

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201892566** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.04.30

(22) Дата подачи заявки
2017.05.10

(51) Int. Cl. *C07J 73/00* (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФ 15В-ГИДРОКСИ-ОСАТЕРОНА АЦЕТАТА

(31) 2016-095382

(32) 2016.05.11

(33) JP

(86) PCT/JP2017/017619

(87) WO 2017/195804 2017.11.16

(71) Заявитель:

**АСКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)**

(72) Изобретатель:

**Накагава Такаеси, Хаяси Хироюки,
Миядзаки Коити, Ивасита Сигеки
(JP)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Представлена кристаллическая полиморфная форма А 15β-гидрокси-осатерона ацетата, обладающая улучшенной стабильностью (стабильностью при хранении, стабильностью при тонком измельчении и характеристиками абсорбции). В спектре порошковой рентгеновской дифракции характеристические дифракционные пики кристаллической полиморфной формы А 15β-гидрокси-осатерона ацетата присутствуют при углах дифракции 2θ $9,6\pm 0,2^\circ$, $17,1\pm 0,2^\circ$ и $20,2\pm 0,2^\circ$. Кристаллическая полиморфная форма А имеет температуру плавления 280-283°C и представляет собой призматический кристалл.

A1

201892566

201892566

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-553198ЕА/17

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФ 15 β -ГИДРОКСИ-ОСАТЕРОНА АЦЕТАТА

Область техники, к которой относится изобретение

[0001] Настоящее изобретение относится к кристаллическим полиморфным формам 17 α -ацетокси-6-хлор-15 β -гидрокси-2-оксапрегна-4,6-диен-3,20-диона (15 β -гидрокси-осатерон ацетат).

Предпосылки создания изобретения

[0002] Японский патент № 2591640 (Патентный документ 1) раскрывает 17 α -ацетокси-6-хлор-15 β -гидрокси-2-оксапрегна-4,6-диен-3,20-дион (15 β -гидрокси-осатерон ацетат) и раскрывает, что это соединение обладает антиандрогенной активностью и является эффективным в качестве средства для профилактики, устранения и/или лечения андроген-зависимых заболеваний, например, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, рака предстательной железы, алопеции, гипертрихоза, закрытой травмы и себореи. Патентный документ 1 описывает синтез 15 β -гидрокси-осатерона ацетата, но не описывает кристаллы 15 β -гидрокси-осатерона ацетата.

[0003] Chem. Pharm. Bull. 41(5) 870-875 (1993) (Непатентный документ 1) относится к способу получения указанного выше соединения. Этот документ раскрывает, что смесь 15 β ,17 α -диацетокси-6-хлор-2-оксапрегна-4,6-диен-3,20-диона, карбоната калия, метанола и воды перемешивают при комнатной температуре, к реакционной смеси добавляют воду, полученный продукт экстрагируют этилацетатом, полученную органическую фазу промывают водой и сушат над безводным сульфатом магния, из полученного раствора удаляют растворители и затем полученный неочищенный продукт очищают тонкослойной хроматографией (ТСХ) с получением 15 β -гидрокси-осатерона ацетата (температура плавления (т.пл.) 285-288°C (ацетон-гексан)).

[0004] Эти документы не описывают кристаллические полиморфные формы (или кристаллические полиморфы). Однако, когда указанное выше соединение получают в соответствии со способами,

описанными в этих документах, получают кристалл 15 β -гидроксиса-терона ацетата (далее просто указан как кристаллическая форма В). К сожалению, полученная кристаллическая форма В имеет недостаточную стабильность. Например, кристалл не только имеет низкую стабильность при хранении (термостабильность), и его чистота ухудшается при хранении, но также он не может сохранять кристаллическую форму под действием давления, например, при тонком помоле или дроблении, и происходит ухудшение его чистоты. Кроме того, кристалл имеет низкое свойство сыпучести порошка (текучесть), и кристалл не только имеет низкие свойства обрабатываемости в процедуре смешивания для получения препарата, но также трудно получить препарат, имеющий постоянное содержание активного ингредиента, из-за меняющегося содержания активного ингредиента в препарате. Кроме того, что касается фармакокинетики, кристаллическая форма В имеет не только высокое значение $C_{\max}$ (максимальная концентрация в плазме) активного ингредиента, но также короткое $T_{\max}$ (время до достижения $C_{\max}$). Соответственно, поскольку кристаллическая форма В достигает $C_{\max}$ в течение короткого периода времени и показывает быструю абсорбируемость, кристаллическая форма В имеет проблемы, связанные с безопасностью.

Перечень ссылочных документов

Патентная литература

[0005] Патентный документ 1: Японский патент № 2591640 (пункт 3; колонка 3, строка 23 – колонка 4, строка 19; Пример 3(f))

Непатентная литература

[0006] Непатентный документ 1: Chem. Pharm. Bull. 41(5) 870-875 (1993) (стр. 874, левая колонка, строка 4 снизу – правая колонка, строка 14)

Сущность изобретения

Техническая задача

[0007] Поэтому целью настоящего изобретения является обеспечение кристаллической полиморфной формы А 15 β -гидроксиса-терона ацетата, обладающей улучшенной стабильностью по

сравнению с традиционной кристаллической полиморфной формой В.

[0008] Другой целью настоящего изобретения является обеспечение кристаллической полиморфной формы А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата, обладающей улучшенным свойством текучести порошка и являющейся подходящей для получения стабильного препарата (или лекарственной формы), в котором не изменяется содержание активного ингредиента.

[0009] Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение кристаллической полиморфной формы А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата, обладающей, что касается фармакокинетики, высокой безопасностью, не достигая при этом максимальной концентрации в плазме C_{max} активного ингредиента в течение короткого периода времени.

Решение задачи

[0010] Авторами настоящего изобретения были выполнены серьезные исследования для достижения указанных выше целей, и в результате было обнаружено, что 15 β -гидрокси-осатерон ацетат кристаллизуется при использовании специфического растворителя с образованием кристалла, имеющего высокую стабильность и высокие характеристики текучести порошка и демонстрирующего высоко безопасный фармакокинетический профиль. Настоящее изобретение было создано на основании этих открытий.

[0011] А именно, кристаллическая полиморфная форма А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата в соответствии с настоящим изобретением имеет характеристические дифракционные пики при следующих углах дифракции 2θ в спектре порошковой рентгеновской дифракции.

[0012] Дифракционные углы 2θ : $9,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,2^\circ \pm 0,2^\circ$

[0013] Кристаллическая полиморфная форма А может дополнительно иметь характеристический пик, который не обнаружен в кристаллической полиморфной форме В 15 β -гидрокси-осатерона ацетата. Такой дифракционный пик обнаружен, например, при угле дифракции $2\theta=25,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

[0014] Кроме того, кристаллическая полиморфная форма А и кристаллическая полиморфная форма В могут иметь пик при общем угле дифракции, и пик кристаллической полиморфной формы А может иметь более сильную (или бóльшую) интенсивность, чем пик кристаллической полиморфной формы В. Такой сильный (или высокий) дифракционный пик обнаружен, например, при угле дифракции $2\theta=12,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.

