



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77234 (13) C2
(51) МПК

A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/133 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
C07C 213/00 (2006.01)
C07C 217/74 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) МОНОГІДРАТ ГІДРОХЛОРИДУ ВЕНЛАФАКСИНУ І СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ)

1

(21) 20040705309
(22) 03.12.2002
(24) 15.11.2006
(86) PCT/US02/38581, 03.12.2002
(31) 60/335,823
(32) 05.12.2001
(33) US
(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.
(72) Хан Дзун, US, Лі Йонг Дзай, US
(73) УАЙТ, US
(56) WO 9427589 (ALZA CORPORATION (US)), 8 December 1994
WO0246140 (REDDY RESEARCH FOUNDATION; GADDAM OM REDDY (IN); ARIKATla SIVA LAK) 13 June 2002
(57) 1. Моногідрат гідрохлориду венлафаксину.
2. По суті чистий моногідрат гідрохлориду венлафаксину.
3. Гідрохлорид венлафаксину, що має порошкову рентгенограму по суті таку ж, як показана на фіг. 1.
4. Моногідрат гідрохлориду венлафаксину, що показує порошкову рентгенограму, що має характеристичні піки, виражені в градусах 2θ , при близько 7,45, 8,60, 12,93, 14,95, 15,54, 15,84, 16,43, 17,53, 18,02, 18,58, 18,80, 19,54, 20,05, 20,51, 21,41, 22,46, 23,07, 23,52, 24,08, 24,70, 25,44, 26,54, 27,07, 28,29, 30,60, 31,37, 32,25, 32,74, 34,04 і 34,60.
5. Моногідрат гідрохлориду венлафаксину, що показує порошкову рентгенограму, що має характеристичні піки, виражені в градусах 2θ , при близько 7,45, 8,60, 14,95, 18,02, 21,41, 27,07, 32,74 і 34,60.
6. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість моногідрату гідрохло-

2

риду венлафаксину і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

7. Фармацевтична композиція за п. 6, де моногідрат гідрохлориду венлафаксину є по суті чистим.

8. Фармацевтична композиція за п. 6, яка містить менше 1 мас. % кристалічних поліморфних модифікацій гідрохлориду венлафаксину, відмінних від моногідрату гідрохлориду венлафаксину, з розрахунку на 100 % загальної маси гідрохлориду венлафаксину в фармацевтичній композиції.

9. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 6-8, яка містить множину сфероїдів, що містять моногідрат гідрохлориду венлафаксину.

10. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість гідрохлориду венлафаксину, що має порошкову рентгенограму, по суті таку ж, як показана на фіг. 1, і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

11. Фармацевтична композиція за п. 10, де гідрохлорид венлафаксину є по суті чистим.

12. Фармацевтична композиція за п. 10, яка містить менше 1 мас. % кристалічних поліморфних модифікацій гідрохлориду венлафаксину, відмінних від гідрохлориду венлафаксину, з розрахунку на 100 % загальної маси гідрохлориду венлафаксину в фармацевтичній композиції.

13. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 10-12, яка містить множину сфероїдів, що містять гідрохлорид венлафаксину.

14. Спосіб лікування депресії у ссавця, потребуючого лікування, що включає введення ссавцеві антидепресивної ефективної кількості моногідрату гідрохлориду венлафаксину.

15. Спосіб лікування депресії у ссавця, потребуючого лікування, що включає введення ссавцеві антидепресивної ефективної кількості гідрохлори-

(19) UA (11) 77234 (13) C2

ду венлафаксину, що має порошкову рентгенограму по суті таку ж, як показано на фіг. 1.

16. Спосіб лікування генералізованого тривожного розладу у ссавця, потребуючого лікування, що включає введення ссавцеві ефективної кількості моногідрату гідрохлориду венлафаксину.

17. Спосіб лікування генералізованого тривожного розладу у ссавця, потребуючого лікування, що включає введення ссавцеві ефективної кількості гідрохлориду венлафаксину, що має порошкову рентгенограму по суті таку ж, як показано на фіг. 1.

18. Спосіб лікування розладу, пов'язаного з тривожністю в соціальній поведінці ссавця, потребуючого лікування, що включає введення ссавцеві ефективної кількості моногідрату гідрохлориду венлафаксину.

19. Спосіб лікування розладу, пов'язаного з тривожністю в соціальній поведінці ссавця, потребуючого лікування, що включає введення ссавцеві ефективної кількості гідрохлориду венлафаксину, що має порошкову рентгенограму по суті таку ж, як показано на фіг. 1.

20. Спосіб лікування розладів посттравматичного стресу у ссавця, потребуючого лікування, що включає введення ссавцеві ефективної кількості моногідрату гідрохлориду венлафаксину.

