

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039213**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.12.17

(21) Номер заявки
201891467

(22) Дата подачи заявки
2016.12.22

(51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07C 65/05 (2006.01)
C07C 65/10 (2006.01)
C07C 55/08 (2006.01)
C07C 57/145 (2006.01)
C07C 59/245 (2006.01)
C07C 59/265 (2006.01)
C07C 59/54 (2006.01)

(54) СОКРИСТАЛЛ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО, СОДЕРЖАЩЕЕ СОКРИСТАЛЛ

(31) 2015-252658

(32) 2015.12.24

(33) JP

(43) 2018.12.28

(86) PCT/JP2016/089224

(87) WO 2017/111179 2017.06.29

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

(72) Изобретатель:
**Кимото Койа, Ямамото Мицуо,
Китаяма Масато, Саван Ясухиро,
Хохокабе Минюки, Ивата Кентаро (JP)**

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

(56) WO-A1-2014164558

YADAV A.V. ET AL.: "Co-Crystals: A Novel Approach to Modify Physicochemical Properties of Active Pharmaceutical Ingredients", INDIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, MEDKNOW PUBLICATIONS PVT LTD, IN, vol. 71, no. 4 1 July 2009 (2009-07-01), pages 359-370, XP002635211, ISSN: 0250-474X, DOI: 10.4103/0250-474X.57283 Retrieved from the Internet: URL: <http://www.ijpsonline.com/printarticle.asp?issn=0250-474X> [retrieved on 2011-05-03] the whole document

(57) Изобретение предоставляет сокристалл (S)-3-(1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)изохинолин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она и гентизиновой кислоты, где сокристалл показывает диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую характеристические пики при периодах решетки (d) около 13,04±0,2, 5,96±0,2, 4,67±0,2, 3,63±0,2 и 3,28±0,2 Å. Настоящее изобретение также предоставляет способ получения указанного сокристалла и лекарственное средство для лечения заболеваний, расстройств или состояний, для которых показано ингибирование тирозинкиназы Брутона (BTK), содержащее указанный сокристалл.

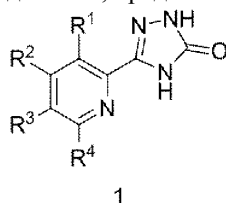
B1**039213****039213****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

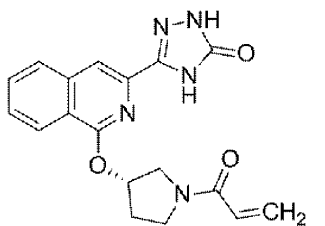
Настоящее изобретение относится к сокристаллу (S)-3-(1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)изохинолин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она и гентизиновой кислоты и способу его получения.

Уровень техники изобретения

В патентном документе 1 описано соединение, представленное формулой 1



где каждая группа является такой, как описано в патентном документе 1 (здесь и далее иногда в качестве сокращения называемое как "соединение 1"), как производное пиридинилтриазолона или конденсированное производное пиридинилтриазолона, которое является ингибитором тирозинкиназы Брутона (здесь и далее иногда в качестве сокращения называемой как "ВТК"). Также в примере 5 патентного документа 1 (S)-3-(1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)изохинолин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он, представленный следующей формулой



(здесь и далее иногда в качестве сокращения называемый, как "соединение (A)") получают в одном из вариантов осуществления соединения 1. Кроме того, в параграфе [0083] патентного документа 1 описано, что соединение 1 может быть представлено в виде сокристалла. Сокристалл, как правило, означает кристалл, в котором мультикомпоненты, составляющие сокристалл, связаны связью или взаимодействуют друг с другом помимо ионной связи (при помощи, например, водородной связи, силы Ван-дер-Ваальса, π - π связи и т.д.), и отличается от соли, в которой мультикомпоненты связаны ионной связью.

Перечень документов.

Патентный документ 1: WO 2014/164558.

Сущность изобретения

Задачи, решаемые настоящим изобретением

Задачей настоящего изобретения является улучшение свойств растворения и пероральной всасываемости соединения (A).

Средства решения задачи

Авторы настоящего изобретения провели интенсивные исследования и обнаружили, что сокристалл соединения (A) и гентизиновой кислоты показывает улучшение свойства растворимости по сравнению с соединением (A). Настоящее изобретение, основанное на этом заключении, описано ниже.

[1] Сокристалл (S)-3-(1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)изохинолин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она и гентизиновой кислоты, где сокристалл показывает диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую характеристические пики при периодах решетки (d) около $13,04 \pm 0,2$, $5,96 \pm 0,2$, $4,67 \pm 0,2$, $3,63 \pm 0,2$ и $3,28 \pm 0,2$ Å.

[2] Сокристалл по приведенному выше п.[1], где сокристалл показывает диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую характеристические пики при периодах решетки (d) около $13,04 \pm 0,2$, $10,92 \pm 0,2$, $9,97 \pm 0,2$, $5,96 \pm 0,2$, $4,67 \pm 0,2$, $3,63 \pm 0,2$ и $3,28 \pm 0,2$ Å.

[3] Сокристалл по приведенному выше п.[1], где сокристалл показывает диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую характеристические пики при периодах решетки (d) около $13,04 \pm 0,2$, $10,92 \pm 0,2$, $9,97 \pm 0,2$, $6,14 \pm 0,2$, $5,96 \pm 0,2$, $5,28 \pm 0,2$, $4,67 \pm 0,2$, $3,63 \pm 0,2$ и $3,28 \pm 0,2$ Å.

[4] Сокристалл по приведенному выше п.[3], где молярное соотношение (S)-3-(1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)изохинолин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она и гентизиновой кислоты ((S)-3-(1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)изохинолин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он:гентизиновая кислота) составляет 1:1.

[5] Сокристалл по приведенному выше п.[1], где сокристаллом является негидрат.

[6] Лекарственное средство для лечения заболеваний, расстройств или состояний, для которых показано ингибирование тирозинкиназы Брутона (ВТК), содержащее терапевтически эффективное количество сокристалла по любому из приведенных выше пп.[1]-[5].

[7] Способ получения сокристалла по приведенному выше п.[1], включающий смешивание и перемешивание сильноосновного водного раствора (S)-3-(1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)изохинолин-

3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-она и раствора гентизиновой кислоты, где

способ получения включает добавление в качестве затравочного кристалла сокристалла (S)-3-(1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)изохинолин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-она и гентизиновой кислоты в смесь сильноосновного водного раствора (S)-3-(1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)изохинолин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-она и раствора гентизиновой кислоты, причем гентизиновая кислота в смешанном растворе сильноосновного водного раствора (S)-3-(1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)изохинолин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-она и раствора гентизиновой кислоты имеет концентрацию 0,298-0,592 моль/л,

количество гентизиновой кислоты для использования составляет 2,3-5,2 моль на 1 моль (S)-3-(1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)изохинолин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-она, скорость перемешивания смешанного раствора составляет 1-1200 об/мин, температура перемешивания смешанного раствора составляет 0-100°C, время перемешивания смешанного раствора составляет от 0,1 ч до 10 дней, и количество добавляемого затравочного кристалла составляет 0,1-200 мг на 1 г (S)-3-(1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)изохинолин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-она.

[8] Способ получения по приведенному выше п.[7], где гентизиновая кислота в смешанном растворе сильноосновного водного раствора (S)-3-(1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)изохинолин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-она и раствора гентизиновой кислоты имеет концентрацию 0,388-0,592 моль/л.

[9] Способ получения по приведенному выше п.[7], где растворителем раствора гентизиновой кислоты является

- (i) вода,
- (ii) по меньшей мере один органический растворитель, выбранный из группы, состоящей из изопропилового спирта, диметилсульфоксида, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, метанола, этанола, 1-пропанола, тетрагидрофурана, ацетона, 2,2,2-трифторэтанола, ацетонитрила, 1-метил-2-пирролидона и уксусной кислоты, или
- (iii) смешанный растворитель по меньшей мере из одного органического растворителя, выбранного из группы, описанной в (ii), и воды.

Эффект настоящего изобретения

Свойства растворимости и пероральной всасываемости соединения (А) могут быть улучшены путем преобразования соединения (А) в сокристалл соединения (А) и гентизиновой кислоты.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 представлена диаграмма порошковой рентгеновской дифракции сокристаллов соединения (А) и гентизиновой кислоты, которые получены в примере получения 2.

На фиг. 2 представлена диаграмма порошковой рентгеновской дифракции соединения (А).

На фиг. 3 представлена диаграмма порошковой рентгеновской дифракции гентизиновой кислоты.

На фиг. 4 представлена диаграмма порошковой рентгеновской дифракции сокристаллов соединения (А) и гентизиновой кислоты, которые получены в примере получения 15.

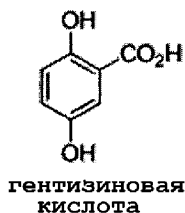
На фиг. 5 представлена диаграмма порошковой рентгеновской дифракции сокристаллов соединения (А) и гентизиновой кислоты, которые получены в примере получения 16.

На фиг. 6 представлен график, показывающий кривую концентрации соединения (А) в плазме и времени, которая была получена при измерениях в экспериментальном примере 4.

На фиг. 7 представлен график, показывающий кривую концентрации соединения (А) в плазме и времени, которая была получена при измерениях в экспериментальном примере 5.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение предоставляет сокристалл соединения (А) и гентизиновой кислоты. Сокристалл настоящего изобретения превосходит в свойствах растворимости (растворимость и скорость растворения) при сравнении с соединением (А), как показано в последующих экспериментальных примерах. Сокристалл настоящего изобретения, превосходящий в свойствах растворимости, также превосходит в пероральной всасываемости. Сокристалл настоящего изобретения может представлять собой негидрат или гидрат.



Сокристалл соединения (А) и гентизиновой кислоты может быть негидратом или гидратом. Сокристалл соединения (А) и гентизиновой кислоты предпочтительно представляет собой негидрат, моногидрат или тригидрат, более предпочтительно негидрат.

Молярное соотношение соединения (А) и гентизиновой кислоты (соединение (А):гентизиновая кислота) в их сокристалле предпочтительно составляет 1:0,5-1:5, более предпочтительно 1:0,9-1:3,1, наибо-

лее предпочтительно 1:1 или 1:3, особенно предпочтительно 1:1.

При измерении порошковой рентгеновской дифракции в условиях, описанных в приведенных ниже примерах, сокристалл соединения (A) и гентизиновой кислоты предпочтительно представляет собой сокристалл, показывающий диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую характеристические пики при периодах решетки (d) около $13,04 \pm 0,2$, $5,96 \pm 0,2$, $4,67 \pm 0,2$, $3,63 \pm 0,2$ и $3,28 \pm 0,2$ Å, более предпочтительно сокристалл, показывающий диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую характеристические пики при периодах решетки (d) около $13,04 \pm 0,2$, $10,92 \pm 0,2$, $9,97 \pm 0,2$, $5,96 \pm 0,2$, $4,67 \pm 0,2$, $3,63 \pm 0,2$ и $3,28 \pm 0,2$ Å, наиболее предпочтительно сокристалл, показывающий диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую характеристические пики при периодах решетки (d) около $13,04 \pm 0,2$, $10,92 \pm 0,2$, $9,97 \pm 0,2$, $6,14 \pm 0,2$, $5,96 \pm 0,2$, $5,28 \pm 0,2$, $4,67 \pm 0,2$, $3,63 \pm 0,2$ и $3,28 \pm 0,2$ Å. Молярное соотношение соединения (A) и гентизиновой кислоты (соединение (A):гентизиновая кислота) в сокристалле, показывающем такую диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, составляет 1:1. Сокристаллом, показывающим такую диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, является негидрат.

Настоящее изобретение также предоставляет способ получения сокристалла соединения (A).

Сокристалл соединения (A) может быть получен смешиванием сильноосновного водного раствора соединения (A) и раствора гентизиновой кислоты и перемешивания полученной смеси. Способ получения по указанному варианту осуществления (здесь и далее для краткости называемый как "способ получения 1") описан ниже.

Может быть использован только один тип сильного основания или два или более типов оснований может быть использован в комбинации. Примеры сильного основания включают гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития и гидроксид цезия. Из них гидроксид натрия или гидроксид калия являются предпочтительными, гидроксид натрия является более предпочтительным.

Концентрация соединения (A) в сильноосновном водном растворе предпочтительно составляет 0,010-0,200 моль/л, более предпочтительно 0,100-0,200 моль/л, наиболее предпочтительно 0,150-0,200 моль/л. Концентрация сильного основания в сильноосновном водном растворе предпочтительно составляет 0,010-0,200 моль/л, более предпочтительно 0,100-0,200 моль/л, наиболее предпочтительно 0,150-0,200 моль/л.

В способе получения 1 примеры растворителя раствора гентизиновой кислоты включают следующие:

- (i) воду,
- (ii) пл меньшей мере один органический растворитель, выбранный из группы, состоящей из изопропилового спирта, диметилсульфоксида, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, метанола, этанола, 1-пропанола, тетрагидрофурана, ацетона, 2,2,2-трифторэтанола, ацетонитрила, 1-метил-2-пирролидона и уксусной кислоты, или
- (iii) смешанный растворитель по меньшей мере одного органического растворителя, выбранного из группы, описанной в (ii), и воды.

В качестве растворителя раствора гентизиновой кислоты, смешанный растворитель из органического растворителя, приведенного выше (iii), и воды является предпочтительным, смешанный растворитель изопропилового спирта и воды является более предпочтительным. Количество органического растворителя (особенно изопропилового спирта) в данном смешанном растворителе предпочтительно составляет 1-99 об.%, более предпочтительно 30-70 об.%, наиболее предпочтительно 45-55 об.%.

В способе получения 1 концентрация гентизиновой кислоты в смешанном растворителе сильноосновного водного раствора соединения (A) и раствора гентизиновой кислоты предпочтительно составляет 0,298-0,592 моль/л, более предпочтительно 0,388-0,592 моль/л, наиболее предпочтительно 0,388-0,479 моль/л.

