



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 86025

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/46

A61P 25/00

C07D 451/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 2-МЕТОКСИМЕТИЛ-3-(3,4-ДИХЛОРФЕНІЛ)-8-АЗАБІЦИКЛО[3.2.1]ОКТАН ТАРТРАТ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЙОГО ОСНОВІ

1

(21) a200600268
(22) 29.07.2004
(24) 25.03.2009
(86) PCT/EP2004/051651, 29.07.2004
(31) 60/494,090
(32) 12.08.2003
(33) US
(31) PA 2003 01117
(32) 31.07.2003
(33) DK
(46) 25.03.2009, Бюл.№ 6, 2009 р.
(72) ФРЕСТРУП БРІАН, ВЕТЬСН ФРАНК, ЄНСЕН КЛАУС СНЕЙ
(73) Н'ЮРОСЕРЧ А/С
(56) WO 97/30997 A, 28.08.1997
WO 03/045388 A, 05.06.2003
KATHRYN I. KEVERLINE-FRANTZ ET AL.:
"Synthesis and ligand binding of tropane ring analogues of paroxetine" J.MED.CHEM, vol. 41, no. 2, 1998, pages 247-257, XP002311009
(57) 1. Сіль, вибрана з безводної і гідратованої форм (1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан тартрату.
2. Сіль за п. 1, яка відрізняється тим, що вона вибрана з безводної і гідратованої форми (1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан L-тартрату.
3. Сіль за п. 1, яка відрізняється тим, що вона є (1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан L-тартрат моногідратом.
4. Сіль за п. 1, яка відрізняється тим, що вона є безводною формою (1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан L-тартрату.
5. Сіль за п. 4, яка відрізняється тим, що вона є поліморфною формою (форма II) (1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан L-тартрат ангідрату, яка характеризується такими основними піками в її рентгенодифрактограмі порошку:

№ піка	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2Тета	10,	11,	12,	14,	15	15,	16,	17,	17,	18,

2

°(Cu Kα)	35	68	53	81		77	82	41	77	87
d-проміжок (Å)	8,5	7,6	7,1	6,0	5,9	5,6	5,3	5,1	5,0	4,7
Пік	11	12	13	14	15	16	17	18	19	
2Тета °(Cu Kα)	20, 29	21, 26	21, 66	23, 44	23, 73	25, 44	25, 99	27, 58	28, 14	
d-проміжок (Å)	4,4	4,2	4,1	3,8	3,7	3,5	3,4	3,2	3,2	

6. Сіль за п. 4, яка відрізняється тим, що вона є поліморфною формою (форма III) (1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан L-тартрат ангідрату, яка характеризується такими основними піками в її рентгенодифрактограмі порошку:

№ піка	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2Тета (Cu Kα)	5,3 7	10, 6	10, 82	11, 58	11, 88	12, 79	14, 78	16, 27	16, 5	17, 03
d-проміжок (Å)	16, 4	8,3	8,2	7,6	7,4	6,9	6,0	5,4	5,4	5,2
Пік	11	12	13	14	15	16	17	18	19	
2Тета (Cu Kα)	17, 84	19, 29	20, 01	21, 2	22, 99	23, 46	24, 54	25, 15	26, 59	
d-проміжок (Å)	5,0	4,6	4,4	4,2	3,9	3,8	3,6	3,5	3,3	

7. Сіль за п. 4, яка відрізняється тим, що вона є поліморфною формою (форма IV) (1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан L-тартрат ангідрату, яка характеризується такими основними піками в її рентгенодифрактограмі порошку:

(13) C2

(11) 86025

(19) UA

№ піка	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2Тета ° (Cu Ka)	5,3 1	10, 19	11, 23	12, 13	12, 35	12, 69	14, 31	14, 55	14, 77	16, 43
d- про- міжок (Å)	16, 6	8,7	7,9	7,3	7,2	7,0	6,2	6,1	6,0	5,4
Пік	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
2Тета ° (Cu Ka)	17, 48	18, 21	18, 43	18, 81	19, 36	19, 61	20, 26	20, 5	21, 29	21, 46
d- про- міжок (Å)	5,1	4,9	4,8	4,7	4,6	4,5	4,4	4,3	4,2	4,1
Пік	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
2Тета ° (Cu Ka)	21, 95	22, 53	22, 77	23, 38	23, 59	23, 9	24, 45	25, 02	25, 56	26, 19
d- про- міжок (Å)	4,0	3,9	3,9	3,8	3,8	3,7	3,6	3,6	3,5	3,4
Пік	31	32								
2 Те- та° (Cu Ka)	26, 83	27, 21								
d- про- міжок (Å)	3,3	3,3								

8. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість солі за будь-яким з пп. 1-7 разом з принаймні одним фармацевтично прийнятним носієм, наповнювачем або розчинником.

