



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60324 (13) C2

(51) 7 C07D211/70, A61K31/44

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) СПОСІБ КРИСТАЛІЗАЦІЇ ПОХІДНОГО ТЕТРАГІДРОПІРИДИНУ, ЙОГО КРИСТАЛІЗОВАНІ ФОРМИ (ВАРІАНТИ) ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ**

1

2

(21) 99063521

(22) 23 12 1997

(24) 15 10 2003

(86) PCT/FR97/02393, 23 12 1997

(31) 96/15904

(32) 23 12 1996

(33) FR

(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р

(72) Карон Антоін, FR, Франк Бруно, FR, Монн'єр Олів'єр, FR

(73) САНОФІ-СІНТЕЛАС, FR

(57) 1 Спосіб кристалізації гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-(трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину (SR 57746 А), який відрізняється тим, що

(а) вказану сполуку розчиняють при нагріванні в розчиннику, вибраному з алканолів, що мають від 1 до 3 атомів вуглецю, диметилсульфоксиду та етилацетату, причому вказаний розчинник необов'язково містить від 5 до 30% води або водної хлористоводневої кислоти,

(б) отриманий розчин охолоджують до температури -10/+10°C зі швидкістю від 3 до 100°C/годину при перемішуванні зі швидкістю від 0 до 600 об/хвилину, та

(с) отриманий продукт виділяють і необов'язково мікронізують

2 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що на стадії (а) SR 57746 А в суміші від 95/5 до 70/30 етанол/хлористоводнева кислота кип'ятять зі зворотним холодильником до повного розчинення, на стадії (б) отриманий розчин охолоджують до температури близько 4°C при температурному градієнті від 3 до 100°C на годину без перемішування і на стадії (с) виділяють форму I гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-(трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину

3 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що на стадії (а) SR 57746 А в абсолютному етанолі або в суміші від 95/5 до 75/15 етилацетат/вода кип'ятять зі зворотним холодильником до повного розчинення, причому вказана сполука присутня в даному розчині в концентрації 10-80г/л в суміші етилацетат/вода або 5-150г/л в абсолютному етанолі, на стадії (б) отриманий розчин охолоджують від температури кипіння зі зворотним холодильником до температури близько 5°C при температурному

градієнті від 100 до 30°C на годину і зі швидкістю перемішування від 100 до 600 об/хвилину, і на стадії (с) виділяють форму II гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-(трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину

4 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що на стадії (а) SR 57746 А в диметилсульфоксиді кип'ятять зі зворотним холодильником до повного розчинення, на стадії (б) отриманий розчин охолоджують при температурному градієнті від 3 до 100°C на годину і зі швидкістю перемішування від 0 до 600 об/хвилину, і на стадії (с) виділяють форму III гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-(трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину

5 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що на стадії (а) SR 57746 А в суміші від 95/5 до 70/30 етанол/вода кип'ятять зі зворотним холодильником до повного розчинення, на стадії (б) отриманий розчин охолоджують при температурному градієнті від 5 до 30 °C на годину і зі швидкістю перемішування від 0 до 600 об/хвилину і на стадії (с) виділяють суміш форм I/III гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-(трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину в співвідношенні від 80/20 до 60/40

6 Спосіб за п 5, який відрізняється тим, що на стадії (а) використовують суміш 90/10 етанол/вода, на стадії (б) отриманий розчин охолоджують до температури 5°C при температурному градієнті від 10 до 20°C на годину і зі швидкістю перемішування від 200 до 400 об/хвилину і на стадії (с) виділяють суміш форм I/III гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-(трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину в співвідношенні від 70/30 до 65/35

7 Спосіб за п 6, який відрізняється тим, що на стадії (б) температурний градієнт складає від 10 °C і швидкість перемішування - 400 об/хвилину і на стадії (с) виділяють суміш форм I/III гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-(трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину в співвідношенні 66/34

8 Спосіб за пунктам 1-7, який відрізняється тим, що використовують попатеву мішалку

9 Форма I гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-(трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину, яку отримують способом за п 2

10 Форма II гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-

(13) C2

(11) 60324

(19) UA

(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину, яку отримують способом за п 3

11 Форма III гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину, яку отримують способом за п 4

12 Суміш I/III гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину, що отримана способом за будь-яким з пп 5-7

13 Форма I гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину, яка відрізняється тим, що вона має наступні характеристики

- температура переходу тверде-тверде $148,4 \pm 1,6^{\circ}\text{C}$, та
- ентальпія переходу $25,4 \pm 1,1 \text{ Дж/г}$

14 Форма II за п 13, яка відрізняється тим, що картина порошкової дифракції рентгенівських променів має характерні лінії (Брегівська дифракція 2θ) при $9,9 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$
 $14,8 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$
 $20,8 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ (інтенсивність 100)

15 Форма II гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину, яка відрізняється тим, що вона має наступні характеристики