21. Спосіб лікування розладів посттравматичного стресу у ссавця, потребуючого лікування, що включає введення ссавцеві ефективної кількості

гідрохлориду венлафаксину, що має порошкову рентгенограму по суті таку ж, як показано на фіг. 1.

22. Спосіб лікування панічного розладу у ссавця, потребуючого лікування, що включає введення ссавцеві ефективної кількості моногідрату гідрохлориду венлафаксину.

23. Спосіб лікування панічного розладу у ссавця, потребуючого лікування, що включає введення ссавцеві ефективної кількості гідрохлориду венлафаксину, що має порошкову рентгенограму по суті таку ж, як показано на фіг. 1.

24. Спосіб профілактики рецидиву або повторення депресії у ссавця, потребуючого лікування, що включає введення ссавцеві ефективної кількості моногідрату гідрохлориду венлафаксину.

25. Спосіб профілактики рецидиву або повторення депресії у ссавця, потребуючого лікування, що включає введення ссавцеві ефективної кількості гідрохлориду венлафаксину, що має порошкову рентгенограму по суті таку ж, як показано на фіг. 1.

26. Спосіб одержання моногідрату гідрохлориду венлафаксину, що включає перекристалізацію форми I або II гідрохлориду венлафаксину або їх суміші з води або з суміші води і одного або більше органічних розчинників.

27. Спосіб одержання моногідрату гідрохлориду венлафаксину, що включає вологе гранулювання форми I або II гідрохлориду венлафаксину або їх суміші.

Даний винахід відноситься до нової кристалічної поліморфної модифікації гідрохлориду венлафаксину, яка існує в гідратованій формі (наприклад у вигляді моногідрату), способів її одержання і застосування.

Венлафаксин (1-[2-(диметиламіно)-1-(4-метоксифеніл)етил]циклогексанол) і його терапевтично прийнятні солі (всі разом згадуються тут як венлафаксин) є інгібіторами поглинання моноамінових нейромедіаторів, механізму, пов'язаного з клінічною антидепресантною активністю. Такий механізм також зв'язують з репродуктивною функцією за допомогою непрямого впливу на систему гіпоталамус-гіпофіз-яєчники. Вважається, що механізм дії венлафаксину пов'язаний з ефективним інгібуванням поглинання моноамінових нейромедіаторів серотоніну і норепінефрину. У меншій мірі венлафаксин також інгібує зворотне поглинання допаміну. Однак, він не володіє інгібуючою активністю по відношенню до моноаміноксидази.

На відміну від класичних трициклічних антидепресантних лікарських засобів, венлафаксин фактично не володіє *in vitro* спорідненістю до мускаринових, гістамінергічних або адренергічних рецепторів. Фармакологічна активність на вказані рецептори пов'язана з різними антихолінергічними, седативними і серцево-судинними ефектами, що спостерігаються при використанні трициклічних антидепресантних лікарських засобів.

Венлафаксином також можна лікувати гіпоталамічну аменорею у жінок при депресивних і не-депресивних станах, як описано в [патенті США №

5506270].

У [патенті США №5530013] розкривається, що венлафаксин спричиняє посилення когнітивної (пізнавальної) здатності і лікує погіршення когнітивної діяльності у ссавців.

У [патенті США № 5744474] розкривається, що венлафаксином можна лікувати нетримання сечі у людини.

Як повідомляється в [патенті США №5916923], недавно було встановлено, що венлафаксин можна застосовувати для лікування, профілактики і контролю ожиріння, генералізованих тривожних розладів, розладів посттравматичного стресу, дисфоричного розладу пізньої фази лютеїнізації (передменструального синдрому), синдрому дефіциту уваги (з гіперактивністю і без гіперактивності), синдрому Жіля де ла Туретта, нейрогенної булімії і синдрому Шая Дрейджера (Shy Drager) у ссавців (наприклад у людини).

Препарати з пролонгованим вивільненням венлафаксину описані в [патенті США №6274171] і в міжнародній патентній публікації [WO 94/27589]. Як описано в [патенті США №6274171], гідрохлорид венлафаксину, як відомо, існує в двох поліморфних формах, формах I і II. Характеристичні порошкові рентгенограми форм I і II приведені на фіг.8 і 9, відповідно.

У даному винаході пропонується нова кристалічна поліморфна модифікація гідрохлориду венлафаксину, яка існує в гідратованій формі (наприклад у вигляді моногідрату) (далі згадується як «моногідратна форма» або «моногідрат гідрохло-

риду венлафаксину»). Моногідратна форма стабільна у вологих середовищах (наприклад, в атмосфері з відносною вологістю, щонайменше, 20%), таких як середовища, з якими часто стикаються під час обробки і зберігання. Крім того, моногідратна форма більш стабільна, ніж відомі форми гідрохлориду венлафаксину, в процесах з участю води, таких як вологе гранулювання. Отже, моногідрат гідрохлориду венлафаксину може піддаватися процесам з участю води, не зазнаючи при цьому якого-небудь твердофазного переходу.

