

Фігура 12: Мікроснімок основи разагіліну, отриманої за прикладом 10.

Об'єктом даного винаходу є кристалічний R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндан.

Об'єктом даного винаходу також є R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндан, що відрізняється порошковою дифракційною рентгенограмою, що має піки при 8,5, 12,6, 16,1 і 16,9 кути два тета  $\pm 0,2$ . Він може додатково відрізнитись порошковою рентгенограмою, що має піки при 20,3, 20,9, 25,4, 26,4 і 28,3 кути два тета  $\pm 0,2$ ; або точкою плавлення 38-41°C.

Об'єктом даного винаходу також є фармацевтична композиція, що включає кристалічний R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндан і фармацевтично прийнятний носій.

Фармацевтична композиція може бути сформульована для трансдермального застосування. Фармацевтична композиція може бути в формі трансдермального пластиру.

Об'єктом даного винаходу також є спосіб виготовлення кристалічного R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану, що включає етапи, на яких: а) розчиняють сіль R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану у воді для формування розчину; б) охолоджують зазна-

чений розчин до температури приблизно 0-15°C; с) підвищують основність зазначеного розчину до pH приблизно 11 для формування суспензії та d) отримують зазначений кристалічний азагілін R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндан з суспензії.

У варіанті здійснення способу кристалічний R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндан має збільшену оптичну чистоту відносно R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану до кристалізації.

Об'єктом даного винаходу також є спосіб виготовлення кристалічного R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану, що включає етапи, на яких: а) отримують перший органічний розчин рідкого R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану; б) повністю випарюють розчинник з першого органічного розчину під вакуумом для формування залишку; с) розчиняють залишок у другому органічному розчиннику для формування другого органічного розчину; d) повністю випарюють другий органічний розчинник з другого органічного розчину під вакуумом для формування залишку та е) підтримують другий залишок при температурі 0-25°C для формування кристалічного R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану.

У варіанті здійснення способу органічний розчинник і другий органічний розчинник однакові.

У іншому варіанті здійснення органічний розчинник і другий органічний розчинник є спиртами.

В наступному варіанті здійснення органічний розчинник і другий органічний розчинник є ізопропанолом.

В іншому варіанті здійснення способу кристалічний R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндан має збільшену оптичну чистоту відносно R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану до кристалізації.

Об'єктом даного винаходу також є спосіб виготовлення кристалічного R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану, що включає етапи, на яких: а) отримують розчин R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану у водорозчинному органічному розчиннику; б) комбінують розчин з водою; с) охолоджують зазначений розчин до 0-20°C для формування кристалічного R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану та d) виділяють кристалічний R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндан.

У варіанті здійснення способу водорозчинним органічним розчинником є спирт.

В іншому варіанті здійснення спиртом є або етанол, або ізопропанол, або суміш етанолу та ізопропанолу.

В іншому варіанті здійснення способу кристалічний R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндан має збільшену оптичну чистоту відносно R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану до кристалізації.

При розробці фармацевтичних композицій кристалічність є бажаною властивістю активного фармацевтичного інгредієнта. Кристалічні речовини дозволяють легку обробку та формулювання у більшості типів фармацевтичних дозованих форм.

Раніше основу азагіліну виділяли як масло, а не як кристалічну тверду речовину. Не пов'язуючись з теорією, можливо, що азагілін раніше виділяли як масло через присутність залишкових розчинників, таких як толуол або ізопропанол. У даному винаході з'ясовано, що основу азагіліну можна виділяти у негіроскопічній формі, яка залишається кристалічною при кімнатній температу-

рі.

Кристалічна основа азагіліну має меншу розчинність у воді, ніж більшість солей азагіліну, особливо сіль мезилату, яка є розчинною у воді. Розчинність азагіліну мезилату у воді складає 92 мг/мл при pH 6,7 та 570 мг/мл при pH 3,3, обидві вимірювали при 25°C. При тій самій температурі розчинність основи азагіліну у воді складає 5,5 мг/мл при pH 11.

Кристалічна основа азагіліну може застосовуватись як синтетична проміжна сполука, яку застосовують для отримання солі азагіліну, такої як азагілін мезилат або азагілін тартрат. Кристалічна основа азагіліну може розчинятись у розчиннику і реагувати з кислотою для отримання фармацевтично-прийнятної кислотно-адитивної солі. Кристалізація основи азагіліну може забезпечити додаткову очистку кислотно-адитивної солі.

Розчинність у воді часто є важливою характеристикою активного фармацевтичного інгредієнта, особливо при утворенні композицій для орального прийому. Іноді, ліпофільність активного фармацевтичного інгредієнту є бажаною при формулюванні інших фармацевтичних композицій. Основу кристалічного азагіліна можна застосовувати для формулювання фармацевтичних композицій, де бажаною є низька розчинність у воді. Наприклад, композиції для трансдермальних застосувань можна формулювати з ліпофільних сполук. Приклади таких трансдермальних композицій включають мазі, креми і пластирі.