9. Застосування солі за будь-яким з пп. 1-7 для виготовлення медикаменту.

10. Застосування за п. 9, яке **відрізняється** тим, що призначене для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування, запобігання або послаблення захворювання, розладу або стану ссавця, включаючи людину, де захворювання, розлад або стан є чутливими до інгібування реабсорбції нейротрансмітерів моноамінів у центральній нервовій системі.

11. Застосування за п. 10, яке **відрізняється** тим, що захворюванням, розладом або станом є роз-

лад настрою, депресія, атипова депресія, депресія, вторинна відносно болю, глибокий депресивний розлад, психічний депресивний розлад, біполярний розлад, біполярний розлад I, біполярний розлад II, циклотимічний розлад, розлад настрою внаслідок загального медичного стану, індукований речовинами розлад настрою, псевдодеменція, синдром Гансера, obsесивно-компульсивний розлад, панічний розлад, панічний розлад без агорафобії, панічний розлад з агорафобією, агорафобія без панічного розладу в минулому, напад паніки, нестача пам'яті, втрата пам'яті, нестача уваги, розлад з гіперактивністю, ожиріння, тривожність, розлад з генералізованою тривожністю, розлад харчування, хвороба Паркінсона, паркінсонізм, деменція, деменція старіння, сенильна деменція, хвороба Альцгеймера, комплекс деменції при синдромі набутого імунodefіциту, дисфункція пам'яті при старінні, специфічна фобія, соціальна фобія, посттравматичний стресовий розлад, гострий стресовий розлад, наркоманія, токсикоманія, зловживання кокаїном, зловживання нікотинном, зловживання тютюном, хронічний алкоголізм, алкоголізм, біль, хронічний біль, запальний біль, невропатичний біль, біль при мігрені, головний біль внаслідок перенапруження, хронічний головний біль внаслідок перенапруження, біль, асоційований з депресією, фіброміалгія, артрит, остеоартрит, ревматоїдний артрит, біль у спині, біль при раку, біль подразненого кишечника, синдром подразненого кишечника, післяопераційний біль, біль після інсульту, індукована ліками невропатія, діабетична невропатія, симпатично підтримуваний біль, тригемінальна невралгія, зубний біль, біль у м'язах обличчя, післяампутаційний біль, булімія, передменструальний синдром, синдром пізньої лютеальної фази, посттравматичний синдром, синдром хронічної втоми, нетримання сечі, нетримання при напрузі, неконтрольований позив, нічне нетримання, сексуальна дисфункція, передчасна еякуляція, утруднення ерекції, еректильна дисфункція, харчові розлади, нервова анорексія, розлади сну, аутизм, мутизм, трихотиломанія, нарколепсія, депресія після інсульту, пошкодження мозку внаслідок інсульту, неврональне пошкодження внаслідок інсульту або захворювання Жиль де ла Туретта.

12. Спосіб лікування, запобігання або послаблення захворювання, розладу або стану живої тварини, включаючи людину, де розлад, захворювання або стан є чутливими до інгібування реабсорбції нейротрансмітерів моноамінів у центральній нервовій системі, який **відрізняється** тим, що вводять такий живий тварині, яка цього потребує, терапевтично ефективну кількість солі за будь-яким з пп. 1-7.

Цей винахід стосується нових (1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан тартратів, як-то L-тартрату моногідрати і ангідрати. Солі є корисними в якості інгібіторів реабсорбції нейротрансмітерів моноамінів.

З іншої сторони, винахід стосується застосування цих солей для лікування і фармацевтичних композицій, які містять солі згідно з винаходом.

В патенті WO 97/30997 (NeuroSearch A/S) описана сполука (1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан. В ньому було виготовлено цитрат (Приклад 15).

Для комерційного застосування, однак, важливо мати фізіологічно прийнятну сіль з оптимальною комбінацією стійкості, розчинності, негігіроскопічності, біодоступності і гарних технологічних властивостей, як-то добре визначена температура плавлення і відтворювана кристалічна форма.

Першим аспектом винаходу є сіль, вибрана з безводної і гідратованої форм (1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан тартрату.