[0015] Кроме того, кристаллическая полиморфная форма А и кристаллическая полиморфная форма В могут иметь дифракционный пик при одном и том же угле дифракции, например, могут иметь дифракционные пики при углах дифракции $2\theta=14,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $16,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $24,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.

[0016] Кристаллическая полиморфная форма А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата может иметь температуру плавления около 280–283°C (например, около 281–282°C). Кроме того, кристалл кристаллической полиморфной формы А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата может иметь форму, например, призматического кристалла.

[0017] Кристаллическую полиморфную форму А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата в соответствии с настоящим изобретением можно получить путем нагревания и растворения 15 β -гидрокси-осатерона ацетата в смешанном растворителе, состоящем из этанола и воды, и охлаждения (в частности, постепенного охлаждения) полученного раствора (например, насыщенного раствора).

[0018] Настоящее изобретение также включает фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическую полиморфную форму А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата и носитель. Фармацевтическая композиция может быть в форме таблетки.

Полезные эффекты изобретения

[0019] В соответствии с настоящим изобретением, по сравнению с традиционной кристаллической полиморфной формой В, кристаллическая полиморфная форма А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата обладает улучшенной стабильностью (стабильностью при хранении, стабильностью при давлении или измельчении, например, тонком измельчении или прессовании). Таким образом,

кристаллическая полиморфная форма А является подходящей для получения препарата, такого как таблетка. Кроме того, кристаллическая полиморфная форма А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата не только обладает высокими характеристиками текучести порошка и улучшенными технологическими свойствами, но также позволяет получить стабильный препарат, в котором не изменяется содержание активного ингредиента. Кроме того, что касается фармакокинетического профиля, кристаллическая полиморфная форма А демонстрирует уменьшенную или задерживаемую быструю абсорбируемость, без достижения максимальной концентрации в плазме C_{max} активного ингредиента в течение короткого периода времени, и обладает высокой безопасностью.

Краткое описание чертежей

[0020] [Фиг. 1] Фиг. 1 представляет график, показывающий спектр порошковой рентгеновской дифракции кристаллической полиморфной формы А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата, полученной в Примере 1.

[Фиг. 2] Фиг. 2 представляет микрофотоснимок кристаллической полиморфной формы А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата, полученной в Примере 1.

[Фиг. 3] Фиг. 3 представляет график, показывающий спектр порошковой рентгеновской дифракции кристаллической полиморфной формы В 15 β -гидрокси-осатерона ацетата, полученной в Сравнительном примере.

[Фиг. 4] Фиг. 4 представляет микрофотоснимок кристаллической полиморфной формы В 15 β -гидрокси-осатерона ацетата, полученной в Сравнительном примере.

[Фиг. 5] Фиг. 5 представляет график, показывающий результаты испытания термостабильности в Экспериментальном примере 1.

Описание вариантов осуществления

[0021] Кристаллическая полиморфная форма А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата в соответствии с настоящим изобретением характеризуется дифракционными пиками в спектре порошковой рентгеновской дифракции. В данном случае, спектр порошковой

рентгеновской дифракции можно измерить с использованием традиционного способа, например, условий, описанных в Примерах ниже. Дифракционный угол 2θ , показывающий дифракционный пик, может варьироваться в пределах около $\pm 0,2^\circ$ (например, около $\pm 0,1^\circ$) в соответствии с условиями измерения и условиями получения.

[0022] Кристаллическая полиморфная форма А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата в соответствии с настоящим изобретением имеет характеристические дифракционные пики при следующих углах дифракции 2θ ; такие пики не обнаружены в кристаллической полиморфной форме В.

[0023] 2θ : $9,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,2^\circ \pm 0,2^\circ$

[0024] Кристаллическая полиморфная форма А имеет характеристический пик, имеющий относительно слабую интенсивность, и не обнаруживаемый в кристаллической полиморфной форме В. Такой дифракционный пик, например, обнаружен при угле дифракции $2\theta = 25,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

[0025] Кроме того, кристаллическая полиморфная форма А и кристаллическая полиморфная форма В имеют дифракционный пик при одном и том же угле дифракции, при этом интенсивность дифракционного пика кристаллической полиморфной формы А сильнее (или больше), чем интенсивность пика кристаллической полиморфной формы В. Такой сильный (или высокий) дифракционный пик обнаружен, например, при угле дифракции $2\theta = 12,1^\circ \pm 0,2^\circ$. Кристаллическая полиморфная форма А и кристаллическая полиморфная форма В могут иметь дифракционный пик при одном и том же угле дифракции, при этом интенсивность дифракционного пика кристаллической полиморфной формы А меньше (или слабее), чем интенсивность пика кристаллической полиморфной формы В. Такой дифракционный пик обнаружен, например, при угле дифракции $2\theta = 15,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

[0026] Кроме того, кристаллическая полиморфная форма А и кристаллическая полиморфная форма В также показывают дифракционные пики при одних и тех же дифракционных углах

положений пиков $2\theta=14,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,2^\circ$ и $24,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

[0027] Из числа этих дифракционных пиков, в кристаллической полиморфной форме А, дифракционный пик трудно различим при характеристическом угле дифракции $2\theta=17,8^\circ \pm 0,2^\circ$ или $24,5^\circ \pm 0,2^\circ$ в кристаллической полиморфной форме В. Даже если дифракционный пик обнаружен, пик является маленьким. Кроме того, в кристаллической полиморфной форме А самый высокий (или самый сильный) пик обнаружен при $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$, тогда как в кристаллической полиморфной форме В самый высокий (или самый сильный) пик обнаружен при $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

[0028] В этих дифракционных пиках интенсивность дифракции при угле дифракции $2\theta=17,1^\circ$ является самой сильной (или самой большой). Таким образом, когда интенсивность дифракции A_0 при угле дифракции $2\theta=17,1^\circ$ равна "100", относительные интенсивности дифракции при других дифракционных углах 2θ являются, например, следующими:

[0029] Интенсивность дифракции A_1 при угле дифракции $2\theta 9,6^\circ=17-37$ (например, 20-35), предпочтительно 22-32 (например, 25-30)

Интенсивность дифракции A_2 при угле дифракции $2\theta 12,1^\circ=52-72$ (например, 55-70), предпочтительно 57-67 (например, 60-65)

Интенсивность дифракции A_3 при угле дифракции $2\theta 14,6^\circ=8-28$ (например, 10-25), предпочтительно 13-23 (например, 15-20)

