



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76913 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/135

A61K 31/205 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

C07C 211/63 (2006.01)

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

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ КРИСТАЛІЧНИЙ НАПІВГІДРАТ МЕТАНСУЛЬФОНАТУ СИБУТРАМІНУ

1

2

(21) а200503096

(22) 25.09.2003

(24) 15.09.2006

(86) PCT/KR03/01955, 25.09.2003

(31) 10-2002-0060798

(32) 05.10.2002

(33) KR

(31) 10-2003-0053752

(32) 04.08.2003

(33) KR

(46) 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.

(72) Лі Дзає-Хеон, KR, Парк Га-Сеунг, KR, Лі
Дзає-Чеол, KR, Кім Хан-Кіунг, KR, Чанг Янг-Кіл,
KR, Лі Гван-Сун, KR

(73) ХАНМІ ФАРМ. КО., ЛТД., KR

(56) US 4746680

US 5068440

US 4929629

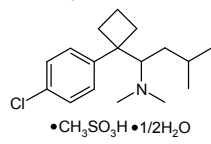
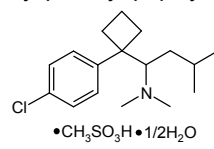
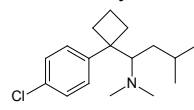
WO 0236540

US 6399826

WO 8806444

GB 2098302

GB 2184122

(57) 1. Фармацевтична композиція для лікування
або профілактики ожиріння, яка містить кристаліч-
ний напівгідрат метансульфонату сибутраміну
формули (I)2. Фармацевтична композиція за п.1, в якій 2θ
величини основних піків спектра рентгенівської
дифракції кристалічного напівгідрату метансуль-
фонату сибутраміну мають наступні значення:8,2±0,2, 10,8±0,2, 11,7±0,2, 12,0±0,2, 12,3±0,2,
15,8±0,2, 16,4±0,2, 17,4±0,2, 17,8±0,2, 19,0±0,2,
21,2±0,2, 21,9±0,2, 22,2±0,2, 22,8±0,2, 23,3±0,2,
24,4±0,2, 24,9±0,2, 25,3±0,2, 25,6±0,2 і 26,8±0,2.3. Фармацевтична композиція за пп.1 або 2, що
додатково містить фармацевтично прийнятний
носії, розріджувач або наповнювач.4. Фармацевтична композиція за п.1, в якій кри-
сталічний напівгідрат метансульфонату сибутрамі-
ну формули (I) присутній в кількості 1-50мг.5. Кристалічний напівгідрат метансульфонату си-
бутраміну формули (I)6. Кристалічний напівгідрат метансульфонату си-
бутраміну формули (I) за п. 5, в якому 2θ величи-
ни основних піків спектра рентгенівської дифракції
мають наступні значення:8,2±0,2, 10,8±0,2, 11,7±0,2, 12,0±0,2, 12,3±0,2,
15,8±0,2, 16,4±0,2, 17,4±0,2, 17,8±0,2, 19,0±0,2,
21,2±0,2, 21,9±0,2, 22,2±0,2, 22,8±0,2, 23,3±0,2,
24,4±0,2, 24,9±0,2, 25,3±0,2, 25,6±0,2 і 26,8±0,2.7. Спосіб отримання кристалічного напівгідрату
метансульфонату сибутраміну вказаного в пп.5
або 6, при якому здійснюють взаємодію сибутра-
міну формули (II) з метансульфоюкислотою, розчи-
неною в суміші органічного розчинника і води8. Спосіб за п.7, в якому метансульфоюкислоту ви-
користовують в кількості 1-2 мольних еквівалентів
з розрахунку на 1 моль сибутраміну формули (II).9. Спосіб за п.7, в якому воду використовують в
кількості 0,5-5 мольних еквівалентів з розрахунку
на 1 моль сибутраміну формули (II).10. Спосіб за п.7, в якому органічний розчинник
являє собою складний ефір, вибраний з групи, що
складається з етилацетату, н-пропілацетату, ізоп-
ропілацетату і н-бутилацетату; простий ефір, виб-
раний з групи, що складається з діетилового ефі-
ру, діізопропілового ефіру і трет-бутилметилового
ефіру; кетон, вибраний з групи, що складається з
ацетону, метилетилкетону; або їх суміші.

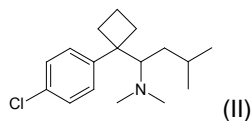
(13) C2

(11) 76913

(19) UA

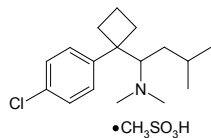
11. Спосіб отримання кристалічного напівгідрату метансульфонату сибутраміну, вказаного в пп.5 або 6, при якому здійснюють

(i) взаємодію сибутраміну формули (II)



(II)

з метансульфокислотою в середовищі безводного органічного розчинника з утворенням безводного метансульфонату сибутраміну формули (III)



(III); i

(ii) контактування метансульфонату формули (III) з водою в середовищі органічного розчинника.