В способе получения 1 количество гентизиновой кислоты для использования предпочтительно составляет 2,3-5,2 моль, более предпочтительно 3,0-5,2 моль, наиболее предпочтительно 3,0-4,0 моль, на 1 моль соединения (A). Во время перемешивания скорость смешивания раствора варьируется в зависимости от масштабности используемого инструмента, и она составляет, например, 1-1200 об/мин, предпочтительно 20-600 об/мин. Температура перемешивания предпочтительно составляет 0-100°C, более предпочтительно 20-30°C. Время перемешивания предпочтительно составляет от 0,1 ч до 10 дней, более предпочтительно 0,5-3 дня.

В способе получения 1 в то время как способ смешивания сильноосновного водного раствора соединения (A) и раствора гентизиновой кислоты особенно не ограничен, раствор гентизиновой кислоты предпочтительно добавляют по каплям к сильноосновному водному раствору соединения (A), полученную смесь смешивают. В способе получения 1 смесь сильноосновного водного раствора соединения (A) и раствора гентизиновой кислоты может быть облучена ультразвуковыми волнами перед, в ходе или после перемешивания смеси. Время ультразвукового облучения предпочтительно составляет 1 мин - 3 дня, более предпочтительно 1-3 ч. В способе получения 1 для промотирования осаждения сокристалла в смесь сильноосновного водного раствора соединения (A) и раствора гентизиновой кислоты предпочтительно добавляют сокристалл соединения (A) и гентизиновой кислоты в качестве затравочного кристал-

ла. Количество добавляемого затравочного кристалла (сокристалла) предпочтительно составляет 0,1-200 мг, более предпочтительно 0,5-50 мг, наиболее предпочтительно 0,5-10 мг, на 1 г соединения (А). В качестве затравочного кристалла может быть использован сокристалл, полученный заранее по способу получения 1 или 2. В то время как время добавления затравочного кристалла особенно не ограничено, его предпочтительно добавляют после смешивания сильноосновного водного раствора соединения (А) и раствора гентизиновой кислоты и перед перемешиванием смеси. Настоящее изобретение также предоставляет лекарственное средство (фармацевтическую композицию или лекарственный состав), содержащее сокристалл настоящего изобретения. В следующем далее описании используются следующие определения, если только специально не указано иное. "Субъект" относится к млекопитающему, включая человека.

"Фармацевтически приемлемые" вещества относятся к таким веществам, которые подходят для введения субъектам. "Лечение" относится к устранению, облегчению, подавлению процессов или предотвращению заболевания, расстройства или состояния, при которых такой термин применим, или к устраниению, облегчению, подавлению процессов или предупреждению одного или более симптомов такого расстройства, заболевания или состояния. "Обработка" относится к акту "лечения", как определено сразу выше.

"Лекарство", "лекарственное вещество", "активный фармацевтический ингредиент" и т.п. относится к соединению, которое может быть использовано для лечения субъекта, нуждающегося в таком лечении. "Эффективное количество" лекарственного средства, "терапевтически эффективное количество" лекарственного средства и т.п. относится к количеству лекарственного средства, которое может быть использовано для лечения субъекта и может зависеть, среди прочего, от массы тела, возраста субъекта и пути введения. "Экспципиент" относится к любому разбавителю или носителю для лекарственного средства. "Фармацевтическая композиция" относится к комбинации одного или более лекарственных веществ и одного или более экспципиентов. "Лекарственный продукт", "фармацевтическая дозированная форма", "дозированная форма", "конечная дозированная форма" и т.п. относится к фармацевтической композиции, подходящей для лечения субъекта, нуждающегося в таком лечении, и, как правило, находящейся в форме таблеток, капсул, саше, содержащих порошок или гранулы, жидких растворов или суспензий, пластырей, пленок и т.п.

"Состояние, связанное с ВТК" и подобные фразы относятся к заболеванию, расстройству или состоянию у субъекта, для которого ингибирование ВТК может привести к терапевтической или профилактической пользе.

Сокристалл настоящего изобретения может быть введен перорально. Пероральное введение может включать глотание, в случае которого соединение (А) попадает в кровь через желудочно-кишечный тракт. Альтернативно или дополнительно, пероральное введение может включать введение в слизистые оболочки (например, буккальное, подъязычное, надъязычное введение), так что соединение (А) попадает в кровь через слизистую оболочку.

Лекарственные формы, подходящие для перорального введения, включают твердые, полутвердые и жидкие системы, такие как таблетки; мягкие и твердые капсулы, содержащие мультичастицы или наночастицы, жидкости или порошки; таблетки для рассасывания, которые могут быть заполнены жидкостью; формы для разжевывания; гели; быстро диспергируемые дозированные формы; пленки; вагинальные суппозитории; спреи и буккальные или микoadгезивные пластыри. Жидкие лекарственные формы включают суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие лекарственные формы могут использоваться в качестве наполнителей в мягкие и твердые капсулы (сделанные, например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы) и обычно содержат носитель (например, воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу, подходящее масло) и один или более эмульгирующих агентов, суспендирующих агентов или тот и другой. Жидкие лекарственные формы также могут быть получены путем преобразования твердой формы (например, из саше).

Сокристалл настоящего изобретения также может быть использован в быстрорастворимой и в быстродезинтегрируемой дозированных формах, таких как описано Liang и Chen, в Expert Opinion in Therapeutic Patents (2001) 11(6): 981-986.

Для дозированных форм в виде таблеток, зависящих от дозы, активный фармацевтический ингредиент (здесь и далее для краткости называемый как "API") может содержаться примерно от 1 до примерно 80 мас.% из расчета на данную дозированную форму, более конкретно примерно от 5 до примерно 60 мас.% из расчета на данную дозированную форму. В дополнение к API таблетки могут содержать один или более из дезинтегрантов, связующих, разбавителей, поверхностно-активных веществ, глидантов, лубрикантов, антиоксидантов, красителей, вкусовых агентов, консервантов и маскирующих вкус агентов. Примеры дезинтегрантов включают крахмалгликолят натрия, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, кальцийкарбоксиметилцеллюлозу, натрийкроскармеллозу, кросповидон, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, C₁-алкилзамещенную гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и альгинат натрия. Как правило, дезинтегрант будет содержаться в количестве примерно от 1 до примерно 25 мас.%, предпочтительно примерно от 5 до примерно 20 мас.% из расчета на данную дозированную форму.

Связующие, как правило, используются для того, чтобы придать структурообразующее качество формулируемой таблетке. Подходящие связующие включают микрокристаллическую целлюлозу, желатин, сахара, полиэтиленгликоль, натуральные и синтетические камеди, поливинилпирролидон, предварительно желатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Таблетки также могут содержать разбавители, такие как лактоза (моногидрат, высушенный распылением моногидрат, безводную), маннит, ксилит, декстроза, сахароза, сорбит, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал и дигидрат двухосновного фосфата кальция.

Таблетки также могут содержать поверхностно-активные вещества, такие как натрийлаурилсульфат и полисорбат 80, и глиданты, такие как диоксид кремния и тальк. Когда присутствуют, поверхностно-активные вещества могут содержаться в количестве примерно от 0,2 до примерно 5 мас.% на таблетку, и глиданты могут содержаться в количестве примерно от 0,2 до примерно 1 мас.% на таблетку.

Таблетки также могут содержать лубриканты, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия, и смеси стеарата магния с натрийлаурилсульфатом. Лубриканты могут содержаться в количестве примерно от 0,25 до примерно 10 мас.%, предпочтительно примерно от 0,5 до примерно 3 мас.% на таблетку.

Смеси для таблеток могут быть спрессованы в форму таблеток непосредственно или путем роликового уплотнения. Смеси для таблеток или части смеси альтернативно могут быть подвергнуты влажному, сухому гранулированию или гранулированию в расплаве, затвердеванию расплава или экструдированию перед таблетированием. При желании, до смешивания один или более компонентов могут быть рассортированы по размеру путем скрининга или измельчения, или того и другого. Конечная дозированная форма может состоять из одного или более слоев, и может быть покрытой, непокрытой или инкапсулированной. Иллюстративные таблетки могут содержать примерно до 80 мас.% API, примерно от 10 до примерно 90 мас.% связующего, примерно от 0 до примерно 85 мас.% разбавителя, примерно от 2 до примерно 10 мас.% дезинтегранта и примерно от 0,25 до примерно 10 мас.% лубриканта. Для обсуждения смешивания, грануляции, измельчения, скрининга, таблетирования, покрытия, а также альтернативных способов получения лекарственных продуктов, см. A.R. Gennaro (ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed., 2000); H.A. Lieberman et al. (ed.), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1-3 (2d ed., 1990); и D.K. Parikh & C.K. Parikh, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, Vol. 81 (1997).

Расходные материалы для пероральных пленок, применяемых человеку или в ветеринарии, представляют собой гибкие водорастворимые или набухаемые в воде тонкие пленочные дозированные формы, которые могут быстро растворяться или являться микoadгезивными. В дополнение к API обычные пленки содержат один или более пленкообразующих полимеров, связующих, увлажнителей, пластификаторов, стабилизаторов или эмульгаторов, модифицирующих вязкость агентов и растворителей. Другие ингредиенты для пленок могут включать антиоксиданты, красители, ароматизаторы и усилители вкуса, консерванты, стимулирующие слюноотделение агенты, красящие агенты, соразтворители (включая масла), смягчающие средства, объемобразующие агенты, противовспенивающие агенты, поверхностно-активные вещества и маскирующие вкус агенты. Некоторые компоненты данных лекарственных форм могут выполнять более чем одну функцию. В дополнение к требованиям дозирования количество API в данных пленках может зависеть от его растворимости. Если он растворяется в воде, API должен заключать в себе примерно от 1 до примерно 80 мас.% осаждаемых компонентов (растворенные вещества) в данной пленке, предпочтительно примерно от 20 до примерно 50 мас.% растворенных веществ в пленке. Менее растворимый API может заключать в себе большую долю, как правило, выше примерно 88 мас.% осаждаемых компонентов в пленке. Пленкообразующие полимеры могут быть выбраны из природных полисахаридов, белков или синтетических гидроколлоидов и обычно составляют примерно от 0,01 до примерно 99 мас.%, предпочтительно примерно от 30 до примерно 80% мас./мас. на данную пленку. Пленочные дозированные формы обычно получают путем сушки упариванием водных пленок, наложенных на наружную основу со съёмным слоем или бумагу, которую осуществляют в сушильной печи или туннеле (например, в комбинированных покрывающе-сушильных аппаратах), в лиофилизационном оборудовании или в вакуумной печи.

Полезные твердые лекарственные формы для перорального введения могут включать немедленно высвобождаемые лекарственные формы и лекарственные формы модифицированного высвобождения. Лекарственные формы модифицированного высвобождения включают отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение. Для общего описания лекарственных форм подходящего модифицированного высвобождения, см. патент США 6106864. Более подробную информацию о других полезных способах высвобождения, таких как дисперсии высоких энергий и осмотические и покрытые частицы, см. Verma et al., *Pharmaceutical Technology On-line* (2001) 25(2): 1-14. Сокристалл настоящего изобретения также можно вводить непосредственно в кровеносную систему, мышцы или внутренний орган данного субъекта. Подходящие методы для парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, интратекальное, интравентрикулярное, интрауретральное, интрастеральное, внутривисцеральное, внутримышечное, внутрисуставное и подкожное введение. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольный инъ-

ектор, включая микроигольные инъекторы, безыгольные инъекторы и устройства для инфузий. Парентеральные лекарственные формы обычно представляют собой водные растворы, которые могут содержать эксципиенты, такие как соли, углеводы и буферирующие агенты (например, pH от 3 до 9). Для некоторых применений, однако, сокристалл настоящего изобретения может быть сформулирован более стабильно в виде стерильного неводного раствора или в виде высушенной формы для применения в сочетании с подходящим наполнителем, таким как стерильная, непирогенная вода. Получение парентеральных лекарственных форм в стерильных условиях (например, при помощи лиофилизации) может быть легко достигнуто с использованием стандартных фармацевтических технологий. Стабильность соединений, которые используются при получении парентеральных растворов, может быть увеличена путем соответствующих технологий, таких как включение усиливающих растворимость агентов. Лекарственные формы для парентерального введения могут быть сформулированы для немедленного или модифицированного высвобождения. Лекарственные формы модифицированного высвобождения включают отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение. Таким образом, сокристалл настоящего изобретения может быть сформулирован в виде суспензии, твердого вещества, полутвердого вещества или тиксотропной жидкости для введения как имплантированное депо, обеспечивая модифицированное высвобождение активного соединения. Примеры таких лекарственных форм включают покрытые лекарственным средством стенты, и полутвердые или суспендированные формы, содержащие несущие лекарственное средство микросферы поли(DL-молочно-согликолевой)кислоты (здесь и далее для краткости называемой "PGLA").

Сокристалл настоящего изобретения также может быть введен местно, интрадермально или трансдермально на кожу или слизистую оболочку. Обычно лекарственные формы для таких целей включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, сыпучие порошки, перевязочные материалы, пены, пленки, кожные пластыри, пластины, импланты, губки, волокна, повязки и микроэмульсии. Липосомы также могут быть использованы. Обычные носители могут включать спирт, воду, минеральное масло, жидкие вазелин, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Местные лекарственные формы также могут содержать усилители проникновения. См., например, Finnin and Morgan, J. Pharm. Sci. 88(10): 955-958 (1999). Другие средства местного введения включают доставку электропорацией, ионофорезом, ультрафонофорезом, сонофорезом, микроигольной или безыгольной (например, Powderject™ и Bioject™) инъекцией. Лекарственные формы для местного введения могут быть сформулированы для немедленного или модифицированного высвобождения, как описано выше.

Сокристалл настоящего изобретения также может быть введен интраназально или ингаляцией, обычно в форме сухого порошка, аэрозольного спрея или назальных капель. Может быть использован ингалятор для введения сухого порошка, который содержит только API, смешанный порошок API и разбавитель, такой как лактоза, или смешанные частицы компонента, который включает API и фосфолипид, такой как фосфатидилхолин. Для интраназального применения порошок может содержать биоадгезивное средство, например хитозан или циклодекстрин. Герметичный контейнер, насос, распылитель жидкости, распылитель порошка или ингалятор могут быть использованы для генерирования аэрозольного спрея из раствора или суспензии, содержащей API, один или более агентов для диспергирования, солубилизации или расширенного высвобождения API (например, этанол с или без воды), один или более растворителей (например, 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан), которые служат в качестве пропеллента, и необязательно поверхностно-активное вещество, такое как триолеат сорбитана, олеиновая кислота и олигомолочная кислота. Распылитель, использующий электрогидродинамику, может быть использован для производства мелкодисперсного тумана.