Интенсивность дифракции A_4 при угле дифракции $2\theta 15,0^\circ=39-59$ (например, 42-56), предпочтительно 44-54 (например, 46-51)

Интенсивность дифракции A_5 при угле дифракции $2\theta 16,2^\circ=9-29$ (например, 12-26), предпочтительно 14-24 (например, 16-21)

Интенсивность дифракции A_6 при угле дифракции $2\theta 20,2^\circ=40-60$ (например, 43-57), предпочтительно 45-55 (например, 47-52)

Интенсивность дифракции A_7 при угле дифракции $2\theta 20,9^\circ=13-33$ (например, 15-30), предпочтительно 18-28 (например, 20-25)

Интенсивность дифракции A_8 при угле дифракции $2\theta 24,9^\circ=6-26$

(например, 8-23), предпочтительно 11-21 (например, 13-18)

Интенсивность дифракции A_9 при угле дифракции 2θ $25,6^\circ=6-26$ (например, 8-23), предпочтительно 11-21 (например, 13-18)

[0030] Как описано выше, порядок интенсивностей дифракционных пиков в спектре порошковой рентгеновской дифракции кристаллической полиморфной формы А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата является следующим.

[0031] $A_0 \gg A_2 > A_6, A_4 > A_1 > A_7 > A_3, A_5, A_8, A_9$

[0032] Кристаллическая полиморфная форма А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата имеет температуру плавления $280-283^\circ\text{C}$ (например, $281-282^\circ\text{C}$), измеренную капиллярным методом (скорость нагрева: $2^\circ\text{C}/\text{минута}$), и эта температура плавления ниже, чем температура плавления кристаллической полиморфной формы В ($285-286^\circ\text{C}$). При этом, трудно измерить точную температуру плавления кристаллической полиморфной формы А дифференциальным сканирующим калориметром (DSC), возможно потому, что кристаллическая форма претерпевает переход по мере повышения температуры.

[0033] Форма кристалла кристаллической полиморфной формы А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата конкретно не ограничивается какой-либо специфической формой. При наблюдении под микроскопом кристалл обычно имеет форму призматического кристалла (призматический кристалл).

[0034] Размер частиц кристаллической полиморфной формы А конкретно не ограничивается каким-либо специфическим размером. Например, во многих случаях, кристаллическая полиморфная форма А имеет средний размер частиц около 30-50 мкм, определенный методом лазерной дифракции.

[0035] Возможно из-за того, что она имеет форму призматического кристалла, кристаллическая полиморфная форма А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата отличается тем, что имеет высокие характеристики текучести порошка и малый угол естественного откоса. Например, порошкообразная кристаллическая полиморфная форма А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата имеет средний угол естественного откоса, например, около $30-38^\circ$, предпочтительно

около $32-37^{\circ}$ (например, около $33-37^{\circ}$) и более предпочтительно около $34-36^{\circ}$, когда угол естественного откоса измеряют три раза в соответствии со способами измерения угла естественного откоса, описанными в Японской фармакопее. Так, кристаллическая полиморфная форма В 15β -гидрокси-осатерона ацетата имеет средний угол естественного откоса, например, около $42-52^{\circ}$ (например, около $44-50^{\circ}$, в частности, около $45-47^{\circ}$), измеренный таким же способом, как указано выше. Угол естественного откоса можно определить следующим образом. Обеспечивают воронку (стеклянную воронку, имеющую диаметр воронки 50 мм, внутренний диаметр трубки 7 мм и длину трубки 40 мм), высоту от нижнего края воронки до базовой поверхности (верхней поверхности цилиндра, имеющего диаметр 1,5 см) фиксируют на уровне 4,5 см, избыточное количество порошкообразного образца насыпают в центр поверхности цилиндра (базовая поверхность) через воронку и измеряют угол падения полученного накопленного порошка.

[0036] При этом, кристаллическая полиморфная форма А 15β -гидрокси-осатерона ацетата может содержать другие полиморфные формы, например, кристаллическую полиморфную форму В и аморфную, в небольших количествах (например, не более чем 10% масс., предпочтительно не более чем 5% масс., и более предпочтительно не более чем 2,5% масс.).

[0037] [Способ получения кристаллической полиморфной формы А 15β -гидрокси-осатерона ацетата]

Кристаллическую полиморфную форму А 15β -гидрокси-осатерона ацетата можно получить различными способами кристаллизации. Например, кристаллическую полиморфную форму А можно получить путем растворения 15β -гидрокси-осатерона ацетата в органическом растворителе (хорошем растворителе, таком как хлороформ) и смешивания полученного раствора со слабым растворителем (слабым растворителем, таким как октан) для кристаллизации. Кристаллическая полиморфная форма А, полученная таким способом осаждения, может содержать другие кристаллические полиморфные формы. Поэтому, типично, осаждение кристаллической полиморфной

формы А можно осуществить путем кристаллизации из сверхнасыщенного раствора, например, путем растворения 15 β -гидрокси-осатерона ацетата в растворителе для кристаллизации (например, в смешанном растворителе, состоящем из хорошего растворителя и слабого растворителя), содержащем органический растворитель, для получения насыщенного раствора и охлаждения (в частности, постепенного охлаждения) этого раствора.

[0038] Хороший растворитель может включать спиртовое соединение (C_{1-4} -спирт с прямой или разветвленной цепью, такой как этанол или изопропанол), галогенированное углеводородное соединение (например, галоген C_{1-3} алкан, такой как дихлорметан, трихлорметан, четыреххлористый углерод или трихлорэтан), сложный эфир (такой как метилацетат, этилацетат или бутилацетат), кетоновое соединение (такое как ацетон, метилэтилкетон или метилизобутилкетон) и циклическое эфирное соединение (такое как диоксан или тетрагидрофуран). Эти растворители можно использовать отдельно или в комбинации. Предпочтительный хороший растворитель включает водорастворимый растворитель, например, спиртовое соединение (C_{1-3} -спирт с прямой или разветвленной цепью, такой как этанол или изопропанол), кетоновое соединение (ацетон) и циклический эфир. В частности, предпочтительными являются спиртовое соединение (этанол, изопропанол) и ацетон.

[0039] В качестве примеров слабого растворителя можно указать воду, алифатическое углеводородное соединение (алкановое соединение, такое как гексан или октан, и циклоалкановое соединение, такое как циклогексан) и цепочечный эфир (такой как диэтиловый эфир или диизопропиловый эфир). Предпочтительный слабый растворитель включает воду или гексан.

[0040] Что касается массового соотношения хорошего растворителя и слабого растворителя, например, слабый растворитель относительно 100 массовых частей хорошего растворителя может составлять около 1-200 массовых частей (например, около 1,5-100 массовых частей), предпочтительно около 2-50 массовых частей (например, около 2-40 массовых частей) и более предпочтительно около 2,5-20 массовых частей (например,

около 3-10 массовых частей).

