

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092241** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.04.01

(22) Дата подачи заявки
2019.05.03

(51) Int. Cl. *C07C 211/14* (2006.01)
A61K 31/132 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА ТЕТРАГИДРОХЛОРИДА ТРИЭТИЛЕНТЕТРАМИНА И
ЕЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **18290048.0**

(32) **2018.05.04**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2019/061441**

(87) **WO 2019/211464 2019.11.07**

(71) Заявитель:
ОРФАЛАН (FR)

(72) Изобретатель:

**Морли Тимоти Джеймс, Лоуренс
Ронни Максвелл, Амин Насим (GB)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении описана новая кристаллическая форма тетрахлорида триэтилентетрамина, обладающая улучшенной стабильностью при комнатной температуре по сравнению с известными формами и по сравнению с дихлоридной солью. Новая кристаллическая форма характеризуется наличием пиков в спектре XRPD при 22,9, 25,4, 25,8, 26,6, 34,6 и 35,3±0,1°2θ и сдвигов комбинационного рассеяния 943, 1173, 1527 и 1612±5 см⁻¹. Кристаллическая форма тетрахлорида триэтилентетрамина подходит для лечения болезни Вильсона. Также предложен способ получения кристаллической формы тетрахлорида триэтилентетрамина, включающий добавление антирастворителя к водному раствору указанного соединения.

A1

202092241

202092241

A1

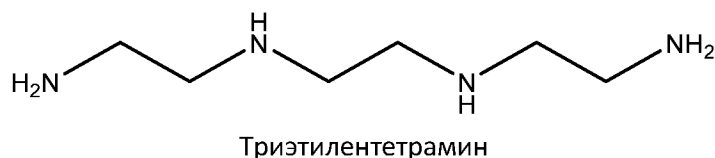
КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА ТЕТРАГИДРОХЛОРИДА ТРИЭТИЛЕНТЕТРАМИНА И ЕЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники

5 Настоящее изобретение относится к кристаллической форме тетрагидрохлорида триэтилентетрамина (ТЕТА.4HCl) и способам получения указанной кристаллической формы. Настоящее изобретение также относится к лечению болезни Вильсона с применением кристаллического тетрагидрохлорида триэтилентетрамина.

10 Уровень техники

Триэтилентетрамин, или 1,2-этандиамин, N,N'-бис(2-аминоэтил) (ТЕТА) имеет следующую структуру:



Дихлоридная соль (ТЕТА.2HCl) представляет собой полиаминный хелатор меди (II).

15 Благодаря хелатирующим свойствам в отношении меди она подходит для лечения различных состояний, в частности болезни Вильсона. Болезнь Вильсона представляет собой генетическое расстройство, вызванное мутацией в белке болезни Вильсона (ген ATP7B). Указанное патологическое состояние приводит к накоплению меди в организме. Благодаря способности ТЕТА.2HCl образовывать хелаты с медью его также рассматривали

20 в качестве лекарственного средства для лечения многих состояний, таких как повреждение внутренних органов у пациентов с диабетом, болезнь Альцгеймера и рак (Henriet et al, International Journal of Pharmaceutics 511 (2016) 312-321).

Однако несмотря на то, что уже давно было известно, что ТЕТА.2HCl подходит для

25 лечения болезни Вильсона, это лечение не было успешным. Это по меньшей мере частично связано с тем, что оказалось трудно получить подходящие формы ТЕТА.2HCl, которые имели бы достаточную стабильность при комнатной температуре. Поэтому пациентам необходимо хранить таблетки в условиях пониженной температуры, что является обременительным требованием для лекарственного средства, которое необходимо

30 принимать во время каждого приема пищи в течение всей жизни.

Исследования также показали, что изменение влажности может влиять на стабильность указанной соли. Данная соль является очень чувствительной к влаге и существует в различных полиморфных формах в зависимости от уровня влажности.

Высокая влажность приводит к нестабильности соединения. Данное влияние на стабильность затрудняет приготовление подходящего лекарственного средства для лечения пациентов и приводит к необходимости хранить материалы в особых условиях, таких как пониженная температура. Следовательно, существует потребность в улучшенных средствах для лечения болезни Вильсона, которые можно вводить перорально и которые стабильны в условиях окружающей среды в течение длительного времени.

В EP 1778618 описаны синтетические методы получения ТЕТА и его солей, включая 2НСІ соль и 4НСІ соль. Утверждается, что только 2НСІ соль может быть подходящей для лечения болезни Вильсона.

В WO 2006/027705 описан синтез триэтилететраминов, включая форму I и форму II дигидрохлорида триэтилететрамина. В этом документе не упоминаются кристаллические формы тетрагидрохлорида триэтилететрамина.

Краткое описание изобретения

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что новая кристаллическая форма ТЕТА.4НСІ более удобна в обращении и более стабильна при комнатной температуре. Поэтому она является более подходящей для приготовления лекарственного средства, чем дихлорид или известные формы тетрагидрохлоридной соли. Ранее известные методики получения ТЕТА.4НСІ (такие как способы кристаллизации с антирастворителем, проводимые при комнатной температуре, и способы, включающие стадии высокотемпературной сушки) приводят к получению кристаллической формы, описанной в настоящем документе как Форма А. Однако авторы настоящего изобретения обнаружили, что путем тщательного контроля условий получения, в частности температуры и скорости кристаллизации, можно получить новую кристаллическую форму, обозначенную в настоящем документе как Форма В. Эта новая форма обладает хорошими технологическими характеристиками, а также хорошими характеристиками стабильности и срока годности, и поэтому подходит для получения новых составов, например таблеток, для лечения болезни Вильсона.

Таким образом, в настоящем изобретении предложена кристаллическая форма тетрагидрохлорида триэтилететрамина, обладающая по меньшей мере одной из следующих характеристик:

(i) дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), содержащая по меньшей мере два пика, выбранных из пиков при 22,9, 25,4, 25,8, 26,6, 34,6 и $35,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$; и/или

(ii) спектр комбинационного рассеяния, содержащий по меньшей мере два пика, выбранных из пиков при сдвиге комбинационного рассеяния 943, 1173, 1527 и $1612 \pm 5 \text{ см}^{-1}$.

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая описанную в настоящем изобретении кристаллическую форму совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями.

Также предложен способ получения кристаллической формы тетрахлорида триэтилтетрамина, который включает добавление антирастворителя к водному раствору тетрахлорида триэтилтетрамина и сбор полученных кристаллов, причем добавление антирастворителя проводят при температуре примерно $20 \text{ }^\circ\text{C}$ или ниже.

Также предложена кристаллическая форма тетрахлорида триэтилтетрамина или фармацевтическая композиция, содержащая тетрахлорид триэтилтетрамина, которую можно получить или которую получали способами, описанными в настоящем изобретении.

Также предложена кристаллическая форма или фармацевтическая композиция, как описано в настоящем документе, для применения для лечения человека или животного с помощью терапии, предпочтительно для применения для предотвращения или лечения болезни Вильсона.

Также предложен способ предотвращения или лечения болезни Вильсона у субъекта, который в этом нуждается, включающий введение указанному субъекту эффективного количества кристаллической формы или фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе.

Также предложено применение кристаллической формы или фармацевтической композиции, как описано в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для предотвращения или лечения болезни Вильсона.

Конкретные аспекты настоящего изобретения изложены ниже:

1. Кристаллическая форма тетрахлорида триэтилтетрамина, обладающая по меньшей мере одной из следующих характеристик:

(i) дифрактограмма XRPD, содержащая по меньшей мере два пика, выбранных из пиков при $22,9$, $25,4$, $25,8$, $26,6$, $34,6$ и $35,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$; и/или

(ii) спектр комбинационного рассеяния, содержащий по меньшей мере два пика, выбранных из пиков при сдвиге комбинационного рассеяния 943, 1173, 1527 и $1612 \pm 5 \text{ см}^{-1}$.

2. Кристаллическая форма согласно аспекту 1, характеризующаяся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), содержащей по меньшей мере два пика, выбранных из пиков при $22,9$, $25,4$, $25,8$, $26,6$, $34,6$ и $35,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$.

3. Кристаллическая форма согласно аспекту 1 или аспекту 2, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей по меньшей мере три пика, выбранных из пиков при 22,9, 25,4, 25,8, 26,6, 34,6 и $35,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$.
- 5 4. Кристаллическая форма согласно любому из аспектов 1-3, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 25,4, 34,6 и $35,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$.
5. Кристаллическая форма согласно любому из аспектов 1-4, содержащая не более 10% масс. Формы А тетрахлорида триэтилентетрамина, характеризующейся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 25,2 и $35,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$.
- 10
6. Кристаллическая форма согласно аспекту 5, содержащая не более 5% масс. Формы А тетрахлорида триэтилентетрамина, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 25,2 и $35,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$.
- 15
7. Кристаллическая форма согласно любому из предшествующих аспектов, которая по существу состоит из Формы В тетрахлорида триэтилентетрамина, характеризующейся:
- (I) дифрактограммой XRPD, как определено в любом из пунктов 1-4; и/или
- (ii) спектром комбинационного рассеяния, содержащим по меньшей мере два пика, выбранных из пиков при сдвиге комбинационного рассеяния 943, 1173, 1527 и $1612 \pm 5 \text{ см}^{-1}$.
- 20
8. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из аспектов 1-7 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.
- 25
9. Фармацевтическая композиция согласно аспекту 8, представляющая собой твердую пероральную лекарственную форму, содержащую кристаллическую форму по любому из пп. 1-7 и фармацевтически приемлемый носитель.
- 30
10. Фармацевтическая композиция согласно аспекту 8 или аспекту 9, содержащая не более 10% масс., предпочтительно не более 5% масс., более предпочтительно не более 2% масс. Формы А тетрахлорида триэтилентетрамина, характеризующейся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 25,2 и $35,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$.