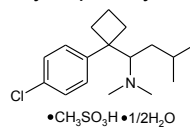
12. Спосіб за п.11, в якому метансульфокислоту використовують в кількості 1-2 мольних еквіваленти з розрахунку на 1 моль сибутраміну формули (II).

13. Спосіб за п.11, в якому воду використовують в кількості 0,5-5 мольних еквівалентів з розрахунку на 1 моль безводного метансульфонату сибутраміну формули (III).

14. Спосіб за п.11, в якому безводний органічний розчинник на стадії (i) являє собою складний ефір, вибраний з групи, що складається з етилацетату, н-пропілацетату, ізопропілацетату і н-бутилацетату; кетон, вибраний з групи, що складається з ацетону, метилетилкетону і метилізобутилкетону; і простий ефір, вибраний з групи, що складається з етилового ефіру, ізопропілового ефіру і трет-бутилметилового ефіру, толуолу; або їх суміші.

15. Спосіб за п.11, в якому органічний розчинник на стадії (ii) являє собою складний ефір, вибраний з групи, що складається з етилацетату, н-пропілацетату, ізопропілацетату і н-бутилацетату; простий ефір, вибраний з групи, що складається з діетилового ефіру, діізопропілового ефіру і трет-бутилметилового ефіру; кетон, вибраний з групи, що складається з ацетону, метилетилкетону і метилізобутилкетону; або їх суміші.

16. Застосування кристалічного напівгідрату метансульфонату сибутраміну формули (I)

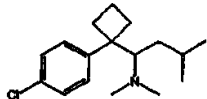


(I)

для виробництва лікарського засобу, призначеного для лікування або профілактики ожиріння.

Даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або профілактики ожиріння, що включає кристалічний напівгідрат кислотно-адитивної солі сибутраміну.

Сибутрамін, N,N-диметил-1-[(1-(4-хлорфеніл)-циклобутил]-3-метилбутиламін формули (II)



(II)

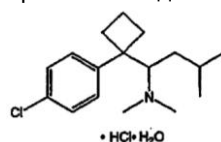
може використовуватися для профілактики або лікування депресії, хвороби Паркінсона і ожиріння [див. GB Patent №2098602, Korean Patent Publication Nos.90-00274 і 99-164435, а також International Publication №WO 88/06444]. Крім цього, сибутрамін може використовуватися для зниження резистентності до інсуліну і підвищення резистентності до цукру, а також для профілактики або лікування таких захворювань як подагра, гіперурикемія, гіперліпемія, остеоартрит, стан тривоги, розлад сну, сексуальні порушення, синдром хронічної втоми і холелітіаз [див. US Patent Nos.6174925, 5459164, 6187820, 6162831, 6232347, 6355685, 6365631, 6376554, 6376551 і 6376552].

Оскільки сибутрамін має низьку температуру плавлення з фармацевтичною метою його використовують у вигляді кислотно-адитивної солі.

[У GB Patent №2098302 і Korean Patent Publication No.90-00274] розкриваються способи отримання сибутраміну і його безводного гідрохлориду як фармацевтично застосовної кислотно-адитивної солі. Однак, безводний гідрохлорид сибутраміну являє собою високогігроскопічну сполуку. Відповідно використання безводного гідрохло-

риду сибутраміну в фармацевтичній композиції виявляється важким.

Для розв'язання вказаних проблем був розроблений негігроскопічний моногідрат гідрохлориду сибутраміну формули (IV) [див. GB Patent №2184122 і Korean Patent Publication №94-08913], призначений для лікування ожиріння.



(IV)

Однак, моногідрат гідрохлориду сибутраміну формули (IV), призначений для лікування ожиріння, наприклад, Meridia і Reductil, володіє відносно низькою розчинністю у воді, наприклад, 2,9мг/мл при pH5,2, що не задовольняє нижчій межі бажаної розчинності активного інгредієнта фармацевтичної композиції [див. Merck Index, 13th Ed, p.1522].

Відповідно, є потреба в розробці нової солі або гідрату кристалічного сибутраміну, придатного для використання в фармацевтичній композиції. Автори даного винаходу зробили спробу розробки напівгідрату метансульфонату сибутраміну, що володіє високою розчинністю у воді і є негігроскопічною речовиною, стійкою в умовах високих температур і високій вологості.

Таким чином, мета даного винаходу полягає в створенні фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або профілактики ожиріння, що включає кислотно-адитивну сіль сибутраміну, що володіє високою розчинністю у воді і стійкістю в умовах високих температур і високій вологості.

Іншою метою даного винаходу є розробка спо-

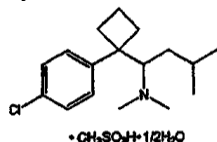
соду отримання вказаної речовини.

Вказані вище і інші цілі даного винаходу стануть очевидними з спільного розгляду наведеного нижче опису винаходу і прикладених малюнків, що відповідно зображають наступне:

Фіг.1-3: спектри порошкової рентгенівської дифракції кристалічного напівгідрату метансульфонату сибутраміну формули (I) даного винаходу, безводного метансульфонату сибутраміну формули (II) і моногідрату метансульфонату сибутраміну формули (IV), відповідно;

Фіг.4 і 5: термограми диференціальної скануючої калориметрії кристалічного напівгідрату метансульфонату сибутраміну формули (I) даного винаходу і безводного метансульфонату сибутраміну формули (II), відповідно.