Трансдермальні склади і трансдермальні пластирі

Трансдермальні пластирі є медикаментозними адгезивними пластирами, розміщеними на шкірі для доставки дози уповільненого вивільнення ліків через шкіру і у кровоток. Велика кількість фармацевтичних препаратів може доставлятися через трансдермальні пластирі, такі як нікотин для припинення куріння, скополамін від захитування, естроген для періоду менопаузи і попередження остеопорозу, нітрогліцерин від стенокардії, лідокаїн для полегшення болю від оперізувального лишая. Деякі фармацевтичні препарати потрібно комбінувати з іншими речовинами, такими як спирт, для збільшення їх здатності до проникнення в шкіру. Молекули інсуліну і багато інших фармацевтичних препаратів, однак, є занадто великими для проходження через шкіру. Трансдермальні пластирі мають декілька важливих компонентів, включаючи роздільник для захисту пластиру протягом зберігання, лікарський засіб, адгезив, мембрану (для регулювання вивільнення лікарського засобу з ємності), і підкладку для захисту пластиру від зовнішнього навколишнього середовища. Двома найбільш загальними типами трансдермальних пластирів є матричний і резервуарний типи ("Transdermal Patches", Wikipedia, November 15, 2007, Wikipedia Foundation, Inc., December 13, 2007 <[http://en.wikipedia.org/wiki/Transdermal\\_patch](http://en.wikipedia.org/wiki/Transdermal_patch)>; i Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000).

У пластирах резервуарного типу лікарський засіб комбінується з нелеткою, інертною рідиною, такою як мінеральне масло, тоді як лікарський за-

сіб у пластирах матричного типу диспергується у ліпофільній або гідрофільній матриці полімерів, таких як акрилові або вінілові полімери. Адгезивні полімери, такі як поліізобутилен, застосовують для утримання пластиру на ділянці шкіри (Stanley Scheindlin, (2004) "Transdermal Drug Delivery: PAST, PRESENT, FUTURE" Molecular Interventions, 4:308-312).

Головним обмеженням трансдермальної доставки лікарських засобів є властивий бар'єр шкіри. Речовини, що сприяють проникненню, часто додають до трансдермальних складів лікарських засобів для порушення поверхні шкіри і здійснення більш швидкої доставки лікарських засобів. Типові речовини, що сприяють проникненню, включають висококиплячі спирти, діюли, складні ефіри жирних кислот, олеїнову кислоту і розчинники на основі гліцериду, і звичайно додаються при концентрації від одного до 20 відсотків (v/v) (Melinda Hopp, "Developing Custom Adhesive Systems for Transdermal Drug Delivery Products," Drug Delivery).

Разагілін також можна застосовувати у комбінації з іншими лікарськими засобами у трансдермальному пластирі, такими як леводопа, L-карбідopa, бензеразид, ладостигіл, п'ятиатомний спирт, шестиатомний спирт або рилузол.

#### Деталі експерименту

Приклад 1 - Виділення основи разагіліну розділенням і екстракцією

Разагілін мезилат отримали, головним чином, як описано у патенті США № 5532415, приклад 6В, за виключенням того, що соль винної кислоти розділили додаванням NaOH, і вільну основу разагіліну виділили як масло. Сіль мезилату потім сформували додаванням метансульфонові кислоти.

120 г разагіліну мезилату розчинили у 700 мл деіонізованої води. Додали 400 мл толуолу і суміш перетворили в основу за допомогою 25% розчину NaOH до pH приблизно 14. Після перемішування розділили дві фази. Нижню водну фазу екстрагували з 200 мл толуолу. Фазам дозволили відокремитись і водну фазу злили.

Дві толуолові екстракції комбінували і розчинник дистилювали під вакуумом. Вихід основи разагіліну складав 88,5 г жовтуватого масла з точкою плавлення нижче 20°C.

Відібрали 25,1 г рідкої основи разагіліну. Зразок змішали з етанолом, а розчинник дистилювали під вакуумом. 22,6 г залишку основи разагіліну у формі жовтуватого масла, що залишилось після випарювання етанолу. Основа разагіліну у масляній формі залишалась у масляній формі протягом декількох тижнів, і не кристалізувалась самовільно.

Приклад 2 - Виділення основи разагіліну розділенням і екстракцією.

155 г тартрату разагіліну, головним чином, отриманого як описано у патенті США № 5532415, приклад 6В, і 20 г разагіліну мезилату, отриманого як описано у прикладі 1, розчинили у 800 мл води. До розчину додали 400 мл толуолу, суміш перетворили на основу за допомогою 25% розчину NaOH до pH приблизно 14 і нагріли до 45±5°C.