- температура переходу тверде-тверде $153,9 \pm 1,1^{\circ}\text{C}$, та
- ентальпія переходу $24,1 \pm 1,0 \text{ Дж/г}$

16 Форма II за п 15, яка відрізняється тим, що дифракційний профіль порошкової рентгенограми має характерні лінії (Брегівська дифракція 2θ) при

$14,90 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ (інтенсивність 100)
 $19,38 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$
 $20,4 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$

17 Форма III гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину, яка відрізняється тим, що вона має наступні характеристики

- температура переходу тверде-тверде $141 \pm 2^{\circ}\text{C}$, та
- ентальпія переходу $17,6 \pm 0,5 \text{ Дж/г}$

18 Кристалічна форма за будь-яким з пп 9-17, яка відрізняється тим, що вона мікронізована

19 Суміш форми I за пунктами 13 або 14 та форми III за пунктом 17, яка має співвідношення форми I/форма III від 80/20 до 60/40

20 Суміш за п 19, яка має співвідношення форми I/форма III від 70/30 до 65/35

21 Суміш за п 20, яка має співвідношення форми I/форма III близько 66/34

22 Суміш за будь-яким з пунктів 19-21, яка відрізняється тим, що вона мікронізована

23 Фармацевтична композиція, що містить як активний інгредієнт гідрохлорид 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину в необов'язково мікронізованій кристалічній формі, яка вибрана з форми I, форми II, форми III та суміші форми I/форми III за будь-яким з пунктів 9-21

24 Композиція за п 23, в якій активний інгредієнт є сумішшю за п 22 у вигляді стандартної дозованої форми

25 Композиція за п 24, яка відрізняється тим, що кожна стандартна дозована форма містить кількість мікронізованого активного інгредієнта, яка відповідає дозі, вибраній з 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 та 3,0 мг вільної основи

Цей винахід відноситься до способу кристалізації похідного тетрагідропіридину, до нових кристалічних форм, що отримані даним способом, та до фармацевтичної композиції, що містить вказану похідну тетрагідропіридину в даній кристалічній формі як активний інгредієнт

Даний винахід конкретніше відноситься до способу кристалізації гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину, до трьох кристалічних форм даного продукту, до певної суміші двох з трьох даних форм та до фармацевтичної композиції, що містить одну з вказаних форм або суміші двох з даних форм

1-[2-(2-нафтил)етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин, що далі позначений під кодовим номером SR 57746, та його фармацевтичне прийнятні солі вперше були описані в EP 0 101 381 як анорексигенні агенти та згодом як антианксиодепресанти (US 5 026 716), антиконстипаційні агенти (US 5 109 005) нейротропні агенти (US 5 270 320), інгібітори вільних радикалів (US 5 292 745) та кардіопротектори (US 5 378 709)

В EP 0 101 381 описано SR 57746 у вигляді гідрохлориду, що позначений далі як SR 57746 A, і

цю сімь використовували в преклінічних та клінічних випробуваннях на здорових добровольцях Згідно з вказаним документом SR 57746 A виділяли кристалізацією з етанолу, особливо з абсолютного етанолу

В преклінічних дослідженнях, особливо в фармакологічних та токсикологічних тестах на тваринах, SR 57746 A продемонстрував стабільну активність та поведінку Таким же чином, фармакокінетичні дослідження на тваринах дали стабільні та відтворювані результати

Для порівняння, в клінічних дослідженнях, які були проведені на здорових добровольцях (фаза 1), виявлено, що SR 57746 A демонстрував високу мінливість концентрації в плазмі та фармакодинамічної дії активного інгредієнта

В перших клінічних випробуваннях, що були проведені на пацієнтах, що терпіли на дуже серйозні захворювання, особливо боковим аміотрофічним склерозом, дозу SR 57746 A підтримували на дуже низькому рівні, а саме 1 мг/день, в цій дозі даний продукт виявився перспективним (W G Bradley доповідь, що має назву "New drugs for amyotrophic lateral sclerosis", матеріал" зустрічі Американської академії неврології, 23-30 березня,

1996, сторінки 240-23 240-28)

Більш того, було виявлено, що при отриманні великих кількостей SR 57746 A за методикою виділення, що описана в EP 0 101 381, неможливо досягти гарного виходу продукту зі стабільними характеристиками, які дають можливість подолати недоліки, що відмічені в фазі 1 клінічних досліджень

Більш конкретно, було виявлено, що за методикою виділення, наведеною в EP 0 101 381, отримують SR 57746 A, який складається з кристалів, розмір яких не постійний та напевно більший, як 150 мікрметрів, більш конкретно щонайменше близько 75% кристалів мають розмір 150-600 мікрметрів

Більше того, виявлено, що SR 57746 A, отриманий за методикою, що описана в EP 0 101 381, складається, як показує диференційна скануюча калориметрія, з, щонайменше, трьох різних форм

Нарешті було виявлено, що відповідні співвідношення різних форм не постійні для різних партій SR 57746 A, що ускладнює контроль характеристик вихідного матеріалу для отримання фармацевтичних композицій