Даний винахід розкриває фармацевтичну композицію для лікування або профілактики ожиріння, яка містить новий кристалічний напівгідрат метансульфонату сибутраміну формули (I), що володіє високою розчинністю у воді і високою стабільністю в умовах підвищеної вологості/температури.



(I)

Крім цього, даний винахід представляє кристалічний напівгідрат метансульфонату сибутраміну формули (I), а також спосіб його отримання.

Якщо не обумовлено особливо, то термін «сIBUTРАМІН», що використовується в тексті опису, відноситься до рацемічного сибутраміну.

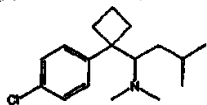
Кристалічний напівгідрат метансульфонату сибутраміну формули (I) володіє високою розчинністю у воді, стійкістю в умовах високої вологості/температури і є негігроскопічною речовиною, що робить його придатною сполукою для використання в фармацевтичній композиції.

У рентгенограмі кристалічного напівгідрату метансульфонату сибутраміну формули (I) даного винаходу спостерігаються основні піки з наступними значеннями 2θ:

8,2±0,2, 10,8±0,2, 11,7±0,2, 12,0±0,2, 12,3±0,2, 15,8±0,2, 16,4±0,2, 17,4±0,2, 17,8±0,2, 19,0±0,2, 21,2±0,2, 21,9±0,2, 22,2±0,2, 22,8±0,2, 23,3±0,2, 24,4±0,2, 24,9±0,2, 25,3±0,2, 25,6±0,2 і 26,8±0,2.

Даний винахід також представляє два способи отримання кристалічного напівгідрату метансульфонату сибутраміну формули (I).

Згідно з першим аспектом винаходу, кристалічний напівгідрат метансульфонату сибутраміну формули (I) може бути отриманий взаємодією сибутраміну формули (II) з розчином метансульфоїкислоти в суміші органічного розчинника з водою (далі в тексті, «спосіб 1»).



(II)

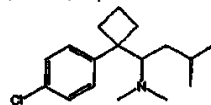
Згідно з способом 1, метансульфоїкислота може використовуватися в кількості 1-2 мольних еквівалента, переважно 1-1,2 мольних еквівалента, з розрахунку на 1 моль сибутраміну формули (II). Звичайно, метансульфоїкислоту по краплях дода-

ють до субстрату, який може являти собою чистий сибутрамін або його розчин в органічному розчиннику.

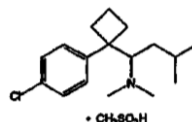
Як органічний розчинник може використовуватися простий ефір, складний ефір, кетон або їх суміш. Складний ефір може вибиратися з групи, що складається з етилацетату, н-пропілацетату, ізопропілацетату і н-бутилацетату; простий ефір може бути вибраний з групи, що складається з діетилового ефіру, діізопропілового ефіру і трет-бутилметилового ефіру; а кетон може бути вибраний з групи, що складається з ацетону, метилетилкетону, і метилізобутилкетону. У тому випадку, коли використовують суміш кетону і простого ефіру, співвідношення між кетоном і простим ефіром, переважно, становить 1:0,5-1:1,5, більш переважно, 1:2-1:3.

У способі, що розглядається, вода може використовуватися в кількості 0,5-5 мольних еквівалентів з розрахунку на 1 моль сибутраміну формули (II), а реакцію проводять при температурі в інтервалі від 0°C до температури кипіння розчинника, переважно при 15-35°C, протягом 0,5-5 годин після додання метансульфоїкислоти.

Згідно з іншим аспектом винаходу, кристалічний напівгідрат метансульфонату сибутраміну формули (I) може бути отриманий (i) взаємодією сибутраміну формули (II) з метансульфоїкислотою в середовищі безводного органічного розчинника з утворенням безводного метансульфонату сибутраміну формули (III); і (ii) взаємодією метансульфонату сибутраміну формули (III) з водою в середовищі органічного розчинника (далі «спосіб 2»).



(II)



(III)

У способі 2 метансульфоїкислоту можна використати в кількості 1-2 мольних еквіваленти, переважно 1-1,2 мольних еквіваленти з розрахунку на 1 моль сибутраміну формули (II). Звичайно метансульфоїкислоту по краплях додають до чистого сибутраміну формули (II) або його розчину в органічному розчиннику.

Як органічний розчинник може використовуватися складний ефір, кетон, простий ефір, толуол або їх суміш. Складний ефір може вибиратися з групи, що складається з етилацетату, н-пропілацетату, ізопропілацетату, і н-бутилацетату; кетон вибирають з групи, що складається з ацетону, метилетилкетону і метилізобутилкетону; простий ефір вибирають з групи, що складається з етилового ефіру, ізопропілового ефіру і трет-бутилметилового ефіру.

