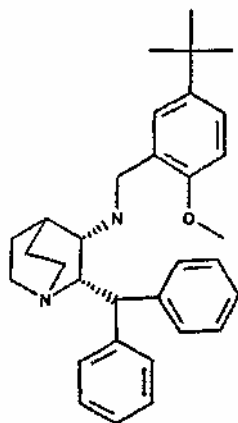


Цей винахід стосується безводного моногідрату цитрату (2S, 3S)-N-(метокси-5-т-бутилфенілметил-2-дифенілметил-1-азобіцикло[2.2.2]октан-3-аміну, його кристалічної поліморфної форми А, та фармацевтичних композицій, що їх містять. Цей винахід також стосується дії на центральну нервову систему, що обумовлено активністю антагоніста активного рецептора NK-1 для лікування блювання у ссавців, включаючи людину. Лікування у даному випадку визначають як запобігання або лікування.



Американські патенти 5,393,762 та 08/816,016, обидва включені тут як посилання, описують фармацевтичні композиції та лікування з використанням антагоністів рецептора NK-1. Моногідрат цитрату має значно кращу стабільність на відміну від інших форм солей, таких як бензоат, яка стає нестійкою навіть при температурі 5°C. Мезилат - форма, яка легко розплавляється.

Цей винахід стосується моногідрату цитрату (2S, 3S)-N-(метокси-5-т-бутилфенілметил-2-дифенілметил-1-азобіцикло[2.2.2]октан-3-аміну. У одному варіанті винаходу моногідрат цитрату є кристалічною стійкою негігроскопічною формою. Форми кристалів є пластинчастими і характеризуються наступною дифракцією рентгенівського випромінювання на порошок.

Моногідрат цитрату

пік №	1	2	3	4	5	6	7
d відстань	13,28	7,70	7,45	6,34	5,33	5,06	4,40

Кристалічний моногідрат цитрату не є гігроскопічним та характеризується втратою води (випаровуванням) при температурі 116°C та точкою плавлення 152,7°C. Безводний цитрат у воді перетворювався на моногідрат.

Фармацевтична композиція, яка проявляє активність по відношенню до ЦНС, що обумовлено активністю антагоніста NK-1 рецептора, включає поліморфну форму А у кількості, ефективній для лікування блювання, та фармацевтично прийнятний носій. Спосіб лікування блювання включає введення особі, яка цього потребує, ефективної кількості поліморфної форми сполуки.

Спосіб одержання поліморфної сполуки А моногідрату цитрату (2S, 3S)-N-(метокси-5-т-бутилфенілметил-2-дифенілметил-1-азобіцикло[2.2.2]октан-3-аміну включає додавання лимонної кислоти до розчину вільної основи у ацетоні. Тверду речовину розчиняли приблизно протягом двох годин. Прозорий розчин фільтрували та перемішували протягом ночі. Відфільтрований ізопропіловий етер додавали після того, як додали відфільтровану воду. Одержану суміш перемішували протягом 16 годин при температурі зовнішнього середовища, поки вона не починала кристалізуватися, а потім гранулювали. Білу кристалічну форму відбирали за допомогою фільтрування, а потім висушували при температурі приблизно 45°C у вакуумі пропускаючи азот протягом 24 годин.

Спосіб одержання кристалічного цитрату моногідрату, поліморфної форми А, включає додавання 353,9мг, 1,1 еквівалентів лимонної кислоти (безводної, 99,5+%) до розчину вільної основи, 785мг у ацетоні, 7,85 літрів. Після розчинення твердої речовини протягом двох годин прозорий розчин фільтрували та перемішували протягом ночі та відфільтровували ізопропіловий етер, 7,85 літрів додавали після того, як було додано 334мл фільтрованої води. Одержану суміш перемішували протягом 16 годин при температурі зовнішнього середовища поки вона не починала кристалізуватися, а потім гранулювали. Утворену білу кристалічну сіль відбирали за допомогою фільтрування, а потім висушували при температурі приблизно 45°C у вакуумі, пропускаючи азот протягом 24 годин, щоб одержати 992мг (89,9% виходу). Одержаний моногідрат цитрату, поліморфну форму характеризували PLM, дифракцією рентгенівського випромінювання на порошок, ЯМР на атомах водню, аналізом Карла Фішера (Karl Fisher), дифракційною скануючою калориметрією та елементним аналізом. За допомогою дифракції рентгенівського випромінювання на порошок та PLM було встановлено, що дана сполука є кристалічною. Форми кристалів виявились пластинчастими. Найбільш значними відображеннями та d відстанями, одержаними за допомогою дифракції рентгенівського випромінювання на порошок, були 13,280; 7,702; 7,446; 6,337; 5,332; 5,057 та 4,398Å. Кристали починали втрачати воду (випаровуватись) при температурі 116°C та плавитися при температурі 152°C разом із розкладанням. Вимірювання гігроскопічності показали, що 2,52% ваг./ваг. води поглиналось при 90% відносної вологості. В результаті аналізу за Карлом Фішером (Karl Fisher analysis) показав присутність 2,7% води (теоретично 2,66%) визначили, що моногідрат був синтезований. Елементним аналізом було доведено чистоту синтезованої солі.

Суспендування безводного цитрату у воді дає кристалічний моногідрат, який не втрачає воду в умовах висушування, наприклад, при температурі 45°C у вакуумі.

Ефективність дозування для фармацевтичної композиції моногідрату цитрату залежить від призначеного способу введення, індикатора, показання для лікування та інших факторів, таких як вік та вага людини. У приведеному нижче об'ємі дозування, значення "мгА" відноситься до міліграмів моногідрату.

Рекомендований об'єм дозування при пероральному призначенні складає 5-300 гА на день, бажано 40-200мгА на день, та найкраще 40-80мгА на день у вигляді однієї або кількох доз. Рекомендований об'єм дозування при пероральному призначенні пігулок чи таблеток складає від 2,5 до 160мгА на день, бажано 5-80мгА на день. Призначення також може бути внутрішньовенним. Наступні приклади показують способи та сполуки згідно з даним винаходом. Проте зрозуміло, що цей винахід не може обмежуватися лише цими прикладами.

Приклад 1

Одержання кристалічного моногідрату цитрату

Порцію вільної основи в об'ємі 47г суспендували у 470мл ізопропілового етеру в умовах оточуючого середовища. До одержаної білої розрідженої суспензії при кімнатній температурі додавали 21,42г безводної лимонної кислоти. Далі, цю суспензію використовували для перетворення на моногідрат шляхом суспендування у 150мл води протягом 18 годин. Для одержання білої твердої кристалічної речовини, суспензію фільтрували. Одержана внаслідок рентгеноструктурного аналізу конфігурація підтвердила, що одержана сполука є моногідратом цитрату.