Моногідрат гідрохлориду венлафаксину має характеристичні піки порошкової рентгенограми (виражені в градусах 2 θ) при близько 7,45, 8,60, 12,93, 14,95, 15,54, 15,84, 16,43, 17,53, 18,02, 18,58, 18,80, 19,54, 20,05, 20,51, 21,41, 22,46, 23,07, 23,52, 24,08, 24,70, 25,44, 26,54, 27,07, 28,29, 30,60, 31,37, 32,25, 32,74, 34,04 і 34,60.

Кристалічну поліморфну модифікацію згідно з даним винаходом можна вводити ссавцеві для лікування депресії (включаючи, але цим не обмежуючись, великий депресивний розлад, біполярний розлад і дистимію), фіброміалгії, тривоги, панічного розладу, агорафобії, розладів посттравматичного стресу, передменструального дисфоричного розладу (передменструального синдрому), синдрому дефіциту уваги (з гіперактивністю і без гіперактивності), обсесивно-компульсивного розладу (включаючи трихотилomanію), розладу, пов'язаного з тривожністю в соціальній поведінці, генералізованого тривожного розладу, аутизму, шизофренії, ожиріння, нейрогенної анорексії, нейрогенної булімії, синдрому Жіля де ла Туретта, вазомоторного приливу крові, хронічного алкоголізму і звикання до кокаїну, статевої дисфункції (включаючи передчасну еякуляцію), погранично!" зміни особистості, синдрому хронічної втоми, нетримання сечі, болю (включаючи, але цим не обмежуючись, мігрень, хронічний біль в спині, фантомний біль, центральний біль, невropатичний біль, такий як діабетична невropатія і постгерпетична невropатія), синдрому Шая Дрейджера або синдрому Рейно. Кристалічну поліморфну модифікацію можна також вводити для профілактики рецидиву або повторення депресії, щоб спричинити посилення когнітивної здатності, для лікування зниження когнітивної діяльності і в схемах боротьби з курінням або іншими застосуваннями тютюну. Крім того, кристалічні поліморфні модифікації можна вводити жінкам при депресивних і недепресивних станах для лікування гіпоталамічної аменореї. Такі способи включають введення ссавцеві (наприклад людині), який потребує лікування, ефективної кількості кристалічної поліморфної модифікації відповідно до даного винаходу або суміші поліморфних модифікацій венлафаксину, яка містить кристалічну поліморфну модифікацію відповідно до даного винаходу. Переважно венлафаксин вводиться перорально.

Інше втілення являє собою фармацевтичну композицію, що містить кристалічну поліморфну модифікацію відповідно до даного винаходу і неов'язково фармацевтично прийнятний носій або розріджувач. Як правило, фармацевтична композиція містить кількість кристалічної поліморфної модифікації, ефективну для лікування депресії або

будь-якого з вищезазначеного показання у тварини, такої як ссавець (наприклад людина). Згідно з одним з переважних втілень, фармацевтична композиція містить, щонайменше, близько 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8 або 99,9мас.% моногідратної форми кристалічної поліморфної модифікації відповідно до даного винаходу з розрахунку на 100% загальної маси гідрохлориду венлафаксину в фармацевтичній композиції.

Фармацевтичну композицію можна включити до складу лікарської форми, такої як таблетка або капсула.

Моногідратну форму можна одержати шляхом вологого гранулювання форм I або II гідрохлориду венлафаксину або їх суміші. Моногідратну форму можна також одержати шляхом перекристалізації форм I або II гідрохлориду венлафаксину або їх суміші з води або з суміші води і органічного розчинника.

У кожному з вищезазначених способів одержання кристалічної поліморфної модифікації відповідно до даного винаходу кристали, що утворилися, можна виділити будь-яким способом, відомим в даній області.

На фіг.1 представлена характеристична порошкова рентгенограма (XRPD) моногідрату гідрохлориду венлафаксину.

На фіг.2 представлений результат аналізу моногідрату гідрохлориду венлафаксину методом диференціальної скануючої калориметрії (DSC), що здійснюється в герметичній кюветі з швидкістю сканування 10°C/хв. в інтервалі від 25 °C до 240°C при продуванні азотом.

На фіг.3 представлений результат аналізу моногідрату гідрохлориду венлафаксину методом DSC, що здійснюється у вентильованій кюветі (кюветі з отвором) з швидкістю сканування 10°C/хв. в інтервалі від 25°C до 240°C при продуванні азотом.