[0041] Растворение 15 β -гидрокси-осатерона ацетата путем нагревания (например, нагревания до температуры от 40°C до температуры кипения с обратным холодильником) позволяет легко получить насыщенный раствор 15 β -гидрокси-осатерона ацетата. Концентрация 15 β -гидрокси-осатерона ацетата в растворе может составлять, например, около 0,1-20% масс., предпочтительно около 1-15% масс., и более предпочтительно около 3-10% масс.

[0042] В частности, для уменьшения или предотвращения смешивания других кристаллических полиморфных форм и получения кристаллической полиморфной формы А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата с высокой степенью чистоты кристаллическую полиморфную форму А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата предпочтительно осаждают путем нагревания и растворения 15 β -гидрокси-осатерона ацетата в смешанном растворителе (растворителе для кристаллизации), состоящем из C₁₋₃-спирта с прямой или разветвленной цепью (такого как этанол или изопропанол, особенно этанол) и воды, и охлаждения полученного раствора (насыщенный раствор). Охлаждение может быть быстрым охлаждением. Предпочтительно, когда осаждение кристаллической полиморфной формы А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата осуществляют путем постепенного охлаждения. Постепенное охлаждение обычно можно осуществить, оставляя нагретый раствор выстаиваться при комнатной температуре. При необходимости раствор можно охлаждать до температуры не выше комнатной температуры.

[0043] Осажденный кристалл обычно фильтруют, необязательно промывают, собирают и сушат с получением кристаллической полиморфной формы А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата.

[0044] [Применение и фармацевтическая композиция]

Кристаллическую полиморфную форму А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата в соответствии с настоящим изобретением можно использовать отдельно в качестве лекарственного средства, или кристаллическую полиморфную форму А можно использовать в комбинации с носителем (например, фармакологически или

физиологически приемлемым носителем) для получения фармацевтической композиции (или препарата).

[0045] Что касается фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, носитель можно выбрать в зависимости от формы (то есть лекарственной формы) фармацевтической композиции (или препарата), пути введения, применения (или использования) и т.п. Лекарственная форма конкретно не ограничивается какой-либо конкретной формой и может представлять собой твердый препарат [например, порошкообразные препараты, порошки, гранулированные препараты (такие как гранулы или мелкие гранулы), имеющие сферическую или сфероидальную форму препараты, пилюли, таблетки, капсулы (такие как мягкие капсулы или твердые капсулы), сухие сиропы и суппозитории и препараты в форме пленок или пластин], полутвердый препарат (например, кремы, мази, гели и желеобразные препараты) или жидкий препарат (например, инъекционные растворы (или инъекции) и сиропы).

[0046] Порошкообразные препараты могут также включать спреи, аэрозоли или т.п. Капсулы могут быть либо мягкими капсулами, либо твердыми капсулами, могут представлять собой капсулу, заполненную жидкостью, или могут представлять собой капсулу, заполненную твердым препаратом (например, гранулами). Кроме того, препарат может быть лиофилизированным препаратом. Кроме того, препарат в соответствии с настоящим изобретением может быть препаратом, высвобождающим средство с контролируемой скоростью (препарат пролонгированного высвобождения или препарат быстрого высвобождения). Кроме того, препарат может представлять собой пероральную лекарственную форму [например, гранулы, порошки, таблетки (например, сублингвальные таблетки и растворяющиеся во рту таблетки), капсулы и пленочные препараты] или парентеральную лекарственную форму (например, ингаляции, препараты для чрескожного введения и препараты для трансназального введения). Кроме того, препарат может представлять собой форму для местного или локального введения (например, мази, пластыри или припарки). Препараты в соответствии с настоящим изобретением представляют собой твердые препараты (например, твердые препараты для перорального введения) во многих

практических случаях. Соответственно, следующее объяснение будет сфокусировано на компонентах твердого препарата.

[0047] Носитель можно выбрать, например, в зависимости от пути введения и применения препарата из компонентов (например, разбавителей, связующих, разрыхлителей, смазывающих веществ и покрывающих агентов), перечисленных в Японской фармакопее, (1) (1) Handbook of Pharmaceutical Excipients (Maruzen Company, Ltd., (1989)), (2) Japanese Pharmaceutical Excipients Dictionary 2016 (Yakuji Nippo Ltd., issued February, 2016), (3) Pharmaceuticals, пересмотренное пятое издание (Nankodo, Co., Ltd. (1997)), и (4) Japanese Pharmaceutical Excipients 2003 (Yakuji Nippo Ltd., issued August, 2003). Например, в качестве носителя для твердого препарата часто используют по меньшей мере один носитель, выбранный из группы, состоящей из разбавителей, связующих веществ и разрыхлителей. Кроме того, фармацевтическая композиция может содержать липид.

[0048] Примеры разбавителей могут включать сахарид или сахарный спирт, такой как лактоза, глюкоза, сахароза, маннит, сорбит или ксилит; крахмал, такой как кукурузный крахмал; полисахарид, такой как кристаллическая целлюлоза (включая микрокристаллическую целлюлозу); и диоксид кремния или силикат, такой как светлая безводная кремниевая кислота. В качестве примеров связующих можно указать растворимый крахмал, такой как предварительно желатинизированный крахмал или частично предварительно желатинизированный крахмал; полисахарид, такой как аравийская камедь (или гуммиарабик), декстрин или альгинат натрия; синтетический полимер, такой как поливинилпирролидон (PVP), поливиниловый спирт (PVA), карбоксивиниловый полимер, полиакриловый полимер, полимолочная кислота или полиэтиленгликоль; и эфир целлюлозы, такой как метилцеллюлоза (МС), этилцеллюлоза (ЕС), карбоксиметилцеллюлоза (СМС), натрий карбоксиметилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза (НЕС), гидроксипропилцеллюлоза (НРС) или гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС). Примеры разрыхлителей могут включать натрий крахмалгликолят, кармеллозу, натрий кармеллозу, кальций кармеллозу, натрий кроскармеллозу, кросповидон и низкозамещенную

гидроксипропилцеллюлозу. Эти носители можно использовать отдельно или в комбинации.

[0049] В качестве покрывающих агентов можно использовать, например, сахарид или сахар, производное целлюлозы, такое как этилцеллюлоза или гидроксиметилцеллюлоза, полиоксиэтиленгликоль, ацетат-фталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сополимер метилметакрилата-(мет)акриловой кислоты и EUDRAGIT (сополимер метакриловой кислоты и акриловой кислоты). Покрывающий агент может представлять собой энтеросолюбильный компонент (например, фталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы и сополимер метилметакрилата-(мет)акриловой кислоты) или растворимый в желудке компонент, включающий полимер (например, EUDRAGIT), содержащий основной компонент, такой как диалкиламиноалкил(мет)акрилат. Препарат может представлять собой капсулу, имеющую такой энтеросолюбильный компонент или растворимый в желудке компонент в виде оболочки капсулы.

