

Цей винахід відноситься до нової форми: раматробана, яка є термодинамічно стійкою при кімнатній температурі, до способу її отримання, фармацевтичним композиціям, які утримують таку форму, та до їх застосування при контролюванні захворювань.

Отримання та застосування раматробана як антагоніста тромбосана вже описано в ЄР 242518.

В приведеному у даному патенті способі раматробан отримують в формі кристалічної модифікації, яка у подальшому в тексті визначається як модифікація II. Модифікація II (мод. II) має температуру плавлення 137°C та ентальпію плавлення 80Дж/г (ДСК, швидкість нагрівання 2К. хвилину<sup>-1</sup>) та характерні рентгенівську дифрактограму, ІЧ-спектр, <sup>13</sup>С-ЯМР-спектр (твердий стан), спектр у дальній ІЧ-області (FIR-спектр), спектр комбінаційного розсіювання (Романовський спектр) (фіг.1-6). У цей час виявлено, що мод. II є метастабільною і, отже, не підходить для застосування в фармацевтичних композиціях, таких як, наприклад, тверді і напівтверді препарати.

До здивування, в цей час була виявлена друга модифікація раматробана, яка термодинамічно стійка і також стійка при зберіганні після переробки в суспензії і, отже, особливе підходить для застосування в фармацевтичних композиціях, таких як, наприклад, суспензії або мазі, але також і в інших препаратах, які отримують за допомогою суспендованої активної сполуки, такою, як, наприклад, шляхом водної грануляції або мокрого помелу. Ця нова модифікація далі в тексті визначається як модифікація I. Даний винахід також відноситься до фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, таких, наприклад, зв'язуючі речовини, розчинники, наповнювачі і т.п.

В роботах J. Halbelian, V. McCrowne, J. Pharm. Sci., 58 (1969), 911, і J.-O. Henk et al., Pharm. Ind., 59 (1997), 165-169, сповіщається, що при застосуванні термодинамічно метастабільної поліморфної форми в твердих і напівтвердих композиціях, таких як, наприклад, таблетки, суспензії і мазі, в результаті може вийти стійка форма. При цьому як супутні явища спостерігають небажаний зріст кристалів, зміни біологічної доступності, злежування і т.п. Дві кристалічні модифікації раматробана відрізняються своєю розчинністю при кімнатній температурі на 60%. Застосування, відповідно до винаходу, стійкої модифікації I гарантує, що змінень розчинності в результаті конверсії чинитися не може. Ця обставина підвищує безпечність препаратів раматробана, і, таким чином, зменшується небезпека для пацієнтів.

Мод. I, в порівнянні з мод. II, мають ДСК-термограму, рентгенівську дифрактограму, <sup>13</sup>С-ЯМР-спектр (твердий стан), FIR-спектр і спектр комбінаційного розсіювання, які виразно відрізняються (фіг.1-6). Температура плавлення мод. I складає 151°C, а ентальпія плавлення дорівнює 87Дж/г.

ДСК- і ТГА-термограми одержують з використанням ДСК-7 і ТТА-7 від Perkin-Elmer. Рентгенівські дифрактограми реєструють за допомогою трансмісійного, дифрактометра Stoe. IK-, FIR- і Романовський спектри записують з використанням ІК-спектрометрів Fourier IFS 66 (IK), IFS 66v (FIR) і IFS 88 (спектри комбінаційного розсіювання) від Bruker. <sup>13</sup>С-ЯМР-спектри (твердий стан) записують з використанням Bruker MSL 300.

В фармацевтичних композиціях використовують кристалічну модифікацію раматробана високого ступені чистоти. По причині стійкості, мод. I не повинна вміщувати відносно великі кількості мод. II. Переважна активна сполука ступеню чистоти з вмістом мод. II менше, ніж 10%, особливо переважно з вмістом мод. II менше, ніж 3%.