На теперішній час виявлено, що при проведенні кристалізації SR 57746 A за відповідних та постійних умов, які припускають розчинник, швидкість змішування та швидкість охолодження, є можливість виділення сполуки в трьох різних кристалічних формах або у вигляді суміші двох цих трьох форм з незмінними та відтворюваними співвідношеннями

Більш конкретно, було виявлено, що

- форму I SR 57746 A отримують охолодженням розчину SR 57746 A в суміші етанол / концентрована хлористоводнева кислота без перемішування,

- форму II SR 57746 A отримують охолодженням розчину SR 57746 A в абсолютному етанолі або суміші етилацетат / вода при контрольованій швидкості охолодження та швидкості перемішування,

- форму III SR 57746 A отримують охолодженням розчину SR 57746 A в диметилсульфоксиді, та

- суміш форми I та III, що має фіксований та відтворюваний склад отримують охолодженням розчину SR 57746 A в суміші етанол/вода

Також було виявлено, що ці нові кристалічні форми, як у чистому вигляді так і в сумішах з фіксованим співвідношенням двох з наведених форм абсорбуються однаково та відтворювано і полегшують визначення оптимально дози активного інгредієнта. Навіть більше, ніж покращення фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей, можливість контролювати виробництво композиції SR 57746 A в кристалічній формі є надто важливою з точки зору маркетингу

Остаточоно було виявлено, що якщо нові кристалічні форми або суміш двох зазначених форм містять дуже дрібні кристали, особливо мікронізовані кристали, активність активного інгредієнта значно підвищується і його абсорбція стає однаковою та постійною, що дає можливість вводити невеликі дози при дуже добрій терапевтичній відповіді реакції, і, в той же час, повного контролю потенційних побічних ефектів

На рисунках наведені термограми, що отримані при диференційній скануючій калориметрії форми I, форми II, форми III та суміші I / форма III в співвідношенні 65,7/34,3

На фіг 1 показана термограма форми I SR 57746 A, що отримана за методикою приклада 1, наведена термограма отримана за допомогою диференційної скануючої калориметрії при температурі від 50°C до 180°C. На даній термограмі значення температури переходу тверде-тверде складає 148-149°C

На фіг 2 показана термограма форми II SR 57746 A, що отримана за методикою приклада 2, наведена термограма отримана за допомогою диференційної скануючої калориметрії при температурі від 50°C до 180°C. На даній термограмі значення температури переходу тверде-тверде складає 153-155°C

На фіг 3 показана термограма форми III SR 57746 A, що отримана за методикою приклада 3, наведена термограма отримана за допомогою диференційної скануючої калориметрії при температурі від 50°C до 180°C. На даній термограмі значення температури переходу тверде-тверде складає 141-141°C

На фіг 4 показана термограма суміші I / форма III, що отримана за методикою приклада 4, наведена термограма отримана за допомогою диференційної скануючої калориметрії при температурі від 50°C до 180°C. На даній термограмі показані значення температур переходу тверде-тверде двох форм

Таким чином, згідно з одним аспектом, даний винахід відноситься до способу кристалізації гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)етил]-4-(3-трифторметилфеніл) 1,2,3,6-тетрагідропіридіна, який відрізняється тим, що

(а) вказану сполуку розчиняють нагріванням в розчиннику, вибраному з алканолів, що мають від 1 до 3 атомів вуглецю, кетонів, що мають від 3 до 6 атомів вуглецю, диметилсульфоксида та етилацетата, де вказаний розчинник необов'язково містить від 5 до 30% об. води або водної соляної кислоти

(b) отриманий розчин охолоджують до температури - 10/+10°C з швидкістю від 3 до 100°C / год, при перемішуванні від 0 до 600об/хвил, та

(с) отриманий продукт виділяють і необов'язково мікронізують

Процес по даному винаходу проводять за звичною методикою кристалізації, однак тип розчинника, швидкість охолодження, присутність або відсутність води та швидкість перемішування є суттєвими параметрами для відтворюваного отримання тої чи іншої кристалічної форми або для відтворюваного отримання суміші двох форм з незмінними пропорціями

На стадії (а) гідрохлорид 1-[2-(2-нафтил)етил]-4-(3-трифторметилфеніл) 1,2,3,6- тетрагідропіридіна, наприклад, неочищений продукт, що отриманий способом, який описано в ЕЗ 0 101 381, нагрівають, переважно зі зворотним холодильником, у вибраному розчиннику необов'язково в присутності води

Вода може бути використана для повного розчинення SR 57746 A. Хоча в метанолі та етанолі,

наприклад, продукт розчиняється повністю до придатної концентрації (наприклад, 15-150г/л), в ацетоні, метилетилкетоні, ізопропанолі або етилацетаті за тих самих концентрацій продукт повністю не розчиняється. В ці розчинники достатньо додати від 5 до 30% води для практично повного розчинення при температурі кипіння зі зворотним холодильником. Але процент вмісту води не повинен бути надто високим для уникнення надлишкової розчинності та втрати кінцевого продукту.