11. Фармацевтическая композиция согласно аспекту 10, по существу не содержащая Форму А тетрахлорида триэтилентетрамина, характеризующуюся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при $25,2$ и $35,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$.
- 5 12. Способ получения кристаллической формы тетрахлорида триэтилентетрамина, включающий добавление антирастворителя к водному раствору тетрахлорида триэтилентетрамина и сбор полученных кристаллов, причем добавление антирастворителя проводят при температуре примерно 20°C или ниже.
- 10 13. Способ согласно аспекту 12, отличающийся тем, что скорость добавления антирастворителя к раствору составляет не более $0,5$ мл/мин на грамм ТЕТА.4НСl, растворенного в указанном водном растворе.
14. Способ согласно аспекту 12 или аспекту 13, который включает:
- 15 (i) добавление антирастворителя к водному раствору ТЕТА.4НСl при температуре T_1 в течение периода времени t_1 и/или со скоростью добавления R_1 ;
- (ii) необязательно, добавление затравочных кристаллов ТЕТА.4НСl;
- (iii) необязательно, перемешивание полученной смеси при T_1 в течение дополнительного периода t_{1a} ;
- 20 (iv) необязательно, снижение температуры до температуры T_2 и перемешивание смеси в течение дополнительного периода t_2 ; и
- (v) сбор полученных кристаллов;
- где T_1 составляет примерно 20°C или ниже; T_2 по меньшей мере на 5°C ниже, чем T_1 ; t_1 составляет по меньшей мере 1 час, R_1 составляет $0,5$ мл/мин/г или менее, t_{1a} составляет по
- 25 меньшей мере 2 часа и t_2 составляет по меньшей мере 30 минут.
15. Способ согласно аспекту 14, который включает:
- (i) добавление антирастворителя к водному раствору ТЕТА.4НСl при температуре T_1 в течение периода времени t_1 и/или со скоростью R_1 ;
- 30 (ii) необязательно, добавление затравочных кристаллов ТЕТА.4НСl;
- (iii) необязательно, перемешивание полученной смеси при T_1 в течение дополнительного периода t_{1a} ;
- (iv) снижение температуры до температуры T_2 и перемешивание смеси в течение дополнительного периода t_2 ; и
- 35 (v) сбор полученных кристаллов;

где T1 составляет примерно 20 °C или ниже; T2 составляет примерно 10°C или ниже; t1 составляет по меньшей мере 1 час, R1 составляет 0,5 мл/мин/г или менее, t1a составляет по меньшей мере 3 часа и t2 составляет по меньшей мере 30 минут.

5 16. Способ согласно аспекту 15, который включает:

(i) добавление антирастворителя к водному раствору ТЕТА.4НСl при температуре T1 в течение периода времени t1 и/или со скоростью R1;

(ii) добавление затравочных кристаллов ТЕТА.4НСl;

(iii) перемешивание полученной смеси при T1 в течение дополнительного периода t1a;

10 (iv) снижение температуры до температуры T2 и перемешивание смеси в течение дополнительного периода t2; и

(v) сбор полученных кристаллов;

где T1 составляет примерно 15°C или ниже; T2 составляет примерно 5°C или ниже; t1 составляет по меньшей мере 1 час, R1 составляет 0,2 мл/мин/г или менее, t1a составляет по

15 меньшей мере 4 часа и t2 составляет по меньшей мере 30 минут.

17. Способ по любому из аспектов 12-16, дополнительно включающий сушку собранных кристаллов при температуре ниже примерно 40 °C, предпочтительно ниже примерно 30 °C.

20

18. Способ по любому из аспектов 12-17, отличающийся тем, что собранные кристаллы объединяют с фармацевтически приемлемым носителем с получением фармацевтической композиции.

25 19. Способ согласно аспекту 18, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает прессование смеси кристаллов и фармацевтически приемлемого носителя с получением таблетки и, необязательно, покрытие таблетки сахаром или пленкой.

30 20. Кристаллическая форма или фармацевтическая композиция, полученная способом по любому из аспектов 12-19.

21. Кристаллическая форма или фармацевтическая композиция согласно любому из предшествующих аспектов для применения в способе лечения организма человека или
35 животного с помощью терапии.

22. Кристаллическая форма или фармацевтическая композиция для применения в соответствии с аспектом 21, которая предназначена для предотвращения или лечения болезни Вильсона.

5

Краткое описание графических материалов

На фигурах 1a и 1b представлены блок-схемы, демонстрирующие способ получения ТЕТА.4НСI в неочищенной форме.

10 На фигуре 2 представлена блок-схема, демонстрирующая способ получения формы В ТЕТА.4НСI по существу в чистой форме.

На фигуре 3 представлена дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы А ТЕТА.4НСI («Профиль 1») и смеси форм А и В ТЕТА.4НСI («Профили 1+2»). Стрелками выделены характеристические пики формы В ТЕТА.4НСI

15 На фигуре 4 представлена дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции формы В ТЕТА.4НСI.

На фигуре 5a представлены спектры комбинационного рассеяния света формы А ТЕТА.4НСI (внизу) и формы В (вверху).

На фигуре 5b показаны спектры, наложенные на форму А в верхней строке и форму В в нижней строке. Пики формы В выделены.

20 На фигуре 6 представлен график Хеккеля для формы А ТЕТА.4НСI и формы В ТЕТА.4НСI.

На Фигуре 7a показана таблетка ТЕТА.4НСI, приготовленная из формы А ТЕТА.4НСI. На Фигуре 7b показано изображение той же таблетки после старения. На фигуре 7c показан анализ комбинационного рассеяния состаренной таблетки с затемненными участками, соответствующими расположению формы А ТЕТА.4НСI в таблетке.

25 На фигурах 8a и 8b представлены спектры FTIR-ATR формы В ТЕТА.4НСI. На фигуре 8a представлен полный спектр $4000 - 525 \text{ cm}^{-1}$. На фигуре 8b представлена область колебаний скелета молекул $1800 - 525 \text{ cm}^{-1}$.

30 На фигуре 9a представлен анализ рентгеновской порошковой дифракции образцов из примера 7 после ручного добавления этанола с разными скоростями и сравнение с эталонными дифрактограммами Формы А и Формы В. На фигуре 9b показано увеличение фиг.9a при $2\theta = 20-29^\circ$. На фигуре 9c представлено увеличение фиг. 9a при $2\theta = 34-37^\circ$.

35 На фигуре 10a представлен анализ рентгеновской порошковой дифракции образцов из примера 7 после программного добавления этанола и сравнение с эталонными дифрактограммами Формы А и Формы В. На фигуре 10b представлено увеличение фиг.10a при $2\theta = 20-29^\circ$. На фигуре 10c представлено увеличение фиг. 10a при $2\theta = 34-37^\circ$.

Фигуры 11a и 11b показывают изменение массы относительно относительной влажности для анализа DVS из примера 2 и сравнительного примера 3, соответственно.

На фигурах 12a-12c показан спектральный анализ XRPD продукта, полученного в соответствии со способом, известным из уровня техники.

5

Подробное описание изобретения

Кристаллический ТЕТА.4НС1

Кристаллическая форма тетрахлоорида триэтилентетрамина (ТЕТА.4НС1), которая описана в настоящем изобретении, известна как форма В. Данная кристаллическая форма может быть охарактеризована одной или более из следующих характеристик: ее спектр XRPD, спектр комбинационного рассеяния, температура плавления, спектр FTIR и ее DVS поведение. Подробности каждой из этих характеристик кристаллической формы описаны ниже. Обычно кристаллическая форма согласно настоящему изобретению характеризуется своим спектром XRPD и/или спектром комбинационного рассеяния, наиболее предпочтительно спектром XRPD. Таким образом, кристаллическая форма согласно настоящему изобретению обычно обладает по меньшей мере одной из следующих характеристик:

- (i) дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), содержащая по меньшей мере два пика, выбранных из пиков при 22,9, 25,4, 25,8, 26,6, 34,6 и $35,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$;
- и/или
- (ii) спектр комбинационного рассеяния, содержащий по меньшей мере два пика, выбранных из пиков при сдвиге комбинационного рассеяния 943, 1173, 1527 и $1612 \pm 5 \text{ см}^{-1}$.

Обычно кристаллическая форма ТЕТА.4НС1 согласно настоящему изобретению имеет дифрактограмму XRPD, содержащую по меньшей мере два пика, выбранных из пиков при 22,9, 25,4, 25,8, 26,6, 34,6 и $35,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$. Предпочтительно, дифрактограмма XRPD имеет по меньшей мере три пика, более предпочтительно, по меньшей мере четыре пика, выбранных из пиков при 22,9, 25,4, 25,8, 26,6, 34,6 и $35,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$. Более предпочтительно, на дифрактограмме XRPD наблюдаются по меньшей мере 5 или все данные пики. Более предпочтительно кристаллическая форма ТЕТА.4НС1 согласно настоящему изобретению имеет дифрактограмму XRPD, содержащую по меньшей мере два пика, предпочтительно по меньшей мере три, четыре, пять или все пики, выбранные из пиков при 22,9, 25,4, 25,8, 26,6, 34,6 и $35,3 \pm 0,05^\circ 2\theta$. Особенно предпочтительно, кристаллическая форма ТЕТА.4НС1 имеет дифрактограмму XRPD с пиками при 25,4, 34,6 и $35,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$, более предпочтительно при 25,4, 34,6 и $35,3 \pm 0,05^\circ 2\theta$.

Обычно пики при $25,4$ и $35,3 \pm 0,1$ ° 2θ являются наиболее интенсивными, в частности, пик при $25,4 \pm 0,1$ ° 2θ . Предпочтительно пик при $25,4 \pm 0,1$ ° 2θ по меньшей мере в два раза интенсивнее, чем следующий по интенсивности пик, более предпочтительно, по меньшей мере в три раза интенсивнее. Обычно пик при $35,3 \pm 0,1$ ° 2θ по меньшей мере в два раза интенсивнее следующего по интенсивности пика.

Обычно дифрактограмма XRPD формы В ТЕТА.4НСІ по существу аналогична изображенной на фигуре 4.

Данные XRPD можно получить с помощью дифрактометра PANALYTICAL X'PERT PRO MPD. Данные дифракции обычно получают, подвергая образцы порошка облучению рентгеновскими лучами Cu-K α с характеристической длиной волны (λ) 1,5418 Å. Рентгеновское излучение генерировали с применением медного анода, питаемого напряжением 40 кВ и током 40 мА. Дополнительные подробности рабочих условий для получения данных XRPD изложены в разделе «Примеры» в настоящем документе.

Обычно кристаллическая форма ТЕТА.4НСІ согласно настоящему изобретению имеет спектр комбинационного рассеяния, имеющий сдвиги на два или более из 943, 1173, 1527 и 1612 ± 5 см $^{-1}$. Предпочтительно, спектр комбинационного рассеяния демонстрирует по меньшей мере два, предпочтительно три, более предпочтительно все четыре из пиков при 943, 1173, 1527 и 1612 ± 5 см $^{-1}$. Особенно предпочтительно, чтобы кристаллическая форма ТЕТА.4НСІ имела спектр комбинационного рассеяния с или более, предпочтительно тремя, более предпочтительно всеми четырьмя сдвигами, составляющими 943, 1173, 1527 и 1612 ± 2 см $^{-1}$. Особенно предпочтительно, чтобы кристаллическая форма ТЕТА.4НСІ имела спектр комбинационного рассеяния, имеющий сдвиги при 943 и 1173 ± 5 см $^{-1}$, наиболее предпочтительно 943 и 1173 ± 2 см $^{-1}$. Обычно спектр комбинационного рассеяния является аналогичным спектру, показанному на фигуре 5а (верхний спектр).