Мод. I отримують за допомогою суспендування раматробана модифікації II у воді або інертних речовинах, наприклад, в нижчих спиртах, кетонах або алканах, введення затравки кристалів модифікації I і перемішування доти, поки не буде досягнута необхідна міра конверсії, особливо переважно до кількісної конверсії в мод. I. Як правило, така конверсія відбувається при 20-50°C, переважно - при 40°C.

Отримані кристали мод. I відділяють і, щоб видалити присутній розчинник, сушать до постійної маси вакуумі при кімнатній температурі або при підвищеній температурі.

Для отримання необхідних затравочних кристалів, активну сполуку ретельно розплавляють і потім швидко охолоджують до кімнатної температури. Отриману таким чином аморфну форму активної сполуки суспендують в інертному розчиннику при кімнатній температурі перемішують доти, поки вона повністю не перетвориться в термодинамічно стійку кристалічну модифікацію. Залишок відфільтровують і сушать вакуумі до постійної маси.

#### Приклад 1

Отримання затравочних кристалів з розплаву.

Приблизно 300мг раматробану мод. II ретельно розплавляють і швидко охолоджують до кімнатної температури. Аморфну речовину суспендують в 5мл суміші етанолу і води (1:1), і суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. По закінченні часу перемішування суспензію фільтрують, залишок сушать у вакуумі при кімнатній температурі.

#### Приклад 2

Процес введення затравки.

У 650г н-бутилацетату і 15г води при приблизно 40°C розчиняють 130г раматробана (модифікація II). У вакуумі при 40-45°C відганяють 175г розчинника.

Потім в розчин вводять затравку 1г раматробана (модифікація I), і відганяють у вакуумі при 40-45°C ще 300г розчинника. Отриману суспензію кристалів охолоджують до кімнатної температури і перемішують в течії декількох годин, потім відфільтровують підсосом, промивають н-бутилацетатом і метил-третбутиловим ефіром і сушать у вакуумі при 50°C. Отримують приблизно 100г раматробану (модифікація I).

#### Приклад 3

Спосіб осадження

В 135г етилацетату при нагріванні розчиняють 75г раматробана (модифікація II). Приблизно при 40°C добавляють по краплям 85г петролейного ефіру (35/60), і в цю порцію вносять 1г затравки раматробана (модифікація I). Суміш перемішують при 40°C протягом 2-3 годин і потім охолоджують до кімнатної температури. До суспензії добавляють ще 130г петролейного ефіру (35/60), і додатково перемішують при кімнатній температурі протягом приблизно 5 годин, а потім відфільтровують підсосом, промивають 100г

петролейного ефіру (35/60) ісушать у вакуумі при 50°C. Одержують приблизно 65г раматробана (модифікація I).

Приклад 4

Конверсія в суспензії 1

В 75г н-бутилацетату суспендують 50г раматробана (модифікація II) і змішують з 0,5г раматробана (модифікація I). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом приблизно 100 годин, потім кристали відфільтровують з підсосом, промивають метил-трет-бутиловим ефіром і сушать у вакуумі при 50°C. Одержують приблизно 40г раматробана (модифікація I).

Приклад 5

Конверсія всуспензії 2

В 8мл н-гептана суспендують приблизно 0,5г мод. I і мод. II (співвідношення в суміші приблизно 1:1), і нагрівають із зворотним холодильником при приблизно 80°C. Через один тиждень суспензію фільтрують, і залишок сушать у вакуумі при кімнатній температурі протягом однієї доби.

Приклад 6

Одержання таблеток

У гомогенізаторі диспергують 4590г тонкоподрібненого раматробана мод. I з 9180г водного НРС-L (367г), і потім фільтрують через сито з 355меш. Грануляційну рідину в грануляторі піддають взаємодії з 13500г попередньо змішаного і попередньо нагрітого водного розчину, що містить 3162г лактози, 4860г НРС-L і 540г НРС-M, для утворення гранул. Одержані гранули сушать при 65°C. Потім здійснюють пресування на роторному пресі з одержанням таблеток діаметром 9,0мм.