Згідно з одною підходящою методикою використовують розчинник, що вибраний з наступних сумішей (об/об): від 100/0 до 70/30 метанол/вода, від 100/0 до 70/30 етанол/вода, від 95/5 до 70/30 ацетон/вода, від 95/5 до 80/20 метилетилкетон/вода та від 95/5 до 70/30 етилацетат/вода, та диметилсульфоксид.

Як зазначено вище, концентрація SR 57746 А у вибраному розчиннику залежить від його розчинності. Вона може мінятися від 15-100г/л для сумішей етилацетат/вода до 150-300г/л для етанолу та сумішей етанол/вода.

SR 57746 А переважно розчиняють до концентрації 5-10г/л, переважно 100-150г/л в етанолі, суміші приблизно 90/10 етанол/вода або метанолі, до концентрації близько 60 г/л в суміші приблизно 90/10 ацетон/вода, до концентрації 100-125г/л в суміші приблизно 95/15 метилетилкетон/вода або до концентрації близько 15г/л в суміші приблизно 90/10 етилацетат/вода. Розчинність в розчиннику при кип'яченні зі зворотним холодильником повністю відповідає цим даним.

На стадії (b) отриманий розчин охолоджують необов'язково при перемішуванні, швидкість охолодження контролюють та, якщо використовують мішалку, контролюють швидкість перемішування, оскільки отримання конкретно кристалічної форми в значній мірі залежить від цих двох параметрів.

Якщо кристалізацію проводять при перемішуванні, переважно використовувати лопасну мішалку (також визначену тут як крильчата мішалка) яка сприяє обертанню всіх рідин, причому діаметр обертання даної мішалки складає від 4/5 до 2/5 від діаметру реактора, що використовують.

Швидкість охолодження регулюють градієнтом температури, який міняється від 100 до 3°C на годину.

Отримання конкретної кристалічної форми, а також суміші двох форм в фіксованих пропорціях залежить одночасно від двох параметрів, наведених вище, в даному розчиннику, і зрозуміло, що швидкість перемішування звичайно міняється як пряма функція швидкості охолодження.

На стадії (c) кристалізований продукт виділяють згідно зі звичайною методикою і необов'язково мікронізують.

Виділення продукту може бути досягнуто, наприклад, сушкою отримано сполуки, показано, що стадія сушки, яка проводиться в печі або сушильці з перемішуванням, не міняє кристалічну структуру, що отримують в результат кристалізації.

В залежності від вибору підходящих умов для стадій (a) та (b), на стадії (c) можуть бути віділені чотири різних види SR 57746 А, а саме форма I, форма II, форма III та суміш форм I/III, причому можливо визначення основних характеристик вказаних видів за допомогою диференційної скануючої калориметрії (ДСК), з термограм, отриманих на калориметрі PERKIN-ELMER, за добре відомих умов визначають.

температуру переходу тверде-тверде, та ентальпію, пов'язану з цим переходом.

Диференційну скануючу калориметрію проводять з використанням апарату PERKIN-ELMER DSC7, який калібрують відносно ендотерм плавлення індія або свинця та циклогексана. Цей аналіз проводять з використанням від 3 до 6мг продукту в алюмінієвій чашці з гофрованою та проколотою кришкою, при температурі від 50 до 180°C, зі швидкістю нагрівання 10°C /хвилину використовуючи азот як газ для промивання.

Температура переходу тверде-тверде та ентальпія переходу є основними характеристиками, які самі по собі є достатніми для визначення кожної кристалічної форми або сумішей двох з вказаних форм.

Вказані форми можуть бути охарактеризовані рентгенівською порошковою дифрактометриєю. Картину порошкової дифракції рентгенівських променів (Брегівська дифракція 2 θ) отримують з використанням дифрактомера SIEMENS 500 TT з генератором на 40кВ, заднім монохроматором, Si k x 1 джерелом та силіконовим держателем, при скануванні від 4°C до 40°C зі швидкістю 1° за хвилину.

Згідно з одною переважною методикою стадію (a) проводять кип'яченням зі зворотним холодильником SR 57746 А в суміші від 95/5 до 70/30 етанол/соляна кислота до завершення розчинення, і стадію (b) проводять охолодженням отриманого розчину до температури близько 4°C при температурі градієнта від 3 до 100°C за годину без перемішування. Виділена на стадії (c) цієї переважно методики кристалічна форма SR 57746 А називається "форма I" та має наступні характеристики:

температура переходу тверде-тверде 148,4 \pm 1,6°C, та

ентальпія переходу 26,4 \pm 1,1Дж/г

Форма I SR 57746 А, що має вказані вище характеристики, є додатковим аспектом даного винаходу.

Ця нова кристалічна форма також була проаналізована за допомогою рентгенівської порошкової дифракції. При кількісному вивченні зразків дифракції встановлено, що форма I має характерні лінії (2 θ) при

9,9 \pm 0,3°

14,8 \pm 0,3°

20,8 \pm 0,3° (інтенсивність 100)

Форму I також отримують, якщо розчин на стадії (b) охолоджують вистояванням на протязі 8-15 годин при температурі 0-5°C також без перемішування.