Другим аспектом винаходу є фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість солі згідно з винаходом, разом з хоча б одним фармацевтично прийнятним носієм, наповнячем або розчинником.

Наступним аспектом винаходу є застосування солі згідно з винаходом для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування, запобігання або послаблення захворювання, розладу або стану ссавця, включаючи людину, де захворювання, розлад або стан є чутливими до інгібування реабсорбції нейротрансмітерів моноамінів у центральній нервовій системі.

Наступним аспектом винаходу є спосіб лікування, запобігання або послаблення захворювання, розладу або стану живої тварини, включаючи людину, де захворювання, розлад або стан є чутливою до інгібування реабсорбції нейротрансмітерів моноамінів у центральній нервовій системі, спосіб має етап застосування до такої живої тварини, яка цього потребує, терапевтично ефективною кількістю солі згідно з винаходом.

Інші об'єкти винаходу будуть очевидні спеціалісту з наступного детального опису і прикладів.

(1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан тартрат.

Першим аспектом винаходу є сіль, вибрана з безводної і гідратованої форм (1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан тартрату.

В одному втіленні сіль вибирають з безводної і гідратованої форм (1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан L-тартрату.

В другому втіленні сіллю є (1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан L-тартрат моногідрат.

В наступному втіленні сіллю є безводна форма (1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан L-тартрату.

В наступному втіленні сіллю є поліморфна форма (форма II) (1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан тартрат ангидрату, яка відрізняється наступними основними піками в її рентгенодифрактограмі порошку:

№ піку	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2 Тета ° (Cu Kα)	10,35	11,68	12,53	14,81	15	15,77	16,82	17,41	17,77	18,87
d-проміжок (Å)	8,5	7,6	7,1	6,0	5,9	5,6	5,3	5,1	5,0	4,7
Пік	11	12	13	14	15	16	17	18	19	
2 Тета ° (Cu Kα)	20,29	21,26	21,66	23,44	23,73	25,44	25,99	27,58	28,14	
d-проміжок (Å)	4,4	4,2	4,1	3,8	3,7	3,5	3,4	3,2	3,2	

В наступному втіленні, сіллю є поліморфна форма (форма III) (1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан тартрат ангидрату, яка відрізняється наступними основними піками в її рентгенодифрактограмі порошку:

№ піку	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2 Тета ° (Cu Kα)	5,37	10,6	10,82	11,58	11,88	12,79	14,78	16,27	16,5	17,03
d-проміжок (Å)	16,4	8,3	8,2	7,6	7,4	6,9	6,0	5,4	5,4	5,2
Пік	11	12	13	14	15	16	17	18	19	
2 Тета ° (Cu Kα)	17,84	19,29	20,01	21,2	22,99	23,46	24,54	25,15	26,59	
d-проміжок (Å)	5,0	4,6	4,4	4,2	3,9	3,8	3,6	3,5	3,3	

В наступному втіленні, сіллю є поліморфна форма (форма IV) (1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан тартрат ангидрату, яка відрізняється наступними основними піками в її рентгенодифрактограмі порошку:

№ піку	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2 Тета ° (Cu Kα)	5,31	10,19	11,23	12,13	12,35	12,69	14,31	14,55	14,77	16,43
d-проміжок (Å)	16,6	8,7	7,9	7,3	7,2	7,0	6,2	6,1	6,0	5,4
Пік	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
2 Тета ° (Cu Kα)	17,48	18,21	18,43	18,81	19,36	19,61	20,26	20,5	21,29	21,46
d-проміжок (Å)	5,1	4,9	4,8	4,7	4,6	4,5	4,4	4,3	4,2	4,1
Пік	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
2 Тета ° (Cu Kα)	21,95	22,53	22,77	23,38	23,59	23,9	24,45	25,02	25,56	26,19
d-проміжок (Å)	4,0	3,9	3,9	3,8	3,8	3,7	3,6	3,6	3,5	3,4
Пік	31	32								
2 Тета ° (Cu Kα)	26,83	27,21								
d-проміжок (Å)	3,3	3,3								

В межах винаходу можливі будь-які комбінації двох або більше втілень, описаних вище.

Гідратовані Форми

Сіль згідно з винаходом може бути представлена у безводних або гідратованих формах. До гідратованих форм належать моногідрат, дигідрат, напівгідрат, тригідрат, тетрагідрат і тому подібні.

Мічені сполуки

Солі згідно з винаходом можна застосовувати у міченій або неміченій формі. В контексті цього винаходу, «мітка» означає приєднання маркера до солі, яка цікавить, що дасть змогу легкого кількісного виявлення вказаної солі.

