

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035376**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.06.03

(21) Номер заявки
201891736

(22) Дата подачи заявки
2017.01.31

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) СОКРИСТАЛЛ(31) **2016-017099**(32) **2016.02.01**(33) **JP**(43) **2019.02.28**(86) **PCT/JP2017/003453**(87) **WO 2017/135259 2017.08.10**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)**

(72) Изобретатель:
Ивата Кентаро, Икеда Юкихино (JP)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **JP-A-2011513199**

IWATA, Kentaro et al., Solid Form Selection of Highly Solvating TAK-441 Exhibiting Solvate-Trapping Polymorphism, *Crystal Growth & Design*, 2014, Vol. 14, No. 7, pp. 3335-3342, ISSN: 1528-7483, particularly, ABSTRACT, page 3336, left column, line 1 to right column, line 7, Figure 1

SCHULTHEISS, Nate et al., Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties, *Crystal Growth & Design*, 2009, Vol. 9, No. 6, pp. 2950-2967, ISSN: 1528-7483, particularly, page 2965, right column, lines 27 to 37, Table 2, 4

ABRAMOV, Yuriy A. et al., Rational Cofomer or Solvent Selection for Pharmaceutical Cocrystallization or Desolvation, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012, Vol. 101, No. 10, pp. 3687-3697, ISSN: 1520-6017, particularly, page 3687, left column, line 8 to right column, line 10, Table 1

SHAN, Ning et al., The role of cocrystals in pharmaceutical science, *Drug Discovery Today*, 2008, Vol. 13, Nos. 9/10, pp. 440-446, ISSN: 1359-6446, particularly, page 441, left column, lines 5 to 14, page 444, right column, lines 12 to 15

Takashi KOJIMA et al., "Application of in situ Raman Microscopy to Cocrystal Screening", *Journal of Pharmaceutical Machinery and Engineering*, 2012, vol.21, no.2, (whole no.77), pages 23 to 28, ISSN: 2186-3237, particularly, page 23, left column, lines 2 to 4, Table 2

QIAO, Ning et al., Pharmaceutical cocrystals: An overview, *International Journal of Pharmaceutics*, 2011, Vol. 419, Nos. 1-2, pp. 1-11, ISSN: 0378-5173, particularly, page 1, right column, lines 17 to 21

IWATA, Kentaro et al., Cocrystallization Enhanced TAK-441 Aqueous Solubility and Suppressed High Solvatomorphism, *Crystal Growth & Design*, 2016.06.22, Vol. 16, No. 8, pp. 4599-4606, ISSN: 1528-7483, particularly, Figure 1-5, Table 1-6

(57) Улучшение растворимости органического соединения. Сокристалл (1) 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)-4,5-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид и (2) L-яблочной кислоты или L-винной кислоты.

035376
B1

035376
B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей сокристалл.

Уровень техники

Для абсорбции лекарственного средства из кишечного тракта процесс растворения или процесс проницаемости мембраны является стадией, определяющей скорость (непатентный документ 1). В случае слаборастворимого лекарственного средства процесс растворения часто является стадией, определяющей скорость, и ожидается, что биодоступность лекарственного средства повышается за счет улучшения растворимости.

Известно, что сольваты, включая гидраты и кристаллические полиморфы, проявляют разные физико-химические свойства кристаллов, включая растворимость. Контроль единственной монокристаллической формы имеет важное значение для поддержания постоянного качества фармацевтических продуктов (непатентный документ 2).

"Сокристалл", в общем, относится к многокомпонентному кристаллу с межмолекулярными взаимодействиями, в котором компоненты, составляющие сокристалл, образуют связи, отличные от ионной связи (непатентный документ 3).

Известно, что 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид проявляет ингибирующий эффект в отношении Smo и пригоден в качестве профилактического или терапевтического агента для лечения рака (патентный документ 1).

Было высказано предположение, что проницаемость мембраны у этого лекарственного средства хорошая (непатентный документ 4). Чтобы увеличить биодоступность, необходимо улучшить растворимость лекарственного вещества. Это лекарственное средство образует сольваты со многими органическими растворителями, и различные полиморфизмы происходят из сольватов (непатентный документ 5), что делает трудным контроль получения кристаллической формы.

Перечень цитируемых документов

Патентные документы

Патентный документ 1: JP-B-4719317

Непатентные документы

1. Gordon L. Amidon et al., "A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability", *Pharmaceutical Research* 12 (1995) 413-420

2. Rolf Hilfiker "Polymorphism: In the Pharmaceutical Industry", WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA (2006)

3. Goud, N.R. et al., "The role of cocrystals in pharmaceutical science", *Drug Discovery Today*, Vol. 13 (2008) 440-446

4. Ohashi, T. et al., "Discovery of the investigational drug TAK-441, a pyrrolo[3,2-c]pyridine derivative, as a highly potent and orally active hedgehog signaling inhibitor: Modification of the core skeleton for improved solubility", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20, 2012. 5507-5517

5. Iwata, K. et al., "Solid Form Selection of Highly Solvating TAK-441 Exhibiting Solvate-Trapping Polymorphism", *Crystal Growth & Design*, 14, 2012. 3335-3342

Сущность изобретения

Проблемы, решаемые настоящим изобретением

Целью настоящего изобретения является облегчение контроля за кристаллической формой, которая важна для качества фармацевтических продуктов, для получения сокристаллизующегося 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид, пригодного в качестве профилактического или терапевтического агента для лечения рака, который обладает более высокой растворимостью по сравнению с обычными стабильными кристаллами, состоящими из единственного компонента лекарственного средства, и дополнительно подавление образования сольвата.

Средства решения проблем

Авторы настоящего изобретения проводили интенсивные исследования для достижения вышеуказанной цели и получили сокристалл, который улучшает растворимость 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид и не образует с легкостью сольват. На основе этого создано настоящее изобретение и описано ниже.

[1] Сокристалл (1) 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид и (2) L-яблочной кислоты или L-винной кислоты;

[2] сокристалл [1], который является сокристаллом (1) 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид и (2) L-яблочной кислоты;

[3] сокристалл [2], характеризуемый порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические

пики при периоде решетки (d) $11,7 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$ и $8,6 \pm 0,2$ ангстрема, при использовании порошковой рентгеновской дифракции;

[4] сокристалл [1], который является сокристаллом (1) 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-4,5-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид и (2) L-винной кислоты;

[5] сокристалл [4], характеризуемый порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики при периоде решетки (d) $12,0 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$ и $8,7 \pm 0,2$ ангстрема, при использовании порошковой рентгеновской дифракции;

[6] лекарственное средство, содержащее сокристалл [1];

[7] лекарственное средство [6], которое является ингибитором Smo;

[8] лекарственное средство [6], которое представляет собой профилактический и/или терапевтический агент для лечения рака;

[9] способ ингибирования Smo у млекопитающего, включающий введение эффективного количества сокристалла [1] млекопитающему;

[10] способ профилактики и/или лечения рака у млекопитающего, включающий введение эффективного количества сокристалла [1] млекопитающему;

[11] сокристалл [1] для применения в профилактике и/или лечении рака; и

[12] применение сокристалла [1] для получения профилактического и/или терапевтического агента для лечения рака.

Результат изобретения

Может быть предоставлен сокристалл 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-4,5-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид, который проявляет превосходную растворимость и подавляет легкое образование сольвата.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показана порошковая рентгенограмма сокристалла 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-4,5-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид и L-яблочной кислоты.