Перед использованием лекарственной формы в виде сухого порошка или суспензии, лекарственное средство обычно тонко измельчают до размера частиц, подходящего для доставки ингаляцией (обычно 90% частиц, исходя из объема, имеющего наибольший размер меньше чем 5 мкм). Это может быть достигнуто любым методом сокращения соответствующего размера, таким как размол на спиральной струйной машине, размол на спиральной машине с кипящим слоем, сверхкритическая жидкостная обработка, гомогенизация высокого давления и сушка распылением.

Капсулы, блистеры и картриджи (сделанные, например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы) для использования в ингаляторе или инсуфляторе могут быть сформулированы таким образом, чтобы содержать порошковую смесь активного соединения, подходящую порошковую основу, такую как лактоза и крахмал, и эффективный модификатор, такой как L-лейцин, маннит и стеарат магния. Лактоза может быть безводной или моногидратной. Другие подходящие эксципиенты включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу. Подходящий раствор лекарственной формы для использования в распылителе, использующем электрогидродинамику для производства мелкодисперсного тумана, может содержать примерно от 1 мкг до примерно 20 мг API на дозирование, и дозируемый объем может варьироваться примерно от 1 до примерно 100 мкл. Обычно лекарственная форма может содержать один или более сокристаллов настоящего изобретения, пропиленгликоль, стерильную воду, этанол и NaCl. Альтернативные растворители, которые могут быть использованы вместо пропиленгликоля, включают глицерин и полиэтиленгликоль. Лекарственные формы для ингаляционного введения, интраназального введения или того и другого могут быть сформулированы для немедленного

или модифицированного высвобождения при использовании, например, PGLA. Подходящие ароматизаторы, такие как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин и сахарин натрия, могут быть добавлены в лекарственные формы, предназначенные для ингаляционного/интраназального введения. В случае сухих порошковых и аэрозольных ингаляторов, единичная доза определяется посредством клапанного устройства, которое обеспечивает отмеренное количество. Единичные дозы обычно распределяются для введения отмеренной дозой или "пшиком", содержащим примерно от 10 до примерно 1000 мкг API. Общая ежедневная доза обычно будет находиться в пределах примерно от 100 мкг до примерно 10 мг, которая может быть введена единой дозой или, более обычно, в виде разделенных доз в течение всего дня.

Сокристалл настоящего изобретения может быть введен ректально или вагинально, например, в форме суппозитория, пессария или клизмы. Масло какао является традиционной основой суппозитория, но могут быть использованы различные альтернативы, при необходимости. Лекарственные формы для ректального или вагинального введения могут быть сформулированы для немедленного или модифицированного высвобождения, как описано выше. Сокристалл настоящего изобретения также можно вводить непосредственно в глаз или ухо, обычно в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом и pH-скорректированном стерильном физиологическом растворе. Другие лекарственные формы, подходящие для глазного и ушного введения, включают мази, гели, биоразлагаемые импланты (например, абсорбирующие гель губки, коллаген), небiorазлагаемые импланты (например, силикон), пластины, линзы, системы их твердых частиц или везикулярные системы, такие как инсомы или липосомы. Лекарственная форма может содержать один или более полимеров и консервантов, таких как бензалкония хлорид. Обычно полимеры включают поперечно связанную полиакриловую кислоту, поливиниловый спирт, гиалуроновую кислоту, целлюлозные полимеры (например, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, метилцеллюлозу) и гетерополисахаридные полимеры (например, желатин). Такие лекарственные формы также могут быть доставлены путем ионофореза. Лекарственные формы для глазного и ушного введения могут быть сформулированы для немедленного или модифицированного высвобождения, как описано выше. Для улучшения растворимости, скорости растворения, маскировки вкуса, биодоступности или стабильности сокристаллов настоящего изобретения сокристалл настоящего изобретения может быть комбинирован с растворимыми макромолекулярными элементами, такими как циклодекстрин и его производные, и полиэтиленгликольсодержащие полимеры. Например, комплексы API-циклодекстрина, как правило, полезны для большинства дозированных форм и путей введения. Могут быть использованы как комплексы включения, так и комплексы невключения. В качестве альтернативы прямого комплексообразования с API циклодекстрина может быть использован в качестве вспомогательной добавки, т.е. в качестве носителя, разбавителя или солубилизатора. Для этих целей обычно используются α -, β - и γ -циклодекстрины. См., например, WO 91/11172, WO 94/02518 и WO 98/55148. Для введения пациенту -человеку общая дневная доза сокристалла настоящего изобретения обычно находится в диапазоне от около 0,1 до примерно 3000 мг в зависимости от пути введения. Например, при пероральном введении может потребоваться общая дневная доза примерно от 1 до примерно 3000 мг, в то время как при внутривенном введении требуется общая дневная доза только примерно от 0,1 до примерно 300 мг. Общая дневная доза может быть введена в единой или разделенных дозах и по усмотрению врача может быть снижена вне обычных диапазонов, приведенных выше. Хотя эти дозы базируются из расчета на среднего человеческого субъекта массой от около 60 до примерно 70 кг, врач сможет определить соответствующую дозу для пациента (например, младенца), масса которого выходит за пределы указанного диапазона. Сокристалл настоящего изобретения может показывать низкую токсичность и превосходство в свойствах растворимости и пероральной всасываемости, полезны в качестве материала для лекарственного препарата (фармацевтической композиции или лекарственного состава). Как отмечалось выше, сокристалл настоящего изобретения может быть использован для лечения заболеваний, расстройств или состояний, для которых показано ингибирование ВТК. Такие заболевания, расстройства или состояния, как правило, относятся к любому болезненному или аномальному состоянию у субъекта, для которого ингибирование ВТК обеспечивает терапевтический эффект. Более конкретно, в такие заболевания, расстройства или состояния могут быть вовлечены иммунная система и воспаление, включая гиперчувствительность (аллергические реакции) типа I (аллергический ринит, аллергическая астма и атопический дерматит); аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системная красная волчанка, псориаз, волчаночный нефрит, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, синдром Шегрена, анкилозный спондилоартрит и болезнь Бехчета); воспалительное заболевание кишечника; воспаление легких (хроническое обструктивное заболевание легких), атеросклероз, тромбоз и инфаркт миокарда. Сокристалл настоящего изобретения также может быть использован для лечения заболеваний, расстройств или состояний, относящихся к аномальной клеточной пролиферации, включая гематологические злокачественные новообразования, такие как острый миелобластный лейкоз, В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз, В-клеточная лимфома (например, лимфома из клеток мантии), Т-клеточная лимфома (например, периферийная Т-клеточная лимфома) и множественная миелома, а также эпителиальные типы рака (т.е. карциномы), такие как рак легких (мелкоклеточный рак легких и немелкоклеточный рак легких), рак поджелудочной железы и ко-

лоректальный рак. В дополнение к гематологическим злокачественным новообразованиям и эпителиальным типам рака, приведенным выше, сокристалл настоящего изобретения также может быть использован для лечения других типов рака, включая, среди прочих, лейкемию (хроническую миелоидную лейкемию и хроническую лимфоцитарную лейкемию); рак молочной железы, рак мочевого пузыря, рак кожи, рак костей, рак предстательной железы и рак печени; рак головного мозга; рак гортани, желчного пузыря, прямой кишки, паращитовидных желез, щитовидной железы, надпочечников, нервной ткани, мочевого пузыря, головы, шеи, желудка, бронхов и почек; базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, метастатическую карциному кожи, остеосаркому, саркому Юинга, ретикулярноклеточную саркому и саркому Капоши; миелому, гигантоклеточную опухоль, островковоклеточную опухоль, острые и хронические лимфоцитарные и гранулоцитарные опухоли, волосатоклеточную опухоль, аденому, медуллярную карциному, феохромоцитому, невриномы слизистых оболочек, кишечную ганглионеврому, гиперпластическую опухоль нерва роговицы, опухоль марфановидного внешнего вида, опухоль Вильмса, семиномы, опухоль яичников, лейомиомы матки, дисплазию шейки матки, нейробластому, ретинобластому, миелодиспластический синдром, рабдомиосаркому, астроцитому, неходжкинскую лимфому, злокачественную гиперкальциемию, истинную полицитемию, железистый рак, мультиформу глиобластомы, глиому, лимфомы и злокачественные меланомы. В дополнение к раку сокристалл настоящего изобретения также может быть использован для лечения других заболеваний, расстройств или состояний, относящихся к аномальной клеточной пролиферации, включая, среди прочих, доброкачественные пролиферативные заболевания, такие как доброкачественная простатическая гипертрофия, ретиноз, гиперплазия, синовиальное пролиферативное расстройство, идиопатическая плазматическая лимфоаденопатия, ретинопатия или другие неоваскулярные расстройства глаз. Сокристалл настоящего изобретения также может быть использован для лечения аутоиммунных заболеваний, расстройств или состояний в дополнение к перечисленным выше. Такие заболевания, расстройства или состояния включают, среди прочих, болезнь Крона, дерматомиозит, сахарный диабет типа 1, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, болезнь Хасимото, повреждение смешанной соединительной ткани, миастению, нарколепсию, пузырчатку обыкновенную, пернициозную анемию, полимиозит, первичный билиарный цирроз, височный артериит, язвенный колит, васкулит и гранулематоз Вегенера.

Сокристалл настоящего изобретения может быть использован для лечения воспалительных заболеваний, расстройств или состояний, включая астму, хроническое воспаление, хронический простатит, гломерулонефрит, гиперчувствительность, воспалительное заболевание кишечника (язвенный колит в дополнение к болезни Крона), тазовые воспалительные заболевания, реперфузионные повреждения, отторжение трансплантата, васкулит и системный воспалительный ответный синдром. Сокристалл настоящего изобретения также может быть использован для лечения специфических заболеваний или состояний, которые могут возникать в связи с одним или более общих расстройств, описанных выше, включая артриты. В дополнение к ревматоидному артриту, синдрому Шегрена, системной красной волчанке, SLE у детей и подростков сокристалл настоящего изобретения также может быть использован для лечения других артритных заболеваний, включая, среди прочих, анкилозный спондилоартрит, аваскулярный некроз, болезнь Бехчета, бурсит, заболевания, вызванные отложением кристаллов дигидрата пирофосфата кальция (псевдоподагра), кистевой туннельный синдром, синдром Элерса-Данлоса, фибромиалгию, болезнь пятого грудного нерва, гигантоклеточный артериит, подагру, ювенильный дерматомиозит, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильную спондилоартропатию, болезнь Лайма, синдром Марфана, миозит, остеоартрит, несовершенный остеогенез, остеопороз, болезнь Педжета, псориаз, псориатический артрит, феномен Рейно, реактивный артрит, синдром симпатической рефлексорной дистрофии, склеродермию, спинальный стеноз, болезнь Стилла и тендинит. Сокристалл настоящего изобретения также может быть использован при лечении аллергического конъюнктивита, увеита, блефарита, кератита, неврита зрительного нерва, эндокринной офтальмопатии, склерита, синдрома глазного гистоплазмоза, глазного рубцового пемфигоида, диабетической ретинопатии или связанной с раком аутоиммунной ретинопатии.

Примеры

Хотя настоящее изобретение описано более подробно в нижеследующих примерах, названных примерами получения и т.п., настоящее изобретение не ограничивается этими примерами получения и т.п. и может быть осуществлено путем добавления соответствующих модификаций в пределах диапазона, удовлетворяющего приведенным выше и ниже кратким пояснениям, все из которых охватывают технический объем настоящего изобретения

"Комнатная температура", приводимая ниже, как правило, составляет примерно от 10 до примерно 35°C.

Соотношения и процентные содержания, указанные для смешанных растворителей, обозначают объемное соотношение и % по объему, если специально не указано иное.

Проценты, указанные в качестве выхода, выражены в мольных % (моль%).

Если специально не указано иное, проценты, отличные от процентов для растворителей и выхода, выражены в массовых % (мас.%).

Аббревиатуры, использованные в примерах получения и т.п., означают следующее.

ДМСО - диметилсульфоксид,

TGA - термогравиметрический анализ,
 DSC - дифференциальная сканирующая калориметрия,
 UPLC - сверхэффективная жидкостная хроматография,
 LC - жидкостная хроматография,
 MC/MC - tandemная масс-спектрометрия.

Точки плавления измеряли в следующих условиях. Точки плавления представляют собой температуру на пересечении с касательной линии перегиба (точка максимального градиента) кривой DSC, показывающей процесс плавления от базовой линии на стороне начала плавления к вершине пика в результатах измерений, а именно, реакции плавления, начинающейся с температурной точки (температура начала).

Измерительные приборы: METTLER TOLEDO (TGA/DSC1&DSC1),

условия измерений:

скорость подъема температуры: 5°C/мин,

атмосфера: N₂.

Измерение порошковой рентгеновской дифракции проводили в следующих условиях:

измерительные приборы: RIGAKU Ultima IV,

условия измерений:

напряжение трубки: 40 кВ,

ток трубки: 50 мА,

скорость сканирования: 6°/мин,

угол сканирования (2θ): 2-35°.

Пример получения 1. Получение сокристаллов соединения (A) и гентизиновой кислоты.

К соединению (A) (700 мг) в колбе формы баклажана (100 мл) добавляли насыщенный ацетонитрильный раствор (35 мл) гентизиновой кислоты, колбу формы баклажана закупоривали стеклянной пробкой в воздушной атмосфере и суспензию перемешивали магнитной мешалкой при 450 об/мин при комнатной температуре в течение 5 дней. Кристаллы в суспензии отделяли фильтрованием, промывали три раза ацетонитрилом, и сушка отсасыванием давала целевые сокристаллы (965 мг, выход 96,0%) в виде не совсем белого порошка. Точка плавления сокристаллов, измеренная в приведенных выше условиях, составляла 226°C. 2θ и значения d для пиков порошковой рентгеновской дифракции сокристаллов, измеренные в приведенных выше условиях, показаны в табл. 1.