Після перемішування розділили дві фази. Нижчу водну фазу екстрагували двічі з 300 мл толуолу

при 45±5°C. Органічні фази комбінували, а водну фазу злили.

Комбіновану органічну фазу промили 200 мл іонізованої води. Потім розчинник дистилювали під вакуумом і до отриманого в результаті залишку додали 50 мл ізопропанолу. Розчинник видалили під вакуумом, додали додатково 50 мл ізопропанолу, а потім видалили під вакуумом. Сформувалося 100 г сиропоподібної рідкої основи разагіліну.

Приклад 3 - Розділення і самовільна кристалізація з води.

15 г разагіліну мезилату розчинили у 150 мл води при перемішуванні. Розчин охолодили до 5°C і повільно додавали 25% розчин NaOH. Протягом додавання підтримували температуру партії 3-5°C. Після досягнення pH 7,5 спостерігали утворення твердого осаду. Після досягнення pH 11 додавання NaOH припинили, партію перемішували при охолодженні протягом однієї години і відфільтрували. Фільтрацію виконали швидко. Твердий продукт промили водою на фільтрі і висушили під вакуумом.

Отримали 8,8 г твердої сухої основи разагіліну. Вихід складав 91,6%. Точка плавлення досліджуваної твердої речовини дорівнювала 38,2-38,4°C.

#### Приклад 4 - Кристалізація з розплаву

6 г рідкої основи разагіліну у сиропоподібній формі з прикладу 1 після випарювання толуолу розчинили у 20 мл ізопропанолу. Розчин випарили у бані з теплою водою, застосовуючи випарник, що обертається, при 12 мбар під вакуумом до повного видалення розчинника. Потім залишок розчинили у додаткових 20 мл ізопропанолу і повторили випарювання. Отриманий залишок самовільно кристалізувався при кімнатній температурі через декілька годин.

Твердий кристалічний осад визначили як основу разагіліну. Отримали 5,2 г твердої кристалічної основи. Вихід визначили кількісно.

Приклад 5 - Додавання етилового розчину разагіліну до води

2,4 г основи разагіліну з прикладу 1 розчинили у 2,4 г етанолу. Розчин додавали по краплях до 5 мл холодної (0-5°C) води при перемішуванні, і протягом додавання сформувалась білий осад. Отриману суміш перемішували до охолодження протягом приблизно 30 хвилин і відфільтрували. Фільтрацію виконали швидко, і твердий продукт висушили до постійної маси під вакуумом.

Отримали 2,15 т твердого кристалічного разагіліну з виходом 89,6%.

Аналіз: хроматографічна частота за ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія) ~100%; дослідження за ВЕРХ - 99,0%.

Приклад 6 - Додавання води до етилового розчину разагіліну

3 г основи разагіліну з прикладу 1 розчинили у 5 мл етанолу. Розчин перемішували при кімнатній температурі і додали 4,5 мл води. Осадження не спостерігалось. Отриманий розчин охолодили, і при 12°C спостерігали осадження білого матеріалу. Суміш охолодили до ~0°C, перемішували при даній температурі протягом 30 хвилин, і відфільтрували. Фільтрацію виконали швидко. Твердий

продукт промили водою на фільтрі і висушили під вакуумом.

Отримали 2,72 г твердого кристалічного разагіліну з виходом 90,0%.

Аналіз: хроматографічна частота за ВЕРХ ~100%; дослідження за ВЕРХ - 100,0%.

Приклад 7 - Додавання ізопропанолового розчину разагіліну до води

8,2 г основи разагіліну з прикладу 1 розчинили у 10 мл ізопропанолу і розчин перемішували при кімнатній температурі. Додали 14 мл води. Осадження не спостерігалось. Отриманий розчин охолодили, і при 17°C спостерігали осадження білого матеріалу. 20 мл деіонізованої води додали до суміші і суміш далі охолодили до ~0°C, перемішували при даній температурі протягом 30 хвилин і відфільтрували.

Фільтрацію виконали швидко. Твердий продукт промили водою на фільтрі і висушили під вакуумом. Отримали 5,96 г твердого кристалічного разагіліну з виходом 72,7%.

Аналіз: хроматографічна частота за ВЕРХ ~100%; дослідження за ВЕРХ - 99,7%.

Приклад 8 - Додавання води до ізопропанолового розчину разагіліну

Порція А

148 г основи разагіліну (48,0 г з прикладу 1 і 100,0 г з прикладу 2) розчинили у 180 мл ізопропанолу. Розчин охолодили до 17°C і при даній температурі додали 252 мл деіонізованої води. Розчин охолодили до 10°C і затравили твердою основою разагіліну. Спостерігали негайну кристалізацію. Потім додали 100 мл води до суміші. Суміш охолодили до 1°C, перемішували при даній температурі протягом 30 хвилин і відфільтрували. Тверду речовину промили на фільтрі 200 мл води і висушили під вакуумом.