На фиг. 2 показана дифференциальная сканирующая калориметрическая кривая сокристалла 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-4,5-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид и L-яблочной кислоты.

На фиг. 3 показана термогравиметрическая кривая сокристалла 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-4,5-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид и L-яблочной кислоты.

На фиг. 4 показан инфракрасный спектр поглощения сокристалла 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-4,5-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид и L-яблочной кислоты.

На фиг. 5 показан рамановский спектр сокристалла 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-4,5-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид и L-яблочной кислоты.

На фиг. 6 показана порошковая рентгенограмма сокристалла 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-4,5-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид и L-винной кислоты.

На фиг. 7 показана дифференциальная сканирующая калориметрическая кривая сокристалла 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-4,5-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид и L-винной кислоты.

На фиг. 8 показана термогравиметрическая кривая сокристалла 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-4,5-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид и L-винной кислоты.

На фиг. 9 показан инфракрасный спектр поглощения сокристалла 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-4,5-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид и L-винной кислоты.

На фиг. 10 показан рамановский спектр сокристалла 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-4,5-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид и L-винной кислоты.

На фиг. 11 показана истинная скорость растворения (А) и профиль элюирования (В) кристалла (круглый) ангидрида свободной формы 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-4,5-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид, сокристалл (треугольный) 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-4,5-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид и L-яблочной кислоты и сокристалла (квадратный) 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-4,5-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид

и L-винной кислоты.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение предоставляет сокристалл (1) 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамида и (2) L-яблочной кислоты или L-винной кислоты (далее упоминается как "сокристалл по настоящему изобретению").

В настоящем изобретении "сокристалл" означает кристалл, в котором органическое соединение и сокристаллический носитель сокристалла связаны посредством межмолекулярных взаимодействий, отличных от ионной связи (например, водородная связь, сила Ван-дер-Ваальса, связь π - π и т.д.). Независимо от того, является ли какое-либо соединение сокристаллом или солью, составляющие его компоненты связаны ионной связью, это может быть подтверждено методом монокристаллической рентгенографии, инфракрасной спектроскопии или т.п. (Schultheiss N. et al., "Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties", Crystal Growth & Design, 9, 2009. 2950-2967).

6-Этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид может быть получен, например, известными способами, такими как описанные в патентном документе 1.

Примеры яблочной кислоты, которая образует сокристалл с 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамидом, включают L-яблочную-кислоту, D-яблочную-кислоту и DL-яблочную-кислоту. Из них L-яблочная кислота является предпочтительной.

В качестве сокристалла (1) 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамида и (2) L-яблочной кислоты, сокристалл, характеризуемый порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики при периоде решетки (d) $11,7 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$ и $8,6 \pm 0,2$ ангстрема, при использовании порошковой рентгеновской дифракции, является предпочтительным.

В качестве сокристалла (1) 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамида и (2) L-яблочной кислоты, сокристалл, характеризуемый порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики при периоде решетки (d) $11,7 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $8,6 \pm 0,2$, $5,8 \pm 0,2$ и $4,9 \pm 0,2$ ангстрема, при использовании порошковой рентгеновской дифракции, является предпочтительным.

Кроме того, как вышеуказанный сокристалл, сокристалл, характеризуемый порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики при периоде решетки (d) $11,7 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $8,6 \pm 0,2$, $8,4 \pm 0,2$, $5,8 \pm 0,2$ и $4,9 \pm 0,2$ ангстрема, при использовании порошковой рентгеновской дифракции, сокристалл, характеризуемый порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики при периоде решетки (d) $11,7 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $8,6 \pm 0,2$, $8,4 \pm 0,2$, $7,5 \pm 0,2$, $7,2 \pm 0,2$, $5,8 \pm 0,2$ и $4,9 \pm 0,2$ ангстрема, при использовании порошковой рентгеновской дифракции, или сокристалл, характеризуемый порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики при периоде решетки (d) $11,7 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $8,6 \pm 0,2$, $8,4 \pm 0,2$, $7,5 \pm 0,2$, $7,2 \pm 0,2$, $5,8 \pm 0,2$, $4,9 \pm 0,2$, $4,5 \pm 0,2$ и $4,2 \pm 0,2$ ангстрема, при использовании порошковой рентгеновской дифракции, являются предпочтительными.

Примеры винной кислоты, которая образует сокристалл с 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамидом, включают L-винную-кислоту, D-винную-кислоту, DL-винную-кислоту и мезо-винную кислоту. Из них L-винная кислота является предпочтительной.

В качестве сокристалла (1) 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамида и (2) L-винной кислоты, сокристалл, характеризуемый порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики при периоде решетки (d) $12,0 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$ и $8,7 \pm 0,2$ ангстрема, при использовании порошковой рентгеновской дифракции, является предпочтительным.

В качестве сокристалла (1) 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид и (2) L-винной кислоты, сокристалл, характеризуемый порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики при периоде решетки (d) $12,0 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $8,7 \pm 0,2$, $5,9 \pm 0,2$ и $4,9 \pm 0,2$ ангстрема, при использовании порошковой рентгеновской дифракции, является предпочтительным.

Кроме того, в качестве вышеуказанного сокристалла, сокристалл, характеризуемый порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики при периоде решетки (d) $12,0 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $8,4 \pm 0,2$, $8,7 \pm 0,2$, $5,9 \pm 0,2$ и $4,9 \pm 0,2$ ангстрема, при использовании порошковой рентгеновской дифракции, сокристалл, характеризуемый порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики при периоде решетки (d) $12,0 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $8,4 \pm 0,2$, $8,7 \pm 0,2$, $7,6 \pm 0,2$, $7,3 \pm 0,2$, $5,9 \pm 0,2$ и $4,9 \pm 0,2$ ангстрема, при использовании порошковой рентгеновской дифракции, или сокристалл, характеризуемый порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики при периоде решетки (d) $12,0 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $8,4 \pm 0,2$, $8,7 \pm 0,2$, $7,6 \pm 0,2$, $7,3 \pm 0,2$, $5,9 \pm 0,2$, $4,9 \pm 0,2$, $4,7 \pm 0,2$ и $4,5 \pm 0,2$ ангстрема,

ма, при использовании порошковой рентгеновской дифракции, являются предпочтительными.

Сокристаллы могут быть получены, например, из органического соединения и сокристаллического носителя для сокристалла, например, известным способом, таким как способ, описанный в Qiao, N et al., "Pharmaceutical cocrystals: An overview", *International Journal of Pharmaceutics*, 419, 2011, 1-11 (например, метод медленного охлаждения из раствора, метод добавления слабого растворителя, метод испарения растворителя, метод старения суспензии, метод совместного распыления, метод плавления и т.д.) или их комбинация.

Сокристалл по настоящему изобретению взаимодействует, например, с белком Smo человека и изменяет его пространственную структуру, посредством чего образование комплекса с белком, участвующим в передаче сигнала в цитоплазме, ингибируется, и ингибируется система передачи сигнала Hedgehog. Альтернативно, сокристалл по настоящему изобретению взаимодействует с белком человека Smo и непосредственно ингибирует образование комплекса белка человека Smo с белком, участвующим в системе передачи сигнала Hedgehog в цитоплазме, посредством чего ингибируется система передачи сигнала Hedgehog. Альтернативно, сокристалл по настоящему изобретению взаимодействует с областью белка Smo, например, областью фосфорилирования и т.п., которая изменена белком, включаемым в системе передачи сигнала Hedgehog, посредством чего модификация, такая как фосфорилирование Smo и т.п., ингибируется, и ингибируется система передачи сигнала Hedgehog.