Згідно з другою переважною методикою стадію (a) проводять кип'яченням зі зворотним холодильником в абсолютному етанолі або суміші від 95/5 до 75/25 етилацетат/вода до завершення розчинності, причому SR 57746 А присутній в даному розчиннику в концентрації 10-8г/л, переважно 70г/л, в суміші етилацетат/вода в концентрації 5-150г/л в абсолютному етанолі.

Згідно з даною переважною методикою стадію

(б) проводять охолодженням розчину від температури кип'ячіння зі зворотним холодильником до температури 5°C при градієнті температури від 100 до 30°C за годину та швидкістю перемішування від 100 до 600 об/хвилину

Друга кристалічна форма, що виділена на стадії (с), називається в даному опису "форма II" і має наступні характеристики

температура переходу тверде-тверде 153,9±1,1°C, та ентальпія переходу 24,1±1,0 Дж/г

Форма II SR 57746 А, яка має вказані вище характеристики, складає додатковий аспект даного винаходу

Ця нова кристалічна форма також була проаналізована за допомогою рентгенівської порошкової дифракції. При кількісному дослідженні зразків дифракції встановлено, що форма 2 має характерні лінії (2θ) при

14,5±0,3°C (інтенсивність 100) 19,3±0,3° 20, ±0,3°

Згідно з другою переважною методикою стадію (а) проводять кип'ятінням зі зворотним холодильником SR 57746 А в диметилсульфоксиді до повного розчинення, і стадію (б) проводять охолодженням отриманого розчину при температурному градієнті від 3 до 100°C на годину і зі швидкістю перемішування від 0 до 600 об/хвилину

Друга кристалічна форма, що була виділена на стадії (с), називається в даному описі "форма III" та має наступні характеристики

температура переходу тверде-тверде 141±2°C,

і ентальпія переходу 17,6±0,5 Дж/г

Форма III SR 57746 А, що має вказані вище характеристики, складає додатковий ефект даного винаходу

Згідно з особливою переважною методикою стадію (а) проводять нагріванням SR 57746 А в суміші від 95/5 до 70/30, переважно від 90/10 до 85/15 етанол/вода до повного розчинення і стадію (б) проводять охолодженням розчину при температурному градієнті від 10 до 20°C на годину, переважно 10°C, і зі швидкістю перемішування від 0 до 600 об/хвилину, переважно від 200 до 400 об/хвилину і переважно 400 об/хвилину

Несподівано було виявлено, що суміш форма I / форма III у масовому співвідношенні від 80/20 до 60/40, переважно від 70/30 до 65/35 і переважно близько 66/34, як було показано диференційною скануючою калориметрією відтворюваним чином виділяють на стадії (с)

Ця суміш складається з часток діаметром менше 150 мікрметрів

Форми I, II і III SR 57746 А і суміш форм I і III можуть бути мікронізовані з отриманням фармацевтично активного інгредієнта з розміром часток менше 50 мікрметрів, переважно менше 30 мікрметрів і переважно для щонайменше 80% часток менше 10 мікрметрів

Мікронізацію проводять на звичайному обладнанні для отримання мікрокристалів з розміром менше 50 мікрметрів, наприклад на мікронізері AL PINE 200 AS, розміщуючи SR 57746 А в камері мікронізації (діаметр 200 мм) з швидкістю від 15 до 50 кг/годину і робочим тиском від 1 до 6,5 бар та збираючи продукт в рукавний фільтр

Мікронізовані кристалічні форми I, II і III SR 57746 А і мікронізовані суміші форм I та III у співвідношеннях від 80/20 до 60/40, переважно від 70/30 до 65/35 та переважно близько 66/34, є переважним аспектом даного винаходу

Наявність визначених раніше форм SR 57746 А або фіксованої суміші форма I/форма III робить можливим отримання фармацевтичних композицій, які мають постійну і відтворювану композицію

Більш того, отримання продукту, який має дрібні частини, наприклад мікронізацією, робить можливим, для постійної активності, значно знижувати ефективні дози з отриманням такого ж терапевтичного результату

Більш конкретно було показано, що мікронізована кристалічна форма не тільки робить можливим зниження дозованої кількості активного інгредієнта, що міститься в фармацевтичній композиції, але також, зокрема, робить можливим досягнення рівномірної пероральної абсорбції і, таким чином, отримання постійно терапевтичної відповіді у кожного пацієнта, незалежно від того, чи вводиться препарат на пустий жовудок чи після їжі

Дослідження, що стосуються визначення *in vitro* абсорбції SR 57746 А у вигляді мікронізованої суміші форм I/III, проводили з використанням одношарової моделі CACO-2. Цей тест, який широко використовується як прогнозна модель кишкової епітальної абсорбції лікарняного засобу (P. Artusson Crit Rev Ther Drug, 1991, 8 305-330), дає можливість продемонструвати значні відмінності в строках розчинення і проникності між SR 57746 А у вигляді мікронізованої суміші форм I/III і SR 57746 А, що отримані згідно з EP 0 101 381