Отримали 138,9 г твердого кристалічного разагіліну з виходом 93,8%. Визначили, що точка плавлення у відкритому капілярі дорівнює 39,0-39,2°C.

Аналіз: хроматографічна частота за ВЕРХ ~100%; дослідження за ВЕРХ - 98,5%.

Порція В

Маточний розчин і промивний розчин з порції А скомбінували, і твердий продукт осадили з суміші. Жовтуватий матеріал відділили фільтрацією і висушили під вакуумом.

Отримали 1,5 г твердої кристалічної основи разагіліну з виходом 1,0%.

Обговорення

З'ясували, що тверда кристалічна основа разагіліну, яку синтезували у прикладах 3-8, мала високу чистоту.

Однакове значення точки плавлення (41°C за диференційною скануючою калориметрією (DSC) або 38-39°C за відкритим капіляром) виміряли для всіх партій основи кристалічного разагіліну. Низькі рівні летких компонентів (вода і залишкові розчинники) були виявлені за методом Карла-Фішера (KF) і методом термогравіметричного аналізу (TGA). Це вказує на те, що кристалічна основа разагіліну не є гігроскопічною.

Виявили, що кристалічна основа разагіліну легко розчинна у полярних і неполярних органічних

розчинниках - спиртах, ацетоні, етилацетаті, толуолі, діетиловому ефірі, діоксані, гексані і n-гептані.

Те, що всі партії твердої основи разагіліну є висококристалічними виявили порошковою рентгенівською дифракцією (XRD) та методом DSC (диференційна скануюча калориметрія). Характерна XRD і зразки інфрачервоної спектроскопії з Фур'є-перетворенням (FTIR) і відтворений тісний інтервал плавлення і ентальпія показали однакову поліморфну композицію всіх експериментальних партій з прикладів 3-8. Кристалічну форму називали Формою I.

Обладнанням рентгенівської дифракції, що застосовували, був Scintag порошковий рентгенівський дифрактометр моделі X'TRA, трубка з Cu, твердотільний детектор.

Тримач зразка: стандартний круглий тримач зразка з круглою кварцевою пластиною з нульовим фоном з ємністю 25 (діаметр) \* 0,5 (dept.) мм.

Параметри сканування: діапазон: 2-40 градусів два тета. Режим сканування: безперервне сканування. Розмір кроку: 0,05 градусів. Швидкість: 5 градусів/хвилина.

Піки зразка, отриманого за прикладом 4, представлені нижче. Найбільш характерні піки представлені жирним шрифтом.

Форма I
8,5
12,6
16,1
16,9
20,3
20,9
25,4
26,4
28,3

Аналіз FTIR зразків виконали наступним чином.

Обладнання: інфрачервоний Фур'є-спектрометр Spectrum One виробництва Perkin Elmer, зав. №58001.

Параметри: зразки вивчали динамічним способом миттєвого прогнозування надійності (DRIFT mode). Всі спектри вимірювали за 16 сканувань. Розділення: 4,0 см<sup>-1</sup>.

Всі зразки твердої основи разагіліну, отримані в даному дослідженні, виглядають як білий кристалічний порошок (за виключенням порції В з прикладу, яку виділили у вигляді жовтуватого порошку). Мікроскопічне спостереження показало, що умови кристалізації сильно впливають на розмір частинок і морфологію. Затравлена кристалізація забезпечує великі правильні не згруповані кристали, тоді як спонтанне осадження призводить до формування невеликих згрупованих частинок. Відмінність у морфології частинок не пов'язана з поліморфізмом.

Морфологія і розмір частинок кристалічної основи разагіліну з прикладів вище показана у таблиці нижче. Морфологію і розмір частинок визначали мікроскопічним спостереженням.

Приклад	Морфологія	Діапазон розміру частинок (мкм)
4	неоднорідні частинки	250-1000
5	невеликі палички	5-50
6	палички	30-150
7	невеликі згруповані палички	5-50
8	палички	250-2000

Вихідні матеріали для прикладів 9, 10 і 11

(1) Вологий гемі-тарtrat разагіліну, що містить ~10 - 15% залишкового розчинника і 0,7% S-ізомеру.

(2) Рацемічна основа PAI, масло, вміст PAI - 94% за ВЕРХ.

Приклад 9 - Розділення і осадження з ізопропанолу-води, затравлена кристалізація емульсії

70,0 г тарtratної солі разагіліну (1) суспендували у 320 мл деіонізованої води при перемішуванні. Суспензію нагрівали до 45°C і додали 31 мл 25% розчину NaOH з 160 мл толуолу. Суміш перемішували, і отриману емульсію осадили. Дві фази розділили. Нижчу водну фазу (pH=13-14) злили. Верхню толуолову фазу промили 100 мл деіонізованої води при 45°C і осадили. Нижчу водну фазу (pH=9-10) злили.