У тому випадку, коли органічний розчинник являє собою суміш кетону і простого ефіру, співвідношення між кетоном і простим ефіром, переважно, становить 1:0,5-1:1,5, більш переважно, 1:2-1:3.

У способі 2 вода може використовуватися в кількості 0,5-5 мольних еквівалентів з розрахунку на

1 моль сибутраміну формули (II), а реакцію проводять при температурі в інтервалі від 0°C до температури кипіння розчинника, переважно при 15-35°C, протягом 0,5-5 годин після додавання метансульфокислоти. Переважно, щоб безводний метансульфонат сибутраміну формули (III) взаємодіяв з водою протягом часу від 2 годин до 5 днів.

Кристалічний напівгідрат метансульфонату сибутраміну формули (I), отриманий 1-им або 2-им способом, володіє високою розчинністю у воді, не є гігроскопічним матеріалом і характеризується високою стійкістю в умовах високої вологості/температури.

Було проведено порівняльне дослідження з метою з'ясування можливості отримання кристалічного напівгідрату метансульфонату сибутраміну з енантіомерів сибутраміну, (+)- і (-)- сибутраміну. Однак було встановлено, що кристалічний напівгідрат метансульфонату сибутраміну не може бути отриманий з (+)- і (-)-сибутраміну.

Було проведено спеціальне дослідження, спрямоване на з'ясування можливості отримання кристалічного напівгідрату метансульфонату сибутраміну з (+) - і (-)-сибутраміну, виділеного з рацемічного сибутраміну. Рацемічний сибутрамін піддавали оптичному розщепленню з отриманням (+)- і (-)- сибутраміну у відповідності до способу, [описаного в US Patent Publication US No.2002/0006963, 2002/0006964 або International Patent publication No.WO 00/10551]. Після цього як (+)-, так і (-)-сибутрамін піддавали обробці згідно з способом даного винаходу з метою встановлення можливості отримання з них кристалічного напівгідрату метансульфонату.

Було встановлено, що спосіб даного винаходу не забезпечує отримання кристалічного напівгідрату метансульфонату з (-)- або (+)- сибутраміну. Відповідно, фахівцям в даній галузі важко заздалегідь передбачити можливість отримання кристалічного напівгідрату метансульфонату сибутраміну.

Даний винахід представляє фармацевтичну композицію для лікування ожиріння і споріднених захворювань, що містить як активний інгредієнт кристалічний напівгідрат метансульфонату сибутраміну формули (I) і фармацевтично застосовний носій, розріджувач, наповнювач або інші домішки.

Переважну фармацевтичну композицію даного винаходу застосовують у вигляді пероральної рецептури в формі таблетки або капсули.

Таблетки можуть бути приготовані змішуванням активного інгредієнта з носієм, розріджувачем або наповнювачем. Прикладами носія, наповнювача і розріджувача, що використовуються в фармацевтичній композиції даного винаходу, може служити дезінтегратор (наприклад, крохмаль, цукор і маніт); наповнювач або розріджувач (наприклад, фосфат кальцію і похідні силікату); зв'язуюча речовина (наприклад, карбоксиметилцелюлоза і її похідні, желатин, і полівінілпіролідон); а також мастильний матеріал (наприклад, тальк, стеарат кальцію і стеарат магнію, а також поліетиленгліколь(лі)).

У відповідності до традиційного способу, тверді або м'які капсули, що містять активний інгредієнт, можуть бути виготовлені за відсутності або з

використанням такої домішки, як носій, розріджувач і наповнювач.

Переважна ефективна кількість кристалічного напівгідрату метансульфонату сибутраміну формули (I) в фармацевтичній композиції даного винаходу становить 1-50 масових частин з розрахунку на 250 масових частин композиції.

Так, наприклад, може бути отримана фармацевтична композиція, що містить 10мг кристалічного напівгідрату метансульфонату сибутраміну формули (I), 115мг кристалічної целюлози, 115мг лактози, 5мг діоксиду кремнію і 5мг стеарату магнію. Однак потрібно мати на увазі, що реально застосовувану кількість активного інгредієнта визначають з урахуванням релевантних факторів, які включають стан пацієнта, його вік і масу, а також тяжкість симптомів захворювання; в зв'язку з чим вказане вище дозування композиції жодним чином не розглядаються, як обмежуючі сферу винаходу.

Кристалічний напівгідрат метансульфонату сибутраміну даного винаходу може використовуватися для лікування або профілактики ожиріння.

Наступні нижче приклади, що не обмежують сферу винаходу, приведені для додаткової його ілюстрації.

Препаративний приклад 1:

Отримання моногідрату гідрохлориду сибутраміну формули (IV)

Безводний гідрохлорид сибутраміну отримували за способом, [описаним в GB Patent No.2098602, або Korean Patent Publication No.90-00274], і 10г отриманого продукту розчиняли в киплячій суміші ацетону (110мл) і води (1,2мл), фільтрували в гарячому стані і переганяли з метою концентрації фільтрату у відповідності до способу, [розкритого в GB Patent No.2184122 або Korean Patent Publication No.94-08913].