Мічені солі згідно з винаходом можуть бути корисними в якості засобів діагностики, радіоміток або засобів моніторингу в різноманітних способах діагностики, і для відображення рецепторів in vivo.

Мічена сіль згідно з винаходом переважно має хоча б один радіонуклід в якості мітки. Можна застосовувати радіонукліди з позитронним випромінюванням. В контексті винаходу, радіонуклід переважно вибирають з ^2H (дейтерій), ^3H (тритій), ^{13}C і ^{14}C .

Способи виготовлення

Солі згідно з винаходом можна отримувати стандартними способами хімічного синтезу, наприклад, як описано в робочих прикладах. Вихідні матеріали для процесів, описаних в представленому застосуванні є відомими або можуть бути легко виготовлені стандартними способами з промислово доступних хімікатів.

Також одну сіль можна перетворити в іншу сіль згідно з винаходом стандартними способами.

Кінцеві продукти реакцій, описані тут, можна виділяти стандартними способами, наприклад, екстракцією, кристалізацією, дистиляцією, хроматографією, тощо.

Біологічна активність

Солі згідно з винаходом можуть бути випробувані на здатність інгібувати реабсорбцію моноамінів допаміну, норадреналіну або серотоніну у синаптосомах, як описано в патенті WO 97/30997. Базуючись на збалансованій активності, яку спостерігали в цих тестах, солі згідно з винаходом вважають корисними для лікування, запобігання або послаблення захворювання, розладу або стану ссавця, включаючи людину, де захворювання, розлад або стан є чутливими до інгібування реабсорбції нейротрансмітерів моноамінів у центральній нервовій системі.

У специфічному втіленні, солі згідно з винаходом вважають корисними для лікування, запобігання або послаблення таких хвороб, як розлад настрою, депресія, атипова депресія, депресія, вторинна стосовно болю, глибокий депресивний розлад, психічний без агорафобії, панічний розлад, біполярний розлад, біполярний розлад I, біполярний розлад II, циклотимічний розлад, розлад настрою внаслідок загального медичного стану, індукований речовинами розлад настрою, псевдодеманція, синдром Ґансера, obsесивно-компульсивний obsесивно-компульсивний розлад, панічний розлад, панічний розлад без агорафобії, панічний розлад з агорафобією, агорафобія без панічного розладу в минулому, напад паніки, нестача пам'яті, втрата пам'яті, нестача уваги, розлад з гіперактивністю, ожиріння, тривожність, розлад з генералізованою тривожністю, розлад харчування, хвороба Паркінсона, паркінсонізм, деменція, деменція старіння, сенільна деменція, хвороба Альцгеймера, комплекс деменції при синдромі набутого імунodefіциту, дисфункція пам'яті при старінні, специфічна фобія, соціальна фобія, пост-травматичний стресовий розлад, гострий стресовий розлад, наркоманія, токсикоманія, зловживання кокаїном, зловживання нікотинном, зловживання тютюном, хронічний алкоголізм, алкоголізм, біль, хронічний біль, запальний біль, невропатичний біль, біль при мігрені, головний біль внаслідок перенапруження, хронічний головний біль внаслідок перенапруження, біль, асоційований з депресією, фіброміалгія, артрит, остеоартрит, ревматоїдний артрит, біль у спині, біль при раку, біль подразненого кишечника, синдром подразненого кишечника, післяопераційний біль, біль після інсульту, індукована ліками невропатія, діабетична невропатія, симпатично підтримуваний біль, тригемінальна невралгія, зубний біль, біль у м'язах обличчя, післяампутаційний біль, булімія, передменструальний синдром, синдром пізньої лютеальної фази, пост-травматичний синдром, синдром хронічної втомленості, нетримання сечі, нетримання при напрузі, неконтрольований позив, нічне нетримання, сексуальна дисфункція, передчасна еякуляція, еректильна важкість, еректильна дисфункція, харчові розлади, нервова анорексія, розлади сну, аутизм, мутизм,

трихотиломанія, нарколепсія, депресія після інсульту, пошкодження мозку внаслідок інсульту, нерональне пошкодження внаслідок інсульту або захворювання Жиль де ла Туретта.

Зараз вважають, що підходящою дозою активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) є 0,1-100 мг АФІ на день, більш переважно 0,1-10 мг АФІ на день, найбільш переважно 0,5-5 мг АФІ на день, в залежності, однак, від конкретного способу застосування, форми застосування, продуманих показань, суб'єкта і, особливо, ваги тіла суб'єкта, а також вибору і досвіду відповідального лікаря або ветеринара.