[0050] В препарате можно подходящим образом использовать известную добавку в зависимости от пути введения, лекарственной формы или т.п. Такая добавка может включать, например, смазывающее вещество, разрыхляющую добавку, противокислительный агент или антиоксидант, стабилизатор, антисептик или консервант, фунгицидное или антибактериальное средство, антистатик, корригент или маскирующее вкус или запах вещество, краситель, дезодорант или ароматизатор, освежающий агент и противовспенивающий агент. Эти добавки можно использовать отдельно или в комбинации.

[0051] Фармацевтическая композиция (или фармацевтический препарат) в соответствии с настоящим изобретением может содержать другие физиологически активные компоненты или фармакологически активные компоненты, если это необходимо.

[0052] Фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением можно получить с использованием носителя в дополнение к эффективному ингредиенту и, если необходимо, добавки и т.п. обычным способом получения (например, способом получения, описанным в Японской фармакопее, 16-е издание, или

способом в соответствии с таким способом получения).

[0053] Кристаллическая полиморфная форма А 15β -гидроксисацерона ацетата в соответствии с настоящим изобретением обладает не только высокой стабильностью при хранении, но также высокой стабильностью при прессовании или трении, например, тонком измельчении или дроблении. Таким образом, кристаллическая полиморфная форма А является подходящей для получения фармацевтического препарата (например, таблетки) способом, включающим действие трения, например, путем тонкого измельчения и таблетирования. Кроме того, кристаллическая полиморфная форма А обладает превосходным свойством текучести порошка и является подходящей для получения препарата (например, препарата, имеющего форму таблетки), содержащего кристаллическую полиморфную форму А в порошкообразной форме с равномерным содержанием.

[0054] Кристаллическая полиморфная форма А 15β -гидроксисацерона ацетата в соответствии с настоящим изобретением менее токсична и обладает высокой безопасностью, без быстрой абсорбции в течение короткого периода времени, что касается ее фармакокинетики. То есть кристаллическая полиморфная форма А имеет низкую максимальную концентрацию в плазме ($C_{\max}$) и длительное время ($T_{\max}$) для достижения максимальной концентрации активного ингредиента в плазме ($C_{\max}$) и показывает высоко безопасную фармакокинетику. Таким образом, кристаллическую полиморфную форму А можно безопасно вводить человеку и не только человеку, обычно млекопитающим (например, человеку, мышам, крысам, кроликам, собакам, кошкам, коровам, лошадям, свиньям и обезьянам). Количество для введения (или дозу) можно выбрать в зависимости от вида, возраста, массы тела и состояния (например, общего состояния, состояния заболевания, присутствия осложнения) субъекта, которому нужно вводить средство, продолжительности (или периода или схемы) введения, лекарственной формы, способа (или пути) введения и т.д. Например, количество, предназначенное для введения (или доза) человеку (суточная доза), составляет около 0,01-50 мг/день, и предпочтительно около 0,05-10 мг/день

(например, около 0,5–5 мг/день). Количество, предназначенное для введения (или доза) собакам, составляет, например, около 0,03–3 мг/кг в день, в частности, около 0,1–1 мг/кг в день.

[0055] Способ (или путь) введения может представлять собой пероральное введение или местное или парентеральное введение (например, подкожное введение, внутримышечное введение, трансректальное введение и трансвагинальное введение).

[0056] Частота введения конкретно не ограничивается какой-либо определенной частотой. Например, частота введения может быть один раз в день или, если необходимо, может быть несколько раз в день (например, два-три раза в день).

ПРИМЕРЫ

[0057] Следующие примеры предназначены для более подробного описания настоящего изобретения, и никоим образом не должны истолковываться как ограничивающие объем изобретения.

[0058] Пример 1

15 β -Гидрокси-осатерон ацетат (17 α -ацетокси-6-хлор-15 β -гидрокси-2-оксапрегна-4,6-диен-3,20-дион) получали таким же способом, как в Примере 3(f) Патентного документа 1. К 1 г полученного 15 β -гидрокси-осатерона ацетата добавляли 20 мл смешанного растворителя этанол/вода (25:1), смесь кипятили с обратным холодильником для растворения 15 β -гидрокси-осатерона ацетата и затем полученный раствор оставляли для постепенного охлаждения при комнатной температуре в течение ночи. Осажденный кристалл фильтровали и промывали небольшим количеством смешанного растворителя, имеющего такой же состав, как смешанный растворитель, описанный выше. Промытый продукт сушили при помощи вентиляции при комнатной температуре с получением 0,65 г кристаллической полиморфной формы А.

[0059] Фиг. 1 показывает спектр порошковой рентгеновской дифракции (PXRD) полученной кристаллической полиморфной формы А.

[0060] Полученный кристалл при наблюдении под микроскопом представлял собой призматический кристалл. Фиг. 2 представляет микрофотоснимок полученного кристалла. Кроме того, температуру плавления кристалла измеряли при скорости нагрева 2°C/минута

капиллярным методом, и температура плавления была 281–282°C.

[0061] Сравнительный пример 1

В соответствии со способом, описанным в Непатентном документе 1, получали 15 β -гидрокси-осатерон ацетат (кристаллическую полиморфную форму В).

[0062] Фиг. 3 показывает спектр порошковой рентгеновской дифракции (PXRD) полученной кристаллической полиморфной формы В.

[0063] Полученный кристалл не имел никакой определенной формы при наблюдении под микроскопом. Фиг. 4 представляет микрофотоснимок полученного кристалла. Температура плавления полученного кристалла, измеренная капиллярным методом, была 285–286°C.

[0064] Экспериментальный Пример 1 (испытание термостабильности)

Кристаллическую полиморфную форму А, полученную в Примере 1, и кристаллическую полиморфную форму В, полученную в Сравнительном примере 1, каждую хранили при температуре 100°C в течение 28 дней (условия хранения: в термостатической бане, на воздухе). В процессе хранения образцы кристаллов брали в каждой предварительно определенной точке времени и чистоту 15 β -гидрокси-осатерона ацетата в каждом образце измеряли при помощи ВЭЖХ. Результаты показаны на Фиг. 5.

[0065] Как можно видеть на Фиг. 5, кристаллическая полиморфная форма А показывает только незначительное уменьшение содержания активного ингредиента и обладает чрезвычайно высокой термостабильностью (и временной стабильностью) по сравнению с кристаллической полиморфной формой В. При этом, на седьмой день после хранения цвет кристаллических полиморфных форм А и В стал светло-коричневым. Кристаллическая полиморфная форма А осталась светло-коричневой, тогда как кристаллическая полиморфная форма В стала коричневой через некоторое время.