Спектры комбинационного рассеяния можно получить, например, с помощью фармацевтического анализатора Renishaw RA802. Он может работать при длине волны лазера 785 нм. Дополнительные рабочие условия изложены в разделе «Примеры».

Кристаллическая форма ТЕТА.4НСІ Формы В является стабильной при хранении. Таким образом, обычно дифрактограмма XRPD и/или спектр комбинационного рассеяния образца кристаллической формы согласно настоящему изобретению, который хранили при 20 °С в течение 6 месяцев, предпочтительно 10 месяцев, более предпочтительно 12 месяцев, идентичны или практически идентичны кристаллической форме согласно настоящему изобретению, описанной выше. Предпочтительно по меньшей мере 90 % масс., более предпочтительно по меньшей мере 95 % масс., более предпочтительно по меньшей мере 98 % масс. образца кристаллической формы согласно настоящему изобретению, который

хранили при 20 °С в течение 6 месяцев, предпочтительно 10 месяцев, более предпочтительно 12 месяцев, сохраняет кристаллическую форму, форму В, описанную в настоящем изобретении.

Кристаллическая форма ТЕТА.4НС1 формы В является стабильной во влажной среде. Таким образом, обычно дифрактограмма XRPD и/или спектр комбинационного рассеяния образца кристаллической формы согласно настоящему изобретению, который хранили при 40°С и влажности 75% в течение 1 месяца, предпочтительно в течение четырех месяцев, более предпочтительно в течение шести месяцев, идентичны или практически идентичны кристаллической форме согласно настоящему изобретению, описанной выше.

10 Предпочтительно, по меньшей мере 90 % масс., более предпочтительно по меньшей мере 95 % масс., более предпочтительно по меньшей мере 98 % масс. образца кристаллической формы согласно настоящему изобретению, который хранили при 40°С и влажности 75% в течение 1 месяца, сохраняет кристаллическую форму - форму В, - описанную в настоящем изобретении. Предпочтительно по меньшей мере 90 % масс., более предпочтительно по

15 меньшей мере 95 % масс., более предпочтительно по меньшей мере 98 % масс. образца кристаллической формы согласно настоящему изобретению, который хранили при 40°С и влажности 75% в течение 4 месяцев, предпочтительно в течение 6 месяцев, сохраняет кристаллическую форму В, описанную в настоящем изобретении.

Предпочтительно стабильность при хранении кристаллической формы согласно настоящему изобретения определяют по дифрактограмме XRPD. Таким образом, предпочтительно дифрактограмма XRPD кристаллической формы согласно настоящему изобретению, который хранили при 20 °С в течение 6 месяцев, предпочтительно 10 месяцев, более предпочтительно 12 месяцев, идентичны или практически идентичны кристаллической форме согласно настоящему изобретению, описанной выше.

25 Предпочтительно, по меньшей мере 90 % масс., более предпочтительно по меньшей мере 95 % масс., более предпочтительно по меньшей мере 98 % масс. образца кристаллической формы согласно настоящему изобретению, который хранили при 20 °С в течение 6 месяцев, предпочтительно 10 месяцев, более предпочтительно 12 месяцев, сохраняет дифрактограмму XRPD, идентичную или по существу идентичную дифрактограмме

30 кристаллической формы В, описанной в настоящем изобретении. Таким образом, предпочтительно дифрактограмма XRPD образца кристаллической формы согласно настоящему изобретению, который хранили при 40°С и влажности 75% в течение 1 месяца, предпочтительно в течение 4 месяцев, более предпочтительно в течение 6 месяцев, идентичны или практически идентичны кристаллической форме согласно настоящему

35 изобретению, описанной выше. Предпочтительно, по меньшей мере 90 % масс., более

предпочтительно по меньшей мере 95 % масс., более предпочтительно по меньшей мере 98 % масс. образца кристаллической формы согласно настоящему изобретению, который хранили при 40°C и влажности 75% в течение 1 месяца, предпочтительно 4 месяцев, более предпочтительно 6 месяцев, сохраняет дифрактограмму XRPD, идентичную или по существу идентичную дифрактограмме кристаллической формы В, описанной в настоящем изобретении.

В качестве альтернативы стабильность при хранении кристаллической формы согласно настоящему изобретению определяют по спектру комбинационного рассеяния. Таким образом, предпочтительно спектр комбинационного рассеяния кристаллической формы согласно настоящему изобретению, который хранили при 20 °С в течение 6 месяцев, предпочтительно 10 месяцев, более предпочтительно 12 месяцев, идентичны или практически идентичны кристаллической форме согласно настоящему изобретению, описанной выше. Предпочтительно, по меньшей мере 90 % масс., более предпочтительно по меньшей мере 95 % масс., более предпочтительно по меньшей мере 98 % масс. образца кристаллической формы согласно настоящему изобретению, который хранили при 20 °С в течение 6 месяцев, предпочтительно 10 месяцев, более предпочтительно 12 месяцев, сохраняет дифрактограмму XRPD, идентичную или по существу идентичную дифрактограмме кристаллической формы В, описанной в настоящем изобретении. Таким образом, предпочтительно спектр комбинационного рассеяния образца кристаллической формы согласно настоящему изобретению, который хранили при 40°C и влажности 75% в течение 1 месяца, предпочтительно в течение 4 месяцев, более предпочтительно в течение 6 месяцев, идентичен или практически идентичен кристаллической форме согласно настоящему изобретению, описанной выше. Предпочтительно по меньшей мере 90 % масс., более предпочтительно по меньшей мере 95 % масс., более предпочтительно по меньшей мере 98 % масс. образца кристаллической формы согласно настоящему изобретению, который хранили при 40°C и влажности 75% в течение 1 месяца, предпочтительно 4 месяцев, более предпочтительно 6 месяцев, сохраняет спектр комбинационного рассеяния, идентичный или по существу идентичный спектру кристаллической формы В, описанной в настоящем изобретении.

Особые преимущества кристаллической формы согласно настоящему изобретению относятся к ее стабильности при хранении. При хранении таблеток, полученных из формы А ТЕТА.4НС1, наблюдаются обесцвеченные пятна после хранения в течение шести месяцев при 40 °С и влажности 75%. Таблетка, полученная из формы А ТЕТА.4НС1, которую подвергали состариванию, изображена на фигуре 7b. Она демонстрирует изменение цвета таблетки с течением времени. Настоящее изобретение и обеспечение формы В ТЕТА.4НС1,

в частности, по существу чистой формы В ТЕТА.4НС1, направлены на решение данной проблемы. Считается, что таблетки, полученные из формы В ТЕТА.4НС1, имеют сниженную тенденцию к изменению цвета с течением времени.

Кристаллическая форма согласно настоящему изобретению обычно имеет FTIR-спектр, имеющий пики при двух или более, предпочтительно четырех или более, более предпочтительно пяти или шести или более, наиболее предпочтительно всех из 1475, 1525, 16010, 2380, 2435, 2580, 2830 и $2880 \pm 5 \text{ см}^{-1}$. Предпочтительно кристаллическая форма согласно настоящему изобретению имеет спектр FTIR с пиками при $1525, 2435$ и $2675 \pm 5 \text{ см}^{-1}$, наиболее предпочтительно при $1526, 2436$ и $2674 \pm 2 \text{ см}^{-1}$. Предпочтительно кристаллическая форма согласно настоящему изобретению содержит не более 50 % масс., например не более 40 % масс., предпочтительно не более 20 % масс., более предпочтительно не более 10 % масс. кристаллической формы, имеющей пик при $943 \pm 2 \text{ см}^{-1}$ в спектре FTIR. Наиболее предпочтительно, чтобы кристаллическая форма практически не содержала кристаллическую форму с пиком $943 \pm 2 \text{ см}^{-1}$.

Спектры FTIR обычно представляют собой FTIR-ATR спектры и могут быть получены с применением FT-IR спектрометра Nicolet iS5 в diamond режиме ATR. Конкретные условия, подходящие для получения FTIR-спектров, более подробно изложены в примере 4.

Кристаллическая форма согласно настоящему изобретению обычно имеет температуру плавления примерно $260 \text{ }^\circ\text{C}$, обычно примерно $259 \text{ }^\circ\text{C}$, как измерено с помощью DSC. Анализ DSC можно выполнить, как описано в примере 4. Например, анализ может быть выполнен с применением устройства Toledo DSC3 + и обеспечения образцов в герметичном алюминиевом поддоне объемом 40 мкл с проколотой крышкой перед анализом при продувке азотом со скоростью 50 мл/мин.

Также можно применять анализ кристаллической формы согласно настоящему изобретению с помощью DVS, чтобы отличить настоящую кристаллическую форму В от формы А. Кристаллическая форма согласно настоящему изобретению обычно демонстрирует увеличение массы при относительной влажности 90% и выше на 50-59%, обычно на 54-57%. Обычно после завершения цикла сорбции и десорбции (от 0% до 95% относительной влажности) прибавка массы образца составляет не более 10%, предпочтительно не более 5%. Это отличается от формы А ТЕТА.4НС1, которая демонстрирует увеличение массы после сорбции/десорбции (0-95% RH) на 14-15%.

Обычно кристаллическая форма ТЕТА.4НС1 согласно настоящему изобретению содержит не более 50 % масс., например, не более 40 % масс., предпочтительно не более 20 % масс., более предпочтительно не более 10 % масс. формы А ТЕТА.4НС1.

Предпочтительные кристаллические формы ТЕТА.4НСІ согласно настоящему изобретению по существу не содержат ТЕТА.4НСІ формы А. "По существу не содержит формы А" в контексте настоящего описания означает, что кристаллическая форма содержит не более 5 % масс. формы А, предпочтительно не более 2 % масс., более предпочтительно не более 1 % масс. и наиболее предпочтительно не более 0,5 % масс. или не более чем 0,1 % масс. формы А.