Фармацевтичні композиції

Іншим аспектом винаходу є нові фармацевтичні композиції, які містять терапевтично ефективну кількість солі згідно з винаходом.

В той час, коли сіль згідно з винаходом для застосування в лікуванні можна застосовувати у формі неочищеної солі, переважно активний інгредієнт уводять у фармацевтичну композицію разом з одним або більше ад'ювантами, наповнювачами, носіями, буферами, розчинниками і/або іншими звичайними фармацевтичними допоміжниками.

У переважному втіленні винахід пропонує фармацевтичні композиції, які містять сіль згідно з винаходом разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями і, як варіант, іншими терапевтичними і/або профілактичними інгредієнтами, відомими і застосованими в рівні техніки. Носій повинен бути «прийнятним» у сенсі сумісності з іншими інгредієнтами композиції і не шкідливим для його реципієнта.

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом можна призначати для перорального, ректального, бронхіального, назального, пульмонального, місцевого (включаючи букальне і під'язикове), трансдермального, вагінального або парентерального (включаючи шкірну, підшкірну, внутрішньом'язеву, внутрішньообрюшну, внутрішньовенну, внутрішньоартеріальну, внутрішньомозкову ін'єкцію або вливання) застосування, або у формі для застосування за допомогою інгаляції, інсуфляції, включаючи порошки, і застосування за допомогою рідких аерозолів, або за допомогою систем безперервного вивільнення. Підходящими прикладами систем безперервного вивільнення є напівпроникні матриці з твердих гідрофобних полімерів, які містять сіль згідно з винаходом, де матриці можуть бути у формі сформованих виробів, наприклад, плівок або мікрокапсул.

Сіль згідно з винаходом, разом зі стандартним ад'ювантом, носієм або розчинником, може бути таким чином вміщена у форму фармацевтичних композицій і їхні порції. Такими формами можуть бути тверді речовини, особливо таблетки, заповнені капсули, порошок і пілюлі, і рідини, особливо водні або безводні розчини, суспензії, емульсії, еліксири, і капсули, заповнені тим самим для перорального застосування, супозиторії для ректального застосування, і стерильні розчини для ін'єкцій для парентерального застосування. Такі фармацевтичні композиції і їхні дозовані форми можуть містити стандартні інгредієнти у стандарт-

них пропорціях, з або без додаткових активних сполук або елементів, і такі дозовані форми можуть містити будь-яку підходящу ефективну кількість активного інгредієнту, відповідно до добової дози вживання (застосування).

Сіль згідно з винаходом можна застосовувати у великій кількості пероральних і парентеральних дозованих формах.

Для приготування фармацевтичних композицій із солі згідно з винаходом, фармацевтично прийнятні носії можуть бути або твердими, або рідкими. Препаратами твердої форми є порошки, таблетки, пілюлі, капсули, облатки, супозиторії і дисперсивні гранули. Твердим носієм може бути одна або декілька субстанцій, які також можуть виступати в якості розчинників, ароматизаторів, солюбілізаторів, лубрикантів, суспендувальних засобів або ізоляційними матеріалами.

У порошках носій є тонко диспергованою твердою речовиною, яка змішана із тонко диспергованим активним компонентом.

У таблетках активний компонент змішаний з носієм, який має необхідну зв'язувальну здатність у підходящих пропорціях, і спресований до бажаних форм і розміру.

Порошки і таблетки переважно містять від п'яти або десяти до приблизно сімдесяти процентів активної сполуки. Підходящими носіями є карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор, лактоза, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза, низькоплавкий віск, масло какао, тощо. Під терміном «препарат» слід розуміти композицію активної сполуки з ізоляційним матеріалом в якості носія, який утворює капсулу, в якій активний компонент, з носіями або без них, є оточеним носієм, який таким чином знаходиться в асоціації з ним. Аналогічно, охоплено облатки і гранули. Таблетки, порошки, капсули, пілюлі, облатки і гранули можуть бути використані в якості твердих форм для перорального застосування.

Для приготування супозиторіїв, низькоплавкий віск, як-то суміш гліцериду жирної кислоти або масла какао, спочатку плавлять, і активний компонент однорідно диспергують в ньому, наприклад, перемішуванням. Після цього розтоплену однорідну суміш розливають в мульті підходящих розмірів, дають змогу охолонути, а відтак затверднути.