Таблица 1

Пики порошковой рентгеновской дифракции кристаллов соединения (A) и гентизиновой кислоты

2θ (°)	значение d (Å)
6,680	13,2212
8,020	11,0149
8,800	10,0403
14,380	6,1544
14,860	5,9566
16,740	5,2917
18,900	4,6915
24,460	3,6362
27,100	3,2877

Содержание гентизиновой кислоты в сокристалле измеряли при помощи UPLC в следующих условиях, составляло 1,007 моль на 1 моль соединения (A).

Система: Aquity UPLC H-Class (Waters)),

детектор: 214 нм

разделительная колонка: YMC Triart-C18 1,9 мкм, 2,0×75 мм (YMC Co., Ltd.),

температура колонки: 40°C,

подвижная фаза A: 20 ммоль/л буферный гидрокарбонат натрия (pH 2,5),

подвижная фаза B: ацетонитрил,

поток: 0,4 мл/мин,

время анализа: 20,0 мин,

инъектируемый объем: 2,5 мкл,

растворитель: вода/ацетонитрил (1:1).

Таблица 2

Градиент	
Время (мин)	Концентрация (%) подвижной фазы B
0	1
1,5	1
6,5	75
10	75
10,01	1
20	1

Основную рКа соединения (А) и кислотную рКа гентизиновой кислоты измеряли с использованием Sirius ТЗ титратора, производство фирмы Sirius. Основная рКа означает константу диссоциации кислоты из состояния протонированные, и кислотная рКа означает константу диссоциации самой кислоты.

В результате, основная рКа соединения (А) составляла не более чем 2 (за пределами диапазона измерения указанного выше титратора), и точное значение не может быть измерено. Кислотная рКа гентизиновой кислоты составляла 3,23. "Основная рКа соединения (А)-кислотная рКа гентизиновой кислоты" составляла менее чем 0, и перенос протона невозможен между соединением (А) и гентизиновой кислотой. Аналогичным образом, поскольку кислотная рКа других карбоновых кислот, использованных в других примерах получения, считается как находящаяся в диапазоне от 3 до 5, перенос протона между соединением (А) и другой карбоновой кислотой также считается невозможным в других примерах получения. Кроме того, ИК-спектром сокристаллов, полученных в примере получения 1, было подтверждено, что пик карбоксигруппы гентизиновой кислоты сохранен в сокристалле. Этим результатом также было подтверждено, что перенос протона между соединением (А) и гентизиновой кислотой в сокристалле не осуществляется. Кроме того, поскольку потеря массы не была отмечена в термическом анализе, было подтверждено, что сокристалл, полученный в примере получения 1, представлял собой негидрат.

Пример получения 2. Получение сокристаллов соединения (А) и гентизиновой кислоты.

Гентизиновую кислоту (примерно 4,5 г) суспендировали в ацетонитриле (60 мл) и суспензию перемешивали магнитной мешалкой при комнатной температуре в течение не менее 1 ч. Нерастворившиеся кристаллы отфильтровывали, и получался насыщенный раствор. Соединение (А) (1,0 г) суспендировали в данном насыщенном растворе (50 мл) и суспензию перемешивали магнитной мешалкой при комнатной температуре в течение 5 дней, облучали ультразвуком в течение 3 мин. Кристаллы отделяли фильтрованием при комнатной температуре и полученные влажные кристаллы сушили при пониженном давлении, что давало целевые сокристаллы (0,71 г, выход 49,3%, молярное соотношение соединение (А):гентизиновая кислота=1:1) в виде не совсем белого порошка. Точки плавления сокристаллов, измеренные в приведенных выше условиях, составляли 224°C. Различие в точках плавления сокристаллов примеров получения 1 и 2 считается соответствующей ошибке измерения. Порошковую рентгеновскую дифракцию полученных сокристаллов измеряли в описанных выше условиях, с получением диаграммы порошковой рентгеновской дифракции, имеющей характеристические пики при периодах решетки (d) около 12,92, 10,86, 9,87, 6,11, 5,94, 5,26, 4,66, 3,62 и 3,26 Å. 2θ и значения d для пиков порошковой рентгеновской дифракции сокристаллов, измеренные в приведенных выше условиях, показаны в табл. 3. В дополнение, диаграмма порошковой рентгеновской дифракции сокристаллов, полученная при измерении в указанных выше условиях, показана на фиг. 1, диаграмма порошковой рентгеновской дифракции соединения (А) показана на фиг. 2, и диаграмма порошковой рентгеновской дифракции гентизиновой кислоты показана на фиг. 3. Поскольку потеря массы не была отмечена при термическом анализе, было подтверждено, что сокристалл представлял собой негидрат.

Таблица 3

Пики порошковой рентгеновской дифракции кристаллов соединения (А) и гентизиновой кислоты

2θ (°)	значение d (Å)
6,84	12,92
8,13	10,86
8,95	9,87
14,49	6,11
14,90	5,94
16,85	5,26
19,04	4,66
24,59	3,62
27,32	3,26

Пример получения 3. Получение сокристаллов соединения (А) и гентизиновой кислоты.

Раствор гентизиновой кислоты (2,28 г) в смешанном растворителе (9 мл, количество изопропилового спирта 50%) из изопропилового спирта и воды (концентрация гентизиновой кислоты: 1,64 моль/л) по каплям добавляли к 0,25 моль/л водному гидроксид натриевого раствору соединения (А) (1,0 г) (15 мл, концентрация соединения (А) 0,190 моль/л) при комнатной температуре. Концентрация гентизиновой кислоты в смешанном растворителе после добавления по каплям составляла 0,592 моль/л. Сокрысталлы (1 мг), полученные в примере получения 2, добавляли в качестве затравочных кристаллов, смесь перемешивали магнитной мешалкой при комнатной температуре в течение 4 ч. Кристаллы собирали фильтрованием и дважды промывали ацетоном (5 мл) с получением влажных кристаллов. Полученные влажные кристаллы сушили при пониженном давлении, что давало целевые сокристаллы (1,42 г, выход 98,7%, молярное соотношение соединения (А):гентизиновая кислота=1:1) в виде не совсем белого порошка. Порошковую рентгеновскую дифракцию полученных сокристаллов измеряли в описанных выше условиях с получением диаграммы порошковой рентгеновской дифракции, имеющей характеристические пики при периодах решетки (d) около 13,13, 11,01, 10,05, 6,17, 5,98, 5,31, 4,68, 3,62 и 3,28 Å. 2θ и значения d для пиков порошковой рентгеновской дифракции сокристаллов, измеренные в приведенных выше условиях, показаны в табл. 4. Поскольку потери массы не было отмечено при термическом анали-

зе, было подтверждено, что сокристалл представлял собой негидрат.

Таблица 4

Пики порошковой рентгеновской дифракции кристаллов соединения (А) и гентизиновой кислоты

2 θ (°)	значение d (Å)
6,73	13,13
8,02	11,01
8,80	10,05
14,34	6,17
14,80	5,98
16,69	5,31
18,95	4,68
24,58	3,62
27,13	3,28

Пример получения 4. Получение сокристаллов соединения (А) и гентизиновой кислоты.

Раствор гентизиновой кислоты (40,35 г) в смешанном растворителе (161 мл, количество изопропилового спирта 50%) из изопропилового спирта и воды фильтровали для удаления дуста и затем использованный контейнер промывали смешанным растворителем из изопропилового спирта и воды (9 мл, количество изопропилового спирта 50%), промывную жидкость фильтровали. Фильтрат и промывную жидкость объединяли, что давало гентизиновую кислоту. Раствор (345 мл) соединения (А) (23,0 г) в 0,25 моль/л водном гидроксиде натрия фильтровали для удаления дуста, использованный контейнер промывали смешанным растворителем (23 мл, количество изопропилового спирта 50%) из изопропилового спирта и воды, промывную жидкость фильтровали. Фильтрат и промывную жидкость объединяли, что давало соединение (А). Раствор гентизиновой кислоты, полученный как указано выше, по каплям добавляли к раствору соединения (А). По каплям добавляли раствор гентизиновой кислоты, использованный контейнер промывали смешанным растворителем (9 мл, количество изопропилового спирта 50%) из изопропилового спирта и воды, и по каплям добавляли промывную жидкость. Концентрация гентизиновой кислоты в смешанном растворителе после добавления по каплям составляла 0,479 моль/л. Сокристаллы (23 мг), полученные в примере получения 3, добавляли в качестве затравочных кристаллов, и смесь перемешивали с использованием лопастной мешалки (трехлопастная электрическая мешалка) при 300 об/мин при комнатной температуре в течение 2 дней. Кристаллы отделяли фильтрованием и промывали смешанным растворителем (115 мл, количество изопропилового спирта 20%) из изопропилового спирта и воды с получением влажных кристаллов. Полученные влажные кристаллы сушили при пониженном давлении, что давало целевые сокристаллы (31,9 г, выход 96,4%, молярное соотношение соединения (А):гентизиновая кислота=1:1) в виде не совсем белого порошка. Порошковую рентгеновскую дифракцию полученных сокристаллов измеряли в описанных выше условиях с получением диаграммы порошковой рентгеновской дифракции, имеющей характеристические пики при периодах решетки (d) около 13,09, 10,95, 9,98, 6,15, 5,98, 5,29, 4,68, 3,63 и 3,27 Å. 2 θ и значения d для пиков порошковой рентгеновской дифракции сокристаллов, измеренные в приведенных выше условиях, показаны в табл. 5. Поскольку потери массы не было отмечено при термическом анализе, было подтверждено, что сокристалл представлял собой негидрат.

Таблица 5

Пики порошковой рентгеновской дифракции кристаллов соединения (А) и гентизиновой кислоты

2 θ (°)	значение d (Å)
6,75	13,09
8,07	10,95
8,86	9,98
14,39	6,15
14,81	5,98
16,75	5,29
18,97	4,68
24,48	3,63
27,22	3,27

Пример получения 5. Получение сокристаллов соединения (А) и гентизиновой кислоты.

Раствор гентизиновой кислоты (2,28 г) в смешанном растворителе из изопропилового спирта и воды (9 мл, количество изопропилового спирта 50%) (концентрация гентизиновой кислоты 1,64 моль/л) по каплям добавляли к раствору соединения (А) (1,0 г) в 0,25 моль/л водном гидроксиде натрия (15 мл, концентрация соединения (А) 0,190 моль/л) при комнатной температуре. Концентрация гентизиновой кислоты в смешанном растворителе после добавления по каплям составляла 0,592 моль/л. Сокристаллы (1 мг), полученные в примере получения 3, добавляли в качестве затравочных кристаллов и смесь перемешивали с использованием магнитной мешалки при комнатной температуре в течение 2 ч. Кристаллы отделяли фильтрованием и промывали смешанным растворителем (5 мл, количество изопропилового спирта 20%) из изопропилового спирта и воды и затем ацетоном (5 мл) с получением влажных кристаллов. Получен-

ные влажные кристаллы сушили при пониженном давлении, что давало целевые сокристаллы (1,41 г, выход 98,0%, молярное соотношение соединения (А):гентизиновая кислота=1:1) в виде не совсем белого порошка. Порошковую рентгеновскую дифракцию полученных сокристаллов измеряли в описанных выше условиях с получением диаграммы порошковой рентгеновской дифракции, имеющей характеристические пики при периодах решетки (d) около 13,05, 10,92, 9,98, 6,16, 5,96, 5,29, 4,67, 3,64 и 3,28 Å. 2θ и значения d для пиков порошковой рентгеновской дифракции сокристаллов, измеренные в приведенных выше условиях, показаны в табл. 6. Поскольку потери массы не было отмечено при термическом анализе, было подтверждено, что сокристалл представлял собой негидрат.

Таблица 6

Пики порошковой рентгеновской дифракции кристаллов соединения (А) и гентизиновой кислоты

2θ (°)	значение d (Å)
6,67	13,05
8,09	10,92
8,85	9,98
14,37	6,16
14,85	5,96
16,74	5,29
19,01	4,67
24,47	3,64
27,19	3,28

Пример получения 6. Получение сокристаллов соединения (А) и гентизиновой кислоты.

Раствор гентизиновой кислоты (1,75 г) в смешанном растворителе (7 мл, количество изопропилового спирта 50%) из изопропилового спирта и воды (концентрация гентизиновой кислоты 1,63 моль/л) по каплям добавляли к раствору соединения (А) (1,0 г) в 0,25 моль/л водном гидроксиде натрия (15 мл, концентрация соединения (А) 0,190 моль/л) при комнатной температуре. Концентрация гентизиновой кислоты в смешанном растворителе после добавления по каплям составляла 0,495 моль/л. Сокристаллы (1 мг), полученные в примере получения 3, добавляли в качестве затравочных кристаллов и смесь перемешивали магнитной мешалкой при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Кристаллы отделяли фильтрованием и промывали смешанным растворителем (5 мл, количество изопропилового спирта 20%) из изопропилового спирта и воды с получением влажных кристаллов. Полученные влажные кристаллы сушили при пониженном давлении, что давало целевые сокристаллы (1,42 г, выход 98,7%, молярное соотношение соединения (А):гентизиновая кислота=1:1) в виде не совсем белого порошка. Порошковую рентгеновскую дифракцию полученных сокристаллов измеряли в описанных выше условиях, с получением диаграммы порошковой рентгеновской дифракции, имеющей характеристические пики при периодах решетки (d) около 13,09, 10,95, 10,01, 6,14, 5,98, 5,29, 4,67, 3,65 и 3,28 Å. 2θ и значения d для пиков порошковой рентгеновской дифракции сокристаллов, измеренные в приведенных выше условиях, показаны в табл. 7. Поскольку потери массы не было отмечено при термическом анализе, было подтверждено, что сокристалл представлял собой негидрат.

Таблица 7

Пики порошковой рентгеновской дифракции кристаллов соединения (А) и гентизиновой кислоты

2θ (°)	значение d (Å)
6,75	13,09
8,07	10,95
8,83	10,01
14,41	6,14
14,81	5,98
16,73	5,29
18,98	4,67
24,40	3,65
27,18	3,28

Пример получения 7. Получение сокристаллов соединения (А) и гентизиновой кислоты.