Форма А ТЕТА.4НСІ представляет собой кристаллическую форму, полученную в стандартных условиях кристаллизации, таких как те, которые описаны в сравнительном примере 3 в настоящем документе. Форма А характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $25,2$ и $35,7 \pm 0,1$ ° 2θ , обычно при $25,2$ и $35,7 \pm 0,05$ ° 2θ . Предпочтительно спектр XRPD формы А также имеет пики при $21,8$, $26,9$ и $28,2 \pm 0,1$ ° 2θ , обычно при $21,8$, $26,9$ и $28,2 \pm 0,05$ ° 2θ . В частности, форма А характеризуется дифрактограммой XRPD, как показано на фигуре 3 («Профиль 1»). Форма А также может характеризоваться спектром комбинационного рассеяния с пиками при 933 и/или 1513 ± 5 см⁻¹, обычно при 933 и/или 1513 ± 2 см⁻¹. В частности, форма А характеризуется спектром комбинационного рассеяния, имеющим пики при 933 , 1167 , 1513 и 1604 ± 5 см⁻¹, обычно при 933 , 1167 , 1513 и 1604 ± 2 см⁻¹. Как правило, форма А характеризуется спектром комбинационного рассеяния, как показано на фигуре 5а (нижний спектр) в настоящем документе.

Предпочтительно кристаллическая форма согласно настоящему изобретению содержит не более 50 % масс., например, не более 40 % масс., предпочтительно не более 20 % масс., более предпочтительно не более 10 % масс., более предпочтительно не более 5 % масс., не более 2 % масс., не более 1 % масс. и наиболее предпочтительно не более 0,5 % масс. или не более 0,1 % масс. кристаллической формы ТЕТА.4НСІ, имеющей дифрактограмму XRPD с пиками при $25,2$ и $35,7 \pm 0,1$ ° 2θ или с пиками при $21,8$, $25,2$, $26,9$, $28,2$ и $35,7 \pm 0,1$ ° 2θ .

Предпочтительно кристаллическая форма согласно настоящему изобретению содержит не более 50 % масс., например, не более 40 % масс., предпочтительно не более 20 % масс., более предпочтительно не более 10 % масс., более предпочтительно не более 5 % масс., не более 2 % масс., не более 1 % масс. и наиболее предпочтительно не более 0,5 % масс. или не более 0,1 % масс. кристаллической формы ТЕТА.4НСІ, имеющей спектр комбинационного рассеяния с пиками при 933 и/или 1513 ± 5 см⁻¹, обычно при 933 и/или 1513 ± 2 см⁻¹, или с пиками при 933 , 1167 , 1513 и 1604 ± 5 см⁻¹, обычно при 933 , 1167 , 1513 и 1604 ± 2 см⁻¹.

Предпочтительно кристаллическая форма ТЕТА.4НСІ содержит по меньшей мере 90 % масс. Формы В. Более предпочтительно, кристаллическая форма состоит в основном из

формы В, то есть она является по существу чистой формой В ТЕТА.4НСl. Когда кристаллическая форма состоит по существу из формы В, она обычно содержит по меньшей мере 95 % масс. формы В ТЕТА.4НСl, более предпочтительно по меньшей мере 98 % масс., более предпочтительно по меньшей мере 99 % масс. и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99,5 % масс. или 99,9 % масс. формы В ТЕТА.4НСl, где Форма В ТЕТА.3НСl характеризуется спектром XRPD и/или спектром комбинационного рассеяния, как указано в настоящем документе, предпочтительно форма В ТЕТА.4НСl характеризуется спектром XRPD, как указано в настоящем документе.

Описанные в настоящем изобретении кристаллы ТЕТА.4НСl обычно находятся в высушенной форме. Таким образом, они обычно содержат менее 1 % масс. воды, предпочтительно менее 0,5 % масс. воды, более предпочтительно менее 0,1 % масс. или 0,05 % масс. воды. Общее количество остаточного растворителя предпочтительно составляет менее 0,1 % масс., более предпочтительно менее 0,5 % масс.

15 *Способы получения кристаллического ТЕТА.4НСl*

ТЕТА.4НСl можно получить способами, известными в данной области техники. Например, свободное основание ТЕТА является коммерчески доступным и может быть преобразовано в кристаллогидрат ТЕТА и выделено обычными способами. Гидрат ТЕТА можно обработать водным раствором НСl с получением соли ТЕТА.4НСl. Обычно соль ТЕТА.4НСl выделяют в неочищенной форме перед перекристаллизацией в виде полиморфной формы формы В.

ТЕТА.4НСl в кристаллической форме может быть получен с помощью процесса кристаллизации с применением антирастворителя, обычно из водного раствора. Такой процесс включает добавление антирастворителя к водному раствору ТЕТА.4НСl и сбор образовавшихся кристаллов. Было обнаружено, что при проведении в стандартных условиях кристаллизации, например, при кристаллизации при комнатной температуре или выше, и/или способом, включающим сушку при повышенной температуре, такие способы приводят к получению единственной кристаллической формы ТЕТА.4НСl, обозначенной в настоящем документе как Форма А. Кристаллы формы А были получены даже при изменении системы растворителей.

Например, авторы настоящего изобретения получили ТЕТА.4НСl, с применением способов, описанных в WO 2006/027705, и обнаружили, что эти способы приводят к получению кристаллов формы А. Авторы настоящего изобретения воспроизвели пример 17 из WO 2006/027705, применяя в качестве исходных материалов смесь изомеров триэтилентетрамина и используя условия кристаллизации, как описано в примере 17 WO

2006/027705. Продукт анализировали способом XRPD, и результаты представлены на фиг. 12а-12с. Полученный продукт имел характеристические пики формы А ТЕТА.4НСІ. Однако некоторые пики, о которых известно, что они характерны для формы В ТЕТА.4НСІ, отсутствовали, в частности, при примерно $35^\circ 2\theta$ и при $25,4^\circ 2\theta$, что позволяет предположить, что полученный продукт представляет собой форму А ТЕТА.4НСІ, которую, как известно, получают стандартной кристаллизацией при комнатной температуре.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что используя ту же систему растворителей, но изменяя условия кристаллизации, в частности время и температуру обработки, можно получить кристаллы формы В.

При температуре примерно 20°C или ниже, в частности, примерно 15°C или ниже, ТЕТА.4НСІ может быть получен в виде формы В. При температуре от примерно 20°C до 30°C полученная кристаллическая форма может зависеть от условий, отличающихся от просто температуры кристаллизации. Таким образом, при температуре выше примерно 20°C также обычно необходимо контролировать дополнительные условия, чтобы гарантировать получение формы В. В частности, получаемая кристаллическая форма может зависеть от скорости кристаллизации. Таким образом, медленная кристаллизация способствует образованию формы В, тогда как более быстрая кристаллизация способствует образованию формы А. Даже при температурах $15\text{-}20^\circ\text{C}$ может образовываться некоторое количество кристаллов формы А, если кристаллизацию не проводят медленно. Например, когда добавление антирастворителя применяют для образования кристаллов, предпочтительно антирастворитель следует медленно добавлять к раствору, чтобы гарантировать образование формы В, а не формы А.

Обычно кристаллическую форму согласно настоящему изобретению получают путем кристаллизации при температуре примерно 20°C или ниже, предпочтительно примерно 15°C или ниже, более предпочтительно примерно 10°C или ниже. В одном варианте реализации предпочтительные температуры кристаллизации составляют 13°C или ниже, более предпочтительно от 7 до 13°C . При температуре примерно 15°C или ниже, особенно при 13°C или ниже, форма В является термодинамически предпочтительной формой, и кристаллизация обычно приводит к получению по существу чистой формы В.

Предпочтительно все стадии процесса кристаллизации проводят при температуре ниже 30°C , предпочтительно примерно 20°C или ниже, предпочтительно примерно 15°C или ниже, более предпочтительно примерно 10°C или ниже. Если температура составляет выше примерно 15°C , может быть получена смесь формы А и формы В. Если температура выше примерно 30°C , получится только форма А. Чтобы гарантировать, что полученный

продукт является по существу чистой формой В, температуру предпочтительно поддерживают на уровне примерно 15 °С или ниже в течение всего времени во время кристаллизации. При температурах от примерно 15 °С до 20 °С кристаллы формы В могут быть получены путем проведения кристаллизации при медленной скорости добавления антирастворителя. В частности, добавление затравочных кристаллов формы В в комбинации с медленным добавлением растворителя способствует образованию по существу чистой формы В. Медленное и контролируемое добавление антирастворителя гарантирует, что кристаллизация происходит из затравочного кристалла, и не происходит отдельного зародышеобразования формы А.

Обычно кристаллизацию проводят путем добавления антирастворителя со скоростью 0,5 мл/мин или меньше антирастворителя, добавленного к водному раствору ТЕТА.4НСl, на грамм ТЕТА.4НСl, растворенного в водном растворе. Таким образом, предпочтительная скорость добавления составляет 0,5 мл антирастворителя в минуту на грамм ТЕТА.4НСl или менее, то есть 0,5 мл/мин/г или менее. Предпочтительные скорости добавления антирастворителя составляют 0,2 мл/мин/г или менее, более предпочтительно примерно 0,1 мл/мин/г или менее. Предпочтительные скорости добавления составляют от 0,01 до 0,2 мл/мин/г, наиболее предпочтительно от 0,01 до 0,1 мл/мин/г.

Таким образом, для получения по существу чистых кристаллов формы В кристаллизацию предпочтительно проводить при температуре примерно 15 °С или ниже и предпочтительно со скоростью добавления 5 мл/мин/г или менее, более предпочтительно 0,2 мл/мин/г или менее, например, примерно 0,1 мл/мин/г. Наиболее предпочтительно кристаллизацию проводят при 13 °С или ниже, например, от 7 до 13 °С и предпочтительно при скорости добавления менее 0,2 мл/мин/г, например, примерно 0,1 мл/мин/г или менее.

Предпочтительно добавляют затравочные кристаллы формы В ТЕТА.4НСl. Затравочные кристаллы могут быть добавлены либо до, либо во время, либо после добавления антирастворителя, обычно либо до, либо во время добавления антирастворителя, наиболее предпочтительно перед добавлением антирастворителя. Если затравочные кристаллы добавляют во время или после добавления антирастворителя, их предпочтительно добавляют до того, как будет наблюдаться образование кристаллов.

В предпочтительном способе кристаллизации в качестве исходного материала применяют ТЕТА.4НСl, предпочтительно очищенный ТЕТА.4НСl. Присутствие примесей в исходном материале может повлиять на способность кристаллизовать желаемый полиморф. Таким образом, ТЕТА.4НСl предпочтительно находится в выделенной форме, то есть его выделяют из любой реакционной смеси, в которой он был получен (и обычно очищен), до начала кристаллизации для получения формы В. Кроме того, неочищенный

ТЕТА.4НС1 предпочтительно перекристаллизовывают перед началом процесса получения формы В. Это также обеспечивает более высокую чистоту исходного материала и позволяет надежно получать кристаллы формы В, следуя методам, изложенным в настоящем изобретении.

