



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93044 (13) C2

(51) МПК

C07D 491/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2011.01)

A61P 25/18 (2006.01)

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

(54) КРИСТАЛІЧНА ФОРМА МАЛЕАТУ АЗЕНАПІНУ

1

2

(21) а200711020

(22) 06.04.2006

(24) 10.01.2011

(86) PCT/EP2006/061408, 06.04.2006

(31) 05102742.3

(32) 07.04.2005

(33) EP

(31) 05102969.2

(32) 14.04.2005

(33) EP

(46) 10.01.2011, Бюл.№ 1, 2011 р.

(72) ГЕРЕС ГЕРХАРДУС ЙОГАНЕС, NL

(73) H.B. ОРГАНОН, NL

(56) WO 2004110437 A

US 5763476 A

US 4145434 A

FUNKE C W et al: "PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES AND STABILITY OF TRANS-5-CHLORO-2-METHYL-2,3,3a,12b-TETRAHYDRO-1H-DIBENZ-2,3:6,7-OXEPINO-(4,5-C)PYRROLIDINE MALEATE" ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH, ECV EDITIO CANTOR VERLAG, AULENDORF, DE, vol. 40, no.5, 1 May (1990-05-01), pages 536-539, XP000561359, ISSN: 0004-4172, paragraphs [04,5], [04,6]

VADER J ET AL:"THE SYNTHESSES OF RADIOLABELLED ORG 5222 AND ITS MAIN METABOLITE ORG 30526" JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, JOHN WILEY, CHICHESTER, GB, vol. 34, no. 9, 1994, pages 845-869, XP008058294, ISSN: 0362-4803, pages 868, first paragraph

(57) 1. Орторомбічний транс-5-хлор-2,3,3a,12b-тетрагідро-2-метил-1H-добенз[2,3:6,7]оксепіно[4,5-с]пірол(Z)-2-бутендіоат.

2. Сполука транс-5-хлор-2,3,3a,12b-тетрагідро-2-метил-1H-добенз[2,3:6,7]оксепіно[4,5-с]пірол(Z)-2-бутендіоат, яка відрізняється тим, що має орторомбічну кристалічну форму і містить 10 % або менше іншої кристалічної форми, 5 % або менше іншої кристалічної форми, або кількість іншої кристалічної форми, яку не можна виявити.

3. Сполука за п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що має рентгенодифрактограму порошку, отрима-

ну з CuKα-випромінюванням з піками при значеннях 2-тета (2θ) 10,5° та 15,7°.

4. Сполука за п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що має рентгенодифрактограму порошку, отриману з CuKα-випромінюванням з піками при значеннях 2-тета (2θ) 10,5°, 15,7°, 18,3°, 19,0°, 22,2°, 23,2° та 27,5°.

5. Сполука за п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що має рентгенодифрактограму порошку, отриману з CuKα-випромінюванням з піками при значеннях 2-тета (2θ) 10,5°, 15,7°, 18,3°, 19,0°, 20,3°, 20,8°, 22,2°, 23,2°, 25,6° та 27,5°.

6. Сполука за п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що має раман-спектр з піками при значеннях 2888см<sup>-1</sup> та 824 см<sup>-1</sup>.

7. Сполука за п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що має раман-спектр з піками при значеннях 3051см<sup>-1</sup>, 3029 см<sup>-1</sup>, 3011 см<sup>-1</sup>, 2888 см<sup>-1</sup>, 824 см<sup>-1</sup> та 717 см<sup>-1</sup>.

8. Сполука за п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що має раман-спектр з піками при величинах 3072см<sup>-1</sup>, 3051 см<sup>-1</sup>, 3029 см<sup>-1</sup>, 3011 см<sup>-1</sup>, 2909 см<sup>-1</sup>, 2888 см<sup>-1</sup>, 1245 см<sup>-1</sup>, 824 см<sup>-1</sup>, 747 см<sup>-1</sup>, 717 см<sup>-1</sup> та 194 см<sup>-1</sup>.

9. Спосіб отримання сполуки за будь-яким з пп. 1-8, в якому піддають кристалізації транс-5-хлор-2,3,3a,12b-тетрагідро-2-метил-1H-добенз[2,3:6,7]оксепіно[4,5-с]пірол(Z)-2-бутендіоат із суміші етанол/вода.

10. Спосіб за п. 9, що полягає у застосуванні суміші етанол/вода в об'ємному співвідношенні 9:1.

11. Застосування транс-5-хлор-2,3,3a,12b-тетрагідро-2-метил-1H-добенз[2,3:6,7]оксепіно[4,5-с]пірол(Z)-2-бутендіоату за будь-яким з пп. 1-8 для отримання фармацевтичної композиції для лікування шизофренії або біполярного розладу.

12. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний наповнювач та транс-5-хлор-2,3,3a,12b-тетрагідро-2-метил-1H-добенз[2,3:6,7]оксепіно[4,5-с]пірол(Z)-2-бутендіоат в орторомбічній кристалічній формі.