Раствор гентизиновой кислоты (1,32 г) в смешанном растворителе (5 мл, количество изопропилового спирта 50%) из изопропилового спирта и воды (концентрация гентизиновой кислоты 1,71 моль/л) по каплям добавляли к раствору соединения (А) (1,0 г) в 0,25 моль/л водном гидроксиде натрия (15 мл) и смешанного растворителя (1 мл) из изопропилового спирта и воды (количество изопропилового спирта 50%) при комнатной температуре. После добавления по каплям использованный контейнер для добавления по каплям промывали смешанным растворителем (1 мл) из изопропилового спирта и воды (количество изопропилового спирта 50%) и по каплям добавляли промывную жидкость. Концентрация гентизиновой кислоты в смешанном растворителе после добавления по каплям составляла 0,388 моль/л. Затем сокристалл (1 мг), полученный в примере получения 3, добавляли в качестве затравочных кристаллов, смесь перемешивали с использованием лопастной мешалки (трехлопастная электрическая мешалка) при комнатной температуре в течение одного дня. Кристаллы отделяли фильтрованием и промывали смешанным растворителем (5 мл) из изопропилового спирта и воды (количество изопропилового спирта

20%), с получением влажных кристаллов. Полученные влажные кристаллы сушили при пониженном давлении, что давало целевые сокристаллы (1,39 г, выход 96,9%, молярное соотношение соединения (А):гентизиновая кислота=1:1) в виде не совсем белого порошка. Порошковую рентгеновскую дифракцию полученных сокристаллов измеряли в описанных выше условиях с получением диаграммы порошковой рентгеновской дифракции, имеющей характеристические пики при периодах решетки (d) около 12,94, 10,85, 9,90, 6,12, 5,94, 5,28, 4,66, 3,63 и 3,28 Å. 2θ и значения d для пиков порошковой рентгеновской дифракции сокристаллов, измеренные в приведенных выше условиях, показаны в табл. 8. Поскольку потери массы не было отмечено при термическом анализе, было подтверждено, что сокристалл представлял собой негидрат.

Таблица 8

Пики порошковой рентгеновской дифракции кристаллов соединения (А) и гентизиновой кислоты

2θ (°)	значение d (Å)
6,83	12,94
8,14	10,85
8,92	9,90
14,46	6,12
14,90	5,94
16,78	5,28
19,04	4,66
24,51	3,63
27,20	3,28

Пример получения 8. Получение сокристаллов соединения (А) и гентизиновой кислоты (распыленный продукт).

Раствор гентизиновой кислоты (52,64 г) в смешанном растворителе (200 мл) из изопропилового спирта и воды (количество изопропилового спирта 50%) фильтровали для удаления дуста, использованный контейнер промывали смешанным растворителем (16 мл) из изопропилового спирта и воды (количество изопропилового спирта 50%), и промывную жидкость фильтровали. Фильтрат и промывную жидкость объединяли, что давало гентизиновую кислоту. Раствор (600 мл) соединения (А) (40,0 г) в 0,25 моль/л водном гидроксиде натрия фильтровали для удаления дуста, использованный контейнер промывали смешанным растворителем (40 мл) из изопропилового спирта и воды (количество изопропилового спирта 50%) и промывную жидкость фильтровали. Фильтрат и промывную жидкость объединяли, что давало соединение (А). Раствор гентизиновой кислоты, полученный как указано выше, по каплям добавляли к раствору соединения (А). После добавления по каплям раствора гентизиновой кислоты, использованный контейнер промывали смешанным растворителем (16 мл, количество изопропилового спирта 50%) из изопропилового спирта и воды и по каплям добавляли промывную жидкость. Концентрация гентизиновой кислоты в смешанном растворителе после добавления по каплям составляла 0,392 моль/л. Со-кристаллы (40 мг), полученные в примере получения 3, добавляли в качестве затравочных кристаллов, смесь перемешивали с использованием трехлопастной электрической мешалки при 300 об/мин при комнатной температуре в течение одного дня. Кристаллы отделяли фильтрованием и промывали смешанным растворителем (200 мл, количество изопропилового спирта 20%) из изопропилового спирта и воды с получением влажных кристаллов. Полученные влажные кристаллы сушили при пониженном давлении, что давало целевые сокристаллы (56,35 г, выход 97,9%, молярное соотношение соединения (А):гентизиновая кислота=1:1) в виде не совсем белого порошка. Полученный порошок (50 г) измельчали на струйной мельнице, что давало распыленный продукт (43,26 г, выход 86,5%). Порошковую рентгеновскую дифракцию полученных сокристаллов (распыленный продукт) измеряли в описанных выше условиях с получением диаграммы порошковой рентгеновской дифракции, имеющей характеристические пики при периодах решетки (d) около 12,86, 10,82, 9,89, 6,10, 5,92, 5,26, 4,64, 3,63 и 3,27 Å. 2θ и значения d пиков порошковой рентгеновской дифракции сокристаллы (распыленный продукт), измеренные в указанных выше условиях, показаны в табл. 9. Поскольку потери массы не было отмечено при термическом анализе, было подтверждено, что сокристалл представлял собой негидрат.

Таблица 9

Пики порошковой рентгеновской дифракции кристаллов соединения (А) и гентизиновой кислоты

2θ (°)	значение d (Å)
6,87	12,86
8,17	10,82
8,93	9,89
14,51	6,10
14,94	5,92
16,84	5,26
19,10	4,64
24,51	3,63
27,28	3,27

Пример получения 9. Получение сокристаллов соединения (А) и салициловой кислоты.

К соединению (А) (620 мг) в колбе формы баклажана (100 мл) добавляли насыщенный ацетонитрильный раствор (30 мл) салициловой кислоты, колбу формы баклажана закупоривали стеклянной пробкой в воздушной атмосфере и суспензию перемешивали магнитной мешалкой примерно при 450 об/мин при комнатной температуре в течение 5 дней. Кристаллы в суспензии отделяли фильтрованием, дважды промывали ацетонитрилом и сушили в вакууме, что давало целевые сокристаллы (735 мг, выход 85,2%) в виде белого порошка. Точки плавления сокристаллов, измеренные в приведенных выше условиях, составляли 176°C. 2 θ и значения d для пиков порошковой рентгеновской дифракции сокристаллов, измеренные в приведенных выше условиях, показаны в табл. 10.

Таблица 10

Пики порошковой рентгеновской дифракции кристаллов соединения (А) и салициловой кислоты

2 θ (°)	значение d (Å)
6,720	13,1426
7,880	11,2103
8,640	10,2259
13,520	6,5438
14,660	6,0374
16,600	5,3360
19,360	4,5810
19,860	4,4668
24,620	3,6129
27,200	3,2758

Содержание салициловой кислоты в сокристалле, как измерено при помощи UPLC в следующих условиях, составляло 1,035 моль на 1 моль соединения (А).

Система: Aquity UPLC H-Class (Waters)),

детектор: 214 нм,

разделительная колонка: YMC Triart-C18 1,9 мкм, 2,0×75 мм (YMC Co., Ltd.),

температура колонки: 40°C,

подвижная фаза А: 20 ммоль/л буферный гидрокарбонат натрия (pH 2,5),

подвижная фаза В: ацетонитрил,

поток: 0,4 мл/мин,

время анализа: 20,0 мин,

инъектируемый объем: 2,5 мкл,

растворитель: вода/ацетонитрил (1:1).

Таблица 11

Градиент	
Время (мин)	Концентрация (%) подвижной фазы В
0	1
1,5	1
6,5	75
10	75
10,01	1
20	1

Пример получения 10. Получение сокристаллов соединения (А) и малеиновой кислоты.

К соединению (А) (680 мг) в колбе формы баклажана (100 мл) добавляли насыщенный ацетонитрильный раствор (35 мл) малеиновой кислоты, колбу формы баклажана закупоривали стеклянной пробкой в воздушной атмосфере и суспензию перемешивали магнитной мешалкой примерно при 450 об/мин при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли насыщенный ацетонитрильный раствор (7 мл) салициловой кислоты и смесь перемешивали магнитной мешалкой примерно при 700 об/мин при комнатной температуре в течение 5 дней.

Кристаллы в суспензии отделяли фильтрованием, дважды промывали ацетонитрилом, сушка отсасыванием давала целевые сокристаллы (753 мг, выход 83,0%) в виде белого порошка. Точки плавления сокристаллов, измеренные в приведенных выше условиях, составляли 188°C. 2 θ и значения d для пиков порошковой рентгеновской дифракции сокристаллов, измеренные в приведенных выше условиях, показаны в табл. 12.

Таблица 12

Пики порошковой рентгеновской дифракции кристаллов соединения (А) и малеиновой кислоты

2 θ (°)	значение d (Å)
6,100	14,4770
12,120	7,2964
16,780	5,2791
18,380	4,8230
19,520	4,5439
20,660	4,2956
22,060	4,0261

Содержание малеиновой кислоты в сокристалле, как измерено при помощи ионной хроматографии в следующих условиях, составляло 1,076 моль на 1 моль соединения (А).

Система: ICS-1000 (Thermo Fisher Scientific K.K.),

супрессор: ASRS (режим рецикла/значение тока 22 мА),

детектор: детектор электрической проводимости,

защитная колонка: IonPac AG12A (4×50 мм, Thermo Fisher Scientific K.K.),

температура колонки: 30°C,

подвижная фаза: 2,7 ммоль/л водный раствор карбоната натрия/0,3 ммоль/л водный раствор гидрокарбоната натрия,

поток: 1,5 мл/мин,

инъектируемый объем: 25 мкл,

растворитель: вода/ДМСО (1:1).

Пример получения 11. Получение сокристаллов соединения (А) и лимонной кислоты.

Соединение (А) (20 мг) в стеклянной пробирке растворяли в трифторэтаноле (2,5 мл) и растворитель удаляли в атмосфере азота. После удаления растворителя добавляли насыщенный ацетонитрильный раствор (5 мл) лимонной кислоты и стеклянную пробирку закрывали пластиковой пробкой в воздушной атмосфере, суспензию перемешивали магнитной мешалкой примерно при 450 об/мин при комнатной температуре в течение 7 дней. Кристаллы в суспензии отделяли фильтрованием, что давало целевые сокристаллы в виде белого порошка. Точки плавления сокристаллов, измеренные в приведенных выше условиях, составляли 159°C. 2 θ и значения d для пиков порошковой рентгеновской дифракции сокристаллов, измеренные в приведенных выше условиях, показаны в табл. 13.

Таблица 13

Пики порошковой рентгеновской дифракции кристаллов соединения (А) и лимонной кислоты

2 θ (°)	значение d (Å)
5,260	16,7868
8,940	9,8834
15,880	5,5763
16,400	5,4006
18,660	4,7513
22,780	3,9004
23,520	3,7794
26,000	3,4242
28,160	3,1663

Содержание лимонной кислоты в сокристалле, как измерено при помощи ионной хроматографии в следующих условиях, составляло 0,976 моль на 1 моль соединения (А).

Система: ICS-1000 (Thermo Fisher Scientific K.K.),

супрессор: ASRS (режим рецикла/значение тока 22 мА),

детектор: детектор электрической проводимости,

разделительная колонка: IonPac AS14A (4×200 мм, Thermo Fisher Scientific K.K.),

защитная колонка: IonPac AG14A (4×50 мм, Thermo Fisher Scientific K.K.),

температура колонки: 30°C,

подвижная фаза: 8 ммоль/л водный раствор карбоната натрия/1 ммоль/л водный раствор гидрокарбоната натрия,

поток: 0,8 мл/мин,

инъектируемый объем: 25 мкл,

растворитель: вода/ДМСО(1:1).

Пример получения 12. Получение сокристаллов соединения (А) и малоновой кислоты.

Соединение (А) (20 мг) в стеклянной пробирке растворяли в трифторэтаноле (2,5 мл) и растворитель удаляли в атмосфере азота. После удаления растворителя добавляли насыщенный ацетонитрильный раствор (5 мл) малоновой кислоты, стеклянную пробирку закрывали пластиковой пробкой в воздушной атмосфере и суспензию перемешивали магнитной мешалкой при 450 об/мин при комнатной температуре в течение 7 дней. Кристаллы в суспензии отделяли фильтрованием, что давало целевые сокристаллы в виде белого порошка. Точки плавления сокристаллов, измеренные в приведенных выше условиях, со-

ставляли 165°C. 2 θ и значения d для пиков порошковой рентгеновской дифракции сокристаллов, измеренные в приведенных выше условиях, показаны в табл. 14.

Таблица 14

Пики порошковой рентгеновской дифракции кристаллов соединения (A) и малоновой кислоты

2 θ (°)	значение d (Å)
6,340	13,9295
16,760	5,2854
17,520	5,0578
18,740	4,7312
23,800	3,7355
25,140	3,5394
25,780	3,4529

Содержание малоновой кислоты в сокристалле, как измерено при помощи ионной хроматографии в следующих условиях, составляло 1,521 моль на 1 моль соединения (A).

Система: ICS-1000 (Thermo Fisher Scientific K.K.),

супрессор: ASRS (режим рецикла/значение тока 22 мА),

детектор: детектор электрической проводимости,

разделительная колонка: IonPac AS12A (4×200 мм, Thermo Fisher Scientific K.K.),

защитная колонка: IonPac AG12A (4×50 мм, Thermo Fisher Scientific K.K.),

температура колонки: 30°C,

подвижная фаза: 2,7 ммоль/л водный раствор карбоната натрия/0,3 ммоль/л водный раствор гидрокарбоната натрия,

поток: 1,5 мл/мин,

инъецируемый объем: 25 мкл,

растворитель: ДМСО/вода (1:1).

Пример получения 13. Получение сокристаллов соединения (A) и яблочной кислоты.

Соединение (A) (20 мг) в стеклянной пробирке растворяли в трифторэтаноле (2,5 мл) и растворитель удаляли в атмосфере азота. После удаления растворителя добавляли насыщенный ацетонитрильный раствор (5 мл) L-яблочной кислоты, стеклянную пробирку закрывали пластиковой пробкой в воздушной атмосфере и суспензию перемешивали магнитной мешалкой примерно при 450 об/мин при комнатной температуре в течение 7 дней. Кристаллы в суспензии отделяли фильтрованием, что давало целевые сокристаллы в виде белого порошка. Точки плавления сокристаллов, измеренные в приведенных выше условиях, составляли 161°C. 2 θ и значения d для пиков порошковой рентгеновской дифракции сокристаллов, измеренные в приведенных выше условиях, показаны в табл. 15.