На фіг.4 представлені результати термогравіметричного аналізу (ТГА) моногідрату гідрохлориду венлафаксину, нагрітого від 25 до 230°C з швидкістю сканування 10°C/хв. при продуванні азотом.

На фіг.5 представлений графік двох циклів сорбції води моногідрату гідрохлориду венлафаксину, що здійснюється при 25°C.

На фіг.6 представлені порошкові рентгенограми (XRPD) нової кристалічної поліморфної модифікації гідрохлориду венлафаксину відповідно до даного винаходу в його моногідратній формі і зразків після дегідратації і повторної гідратації.

На фіг.7 представлені графіки істинного (характерного) розчинення форми

II гідрохлориду венлафаксину і моногідрату гідрохлориду венлафаксину з плином часу.

На фіг.8 представлена характеристична порошкова рентгенограма (XRPD) форми I гідрохлориду венлафаксину.

На фіг.9 представлена характеристична порошкова рентгенограма (XRPD) форми II гідрохлориду венлафаксину.

Термін «близько» в загальному випадку означає в межах 10%, переважно в межах 5% і більш переважно в межах 1% вказаного значення або діапазону. По відношенню до вказаного значення

або діапазону, вираженого в градусах 2θ при XRPD-аналізі, термін «близько» в загальному випадку означає в межах $0,2^\circ$ 2θ і переважно в межах $0,1^\circ$, $0,05^\circ$ або $0,01^\circ$ 2θ вказаного значення або діапазону. Альтернативно, за розсудом фахівця в даній області, термін «близько» означає в межах прийнятної стандартної погрешності середнього.

Термін «лікувати», як використано тут, відноситься до профілактики, поліпшення, контролю або лікування необхідних симптомів або розладів.

Термін «гідрохлорид венлафаксину», як використано тут, відноситься до сумішей, наприклад, рацемічних сумішей, R- і S-венлафаксину і до їх оптично чистих енантімерів. Кристалічна поліморфна модифікація відповідно до даного винаходу може являти собою R, S-енантімери або суміш, наприклад, рацемічну суміш, R- і S-гідрохлориду венлафаксину.

Термін «моногідрат», як використано тут, відноситься до гідрату, в якому з кожною молекулою гідрохлориду венлафаксину пов'язана одна молекула води.

Термін «моногідрат гідрохлориду венлафаксину», як використано тут, відноситься до моногідрату гідрохлориду венлафаксину ($C_{17}H_{27}NO_2 \cdot HCl \cdot H_2O$), що має порошкову рентгенограму (XRPD), по суті ідентичну рентгенограмі, приведений на фіг.1 або фіг.6, позначеному як «моногідрат». Положення і інтенсивність піків на порошковій рентгенограмі (XRPD) на фіг.1 представлені нижче в таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристичні XRPD-піки (виражені в градусах 2θ), параметр D (міжплощинна відстань), виражений в ангстремах (Å), і інтенсивність дифракційних ліній в імп./сек (CPS) для моногідрату гідрохлориду венлафаксину

Градуси 2θ	d (Å)	I (імпульсів на секунду) (CPS)
7,45	11,85	1468,03
8,60	10,27	421,81
12,93	6,84	769,96
14,95	5,92	1801,74
15,54	5,70	336,53
15,84	5,59	225,59
16,43	5,39	1266,56
17,53	4,92	169,81
18,02	4,92	169,81
18,58	4,77	1107,88
18,80	4,72	673,85
19,54	4,54	743,85
20,05	4,43	333,15
20,51	4,33	1112,55
21,41	4,15	1215,22
22,46	3,96	258,48
23,07	3,85	473,17
23,52	3,78	174,48
24,08	3,69	249,15
24,70	3,60	155,81
25,44	3,50	552,51

26,54	3,36	1896,47
27,07	3,29	390,38
28,29	3,15	482,86
30,60	2,92	542,31
31,37	2,85	581,94
32,25	2,77	284,69
32,74	2,73	463,04
34,04	2,63	681,03
34,60	2,59	403,59

Зокрема піки (виражені в градусах 2θ) при близько 7,45, 8,60, 14,95, 18,02, 21,41, 27,07, 32,74 і 34,60 є специфічними для моногідрату гідрохлориду венлафаксину. Моногідрат гідрохлориду венлафаксину має молекулярну масу приблизно 331,88г/моль. Його дегідратація з поглинанням тепла, згідно з DSC, відбувається приблизно при 85°C , а плавлення з поглинанням тепла, згідно з DSC, при $219-22^\circ\text{C}$.

У загальному випадку моногідрат гідрохлориду венлафаксину при відносній вологості менше 10% втрачає гідратну воду з утворенням безводної форми. Безводна форма кристалічної поліморфної модифікації в загальному випадку перетворюється в моногідрат при відносній вологості більше 10%.