Толуоловий розчин випарили під вакуумом у випарнику, після повного випарювання розчинника додали 50 мл ізопропанолу до залишку і продовжували випарювання.

Після завершення випарювання додали 25 мл ізопропанолу і відігнали при тих самих умовах.

Залишок, масло основи R-PAI (33,9 г), розчинили у 41 мл ізопропанолу.

Розчин охолодили до 15°C і 2 години додавали 58 мл деіонізованої води частинами при охолодженні і перемішуванні. Протягом додавання води утворився масляний осад. Отриману емульсію масла у воді перемішували при 1-3°C протягом однієї години, кристалізація не спостерігалась.

Партію затравили з кристалічною основою разагіліну при 1-3°C, відбувалася безпосередня екзотермічна кристалізація. 50 мл води додали до отриманої зависі для покращення здатності перемішуватися і плинності. Партію перемішували додатково 30 хвилин і відфільтрували. Тверду речовину промили водою і висушили при кімнатній температурі під вакуумом.

Отримали 31,5 г твердої сухої основи R-PAI з виходом 92% масляної основи. Фігура 11 є мікронімом даної основи разагіліну.

Аналіз: точка плавлення (за DSC) - 40,8°C, S-ізомер за ВЕРХ 0,02%, чистота за ВЕРХ - 100%, дослідження за ВЕРХ - 98%.

Приклад 10 - Розділення і осадження з ізопропанолу-води, затравлена кристалізація з розчину ізопропанол-вода

100,0 г тарtrat разагіліну (1) суспендували у 458 мл деіонізованої води, додали 229 мл толуолу та ввели 46 мл 25% розчину NaOH при перемішуванні. Суміш нагрівали до 45°C, перемішували при 45°C протягом 15 хвилин і осадили при даній температурі.

Дві фази розділили. Нижчу водну фазу (pH=13-14) злили, верхню фазу з толуолом про-

мили 140 мл деіонізованої води. Отриману емульсію осадили, і дві фази розділили. Нижчу водну фазу (pH=9-10) злили, толуоловий розчин випарили під вакуумом у випарнику.

Після завершення випарювання до залишку додали 60 мл ізопропанолу і продовжували випарювання.

Після завершення випарювання додали 50 мл ізопропанолу і відігнали при тих самих умовах.

Залишок, масло основи R-PAI (46,4 г) розчинили у 56 мл ізопропанолу.

Розчин охолодили до 16°C і 3 години додавали 147,5 мл деіонізованої води частинами при охолодженні і перемішуванні. Протягом додавання води спостерігали збільшення осаду і партію відразу затравили кристалічною основою R-PAI.

Отриману суспензію охолодили до 2°C, перемішували при даній температурі протягом ночі і відфільтрували. Тверду речовину промили водою і висушили при кімнатній температурі під вакуумом.

Отримали 48,1 г твердої сухої основи R-PAI з виходом 96% масляної основи. Фігура 12 є мікронімом даної основи разагіліну.

Аналіз: точка плавлення (за DSC) - 41,3°C, S-ізомер за ВЕРХ - 0,01%, чистота за ВЕРХ - 100%, дослідження за ВЕРХ - 96%.

Приклад 11 - Кристалізація рацемічної основи PAI (AF-8026), осадження з ізопропанолу-води

51,0 г масляної рацемічної основи PAI (2) розчинили у 50 мл ізопропанолу. Розчинник відігнали з розчину під вакуумом у випарнику.

Залишок (49,4 г) розчинили у 60 мл ізопропанолу, перемішали і охолодили. 3 години додавали 156 мл деіонізованої води частинами при охолодженні і перемішуванні. Протягом додавання води сформувався масляний осад. Партію затравили кристалічною основою разагіліну, кристалізація не спостерігалась.

Отриману емульсію масла у воді перемішували при 3°C протягом 1 години, кристалізація не спостерігалась.

Партія кристалізувалась спонтанно при перемішуванні протягом ночі при 1°C. Тверду речовину відфільтрували, але протягом фільтрації вона почала плавитись. При кімнатній температурі твердий продукт повністю зріджується на фільтрі за 1-2 хвилини.

Матеріал відібрали перед закінченням плавлення.

Аналіз: S-ізомер за ВЕРХ - 49,4%, дослідження за ВЕРХ - 87%.

Обговорення

Приклади 9, 10 і 11, що представлені вище, показують, що здатність кристалізуватись при кімнатній температурі є внутрішньою властивістю чистої основи разагіліну (R-ізомер). Рацемічна

основа PAI при кімнатній температурі існує тільки в рідкій формі, її точка плавлення 1-18°C (Приклад 11).

Приклади також показують, що кристалізація основи разагіліну, що забруднена S-ізомером, забезпечує суттєву очистку кристалізованого продукту. Вихідний матеріал, що містить 0,7% S-ізомеру, переробили у тверду кристалічну основу разагіліну

тільки з 0,01-0,02% S-ізомеру.