Следовательно, сокристалл по настоящему изобретению пригоден в качестве ингибитора Smo для млекопитающих (например, мышь, крыса, хомяк, кролик, кошка, собака, крупный рогатый скот, овца, обезьяна, человек и т.д.). Сокристалл по настоящему изобретению применяют в качестве фармацевтического агента, такого как агент для профилактики или лечения заболеваний, на которые влияет Smo, например, рак [например, колоректальный рак (например, рак толстой кишки, ректальный рак, анальный рак, семейный колоректальный рак, наследственный неполипозный колоректальный рак, желудочно-кишечная стромальная опухоль, и т.д.), рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, злокачественная мезотелиома и т.д.), мезотелиома, рак поджелудочной железы (например, рак протока поджелудочной железы, панкреатическая эндокринная опухоль и т.д.), рак глотки, рак гортани, рак пищевода, рак желудка (например, папиллярная аденокарцинома, муцинозная аденокарцинома, аденосклярный рак и т.д.), дуоденальный рак, рак тонкого кишечника, рак молочной железы (например, инвазивная карцинома молочной железы, протоковый рак *in situ*, воспалительный рак молочной железы и т.д.), рак яичников (например, яичниковый эпителиальный рак, внегонадная герминогенная опухоль, герминогенная опухоль яичников, рак яичников с низким потенциалом злокачественности и т.д.), опухоль яичка, рак простаты (например, гормонзависимый рак предстательной железы, не гормонзависимый рак предстательной железы и т.д.), рак печени (например, гепатоцеллюлярная карцинома, первичный рак печени, внепеченочный рак желчных протоков и т.д.), рак щитовидной железы (например, медуллярный рак щитовидной железы, и т.д.), почечный рак (например, почечная клеточная карцинома, переходно-клеточный рак почечных лоханок и мочеточников и т.д.), рак матки (например, рак шейки матки, рак тела матки, саркома матки, и т.д.), опухоль головного мозга (например, медуллобластома, глиома, шишковидная астроцитома, пилоцитарная астроцитома, диффузная астроцитома, анапластическая астроцитома и т.д.), ретинобластома, рак кожи (например, базально-клеточная карцинома, злокачественная меланома и т.д.), саркома (например, рабдомиосаркома, лейомиосаркома, саркома мягких тканей и т.д.), злокачественная опухоль кости, рак мочевого пузыря, рак крови (например, множественная миелома, лейкопения, злокачественная лимфома, болезнь Ходжкина, хроническое миелопролиферативное расстройство и т.д.), первичный неустановленный рак и т.д.], ингибитора роста рака, ингибитора метастаз рака, промотора апоптоза и т.п. Среди них сокристалл по настоящему изобретению эффективен, например, в отношении опухоли головного мозга, рака кожи, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака желчного протока, рака предстательной железы, рака пищевода, рака желудка, колоректального рака, саркомы и рака молочной железы. В частности, сокристалл по настоящему изобретению эффективен в отношении глиомы, медуллобластомы, опухоли базальных клеток, рака легких мелких клеток, рака поджелудочной железы, рака желчного протока, рака предстательной железы, рака пищевода, рака желудка, колоректального рака, рабдомиосаркомы и рака молочной железы.

Сокристалл по настоящему изобретению может быть введен перорально или парентерально, отдельно или в смеси с фармакологически приемлемым носителем.

Дозированная форма сокристалла по настоящему изобретению для перорального введения представляет собой, например, таблетку (включая таблетку с сахарным покрытием, таблетку с пленочным покрытием), пилюлю, гранулу, порошок, капсулу (включающая мягкую капсулу, микрокапсулу), сироп, эмульсию, суспензию и т.п., а дозированная форма для парентерального введения представляет собой, например, инъекцию, инъекционный агент, инстилляцию, свечу и т.п. Кроме того, эффективным также является препарат замедленного высвобождения, полученный объединением сокристалла с подходящим носителем (например, полимер масляной кислоты, полимер гликолевой кислоты, сополимер гликолевой кислоты и масляной кислоты, смесь полимера масляной кислоты и полимера гликолевой кислоты, сложный эфир полиглицериновой жирной кислоты и т.д.).

Для получения сокристалла по настоящему изобретению в вышеуказанной дозированной форме,

может применяться известный способ получения, в общем применимый в данной области. Для приготовления вышеуказанной дозированной формы получения используют соответствующие количества добавок, используемых в фармацевтической области, таких как эксципиент, связующее, дезинтегрант, лубрикант, подсластитель, поверхностно-активное вещество, суспендирующий агент, эмульгатор и т.п.

В случае если требуется приготовить таблетку сокристалла по настоящему изобретению, например, она может быть получена путем добавления эксципиента, связующего, дезинтегранта, лубриканта и т.п., а, если требуется получить пилюлю или гранулу, они могут быть получены путем добавления эксципиента, связующего, дезинтегранта и т.п. Если требуется приготовить порошок или капсулу, они могут быть получены путем добавления эксципиента и т.п., если требуется приготовить сироп, он может быть получен путем добавления подсластителя и т.п., и если требуется приготовить эмульсию или суспензию, они могут быть получены путем добавления суспендирующего агента, поверхностно-активного вещества, эмульгатора и т.п.

Примеры эксципиента включают лактозу, сахарозу, глюкозу, крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразный лакричник, маннит, гидрокарбонат натрия, фосфат кальция, сульфат кальция и т.п.

Примеры связующего включают 5-10 мас.% крахмальной жидкой пасты, 10-20 мас.% раствора гуммиарабика или раствора желатина, 1-5 мас.% раствора трагаканта, раствора карбоксиметилцеллюлозы, раствора альгината натрия, глицерина и т.п.

Примеры дезинтегранта включают крахмал, карбонат кальция и т.п.

Примеры лубриканта включают стеарат магния, стеариновую кислоту, стеарат кальция, очищенный тальк и т.п.

Примеры подсластителя включают глюкозу, фруктозу, инвертный сахар, сорбит, ксилит, глицерин, простой сироп и т.п.

Примеры поверхностно-активного вещества включают лаурилсульфат натрия, полисорбат 80, сложный эфир сорбитана моно жирной кислоты, полиоксил-40-стеарат и т.п.

Примеры суспендирующего агента включают аравийскую камедь, альгинат натрия, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, бентонит и т.п.

Примеры эмульгатора включают аравийскую камедь, трагакант, желатин, полисорбат 80 и т.п.

Кроме того, когда сокристалл по настоящему изобретению требуется получить в вышеуказанной дозированной форме, соответствующее количество, обычно используемое в данной области, красителя, консерванта, ароматизатора, модификатора, стабилизатора, загустителя и т.п. препарата может быть добавлено при необходимости.

Примерами инъекций являются подкожная инъекция, внутривенная инъекция, внутримышечная инъекция, инстилляция и т.п., и в качестве препарата замедленного высвобождения могут использоваться ионтофорез, трансдермальный агент и т.п.