[0066] Экспериментальный Пример 2 (стабильность при трении или тонком измельчении)

В ступку автоматического измельчающего устройства (масса пестика: 124 г, 50 об/мин) помещали 50 мг образца

(кристаллическая полиморфная форма А или кристаллическая полиморфная форма В), образец тонко измельчали в течение одного часа и брали образец для анализа. Осуществляли PXRD анализ образца для определения изменения степени кристаллизации. Степень кристаллизации через один час кристаллической полиморфной формы А составляла 46,8%, а степень кристаллизации кристаллической полиморфной формы В составляла 22,2%. Таким образом, кристаллическая полиморфная форма А была стабильной при тонком измельчении. В данном случае, степень кристаллизации определяли на основании отношения интенсивностей (высоты пиков) характеристического дифракционного пика в PXRD спектре (для кристаллической полиморфной формы А дифракционный пик при $2\theta=17,1^\circ$; для кристаллической полиморфной формы В дифракционный пик при $2\theta=16,2^\circ$) и рассчитывали процент изменения степени кристаллизации.

[0067] Экспериментальный Пример 3 (угол естественного откоса)

Высоту от нижнего края воронки до базовой поверхности (верхней поверхности цилиндра, имеющего диаметр 1,5 см) фиксировали на уровне 4,5 см, избыточное количество порошкообразного образца насыпали в центр поверхности цилиндра (базовая поверхность) через воронку. Измеряли угол падения полученного накопленного порошка. Эту процедуру повторяли три раза и рассчитывали среднее значение угла естественного откоса.

[0068] Результаты показаны в Таблице 1.

[0069] [Таблица 1]

Таблица 1

Образец	Угол естественного откоса ($^\circ$)				Степень текучести
	Первый раз	Второй раз	Третий раз	Среднее значение	
Кристаллическая полиморфная форма А	36	33	38	35	высокая
Кристаллическая полиморфная форма В	51	39	48	46	низкая

ая полиморфная форма В					
------------------------------	--	--	--	--	--

[0070] В Таблице 1 степень текучести определена на основании Japanese Pharmacopoeia, General Information (G2 Solid-state Properties, Powder Flow), где описывается взаимосвязь между углом естественного откоса и свойством текучести.

[0071] Как следует из Таблицы 1, кристаллическая полиморфная форма А, полученная в Примере 1, имеет меньший угол естественного откоса и более высокую текучесть порошка по сравнению с кристаллической полиморфной формой В, полученной в Сравнительном примере 1. Кроме того, измеренные значения угла естественного откоса в кристаллической полиморфной форме В широко варьируются, и кристаллическая полиморфная форма В показывает свойство текучести от "39", что означает оценку "Хорошее", до "51", что означает оценку "Плохое". В отличие от этого, кристаллическая полиморфная форма А показывает стабильное свойство текучести от "33", что означает оценку "Хорошее", до "38", что означает оценку "Хорошее".

[0072] Экспериментальный пример 4 (стабильность (перемешивание-суспензия))

К (1) смешанному растворителю ацетон/гептан (1:1), (2) смешанному растворителю ацетон/вода (1:1) или (3) смешанному растворителю этанол/вода (1:1) добавляли кристаллическую полиморфную форму А и смесь перемешивали. Через день кристаллическая полиморфная форма А сохраняла свою кристаллическую структуру при содержании 98% в смешанном растворителе (1), 99% в смешанном растворителе (2) и 100% в смешанном растворителе (3). Через три дня кристаллическая полиморфная форма А сохраняла свою кристаллическую структуру при содержании 95% в смешанном растворителе (1), 98% в смешанном растворителе (2) и 99% в смешанном растворителе (3). Даже через семь дней кристаллическая полиморфная форма А сохраняла свою кристаллическую структуру при содержании 95% в смешанном растворителе (1), 98% в смешанном растворителе (2) и 99% в

смешанном растворителе (3).

[0073] Также, при получении кристаллов кристалл обычно подвергают старению путем перемешивания. Таким образом, для такой кристаллизации очень важно, чтобы кристаллическая форма была стабильной. В частности, изменение кристаллической формы в процессе получения кристалла приводит к различиям в изменении растворимости или *in vivo* абсорбции между получаемыми партиями, приводя, таким образом, к неблагоприятным эффектам, таким как неспособность проявлять ожидаемую медицинскую эффективность. В таких обстоятельствах, кристаллическая полиморфная форма В является нестойкой к указанным выше растворителям, обычно используемым для получения препаратов, тогда как кристаллическая полиморфная форма А является высокостойкой к ним. Таким образом, кристаллическая полиморфная форма А является стабильной в способе от кристаллизации до получения препаратов, и могут быть получены стабильные препараты.

[0074] Экспериментальный пример 5 (фармакокинетика у собак)

Каждый из образцов кристаллической полиморфной формы А, полученной в Примере 1, и кристаллической полиморфной формы В, полученной в Сравнительном примере 1, смешивали при дозе 0,3 мг/кг с 100 мг гидрата лактозы (изготовитель DFE Pharma) и смесью заполняли желатиновую капсулу (изготовитель Matsuya Corporation, ММ, размер: № 2) для получения препарата в форме капсул. Препарат в форме капсул, содержащий кристаллическую полиморфную форму А, перорально вводили первой группе самок собак (5 собак), и препарат в форме капсул, содержащий кристаллическую полиморфную форму В, перорально вводили второй группе самок собак (5 собак). Образцы крови брали у каждой собаки через 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 24, 48 и 72 часов после перорального введения и получали плазму крови из каждого образца путем центрифугирования. Концентрацию 15 β -гидрокси-осатерона ацетата в каждом образце плазмы измеряли методом ЖХ-МС/МС (жидкостная хроматография в тандеме с масс-спектрометрией) и рассчитывали время до достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}) и максимальную концентрацию в плазме (C_{max}).

[0075] Результаты показаны в Таблице 2.

[0076] [Таблица 2]

Таблица 2

Параметр (единица)	Сравнительный пример 1 (Кристаллическая полиморфная форма В)	Пример 1 (Кристаллическая полиморфная форма А)
$T_{\max}$ (час)	$5,8 \pm 1,60$	$13,8 \pm 8,33$
$C_{\max}$ (нг/мл)	$127,9 \pm 19,23$	$84,2 \pm 29,06$

[0077] Как можно видеть из Таблицы 2, кристаллическая полиморфная форма А, полученная в Примере 1, имеет более низкую максимальную концентрацию в плазме ($C_{\max}$) и более долгое время до достижения максимальной концентрации в плазме ($T_{\max}$) по сравнению с кристаллической полиморфной формой В, полученной в Сравнительном примере 1. Результаты показывают, что кристаллическая полиморфная форма А представляет собой высоко безопасный кристалл, не показывающий быструю абсорбируемость.