13. Спосіб лікування психічних розладів у свавця, включаючи людину, що полягає у застосуванні терапевтично ефективної кількості сполуки транс-5-хлор-2,3,3a,12b-тетрагідро-2-метил-1H-

(13) C2

(11) 93044

(19) UA

дибенз[2,3:6,7]оксепіно[4,5-с]пірол(Z)-2-бутендіоат

в орторомбічній кристалічній формі.

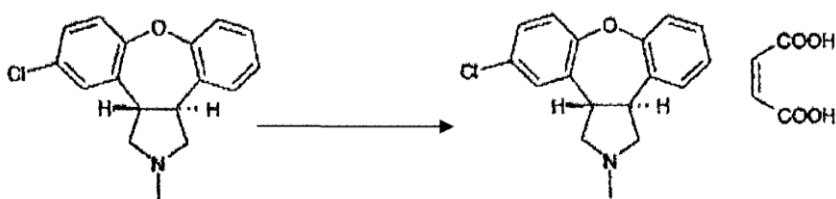
Винахід стосується нової кристалічної форми азенепіну, способів її отримання та фармацевтичних композицій, що містять названу кристалічну форму.

Азенепін - сполука для застосування у лікуванні розладів центральної нервової системи, зокрема шизофренії. Хімічна назва азенепіну - транс-5-хлор-2-метил-2,3,3а,12b-тетрагідро-1H-дибенз-

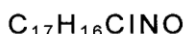
[2,3:6,7]оксепіно[4,5-с]пірол, а його отримання розкрито в USP No. 4,145,434.

Азенепін розроблено як його малеатну сіль Z. Цю сіль отримують додаванням одного молярного еквіваленту етанольного розчину малеїнової кислоти до етанольного розчину азенепіну 1, згідно прикладу 1. Для подальшого очищення отриманий таким чином малеат азенепіну 2 можна перекристалізовувати із етанолу.

Схема 1 Кристалізація малеату азенепіну



1 азенепін



$$M_w = 285,77$$

2 малеат азенепіну

$$M_w = 401,84$$



Фармакологічний профіль транс-5-хлор-2-метил-2,3,3а,12b-тетрагідро-1H-дибенз-[2,3:6,7]оксепіно[4,5-с]піролу, його кінетика та метаболізм, а також вперше безпечність та ефективність дослідження на людських добровольцях та пацієнтах-шизофреніках розглянуто в De Boer et al. (Drugs of Future 1993,18(12), 1117-1123). Встановлено, що азенепін - дуже сильний допамін та антагоніст серотоніну з протипсихотичною активністю.

Funke et al (Aizneim.-Forsch./ Drug Res. 40 (1999), 536-539) описано фізико-хімічні властивості малеату азенепіну. Цей відомий кристалічний азенепін малеат (форма H або моноклінна форма) має точку плавлення 141-145°C та звичайно складається з кристалічних часточок розміром по 100 мкм, як видно на мікроснімках.

Фармацевтичну композицію, що містить малеат азенепіну для сублінгвального або букального застосування описано в WO 95/23600. Для удосконалення сублінгвальної композиції бажаною є речовина ліків з часточками малого розміру. Тому для зменшення розміру часточок кристалів застосовано етап тонкого подрібнення. Однак, як описано нижче, важко отримати речовину ліків з високою поліморфною чистотою за допомогою тонкого подрібнення моноклінної форми азенепіну.

Розмір часточок речовини ліків впливає на біофармацевтичні властивості продукту ліків. Наприклад, розмір часточок речовини ліків впливає на виробництво продукту ліків, їх розчинення, а тому біопридатність. Оскільки азенепін розчиняється в слині, розмір часточок є важливим. Коли

часточки речовини ліків є малими, потрібні тільки короткі періоди часу для досягнення високих концентрацій. У зв'язку з цим малі часточки є переважними. Крім того, менший розмір часточок веде до покращення гомогенності порошкової суміші, що може впливати на поліпшення рівномірності вмісту продукту ліків. Переважним розміром часточок азенепіну малеату у термінах d95 дорівнює приблизно 100 мкм або менше, переважніше - приблизно 50 мкм або менше, а найкраще - приблизно 30 мкм або менше. Як застосовано у всьому відкритті, термін d95 означає, що 95% частинок (на базі об'єму) є меншими або рівними позначеному розміру.

Менших часточок речовини ліків можна досягати тонким подрібненням. Результат процесу тонкого подрібнення, однак, виявляється дуже непередбачуваним, коли кристали моноклінної форми піддавали такому процесу. Аналізи кристалів після тонкого подрібнення виявляли присутність у вихідному матеріалі другої поліморфної форми (орторомбічної форми L) крім відомої моноклінної форми. Після тонкого подрібнення отримували моноклінну або орторомбічну форму або суміш поліморфів, починаючи з моноклінної форми. Навіть коли вихідний матеріал брали із тієї ж партії моноклінної форми малеату азенепіну, тонке подрібнення призводило до продукту, що був невідтворюваним (див. приклади 9 та 10). Крім того, речовину ліків з високою поліморфною чистотою не можна отримати тонким подрібненням моноклінної форми малеату азенепіну.