Приклади 9, 10 і 11 також показують той самий напрямок кристалізованого продукту, як описано у попередніх прикладах. Повільно затравлена кристалізація при 10-16°C (Приклад 9) забезпечує більший розмір частинок основи разагіліну, ніж кристалізація емульсії при 1-3°C (Приклад 10).

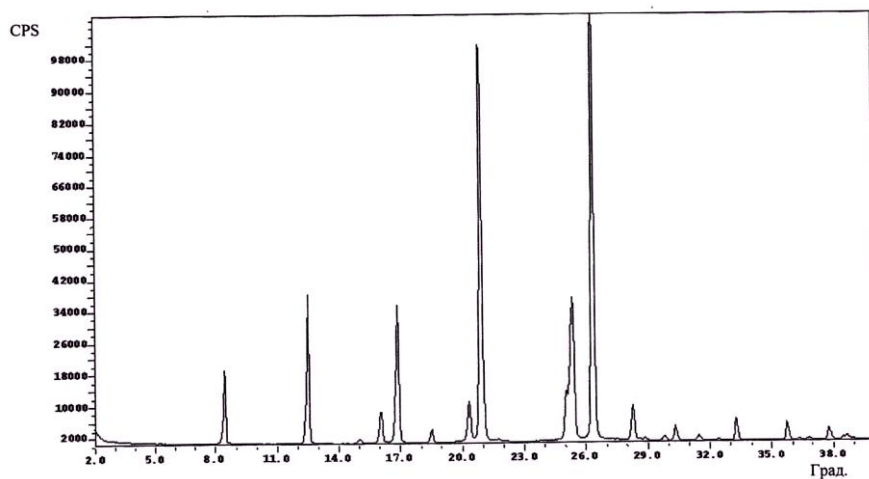


Fig.1

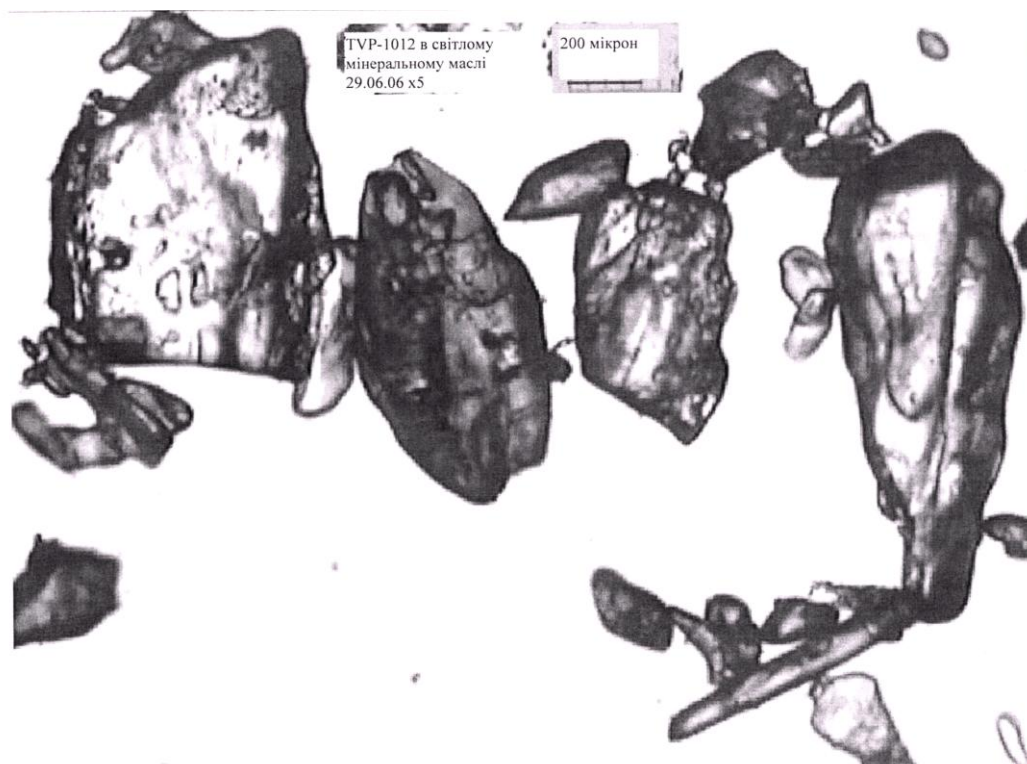
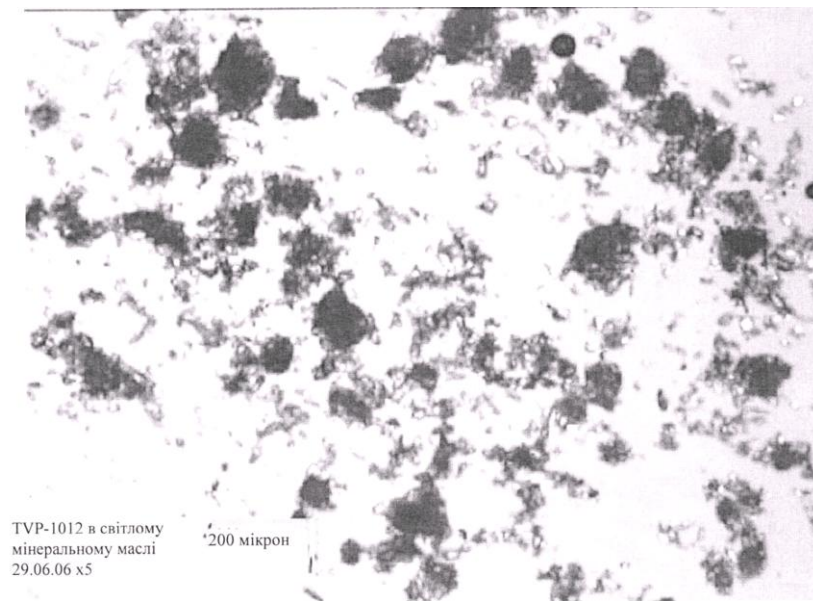