[0078] Также, для $C_{\max}$ группы, которой вводили кристаллическую полиморфную форму А, полученную в Примере 1, и группы, которой вводили кристаллическую полиморфную форму В, полученную в Сравнительном примере 1, применяли критерий значимости (t-критерий), и была определена статистически значимая разница ($p < 0,05$).

Промышленная применимость

[0079] Кристаллическая полиморфная форма А 15 β -гидроксисапатерона ацетата в соответствии с настоящим изобретением применима для профилактики или лечения различных заболеваний, вызываемых антиандрогенными активностями, например, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, рака предстательной железы, алопеции, гипертрихоза, закрытой травмы и себореи. Кроме того, кристаллическая полиморфная форма А 15 β -гидроксисапатерона ацетата также эффективна для профилактики или лечения остеопороза, миомы матки (лейомиомы матки), эндометриоза или других заболеваний.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая полиморфная форма А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата, которая представляет собой кристаллическую полиморфную форму, имеющую дифракционные пики при следующих углах дифракции 2θ в спектре порошковой рентгеновской дифракции:

$$9,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}, 17,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}, 20,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$$

2. Кристаллическая полиморфная форма А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата по п. 1, которая дополнительно имеет дифракционный пик при угле дифракции 2θ $25,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

3. Кристаллическая полиморфная форма А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата по п. 1 или 2, которая имеет дифракционный пик при угле дифракции 2θ $12,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

4. Кристаллическая полиморфная форма А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата по любому из п.п. 1-3, которая имеет дифракционные пики при углах дифракции 2θ $14,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ и $24,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

5. Кристаллическая полиморфная форма А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата по любому из п.п. 1-4, которая имеет температуру плавления 280–283°C.

6. Кристаллическая полиморфная форма А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата по любому из п.п. 1-5, которая представляет собой призматический кристалл.

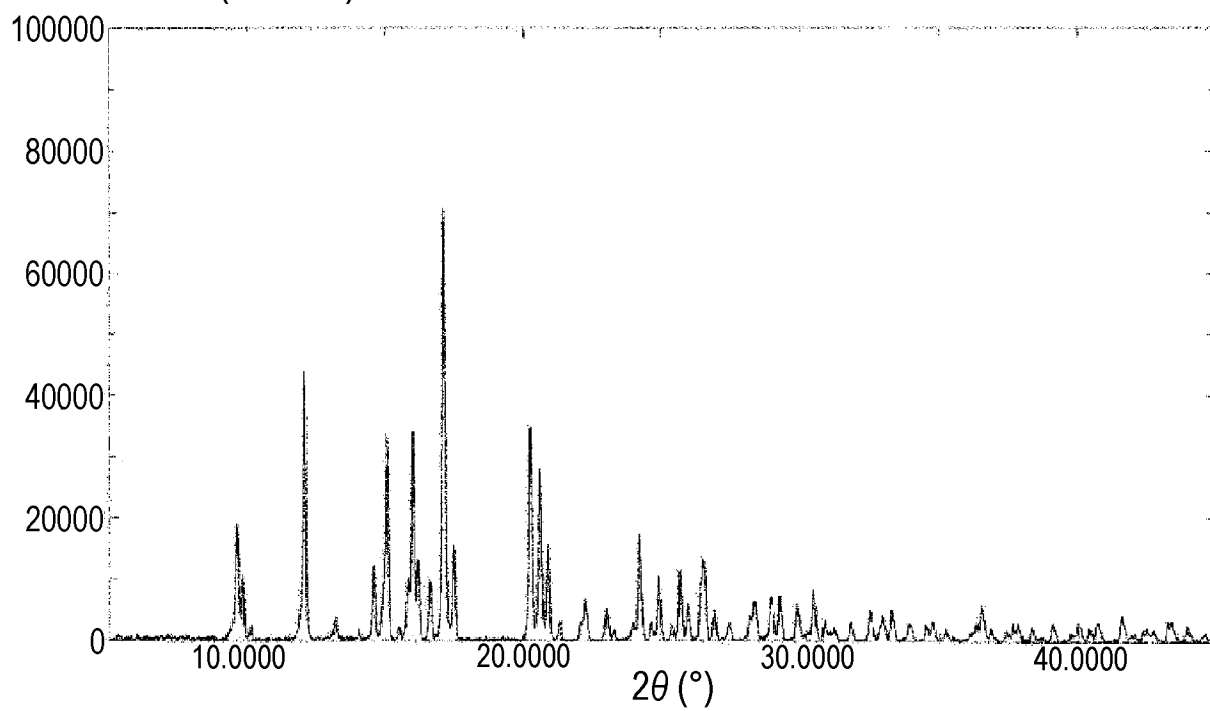
7. Способ для получения кристаллической полиморфной формы А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата по любому из п.п. 1-6, включающий: нагревание и растворение 15 β -гидрокси-осатерона ацетата в смешанном растворителе, состоящем из этанола и воды, и охлаждение полученного раствора.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую полиморфную форму А 15 β -гидрокси-осатерона ацетата по любому из п.п. 1-6 и носитель.

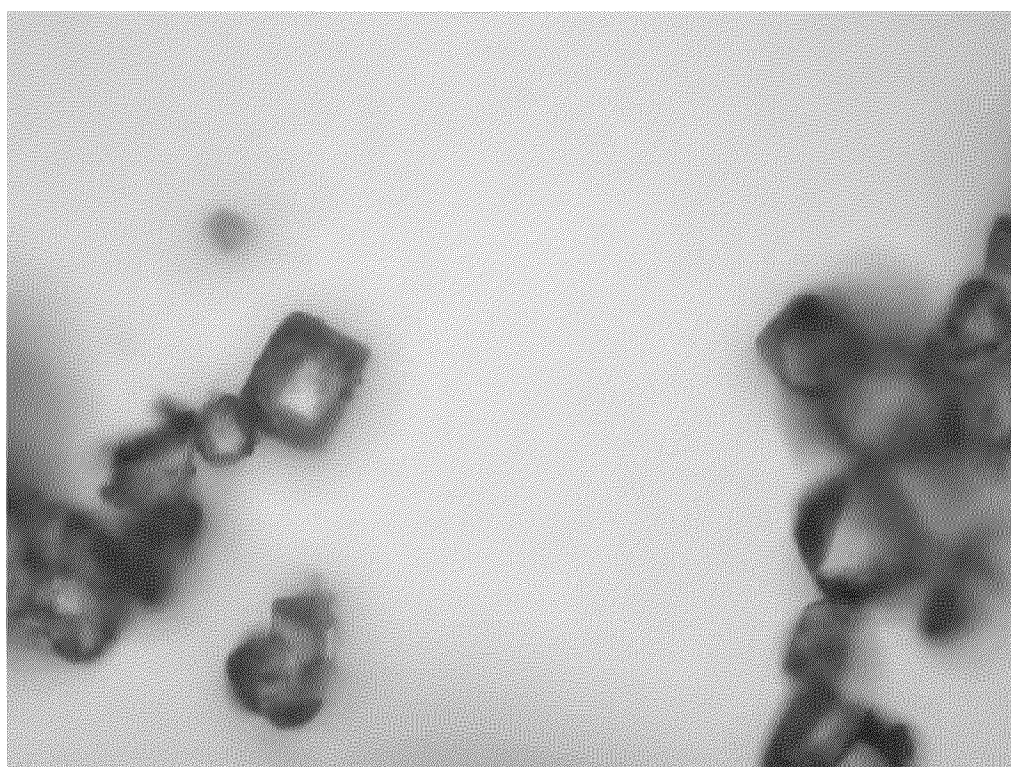
9. Фармацевтическая композиция по п. 8, которая находится в форме таблетки.