Звичайно, бажано отримувати терапевтичні засоби однорідного та визначеного складу. Якщо як медикамент застосовують суміш поліморфних форм, великі недоліки асоційовані з нею у порівнянні з чистою поліморфною формою. Відмінність в структурі кристалу може призводити до відмінностей фізико-хімічних параметрів, як-то стабільність, швидкість розчинення, біопридатність та подібне. Отже, суміш поліморфних форм сполуки часто має інші фізико-хімічні параметри, ніж чисті форми, які містить суміш. Це усе є більш важливим, оскільки практично важко зробити кожну партію суміші поліморфів сполуки ідентичною відносно їх композиції. Як наслідок цих відмінностей, часто небажано вводити суміш поліморфів сполуки в медикаменти, котрі звичайно потребують застосування тільки одного з поліморфів.

Згідно з заявленим винаходом запропоновано орторомбічну форму малеату азеналіну, котру застосуванням спеціальної техніки кристалізації можна отримувати у високо чистій формі. Крім того, неподрібнена орторомбічна форма має порівняно менший розмір часточок (на базі d95) ніж неподрібнена моноклінна форма малеату азеналіну. Крім того, знайдено, що тонке подрібнення орторомбічної форми малеату азеналіну відтворено призводить до мікрокристалічного малеату азеналіну орторомбічної форми.

Таким чином, згідно з одним аспектом винаходу запропоновано орторомбічну кристалічну форму малеату азеналіну, котра містить 10% або менше іншої кристалічної форми, 5% або менше іншої кристалічної форми, або у ній не нема іншої кристалічної форми, відповідно.

Наступний аспект винаходу стосується орторомбічної кристалічної форми малеату азеналіну, що є мікрокристалічною. Тут назва "мікрокристалічна" означає, що форма містить часточки, що характеризуються розподілом розміру d95 30 мкм або менше.

Ще один аспект винаходу стосується способу отримання орторомбічної кристалічної форми малеату азеналіну. Спосіб полягає у кристалізації малеату азеналіну охолодженням суміші етанол/вода, що містить розчинений малеат азеналіну. Переважна суміш - 9:1 за об'ємом етанолу/води. Як варіант, коли кристали орторомбічної форми є доступними, у розчин малеату азеналіну в суміші етанол/вода можна вводити затравку таких кристалів. Кристалізований матеріал подальше можна дезагрегувати або відбирати для видалення кластерів мікрокристалів.

Кристалічний малеат азеналіну, отриманий згідно винаходу, є конкретною поліморфною формою, котра має точку плавлення у діапазоні 138-142°C.

Кристал орторомбічної форми заявленого винаходу можна охарактеризувати, а таким чином, відрізнити від моноклінної форми кількома аналітичними способами, відомими у рівні техніки, як-то інфрачервона спектроскопія, раман-спектроскопія, ядерна магнітна резонансна спектроскопія твердого стану, диференціальна сканувальна калориметрія, рентгенодифрактографія порошку (РДГП) та

багато інших. Такі способи можна застосовувати індивідуально або у комбінації.

На Фіг. 1 зображено рентгенодифрактограми РДГП моноклінної форми (верхня рентгенодифрактограма) та орторомбічної форми (нижня рентгенодифрактограма) малеату азеналіну. Кожна з рентгенодифрактограм характеризується інтенсивними піками при певних конкретних величинах кута дифракції 2-тета ( $\theta$ ). Моноклінна форма має характеристичні піки при 2-тета = 9,6°, 20,4°, 22,0°, 23,4°, 25,2°, 26,1°, 26,7°, 26,8°, 29,1° та 30,0°, з більш характеристичними піками при 9,6°, 20,4°, 22,0°, 23,4°, 25,2° та 26,8°. Найбільш характеристичні піки - при 9,6° та 26,8°.

Орторомбічна форма характеризується піками при 2-тета = 10,5°, 15,7°, 18,3°, 19,0°, 20,3°, 20,8°, 22,2°, 23,2°, 25,6° та 27,6°, з більш характеристичними піками при 10,6°, 15,7°, 18,3°, 19,0°, 22°, 23,2° та 27,5°. Найбільш характеристичні піки - при 10,5° та 15,7°.

Величина 2-тета, як звичайно позначено, означає, що точність величини  $\pm 0,2$ .

Орторомбічну форму також можна характеризувати її кристалографічними даними. Кристалографічні дані орторомбічної та моноклінної форми, отримані рентгенодифракцією монокристалу, порівнювали з кожними іншими. Встановлено, що кристалічна структура, що належить до моноклінної форми, складається з просторової групи  $P2_1/n$  та 4 молекул в одиничній комірці, тоді як кристалічна структура, що належить до орторомбічної форми, складається з просторової групи  $Pca2_1$  та 8 молекул в одиничній комірці. Дані показані в таблицях 1a та 1b. Довжина вісі в Таблиці 1a звичайно означає питому величину  $\pm 0,2\text{\AA}$ . Кут комірки в Таблиці 1a звичайно означає питому величину  $\pm 0,2^\circ$ . Позиція атома (x, y, z) в Таблиці 1b звичайно означає ті ж величини  $\pm 0,002$ .