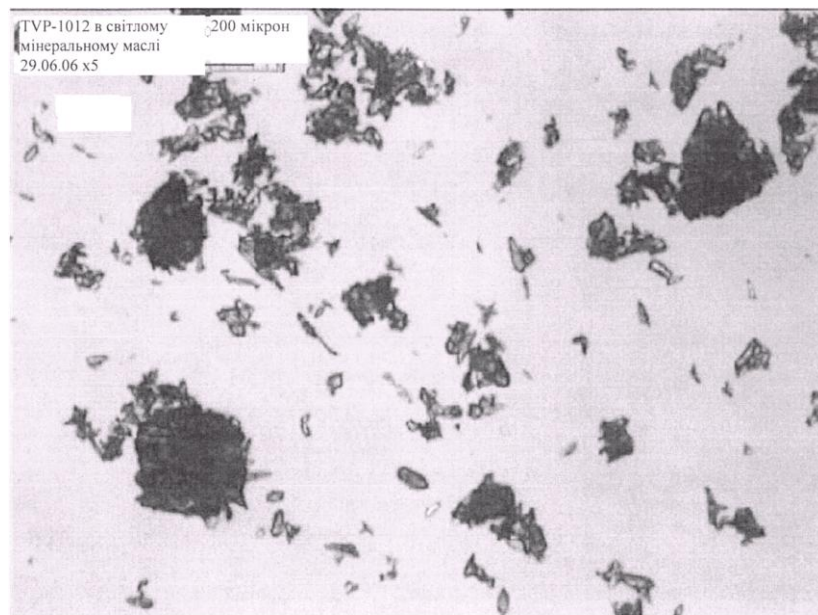
Fig.2



Фіг.3



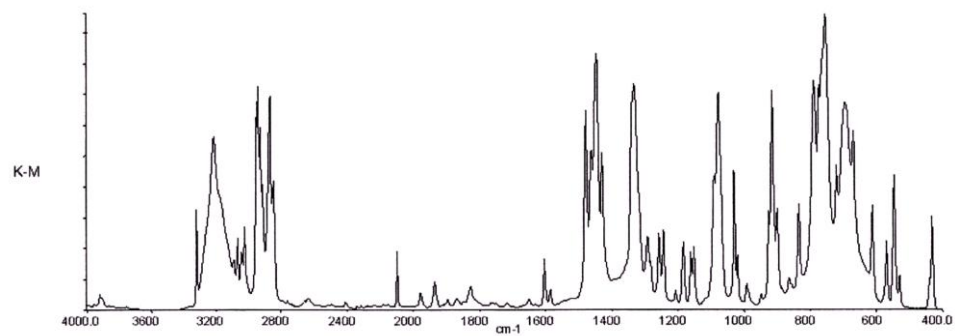
Фіг.4



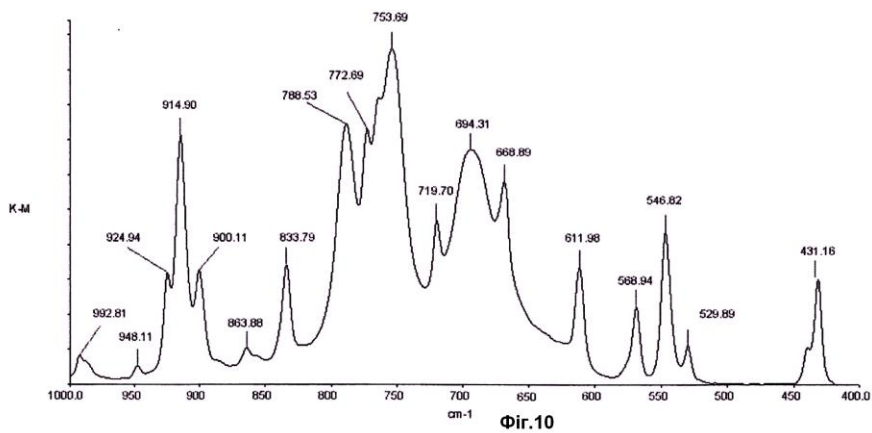
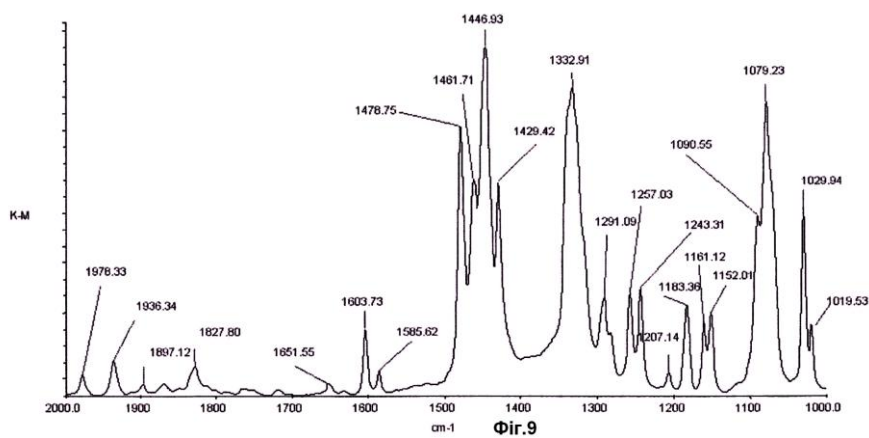