Результати показали, що у середовищі, що використовується (розчин Хенка з додаванням 10 % фетальної телячої сироватки та таурохолової кислоти) швидкості розчинення та ступеня проникності значно відрізняються для SR 57746 А у вигляді мікронізованої суміші форм I/III та для SR 57746 А, отриманого за методикою EP 0 101 381. Більш конкретно було продемонстровано, що розчинення та проникливість нормалізуються, тобто стають рівномірними після мікронізації

Таким чином, згідно з другим аспектом даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить як активний інгредієнт 1-[2-(2-нафтил) етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин гідрохлорид в не обов'язково мікронізованій кристалічній формі, яка вибрана з форми I, форми II та форми III, що визначені вище, та сумішей форм I/форми III у співвідношеннях від 80/20 до 60/40, переважно від 70/30 до 65/35, та переважно близько 66/34

Кристалічні форми даного винаходу можуть зручно вводитися перорально парентально, під'язично або черезшкірно. Кількість активного інгредієнту, що вводиться, залежить від природи та тяжкості стану, який підлягає лікуванню, та від ваги пацієнта. Тим не менше, кількість активного інгредієнту, що знаходиться в стандартній дозованій формі, може мінятися від 10 мг (розраховано для вільної основи) для немікронізованого продукту, та може складати від 0,1 до 5 мг переважно від 0,5 до 3 мг та переважно 2 мг (розраховано для вільної основи) для мікронізованого продукту. Пе-

реважні стандартні дози звичайно складають 0,5, 1,0 1,5, 2,0, 2,5 або 3мг (розраховано для вільної основи) мікронізованого продукту

Ці стандартні дози звичайно вводять один або більше разів на день наприклад один або два рази на день, причому загальна доза для людини міняється від 0,5 до 20мг на день, переважно від 1 до 10мг на день (розраховано для вільної основи) для немікронізованого продукту, та від 0,2 до 10мг на день переважно від 1 до 6мг на день (розраховано для вільної основи) для мікронізованого продукту

В стандартних дозованих формах фармацевтичних композицій даного винаходу активний інгредієнт вводять тваринам та людині, переважно у суміші з звичайними фармацевтичними носіями для лікування захворювань, вказаних к патентах US 5 026 716, US 5 109 005, US 5270320, US 5292745 та US 5 378 709 та, зокрема, для лікування захворювань нервової системи, особливе бокового аміотрофічного склерозу. Підходящі стандартні дозовані форми для введення включають форми для перорального введення, такі як таблетки, як можуть бути такими, що розділяються, желатинові капсули, порошки та гранули та форми для підязикового і трансбуккального введення, нові кристалічні форми також можуть бути використані для отримання форм для черезшкірного введення

При отриманні твердої композиції у вигляді таблеток активну сполуку змішують з фармацевтичним носієм, таким як желатин, крохмаль, лактоза, стеарат магнія, тальк, арабійська камедь та інше. Таблетки можуть бути покриті сахарозою або іншими підходящими речовинами, окрім того вони можуть бути оброблен таким чином, щоб мати пролонговану або сповільнену дію і, таким чином безупинно визволяти певну кількість активного інгредієнта

Препаративна форма у вигляді желатинових капсул може будь отримана перемішуванням активного інгредієнта з розчинником та заповненням отриманою сумішшю м'яких або твердих желатинових капсул

Активний інгредієнт може також бути введений в мікрокапсули, необово з одним або більше носіями та добавками

В фармацевтичних композиціях даного винаходу активний інгредієнт також може бути у вигляді комплексу включення в циклодекстрини, їх прості та складні ефіри

Наступні приклади ілюструють даний винахід

Приклад 1

Суміш 19,5г неочищеного гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридіна, 95мл абсолютного етанолу та 4,64мл 37% соляної кислоти кип'ятять зі зворотним холодильником при перемішуванні до завершення розчинення і потім дають суміші охолотитися продовжуючи перемішування. Коли починають утворюватися перші кристали (при температурі близько 63°C) мішалку зупиняють і реакційну суміш залишають при температурі 0-5°C на протязі ночі. Після фільтрації продукт двічі доводять до пастоподібного стану в 30мл абсолютного етанолу і потім сушать на протязі ночі при темпе-

ратурі 40°C у вакуумі

В цих умовах отримують 12,8г гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридіна (SR 57746 A - форма 1)

По даним диференційної скануючої калориметрії SR 57746 A - форма 1, яка отримана в даному прикладі, має наступні характеристики

температура переходу тверде-тверде 148-149°C, та

ентальпія переходу 26,4Дж/г. Відповідна термограма показана на фіг 1

За даними аналізу рентгенівської порошкової дифракції, проведений за допомогою дифрактометра SIEMENS 500 TT в наведених вище умовах, SR 57746 A - форма 1, що була отримана в цьому прикладі, має характерні лінії (Брегівська дифракція 2 θ) при 9,8°, 14,7° і 20,7° (відносна інтенсивність 100)