Таблиця 1A

Кристалографічні дані одиничної комірки малеату азеналіну моноклінної та орторомбічної форми

	Моноклінна форма	Орторомбічна форма
Просторова група	$P2_1/n$	$Pca2_1$
Z	4	8
a(Å)	17,8	11,0
b(Å)	11,0	20,2
c(Å)	10,3	17,3
$\alpha(^\circ)$	90	90
$\beta(^\circ)$	101,0	90
$\gamma(^\circ)$	90	90
V(Å <sup>3</sup> )	1976	3824
D <sub>c</sub> (г см <sup>-3</sup> )	1,35	1,40

Кристалографічні дані Таблиць 1A та 1B можна застосовувати для розрахунку рентгенодифрактограми порошку моноклінної форми та орторомбічної форми малеату азеналіну. Ці розраховані рентгенограми моноклінної форми та орторомбічної форми малеату азеналіну можна застосовувати

для співставлення з експериментальними рентгенодифрактограмами. Крім того, дані Таблиці 1а можна застосовувати для підгонки Паулі для співставлення експериментальних рентгенодифрактограм з кристалографічними даними моноклінної та орторомбічної форми малеату азеніпаїну. Навіть більше, дані Таблиці 1b можна застосовувати для очистки Рітвелда для співставлення експериментальних рентгенодифрактограм з кристалографіч-

ними даними моноклінної та орторомбічної форми малеату азеніпаїну.

Кристал орторомбічної форми заявленого винаходу також можна охарактеризувати, а таким чином відрізнити від моноклінної форми за Раман-спектром.

На Фіг. 2 зображено Раман-спектр моноклінної форми (верхній спектр) та орторомбічної форми (нижній спектр) малеату азеніпаїну.

Таблиця 1В

Кристалографічні дані фракційних позицій атомів малеату азеніпаїну моноклінної та орторомбічної форми

Моноклінна форма				Орторомбічна форма			
атом	X	Y	Z	атом	X	Y	Z
N	0,7358	0,3853	0,1998	N	0,0882	0,1628	0,2804
Cl	0,4562	0,1357	0,4683	Cl	0,2828	-0,0176	-0,0076
O	0,5082	0,6250	0,2880	O	-0,1458	-0,0394	0,1668
O	0,2213	0,2168	0,4130	O	0,6740	0,2238	0,0820
O	0,2148	0,3418	0,5767	O	0,8039	0,2030	0,1658
O	0,1918	0,3674	0,0222	O	0,6810	0,2732	-0,0309
O	0,2124	0,2255	0,1745	O	0,8217	0,3188	-0,0987
C	0,6925	0,3634	0,3095	C	-0,0373	-0,0366	0,1285
C	0,6283	0,4583	0,2908	C	-0,0233	-0,0883	0,0727
C	0,5546	0,4192	0,3302	C	0,08133	-0,0807	0,0326
C	0,4951	0,5053	0,3174	C	0,1576	-0,0253	0,0457
C	0,5233	0,6628	0,1686	C	0,1478	0,0243	0,0979
C	0,5739	0,6068	0,1009	C	0,0479	0,0182	0,1397
C	0,6168	0,4892	0,1436	C	0,0327	0,0700	0,1998
C	0,6986	0,4912	0,1216	C	0,1111	0,1377	0,2085
C	0,8191	0,4003	0,2426	C	0,0042	0,2304	0,2844
C	0,5417	0,3050	0,3766	C	0,0412	0,0916	0,3158
C	0,4704	0,2787	0,4075	C	0,0409	0,0281	0,2624
C	0,4126	0,3625	0,3904	C	-0,0561	-0,0353	0,2760
C	0,4253	0,4761	0,3477	C	-0,0564	-0,0657	0,3412
C	0,4869	0,7719	0,1217	C	-0,1415	-0,1239	0,5604
C	0,5008	0,8240	0,0104	C	-0,2254	-0,1491	0,3134
C	0,5508	0,7718	-0,0586	C	0,2204	-0,1209	0,2504
C	0,5858	0,6647	-0,0133	C	-0,1360	-0,0650	0,2325
C	0,2015	0,4272	0,3663	C	0,7791	0,2274	0,1077
C	0,2133	0,3209	0,4577	C	0,8B36	0,2608	0,0697
C	0,1969	0,4327	0,2377	C	0,8897	0,2887	0,0086
C	0,2008	0,3373	0,1384	C	0,7927	0,2950	-0,0432

Кожний спектр характеризується інтенсивністю піків окремих приведених величин (відносно хвильового числа,  $\text{cm}^{-1}$ ). Моноклінна форма має характеристичні піки при  $3070 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3020 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2900 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2871 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2829 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1253 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1238 \text{ cm}^{-1}$ ,  $849 \text{ cm}^{-1}$ ,  $743 \text{ cm}^{-1}$  та  $711 \text{ cm}^{-1}$ , з більш характеристичними піками при  $3070 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3020 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2871 \text{ cm}^{-1}$ ,  $849 \text{ cm}^{-1}$  та  $711 \text{ cm}^{-1}$ . Найбільш характеристичні піки - при  $2871 \text{ cm}^{-1}$  та  $849 \text{ cm}^{-1}$ .