Кристалічна поліморфна модифікація відповідно до даного винаходу корисна для лікування, профілактики або контролю депресії і при вищезазначених показаннях. Дозування, відповідне для тварини, можна визначити за допомогою способів, відомих в даній області. У загальному випадку вводять терапевтичну ефективну кількість для досягнення необхідної мети. Дозування кристалічної поліморфної модифікації гідрохлориду венлафаксину, що описується тут, в загальному випадку складає від приблизно 15 до приблизно 300мг на добу.

Кристалічну поліморфну модифікацію можна приготувати у вигляді фармацевтичної композиції. Переважно, фармацевтична композиція містить кількість кристалічної поліморфної модифікації гідрохлориду венлафаксину, ефективну для лікування необхідного показання у тварини, такої як людина. Згідно з одним з переважних втілень, фармацевтична композиція містить, щонайменше, близько 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8 або 99,9мас.% моногідрату гідрохлориду венлафаксину з розрахунку на 100% загальної маси гідрохлориду венлафаксину в фармацевтичній композиції.

Згідно з ще одним переважним втіленням, фармацевтична композиція містить, щонайменше, близько 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8 або 99,9мас.% моногідрату гідрохлориду венлафаксину з розрахунку на 100% загальної маси кристалічного гідрохлориду венлафаксину в фармацевтичній композиції.

Фармацевтична композиція також може бути по суті вільною або повністю вільною від інших кристалічних поліморфних модифікацій гідрохлориду венлафаксину, таких як форми I і II. Наприклад, фармацевтична композиція може містити моногідратну форму в по суті чистому вигляді.

Терміни «по суті вільна» і «по суті чиста» включають такі фармацевтичні композиції, які містять менше ніж 0,01, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1 або 2мас.% інших кристалічних поліморфних модифікацій, таких як форма I або II, або обох форм, з розрахунку на загальну масу фармацевтичної композиції (або альтернативно з розрахунку на загальну масу гідрохлориду венлафаксину в фармацевтичній композиції).

Згідно з одним з втілень, фармацевтична композиція містить від приблизно 25 до приблизно 350мг кристалічної поліморфної модифікації гідрохлориду венлафаксину. Більш переважно, фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу містять 75мг, 150мг або 225мг кристалічної поліморфної модифікації гідрохлориду венлафаксину.

Фармацевтична композиція може також містити один або більше фармацевтично прийнятних носіїв або розріджувачів (наприклад, воду і органічні розчинники) і ексципієнтів. Термін «ексципієнт» включає, але цим не обмежується, ті матеріали, які прийнятні для застосування в фармацевтичних препаратах і додаються в препарат для промотування стабільності і життєздатності препарату, такі як зв'язувальні компоненти, наповнювачі, освітлювачі, буферні агенти, зволожувачі, лубриканти, підсолоджувачі і коригенти. Відповідні ексципієнти включають, але цим не обмежуються, целюлозу, етилцелюлозу, желатин, гідроксипропілметилцелюлозу, оксид заліза, діоксид титану, лактозу, стеарат магнію і крохмальгліколят натрію. Відповідні фармацевтично прийнятні носії, розріджувачі і ексципієнти також включають ті речовини, які описані в [публікації Remington's, The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro A.R., ed., 19th edition, 1995, Mack Pub.Co.), яка включена тут шляхом посилання. Фраза «фармацевтично прийнятний» відноситься до домішок або композицій, які є фізіологічно переносимими і звичайно не викликають алергічної або подібної несприятливої реакції, такої як шлунковий розлад, запаморочення і т.п., при введенні тварині, такий як ссавець (наприклад людина).

Згідно з одним з переважних втілень, фармацевтична композиція являє собою препарат з пролонгованим вивільненням, такий як препарат, описаний в [патенті США №6274171], який включений тут шляхом посилання. Наприклад, препарат з пролонгованим вивільненням може містити сфероїди, що містять кристалічну поліморфну модифікацію відповідно до даного винаходу, мікрокристалічну целюлозу і необов'язково гідроксипропілметилцелюлозу. Сфероїди переважно покривають плівковим покриттям з композиції, що містить етилцелюлозу і гідроксипропілметилцелюлозу.

Фармацевтична композиція може бути в дозованій формі, такий як рідина (наприклад, еліксири і суспензії), капсула, пілюля або таблетка. Фармацевтичні композиції і кристалічні поліморфні модифікації гідрохлориду венлафаксину можна вводити тваринам, включаючи, але цим не обмежуючись, ссавців (наприклад людину), перорально, внутрішньовенно, внутрішньом'язово, парентерально, інтраперитонеально, субдермально, трансбукально, підшкірно, трансдермально, місце-

во, ректально, вагінально або інтраназально. Переважно композицію вводять перорально.