Такие инъекции могут быть получены способами, известными per se, или путем растворения, суспендирования или эмульгирования сокристалла по настоящему изобретению в стерильной водной или масляной жидкости. В качестве водной жидкости для инъекции могут быть упомянуты физиологический солевой раствор, изотонические растворы, содержащие глюкозу или другие вспомогательные лекарственные вещества (например, D-сорбит, D-маннит, хлорид натрия и т.п.) и т.п., и которые могут быть использованы в комбинации с подходящими солюбилизующими агентами, такими как спирты (например, этанол), полиспирты (например, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль), неионогенные поверхностно-активные вещества (например, полисорбат 80, HCO-50) и т.п. В качестве масляной жидкости, могут быть упомянуты кунжутное масло, соевое масло и т.п., которые могут быть использованы в комбинации с солюбилизующими агентами, такими как бензилбензоат, бензиловый спирт и т.п. Кроме того, буферы (например, фосфатный буфер, натрийацетатный буфер), успокаивающие агенты (например, бензалкония хлорид, новокаин и т.п.), стабилизаторы (например, сывороточный альбумин человека, полиэтиленгликоль и т.п.), консерванты (например, бензиловый спирт, фенол и т.п.) и т.п. могут быть добавлены. Полученным инъекционным составом заполняют ампулы.

Содержание сокристалла по настоящему изобретению в фармацевтическом агенте по настоящему изобретению может изменяться в зависимости от формы фармацевтического препарата и в общем приблизительно составляет от 0,01 до 100% (по массе), предпочтительно приблизительно от 2 до 85% (по массе), более предпочтительно приблизительно от 5 до 70% (по массе) из расчета по общему количеству препарата.

Содержание добавок в фармацевтическом агенте по настоящему изобретению может изменяться в зависимости от формы фармацевтического препарата и в общем приблизительно составляет от 1 до 99,9% (по массе), предпочтительно приблизительно от 10 до 90% (по массе) из расчета по общему количеству препарата.

Сокристалл по настоящему изобретению является стабильным и низкотоксичным и может безопасно применяться. Ежедневная доза может изменяться в зависимости от состояния и массы тела пациентов, вида соединения, пути введения и т.п., в случае, например, перорального введения пациентам для лечения рака ежедневная доза для взрослого (с массой тела приблизительно 60 кг) составляет приблизительно

но от 1 до 1000 мг, предпочтительно приблизительно от 3 до 300 мг, более предпочтительно приблизительно от 10 до 200 мг для активного ингредиента (6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид), которая может быть введена однократно или разделена на 2 или 3 части в день.

Когда сокристалл по настоящему изобретению вводится парентерально, его обычно вводят в жидкой форме (например, инъекции). Хотя доза может изменяться в зависимости от субъекта введения, целевого органа, симптома, способа введения и т.п., обычно она составляет, например, от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 100 мг, предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг, более предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 20 мг для активного ингредиента (6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид) в форме инъекции на 1 кг масса тела, которая предпочтительно вводится внутривенно.

Примеры

Настоящее изобретение описано более подробно ниже со ссылками на примеры и примеры составления препарата. Однако, настоящее изобретение не следует ограничивать нижеследующими примерами и примерами составления препарата, и оно может быть осуществлено с соответствующими модификациями, возможными в рамках настоящего изобретения. Все такие модификации включены в объем притязаний настоящего изобретения.

В примерах комнатная температура обозначает приблизительно 15-30°C.

Порошковое рентгеновское дифракционное измерение проводили с использованием излучения Cu-K α и измеряли на горизонтальной многоцелевой рентгеновской дифракционной системе Ultima IV производства Rigaku Corporation. Дифференциальное сканирующее калориметрическое или термогравиметрическое измерение проводили с использованием DSC1/700/903-2 производства Mettler Toledo или TGA/DSC1/LF/629-2 производства Mettler Toledo и измеряли при повышении температуры 5°C/мин. Инфракрасный спектр измеряли с помощью инфракрасного спектрофотометра с преобразованием Фурье Shimadzu IR Prestige-21 производства Shimadzu Corporation и оборудованный Dura Sample IR II производства Smiths Detection и методом измерения поглощения методом полного отражения при разрешении 4 см⁻¹. Рамановскую спектроскопию выполняли с использованием RXN2 производства Kaiser Optical Systems и источником лазерного излучения при длине волны возбуждения 1064 нм. Монокристаллическую рентгеновскую дифракцию измеряли с использованием рентгеновского излучения Cu-K α и изогнутого графического анализатора рентгеновской структуры R-AXIS RAPID II производства Rigaku Corporation. Начальную фазу определяли прямым методом, а структуру уточняли с помощью SHELXL-97. Для оценки растворимости оценивали концентрацию 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид в дистиллированной воде, 1-й жидкости для испытания на растворение согласно требованиям Японской фармакопеи, среде, моделирующей кишечный сок натощак (FaSSIF), или среде, моделирующей кишечный сок после еды (FeSSIF), после встряхивания каждого кристалла при 37°C в течение 24 ч. Измерение истинной скорости растворения проводили с использованием формованного спрессованного диска кристаллического порошка отдельно и в 20 ммоль/л натрий-фосфатного буфера (pH 6,8), содержащего 0,2% (мас./об.) лаурилсульфата натрия, и методом вращающегося диска (скорость вращения: 100 об/мин). Испытание на растворимость проводили с использованием порошка, полученного путем физического смешивания кристаллического порошка и лактозы, взятой из той же массы, что и кристаллический порошок, и оценивали в среде, моделирующей кишечный сок натощак (FaSSIF), при 37°C методом вращающихся лопастей (скорость вращения лопастей: 50 об/мин). Концентрацию лекарственного вещества в растворе определяли с помощью жидкостной хроматографии с использованием системы ВЭЖХ Alliance e2695 и детектором 2789, производства Waters (разделительная колонка: YMC-PackPro C18 4,6 мм × 150 мм, температура: 40°C, подвижная фаза: 20 ммоль/л натрий-фосфатный буфер (pH 6,8)/ацетонитрил = 60/40 (об./об.), скорость потока: 1 мл/мин, длина волны поглощения ультрафиолетового излучения: 240 нм). Для исследования суспензии растворитель для испытания добавляли к кристаллическому порошку, смесь перемешивали при приблизительно 25°C в течение 24 ч во взвешенном состоянии, полученный остаток собирали фильтрованием и кристаллическую форму подтверждали порошковой рентгенографией или рамановской спектроскопией. В эксперименте по перекристаллизации кристаллы растворяли в этаноле, ацетоне, 2-пропанол, тетрагидрофуране, метилэтилкетоне, этилацетате, изопропилацетате, анизоле или изобутилацетате при 55°C, фильтровали через фильтр, давали остыть до 5°C или охлаждали до 5°C после добавления n-гептана к раствору и кристаллическую форму полученного осадка подтверждали методом порошковой дифракции рентгеновских лучей или рамановской спектроскопией.

Сокращения, используемые в описании настоящего изобретения, обозначают следующее:

JP1: 1-я жидкость для испытания растворения согласно требованиям Японской фармакопеи,

FaSSIF: среда, моделирующая кишечный сок натощак,

FeSSIF: среда, моделирующая кишечный сок после еды, API: 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид.

Пример 1. Сокристалл активного фармацевтического ингредиента и L-яблочной кислоты.

Приблизительно 1 г кристаллического ангидрида API растворяли в 10 мл ацетона и приблизительно 130 мг L-яблочной-кислоты растворяли в приблизительно в 1 мл этанола, каждый при 50°C, и смешивали. Полученный раствор подвергали горячему фильтрованию, поддерживая 50°C, и медленно добавляли приблизительно 17 мл н-гептана. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и полученный осадок собирали фильтрацией и сушили при 80°C при пониженном давлении, чтобы получить кристалл.