Отриманий концентрат охолоджували і фільтрували з утворенням кристалів, які сушили у вакуумі з отриманням 9,2г вказаної в заголовку сполуки (Вихід: 87%).

Препаративний приклад 1:

Отримання моногідрату гідрохлориду сибутраміну формули (I) способом 1

1-1) Методика 1

30,0г сибутраміну формули (II) розчиняли в 120мл ізопропілацетату, додавали 1,94мл води, після чого по краплях додавали 10,9г метансульфокислоти. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, охолоджували до 0°C, знов перемішували протягом 2 годин і потім фільтрували з утворенням кристалів. Отримані кристали послідовно промивали 30мл ізопропілацетату і 30мл ізопропілового ефіру, і потім сушили при 50°C з отриманням 38,46г вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (Вихід: 92,5%).

Температура плавлення: 164~165°C (усадка приблизно при 130°C).

Вміст води: 2,35% (теоретичне значення: 2,34%); і

¹H-ЯМР (δ, DMSO-d₆): 8,5 (1H, уш.с), 7,7-7,2 (4H, дд), 3,7 (1H, т), 2,8 (3H, д), 2,5 (2H, д), 2,4 (3H, с), 2,3 (2H, д), 2,1 (3H, д), 1,9 (1H, м), 1,7-1,6 (2H, м), 1,3 (2H, т), 1,0 (6H, т).

1-2) Методика 2

10,0г сибутраміну формули (II) розчиняли в

суміші з 40мл етилацетату і 40мл третбутилметилового ефіру, додавали 0,97мл води, після чого по краплях додавали 3,8г метансульфокислоти. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, охолоджували до 0°C, знов перемішували протягом 2 годин і потім фільтрували з утворенням кристалів. Отримані кристали послідовно промивали 30мл ізопропілацетату і 30мл ізопропілового ефіру, і потім сушили при 50°C з отриманням 12,1г вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (Вихід: 88%). Отриманий продукт містив 2,38% води (теоретичне значення: 2,34%), мав ту ж температуру плавлення і той же спектр ¹H-ЯМР, що приведені в методиці 1-1).

1-3) Методика 3

11,7г вказаної в заголовку сполуки отримували повторенням методики, описаної вище в 1-2) (вихід: 85%) за винятком того, що використали 30мл ацетону і 60мл трет-бутилметилового ефіру замість 40мл етилацетату і 40мл третбутилметилового ефіру. Вміст води у вказаній в заголовку сполуці становив 2,27% (Теоретичне значення: 2,34%), причому його температура кипіння і спектр ¹H-ЯМР були такими ж, що і в методиці 1-1).

Приклад 2:

Отримання напівгідрату метансульфонату сибутраміну формули (I) способом 2

2-1) Отримання безводного метансульфонату сибутраміну формули (III) (стадія 1 способу 2)

2-1-1) Методика 1

10,0г сибутраміну формули (II) розчиняли в 70мл ацетону і потім, при кімнатній температурі по краплях додавали 3,75г метансульфокислоти. Реакційну суспензію перемішували протягом 1 години, охолоджували до 0°C, знов перемішували протягом 2 годин і потім фільтрували з утворенням кристалів. Отримані кристали промивали 30мл ефіру і потім сушили при 50°C з отриманням 11,7г вказаної в заголовку речовини у вигляді білого твердого матеріалу (Вихід: 88%).

Температура плавлення: 164-165°C

Вміст води: 0,2% і

¹H-ЯМР (δ, DMSO-d₆): 8,5 (1H, уш.с), 7,5 (4H, дд), 3,7 (1H, т), 2,8 (3H, д), 2,5 (2H, д), 2,4 (3H, с), 2,3 (2H, д), 2,1 (3H, д), 1,9 (1H, м), 1,7-1,6 (2H, м), 1,4 (2H, т), 1,0 (6H, т).

2-1-2) Методика 2

10,0г сибутраміну формули (II) розчиняли в 80мл толуолу і потім, при кімнатній температурі по краплях додавали 3,75г метансульфокислоти. Реакційну суспензію перемішували протягом 2 годин, охолоджували до 0°C, знов перемішували протягом 2 годин і потім фільтрували з утворенням кристалів. Отримані кристали промивали 20мл ефіру і потім сушили при 50°C з отриманням 12,8г вказаної в заголовку речовини у вигляді білого твердого матеріалу (Вихід: 95%). Вміст води у вказаній в заголовку сполуці становив 0,1%, причому його температура кипіння і спектр ¹H-ЯМР були такими ж, що спостерігалися вище в 2-1-1).

2-1-3) Методика 3

12,5г вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини отримували повторенням методики, описаної вище в 2-1-2) (Вихід: 93%) за винятком того, що замість толуолу використали ізопропілацетат. Вміст води в отриманому продукті

становив 2,27% (теоретичне значення: 2,34%), причому його температура кипіння і спектр ¹H-ЯМР були такими ж, що і в методиці 2-1-1).