Моногідрат гідрохлориду венлафаксину можна одержати за допомогою вологого гранулювання форми I або II гідрохлориду венлафаксину або їх суміші. Його також можна одержати перекристалізацією форми I або II гідрохлориду венлафаксину або їх суміші з води або з суміші води і органічного розчинника. Не обмежуючим прикладом відповідного органічного розчинника є етанол.

Гідрохлорид венлафаксину можна одержати будь-яким способом, відомим в даній області, включаючи, але цим не обмежуючись, способи, описані в [патентах США №4535186 і 4761501] і в міжнародних [патентних публікаціях №№ WO 00/32555, WO 00/32556 і WO 01/07397], які включені тут шляхом посилання.

Кристали, що утворилися, можна виділити будь-яким способом, відомим в даній області, таким як фільтрація, центрифугування або на лійці Бюхнера, фільтри Розенмунда або за допомогою рамного фільтрпреса. Як правило, кристали виділяють у вигляді твердої речовини.

ПРИКЛАДИ

Наступні приклади є ілюстрацією і не призначені для обмеження об'єму заявленого винаходу. Гідрохлорид венлафаксину, який застосовують як початковий матеріал в описаному нижче прикладі, можна одержати будь-яким способом, відомим в даній області.

Приклад 1

Одержання моногідрату гідрохлориду венлафаксину

Нагрівають в хімічній склянці близько 1,5мл води до температури, близької до її точки кипіння, і додають близько 3 г форми I або форми II гідрохлориду венлафаксину. Суспензію перемішують при нагріванні, поки не розчиниться весь гідрохлорид венлафаксину. Одержаний прозорий розчин повільно охолоджують до температури навколишнього середовища. Розчин витримують при 5°C, щоб дати можливість моногідрату кристалізуватися. Кристали видаляють з склянки на фільтрувальний папір і залишають на повітрі протягом приблизно 8 годин для висихання. Кінцевий продукт подрібнюють і зберігають в герметичних (запаяних) скляних пробірках.

Продукт являє собою кристалічний порошок від білого кольору до не зовсім білого, без запаху, з точкою плавлення, виміряною методом DSC, ~219°C.

Диференціальна скануюча калориметрія (DSC)

Вимірювання DSC проводили в інтервалі температур від 25°C до 240°C як в герметичній, так і у вентильованій кюветі (кюветі з отвором) при швидкості сканування 10°C/хв. і продуванні азотом на калориметрі Pyris 1 DSC, доступному від фірми Perkin-Elmer of Shelton, Connecticut. Результати сканування DSC, одержані для герметичної кювети і вентильованої кювети, приведені на фіг.2 і 3, відповідно.

На фіг.2 видний невеликий ендотермічний пік при 82°C і великий ендотермічний пік при 93°C (теплота плавлення 41дж/г), який відповідає плавленню моногідрату гідрохлориду венлафаксину.

На фіг.3 видні три ендотермічні піки. Перший являє собою широкий ендотермічний пік при 106°C, який зумовлений дегідратацією і випаровуванням води із зразка. Другий являє собою невеликий ендотермічний пік при 196°C, відповідний твердофазному переходу. Третій являє собою великий ендотермічний пік при 221°C, який відповідає плавленню безводного гідрохлориду венлафаксину. Температура початку плавлення гідрохлориду венлафаксину становила 219°C (теплота плавлення 105дж/г).

Термогравіметричний аналіз (ТГА)

Зразок моногідрату гідрохлориду венлафаксину нагрівали в інтервалі від 25 до 230°C при швидкості сканування 10°C/хв. і продуванні азотом на обладнанні для ТГА Pyris 1, доступному від фірми Perkin-Elmer of Shelton, Connecticut. Результати приведені на фіг.4.

При 125°C зразок втрачає 5,37% своєї маси. Теоретична кількість води в моногідраті гідрохлориду венлафаксину становить приблизно 5,4мас.%. Отже, такий результат ТГА-аналізу узгоджується із вмістом води в моногідраті гідрохлориду венлафаксину.

Сорбція/десорбція пар води

Вивчення сорбції/десорбції пар води моногідратом гідрохлориду венлафаксину проводили на приладі для вимірювання сорбції пари в динамічному режимі, доступному як DVS-2 від Surface Measurement Systems of London, Англія. Випробування по програмі відносна вологість-час проводили при 25°C на зразку моногідрату гідрохлориду венлафаксину масою близько 30 мг. Знімали залежність зміни маси зразка як функції часу і відносної вологості. Для виявлення яких-небудь змін властивостей речовини в твердому стані було проведено два ідентичних цикли експериментів по програмі відносна вологість-час (при відносній вологості від 0 до 90%). Результати приведені на фіг.5.