ФИГ.1

Интенсивность (имп/сек)

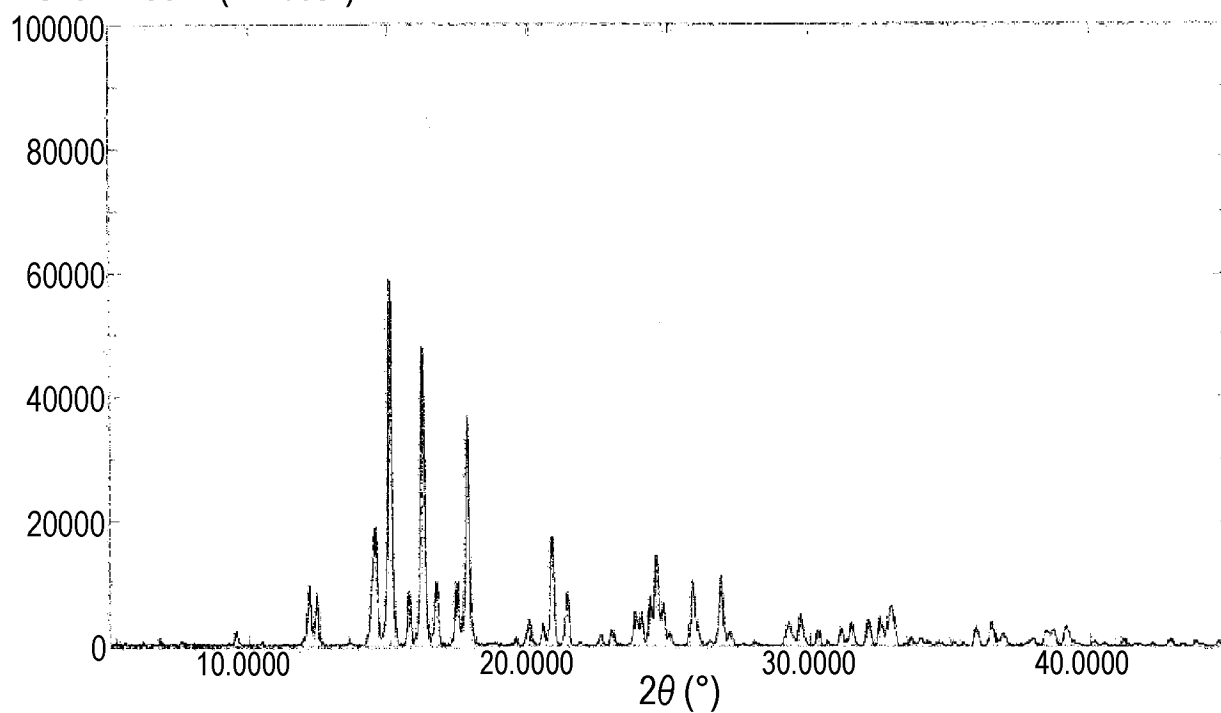


ФИГ.2

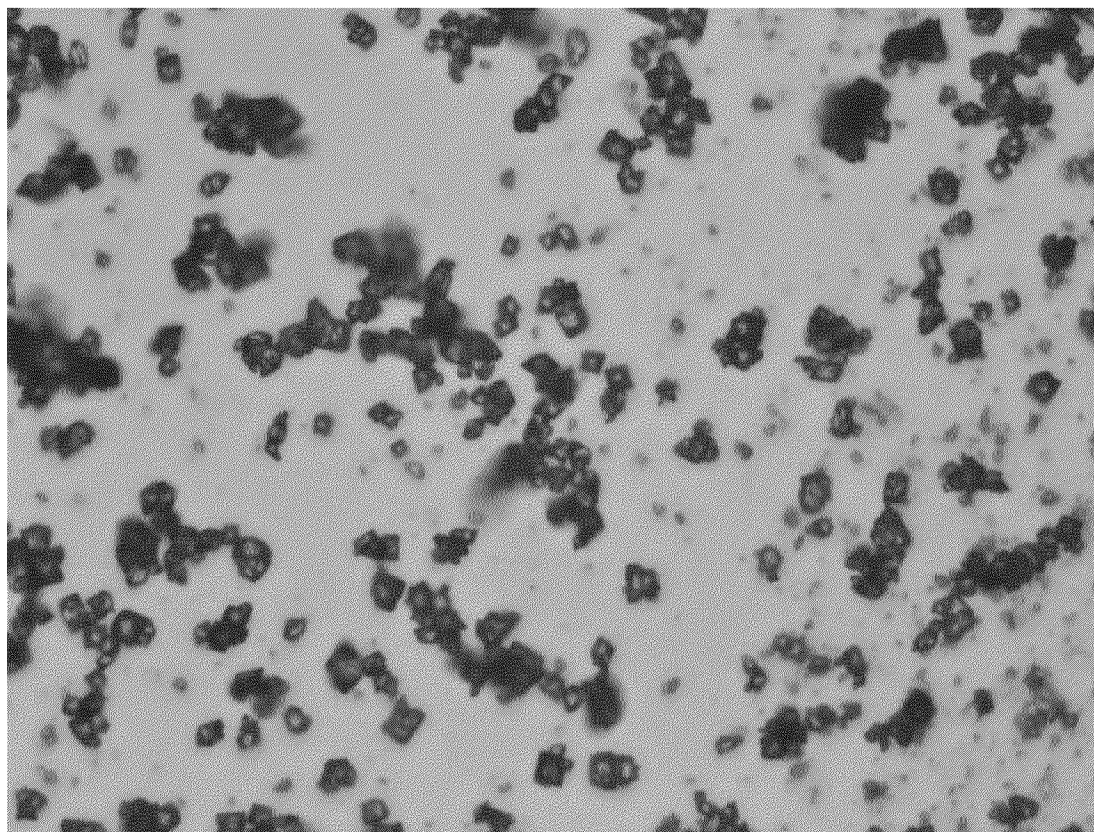


ФИГ.3

Интенсивность (имп/сек)



ФИГ.4



ФИГ.5