5 ТЕТА.4НС1 обычно растворяют в водном растворе перед кристаллизацией. Обычно раствор содержит от 0,01 до 10 г ТЕТА.4НС1 на мл воды. Предпочтительно раствор содержит от 0,1 до 5 г ТЕТА.4НС1 на мл воды, наиболее предпочтительно от 0,6 до 1,2 г ТЕТА.4НС1 на мл воды. Объем антирастворителя, применяемого для перекристаллизации, обычно составляет 0,5 мл или менее на грамм ТЕТА.4НС1, растворенного в водном
10 растворе. Предпочтительные количества антирастворителя составляют 0,2 мл/г ТЕТА.4НС1 или менее, более предпочтительно примерно 0,1 мл г ТЕТА.4НС1 или менее. Предпочтительные количества антирастворителя составляют от 0,01 до 0,2 мл/г ТЕТА.4НС1, наиболее предпочтительно от 0,01 до 0,1 мл/г ТЕТА.4НС1.

Предпочтительные способы кристаллизации Формы В включают:

- 15 (i) Добавление антирастворителя к водному раствору, предпочтительно перемешиваемому водному раствору ТЕТА.4НС1 при температуре T1 в течение периода времени t1 и/или со скоростью добавления R1;
- (ii) Необязательно добавление затравочных кристаллов ТЕТА.4НС1;
- (iii) Необязательно перемешивание полученной смеси при T1 в течение дополнительного
20 периода t1a;
- (iv) Необязательно снижение температуры до температуры T2 и перемешивание смеси в течение дополнительного периода t2; и
- (v) Сбор полученных кристаллов.

T1 составляет примерно 20 °C или ниже, предпочтительно примерно 15 °C или ниже,
25 более предпочтительно примерно 10 °C или ниже. Чтобы получить по существу чистую форму В, T1 предпочтительно составляет примерно 15 °C или ниже, более предпочтительно примерно 10 °C или ниже.

Антирастворитель может представлять собой любой растворитель, в котором ТЕТА.4НС1 является практически нерастворимым. Подходящие антирастворители
30 включают этанол, метанол, ацетонитрил, пропан-2-ол, ацетон и 1,4-диоксан и их смеси. Предпочтительными являются метанол и этанол и их смеси, особенно этанол.

Раствор обычно взбалтывают или смешивают во время добавления, обычно путем перемешивания. Дальнейшее взбалтывание смеси, например, перемешивание, можно применять во время стадий (iii) и (iv).

Процесс кристаллизации обычно проводят в течение длительного периода времени. Таким образом, t_1 обычно составляет не менее 1 часа, предпочтительно не менее 1,5 часа. Скорость добавления антирастворителя R_1 обычно составляет 0,5 мл/мин/г или менее. Предпочтительные скорости R_1 составляют 0,2 мл/мин/г или менее, более предпочтительно примерно 0,1 мл/мин/г или менее, например, от 0,01 до 0,2 мл/мин/г, наиболее предпочтительно от 0,01 до 0,1 мл/мин/г.

При добавлении затравочных кристаллов, их обычно добавляют до, во время или после выполнения стадии (i). Предпочтительно затравочные кристаллы добавляют либо перед стадией (i), либо во время добавления антирастворителя на стадии (i). Если затравочные кристаллы добавляют во время или после добавления антирастворителя, смесь обычно перемешивают в течение еще более длительного периода времени t_{1a} , который предпочтительно составляет по меньшей мере 2 часа, например, по меньшей мере 3 часа или 4 часа, например, примерно 5 часов. Предпочтительно перед сбором кристаллов также включать дополнительный период перемешивания при более низкой температуре. Эту дополнительную стадию перемешивания проводят в течение периода t_2 , который предпочтительно составляет не менее 30 минут. Дополнительную стадию перемешивания проводят при пониженной температуре T_2 . T_2 обычно меньше, чем T_1 , предпочтительно по меньшей мере на 5 °C, более предпочтительно по меньшей мере на 10 °C меньше, чем T_1 . T_2 обычно составляет примерно 10 °C или ниже, предпочтительно примерно 5 °C или ниже, более предпочтительно примерно 0 °C. Было обнаружено, что увеличение времени или скорости кристаллизации и снижение температуры кристаллизации обеспечивает большую чистоту формы В. Введение затравочных кристаллов также помогает улучшить чистоту кристаллической формы В.

В указанном выше способе, обычно T_1 составляет примерно 20 °C или ниже; T_2 по меньшей мере на 5 °C ниже, чем T_1 ; t_1 составляет по меньшей мере 1 час, R_1 составляет 0,5 мл/мин/г или менее, t_{1a} составляет по меньшей мере 2 часа и t_2 составляет по меньшей мере 30 минут. Предпочтительно T_1 составляет примерно 20 °C или ниже; T_2 составляет примерно 10 °C или ниже; t_1 составляет по меньшей мере 1 час, R_1 составляет 0,5 мл/мин/г или менее, t_{1a} составляет по меньшей мере 3 часа и t_2 составляет по меньшей мере 30 минут. Более предпочтительно T_1 составляет примерно 15 °C или ниже; T_2 составляет примерно 5 °C или ниже; t_1 составляет по меньшей мере 1 час, R_1 составляет 0,2 мл/мин/г или менее, t_{1a} составляет по меньшей мере 4 часа и t_2 составляет по меньшей мере 30 минут.

Кристаллизацию предпочтительно проводить в инертной атмосфере, например, в атмосфере азота.

Предпочтительные способы кристаллизации включают по меньшей мере стадии (i), (iv) и (v), указанные выше. Более предпочтительные способы включают стадии (i), (iii), (iv) и (v). Наиболее предпочтительные способы включают все стадии с (i) по (v). Таким образом, предпочтительный способ получения ТЕТА.4НС1 включает:

- 5 (i) добавление антирастворителя к водному раствору, обычно перемешиваемому водному раствору ТЕТА.4НС1 при температуре T1 в течение периода времени t1 и/или со скоростью R1;
- (ii) необязательно, добавление затравочных кристаллов ТЕТА.4НС1;
- (iii) необязательно, перемешивание полученной смеси при T1 в течение дополнительного
- 10 периода t1a;
- (iv) снижение температуры до температуры T2 и перемешивание смеси в течение дополнительного периода t2; и
- (v) сбор полученных кристаллов;
- где T1 составляет примерно 20 °С или ниже; T2 составляет примерно 10°С или ниже; t1
- 15 составляет по меньшей мере 1 час, R1 составляет 0,5 мл/мин/г или менее, t1a составляет по меньшей мере 3 часа и t2 составляет по меньшей мере 30 минут.

Другой предпочтительный способ, который подходит для получения по существу чистой формы В ТЕТА.4НС1, включает:

- (i) добавление антирастворителя к водному раствору, обычно перемешиваемому водному
- 20 раствору ТЕТА.4НС1 при температуре T1 в течение периода времени t1 и/или со скоростью R1;
- (ii) добавление затравочных кристаллов ТЕТА.4НС1;
- (iii) перемешивание полученной смеси при T1 в течение дополнительного периода t1a;
- (iv) снижение температуры до температуры T2 и перемешивание смеси в течение
- 25 дополнительного периода t2; и
- (v) сбор полученных кристаллов;
- где T1 составляет примерно 15°С или ниже; T2 составляет примерно 5°С или ниже; t1
- составляет по меньшей мере 1 час, R1 составляет 0,2 мл/мин/г или менее, t1a составляет по
- меньшей мере 4 часа и t2 составляет по меньшей мере 30 минут.

- 30 Кристаллы можно собирать любыми подходящими способами, пока температура на стадиях сбора поддерживается ниже примерно 40 °С, предпочтительно ниже примерно 30 °С. Было обнаружено, что стадии при более высоких температурах, проводимые перед полным высушиванием кристаллов, приводят к образованию только кристаллов формы А. Наиболее предпочтительно сбор кристаллов осуществляют при температуре ниже
- 35 примерно 25 °С, например, примерно 20 °С или ниже.

Подходящие способы сбора кристаллов включают фильтрацию и центрифугирование. Обычно полученные кристаллы затем сушат, обычно при температуре ниже примерно 40 °С, предпочтительно ниже примерно 30 °С. Кристаллы можно промывать, например, антирастворителем, перед сушкой. Подходящими антирастворителями для промывания являются упомянутые выше, в частности, метанол или этанол, наиболее предпочтительно, этанол. Сушка обычно представляет собой вакуумную сушку, так как нагрев приводит к образованию кристаллов формы А. Предпочтительной является вакуумная сушка при температуре менее примерно 40 °С.

Полученный высушенный продукт при необходимости может быть подвергнут дополнительной обработке, например, путем измельчения или гранулирования. Кристаллическая форма В по существу является стабильной при измельчении.

В соответствующих случаях стадии сбора и дальнейшей обработки, такие как промывание, сушка и измельчение, обычно проводят в инертной атмосфере, например в атмосфере азота.

15

Фармацевтические композиции и лекарственные формы

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая описанную в настоящем изобретении кристаллическую форму совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями. Фармацевтическая композиция может иметь любую подходящую форму, но предпочтительно представляет собой пероральную лекарственную форму. Например, композиция может иметь форму таблетки, капсулы, порошка, полутвердого вещества, состава с замедленным высвобождением, раствора, суспензии или любой другой подходящей композиции. Таблетки, капсулы и порошки, в частности таблетки, являются предпочтительными.

В альтернативных вариантах реализации композиции вводят парентерально, например, подкожно или внутривенно.

Фармацевтическая лекарственная форма может быть получена путем проведения дополнительных стадий обработки кристаллов, полученных, как описано в настоящем изобретении. Таким образом, композиция, обычно пероральная лекарственная форма, может быть получена путем (а) получения формы В ТЕТА.4НСl, например, с применением способа, описанного выше, (b) необязательно измельчения и/или гранулирования полученных кристаллов, (с) объединения формы В ТЕТА.4НСl с фармацевтически приемлемым носителем и (d) необязательно смешивания формы В ТЕТА.4НСl и носителя. Подходящие носители описаны ниже. Если пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку, способ может дополнительно включать (е) прессование смеси с

35

получением таблетки и, возможно, покрытие таблетки сахаром или пленкой. В качестве альтернативы, твердая пероральная лекарственная форма может представлять собой капсулу или порошок. В этом случае способ согласно настоящему изобретению может дополнительно включать (е) помещение полученной смеси, например, в капсулу. В способ могут быть включены дополнительные стандартные стадии, например, измельчение, гранулирование, нанесение сахарного покрытия или пленочного покрытия.