Таблица 15

Пики порошковой рентгеновской дифракции кристаллов соединения (A) и яблочной кислоты

2 θ (°)	значение d (Å)
5,800	15,2251
6,540	13,5039
16,680	5,3106
16,820	5,2667
16,980	5,2174
20,340	4,3625
26,420	3,3707
26,620	3,3459

Содержание яблочной кислоты в сокристалле, как измерено при помощи ионной хроматографии в следующих условиях, составляло 0,993 моль на 1 моль соединения (A).

Система: ICS-1000 (Thermo Fisher Scientific K.K.),

супрессор: ASRS (режим рецикла/значение тока 22 мА),

детектор: детектор электрической проводимости,

разделительная колонка: IonPac AS12A (4×200 мм, Thermo Fisher Scientific K.K.),

защитная колонка: IonPac AG12A (4×50 мм, Thermo Fisher Scientific K.K.),

температура колонки: 30°C,

подвижная фаза: 2,7 ммоль/л водный раствор карбоната натрия/0,3 ммоль/л водный раствор гидрокарбоната натрия,

поток: 1,5 мл/мин,

инъецируемый объем: 25 мкл,

растворитель: ДМСО/вода (1:1).

Пример получения 14. Получение сокристаллов соединения (A) и миндальной кислоты.

Соединение (A) (20 мг) в стеклянной пробирке растворяли в трифторэтаноле (2,5 мл) и растворитель удаляли в атмосфере азота. После удаления растворителя добавляли насыщенный ацетонитрильный

раствор (5 мл) ($\pm$)-миндальной кислоты, стеклянную пробирку закрывали пластиковой пробкой в воздушной атмосфере и суспензию перемешивали магнитной мешалкой примерно при 450 об/мин при комнатной температуре в течение 7 дней. Кристаллы в суспензии отделяли фильтрованием, что давало целевые сокристаллы в виде белого порошка. Точки плавления сокристаллов, измеренные в приведенных выше условиях, составляли 107°C и 136°C. 2θ и значения d для пиков порошковой рентгеновской дифракции сокристаллов, измеренные в приведенных выше условиях, показаны в табл. 16.

Таблица 16

Пики порошковой рентгеновской дифракции кристаллов соединения (A) и миндальной кислоты

2θ (°)	значение d (Å)
5,380	16,4127
10,900	8,1102
12,980	6,8148
16,840	5,2605
20,080	4,4184
21,960	4,0442
25,420	3,5010
26,300	3,3858
28,000	3,1840

Содержание миндальной кислоты в сокристалле, как измерено при помощи ионной хроматографии в следующих условиях, составляло 1,531 моль на 1 моль соединения (A).

Система: ICS-1000 (Thermo Fisher Scientific K.K.),

супрессор: ASRS (режим рецикла/значение тока 22 мА),

детектор: детектор электрической проводимости,

разделительная колонка: IonPac AS12A (4×200 мм, Thermo Fisher Scientific K.K.),

защитная колонка: IonPac AG12A (4×50 мм, Thermo Fisher Scientific K.K.),

температура колонки: 30°C,

подвижная фаза: 2,7 ммоль/л водный раствор карбоната натрия/0,3 ммоль/л водный раствор гидрокарбоната натрия,

поток: 1,5 мл/мин,

инъектируемый объем: 25 мкл,

растворитель: ДМСО/вода (1:1).

Пример получения 15. Получение сокристаллов соединения (A) и гентизиновой кислоты.

Дистиллированную воду (примерно 10 мл) добавляли к гентизиновой кислоте (примерно 1 г) и смесь суспендировали и перемешивали магнитной мешалкой при комнатной температуре в течение 24 ч. Нерастворенную гентизиновую кислоту удаляли фильтрованием с получением насыщенного водного раствора гентизиновой кислоты. К насыщенному водному раствору (10 мл) добавляли соединение (A) (примерно 50 мг) и смесь перемешивали магнитной мешалкой, полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение одного дня. Кристаллы отделяли фильтрованием и полученные влажные кристаллы сушили на воздухе, что давало целевые сокристаллы. Содержание воды в полученных сокристаллах путем измерения влажности по методу Карла Фишера (измерительные приборы "AQ-7", произведенный фирмой HIRANUMA SANGYO Co., Ltd., раствор Aqualyte RS-A, комнатная температура примерно 26°C, относительная влажность примерно 33%) составляло 6,2%. Из такого содержания воды было подтверждено, что полученный сокристалл представлял собой тригидрат. В TGA и DSC полученных сокристаллов снижение массы примерно на 2,2% или более наблюдалось примерно при 25°C до примерно 80°C с последующим снижением массы примерно на 1,8% примерно при 80°C до примерно 140°C, одновременно при которых сокристаллы плавилась. Порошковую рентгеновскую дифракцию полученных сокристаллов измеряли в описанных выше условиях с получением диаграммы порошковой рентгеновской дифракции, имеющей характеристические пики при периодах решетки (d) около 25,97, 13,06, 7,98, 7,64, 7,08, 6,54, 6,01, 5,24 и 5,02 Å. 2θ и значения d для пиков порошковой рентгеновской дифракции сокристаллов, измеренные в приведенных выше условиях, показаны в табл. 17. Диаграмма порошковой рентгеновской дифракции сокристаллов, полученная измерением в указанных выше условиях, показана на фиг. 4.

Таблица 17

Пики порошковой рентгеновской дифракции кристаллов соединения (А) и гентизиновой кислоты

2 θ (°)	значение d (Å)
3,40	25,97
6,76	13,06
11,08	7,98
11,58	7,64
12,50	7,08
13,52	6,54
14,72	6,01
16,92	5,24
17,64	5,02

Содержание гентизиновой кислоты в сокристалле, как измерено при помощи UPLC в следующих условиях, составляло 3,07 моль на 1 моль соединения (А).

Система: Aquity UPLC H-Class (Waters)),

детектор: 214 нм,

разделительная колонка: YMC Triart-C18 1,9 мкм, 2,0×75 мм (YMC Co., Ltd.),

температура колонки: 40°C,

подвижная фаза А: 20 ммоль/л буферный гидрокарбонат натрия (рН 2,5),

подвижная фаза В: ацетонитрил.

поток: 0,4 мл/мин,

время анализа: 20,0 мин,

инъецируемый объем: 2,5 мкл,

растворитель: вода/ацетонитрил (1:1).

Таблица 18

Градиент	
Время (мин)	Концентрация (%) подвижной фазы В
0	1
1,5	1
6,5	75
10	75
10,01	1
20	1

Пример получения 16. Получение сокристаллов соединения (А) и гентизиновой кислоты.

Дистиллированную воду (примерно 10 мл) добавляли к гентизиновой кислоте (примерно 1 г) и смесь суспендировали и перемешивали магнитной мешалкой при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем нерастворенную гентизиновую кислоту удаляли фильтрованием с получением насыщенного водного раствора гентизиновой кислоты. К насыщенному водному раствору (10 мл) добавляли соединение (А) (примерно 50 мг), смесь перемешивали магнитной мешалкой и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение одного дня. Кристаллы отделяли фильтрованием и полученные влажные кристаллы сушили на воздухе и сушили при пониженном давлении примерно при 25°C в течение 3 ч, что давало целевые сокристаллы. Содержание воды в полученных сокристаллах путем измерения влажности по методу Карла Фишера в тех же самых условиях, как в примере получения 15, составляло 2,5%. Из такого содержания воды было подтверждено, что полученный сокристалл представлял собой моногидрат. В TGA и DSC полученных сокристаллов снижение массы примерно на 2,4% наблюдалось примерно при 80°C до примерно 140°C, одновременно при которых сокристаллы плавилась. Порошковую рентгеновскую дифракцию полученных сокристаллов измеряли в описанных выше условиях, с получением диаграммы порошковой рентгеновской дифракции, имеющей характеристические пики при периодах решетки (d) около 25,08, 9,02, 7,20, 6,83, 6,42, 6,25, 5,98, 5,25 и 5,01 Å. 2 θ и значения d для пиков порошковой рентгеновской дифракции сокристаллов, измеренные в приведенных выше условиях, показаны в табл. 19. Диаграмма порошковой рентгеновской дифракции сокристаллов, полученная измерением в указанных выше условиях, показана на фиг. 5.

Таблица 19

Пики порошковой рентгеновской дифракции кристаллов соединения (А) и гентизиновой кислоты

2 θ (°)	значение d (Å)
3,52	25,08
9,80	9,02
12,28	7,20
12,96	6,83
13,78	6,42
14,16	6,25

14,80	5,98
16,86	5,25
17,68	5,01

Содержание гентизиновой кислоты в сокристалле, как измерено при помощи UPLC в следующих условиях, составляло 3,05 моль на 1 моль соединения (А).

Система: Aquity UPLC H-Class (Waters)),

детектор: 214 нм,

разделительная колонка: YMC Triart-C18 1,9 мкм, 2,0×75 мм (YMC Co., Ltd.),

температура колонки: 40°C,

подвижная фаза А: 20 ммоль/л буферный гидрокарбонат натрия (pH 2,5),

подвижная фаза В: ацетонитрил,

поток: 0,4 мл/мин,

время анализа: 20,0 мин,

иньелируемый объем: 2,5 мкл,

растворитель: вода/ацетонитрил (1:1).

Таблица 20

Градиент	
Время (мин)	Концентрация (%) подвижной фазы В
0	1
1,5	1
6,5	75
10	75
10,01	1
20	1

Экспериментальный пример 1. Измерение растворимости.

Согласно методу, описанному в "Измерении термодинамической растворимости методом встряхиваемой колбы" на стр. 1229 Nakashima S., Chem. Pharm. Bull., 61(12) 1228-1238 (2013), измеряли растворимость кристаллов и сокристаллов соединения (А). Более конкретно, первую жидкость (JP1), вторую жидкость (JP2) и вторую жидкость, содержащую 20 мМ гликохенодезоксиколат натрия (JP2/GCDC) теста на распадаемость Японской фармакопеи, добавляли по 400 мкл каждой к данным кристаллам или сокристаллам (0,4 мг) соединения (А), смесь нагревали до 37°C в воздушной атмосфере и встряхивали при помощи вихревого смесителя в течение 2 ч при 500 об/мин. После встряхивания смесь пропускали через 0,45 мкм PVDF фильтр и фильтрат анализировали при помощи ВЭЖХ. При сравнении хроматограммы со стандартным раствором (0,1 мг/мл) рассчитывали растворимость кристаллов отдельного соединения и сокристаллов. Результаты показаны в табл. 21.

Таблица 21

	Органическая кислота в сокристалле	Растворимость (мкг/мл)		
		JP1	JP2	JP2/GCDC
Кристалл соединения (А)	—	1,5	1,5	35,6
Сокристалл примера получения 1	гентизиновая кислота	14	3,6	302,3
Сокристалл примера получения 9	салициловая кислота	8,7	8,5	302,2
Сокристалл примера получения 10	малеиновая кислота	6,1	7,5	253,5
Сокристалл примера получения 11	лимонная кислота	1,9	2	357,7
Сокристалл примера получения 12	малоновая кислота	4,8	12	611,6
Сокристалл примера получения 13	яблочная кислота	3,1	3,7	452,4
Сокристалл примера получения 14	миндальная кислота	2,2	3,8	422
Сокристалл примера получения 15	гентизиновая кислота	2,4	2,9	71
Сокристалл примера получения 16	гентизиновая кислота	2,1	2,5	110

Экспериментальный пример 2. Измерение скорости растворения.

Согласно методу, описанному в "2.6. Intrinsic dissolution test" на стр. 231 of Tsutsumi S., Int. J. Pharm., 421 (2011) 230-236, измеряли скорость растворения кристаллов и сокристаллов соединения (А). Более конкретно, кристаллы или сокристаллы соединения (А) (20 мг) прессовали при помощи ручной пресс-машины для таблетирования при 20 МПа в течение 10 мин, что давало диски 7 мм в диаметре. Полученные диски удерживали внутри вращающегося вала для теста на растворимость 1 по Фармакопеи Соединенных Штатов (корзинка) и вставляли при вращении в 200 об/мин во вторую жидкость (250 мл)

теста на распадаемость Японской фармакопеи, содержащую холевую кислоту, нагретую до 37°C. Вторую жидкость, содержащую кристаллы или сокристаллы, собирали по 0,5 мл в 1 мин интервалы, и анализировали при помощи ВЭЖХ. При сравнении хроматограммы со стандартным раствором (0,05 мг/мл) рассчитывали концентрацию кристаллов или сокристаллов и вычисляли скорость их растворения.

Результаты скорости растворения показаны в табл. 22.

Таблица 22

	Органическая кислота в сокристалле	Скорость растворения (мкг/мм ² /мин)
Кристалл соединения (А)	–	0,2
Сокристалл примера получения 1	гентиизиновая кислота	7,7
Сокристалл примера получения 9	салициловая кислота	8,2
Сокристалл примера получения 10	малеиновая кислота	7
Сокристалл примера получения 11	лимонная кислота	2,3
Сокристалл примера получения 12	малоновая кислота	3,0
Сокристалл примера получения 13	яблочная кислота	1,4
Сокристалл примера получения 14	миндальная кислота	1,2

Пример получения 17. Получение состава 1, содержащего кристаллы соединения (А).

Сокристаллы, полученные в примере получения 8 (распыленный продукт, 86,4 мг), D-маннит (1917,6 мг, PEARLITOL 100SD, производство фирмы ROQUETTE), микрокристаллическую целлюлозу (240 мг, CEOLUS PH-102, производство фирмы Asahi Kasei Corporation), натрийкроскармеллозу (120 мг, Ac-Di-Sol, производство фирмы FMC Corporation) и легкую безводную кремниевую кислоту (12 мг, AEROSIL 200 Pharma, производство фирмы NIPPON AEROSIL CO., LTD.) взвешивали в ступке и смешивали пестиком. Добавляли стеарат магния (24 мг, производство фирмы TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.) и смешивали с содержимым, что давало смешанный порошок. При использовании настольного таблеточного пресса (HANDTAB-200, производство фирмы ICHIHASHI SEIKI CO., LTD.) смешанный порошок сжимали с силой сжатия 10 кН что давало состав 1 (таблетка) (диаметр 8 мм, 200 мг на одну таблетку). Химический состав одной таблетки состава 1 показан в табл. 23.