Картина порошкової дифракції рентгенівських променів (кути дифракції) SR 57746 A - форми I даного прикладу надана по значним лініям, які співставленні в таблиці 1 разом з відносною інтенсивністю, і представлена в процентному відношенні до найбільш інтенсивної лінії

Таблиця 1

SR 57746 A - форма 1

Лінії дифракції (кути Бреґ-га 2 θ)	Відносна інтенсивність
9,798	23,44
14,758	79,68
15,174	45,73
16,584	49,31
16,922	34,30
17,458	35,91
17,814	21,48
18,403	32,33
20,741	100,00
21,367	29,91
22,310	28,98
24,482	22,75
24,768	67,67
25,644	40,18
28,803	39,03

Приклад 2

В калориметричному реакторі METTLER RC1, оздобленому лопасною мішалкою діаметром 8см, суміш неочищеного гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)-етил]

4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридіна і 1л абсолютного етанолу кип'ятять зі зворотним холодильником до повного розчинення продукту. Отриманий розчин охолоджують до 10°C зі швидкістю охолодження 80°C на годину і швидкістю перемішування 500об/хвилину. Отриманий осад фільтрують та сушать на протязі ночі при температурі 45°C у вакуумі

В цих умовах отримують форму II гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридіна (SR 57746 A - форма II)

Згідно з даними диференційної скануючої ка-

лориметрії SR 57746 АП- форма II, що отримана в даному прикладі, має наступні характеристики

температура переходу тверде-тверде 153-155°C, та

ентальпія переходу 24,1Дж/г Відповідна термограма показана на фіг 2

Згідно з даними аналізу рентгенівської порошкової дифракції, проведений за допомогою дифрактометра SIEMENS 500 TT в наведених вище умовах, SR 57746 А - форма II, що отримана в цьому прикладі, має характер лінії (Бреггівська дифракція 2 θ) при 14,3° (відносна інтенсивність 100), 19,2° та 20,5°

Рентгенівський порошковий профіль дифракції (кути дифракції) SR 57746 А форми II даного прикладу наданий за значними лініями, співставленими в таблиці 2 разом з відносною інтенсивністю, та наведений в процентному відношенні до найбільш інтенсивної лінії

Таблиця 2

SR 57746 А - форма II

Лінії дифракції (кути Брегга 2 θ)	Відносна Інтенсивність
14,348	100,00
16,300	21,68
16,748	57,51
17,209	68,98
19,173	34,10
20,147	37,38
20,493	28,52
20,832	33,62
24,332	37,28
24,902	24,57
25,237	41,71
25,817	24,57

Приклад 3

Суміш 2г неочищеного гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридіна та 50мл диметилсульфоксида кип'ятять зі зворотним холодильником до повного розчинення, отриманій суміш дають можливість охолотитися на протязі ночі і кристалічний продукт потім відокремлюють та сушать у вакуумі при температурі 45°C на протязі ночі

В цих умовах отримують форму III гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридіна (SR 57746 А - форма III)

Згідно з даними диференційної скануючої калориметрії SR 57746 А-форма III, що отримана в даному прикладі, має наступні характеристики

температура переходу тверде-тверде 141-142°C, та

ентальпія переходу 17,6Дж/г

Відповідна термограма показана на фіг 3

Приклад 4

Суміш 100г неочищеного гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридіна та 1л суміші 90/10 етанол/вода кип'ятять зі зворотним холодильником при перемішуванні до повного розчинення продукту. Отри-

маний розчин охолоджують від температури кипіння зі зворотним холодильником до температури 5°C при попасному перемішуванні зі швидкістю 400об/хвилину та швидкістю охолодження 1 °C/годину Отриманий кристалічний продукт відфільтрували та сушили при температурі 45°C у вакуумі на протязі ночі

В цих умовах гідрохлорид 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридіна отримують у вигляді суміші форма I/форма II) у співвідношенні 65,7/34,3 (SR 57746 А-форма I/II)

За даними диференційної скануючої калориметрії SR 57746 А-форма I/II що отримана в даному прикладі, має термограму, показану на фіг 4, яка показує* тільки два характерних піка, що відповідають формам I та II

Приклади 5-16

Використовують методику приклада 2 і в двох різних експериментах швидкість охолодження та швидкість перемішування міняють наступним чином

охолодження при 100°C/годину і перемішування при 600об/хвил (приклад 5),

охолодження при 30°C/годину і перемішування при 300об/хвил (приклад 6)

В цих умовах отримують SR 57746 А-форму II

Було виявлено, що при проведенні процесу в абсолютному етанолі при концентрації 70г/л залежність отримання форми II від швидкості охолодження та швидкості перемішування можна виразити у відповідності з лінійним рівнянням типу $y=ax+b$