Фармацевтическая композиция обычно содержит не более 85 масс.% ТЕТА.4НСІ, например, не более 50% масс. ТЕТА.4НСІ. Предпочтительные композиции являются стерильными и апирогенными.

Подходящие фармацевтически приемлемые носители для приготовления пероральных лекарственных форм включают, например, солюбилизующие агенты, например, циклодекстрины или модифицированные циклодекстрины; разбавители, например лактозу, декстрозу, сахарозу, целлюлозу, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; смазывающие материалы, например, диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния или кальция и/или полиэтиленгликоли; связующие агенты, например, крахмалы, трагакантовую камедь, желатин, патоку, аравийскую камедь, сорбит, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливинилпирролидон; дезагрегирующие агенты, например крахмал, альгиновую кислоту, альгинаты или натрийгликолят крахмала; шипучие смеси; красители; подсластители; смачивающие агенты, такие как лецитин, полисорбаты, лаурилсульфаты; и, как правило, нетоксичные и фармакологически неактивные вещества, используемые в фармацевтических составах. Такие фармацевтические препараты могут быть получены известным способом, например, путем смешивания.

Композиции согласно настоящему изобретению обычно содержат высокую долю формы В ТЕТА.4НСІ и небольшое количество формы А. Предпочтительно фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат не более 10% масс. формы А ТЕТА.4НСІ. Предпочтительно, композиции согласно настоящему изобретению по существу не содержат формы А тетрахлорида триэтилентетрамина. «По существу не содержат форму А» в настоящем документе означает, что композиция содержит не более 5% масс., предпочтительно не более 2% масс., более предпочтительно не более 1% масс. или 0,5% масс., и наиболее предпочтительно не более 0,1% масс. ТЕТА.4НСІ формы А.

Применение в медицине

Терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению вводят субъекту. Следует понимать, что конкретный уровень дозы для любого конкретного субъекта будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, путь введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и тяжесть конкретного заболевания, подлежащего лечению. Оптимальные уровни доз и частоту дозирования обычно определяют клиническими испытаниями.

Обычная суточная доза составляет не более 50 мг на кг массы тела, например, от 0,001 до 50 мг на кг массы тела, в зависимости от возраста, массы и состояния пациента, подлежащего лечению, типа и тяжести заболевания, и частоты и способа введения. Предпочтительно уровни суточной дозировки составляют от 0,05 мг до 2 г, предпочтительно от 0,1 мг до 10 мг. Соединение согласно настоящему изобретению обычно вводят пациенту в нетоксичном количестве.

В настоящем изобретении также предложена кристаллическая форма, как определено в настоящем документе, или композиция, как определено в настоящем документе, для применения в способе лечения тела человека или животного с помощью терапии. В частности, кристаллические формы и композиции согласно настоящему изобретению подходят для снижения уровней меди у субъекта и/или уменьшения токсических эффектов задержки меди у субъекта. Поэтому они подходят для лечения расстройств и заболеваний, связанных с повышенным уровнем меди. В частности, они подходят для предотвращения или лечения болезни Вильсона.

Сам по себе ТЕТА является известным средством лечения болезни Вильсона и заболеваний и расстройств, связанных с повышенным уровнем меди. После введения кристаллической формы согласно настоящему изобретению указанные соединения будут растворяться в системе *in vivo*, и можно ожидать, что терапевтический эффект кристаллической формы будет таким же, как у известных форм ТЕТА.

Субъекты, получающие лечение согласно настоящему изобретению, могут представлять собой людей или животных, в частности людей или млекопитающих, обычно людей.

Примеры

Сравнительный пример 1: Синтез неочищенной формы ТЕТА.4НС1

ТЕТА.4НС1 в неочищенной форме получали как указано на фигурах 1a и 1b.

Пример 2: Синтез формы В ТЕТА.4НСІ

Форму В ТЕТА.4НСІ по существу в чистой форме получали в соответствии со стадиями, представленными на фигуре 2.

5

Сравнительный пример 3: Синтез формы А ТЕТА.4НСІ

Неочищенный ТЕТА 4НСІ растворяли в атмосфере азота в 2 объемах очищенной воды, и затем полученный раствор осветляли фильтрованием. Реактор нагревали до 70 °С (температура реактора с рубашкой), и когда температура реакционной смеси составляла от 10 55 до 60 °С, добавляли 7 объемов метанола для перекристаллизации продукта с такой скоростью, чтобы температура в массе оставалась от 55 до 65 °С.

После по меньшей мере 30 минут перемешивания при 65 °С (температура реактора с рубашкой) реакционную смесь медленно охлаждали в течение по меньшей мере 2 часов 30 минут, соблюдая скорость охлаждения примерно 5 °С за 30 минут, чтобы получить 15 температуру в массе от 30 °С до 35 °С. Затем суспензию перемешивали по меньшей мере в течение 1 часа при температуре массы, поддерживаемой от 30 °С до 35 °С.

Продукт фильтровали на нутч-филт্রে с покрытием с пористостью мембраны 10 мкм и дважды промывали 1,5 объемами метанола. Принудительную фильтрацию проводили после последней промывки для сушки продукта. Продукт сушили в вакуумной 20 печи при 60 °С в течение не менее 14 часов.

Пример 4: Анализ кристаллических форм ТЕТА.4НСІ

Рентгеновская порошковая дифракция

Несколько миллиграммов образцов, полученных в примере 2 и сравнительном 25 примере 3 выше, помещали между тремя полимерными пленками (Kapton® и полипропилен). Kapton® демонстрирует широкий пик на дифрактограмме со слабой интенсивностью примерно $2\theta = 5,5^\circ$.

Образцы помещали в дифрактометр PANALYTICAL X'PERT PRO MPD, настроенный в режиме пропускания, и анализировали в условиях, указанных в таблице 1 30 ниже. Данные дифракции получали, подвергая образцы порошка воздействию рентгеновского излучения Cu-K α , которое имеет характеристическую длину волны (λ) 1,5418 Å. Рентгеновское излучение генерировали с применением медного анода, питаемого напряжением 40 кВ и током 40 мА. Анализы проводили при температуре от 2° до 50° (если не указано иное). Калибровку дифрактометра проверяли перед каждым анализом.

На фигуре 3 представлена дифрактограмма XRPD для смеси Формы А и Формы В («Профили 1 + 2»), а также дифрактограмма XRPD для кристаллов, полученных в соответствии со сравнительным примером 3 (по существу чистая форма А: «Профиль 1»). Стрелками отмечены пики, характерные для формы В. На фигуре 4 показана диаграмма XRPD для кристаллов, полученных в соответствии с примером 2 (практически чистая форма В)

Таблица 1: Условия анализа XRPD

Тип	X'Pert Pro MPD Panalytical
Серийный номер	DY2764
Падающий пучок (режим пропускания)	<p>Радиус (мм): 240,0</p> <p>Рентгеновская трубка: Название PW3373/10 Материал анода: Cu Напряжение (кВ): 40 Ток (мА): 40 Тип фокуса: линейный (Длина (мм): 12,0 ширина (мм): 0,4 угол (°): 4,4)</p> <p>Отражатель рентгеновского излучения Название: Inc. Beam Cu W/Si (parabolic MPD) Кристалл (W/Si Graded Parabolic) Угол приема (°): 0,8 Длина (мм): 55,3</p> <p>Щель Соллера Soller 0,04 рад. Открытие (рад.): 0,04</p> <p>Антирассеивающая щель: AS Slit 1,4 мм (зеркало) Тип: неподвижная Высота (мм): 1,40 Щель расходимости Щель неподвижна 1/8° Расстояние до образца (мм): 140 Тип: неподвижная Высота (мм): 0,19</p>
Дифрагированный пучок	<p>Радиус (мм): 240,0</p> <p>Щель Соллера Название: Large Soller 0,04 рад. Открытие (рад.): 0,04</p> <p>Детектор Название: PIXcel Тип: RTMS детектор PND – низкий уровень (%): 25,5 PND – высокий уровень (%): 70,0 Режим: сканирование Активная длина (°): 3,347</p>

Спектроскопия комбинационного рассеяния

Образцы из примера 2 и сравнительного примера 3 анализировали с помощью спектроскопии комбинационного рассеяния. Фармацевтический анализатор Renishaw RA802 применяли в следующих условиях:

5

Таблица 2:

Длина волны лазера	785 нм
Спектральная дисперсия	2 см ⁻¹ /пиксель
Объектив	Hi Mag (x50 – 1 мкм способность)
Фокусировка	Автоматически (LiveTrack)
Время экспозиции	1 с
Мощность лазера	50%

10 Спектры представлены на фигурах 5a и 5b. На фигуре 5b нижняя линия представляет собой пример 2 (форма В), в то время как верхняя линия представляет собой сравнительный пример 3 (форма А). Стрелки показывают сдвиги, характерные только для Формы В. Спектр комбинационного рассеяния для примера 2 показывает полосы при 943, 1173, 1527 и 1612 см⁻¹. Спектр комбинационного рассеяния для сравнительного примера 3 (форма А) показывает пики при 933, 1167, 1513 и 1604 см⁻¹.

Анализ FTIR-ATR

15 Инфракрасные спектры измерены на спектрометре Nicolet iS5 FT-IR, оснащенном iS7 модулем ATR, параметры которого указаны ниже:

Таблица 3:

Режим	ATR Diamond
Разрешение	4 см ⁻¹
Количество сканирований (измерений)	32 сканирования
Количество сканирований (фон)	32 сканирования
Спектр	4000 см ⁻¹ до 525 см ⁻¹ , в абсорбции

Инфракрасный спектр получали для примера 2 (форма В). Спектр представлен на фигурах 8а и в.

Анализ методом ДСК

- 5 Анализы методом ДСК выполняли с применением Mettler Toledo DSC3 + (серийный номер В531255222) в 40 мкл герметичных алюминиевых поддонах с проколотой крышкой перед анализом при продувке азотом со скоростью 50 мл/мин.

Таблица 4:

ИД образца	Пример 2
Масса образца	0,360 мг
Диапазон сканирования	20 °С – 300 °С
Скорость сканирования	10 °/мин

- 10 Наблюдается эндотермическое событие, соответствующее плавлению образца. Начальная и пиковая температуры показаны в таблице ниже.