На фиг. 1 показана порошковая рентгенограмма полученного кристалла с характеристическими пиками при значениях d 11,7 ангстрем, 10,0 ангстрем, 8,6 ангстрем, 5,8 ангстрем и 4,9 ангстрем. При дифференциальной сканирующей калориметрии наблюдали пики, связанные с плавлением или разложением, с верхней точкой около 153°C, показанной на фиг. 2. При термогравиметрическом измерении, как показано на фиг. 3, значительное снижение массы не наблюдалось вплоть до температуры, при которой наблюдался пик при вышеупомянутой дифференциальной сканирующей калориметрии, и на этом основании можно полагать, что кристалл был безводным, не содержащим растворителя. Инфракрасный спектр поглощения полученного кристалла показан на фиг. 4, наблюдается валентное колебание карбонила, полученное из L-яблочной карбоновой кислоты вблизи 1730 см^{-1} , и, следовательно, это подтверждает, что L-яблочная кислота в кристалле находится в неионной форме и является составляющим сокристалла. Кроме того, полученный кристалл показал характеристический пик около 1625 см^{-1} при рамановской спектроскопии, как показано на фиг. 5. Рентгеновские параметры структуры кристалла и параметры уточнения структуры показаны в табл. 1-1. Структура кристалла, полученная рентгеновским методом, подтверждает, что полученный кристалл является кристаллом ангидрида, состоящим из 1 молекулы L-яблочной-кислоты на 2 молекулы API. Межатомное расстояние между атомом углерода и атомом кислорода в карбоксиле L-яблочной кислоты в полученной рентгеновской кристаллической структуре составило 1,16(1) ангстрем и 1,306(7) ангстрем или 1,211(9) ангстрем и 1,313(6) ангстрем, соответственно. На основании асимметрии атома углерода и атома кислорода в этой же функциональной группе карбоновой кислоты также подтверждено, что L-яблочная кислота в кристалле находилась в неионном состоянии и являлась составляющей сокристалла.

Пример 2. Сокристалл API и L-винной-кислоты.

Приблизительно 1 г кристаллического ангидрида API растворяли в приблизительно 10 мл метилэтилкетона и приблизительно 146 мг L-винной кислоты растворяли примерно в 1 мл этанола, каждый при 75°C, и смешивали. Полученный раствор подвергали горячему фильтрованию, поддерживая 75°C, и медленно добавляли приблизительно 9,5 мл н-гептана. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и полученный осадок собирали фильтрацией и сушили при 80°C при пониженном давлении, чтобы получить кристалл.

На фиг. 6 показана порошковая рентгенограмма полученного кристалла с характеристическими пиками при значении d 12,0 ангстрем, 10,1 ангстрем, 8,7 ангстрем, 5,9 ангстрем и 4,9 ангстрем. При дифференциальной сканирующей калориметрии наблюдали пики, связанные с плавлением или разложением с верхней точкой около 170°, показанной на фиг. 7. При термогравиметрическом измерении, как показано на фиг. 8, значительное снижение массы не наблюдалось вплоть до температуры, при которой наблюдался пик при вышеупомянутой дифференциальной сканирующей калориметрии, и на этом основании можно полагать, что кристалл был безводным, не содержащим растворителя. Инфракрасный спектр поглощения полученного кристалла показан на фиг. 9, и наблюдается валентное колебание карбонила, полученное из L-винной карбоновой кислоты вблизи 1734 см^{-1} , и, следовательно, это подтверждает, что L-винная кислота в кристалле находится в неионной форме и является составляющим сокристалла. Кроме того, полученный кристалл показал характеристический пик около 1625 см^{-1} при рамановской спектроскопии, как показано на фиг. 10. Рентгеновские параметры структуры кристалла и параметры уточнения структуры показаны в табл. 1-1. Структура кристалла, полученная рентгеновским методом, подтверждает, что полученный кристалл является кристаллом ангидрида, состоящим из 1 молекулы L-винной кислоты на 2 молекулы API. Межатомное расстояние между атомом углерода и атомом кислорода в карбоксиле L-винной кислоты в полученной рентгеновской кристаллической структуре составило 1,230(6) ангстрем и 1,313(4) ангстрем, или 1,219(5) ангстрем и 1,323(4) ангстрем, соответственно. На основании асимметрии атома углерода и атома кислорода в этой же функциональной группе карбоновой кислоты, также подтверждено, что L-винная кислота в кристалле находилась в неионном состоянии и являлась составляющей сокристалла.

Таблица 1-1. Рентгеновские параметры структуры кристалла и параметры уточнения структуры сокристалла API и L-яблочной-кислоты или L-винной-кислоты

		сокристалл с L-яблочной кислотой	сокристалл с L-винной кислотой
молекулярная формула		$C_{28}H_{31}F_3N_4O_6 \cdot 0,5C_4H_6O_5$	$C_{28}H_{31}F_3N_4O_6 \cdot 0,5C_4H_6O_6$
молекулярная масса		643,62	651,62
температура измерения		100	100
кристаллическая система		триклинная	триклинная
пространственная группа		P1	P1
параметры решетки	a (Å)	10,3587 (2)	10,26620 (19)
	b (Å)	12,2902 (3)	12,2121 (2)
	c (Å)	13,2739 (3)	13,5689 (2)
	α (°)	115,830 (8)	116,5660 (13)
	β (°)	97,359 (7)	97,2384 (10)
	γ (°)	99,309 (7)	98,6225 (8)
	V (Å ³)	1463,05 (15)	1468,07 (5)
Z		2	2
Значение R [$I > 2\sigma(I)$]		0,0654	0,0428

Кроме того, при использовании другого кристалла из этой же партии, что и кристалл, для которого были получены данные в вышеупомянутой табл. 1-1, измерение и анализ проводили в тех же условиях. Рентгеновские параметры структуры кристалла и параметры уточнения структуры, полученные при уточнении структуры в модели, отражающей два вида режимов упаковки L-яблочной кислоты в кристаллах, путем размещения модели атомов водорода метильных групп дифференциальным синтезом Фурье, показаны в табл. 1-2.

Таблица 1-2. Рентгеновские параметры структуры кристалла и параметры уточнения структуры сокристалла API и L-яблочной-кислоты или L-винной-кислоты

		сокристалл с L-яблочной кислотой	сокристалл с L-винной кислотой
молекулярная формула		$C_{28}H_{31}F_3N_4O_6 \cdot 0,5C_4H_6O_5$	$C_{28}H_{31}F_3N_4O_6 \cdot 0,5C_4H_6O_6$
молекулярная масса		643,62	651,62
температура измерения		100	100
кристаллическая система		триклинная	триклинная
пространственная группа		P1	P1
параметры решетки	a (Å)	10,3561 (3)	10,26620 (19)
	b (Å)	12,3038 (3)	12,2121 (2)
	c (Å)	13,2703 (4)	13,5689 (2)
	α (°)	115,840 (8)	116,5660 (13)
	β (°)	97,331 (7)	97,2384 (10)
	γ (°)	99,302 (7)	98,6225 (8)
	V (Å ³)	1464,00 (15)	1468,07 (5)
Z		2	2
Значение R [$I > 2\sigma(I)$]		0,0428	0,0426

Растворимости сокристалла API и L-яблочной кислоты или сокристалла API и L-винной кислоты и безводного кристалла свободной формы API показаны в табл. 2, и скорость истинного растворения и результаты исследования растворения показаны на фиг. 11. Все сокристаллы показали высокую растворимость по сравнению с безводным кристаллом свободной формы API.