2-2) Отримання напівгідрату метансульфонату сибутраміну формули (I) (стадія 2 способу 2)

2-2-1) Методика 1

5,0г безводного метансульфонату сибутраміну формули (III), отриманого за будь-яким з пунктів 2-1-1) або 2-1-3), розчиняли в суміші з 50мл ефіру і 25мл ацетону, після чого додавали 0,72мл води. Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі і потім фільтрували з утворенням кристалів. Отримані кристали промивали 10мл суміші з ефіру і ацетону (2:1, об./об.), сушили при 50°C з отриманням 3,89г вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого твердого матеріалу (вихід: 16%). Вміст води в отриманій сполуці становив 2,30% (теоретичне значення: 2,34%), причому її температура кипіння і

10 спектр ¹H-ЯМР були такими ж, що спостерігалися вище в 1-1).

2-2-2) Методика 2

10,0г безводного метансульфонату сибутраміну формули (III), отриманого за будь-яким з пунктів 2-1-1) або 2-1-3), розчиняли в суміші з 100мл ефіру і 40мл метилізобутилкетону, після чого в суміш додавали 1,44мл води. Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі і потім фільтрували з утворенням кристалів. Отримані кристали промивали 30мл суміші з ефіру і метилетилкетону (2:1, об./об.), сушили при 50°C з використанням теплого повітря з отриманням 7,5 г вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого твердого матеріалу (вихід: 73%). Вміст води в отриманій сполуці становив 2,32% (теоретичне значення: 2,34%), причому його температура кипіння і спектр ¹H-ЯМР були такими ж, що спостерігалися в пункті 1-1).

Приклад 3:

Якісний аналіз структури кристалічного напівгідрату метансульфонату сибутраміну формули (I)

З даних порошкової рентгенівської дифракції і термограми диференціальної скануючої калориметрії виходить, що структура напівгідрату метансульфонату сибутраміну формули (I) відрізняється від моногідрату гідрохлориду сибутраміну формули (IV) (див. Фіг.1-5).

Порошкова рентгенограма напівгідрату метансульфонату сибутраміну формули (I) містить характеристичні піки (Фіг.1), представлені в Таблиці 1. У Таблиці 1, позначення «2θ», «d» і «I/I₀» відносяться до кутів дифракції, відстані між гранями кристала і відносної інтенсивності піка, відповідно.

Таблиця 1

2θ (±0,2)	d	I/I ₀	2θ	d	I/I ₀
8,2	10,8	868	21,2	4,19	785
10,8	8,17	218	21,9	4,06	646
11,7	7,53	210	22,2	4,00	315
12,0	7,36	276	22,8	3,90	286
12,3	7,19	661	23,3	3,81	456
15,8	5,61	716	24,4	3,65	537
16,4	5,39	725	24,9	3,58	596
17,4	5,10	792	25,3	3,52	322
17,8	4,97	498	25,6	3,47	351
19,0	4,68	556	26,8	3,33	1000

Експериментальний приклад 1:

Розчинність у воді

Напівгідрат метансульфонату сибутраміну формули (I) і моногідрат гідрохлориду сибутраміну розчиняли до точки насичення при pH 5,2 і потім аналізували методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з метою визначення розчиненої кількості речовини (в розрахунку на безводний сибутрамін). Отримані результати представлені в Таблиці 2.

Таблиця 2

Сполука	Розчинність у воді (мг/мл, pH 5,2)
Моногідрат гідрохлориду сибутраміну формули (IV)	2,8
Напівгідрат метансульфонату сибутраміну формули (I)	2500

Як впливає з Таблиці 2, напівгідрат метансульфонату сибутраміну формули (I) володіє істотно більш високою розчинністю у воді ніж моногідрат гідрохлориду сибутраміну формули (IV).

Експериментальний приклад 2:

Стійкість в умовах високої вологості/температури

У цьому експерименті порівнювали термостабільність кристалічного напівгідрату метансульфонату сибутраміну формули (I) і моногідрату гідрохлориду сибутраміну формули (IV) в ході тривалого зберігання. Кількості кристалічного напівгідрату метансульфонату формули (I) і моногідрату гідрохлориду сибутраміну формули (IV), що не зазнали змін при 60°C через 1, 2, 3 і 6 місяців приведені в Таблиці 3.

Таблиця 3

Сполука	Початкова кількість	Кількість, що залишилася через 1 місяць	Кількість, що залишилася через 2 місяці	Кількість, що залишилася через 3 місяці	Кількість, що залишилася через 6 місяців
Моногідрат гідрохлориду сибутраміну формули (IV)	1,000	1,000	0,999	0,999	0,992
Напівгідрат метансульфонату сибутраміну формули (I)	1,000	1,001	0,999	0,999	1,000

З представлених вище результатів витікає, що кристалічний напівгідрат сибутраміну володіє такою ж стабільністю, що і моногідрат гідрохлориду сибутраміну.