Композиції для вагінального застосування можуть бути представлені у вигляді песаріїв, тампонів, кремів, гелів, паст, пін або спреїв, які містять окрім активного інгредієнту, такі носії, які у рівні техніки відомі як підходящі.

До рідких препаратів відносяться розчини, суспензії і емульсії, наприклад, водний або водно-пропіленгліколевий розчини. Наприклад, рідкі препарати для парентеральних ін'єкцій можуть бути створені як розчини у водному поліетиленгліколевому розчині.

Сіль згідно з винаходом можна таким чином утворювати для парентерального застосування (наприклад, за допомогою ін'єкції, наприклад, болюсної ін'єкції або безперервного вливання) і може бути представлена у дозованій формі у вигляді ампул, попередньо заповнених шприців, інфузій

малого об'єму або багатодозових контейнерів із доданим консервантом. Композиції можуть бути у таких формах, як суспензії, розчини або емульсії у масляних або водних розчинниках, і можуть містити засоби складання композиції, як-то суспендувальні, диспергувальні засоби і/або стабілізатори. Альтернативно, активний інгредієнт може бути у формі порошку, отриманого за допомогою асептичного виділення стерильної твердої речовини або за допомогою ліофілізації із розчину, для складання з підходящим розчинником, наприклад, стерильною водою без пірогену, перед застосуванням.

Водні розчини, підходящі для перорального застосування, можуть бути приготовлені за допомогою розчинення активного компоненту у воді і додавання підходящих барвників, ароматизаторів, стабілізаторів і згущувальних засобів за побажанням.

Водні суспензії, підходящі для перорального застосування, можуть бути приготовлені за допомогою диспергування тонко подрібненого активного компоненту у воді з в'язким матеріалом, як-то натуральна або синтетична гуми, смоли, метилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза або інші добре відомі суспендувальні засоби.

Також охоплено препарати твердої форми, призначені для конверсії одразу перед застосуванням у препарати рідкої форми для перорального застосування. До таких рідких форм належать розчини, суспензії і емульсії. Окрім активного компоненту, такі препарати можуть містити барвники, ароматизатори, стабілізатори, буфери, штучні та натуральні замінники цукру, диспергатори, згущувачі, солюбілізатори, тощо.

Для місцевого застосування до епідермісу сіль згідно з винаходом може бути сформована як мазі, креми або лосьйони, або як трансдермальний пластр. Мазі і креми можна, наприклад, утворювати з водною або масляною основою з додаванням підходящих згущувачів і/або гелеутворюючих засобів. Лосьйони можна утворювати з водною або масляною основою, і вони в основному міститимуть один або більше емульгаторів, стабілізаторів, диспергаторів, суспендувальних засобів, згущувачів або барвників.

До композицій, підходящих для місцевого застосування через рот, належать гранули, які містять активний засіб у ароматизованій основі, звичайно сахарозі і гуміарабіку або трагаканті; пастилки, які містять активний інгредієнт у інертній основі, як-то желатин і гліцерин, або сахароза і гуміарабік; і полоскання для рота, які містять активний інгредієнт у підходящому рідкому носії.

Розчини або суспензії застосовують безпосередньо у носову порожнину стандартним способом, наприклад, за допомогою крапельниці, піпетки або спрея. Композиції можуть бути представлені в одно- або багатодозовій формах.

Застосування у дихальні шляхи можна також досягти за допомогою аерозольної композиції, в якому активний інгредієнт пропонується у герметичній упаковці з підходящим пропелентом, як-то хлорфлуоркарбон (ХФК), дихлордифлуорметан, трихлорфлуорметан або дихлортетрафлуоретан, карбон діоксид або інший підходящий газ. Аеро-

золь може, для зручності, також містити поверхнево-активну речовину, як-то лецитин. Дозу ліків можна контролювати за допомогою дозувального клапану.

Альтернативно, активні інгредієнти можна пропонувати у формі сухого порошку, наприклад, порошкової суміші солі у підходящий порошоків основі, як-то лактоза, крохмаль, похідні крохмалю, як-то гідроксипропілметилцелюлоза і полівінілпіролідін (ПВП). Носій порошку легко утворюватиме гель у назальній порожнині. Порошкову композицію можна представляти у дозованій формі, наприклад, у формі капсул або патронів, наприклад, желатинових, або блістерних упаковок, з яких порошок можна застосовувати за допомогою інгалятора.