Таблица 2. Растворимость безводного кристалла свободной формы API, сокристалла API и L-яблочной кислоты и сокристалла API и L-винной кислоты в каждом водном растворе

	растворимость (мкг/мл)		
	безводный кристалл свободной формы	сокристалл с L-яблочной кислотой	сокристалл с L-винной кислотой
дистиллированная вода	21,5±0,5	37,6±2,7	36,2±4,1
JP1	20,6±0,4	38,7±0,2	45,0±7,6
FaSSIF	23,9±0,1	76,6±1,2	61,0±7,9
FeSSIF	88,7±0,7	541,0±4,9	569,4±6,6

Для сокристалла API и L-яблочной кислоты или сокристалла API и L-винной кислоты и безводного кристалла свободной формы API выполняли исследование суспензии в каждом растворителе, и результаты кристаллической формы осадка показаны в табл. 3. Кроме того, исследовали кристаллическую форму осадка, полученную перекристаллизацией из каждого органического растворителя, и результаты показаны в табл. 4. Ни для одного из сокристаллов не было показано образование сольвата сокристалла, и на этом основании можно сделать вывод о том, что образование сольвата не происходит легко по сравнению с безводным кристаллом свободной формы API.

Таблица 3. Кристаллическая форма остатка после исследования суспензии в каждом растворителе

	Сокристалл с L-яблочной кислотой	Сокристалл с L-винной кислотой	Безводный кристалл свободной формы API
этанол	сокристалл*	сокристалл*+свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)
ацетон	сокристалл*	сокристалл*	свободная форма (сольват)
2-пропанол	сокристалл*	сокристалл*+свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)
тетрагидрофуран	свободная форма (сольват)	сокристалл*+свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)
метилэтилкетон	сокристалл*+свободная форма (сольват)	сокристалл*+свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)
этилацетат	сокристалл*+свободная форма (сольват)	сокристалл*+свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)
анизол	свободная форма (сольват)	сокристалл*+свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)
дистиллированная вода	сокристалл*+свободная форма (сольват)	сокристалл*+свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)

Таблица 4. Кристаллическая форма осадка, полученная из каждого растворителя методом перекристаллизации

	Сокристалл с L-яблочной кислотой	Сокристалл с L-винной кислотой	Безводный кристалл свободной формы API
этанол	свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)
ацетон	свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)
2-пропанол	нет осадка	сокристалл*	свободная форма (сольват)
тетрагидрофуран	свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)
метилэтилкетон	свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)
этилацетат	свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)
анизол	нет осадка	нет осадка	свободная форма (сольват)
изопропилацетат	свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)
изобутилацетат	сокристалл*+свободная форма (сольват)	сокристалл*	свободная форма (сольват)
этанол/н-гептан	свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)
ацетон/н-гептан	свободная форма (сольват)	сокристалл*+свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)
2-пропанол/н-гептан	сокристалл*	сокристалл*	свободная форма (сольват)
тетрагидрофуран/н-гептан	сокристалл+свободная форма (сольват)	сокристалл*	свободная форма (сольват)
метилэтилкетон/н-гептан	сокристалл+свободная форма (сольват)	сокристалл*	свободная форма (сольват)
этилацетат/н-гептан	свободная форма (сольват)	сокристалл*+свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)
анизол/н-гептан	свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)	свободная форма (сольват)
изопропилацетат/н-гептан	сокристалл*+свободная форма (сольват)	сокристалл*	свободная форма (сольват)
изобутилацетат/н-гептан	свободная форма (сольват)	сокристалл*	свободная форма (сольват)

* Все полученные кристаллы были такими же, как и используемая кристаллическая форма.

Пример препарата 1

Лекарственное средство, содержащее сокристалл по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента, получали, например, в соответствии со следующими составами.

1. Капсула

(1) сокристалл, полученный в Примере 1	40 мг
(2) лактоза	70 мг
(3) микрочристаллическая целлюлоза	9 мг
(4) стеарат магния	1 мг
1 капсула	120 мг

(1), (2), (3) и 1/2 (4) смешивали и гранулировали. Добавляли остаток (4) и полученную смесь инкапсулировали в желатиновые капсулы.

2. Таблетка

(1) сокристалл, полученный в Примере 1	40 мг
(2) лактоза	58 мг
(3) кукурузный крахмал	18 мг
(4) микрочисталлическая целлюлоза	3,5 мг
(5) стеарат магния	0,5 мг
1 таблетка	120 мг

(1), (2), (3), 2/3 (4) и 1/2 (5) смешивали и гранулировали. Добавляли остаток (4) и (5) в гранулят и прессовали, получая в таблетку.

Пример препарата 2

Сокристалл (50 мг), полученный в примере 1, растворяли в дистиллированной воде для инъекции, подготовленной в соответствии с требованиями Японской фармакопеи (50 мл). Затем добавляли до 100 мл дистиллированную воду для инъекции, подготовленную в соответствии с требованиями Японской фармакопеи. Этот раствор фильтровали при стерильных условиях и отбирали раствор (1 мл) для заполнения инъекционных флаконов при стерильных условиях, лиофилизировали и плотно укупоривали.

Промышленная применимость

В соответствии с настоящим изобретением сокристалл, имеющий улучшенную растворимость и/или подавляющий легкое образование сольвата, может быть получен для улучшения эффекта 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтоксиди)-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид, пригодного в качестве профилактического или терапевтического агента для лечения рака.

Эта заявка основана на патентной заявке No. 2016-017099, поданной в Японии, содержание которой включено в описание настоящей заявки в полном объеме.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Сокристалл (1) 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтоксиди)-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид и (2) L-яблочной кислоты, характеризуемый порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики при периоде решетки (d) $11,7 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$ и $8,6 \pm 0,2$ ангстрем, при использовании порошковой рентгеновской дифракции.

2. Лекарственное средство, содержащее сокристалл по п.1, отличающееся тем, что лекарственное средство является ингибитором Smo.

3. Лекарственное средство по п.2, которое представляет собой профилактический и/или терапевтический агент для лечения рака.

4. Способ ингибирования Smo у млекопитающего, включающий введение эффективного количества сокристалла по п.1 млекопитающему.

5. Способ профилактики и/или лечения рака у млекопитающего, включающий введение эффективного количества сокристалла по п.1 млекопитающему.

6. Применение сокристалла по п.1 для профилактики и/или лечения рака.

7. Применение сокристалла по п.1 для получения профилактического и/или терапевтического агента для лечения рака.

8. Сокристалл (1) 6-этил-N-[1-(гидроксиацетил)пиперидин-4-ил]-1-метил-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-(2,2,2-трифторэтоксиди)-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид и (2) L-винной кислоты, характеризуемый порошковой рентгенограммой, имеющей характеристические пики при периоде решетки (d) $12,0 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$ и $8,7 \pm 0,2$ ангстрема, при использовании порошковой рентгеновской дифракции.

9. Лекарственное средство, содержащее сокристалл по п.8, отличающееся тем, что лекарственное средство является ингибитором Smo.

10. Лекарственное средство по п.9, которое представляет собой профилактический и/или терапевтический агент для лечения рака.

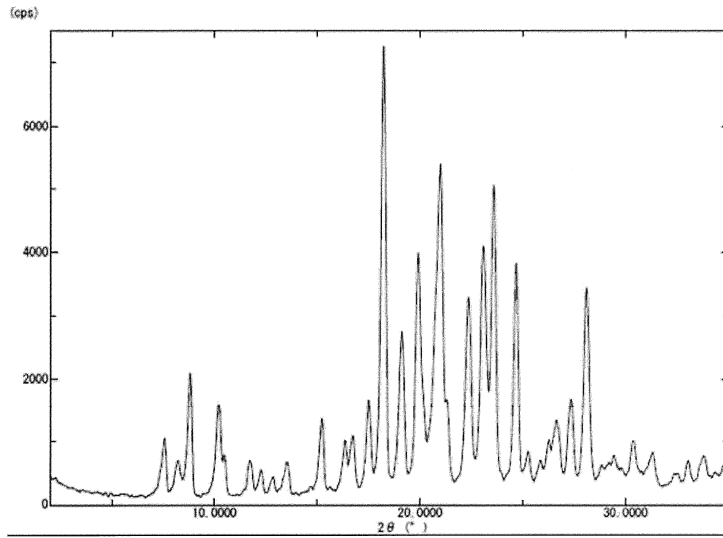
11. Способ ингибирования Smo у млекопитающего, включающий введение эффективного количества сокристалла по п.8 млекопитающему.