Орторомбічна форма характеризується піками при  $3072 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3051 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3029 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3011 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2909 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2888 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1245 \text{ cm}^{-1}$ ,  $824 \text{ cm}^{-1}$ ,  $747 \text{ cm}^{-1}$ ,  $717 \text{ cm}^{-1}$  та  $194 \text{ cm}^{-1}$ , з більш характеристичними піками при  $3051 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3029 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3011 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2888 \text{ cm}^{-1}$ ,  $824 \text{ cm}^{-1}$  та  $717 \text{ cm}^{-1}$ . Найбільш характеристичні піки - при  $2888 \text{ cm}^{-1}$  та  $824 \text{ cm}^{-1}$ .

Хвильове число величин, як позначено вище, звичайно означає, що питома величина  $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

Нещодавно виявлені корисні властивості є наступним аспектом винаходу - застосування малеату азеніпаїну в орторомбічній формі для отримання суспензій дрібних кристалів.

Наступний аспект винаходу стосується фармацевтичних препаратів, що містять орто-ромбічну кристалічну форму малеату азеніпаїну в асоціації з одною або більше фармацевтично прийнятними добавками або наповнювачами. Аморфний малеат азеніпаїну може бути присутнім як додаток до орторомбічної кристалічної форми.

Такі фармацевтичні препарати звичайно мають форму одиниці дозування, як-то таблетка, капсула або супозиторій, але охоплюються інші тверді або сухі фармацевтичні препарати. Переважний фармацевтичний препарат має форму таблетки. На додаток до активної складової малеату азеніпаїну в кристалічній орторомбічній формі

таблетка може містити певні наповнювачі, як-то розріджувачі, зв'язуючі, ковзні засоби та змащувачі, котрі надають задовільні властивості таблеткам при обробці та пресуванні, а також гранульовальні засоби та ароматизатори, котрі надають додаткові бажані фізичні властивості готовій таблетці.

Способи створення таких одиниць дозування добре відомі, наприклад, як стандартні способи, описані в звичайному довіднику, Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences, (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, особливо частина 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture).

Одиниця дозування малеат азеніпаїну, придатна для лікування психічних розладів, як-то психоз, біполярні розлади та шизофренія, може містити приблизно 0,005-500 мг активної складової. Переважна одиниця дозування може містити 1-50 мг малеату азеніпаїну в кристалічній орторомбічній формі.

Короткий опис фігур

На Фіг. 1 показано рентгенодифрактограми моноклінної форми (верхня) та орторомбічної форми (нижня) транс-5-хлор-2-метил-2,3,3а,12b-тетрагідро-1H-добенз[2,3:6,7]оксепіно[4,5-с]пірол (2)-2-бутендіоату, виміряної у відбитті.

На Фіг. 2 показано Раман-спектр моноклінної форми (верхній) та орторомбічної форми (нижній) транс-5-хлор-2-метил-2,3,3а, 12b-тетрагідро-1H-добенз[2,3:6,7]оксепіно[4,5-с]пірол (2)-2-бутендіоату.

Винахід ілюструється наступними прикладами, ще не обмежують винахід.

Приклади

Загальні способи

Спектри рентгенодифрактографії порошку отримували на дифрактометрі aXPert pro Panalytical Reflection в пристрої Bragg-Brantano, Cu-K $\alpha$ -випромінювання, настановні параметри 46 кВ та 40 мА разом з детектором X'celerator. Застосовані щілини: щілина антирозсіювання 1°, щілина дивергенції 1/2°, щілини Соллера 0,02 рад. Умови виміру: інтервал сканування 5-40° 2-тета, розмір шагу 0,0167° 2-тета. Зразки вимірювали на ротарційному диску для зразків з Si зі швидкістю 15 обертів./хвил. Рентгеноспектри кристалічної чистої моноклінної форми та чистої орторомбічної форми зображено на Фіг. 1.

Виміри одиничної кристалічної структури.

Вимірювані кристали закріплювали інертним перфлуоро-маслом на кінці скляного капіляру Ліндемана та розміщували у холодний потік азоту на Nonius КаппаCCD на анод, що обертається. Структури вирішували прямими способами (SHELX86) та очищення на F<sup>2</sup> виконували повноматричними способами найменших квадратів (SHELXL-97-2); жодного з недотриманих критеріїв не застосовували протягом очищення. Фактори розсіювання нейтрального атому та корегування аномальної дисперсії отримували із Міжнародних таблиць для кристалографії. Розрахунки геометрії та малюнки здійснювали за допомогою PLATON. Усі розрахунки здійснювали на Transtec 3.0 GHzXeon PC під Debian Linux.

FT-Раман-спектр реєстрували, застосовуючи спектрометр Брукера RFS 100/S FT-Раман, споряджений лазером 1064 нм Adlas DPY421 Nd:YAG з максимальною потужністю 1550 мВт та Ге-детектором, охолодженням рідким азотом. Для кожного зразку збирали 128 сканувань, застосовуючи сфокусований пучок (лазерна пляма 100 мкм), міцність лазерного випромінювання 150 мВт та роздільність 2 см<sup>-1</sup>.