Для отримання форми II в цих умовах рівняння має наступний вигляд

$$R_{\max}=4,23 \cdot V+170,51,$$

де R_{\max} дорівнює швидкості перемішування, вираженої в обертах/хвилину і V дорівнює швидкості охолодження, вираженої в /годину Таким чином для отримання форми II швидкість перемішування повинна бути менше або дорівнювати R_{\max} для даної швидкості охолодження

Приклад 7

Суміш 15г гідрохлориду 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридіна і 1л суміші 90/10 етилацетат/вода кип'ятять зі зворотним холодильником до повного розчинення продукту при перемішуванні попасною мішалкою діаметром 8см Отриманий розчин охолоджують до 5°C з швидкістю 60°C на годину і швидкістю перемішування 150об/хвилину отриманий осад потім відфільтровують та сушать у вакуумі з отриманням SF 57746 А-форми II, яка ідентична продукту, отриманому в прикладі 2

Приклади 8-11

В чотирьох різних експериментах неочищений гідрохлорид 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридіна в концентрації 70г/л в суміші 92/8 етилацетат/вода (реакційний об'єм 1,3л) кип'ятять зі зворотним холодильником в реакторі RC1, з'єднаним з лічильником часток Р ARTEC® 100 від LASENTEC та обладуваним лопасною мішалкою діаметром 8см Після завершення розчинення розчин охолоджують за наступних умов для чотирьох експериментів

оохолодження при 100°C/годину і перемішування при 400об/хвил (приклад 8),

оохолодження при 80°C/годину та перемішування при 300об/хвилину (приклад 9),

оохолодження при 50°C/годину та перемішування при 200об/хвилину (приклад 10),

оохолодження при 30°C/годину та перемішування при 100об/хвилину (приклад 11),

За цих умов отримують SR 57746 А-форму II

Було виявлено, що при проведенні процесу в суміші 92/8 етилацетат/вода при концентрації 70г/л залежність отримання форми II від швидкості оохолодження та швидкості перемішування можна виразити наступним рівнянням

$$R_{\max} = 4,14 \cdot V - 18,9$$

де R_{\max} дорівнює швидкості перемішування, вираженої в обертах/хвилину та V дорівнює швидкості оохолодження, вираженої в °C/годину

Для отримання форми II швидкість перемішування повинна бути менше або дорівнювати R_{\max} для даної швидкості оохолодження

Приклад 12

Неочищений гідрохлорид 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридіна в концентрації 60,6г/л в суміші 90/10 ацетон/вода кип'ятять зі зворотним холодильником при перемішуванні до повного розчинення. Потім використовують методику приклада 4 з отриманням SR 57746 А-форми I/III у співвідношенні 80/20

Приклад 13

Неочищений гідрохлорид 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридіна при концентрації 100г/л в метанолі кип'ятять зі зворотним холодильником при перемішуванні до повного розчинення

Використовують методику приклада 4 з отриманням SR 57746 А-форми I/III у співвідношенні 80/20, який ідентичний продукту приклада 12

Приклад 14

Неочищений гідрохлорид 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-

тетрагідропіридіна при концентрації 100г/л в суміші 70/30 етанол/вода кип'ятять зі зворотним холодильником при перемішуванні до повного розчинення. Використовують методику приклада 4 з отриманням SR 57746 А-форми I/III у співвідношенні 65,7/34,3, яка ідентична продукту приклада 4

Приклад 15

24кг SR 57746 А-форми I/III, описаної в прикладі 4, розміщують в камері для мікронізації (діаметр 200мм) мікронізера ALPINE 200 AS зі швидкістю 25кг/годину і при робочому тиску 6,5 бар, і потім мікронізований продукт збирають в рукавному фільтрі. Цей процес дає SR 57746 А-форми I/II з таким розподіленням часток, що всі частки мають розмір менше 20 мікрметрів та 85 % часток мають розмір менше 10 мікрметрів

Диференційна скануюча калориметрія отриманого мікронізованого продукту показала, що температури переходу не міняються після мікронізації. Вказаний перехід є переходом типу тверде-тверде. SR 57746 А розкладається до плавлення, яке починається при 250°C

Приклад 16

Фармацевтична композиція, що містить як активний інгредієнт SR 57746 А-форму I/III (мікронізований) згідно з прикладом 15, наведеним вище, має наступний склад

Активний інгредієнт	2,192мг
Кукурудзяний крохмаль	141,218мг
Безводна колоїдна двоокис кремнія	0,200мг
Стеарат маґнія	0,400мг

Активний інгредієнт просіюють через сито з ячейками 0,2мм і потім змішують з наповнювачем. Цю суміш просіюють через сито з ячейками 0,315мм, повторно змішують і потім просіюють знову через сито з ячейками 0,315мм. Після остаточного змішування композицію розміщують в желатинові капсули №3 по 170мг композиції, що містить SR 57746 А-форму I/II в кількості, що відповідає 2мг основи 1-[2-(2-нафтил)-етил]-4-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридіна