

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 035346

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.05.29

(21) Номер заявки
201890963

(22) Дата подачи заявки
2016.10.26

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОЛЬ 4-ТОЛУОЛСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ПАЛБОЦИКЛИБА, СПОСОБ ЕЁ ПОЛУЧЕНИЯ И ЕЁ ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

(31) P1500506

(32) 2015.10.28

(33) HU

(43) 2018.09.28

(86) PCT/HU2016/050050

(87) WO 2017/072543 2017.05.04

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭГИШ ДЬЁДЬСЕРДЬЯР ЗРТ. (HU)

(72) Изобретатель:
Лукач Дьюла, Марваньош Эде Ласло,
Берец Габор, Хедер Янош Левенте,
Милен Матьяш, Переги Балаж, Гудор
Роберт, Вольк Балаж, Тотне Лауриц
Мариа (HU)

(74) Представитель:
Харин А.В., Буре Н.Н. (RU)

(56) WO-A1-2005005426
WO-A1-2016066420
WO-A1-2016127963
WO-A1-2016024249
WO-A1-2005087213
WO-A1-20160024249
CN-A-104327078

(57) Предмет данного изобретения относится к новой соли 4-толуолсульфоновой кислоты и палбоциклиба (1:1). Предмет данного изобретения также относится к способу получения указанной выше соли палбоциклиба, лекарственному препарату, содержащему эту соль, и применению в медицине указанной соли 4-толуолсульфоновой кислоты и палбоциклиба.

035346 B1

035346 B1

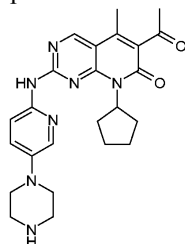
035346

B1

Область техники

Данное изобретение относится к новой соли палбоциклиба, к способу ее получения и к лекарственному препарату, содержащему данную соль, а также к медицинскому применению вышеуказанной соли.

Структурная формула 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-{[5-(1-пиперазинил)-2-пиридинил]-амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она, международное непатентованное название: палбоциклиб (1) [CAS: 571190-30-2], выглядит следующим образом:



(1)

Предшествующий уровень техники

Известно, что палбоциклиб селективно блокирует два важных клеточных фермента регуляции клеточного цикла, ответственных за рост и пролиферацию опухолевых клеток, циклинзависимые киназы типа 4 и 6 (CDK4 и CDK6).

Палбоциклиб предлагает возможность прогрессивной терапии для пациентов с раком молочной железы на поздней стадии. Терапия на основе палбоциклиба, дополненная летрозолом, значительно улучшает выживаемость без прогрессирования пациентов с раком молочной железы ER⁺/HER⁺, считающихся подходящим для такого лечения, в отличие от монотерапии на основе летрозолола.

В международной патентной заявке номер WO 2003/062236 описан палбоциклиб формулы (1) и его хлористоводородная соль. Стехиометрия хлористоводородной соли (пример 36), описанная в данной заявке, следующая: палбоциклиб×2,4H₂O×1,85HCl.

В международной патентной заявке номер WO 2005/005426 указано, что вследствие более низкой растворимости основания (9 мкг/мл) необходимо получать соли. В заявке представлены форма А изетионата палбоциклиба, форма В изетионата и формы D изетионата. Также в заявке описаны форма А, форма В, форма С и форма D мономезилата палбоциклиба, моногидрохлорид, дигидрохлорид и форма тозилатной соли. На основании указанного в данной заявке дигидрохлоридная соль палбоциклиба демонстрирует приемлемую растворимость в воде, но также она способна к абсорбции большого количества воды (больше 2 мас.%) даже при низкой относительной влажности (10% RH (относительная влажность)), вследствие этого она не подходит для разработки фармацевтических препаратов. Кроме того, на основании указанного представленная форма моногидрохлоридной соли палбоциклиба также не подходит для разработки лекарственных средств, так как при относительной влажности выше 80% она способна абсорбировать больше чем 2% воды, кроме того, существуют проблемы при получении данной соли на этапе ее производства в промышленных масштабах.

В международной патентной заявке номер WO 2014/128588 описана форма А и форма В кристаллических оснований палбоциклиба. Заявка описывает форму А как форму, полученную с лучшими физико-химическими свойствами, размер ее зерен характеризуется параметрами D₁₀: 5-10 мкм, D₅₀: 10-45 мкм, D₉₀: 30-125 мкм по сравнению с основанием, полученным в основном патенте.

Цель изобретения

В фармацевтической промышленности существует постоянная потребность в воспроизводимом получении чистых и морфологически однородных активных веществ. Это является основным условием одновременного удовлетворения требований в отношении фармацевтического состава, обеспечения качества, а также требований регистрационного органа. Хорошо известно, что для разных солей и полиморфов существуют различия в важных свойствах, таких как растворимость, химическая стабильность, стабильность полиморфов, скорость растворения, биодоступность, способность к фильтрации, способность к высушиванию и образованию таблеток. Кроме того, с точки зрения рентабельности производства крайне важным является получение продукта способом, который также может быть реализован в промышленном масштабе, который легко воспроизводится и приводит к получению морфологически однородной соли, не содержащей примесей.

В водной среде основание палбоциклиба имеет низкую растворимость, которая ограничивает его биодоступность. Низкая растворимость также ограничивает способ введения данного соединения и его формирования в виде твердого лекарственного средства.

Таким образом, существует потребность в получении новых солей основания палбоциклиба формулы (1), которые обладают предпочтительными свойствами по сравнению с основанием и солями, полученными на сегодняшний день. Таким образом, цель разработки данного изобретения заключалась в получении высокочистых новых солей палбоциклиба с однородной морфологией, стабильность и физико-химические свойства которых более предпочтительны, чем свойства основания и уже известных солей,

которые обладают химической стабильностью, являющейся, по меньшей мере, такой же хорошей, как и у основания палбоциклиба или известных солей, и, кроме того, которые могут быть получены воспроизводимо и в промышленных масштабах.

Указанную выше цель реализовывали путем получения новой соли палбоциклиба согласно данному изобретению, более конкретно путем получения соли палбоциклиба, образованной 4-толуолсульфоновой кислотой.

Общая идея, лежащая в основе изобретения, заключается в получении новой соли палбоциклиба, обладающей лучшей растворимостью в водной среде, чем основание палбоциклиба, и предпочтительной стабильностью и физико-химическими свойствами по сравнению с солями палбоциклиба, охарактеризованными в более ранних патентных заявках, и основаниями палбоциклиба.

Было неожиданно столкнуться с тем, что новая соль палбоциклиба, представляющая собой предмет изобретения, обладает лучшей растворимостью в определенных условиях по сравнению с данными растворимости основания, описанными в литературе. Описание испытания растворимости представлено в данном изобретении после представления морфологических данных.

Форма тозилатной соли палбоциклиба, как оказалось, является особенно предпочтительной, так как данная форма, с одной стороны, является более стабильной, чем стандартные формы палбоциклиба, то есть в ней образуется меньше примесей во время хранения, например, и, с другой стороны, она обладает значительно лучшей растворимостью в слегка кислой (значение pH равно 4,5) среде. Кроме того, данная форма соли обладает неожиданно низкой гигроскопичностью.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 - порошковая рентгеновская дифрактограмма тозилатной соли палбоциклиба (1:1).

Фиг. 2 - изотермы сорбции воды при 25°C тозилатной соли палбоциклиба (1:1).

Подробное описание изобретения

Предмет изобретения относится к нормальной соли палбоциклиба. Предметом изобретения более конкретно является тозилатная соль палбоциклиба (1:1).

Условия ЯМР измерений.

Спектры ЯМР (ядерный магнитный резонанс) новых солей согласно данному изобретению записывали с использованием следующих устройств:

- VARIAN INOVA 500 (500 МГц)
- BRUKER AVANCE III 400 (400 МГц)

ЯМР измерения новых солей проводили во всех случаях в фазе раствора, в качестве растворителя использовали дейтерированный диметилсульфоксид (DMSO-d₆).

Анализ динамической сорбции паров (DVS).

Прибор:		анализатор динамической сорбции паров SMS DVS Advantage	
		DVSA1-STD	
Атмосфера:		азот	
Общий газовый поток:		200 мл/мин	
Растворитель:		вода	
Температура:		25 °C	
Регуляция:		Открытый контур	
Секции:	DMDT	Размер шага:	5 % RH
		Критерий стабильности:	0,002 %/мин
		Окно:	5 мин
		Минимальное время стабильности:	30 мин
		Максимальное время секции:	360 мин
		Частота сохранения данных:	1 мин
Диапазоны измерения:	Диапазон 1:	фактический % RH → 95 % RH	
	Диапазон 2:	95 % RH → 0 % RH	
	Диапазон 3:	0 % RH → фактический % RH	

Условия измерения порошковой рентгеновской дифракции.

В случае всех веществ, описанных в данном документе, данные порошковой рентгеновской дифракции, записанные для новых солей согласно изобретению, получали в следующих условиях измерения:

Прибор - порошковый рентгеновский дифрактометр PANalytical Empyrean.

Режим измерения - пропускание.

Рентгеновская трубка.

Тип: длинная острофокусная трубка высокого разрешения Eprugean.

Анод: Cu.

Длина волны: $K\alpha(1,541874\text{\AA})$.

Фокусировка: линейный фокус.

Боковое оптическое устройство источника излучения.

Щель расходимости: щель фиксированного размера $1/2^\circ$.

Зеркало: эллиптическое фокусирующее зеркало.

Щель Соллера: $0,04$ рад.

Щель с уменьшением дисперсии: щель фиксированного размера $1/2^\circ$.

Боковое оптическое устройство детектора.

Щель с ингибированием дисперсии: программируемая щель, в фиксированном режиме: $1/2^\circ$.

Щель Соллера: $0,04$ рад.

Предметный столик.

Тип: вращающийся столик по типу "отражение-пропускание".

Скорость вращения образца: 1 об/с.

Нож для получения образца: с использованием блокирования пропускания излучения.

Детектор.

Тип: площадной детектор PIXcel 3D 1×1 .

Режим детектирования: режим линейного сканирования с детектора (1D).

Активная длина: $3,3473^\circ$.

Получение образца: неизмельченные образцы помещали между листами Майлара.

Установки измерения.

Температура: комнатная температура.

Ускоряющее напряжение: 45 кВ.

Анодный ток накала: 40 мА.

Сканирование: непрерывное гонио-сканирование (θ/θ).

Диапазон измерения: $2,0000 - 34,9964^\circ 2\theta$.

Промежуток между стадиями: $0,0131^\circ 2\theta$.

Длительность стадии: 109,650 с.

Количество циклов измерения: 1.

Время измерения: примерно 20 мин.

Предметом изобретения более конкретно является соль 4-толуолсульфоновой кислоты и палбоциклиба (1:1), характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции которой имеют следующие значения $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$: 5,18; 10,25; 13,45; 16,08; 21,56. Более конкретно она может быть охарактеризована следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции: $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$: 5,18; 9,49; 10,25; 10,76; 13,45; 16,08; 17,97; 19,39; 21,56; 22,33. Еще более конкретно она может быть охарактеризована следующими пиками порошковой рентгеновской дифракции: $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$: 5,18; 8,40; 9,49; 10,25; 10,76; 12,48; 12,80; 13,45; 13,92; 14,37; 14,56; 16,08; 16,86; 17,27; 17,97; 18,39; 19,07; 19,39; 20,59; 21,25; 21,56; 22,03; 22,33; 23,21; 23,57; 24,37; 24,99; 25,55; 25,82; 26,72; 27,10; 28,05; 28,99; 29,35; 29,78; 30,21; 30,71; 31,26; 33,43. Ее характеристическая порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на фиг. 1, и сигналы с интенсивностью выше чем 1 % обобщены в следующей табл. 1.

Таблица 1
Данные порошковой рентгеновской дифракции формы соли
4-толуолсульфоновой кислоты и палбоциклиба (1:1)
(относительные интенсивности больше 1%)

Пик	$2\theta (^\circ)$	$d (\text{\AA})$	Относительная интенсивность (%)
1	5,18	17,06	10
2	8,40	10,52	2
3	9,49	9,31	36
4	10,25	8,62	55
5	10,76	8,22	25

6	12,48	7,09	9
7	12,80	6,91	17
8	13,45	6,58	23
9	13,92	6,36	14
10	14,37	6,16	14
11	14,56	6,08	4
12	16,08	5,51	65
13	16,86	5,25	10
14	17,27	5,13	11
15	17,97	4,93	42
16	18,39	4,82	4
17	19,07	4,65	25
18	19,39	4,57	30
19	20,59	4,31	22
20	21,25	4,18	18
21	21,56	4,12	100
22	22,03	4,03	29
23	22,33	3,98	57
24	23,21	3,83	19
25	23,57	3,77	9
26	24,37	3,65	31
27	24,99	3,56	6
28	25,55	3,48	16
29	25,82	3,45	31
30	26,72	3,33	11
31	27,10	3,29	3
32	28,05	3,18	9
33	28,99	3,08	7
34	29,35	3,04	13
35	29,78	3,00	5
36	30,21	2,96	3
37	30,71	2,91	3
38	31,26	2,86	11
39	31,53	2,84	5
40	33,43	2,68	6

Изотермы сорбции воды соли 4-толуолсульфоновой кислоты и палбоциклиба (1:1) согласно изобретению, записанные при 25°C, представлены на фиг. 2. Явно видно, что вещество преимущественно не демонстрирует значимую гигроскопичность.

Другой предмет изобретения относится к способу получения соли палбоциклиба, характеризующемуся тем, что аморфная или кристаллическая, безводная, гидратная или сольватная форма палбоциклиба формулы (1) взаимодействует с 4-толуолсульфоновой кислотой в подходящем органическом растворителе, затем образующуюся соль выделяют.

Соль согласно изобретению может, с одной стороны, быть получена посредством растворения свободного основания палбоциклиба (1) в органическом растворителе и его взаимодействия с 4-толуолсульфоновой кислотой при соответствующей температуре, кристаллизованную соль выделяют и промывают при необходимости органическим растворителем, затем сушат при соответствующей температуре.

Соль согласно изобретению может быть также получена в результате взаимодействия подходящей соли палбоциклиба с основанием в надлежащих условиях, кристаллизованную соль выделяют, промывают органическим растворителем при необходимости, затем сушат при соответствующей температуре.

Органический растворитель представляет собой симметричный или асимметричный кетон с открытой цепью или смесь указанного органического растворителя и воды.

Соль согласно изобретению может быть также получена посредством сушки подходящей соли палбоциклиба в соответствующих условиях, во время которой в продукте происходит морфологическая трансформация твердой фазы, и получают вещество с кристаллической структурой, отличной от струк-

туры оригинала.

Для выделения данной соли можно использовать любой способ, используемый в фармацевтической промышленности, который служит для разделения твердой и жидкой фаз, например ее можно отфильтровать в условиях атмосферного давления с использованием вакуумного фильтрования или даже под давлением или также можно использовать даже центрифугирование.

Особенно предпочтительные растворители включают ацетон, а также смесь ацетона с водой.

Количество кислоты, используемое для солеобразования, рассчитанное относительно количества палбоциклиба (1), составляет предпочтительно 0,3-3,0 моль-экв., более предпочтительно 0,5-2,5 моль-экв.

Предпочтительный способ подразумевает, что применяют раствор органической кислоты, и реакцию солеобразования проводят при температуре от 0°C до температуры кипения растворителя или при температуре кипения растворителя.

Особенно предпочтительный способ подразумевает, что спиртовая суспензия или раствор палбоциклиба (1) и кислотный раствор в количестве 0,3-3,0 моль-экв. взаимодействуют при температуре, близкой к температуре кипения растворителя. Продукт, получаемый из реакционной смеси, предпочтительно получают посредством фильтрации.

Предпочтительный способ подразумевает, что кислоту используют в твердом кристаллическом состоянии, и реакцию проводят при температуре от 0°C до температуры кипения растворителя или при температуре кипения растворителя.

Особенно предпочтительный способ подразумевает, что спиртовая суспензия или раствор палбоциклиба (1) и твердая органическая кислота в количестве 0,3-3,0 моль-экв. взаимодействуют при температуре, близкой к температуре кипения растворителя. Продукт, получаемый из реакционной смеси, предпочтительно получают посредством фильтрации.

Новая соль палбоциклиба (1) согласно настоящему изобретению может, с одной стороны, быть получена посредством растворения или суспендирования основания палбоциклиба (1) в подходящем растворителе, затем в него добавляют 0,3-3,0 моль, предпочтительно 0,5-2,5 моль кислоты в чистом виде или в форме раствора при температуре от 0°C до температуры флегмы растворителя. Если соль осаждается при данной температуре в процессе добавления или при охлаждении, то после требуемого периода кристаллизации продукт отфильтровывают, промывают и сушат. Если соль не осаждается, то кристаллизацию инициируют затравочным кристаллом, затем осаждаемые кристаллы отфильтровывают. Кроме того, данный способ может включать растворитель, который выпаривают в вакууме, и остаточное вещество, которое кристаллизуется в результате добавления подходящего растворителя или смеси растворителей, в заключении кристаллическое вещество отфильтровывают, промывают и сушат. Новая соль палбоциклиба (1) согласно настоящему изобретению, с другой стороны, также может быть получена посредством растворения или суспендирования основания палбоциклиба (1) в подходящем растворителе, который представляет собой ассиметричный или симметричный кетон с открытой цепью, особенно предпочтительно ацетоне, необязательно в смеси этого растворителя с водой, затем в него добавляют 0,3-3,0 моль, предпочтительно 0,5-2,5 моль кислоты в чистом виде или в форме раствора при температуре от 0°C до температуры флегмы растворителя. После требуемого периода кристаллизации продукт отфильтровывают, промывают и сушат.

Получение формы тозилатной соли палбоциклиба (1:1) может предпочтительно подразумевать, что свободное основание палбоциклиба (1) перемешивают в ассиметричном или симметричном кетоне с открытой цепью, наиболее предпочтительно ацетоне, моногидрат 4-толуолсульфоновой кислоты добавляют к смеси при температуре от 0°C до температуры кипения данного растворителя, предпочтительно от комнатной температуры до 80°C, наиболее предпочтительно при 56°C, и реакционную смесь дополнительно перемешивают предпочтительно в течение 48 ч при комнатной температуре. Осажденные кристаллы отфильтровывают, промывают и сушат. Вещество, полученное данным путем, смешивают в течение 48 ч при комнатной температуре в смеси растворителя спирта с неразветвленной цепью, наиболее предпочтительно этанола, и воды, затем осажденные кристаллы отфильтровывают, промывают и сушат.

Оценка термального стресса и исследование форсированной стабильности, по существу, обеспечивают ускоренную модель деградаций, происходящих в фармацевтических препаратах во время хранения. Результаты этих испытаний прогнозируют то, что новая соль палбоциклиба (1) согласно изобретению будет более стабильной в фармацевтических препаратах в условиях форсированной стабильности, чем известные соли, описанные в литературе. Данная предпочтительная характеристика соли палбоциклиба по настоящему изобретению является очень важной с точки зрения изготовления фармацевтического препарата, его хранения и минимизирования вредных воздействий на организм человека.

Стабильность новой соли палбоциклиба, составляющей предмет настоящей заявки, подвергли подробному испытанию. Используемые стандарты представляли собой форму А основания палбоциклиба, которая также была обнаружена в оригинальном препарате Ibrance®, и форму В изетионатной соли, используемой в течение длительного времени в разработке фармацевтических препаратов для человека.

Было неожиданно столкнуться с тем, что соль палбоциклиба согласно настоящему изобретению демонстрирует такую же или более высокую стабильность в течение 3 недель хранения, осуществляемо-

го в разных форсированных условиях, по сравнению с основанием палбоциклиба и изетионатной солью.

Результаты представлены в следующих табл. 2-4. В таблицах указано выраженное в процентах количество примесей и их изменение. Как показывают данные измерений, на основе увеличения количества примесей тозилатная соль является более стабильной, чем форма А основания при измерении в нескольких разных условиях. Особенно значительным преимуществом соли авторов изобретения по сравнению с основанием является то, что в то время как в основании количество "других неизвестных примесей" значительно увеличивается даже спустя 3 недели хранения, данное количество в тозилатной соли остается неизменным. Так как в руководстве по фармацевтической промышленности существует строгое ограничение меньше 0,10%, относящееся к неизвестным примесям, то в данном случае после нескольких лет хранения такая степень увеличения количества примеси в форме А основания является критической.

Таблица 2

Данные испытания стабильности стандарта, представляющего собой форму А основания палбоциклиба

		Исходный образец	3 недели		
Название примеси	<i>RT</i> (мин)		25 °C 90 % RH	40 °C 70 % RH	70 °C
известная примесь 1	1,85	-	0,03 %	-	0,03 %
известная примесь 2	1,97	0,04 %	0,04 %	0,05 %	0,05 %
неизвестная примесь	1,70	0,04 %	0,04 %	0,05 %	0,04 %
неизвестная примесь	2,56	0,05 %	0,07 %	0,04 %	0,06 %
неизвестная примесь	3,04	-	0,05 %	0,04 %	0,05 %
Суммарная неизвестная примесь		0,09 %	0,16 %	0,13 %	0,15 %
Общее загрязнение		0,13 %	0,23 %	0,17 %	0,23 %
Содержание влаги [мас. %]		0,23 %	0,42 %	0,41 %	0,39 %

Таблица 3

Данные испытания стабильности стандарта, представляющего собой форму В изетионата палбоциклиба

		Исходный образец	3 недели		
Название примеси	<i>RT</i> (мин)		25 °C 90 % RH	40 °C 70 % RH	70 °C
известная примесь 1	1,85	-	-	-	-
известная примесь 2	1,97	0,09 %	0,09 %	0,10 %	0,09 %
неизвестная примесь	1,70	0,03 %	0,03 %	0,03 %	0,03 %
неизвестная примесь	2,56	0,14 %	0,16 %	0,14 %	0,16 %
неизвестная примесь	1,36	0,03 %	-	-	-
Суммарная		0,20 %	0,19 %	0,17 %	0,19 %
неизвестная примесь					
Общее загрязнение		0,29 %	0,28 %	0,27 %	0,28 %
Содержание влаги [мас. %]		0,36 %	0,97 %	0,76 %	0,83 %

Таблица 4

Данные испытания стабильности новой тозилатной соли палбоциклиба (1:1) согласно настоящей заявке

Название примеси	RT (мин)	Исходный образец	3 недели		
			25 °C 90 % RH	40 °C 70 % RH	70 °C
Известная примесь 1	1,85	-	-	-	-
Известная примесь 2	1,97	-	-	-	-
Неизвестная примесь	1,70	0,04 %	0,04 %	0,05 %	0,05 %
Неизвестная примесь	2,56	0,04 %	0,05 %	0,04 %	0,05 %
Суммарная неизвестная примесь		0,08 %	0,09 %	0,09 %	0,10 %
Общее загрязнение		0,08 %	0,09 %	0,09 %	0,10 %
Содержание влаги [мас. %]		0,34 %	0,51 %	0,49 %	0,49 %

Условия измерения (способ, элюент и т.д.) являются такими же, как и условия, описанные в случае анализа чистоты, см. пункт.

В табл. 2-4 можно также увидеть, что тозилатная (1:1) форма демонстрирует значительно меньшую абсорбцию воды в разных условиях, чем изетионатная соль. Вследствие этого тозилатные (1:1) соли можно предпочтительно использовать для изготовления фармацевтических препаратов как с точки зрения химической стабильности, так и гигроскопичности.

Однако пероральная композиция требует, чтобы активное вещество было биодоступным, и что степень указанной биодоступности не должна варьироваться в широком диапазоне. В случае перорально вводимого препарата на данную биодоступность может оказывать действие множество факторов, таких как растворимость и стабильность данного лекарственного средства, а также его абсорбция в желудочно-кишечном тракте.

Растворимость основания палбоциклиба в воде строго зависит от значения pH водной среды. Нормальное значение pH желудка варьируется в диапазоне от 1,2 до 1,8 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition (2000, editor: A.R. Gennaro); chapter 32; C.J. Perigard: Clinical Analysis]. Пациенты, страдающие от раковых заболеваний, также получают другие лекарственные средства для облегчения побочных эффектов и других жалоб, и таким образом они могут также получать антациды или ингибиторы протонной помпы, которые повышают значение pH желудка.

Вышесказанное объясняет то, что эксперименты по растворимости выполняют при трех разных значениях pH (pH равен 1, pH равен 4,5 и pH равен 6,8).

Новая соль палбоциклиба согласно данному изобретению подходит для получения фармацевтических препаратов, которые уменьшают колебания, встречающиеся в случае биодоступности основания палбоциклиба (1) соответственно в отличие от основания палбоциклиба, используемого в препарате Ibiprase®, новая соль палбоциклиба может демонстрировать лучшую биодоступность.

Определение растворимости соли палбоциклиба, осуществление измерения.

Получение раствора образца для измерения растворимости.

С аналитической точностью 500 мг формы соли отмеряют в 20,0 мл колбу Эрленмейера. Добавляют 10 мл среды, затем встряхивают в течение 6 ч со скоростью 100 мин⁻¹ при 37°C. После встряхивания раствор оставляют отстояться в течение 18 ч при 37°C. Отстоявшийся раствор фильтруют через 0,45-мкм фильтр. 1 мл отфильтрованного раствора разводят средой до 100,0 мл.

Результаты измерения растворимости

	Стандарт 1: Форма А основания палбоциклиба	Стандарт 2: Форма В изетионата палбоциклиба (1:1)	Тозилат палбоциклиба (1:1)
	растворимость (мг/мл)		
0,1 М HCl	50,7	99,5	20,0
pH равен 4,5 фосфатный буфер	осажден	осажден	0,2
pH равен 6,8 фосфатный буфер	Меньше 0,03	Меньше 0,03	Меньше 0,03

Из суммарной таблицы результатов видно, что при значении pH, равном 1, данные о стабильности новой соли, составляющей предмет данного изобретения, то есть тозилата палбоциклиба (1:1), сравнимы со значениями растворимости стандарта, представляющего собой форму А основания палбоциклиба, в то время как при значении pH, равном 4,5, растворимость новой соли значительно лучше.

Определение чистоты соли палбоциклиба.

Для определения чистоты соли палбоциклиба согласно изобретению использовали способ измерения СВЖХ (Сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография). Использовали устройство Waters Acquity UPLC с колонкой Acquity BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм. Во время процесса измерения получали следующие данные по чистоте:

	Стандарт 1: Форма А основания палбоциклиба	Стандарт 2: Форма В изетионата палбоциклиба	Тозилатная соль палбоциклиба (1:1)
Примесь RT (мин)	Выявленные примеси (%)		
1,37	-	0,03 %	-
1,85	-	-	-
1,97	0,05 %	0,09 %	-
1,70	0,05 %	0,03 %	0,04 %
2,56	0,03 %	0,14 %	0,04 %
Всего	0,13 %	0,29 %	0,08 %

Из данных по чистоте видно, что новая тозилатная соль палбоциклиба, фигурирующая в данном изобретении, может быть получена с предпочтительно более высокой чистотой, по сравнению с чистотой основания палбоциклиба и изетионатной соли, используемых в качестве стандартов.

Предмет изобретения также относится к лекарственному препарату, содержащему терапевтически эффективное количество соли палбоциклиба согласно изобретению и необязательно один или более эксципиент, используемый в получении лекарственных средств. Кроме того, он относится к способу получения лекарственного препарата, отличающемуся тем, что соль палбоциклиба согласно изобретению смешивают с соответствующим количеством приемлемого с медицинской точки зрения носителя и необязательно других подходящих с медицинской точки зрения эксципиентов и превращают в галеновую композицию.

Лекарственные препараты согласно изобретению предпочтительно вводят перорально. Перорально вводимые препараты включают, например, таблетки, капсулы, драже, растворы, эликсиры, суспензии и эмульсии.

Лекарственные препараты согласно изобретению могут содержать обычные лекарственные носители и/или эксципиенты. Носители включают, например, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, легкоплавкий воск, ПЭГ (полиэтиленгликоль), какао-масло и т.д. В случае капсул часто именно вещество капсулы служит носителем и, таким образом, при этом нет необходимости в отдельном носителе. Перорально вводимые препараты также включают пакетики и пастилки для рассасывания. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, пакетики и пастилки для рассасывания являются особенно подходящими твердыми формами препаратов.

Таблетки могут быть получены посредством смешивания активного вещества с веществами носителя с подходящими характеристиками в соответствующем соотношении и посредством прессования таблеток желаемой формы и размера из смеси.

Порошки получают посредством смешивания тонкоизмельченного активного вещества и тонкоизмельченных носителей. Жидкие препараты включают растворы, суспензии и эмульсии, из которых необязательно активное вещество может быть высвобождено с задержкой. Водные растворы или водные растворы пропиленгликоля являются предпочтительными. Жидкие препараты, служащие для парентерального введения, можно предпочтительно получать в форме водного раствора полиэтиленгликоля.

Лекарственные препараты согласно изобретению предпочтительно получают в форме единиц дозы. Единицы дозы содержат желаемое количество активного вещества. Единицы дозы могут распространяться в упакованной форме, которая содержит разделенные количества препаратов (например, упакованные таблетки, капсулы, порошок во флаконе или ампуле). Единица дозы относится к капсуле, таблетке, пастилке для рассасывания, а также к упаковке, содержащей достаточное количество однократных доз.

Предмет изобретения также относится к способу получения упомянутых выше лекарственных препаратов таким путем, что соль палбоциклиба смешивают с подходящими с медицинской точки зрения твердым или жидким разбавителем и/или эксципиентом, и данную смесь помещают в галеновую форму.

Лекарственные препараты согласно изобретению получают с использованием обычных способов

фармацевтического производства. При необходимости лекарственные препараты согласно изобретению могут также содержать дополнительные лекарственные активные вещества с соединениями или смесью соединений согласно изобретению.

Предмет изобретения также относится к применению соединения согласно настоящему изобретению в качестве лекарственного активного вещества.

Предмет настоящего изобретения относится к применению соли палбоциклиба согласно изобретению для получения лекарственного препарата для лечения рака молочной железы.

Предмет изобретения также относится к применению соли палбоциклиба согласно изобретению для лечения рака молочной железы. Рак молочной железы включает рак молочной железы на поздней стадии, рак молочной железы типа ER⁺/HER⁻.

Преимущество изобретения заключается в том, что соединение согласно настоящему изобретению предпочтительно представляет собой кристаллическое вещество с однородной морфологией. Соответственно данное вещество имеет предпочтительные и воспроизводимые характеристики с точки зрения скорости растворения, биодоступности, химической стабильности, гигроскопичности и технологичности (фильтрование, сушка, таблетирование и т.д.).

Активное вещество согласно изобретению может быть получено воспроизводимыми способами, которые могут быть легко реализованы даже в промышленном масштабе.

Дополнительные подробности решения согласно данному изобретению представлены в следующих примерах без ограничения объема правовой охраны изобретения, каким бы то ни было образом, упомянутыми примерами.

Пример. Получение тозилатной соли палбоциклиба (1:1).

1,0 г (2,23 ммоль) основания палбоциклиба, 20 мл ацетона и 4 мл воды отмеряют в устройство, обеспечивающее интенсивное перемешивание, затем во время нагревания с обратным холодильником добавляют 424,2 мг (2,23 ммоль) моногидрата 4-толуолсульфоновой кислоты. Раствор охлаждают до комнатной температуры, перемешивают в течение 48 ч, затем кристаллический продукт отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодной смеси ацетон-вода и затем сушат на воздухе.

Полученное вещество перемешивают при комнатной температуре в смеси 20 мл этанола и 0,2 мл воды, затем кристаллический продукт отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного ацетона и сушат на воздухе. Выход: 0,85 г (62,9 %) М_р: отсутствует характеристическое значение, термическое разложение происходит при температуре выше 250°C.

Анализ относительно химической формулы C₃₁H₃₉N₇O₅S (621,76):

расчетный C: 59,89% H: 6,32% N: 15,77% S: 5,16%.

Измеренный C: 59,69% H: 6,08% N: 15,46% S: 5,69%.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 10,26 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,71 (b, 2H), 8,12 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,91 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=2,9 Гц, J2=9,1 Гц, 1H), 7,48 (~d, J=8,0 Гц, 2H), 7,12 (~d, J=8,4 Гц, 2H), 5,83 (m, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,29 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, 125 МГц): 202,62, 160,390, 158,62, 158,40, 154,94, 145,86, 145,45, 142,47, 142,21, 137,82, 135,98, 129,64, 128,25, 126,06, 125,67, 115,26, 106,98, 53,11, 45,87, 42,87, 31,49, 27,75, 25,32, 20,96, 13,84.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соль 4-толуолсульфоновой кислоты и палбоциклиба (1:1) в форме, для которой характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции имеют следующие значения 2θ (±0,2° 2θ): 5,18; 10,25; 13,45; 16,08; 21,56.