Таблица 23

Химический состав одной таблетки состава 1

Компонент	Количество (мг)
Сокристалл примера получения 8 (распыленный продукт) (в виде соединения (А))	7,2 (5)
D-маннит (PEARITOL 100SD)	159,8
Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS PH-102)	20
Натрийкроскармеллоза (Ac-Di-Sol)	10
Легкая безводная кремниевая кислота (AEROSIL 200 Pharma)	1
Стеарат магния	2
Итого	200

Пример получения 18. Получение состава 2, содержащего кристаллы соединения (А).

Сокристаллы, полученные в примере получения 8 (распыленный продукт, 86,4 мг), D-маннит (1845,6 мг, PEARLITOL 100SD, производство фирмы ROQUETTE), микрокристаллическую целлюлозу (240 мг, CEOLUS PH-102, производство фирмы Asahi Kasei Corporation), гидроксипропилцеллюлозу (72 мг, grade L, производство фирмы Nippon Soda Co., Ltd.), натрийкроскармеллозу (120 мг, Ac-Di-Sol, производство фирмы FMC Corporation) и легкую безводную кремниевую кислоту (12 мг, AEROSIL 200 Pharma, производство фирмы NIPPON AEROSIL CO., LTD.) взвешивали в ступке и смешивали пестиком. Добавляли стеарат магния (24 мг, производство фирмы TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.) и смешивали с содержимым, что давало смешанный порошок. При использовании настольного таблеточного пресса (HANDTAB-200, производство фирмы ICHIHASHI SEIKI CO., LTD.) смешанный порошок сжимали с силой сжатия 10 кН, что давало состав 2 (таблетка) (диаметр 8 мм, 200 мг на одну таблетку).

Химический состав одной таблетки состава 2 показан в табл. 24.

Таблица 24

Химический состав одной таблетки состава 2

Компонент	Количество (мг)
Сокристалл примера получения 8 (распыленный продукт) (в виде соединения (A))	7,2 (5)
D-маннит (PEARITOL 100SD)	153,8
Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS PH-102)	20
Гидроксипропилцеллюлоза (HPC-L)	6
Натрийкроскармеллоза (Ac-Di-Sol)	10
Легкая безводная кремниевая кислота (AEROSIL 200 Pharma)	1
Стеарат магния	2
Итого	200

Пример получения 19. Получение состава 3, содержащего кристаллы соединения (A).

Сокристаллы, полученные в примере получения 8 (распыленный продукт, 86,4 мг), D-маннит (1821,6 мг, PEARLITOL 200SD, производство фирмы ROQUETTE), микрокристаллическую целлюлозу (240 мг, CEOLUS PH-102, производство фирмы Asahi Kasei Corporation), гидроксипропилцеллюлозу (72 мг, grade L, производство фирмы Nippon Soda Co., Ltd.), натрийкроскармеллозу (120 мг, Ac-Di-Sol, производство фирмы FMC Corporation) и легкую безводную кремниевую кислоту (12 мг, AEROSIL 200 Pharma, производство фирмы NIPPON AEROSIL CO., LTD.) взвешивали в ступке и смешивали пестиком. Добавляли стеарат магния (48 мг, производство фирмы TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.) и смешивали с содержимым, что давало смешанный порошок. При использовании настольного таблеточного пресса (HANDTAB-200, производство фирмы ICHIHASHI SEIKI CO., LTD.) смешанный порошок сжимали с силой сжатия 9 кН, что давало состав 3 (таблетка) (диаметр 8 мм, 200 мг на одну таблетку). Химический состав одной таблетки состава 3 показан в табл. 25.

Таблица 25

Химический состав одной таблетки состава 3

Компонент	Количество (мг)
Сокристалл примера получения 8 (распыленный продукт) (в виде соединения (A))	7,2 (5)
D-маннит (PEARITOL 200SD)	151,8
Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS PH-102)	20
Гидроксипропилцеллюлоза (HPC-L)	6
натрийкроскармеллоза (Ac-Di-Sol)	10
Легкая безводная кремниевая кислота (AEROSIL 200 Pharma)	1
Стеарат магния	4
Итого	200

Пример получения 20. Получение состава 4, содержащего кристаллы соединения (A).

Сокристаллы, полученные в примере получения 8 (распыленный продукт, 86,4 мг), D-маннит (1581,6 мг, PEARLITOL 200SD, производство фирмы ROQUETTE), микрокристаллическую целлюлозу (480 мг, CEOLUS PH-102, производство фирмы Asahi Kasei Corporation), гидроксипропилцеллюлозу (72 мг, grade L, производство фирмы Nippon Soda Co., Ltd.), натрийкроскармеллозу (120 мг, Ac-Di-Sol, производство фирмы FMC Corporation) и легкую безводную кремниевую кислоту (12 мг, AEROSIL 200 Pharma, производство фирмы NIPPON AEROSIL CO., LTD.) взвешивали в ступке и смешивали пестиком. Добавляли стеарат магния (48 мг, производство фирмы TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.) и смешивали с содержимым, что давало смешанный порошок. При использовании настольного таблеточного пресса (HANDTAB-200, производство фирмы ICHIHASHI SEIKI CO., LTD.) смешанный порошок сжимали с силой сжатия 10 кН 9 кН, что давало состав 4 (таблетка) (диаметр 8 мм, 200 мг на одну таблетку). Химический состав одной таблетки состава 4 показан в табл. 26.

Таблица 26

Химический состав одной таблетки состава 4

Компонент	Количество (мг)
Сокристалл примера получения 8 (распыленный продукт) (в виде соединения (A))	7,2 (5)
D-маннит (PEARITOL 200SD)	131,8
Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS PH-102)	40
Гидроксипропилцеллюлоза (HPC-L)	6

Натрийкроскармеллоза (Ac-Di-Sol)	10
Легкая безводная кремниевая кислота (AEROSIL 200 Pharma)	1
Стеарат магния	4
Итого	200

Пример получения 21. Получение состава 5, содержащего кристаллы соединения (А).

Сокристаллы (71,96 г), полученные в примере получения 4, D-маннит (312,04 г, PEARLITOL 200SD, производство фирмы ROQUETTE), микрокристаллическую целлюлозу (60 г, CEOLUS UF-702, производство фирмы Asahi Kasei Corporation), гидроксипропилцеллюлозу (24 г, grade L, производство фирмы Nippon Soda Co., Ltd.), низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу (60 г, класс LH-B1, производство фирмы Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) и легкую безводную кремниевую кислоту (3 г, AEROSIL 200 Pharma, производство фирмы NIPPON AEROSIL CO., LTD.) взвешивали и смешивали, что давало первичный смешанный порошок. Отвешивали первичный смешанный порошок 398,3 г, добавляли микрокристаллическую целлюлозу (45 г, CEOLUS KG-802, производство фирмы Asahi Kasei Corporation) и стеарат магния (6,75 г, производство фирмы TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.) и их смешивали, что давало вторичный смешанный порошок. Полученный вторичный смешанный порошок сжимали при помощи роторного таблеточного пресса (Correct 19K, производство фирмы KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) с силой сжатия 6 кН, что давало непокрытую таблетку (диаметр 9 мм, 300 мг на одну таблетку). На непокрытые таблетки напыляли водную дисперсию OPADRY (производство фирмы Colorcon Japan LLC) (150 г) в DRIACOATER (DRC-200, производство фирмы Powrex Corporation), таким образом, что количество покрывающей пленки на одну таблетку составляло 12 мг, что давало состав 5 (таблетка). Химический состав одной таблетки состава 5 показан в табл. 27.

Таблица 27

Химический состав одной таблетки состава 5

Компонент	Количество (мг)
Сокристалл примера получения 4 (в виде соединения (А))	35,98 (25)
D-маннит (PEARLITOL 200SD)	156,02
Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS UF-702)	30
Гидроксипропилцеллюлоза (HPC-L)	12
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза (LH-B1)	30
Легкая безводная кремниевая кислота (AEROSIL 200 Pharma)	1,5
Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS KG-802)	30
Стеарат магния	4,5
OPADRY	12
Итого	312

Пример получения 22. Получение состава 6, содержащего кристаллы соединения (А).

Сокристаллы (79,16 г), полученные в примере получения 4, D-маннит (154,48 г, PEARLITOL 50C, производство фирмы ROQUETTE), микрокристаллическую целлюлозу (33 г, CEOLUS PH-101, производство фирмы Asahi Kasei Corporation) и низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу (24,75 г, grade LH-B1, производство фирмы Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) взвешивали и помещали в гранулятор с псевдоожиженным слоем (LAB-1, производство фирмы Powrex Corporation), гранулировали при опрыскивании водным раствором 6% (мас./мас.) гидроксипропилцеллюлозы (класс L, производство фирмы Nippon Soda Co., Ltd.) (165 г) и сушили до получения гранул. Гранулы просеивали и полученные просеянные гранулы (219,1 г) взвешивали. Добавляли низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу (18 г, grade LH-B1, производство фирмы Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) и стеарат магния (2,88 г, производство фирмы TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.) и смешивали, что давало смешанные гранулы. Полученные смешанные гранулы сжимали при помощи роторного таблеточного пресса (Correct 19K, производство фирмы KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) с силой сжатия 6 кН, что давало непокрытую таблетку (диаметр 7 мм, 150 мг на одну таблетку). На непокрытые таблетки напыляли водную дисперсию OPADRY (производство фирмы Colorcon Japan LLC) (150 г) в DRIACOATER (DRC-200, производство фирмы Powrex Corporation), таким образом, что количество покрывающей пленки на одну таблетку составляло 6 мг, что давало состав 6 (таблетка). Химический состав одной таблетки состава 6 показан в табл. 28.

Таблица 28

Химический состав одной таблетки состава 6

Компонент	Количество (мг)
Сокристалл примера получения 4 (в виде соединения (А))	35,98 (25)
D-маннит (PEARITOL 50C)	70,22
Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS PH-101)	15
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза (LH-B1)	22,5
Гидроксипропилцеллюлоза (HPC-L)	4,5
Стеарат магния	1,8
OPADRY	6
Итого	156

Экспериментальный пример 3. Измерение толщины, твердости и времени дезинтеграции состава.

Измеряли толщину, твердость и время дезинтеграции составов 1-4, полученных в примерах получения 17-20. Тест на дезинтеграцию проводили согласно методу тестирования дезинтеграции японской Фармакопеи (тестовый раствор: вода, 37°C, не диск). Результаты показаны в табл. 29.

Таблица 29

	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4
Толщина (мм)	4,15	4,17	4,19	4,14
Твердость (N)	165,1	149,5	98,6	109,0
Время распада (сек)	35	44	74	87

Экспериментальный пример 4. Фармакокинетический тест 1.

При использовании сокристаллов, полученных в примерах получения 1, 9 и 10, фармакокинетический тест соединения (А) проводили при помощи перорального введения собакам породы бигль. Доза составляла 10 мг соединения (А) в виде сокристаллов (14,4 мг), полученных в примере получения 1, сокристаллов (14,1 мг), полученных в примере получения 9, или сокристаллов (13,6 мг), полученных в примере получения 10 (каждые 10 мг в виде соединения (А)), которыми заполняли желатиновые капсулы, что давало составы 7-9 (капсула). Каждую капсулу с полученными составами 7-9 перорально вводили собакам породы бигль, как описано ниже. Каждый из полученных составов перорально вводили собакам породы бигль (самцы, 5 особей) натошак. Каждый из составов вводили одной и той же группе по 5 собак породы бигль. При каждом введении за 15 мин перед введением проводили обработку раствором пентагастрина. Образцы крови отбирали через 15 и 30 мин и 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 ч после введения и центрифугировали для получения плазмы. Измеряли концентрацию соединения (А) в плазме при использовании ЖХ и МС/МС в следующих условиях.

Условия ЖХ.

Аналитическая колонка: Kinetex C18, 50×2,0 мм В.Д., 2,6 мкм (Phenomenex).

Температура колонки: 40°C.

Подвижная фаза: очищенная вода/ацетонитрил/муравьиная кислота (600:200:0,1, об./об./об.).

Скорость потока: 0,2 мл/мин.

Инъецируемый объем: 20 мкл.

Температура автопробоотборника: 10°C.

Промывающий раствор: ацетонитрил/очищенная вода/муравьиная кислота (600:400:0,1, об./об./об.).

Время регистрирования: 5,0 мин.

Элюент в пределах от 2,0 до 5,0 мин передовался на МС/МС при помощи работающего клапана.

Условия МС/МС.

Режим ионизации: ионное турбораспыление.

Полярность: положительная.

Тип сканирования: мониторинг выбранной реакции.

Напряжение ионного распыления: 5500 В.

Температура турбодатчика: 600°C.

Подогреватель интерфейса: ON.

Давление газовой завесы: 0,28 МПа (40 ф/кв.дюйм, N₂).

Давление ионного источника газа 1: 0,28 МПа (40 ф/кв.дюйм, Air).

Давление ионного источника газа 2: 0,28 МПа (40 ф/кв.дюйм, Air).

Давление газа для соударений: 8 Bit (N₂).

Время пребывания: 0,8 с (для соединения (А)) и 0,2 с (для внутреннего стандарта (соединение (А)-d₃, которое представляет собой соединение (А), где 3 атома водорода дейтерированы)).

Длительность: 5,0 мин.

Таблица 30

Ионный контроль и параметры

	Источник ионов (m/z)	→	Продуцирование (m/z)	DP* ¹ (V)	EP* ² (V)	CE* ³ (V)	СХР* ⁴ (V)
Соединение (А)	352, 3	→	124, 1	131	10	23	20
Внутренний стандарт (соединение (А) - d ₃ * ⁵)	355, 0	→	127, 2	106	10	23	18

*1: потенциал разделения,

*2: входной потенциал,

*3: энергия столкновения,

*4: ускоряющее напряжение,

*5: соединение (А), где 3 атома водорода дейтерированы.

Максимальную концентрацию в крови ($C_{\max}$) и время достижения максимальной концентрации в крови ($T_{\max}$) лекарственного средства (соединение (А)) рассчитывали из кривой концентрации в плазме и времени для соединения (А). В дополнение площадь под кривой концентрация в крови-время (AUC_{0-24h}) от 0 до 24 ч рассчитывали методом линейных трапеций. Результаты показаны в табл. 31 и на фиг. 6. Значения, такие как $T_{\max}$ и т.п., в табл. 31 являются средними значениями, и численные значения в скобках указывают на стандартное отклонение (S.D.).