Спосіб LDS. Дисперсну рідину робили з вмістом (0,7 мг/мл) лецитину (застосований як поверхнево-активна речовина) в ізо-октані, насиченому малеатом азеніпаїну. Розчин перемішували протягом ночі, Потім розчин фільтрували через фільтр 0,22 мкм. Зразки отримували зважуванням приблизно 30 мг малеату азеніпаїну в тубі центрифуги та додаванням 2 мл дисперсійної рідини. Ультразвукову обробку зразків робили протягом 2 хвилин в ультразвуковій ванні (Transsonic 310). Потім розподіл розміру часточок зразку аналізували, застосовуючи лазерну дифракцію (MaJvern Masterstzer S, UK). Розподіл розміру часточок розраховували, застосовуючи алгоритм Фраунхофера.

Спосіб ДСК. Диференціальну сканувальну калориметрію (ДСК) застосовували для визначення точки плавлення (початкова температура в °C) малеату азеніпаїну. Устаткування ДСК містило вимірювальний модуль на базі принципу теплового потоку з керамічним датчиком, та вузол постачання теплоти, котрий можна застосовувати в температурному діапазоні 0-300°C. Швидкість нагрівання була, принаймні, у діапазоні 1-20°C/хвил. Продувним газом був азот (N<sub>2</sub>) з контрольованим потоком у 50 мл/хвил.. Речовину ліків малеат азеніпаїну (2-5 мг) акуратно зважували в алюмінієвій судині. Застосована швидкість нагрівання дорівнювала 5°C/хвил. та температурна програма була лінійною при 0-250°C;

Приклад 1: Синтез малеату азеніпаїну із азеніпаїну та малеїнової кислоти

Вільну основу сполуки (1), транс-5-хлор-2,3,3а,12b-тетрагідро-2-метил-1H-добенз[2,3:6,7]оксепіно[4,5-с]піролу (30 кг), розчиняли в 60 л етанолу та випарювали у вакуумі при 65°C. До залишку додавали етанол (90 л) та до розчину при 60°C додавали 1,8 кг деревного вугілля. Перемішування продовжували протягом 30 хвилин при 60°C і розчин відфільтровували від завису на допоміжному фільтрувальному матеріалі. Допоміжний фільтрувальний матеріал промивали 30 л етанолу при 60°C. При 60°C розчин 13,5 кг малеїнової кислоти в 90 л етанолу додавали до комбінованих фільтратів та перемішування продовжували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 20°C та перемішували протягом 2 годин. Тоді реакційну суміш охолоджували до -10°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ), перемішували протягом 2 годин та відфільтровували кристали. Кристали промивали 5 л етанолу (-10°C) та збирали. Вологі кристали застосовували безпосередньо в перекристалізації, котру описано в Прикладах 2-8.

Приклад 2: Кристалізація партії C1 (моноклінний поліморф)

Малеат азеніпаїну (10 кг), отриманий способом, описаним в Прикладі 1 розчиняли в 24 л етанолу

при температурі кипіння. Після охолодження при 20°C розчин перемішували протягом 1 години та охолоджували до -10°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ). Перемішування продовжували протягом 1 години, кристали збирали та промивали двічі 3,6 л холодного етанолу (-10°C). Профіль забруднення продукту визначали аналізом GLC. Кристали сушили у вакуумі при 60°C.

Вихід: 10 кг=100 мас. % транс-5-хлор-2,3,3а,12b--тетрагідро-2-метил-1Н-добенз[2,3:6,7]оксепіно[4,5-с]пірол(Z)-2-бутендіоат (1:1) (малеат азеніпіну 2)

ДСК: 140,6°C

РДГП: відповідає еталону моноклінного поліморфу

Поліморфна чистота: приблизно 90% моноклінної форми та 10% орторомбічної форми

Розмір часточок за LDS:  $d_{95} < 199 \mu\text{м}$

Приклад 3: Кристалізація орторомбічного поліморфу.

Малеат азеніпіну (260 г), який отримано згідно прикладу 1, розчиняли в суміші етанолу (480 мл) та води (50 мл) нагріванням до 57°C. Тоді розчину дозволяли повільно охолоджуватися і починалась кристалізація. Після перемішування протягом 72 годин реакційну суміш охолоджували до -10°C та перемішували протягом ще одної години. Тоді кристали збирали фільтруванням. Це дало малеат азеніпіну орторомбічної форми (224 г, 9,86%).

РДГП: >95% орторомбічної форми

Приклад 4: Кристалізація партії С2 (моноклінний поліморф)

Іншу партію отримували згідно прикладу 2. Вихід: 10 кг - 100 мас. % малеату азеніпіну.

ДСК: 141,0°C

XRPP: відповідає еталону моноклінного поліморфу

Поліморфна чистота: >0S% моноклінної форми

Розмір частинки за LDS:  $d_{95} < 221 \mu\text{м}$

Приклад 5: Кристалізація партії С3 (орторомбічний поліморф)

Малеат азеніпіну (~30 кг), отриманий способом, описаним в Прикладі 1, розчиняли в 57 л етанолу та 6,5 л демінералізованої води при 55°C. Розчин відфільтровували від завису та фільтрат повільно охолоджували до  $20 \pm 5^\circ\text{C}$ . У фільтрат вводили затравку 30 г Org 5222 (поліморфна орторомбічна форма) та охолоджували протягом  $48 \pm 6$  годин при  $20 \pm 5^\circ\text{C}$ . Кристали збирали та сушили у вакуумі при 60°C.