2. Способ получения соли палбоциклиба по п.1, отличающийся тем, что основание палбоциклиба подвергают взаимодействию с 4-толуолсульфоновой кислотой в органическом растворителе, который представляет собой симметричный или асимметричный кетон с открытой цепью, или в смеси указанного органического растворителя и воды, затем выделяют образованную соль палбоциклиба.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что используют кислоту в количестве 0,3-3,0 моль-экв., предпочтительно в количестве 0,5-2,5 моль-экв.

4. Способ по п.2, отличающийся тем, что в качестве растворителя используют ацетон или смесь ацетона с водой.

5. Способ по любому из пп.2-4, отличающийся тем, что реакцию проводят при температуре от 0°C до температуры кипения указанного растворителя, предпочтительно при температуре от комнатной температуры до 80°C.

6. Лекарственный препарат для лечения рака молочной железы, содержащий терапевтически эффективное количество соли палбоциклиба по п.1 и один или более эксципиент, используемый в фармацевтической промышленности.

7. Применение соли палбоциклиба по п.1 для получения лекарственного препарата для лечения рака молочной железы.

8. Применение по п.7, где рак молочной железы представляет собой рак молочной железы на поздней стадии.

9. Применение по п.7, где рак молочной железы представляет собой состояние рака молочной железы ER^+/HER^- , в случае, когда предшествующее лечение не было эффективным.

10. Применение соли палбоциклиба по п.1 для лечения рака молочной железы.

11. Применение по п.10, где рак молочной железы представляет собой рак молочной железы на поздней стадии.

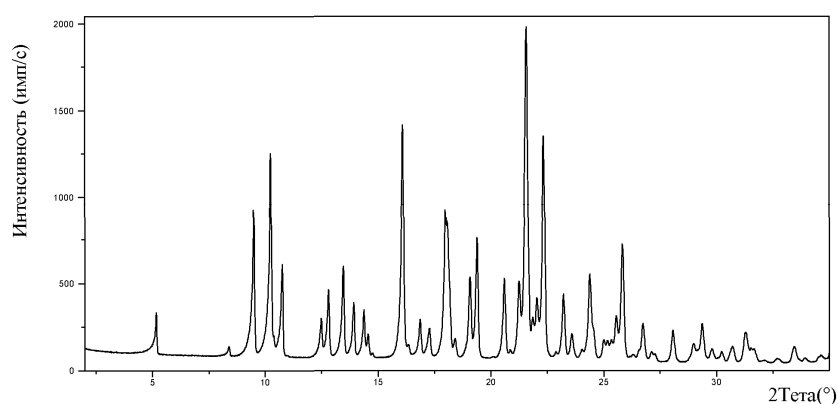
12. Применение по п.10, где рак молочной железы представляет собой состояние рака молочной железы ER^+/HER^- , в случае, когда предшествующее лечение не было эффективным.

13. Способ лечения рака молочной железы, включающий введение терапевтически эффективного количества соли палбоциклиба по п.1.

14. Способ по п.13, где рак молочной железы представляет собой рак молочной железы на поздней стадии.

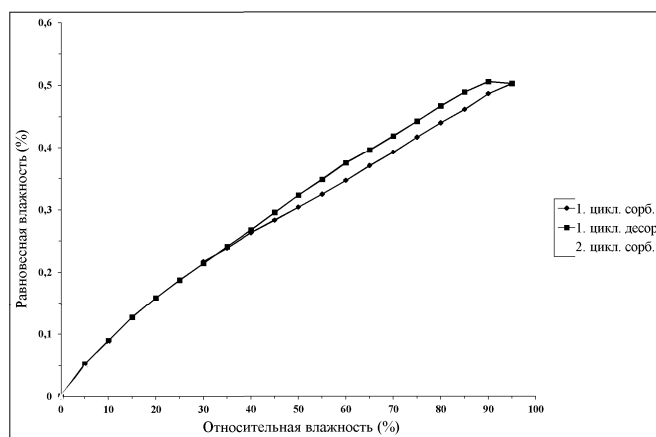
15. Способ по п.13, где рак молочной железы представляет собой состояние рака молочной железы ER^+/HER^- в случае, когда предшествующее лечение не было эффективным.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма тозилатной соли палбоциклиба (1:1)



Фиг. 1.

Изотермы сорбции воды при 25°C тозилатной соли палбоциклиба (1:1)



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2