12. Способ профилактики и/или лечения рака у млекопитающего, включающий введение эффективного количества сокристалла по п.8 млекопитающему.

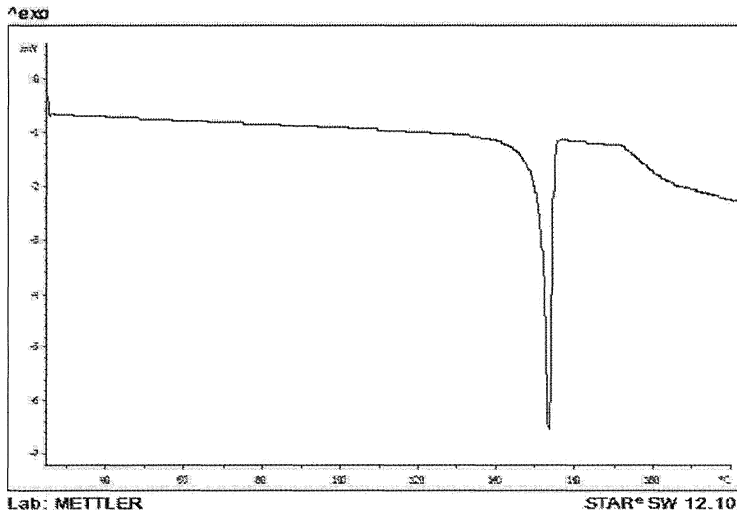
13. Применение сокристалла по п.8 для профилактики и/или лечения рака.

14. Применение сокристалла по п.8 для получения профилактического и/или терапевтического агента для лечения рака.