Вихід: 20,06 кг=60 мас. % малеату азеніпіну. ДСК: 139,1°C

РДГП: відповідає еталону орторомбічного поліморфу >95% чистоти

Приклад 6: Кристалізація партії С4 (орторомбічний поліморф)

Спосіб такий, як описано у прикладі 5 з 28,9 кг вільної основи азеніпіну.

Вихід: 20,88 кг=72 мас. % малеату азеніпіну (1, орторомбічна форма).

ДСК: 139,2°C

РДГП: відповідає еталону орторомбічного поліморфу >95% чистоти

Приклад 7: Кристалізація партії С5 (орторомбічний поліморф)

Спосіб такий, як описано у прикладі 4 з 26,9 кг вільної основи азеніпіну.

Вихід: 22,85 кг=85 мас. % малеату азеніпіну (1, орторомбічна форма)

ДСК: 139,9°C

РДГП: відповідає еталону орторомбічного поліморфу >95% чистоти

LDS: середній розмір часточок -30 мкм

Мікроскопія: часточки до 100 мкм

Приклад 6: Кристалізація партії С6 (орторомбічний поліморф)

Спосіб такий, як описано у прикладі 5 з 28,9 кг вільної основи азеніпіну.

Вихід: 24,2 кг=84 мас. % малеату азеніпіну.

ДСК: 139,2°C

РДГП: відповідає еталону орторомбічного поліморфу >95% чистоти

Приклад 9-15: Тонке подрібнення партій С1-С6, що дає М1-М6

Чисті продукти партій С1-С6, як описано в Прикладах 2 та 4-8, подрібнювали в струминному млині з нержавіючої сталі Chrispro MC200, застосовуючи азот як носій та тиск тонкого подрібнення 7 бар.

Результат показано в Таблиці 2.

Показано, що тонке подрібнення кристалів азеніпіну малеату орторомбічного поліморфу по-свідовно має місце зі збереженням поліморфних форм. Це доведено результатами тонкого подрібнення партій С3-С5, що постачало тонко подрібнені партії М4, М5, М6 та М7 (приклади 12-15). Усі тонко подрібнені партії М4-М7 охарактеризовано як орторомбічний поліморф з малими часточками, тобто:  $d_{95} < 30 \mu\text{м}$ , як показано в Таблиці 2. Крім того, поліморфна чистота продукту є дуже високою (>95% орторомбічної форми), бо речовину моноклінного поліморфу не змогли виявити за допомогою РДГП.

Приклад 16: Фармацевтична композиція Принцип

Малеат азеніпіну орторомбічної форми змішували у желатині/манітолі та дозували зважуванням у попередньо сформовані заглиблення. Матеріал заморожували у формах пропусканням через тунель для заморожування. Тоді заморожені таблетки сушили сублімацією льоду в сублімаційній сушарці.

Спосіб виробництва

2000 г желатину та 1500 г манітолу диспергували в 45,01 кг очищеної води при перемішуванні та нагріванні у вакуумному змішувачі. Після розчинення матеріал фільтрували, додавали 1406 г транс-5-хлор-2,3,3а,12b-тетрагідро-2-метил-1Н-добенз[2,3:6,7]оксепіно[4,5-с]пірол(Z)-2-бутендіоат орторомбічної форми та змішували. Застосовуючи насоси-дозатори суміш диспергували у попередньо блістерні сформовані заглиблення (250 мг в кожне заглиблення). Наповнені заглиблення заморожували проходженням через тунель для заморожування з рідким азотом. Заморожені таблетки сушили в сублімаційній сушарці, застосовуючи попередньо запрограмований цикл висушування. Кожне заглиблення містило фармацевтичну оди-

ницю дозування, що містить 7.03 мг транс-5-хлор-2,3,3а,12b--тетрагідро-2-метил-1Н-добенз[2,3:6,7]оксепіно[4,5-с]пірол(Z)-2-бутендіоат, 10.0 мг желатину та 7,5 мг манітолу.