Таблица 5:

<i>T_{нач}</i> (°С)	<i>T_{пик}</i> (°С)	<i>Энтальпия</i> (Дж/г)	<i>Комментарий</i>
252,1	259,2	232,1	Плавление

Начало, пиковые температуры и энтальпии

- 15 *Термогравиметрический анализ (ТГА)*

Термогравиметрические анализы выполняли с применением анализатора Pyris 1 TGA (серийный номер 537N7052501) в герметичных алюминиевых поддонах, проколотых перед анализом, при продувке азотом со скоростью 20 мл/мин.

Таблица 6:

ИД образца	Пример 2
Масса образца	5,100 мг
Начальная температура	25 °С
Конечная температура	300 °С
Скорость сканирования	10 °С/мин

20

Термогравиметрический анализ показывает, что потеря массы начинается при 225 °С, а после 289,5 °С увеличивается. Вероятно, это связано с разрушением. Потеря массы

составила 10,24%: 2,64% в диапазоне 225,0 - 289,5 °C и 7,60% в диапазоне 289,5 - 299,0 °C

Анализ динамической сорбции паров (DVS)

- 5 Анализ DVS осуществляли с применением анализатора SMS DVS Intrinsic (серийный номер PF 140088) в открытых алюминиевых поддонах при 25 °C с продувкой азотом со скоростью 100 мл/мин. Критерием стабильности являлось изменение массы ниже 0,002% в 5-минутном временном интервале (минимум 10 минут и максимум 100 минут).

Таблица 7:

ID образца	Пример 2
Масса образца	11,2773 мг (начальная) 11,2763 мг (сравн. 0%RH)
Температура	25 °C
Программа	1) 40%RH – 0%RH
относительной	2) 0%RH – 95%RH
влажности	3) 95%RH – 0%RH

- 10
Графики изотермы DVS представлены на фигурах 11a (пример 2) и 11b (ср. пример 3). Анализ DVS, проведенный на этих двух образцах, показывает значительное увеличение массы при высоких значениях относительной влажности (90% RH и выше):

- по меньшей мере + 55,8% для примера 2
- 15 – по меньшей мере + 60,8% для ср. примера 3

- 20 Стадии десорбции демонстрируют различное поведение двух твердых веществ. Пример 2 почти достигает своей контрольной массы на второй стадии десорбции. Для сравнительного примера 3 масса все еще на + 14,4% выше, чем эталонная масса в конце второй стадии десорбции (все еще на + 7,9% выше для минимального достигнутого значения). Стоит отметить, что для последнего на данных стадиях был достигнут критерий ограничения по времени (поэтому масса образца не стабилизировалась).

Пример 5: Тест Хеккеля

- 25 Целью теста Хеккеля является сжатие исследуемого материала в контролируемых условиях для определения давления текучести сыпучего материала. Материал известной массы сжимают в прессе диаметром 10 мм с помощью пуансонов с плоской поверхностью, движущихся с заданной скоростью. Усилие на пуансоне точно измеряют через частые

промежутки времени, в то время как смещение пуансонов применяют для расчета объема порошка. Давление текучести рассчитывают при низкой и высокой скоростях пуансона для оценки зависимости компонента от деформации материала во времени. Образцы, полученные согласно примеру 2 и сравнительному примеру 3, подвергали тесту Хеккеля.

5

МЕТОДИКА

Определение истинной плотности методом гелиевой пикнометрии.

Используемое оборудование: Micromeritics AccuPyc II 1340

10 Параметры теста:

Размер чашки 3,5 см³

Количество продувок 5

Давление продувки 19,5 фунт/кв. дюйм

Количество прогонов 10

15 Давление заполнения 19,5 фунт/кв. дюйм

Скорость уравнивания 0,02 фунт/кв. дюйм

Точность хода Да

Процент полной шкалы 0,05%

20 Тестирование проводили в двух повторах. (Предполагая, что достигнута цель <2% вариабельности).

Сжатие

Известную массу чистого лекарственного средства прессуют до теоретической нулевой пористости с применением плоских пуансонов диаметром 10 мм. Симулятор уплотнения применяли в следующих условиях:

Оснастка: 10 мм круглая плоская

Профиль: V-образный профиль

Скорость пуансона - низкая 0,1 мм/с

30 Скорость пуансона - высокая 300 мм/с

Смазка матрицы: Да, стеаратом магния в ацетоне

Количество повторов: 3

Поправка на упругость: Да

Во время сжатия положение наконечников пуансона точно определяли, а силу измеряли с помощью датчиков нагрузки, что позволяет регистрировать первичные параметры сжатия. Во время испытания через определенные промежутки времени контролировали температуру и влажность.

- 5 Данные были проанализированы с помощью программы анализа уплотнения для получения значений давления текучести (P_y) с использованием уравнения Хеккеля:

$$\ln \frac{1}{1-D} = kP + A$$

где D = относительная плотность уплотненного материала

P = приложенное давление

- 10 k = Градиент линии в линейной области

[Reference: R. W. Heckel. Trans. Metall. Soc. AIME 221 (1961)1001-1008]

Влияние скорости деформации (SRS)

- 15 Для некоторых материалов характеристики деформации изменяются со скоростью приложенной силы. Это можно оценить путем расчета чувствительности к скорости деформации.

Давление текучести при сжатии на высокой скорости сравнивали с давлением на низкой скорости с применением следующего уравнения:

$$\%SRS = \frac{P_{y \text{ Fast}} - P_{y \text{ Slow}}}{P_{y \text{ Slow}}} \times 100$$

- 20 [Reference: R.J. Roberts and R.C. Roe, Chem. Eng. Sci. 42(1987) p903].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Истинная плотность

- 25 **Таблица 8:**

Измерение	Сравн. пример 3	Пример 2
Измерение 1	1,3523 г/см ³	1,3693 г/см ³
Измерение 2	1,3431 г/см ³	1,3973 г/см ^{3*}
Измерение 3		1,3678 г/см ³
СРЕДНЕЕ	1,3477 г/см ³ (CO 0,013)	1,3686 г/см ³ (CO 0,002)

*Разница между измерениями 1 и 2 превышает 2%. Выполнено 3-е измерение. Данные измерения 2 отброшены и не используются при вычислении среднего значения.

Таблица 9: Результаты уплотнения: Сравн. пример 3

Низкая скорость 0,1 мм/с	Измерение 1	Измерение 2	Измерение 3
Давление текучести (МПа)	101,529	95,501	97,474
Диапазон линейной области, используемый в расчетах (МПа)	25-150	25-150	25-150
Пиковая сила верхнего Пуансона (кН)	20,830	18,543	19,570
Сила выталкивания (кН)	0,039	-0,007	-0,020
Осмотр спрессованного материала:	Хорошая блестящая таблетка	Хорошая блестящая таблетка	Хорошая блестящая таблетка
Сила уплотнения (Килопонды)	6,41	7,45	11,17

5 Лаб. условия: 21,3°C/52,1% RH

Таблица 10: Результаты уплотнения: Сравн. пример 3

Высокая скорость 300 мм/с	Измерение 1	Измерение 2	Измерение 3
Давление текучести (МПа)	127,197	125,309	129,748
Диапазон линейной области, применяемый в расчетах (МПа)	25-150	25-150	25-150
Пиковая сила верхнего пуансона (кН)	14,644	14,752	14,617
Сила выталкивания (кН)	0,421	0,327	0,381
Осмотр спрессованного материала:	Хорошая, но имеющая пузырьки на верхней поверхности и сколами по краям	Хорошая, но имеющая пузырьки на верхней поверхности и сколами по краям	Хорошая, но имеющая пузырьки на верхней поверхности и сколами по краям

Сила уплотнения (Килопонды)	6,59	4,27	4,75
--------------------------------	------	------	------

Лаб. условия: 21,6°C/50,0% RH

Таблица 11: Обзор результатов и измерений

Качество партии	Сравн. пример 3
Давление текучести при медленной скорости (0,1мм/с)	98,17 МПа ($\pm 3,07$)
Давление текучести при быстрой скорости (300 мм/с)	127,42 МПа ($\pm 2,23$)
Влияние скорости деформации	29,8 %

5 Таблица 12: Результаты уплотнения: Пример 2

Низкая скорость 0,1 мм/с	Измерение 1	Измерение 2	Измерение 3	Измерение 4
Давление текучести (МПа)	106,465	117,516	118,116	115,227
Диапазон линейной области, используемый в расчетах(МПа)	25-150	25-150	25-150	25-150
Пиковая сила верхнего Пуансона (кН)	20,211	24,088	24,175	23,906
Сила выталкивания (кН)	0,044	0,053	0,080	0,060
Осмотр спрессованного материала:	Хорошая блестящая таблетка	Хорошая блестящая таблетка	Хорошая блестящая таблетка	Хорошая блестящая таблетка
Сила уплотнения (Килопонды)	12,07	7,52	9,64	9,19

Лаб. условия: 21,7°C/51,1% RH

Таблица 13: Результаты уплотнения: Пример 2

Высокая скорость 300 мм/с	Измерение 1	Измерение 2	Измерение 3
Давление текучести (МПа)	129,865	129,108	129,861
Диапазон линейной области, используемый в расчетах(МПа)	25-150	25-150	25-150
Пиковая сила верхнего Пуансона (кН)	14,566	14,542	14,717

Сила выталкивания (кН)	0,441	0,456	0,417
Осмотр спрессованного материала:	Хорошая, но с пузырьками на верхней поверхности и прилипшая к нижнему пуансону	Хорошая блестящая таблетка. Прилипание и сколы по нижнему краю.	Хорошая блестящая таблетка. Прилипание и сколы по нижнему краю.
Сила уплотнения (Килопонды)	9,83	11,58	8,88

Лаб. условия: 21,7°C/51,2% RH

Таблица 14: Обзор результатов и измерений

Качество партии	Пример 2
Давление текучести при медленной скорости (0,1мм/с)	114,33 МПа ($\pm 5,39$)
Давление текучести при быстрой скорости (300 мм/с)	129,61 МПа ($\pm 0,44$)
Влияние скорости деформации	13,4 %

- 5 Тест Хеккеля представляет собой меру деформации сформированной таблетки. Прочность спрессованного материала является показателем того, как время выдержки влияет на склеивание спрессованного материала. Было обнаружено, что спрессованные материалы сравнительного примера 2, полученные при низкой скорости, имели умеренную прочность на разрыв (6-11 килопондов). При высокой скорости сила снижается примерно до 4-6
- 10 килопондов. Пример 3, с другой стороны, продемонстрировал прочность 7-12 килопондов на медленной скорости, но 9-11 килопондов на высокой скорости, показывая, что пример 3 имеет большую прочность на разрыв спрессованного материала при быстром уплотнении. На фигуре 6 показана чувствительность к скорости деформации примера 2 и сравнительного примера 3 при различных скоростях получения.