Як показано на фіг.5, моногідрат гідрохлориду венлафаксину стабільний при відносній вологості в діапазоні від 10 до 90% і втрачає свою гідратну воду тільки при відносній вологості нижче 10%. Сполука знову гідратується до моногідратної форми, коли відносна вологість стає вищою за 10%.

При повторенні для сполуки одержано два майже ідентичних цикли сорбції/десорбції води. Одержаний результат вказує, що твердофазний перехід моногідрату гідрохлориду венлафаксину під час процесів дегідратації/гідратації зворотний, тобто не відбувається перекристалізації негідратованої/гідратованої фази.

Порошкова рентгенографія (XRPD)

XRPD-аналіз моногідрату гідрохлориду венлафаксину проводили як при умовах навколишнього середовища, так і при сухих умовах середовища з використанням Scintag X2 X-Ray Diffraction System Model 00-A02, доступному від фірми Thermo ARL Escublens, Швейцарія. У вимірювального приладу XRPD були наступні параметри:

Тип сканування: нормальний

Початковий кут: 3 градуси

Кінцевий кут: 40 градусів

Кількість точок: 1851 точка

Розмір кроку: 0,02 градуси

Розрізнення: 1600

Швидкість сканування: 0,04

Режим сканування: кроковий

Довжина хвилі: 1,540562

Дифракційна оптика:

Детектор:

Тип: фіксовані щілини

X2-конфігурація: немає

Трубка:

Тип: фіксовані щілини

X2-конфігурація: немає

Результати приведені на фіг.6. При умовах навколишнього середовища профіль порошкової рентгенограми (XRPD-профіль) моногідрату гідрохлориду венлафаксину показує присутність висококристалічної фази (на фіг.6 позначається як «моногідрат венлафаксину»).

Потім зразок моногідрату гідрохлориду венлафаксину продували азотом (при відносній вологості 0%) протягом приблизно 6 годин при кімнатній температурі. Порошкова рентгенограма (XRPD) зразка, підданого продуванню азотом, відрізняється від такої початкового зразка моногідрату гідрохлориду венлафаксину, що вказує на утворення дегідратованої (безводної) форми гідрохлориду венлафаксину. Див., наприклад, новий пік при 4,367° 2θ і невеликі зсуви інших головних піків.

Істинна (характерна) швидкість розчинення

Досліджували істинну швидкість розчинення початкового матеріалу гідрохлориду венлафаксину і моногідрату гідрохлориду венлафаксину. Таблетки гідрохлориду венлафаксину одержували шляхом пресування 150 мг кожного матеріалу в прес-формі при тиску 2000 фунт/кв.дюйм протягом 1 хвилини на пресі Carver. Одержані таблетки встановлювали в кільця з нержавіючої сталі, і одна сторона кільця була покрита парафіном для того, щоб впливу зазнавала одна поверхня таблетки з площею поверхні 1,327 см². Швидкість розчинення в 900 мл води визначали за допомогою USP-способу [USP 23 (1995), Section 711, Page 1791] в апараті для розчинення (Vankel 7000), обладнаним спектрофотометром Cary 300 для роботи в ультрафіолетовій/видимій області, з швидкістю обертання 100 об./хв. при 37°C. Відстань між нижнім кінцем мішалки і дном посудини для розчинення встановлювали рівною 2,5см. Таблетку центрували біля дна колби, і через мікрочарунку з 1,0см отвором з швидкістю потоку -10мл/хв. пропускали розчинник. Коефіцієнт поглинання вимірювали при 226нм на спектрофотометрі Cary 300. Результати приведені на фіг.7.

Уявні швидкості істинного розчинення для кожного зразка визначали за нахилом кривої часової залежності коефіцієнта поглинання на фіг.7. Через високу розчинність гідрохлориду венлафаксину у воді з одержаних даних тільки дві точки підходять для розрахунку. Швидкість розчинення всіх зразків при pH 7 становила $3,4 \times 10^{-4}$ г/см²-сек.

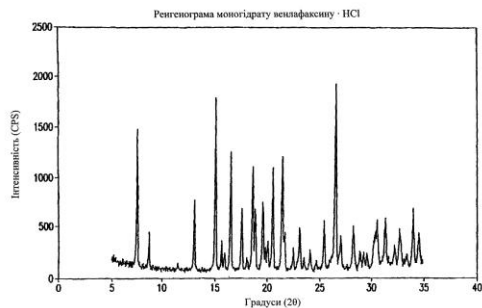
Даний винахід не повинен обмежуватися в об'ємі описаними тут конкретними втіленнями. Дійсно, для фахівців в даній області з попереднього опису і супутніх фігур будуть очевидні різні модифікації винаходу в доповнення до описаних тут втілень. Такі модифікації попадають в об'єм прик-

ладеної формули винаходу.