Таблиця 1

Диференційна скануючи калориметрія		
	Мод. I	Мод. II
Температура плавлення	151	137
Ентальпія плавлення	87	80

Таблиця 2

## Рентгенівська дифрактометрія

Максимуми піків(2тета)	
Мод. I	Мод. II
7,5	7,8
9,4	8,7
10,1	10,9
10,6	12,5
12,0	13,8
12,4	14,1
13,7	15,3
14,6	15,6
15,0	16,0
16,0	16,6
17,3	17,2
17,7	17,3
18,0	17,8
19,2	18,7
19,8	19,4
20,3	20,5
20,7	20,7
21,0	21,3
21,2	21,8
21,7	22,1
21,9	22,6
22,2	23,0
22,7	23,6
22,9	23,8
23,1	24,3
23,6	24,7
23,7	25,7
24,1	25,9
24,9	26,1
25,6	26,5
26,2	26,8
26,6	27,1
27,5	28,0
28,0	28,4
29,5	29,0
30,0	29,6
30,1	29,9
30,5	30,4
31,5	30,7
31,7	31,2
32,2	32,2
32,6	33,0
32,8	33,4
34,4	33,6
34,6	34,3
35,1	34,7
35,5	35,5
35,8	35,7
36,2	35,9
36,7	36,9
36,9	37,2
37,0	37,5
37,4	
37,7	

Таблиця 3

## Ік-спектрометрія

Максимуми піків (см <sup>-1</sup> )	
Мод. I	Мод. II

3338	3298
3316	3244
3053	2943
2944	1697
1708	1615
1614	1591
1592	1495
496	1466
1470	1447
1431	1416
1378	1379
1335	1357
1318	1327
1294	1305
1227	1292
1179	1274
1167	1240
1156	1228
1097	1213
1079	1186
1067	1164
1055	1151
1032	1103
1013	1088
972	1068
922	1055
868	1013
836	980
817	931
782	841
746	817
708	782
671	751
615	710
577	674
550	665
542	626
520	590
	575
	556
	538
	520

Таблиця 4

<sup>13</sup>C-ЯМГ-спектроскопія (твердий стан)

Максимуми піків (м.д.)	
Мод. I	Мод. II
181,1	179,2
164,0	163,0
139,4	141,5
138,8	137,6
136,2	136,4
135,0	132,5
127,7	129,0
120,0	128,4
118,2	127,5
117,0	122,6
109,3	121,7
107,9	117,2
106,2	115,7
54,0	109,2
53,2	106,6
52,1	51,6
50,6	40,1
38,8	37,5

38,1	35,9
37,1	34,8
36,1	29,8
35,3	27,8
33,9	26,4
32,3	25,5
31,4	22,2
29,6	21,7
29,0	21, 3
27,7	
24,	
24,1	
23,1	
20,8	
19,8	

Таблиця 5

FIR-спектроскопія

Максимуми піків (см <sup>-1</sup> )	
Мод. I	Мод. II
452	498
429	477
413	449
388	432
368	411
350	395
334	373
324	326
297	291
282	281
264	235
231	201
207	177
176	152
148	116
115	101
101	94
88	88

Таблиця 6

Спектроскопія комбінаційного розсіювання

Максимуми піків (см <sup>-1</sup> )	
Мод. I	Мод. II
3080	3070
306 9	3046
3056	2960
2955	2925
2925	2850
2898	1615
2851	1589
1613	1570
1580	1467
1566	1443
1471	1354
1438	1315
1412	1290
1369	1273
1293	1228
1277	1186
1236	1150
1180	1100
1165	1014
1155	981

1123	921
1091	847
1059	817
1012	794
973	693
928	628
833	567
817	520
785	435
743	330
682	287
629	227
574	91
521	
334	
283	