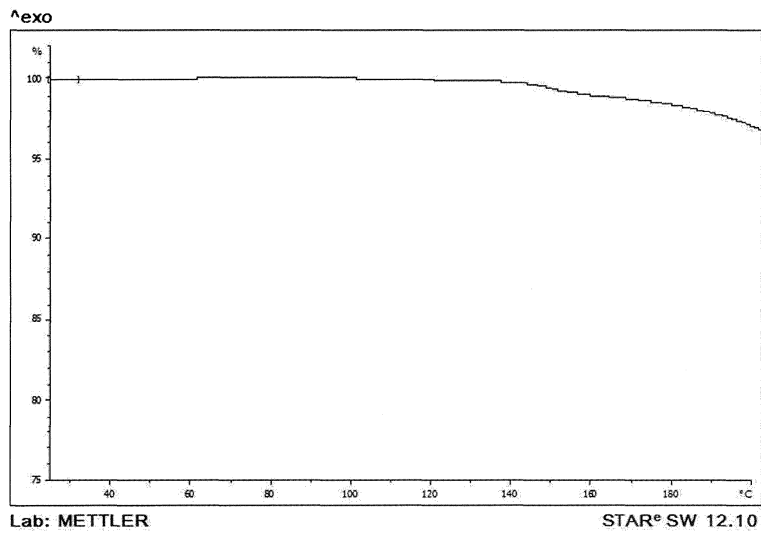
035376



Фиг. 1

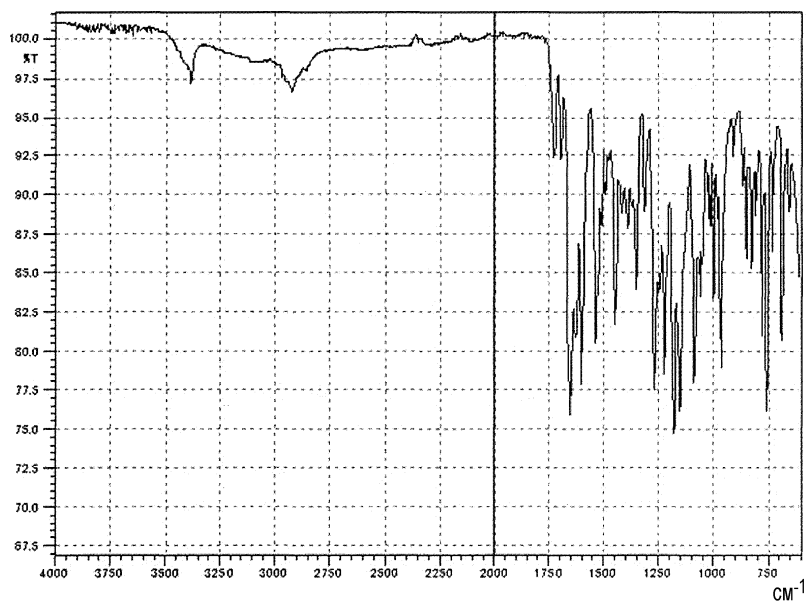


Фиг. 2

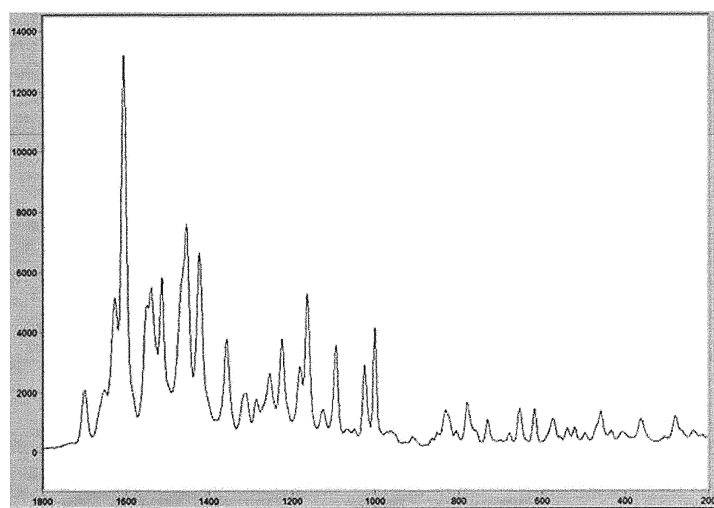


Фиг. 3

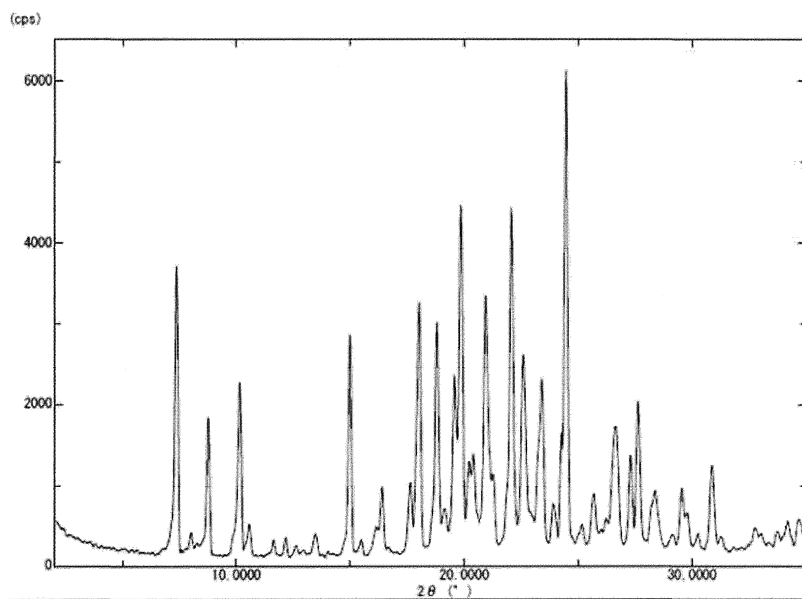
035376



Фиг. 4

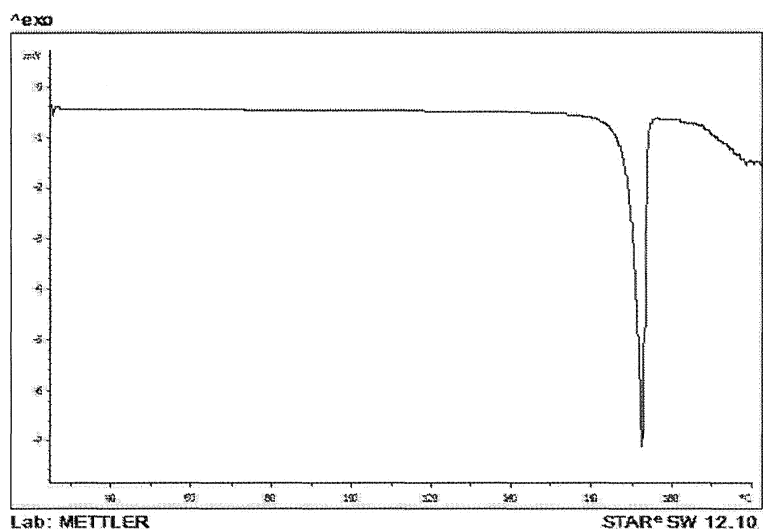


Фиг. 5

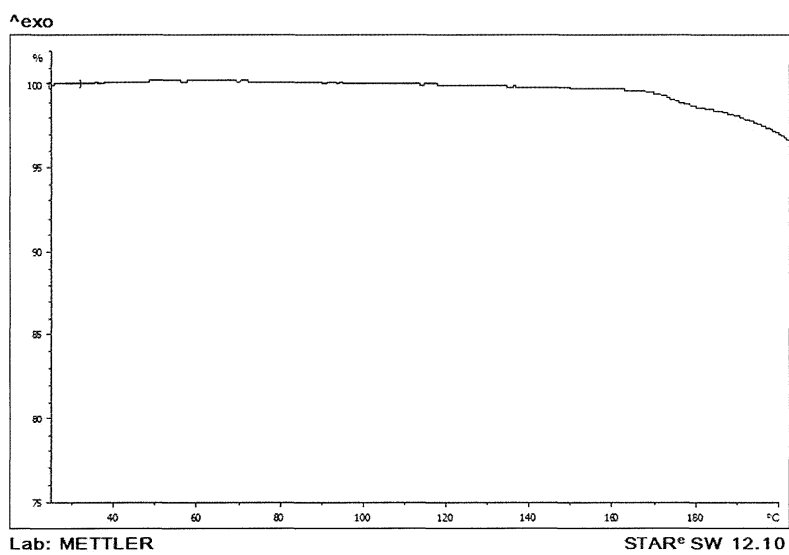


Фиг. 6

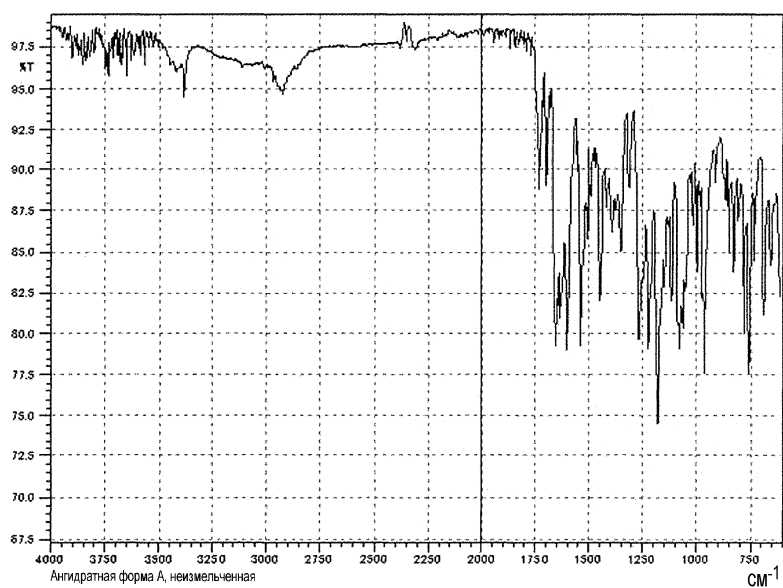
035376



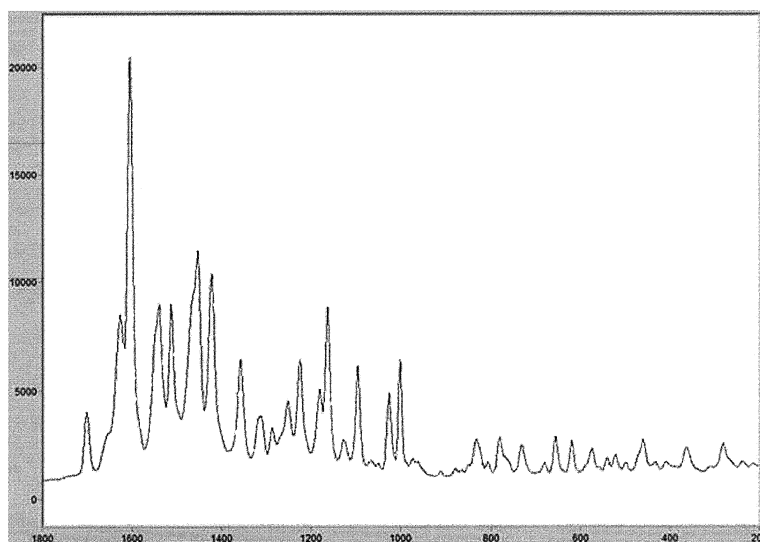
Фиг. 7



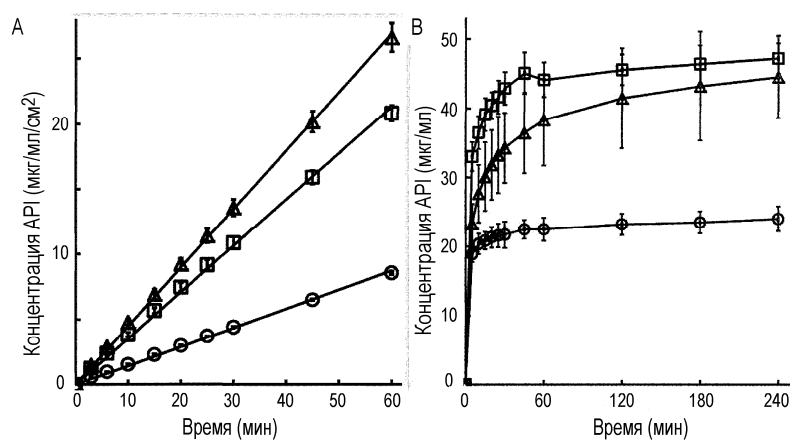
Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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