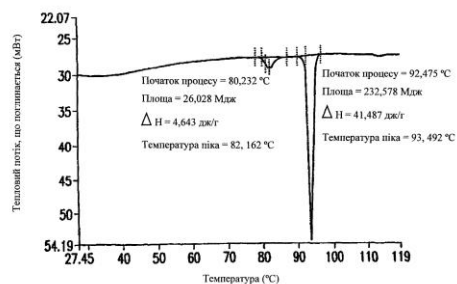
Також повинно бути зрозуміло, що значення апроксимовані і призначені для опису.

Протягом даної заявки цитувалися патенти, заявки на патенти, публікації, методики і т.п., опи-

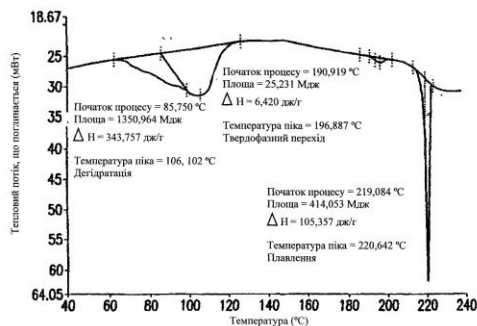
си яких включені тут шляхом посилання в повному об'ємі. У випадках, якщо існує різночитання між описом і посиланням, пріоритетом потрібно вважати текст опису.



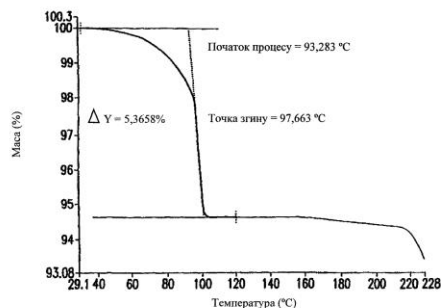
Фіг. 1



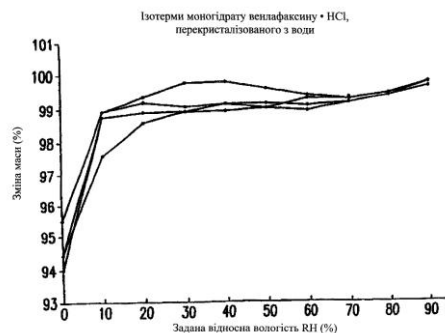
Фіг. 2



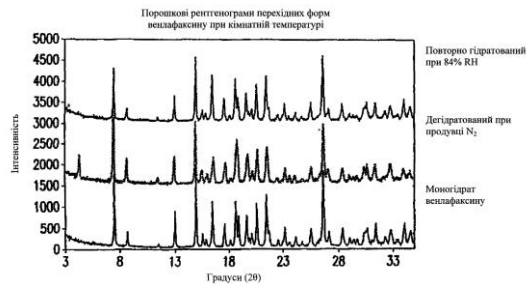
Фіг. 3



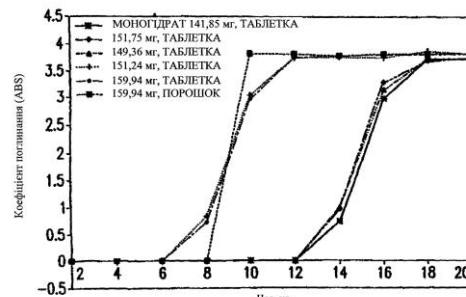
Фіг. 4



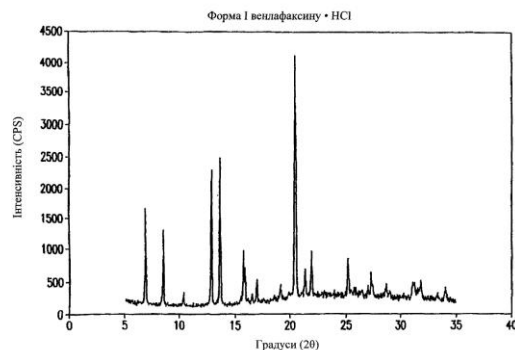
Фіг. 5



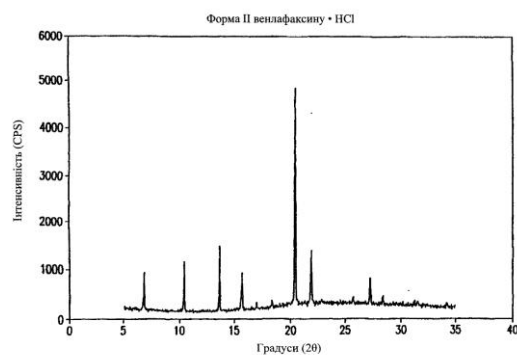
Фіг. 6



Фіг. 7



Фіг. 8



Фіг. 9