У композиціях для застосування до дихальних шляхів, включаючи інтраназальні композиції, активна сполука в загальному випадку матиме малий розмір частинок, наприклад, приблизно 5 мікрон або менше. Такий розмір частинок можна отримати за допомогою відомих способів, наприклад, за допомогою мікронізації.

За бажанням, можна застосовувати композиції, пристосовані до тривалого виділення активного інгредієнту.

Фармацевтичні препарати переважно знаходяться у дозованих формах. В такій формі, препарат підрозділяється на порції, які містять відповідні кількості активного компоненту. Дозованою формою може бути розфасований препарат, кожна упаковка якого містить дискретну величину препарату, як-то розфасовані таблетки, капсули і порошки у пробірках або ампулах. Також, дозованою формою можуть бути самі капсула, таблетка, облатка або гранула, або нею може бути відповідна кількість будь-якої з цих розфасованих форм.

Переважаючими композиціями є таблетки і капсули для перорального застосування і рідини для внутрішньовенного застосування і безперервного вливання.

Наступні деталі технологій по складанню і застосуванню можна знайти в останньому випуску Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA).

Терапевтично ефективною дозою є та кількість активного інгредієнту, яка поліпшує симптоми або стан. Терапевтичну ефективність і токсичність, наприклад, ED_{50} і LD_{50} можна встановити за допомогою стандартних фармакологічних процедур у культурі клітин або експериментальних тваринах. Співвідношення доз для терапевтичної і токсичної дії є терапевтичним індексом і може бути виражене відношенням LD_{50}/ED_{50} . Переважаючими є фармацевтичні композиції, які показують вищі терапевтичні індекси.

Застосована доза повинна, звичайно, бути встановлена з урахуванням віку, ваги і стану хворого, а також шляху застосування, дозованої форми і режиму, і бажаними результатами, а точну дозу, звичайно, повинен визначити лікар.

Реальне дозування залежить від природи і тяжкості захворювання та покладається на вибір лікаря і його можна змінювати титруванням дози для особливих обставин згідно з цим винаходом

для досягнення бажаного терапевтичного ефекту. Однак, зараз припускають що фармацевтичні композиції, які містять від приблизно 0,1 до приблизно 10 мг активного інгредієнту на окрему дозу, переважно від приблизно 0,5 до приблизно 5 мг, є підходящими для терапевтичного лікування.

Активний інгредієнт можна застосовувати в одній або декількох дозах протягом дня. Задовільний результат може, в деяких випадках, бути отриманий при дозі 0,1 мг/кг внутрішньовенно, та 1 мг/кг перорально. Верхньою межею дозування вважається приблизно 10 мг/кг внутрішньовенно, та 100 мг/кг перорально. Переважний діапазон дозування є приблизно від 0,1 мг/кг до приблизно 10 мг/кг/день внутрішньовенно, і приблизно від 1 мг/кг до приблизно 100 мг/кг/день перорально.

Способи лікування

Іншим аспектом винаходу є спосіб лікування, запобігання або послаблення захворювання, розладу або стану живої тварини, включаючи людину, де захворювання, розлад або стан є чутливими до інгібування реабсорбції нейротрансмітерів моноамінів у центральній нервовій системі, де спосіб полягає у застосуванні до такої живої тварини, включаючи людину, що потребує цього, ефективної кількості солі згідно з винаходом.

Підходящі величини доз залежать, як завжди, від конкретного способу застосування, форми застосування, показання, на які направлене застосування, суб'єкта і ваги тіла суб'єкта, а також вибору і досвіду відповідального лікаря або ветеринара.

Приклади

Винахід далі ілюстровано наступними прикладами, які не обмежують винахід.

Приклад 1

(1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан цитрат
Цитрат (1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октану синтезували, як описано в патенті WO 97/30997 (Приклад 15).

(1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан

Вільну основу отримували розчиненням цитрату у воді і встановленням pH 10-13 водною основою, після чого виділяли за допомогою толуолу. Толуольну фазу збирали, сушили і випарювали до сухого стану.

Приклад 2

(1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан L-тарtrat моногідрат (Форма I)

До нагрітого розчину (1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октану (вільна основа) у водному етанолі додали L-винну кислоту. Теплу суміш обробили активованим вугіллям і профільтрували. Фільтрат охолодили і (1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан виділили як L-тарtrat моногідрат.