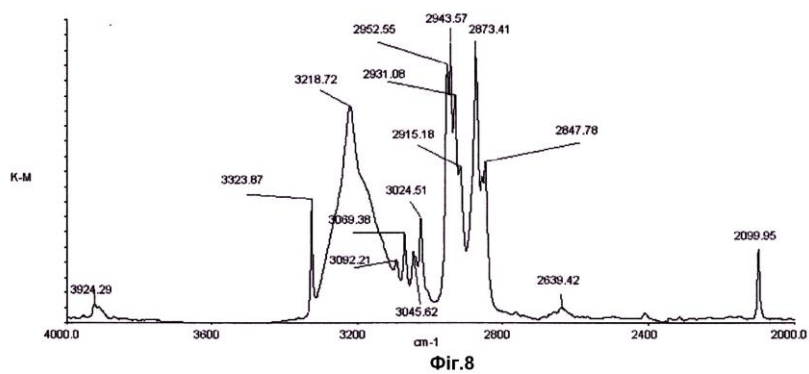
Фиг.5



Фиг.6



Фиг.7



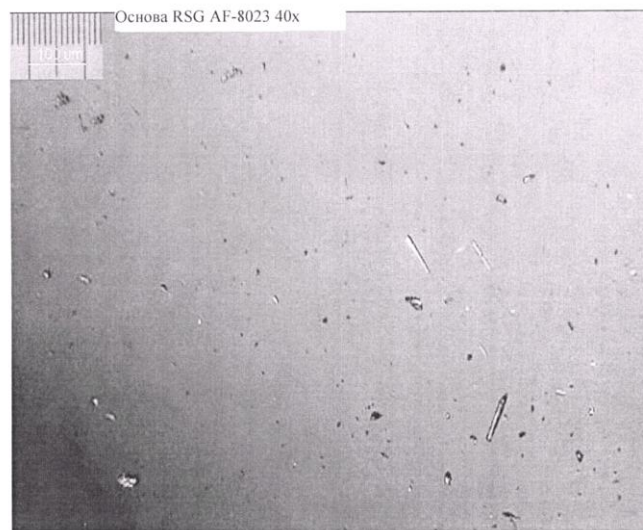


Fig.11

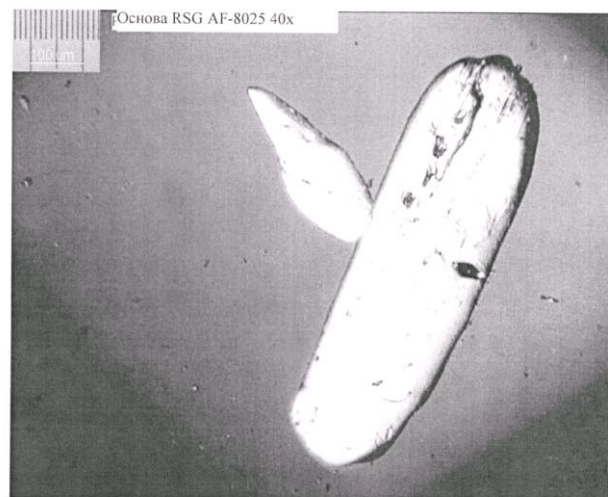


Fig.12