Таблица 31

Состав	Сокристалл в составе	Органическая кислота в сокристалле	Доза* ¹ (мг/голову)	$T_{\max}$ (час)	$C_{\max}$ (нг/мл)	AUC_{0-24h} (нг·час/мл)
Состав 7	Сокристалл примера получения 1	гентиизиновая кислота	10	1, 1 (0, 5)	18, 8 (7, 7)	63, 8 (22, 5)
Состав 8	Сокристалл примера получения 9	салициловая кислота	10	1, 4 (0, 5)	14, 7 (6, 2)	52, 7 (14, 7)
Состав 9	Сокристалл примера получения 10	малеиновая кислота	10	1, 5 (0, 7)	14, 5 (15, 3)	45, 8 (27, 7)

*1 доза в виде соединения (А).

Экспериментальный пример 5. Фармакокинетический тест 2.

При использовании следующих двух типов составов фармакокинетический тест соединения (А) проводили при помощи перорального введения собакам породы бигль.

(1) Состав 10 (таблетка с быстрым высвобождением).

К соединению (А), D-манниту, микрокристаллической целлюлозе, гидроксипропилцеллюлозе и натрийкарбоксиметилкрахмалу добавляли воду и смесь гранулировали в ступке и сушили до получения гранул. К гранулам добавляли стеарат магния с получением смешанных гранул. При использовании настольного таблеточного пресса (HANDTAB-200, ICHIHASHI SEIKI CO., LTD.) получали таблетку, содержащую 300 мг соединения (А) на таблетку (таблетка итого: 400 мг, большая ось: 12 мм × малая ось: 7 мм), с силой сжатия 10 кН. Доза составляла 300 мг, и по одной таблетке перорально вводили каждой собаке породы бигль. Химический состав одной таблетки состава 10 показан в табл. 32.

Таблица 32

Химический состав одной таблетки состава 10

Компонент	Количество (мг)
Соединение (А)	300
D-маннит	43
Микрокристаллическая целлюлоза	30
Гидроксипропилцеллюлоза	9
Натрийкарбоксиметилкрахмал	15
Стеарат магния	3
Итого	400

(2) Состав 11 (капсула).

Доза составляла 100 мг соединения (А) в виде сокристалла (144 мг), полученного в примере получения 1 (100 мг соединения (А)), которой заполняли желатиновые капсулы, что давало состав 11 (капсула), и по одной капсуле перорально вводили каждой собаке породы бигль.

Каждый из полученных составов перорально вводили собакам породы бигль (самцы, 5 особей) натощак. Каждый состав вводили одной и той же группе по 5 собак породы бигль. При каждом введении за 15 мин до введения проводили обработку раствором пентагастрина. Образцы крови отбирали каждые 15 и 30 мин и 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 ч после введения, центрифугировали для получения плазмы. Измеряли концентрацию соединения (А) с использованием ЖХ и МС/МС в условиях, приведенных в экспериментальном примере 4.

Максимальную концентрацию в крови ($C_{\max}$) и время достижения максимальной концентрации в крови ($T_{\max}$) лекарственного средства (соединение (А)) рассчитывали из кривой концентрации в плазме и времени для соединения (А). В дополнение площадь под кривой концентрация в крови-время (AUC_{0-24h}) от 0 до 24 ч рассчитывали методом линейных трапеций. Результаты показаны в табл. 33 и на фиг. 7. Значения, такие как $T_{\max}$ и т.п., в табл. 33 являются средними значениями, и численные значения в скобках указывают на стандартное отклонение (S.D.).

Таблица 33

Состав	Активный ингредиент в составе	Доза *1 (мг/head)	$T_{\max}$ (час)	$C_{\max}$ (нг/мл)	AUC_{0-24h} (нг·час/мл)
Состав 10	Соединение (А)	300	1,6 (0,5)	4,7 (1,0)	30,2 (14,5)
Состав 11	Сокристалл примера получения 1	100	1,3 (0,7)	229,0 (106,5)	585,5 (231,6)

*1 доза в виде соединения (А).

Промышленная применимость

Сокристалл настоящего изобретения превосходит по свойствам растворимости и пероральной всасываемости и пригоден в качестве сырья для лекарственного средства (фармацевтической композиции или состава).

Настоящая заявка основана на патентной заявке № 2015-252658, поданной в Японии, содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки во всей ее полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Сокристалл (S)-3-(1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)изохинолин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-она и гентизиновой кислоты, где сокристалл показывает диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую характеристические пики при периодах решетки (d) около 13,04±0,2, 5,96±0,2, 4,67±0,2, 3,63±0,2 и 3,28±0,2 Å.

2. Сокристалл по п.1, где сокристалл показывает диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую характеристические пики при периодах решетки (d) около 13,04±0,2, 10,92±0,2, 9,97±0,2, 5,96±0,2, 4,67±0,2, 3,63±0,2 и 3,28±0,2 Å.

3. Сокристалл по п.1, где сокристалл показывает диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую характеристические пики при периодах решетки (d) около 13,04±0,2, 10,92±0,2, 9,97±0,2, 6,14±0,2, 5,96±0,2, 5,28±0,2, 4,67±0,2, 3,63±0,2 и 3,28±0,2 Å.

4. Сокристалл по п.1, где молярное соотношение (S)-3-(1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)изохинолин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-он:гентизиновая кислота составляет 1:1.

5. Сокристалл по п.1, где сокристаллом является негидрат.

6. Лекарственное средство для лечения заболеваний, расстройств или состояний, для которых показано ингибирование тирозинкиназы Брутона (BTK), содержащее терапевтически эффективное количество сокристалла по любому из пп.1-5.

7. Способ получения сокристалла по п.1, включающий смешивание и перемешивание сильноосновного водного раствора (S)-3-(1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)изохинолин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-она и раствора гентизиновой кислоты, где способ получения включает добавление в качестве затравочного кристалла сокристалла (S)-3-(1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)изохинолин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-она и гентизиновой кислоты в смесь сильноосновного водного раствора (S)-3-(1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)изохинолин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-она и раствора гентизиновой кислоты, причем

гентизиновая кислота в смешанном растворе сильноосновного водного раствора (S)-3-(1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)изохинолин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-она и раствора гентизиновой кислоты имеет концентрацию 0,298-0,592 моль/л,

количество гентизиновой кислоты для использования составляет 2,3-5,2 моль на 1 моль (S)-3-(1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)изохинолин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-она, скорость перемешивания смешанного раствора составляет 1-1200 об/мин, температура перемешивания смешанного раствора составляет 0-100°C,

время перемешивания смешанного раствора составляет от 0,1 ч до 10 дней, и количество добавляемого затравочного кристалла составляет 0,1-200 мг на 1 г (S)-3-(1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)изохинолин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она.

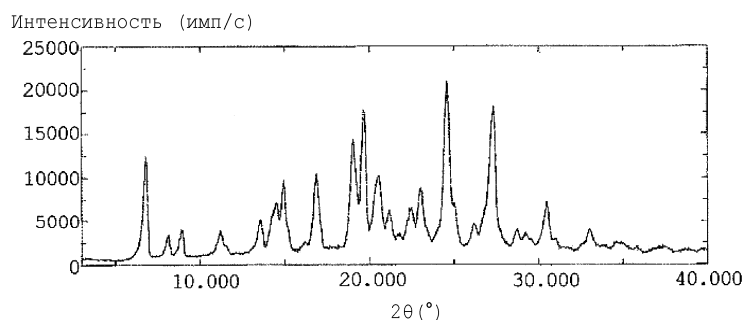
8. Способ получения по п.7, где гентизиновая кислота в смешанном растворе сильноосновного водного раствора (S)-3-(1-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)изохинолин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она и раствора гентизиновой кислоты имеет концентрацию 0,388-0,592 моль/л.

9. Способ получения по п.7, где растворителем раствора гентизиновой кислоты является

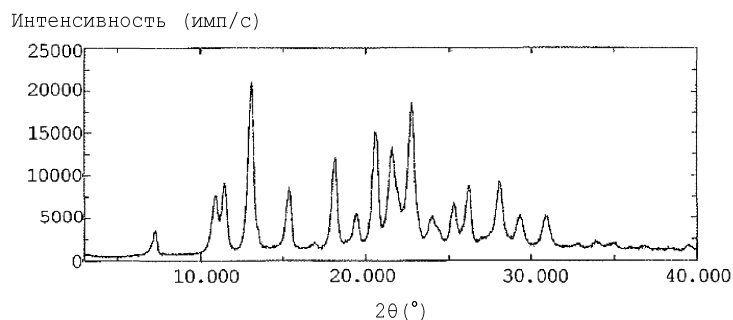
(i) вода,

(ii) по меньшей мере один органический растворитель, выбранный из группы, состоящей из изопропилового спирта, диметилсульфоксида, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, метанола, этанола, 1-пропанола, тетрагидрофурана, ацетона, 2,2,2-трифторэтанола, ацетонитрила, 1-метил-2-пирролидона и уксусной кислоты, или

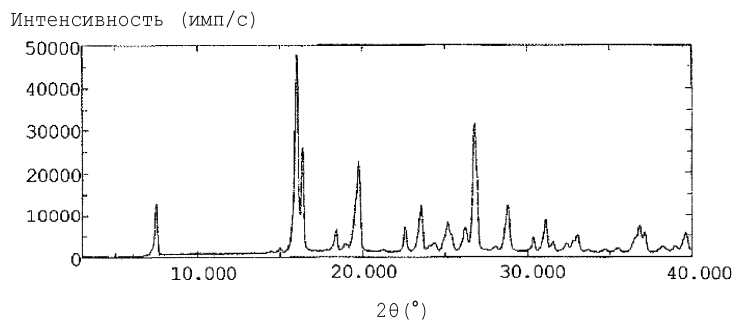
(iii) смешанный растворитель по меньшей мере одного органического растворителя, выбранного из группы, описанной в (ii), и воды.



Фиг. 1

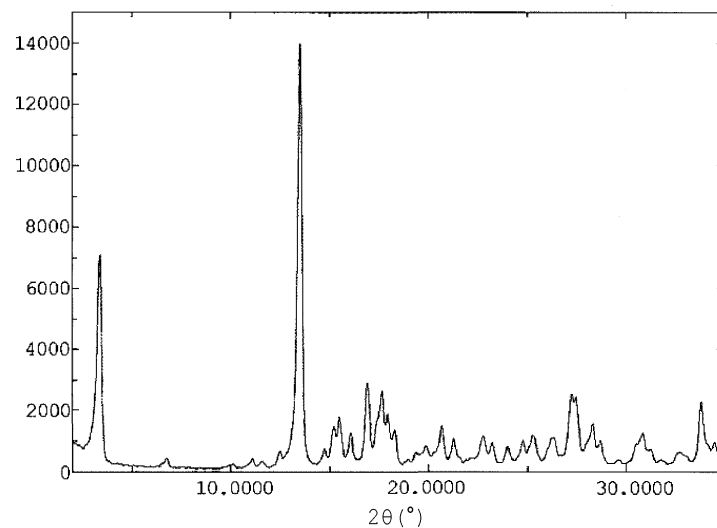


Фиг. 2



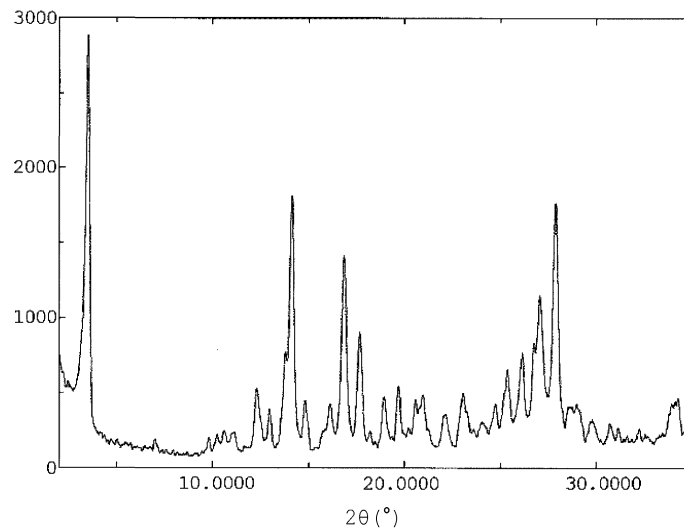
Фиг. 3

Интенсивность (имп/с)

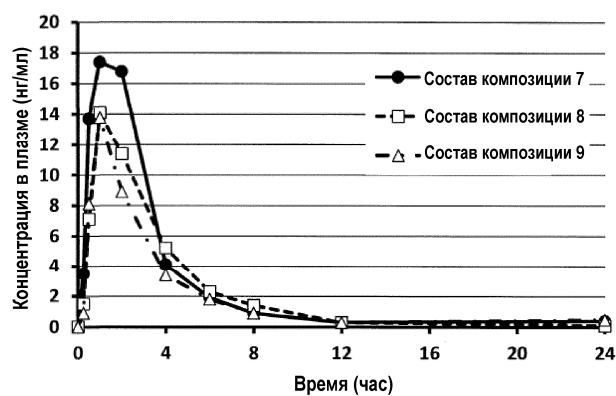


Фиг. 4

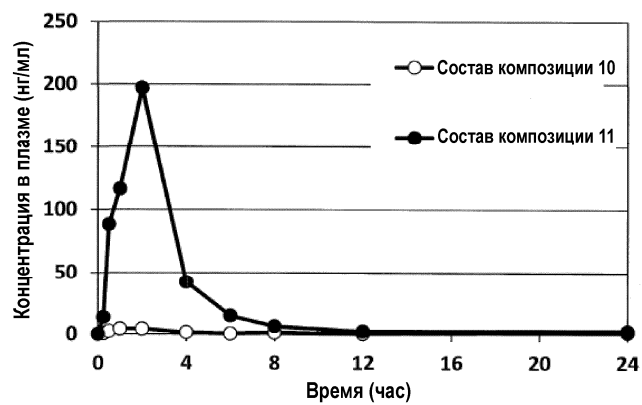
Интенсивность (имп/с)



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