Експериментальний приклад 3:

Тест на відсутність гігроскопічності

Кожну з речовин, які являють собою кристалічний напівгідрат метансульфонату сибутраміну формули (I), моногідрат гідрохлориду сибутраміну (IV) і безводний метансульфонат сибутраміну, піддавали впливу високої температури/вологості,

при 40°C і відносній вологості 75%, протягом 1, 2 і 5 днів і їх вологовміст вимірювали з використанням аналізатора вологості Kaal-Fisher. Отримані результати представлені в Таблиці 4.

Аналогічні серії експериментів проводили при 40°C і відносній вологості 10% з метою з'ясування стійкості відповідних сполук у відносно сухих умовах.

Таблиця 4

Вміст води (% мас.)

Таблиця 4

Температура (°C) Відносна вологість (%)	Час зберігання (дні)	Метансульфонат сибутраміну формули (I)	Моногідрат гідрохлориду сибутраміну формули (IV)	Безводний метансульфонат сибутраміну формули (II)
40°C	1	2,27	5,40	0,60
75%	2	2,30	5,45	2,20
	5	2,30	5,48	2,25
40°C	1	2,27	5,40	0,60
10%	2	2,25	5,36	0,71
	5	2,26	5,36	0,70

Як впливає з Таблиці 4, кристалічний напівгідрат метансульфонату сибутраміну формули (I) не виявляє гігроскопічності в умовах високої вологості, при цьому він не виділяє кристалізаційну воду в сухих умовах.

Експериментальний приклад 4:

Вплив на втрату маси

У експерименті використали 16 Zucker щурів (fa/fa) з надмірною масою і таку ж кількість худих Zucker щурів (Fa/Fa), яких поділяли на групу, що приймала ліки, і контрольну групу (по 8 щурів в кожній групі) і перед випробуванням вимірювали

масу кожного щура. Щодня, протягом 21 дня, на кожному щурі з груп, що одержують ліки, застосовували 3 мг/кг кристалічного напівгідрату метансульфонату сибутраміну, в той час, як тваринам з контрольної групи вводили індиферентну зв'язуючу речовину. Протягом випробувального періоду щури мали вільний доступ до їжі з високим вмістом жирів, після чого визначали середню масу тварин з групи, що приймала ліки, і контрольної групи з метою підрахунку збільшення і втрати маси.

Таблиця 5

	Зукер щури з надмірною масою		Худі Zuker щури	
	Група, що приймала ліки	Контрольна група	Група, що приймала ліки	Контрольна група
Середня маса випробування до (г: А)	332,2	333,2	245,0	244,8
Середня маса після випробування (г: В)	455,6	486,2	303,4	323,6
Приріст маси (г: В-А)	123,4	153,0	58,4	78,8
Ефект втрати маси (г: (приріст маси в контрольній групі) - (приріст маси в лікувальній групі))	29,6		20,4	

Як видно з даних, представлених в Таблиці 5, група, що приймала кристалічний напівгідрат метансульфонату формули (I), демонструвала помітну втрату маси в порівнянні з контрольною групою. Таким чином, продемонстровано, що кристалічний напівгідрат метансульфонату формули (I) корисний в лікуванні або профілактиці ожиріння.

Порівняльний приклад:

Невдале отримання напівгідрату метансульфонату (+)- і (-)-сібутраміну

(I) Оптичне розщеплення сібутраміну формули (II) (отримання (+)- і (-)-сібутраміну формули (II))

12,3г рацемічного сібутраміну розчиняли в 85мл етилацетату і в суміш додавали розчин L-DBTA в 85мл етилацетату. Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником, охолоджували до кімнатної температури і відфільтровували з утворенням кристалів (в межах помилки близько 85%). Після цього отримані кристали суспендували в 220мл етилацетату і суміш нагрівали із зворотним холодильником з отриманням твердої речовини. Тверду речовину перекристалізовували з 450мл ізопропілового спирту з отриманням L-DBTA солі (-)-сібутраміну (в межах помилки: >99,3%). L-DBTA сіль (-)-сібутраміну нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію і потім екстрагували хлороформом з отриманням (-)-сібутраміну у вигляді вільної основи.

Фільтрат, отриманий фільтрацією після реакції з L-DBTA, нейтралізували до pH 8,5 за допомогою гідроксиду натрію і потім екстрагували хлороформом з отриманням (+)-сібутраміну, що являє собою практично чистий (+)-ізомер. Для отримання кристалів додавали D-DBTA і отримані кристали перекристалізовували з 450мл ізопропілового спирту з отриманням D-DBTA солі (+)-сібутраміну (в межах помилки: >99,3%). D-DBTA сіль (-)-сібутраміну нейтралізували до pH 8,5 за допомо-

гою насиченого розчину бікарбонату натрію і потім екстрагували хлороформом з утворенням (+)-сібутраміну у вигляді вільної основи.

(2) Отримання метансульфонату (+) і (-)-сібутраміну

(+)- і (-)-сібутрамін у вигляді вільних основ, отриманих вище в (1), обробляли по методиці, описаній в пункті 2-1-2) Прикладу 2 з отриманням відповідного безводного метансульфонату.

Метансульфонат (+)-сібутраміну: т.пл. 156,5~157,5°C, вміст води 0,30%;

Метансульфонат (-)-сібутраміну: т.пл. 156,5~157,5°C, вміст води 0,05%.