Приклад 17: Перекристалізація для отримання орторомбічної форми

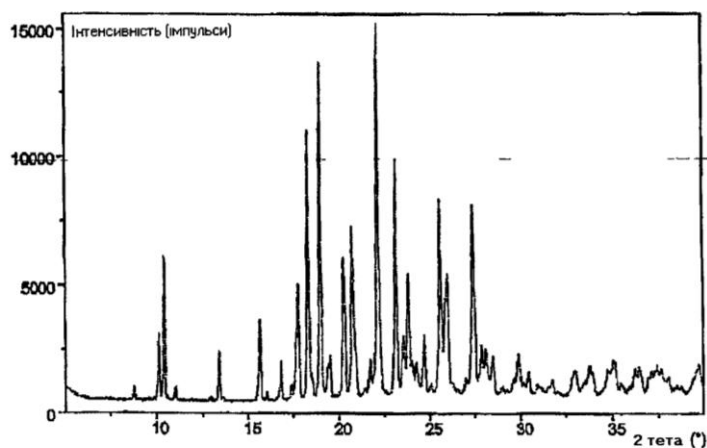
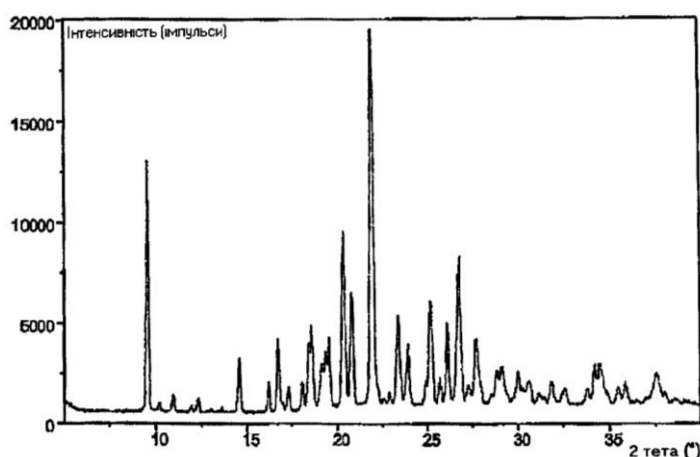
Сиру моноклінну форму малеату азенаніну (20 кг) розчиняли в ацетоні (87,6 кг) та нагрівали до 55°C. Розчин пропускали через фільтр для видалення нерозчинених матеріалів. Додавали гептан (25,5 кг) та температуру повертали до 55°C. Дода-

вали кристали затравки малеату азенаніну орторомбічної форми (приблизно 100 г) та перемішували протягом 1 години. Потім додавали гептан (62,8 кг) при постійній швидкості протягом 2 годин. Після перемішування суміші при 57°C протягом 2 годин температуру доводили до 10°C за 6 годин. Малеат азенаніну відокремлювали фільтруванням та промивали сумішшю ацетону та гептану 1:1 (30 кг), охолодженою до 10°C. Потім матеріал сушили. Вихід був 90-96%. Аналіз РДГП показав, що отримували >95% орторомбічної форми.

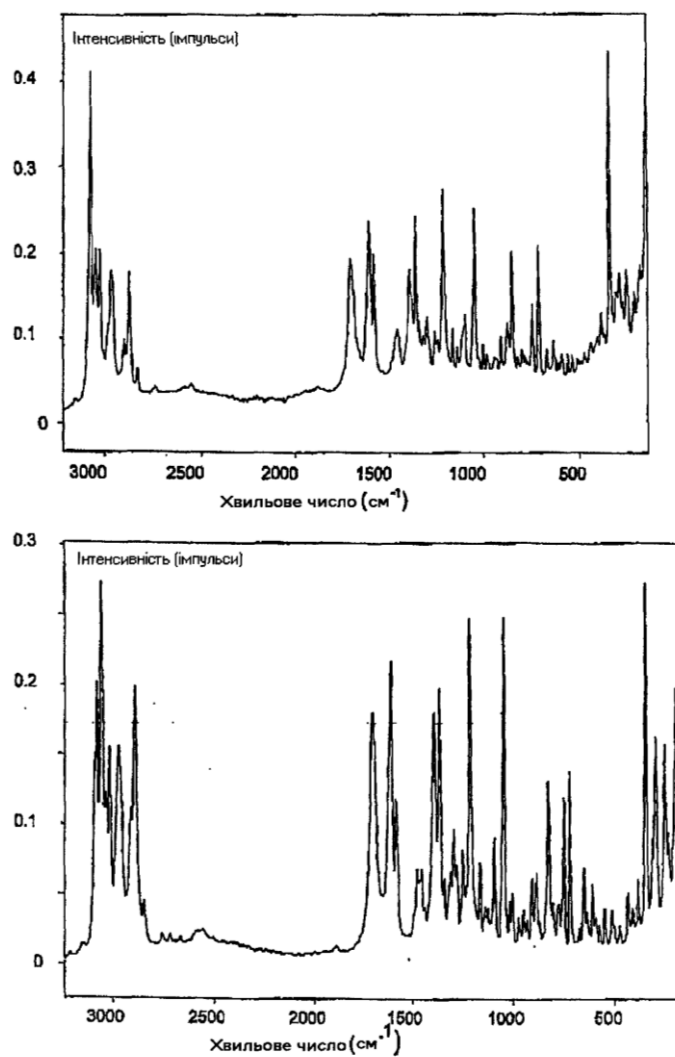
Таблиця 2

Тонке подрібнення малеату азенаніну

Приклад	Кристалізація зразку	D95 (мкм)	ДСК	Поліморф	Тонко подрібнений зразок	D95 (мкм)	ДСК	поліморф
9	C1	199	140,6	Моноклінний	M1	<12		>95% орторомбічного
10	C2	221	141	Моноклінний	M2	<14	141	>95% моноклінного
11	C2		141	моноклінний	M3	<16	138	80% орторомбічного, 20% моноклінного
12	C3		139,1	орторомбічний	M4	<9	138,2	>95% орторомбічного
13	C4		139,2	орторомбічний	M5	<6	139,2	>96% орторомбічного
14	C5	300,100	139,9	орторомбічний	M6	<10	139,9	>95% орторомбічного
15	C6		139,2	орторомбічний	M7	<12	139,2	>95% орторомбічного



Фіг. 1



Фіг. 2