Форма I характеризується наступними основними піками в її рентгенодифрактограмі порошку, наведеними нижче:

№ піку	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2 Тета ° (Cu Ka)	12,05	14,21	16,37	17,4	18,34	19,29	19,58	20,27	23,3	23,75
d-проміжок (Å)	7,3	6,2	5,4	5,1	4,8	4,6	4,5	4,4	3,8	3,7
Пік	11	12	13	14	15	16	17			
2 Тета ° (Cu Ka)	24,37	26,11	26,76	28,25	28,72	29,25	29,82			
d-проміжок (Å)	3,6	3,4	3,3	3,2	3,1	3,1	3,0			

Приклад 3

(1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан Л-тарtrat ангидрат (Форма II)

Форму приготували шляхом термічної дегідратації. (1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан Л-тарtrat моногідрат (Форма I) нагріли у тиглі для ТГА з Al_2O_3 до 125°C , 10°C/хв . Солі дали змогу охолонути перед відкриванням печі для ТГА. Під час нагрівання і охолодження піч продували сухим азотом при швидкості 50 мл/хв.

Форма II характеризується наступними основними піками в її рентгенодифрактограмі порошку, наведеними нижче:

№ піку	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2 Тета ° (Cu Ka)	10,35	11,68	12,53	14,81	15	15,77	16,82	17,41	17,77	18,87
d-проміжок (Å)	8,5	7,6	7,1	6,0	5,9	5,6	5,3	5,1	5,0	4,7
Пік	11	12	13	14	15	16	17	18	19	
2 Тета ° (Cu Ka)	20,29	21,26	21,66	23,44	23,73	25,44	25,99	27,58	28,14	
d-проміжок (Å)	4,4	4,2	4,1	3,8	3,7	3,5	3,4	3,2	3,2	

4

Приклад 4

(1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан Л-тарtrat ангидрат (Форма III)

Форму приготували шляхом термічної дегідратації. (1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан Л-тарtrat моногідрат (Форма I) нагріли у тиглі для ТГА з до 160°C , 10°C/хв . Солі дали змогу охолонути перед відкриванням печі для ТГА. Під час нагрівання і охолодження піч продували сухим азотом при швидкості 50 мл/хв.

Форма III характеризується наступними основними піками в її рентгенодифрактограмі порошку, наведеними нижче:

№ піку	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2 Тета ° (Cu Ka)	5,37	10,8	10,82	11,58	11,88	12,79	14,78	16,27	16,5	17,03
d-проміжок (Å)	16,4	8,3	8,2	7,6	7,4	6,9	6,0	5,4	5,4	5,2
Пік	11	12	13	14	15	16	17	18	19	
2 Тета ° (Cu Ka)	17,84	19,29	20,01	21,2	22,99	23,46	24,54	25,1	26,59	
d-проміжок (Å)	5,0	4,6	4,4	4,2	3,9	3,8	3,6	3,5	3,3	

Приклад 5

(1R,2R,3S,5S)-2-метоксиметил-3-(3-4-дихлорфеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан Л-тарtrat ангидрат (Форма IV)

Форму отримала шляхом суспендування свіжо приготовленої Форми II у безводному етанолі. Відокремлення суспендувальної речовини виконали через 24 години, а далі сушили під вакуумом.

Форму IV можна також отримати із суспензії Форми III за допомогою тієї самої процедури, яка описана для Форми II.

Очевидно, що Форма IV була фізично метастабільною. Задовільні препарати Форми IV виявилися сумішами Форми IV і Форми III, вказуючи на важкість виготовлення Форми IV.

Форма IV характеризується наступними основними піками в її рентгенодифрактограмі порошку, наведеними нижче:

№ піку	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2 Тета ° (Cu Ka)	5,31	10,19	11,23	12,13	12,35	12,69	14,31	14,55	14,77	16,43
d-проміжок (Å)	16,6	8,7	7,9	7,3	7,2	7,0	6,2	6,1	6,0	5,4
Пік	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
2 Тета ° (Cu Ka)	17,48	18,21	18,43	18,81	19,36	19,61	20,26	20,5	21,29	21,46
d-проміжок (Å)	5,1	4,9	4,8	4,7	4,6	4,5	4,4	4,3	4,2	4,1
Пік	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
2 Тета ° (Cu Ka)	21,95	22,53	22,77	23,38	23,59	23,9	24,45	25,02	25,56	26,19
d-проміжок (Å)	4,0	3,9	3,9	3,8	3,8	3,7	3,6	3,6	3,5	3,4
Пік	31	32								
2 Тета ° (Cu Ka)	26,83	27,21								
d-проміжок (Å)	3,3	3,3								