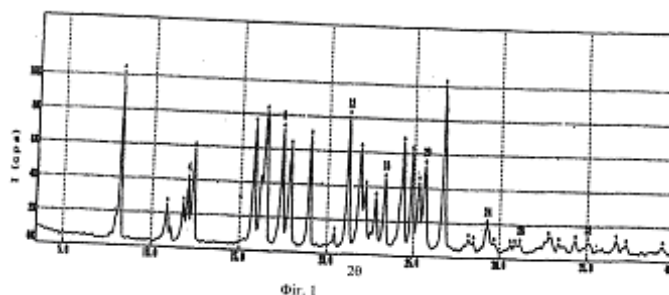
(3) Спроба отримання напівгідрату метансульфонату (+)- і М-сібутраміну Безводний метансульфонат (+)- і (-)-сібутраміну, отриманий в (2), обробляли за тією ж методикою, що описана в пункті 2-2) Прикладу 2. Однак утворення кристалів не спостерігалось.

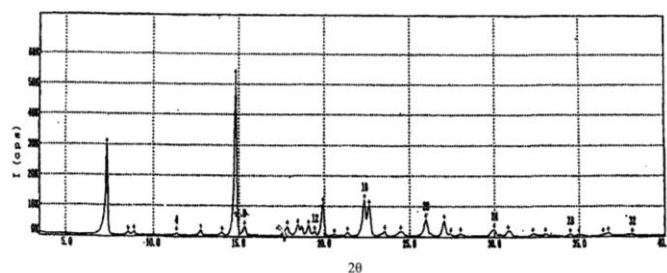
З метою індукції кристалоутворення розчинник для метансульфонату (+)- або (-)-сібутраміну замінювали на толуол. Однак отримані кристали мали таку ж температуру плавлення і той же вміст води, що і кристали безводного метансульфонату (+)- і (-)-сібутраміну, отримані вище у (2), відповідно.

Крім цього, кожний безводний метансульфонат (+)- і (-)-сібутраміну витримували протягом 1 дня при кімнатній температурі і відносній вологості 75%. Кожний із зразків розплавлявся за 2 години, і за 1 день перетворювався в прозору рідину.

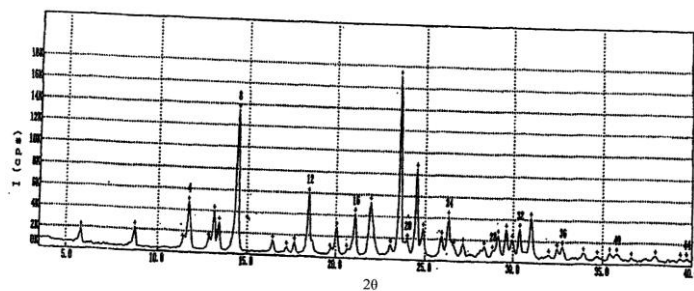
Отримані результати показують, що напівгідрат метансульфонату сібутраміну не може бути отриманий з будь-якого енантіомеру.

Хоча даний винахід описаний з посиланням на спеціальні втілення, очевидно, що фахівець в даній галузі зможе виробити різні модифікації і зміни даного винаходу, які охоплюються сферою винаходу визначеною в прикладеній формулі винаходу.

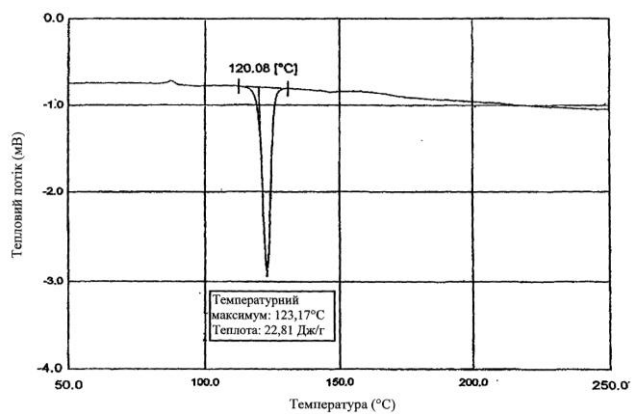




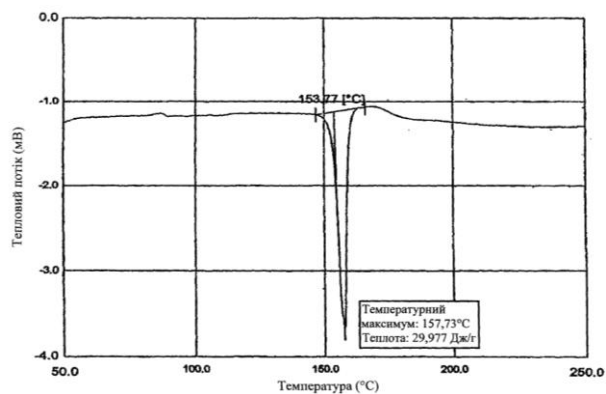
Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5