15

Пример 6: Состаривание таблеток

ТЕТА.4НС1, полученный в соответствии со сравнительным примером 3, спрессовывали с получением таблетки. Изображение таблетки представлено на фиг. 7а. Таблетку

выдерживали в течение шести месяцев при 40 °С и влажности 75%. После старения на таблетке наблюдалось несколько обесцвеченных пятен. Изображение состаренной таблетки представлено на фигуре 7b.

5 Таблетку анализировали с помощью спектроскопии комбинационного рассеяния при тех же условиях, которые указаны в примере 4 выше, и результаты сравнивали со спектрами комбинационного рассеяния для формы А и формы В ТЕТА.4НС1. На фигуре 7с в затемненных областях показаны области таблетки, которые демонстрируют присутствие формы А ТЕТА.4НС1. Как видно из сравнения Фигур 7b и с, области формы А ТЕТА.4НС1 коррелируют с местоположением обесцвеченных областей на поверхности таблетки.

10 В таблетке были обнаружены незначительные количества формы В ТЕТА.4НС1, которая могла образоваться при прессовании ТЕТА.4НС1 для получения таблетки. Площади формы В ТЕТА.4НС1 не коррелируют с обесцвеченными участками, наблюдаемыми в состаренной таблетке.

15 **Пример 7: Способ кристаллизации**

Тесты на кристаллизацию для получения формы В проводили при 20 °С. Исходные растворы готовили в смеси этанол/вода в соотношении (25:75) и добавляли этанол до достижения соотношения (75:25). Первые тесты проводили путем добавления этанола вручную. Затем проводили дополнительные испытания с применением шприцевого насоса
20 для добавления с медленной и контролируемой скоростью.

Добавление вручную (по каплям)

В данных тестах добавление производили вручную с помощью микропипетки. Раствор ТЕТА.4НС1 в смеси этанол/вода (25:75) перемешивали и термостатировали при 20 °С. Количество исходного материала ТЕТА.4НС1 указано в таблице 15.

25 По каплям через равные промежутки времени добавляли антирастворитель (этанол). Были протестированы две «скорости» добавления. После добавления антирастворителя твердую фазу отбирали и анализировали с помощью дифракции рентгеновских лучей, чтобы определить природу твердых фаз. Условия дифракции рентгеновских лучей представляли собой, как изложено в примере 4. Последний тест проводили с затравкой
30 формы В, присутствующей в начале добавления, и с более медленной скоростью добавления (PE1716E007-L-5). Этот тест приводит к образованию твердой фазы, при этом на дифрактограмме не наблюдается сигнала формы А.

Результаты представлены в таблице 15, и дифрактограммы, полученные после анализа твердых фаз в суспензии в конце добавления этанола, представлены на фиг. 9а, б и с. На фигурах 9а-с показаны XRPD-дифрактограммы, начиная с самой нижней линии:

5 Контроль формы А (нижняя линия на фиг. 9а-с)

Контроль формы В

PE1716E007-L-5

PE1716E007-L-4

PE1716E007-L-3

10 PE1716E007-L-2

PE1716E007-L-1

PE1716E007-R-1 (верхняя линия на фиг. 9а-с)

Таблица 15:

Сравнительный тест	m исходного материала	m смеси растворителя	Начальн. концентр.	Заправка	Добавление растворителя		Общее время	Конечная концентр.	Профиль XRD Сравнение XRD
					(мл)	(мг)			
	(мг)	(мг)	(мг/мг раствора)	(мг)	(мл)	(мг)		(мг/мг раствора)	
PE1716E007-R-1	192,71	384,45	0 334	Нет	816	643,8	2 с	0 158	Форма А + Форма В
PE1716E007-L-1	190,28	387,53	0 329	Нет	816	643,8	1 мин	0 156	Форма А + Форма В
PE1716E007-L-2	702,48	1445,64	0 327	Нет	3000	2367	1 мин	0 156	Форма А + Форма В
PE1716E007-L-3	703,91	1445,90	0 327	Нет	3000	2367	1 мин	0 156	Форма А + Форма В
PE1716E007-L-4	748,33	1462,15	0 339	Нет	3000	2367	5 мин	0 163	Форма А + Форма В (слабая)
PE1716E007-L-5	750	1452,53	0 341	2,72	3000	2367	32 мин	0 164	Форма В

Таблица 15. Результаты тестов кристаллизации при добавлении вручную.

Программируемое добавление (продолжительное)

В данной серии испытаний антирастворитель добавляли шприцевым насосом. Это позволило осуществлять непрерывное добавление с очень низкой скоростью. Применяли тот же протокол, как описано выше: готовили раствор исходного материала, близкий к насыщению, в смеси этанол/вода 25:75, как указано в таблице 16. Затем раствор насыщали Формой В до тех пор, пока твердая фаза не оставалась в суспензии: это обеспечивает присутствие затравки Формы В в начале добавления антирастворителя.

Были протестированы две скорости добавления: 0,05 мл/мин и 0,1 мл/мин (для 750 мг исходного материала в растворе). Этанол добавляли с выбранными скоростями до тех пор, пока соотношение этанол/вода не достигало 75:25. Два дополнительных испытания проводили с добавлением до 82:18, что соответствует концентрации примерно 12,5%, и до соотношения 87,5/12,5, что соответствует концентрации примерно 9% (исходный материал/общая масса).

Анализ дифракции рентгеновских лучей осуществляли в условиях, изложенных в примере 4. Результаты представлены в таблице 16 ниже, а дифрактограммы, полученные после анализа твердых фаз в суспензии в конце добавления этанола, представлены на фигурах 10а-10с. На них представлены дифракционные профили без сигнала формы А, наблюдаемого для двух тестов с конечным соотношением этанол/вода 75:25 и тестом 87,5:12,5. Небольшое плечо слева от пика при $2\theta = 25,4^\circ$ (соответствует Форме А) для теста 82:18.

На фигурах 10а-с показаны XRPD-дифрактограммы для следующих, начиная с самой нижней линии:

Контроль формы А (нижняя линия на фиг. 110а-с)

Контроль формы В

PE1716E007-L-6

PE1716E007-L-7

PE1716E007-L-8

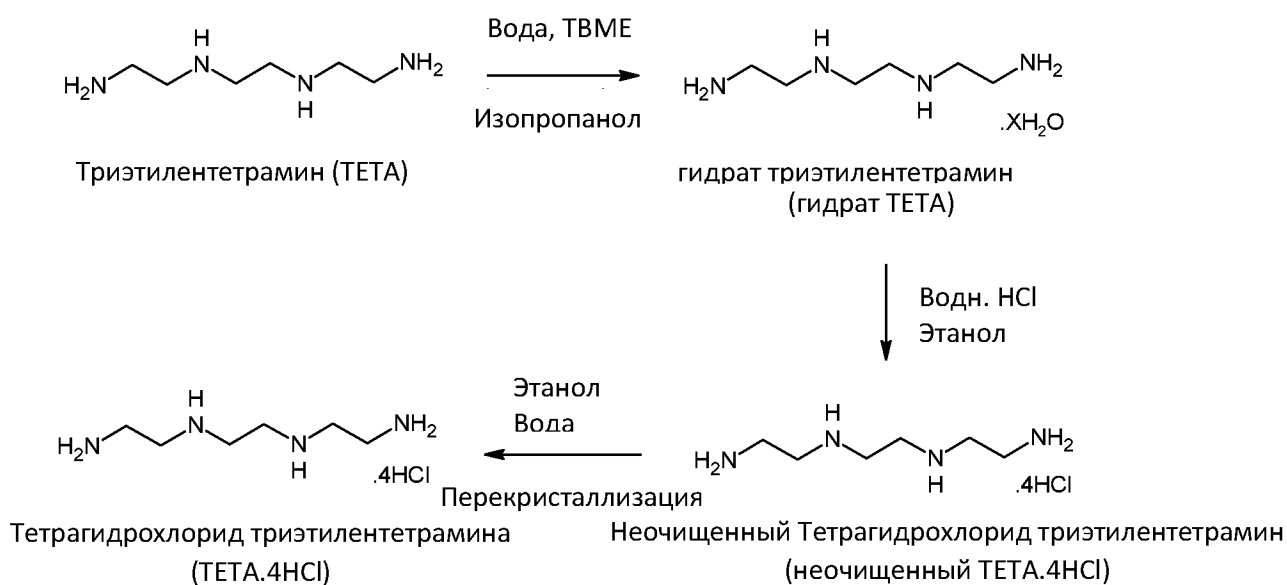
PE1716E007-L-9 (верхняя линия на фиг. 10а-с)

Сравнительный тест	m исходного материала (мг)	m смеси растворителя	Начальн. концентр. (мг/мг раствора)	Затра. вка (мг)	Добавление растворителя (мл)	Скорость добавления (мг)	Конечная концентр. (мг/мл раствора)	Профиль XRD Сравнение XRD
E007-L-6	750,24	1449,99	0,341	2,93	3000	2367,0	0,05	0,164 Форма В PE1716X048
E007-L-7	749,20	1448,69	0,341	5,29	3000	2367,0	0,1	0,164 Форма В PE1716X049
E007-L-8	750,57	1445,90	0,342	2,90	4844	3821,9	0,1	0,125 Форма А + Форма В (слабая) PE1716X050
E007-L-9	749,22	1445,08	0,341	2,98	7783	6140,8	0,1	0,090 Форма В PE1716X051

Таблица 16: Результаты тестов кристаллизации при программном добавлении

Пример 8: Способ кристаллизации

Обзор синтеза тетрагидрохлорида триэтилентетрамина (триентина) (ТЕТА 4HCl) показан на схеме ниже.



На стадии I. триэтилентетрамин (ТЕТА) превращается в соответствующий гидрат триэтилентетрамина (гидрат ТЕТА) путем перемешивания в присутствии воды и ТВМЕ. Изопропанол добавляют в качестве антирастворителя и при необходимости добавляют затравку гидрата ТЕТА. Гидрат ТЕТА кристаллизуют, фильтруют и выделяют. Неочищенный тетрагидрохлорид триэтилентетрамина (неочищенный ТЕТА 4HCl) получают реакцией гидрата триэтилентетрамина (гидрата ТЕТА) с водным раствором хлороводородной кислоты в этаноле (стадия II). Неочищенный тетрагидрохлорид триэтилентетрамина (неочищенный ТЕТА 4HCl) перекристаллизовывают из смеси очищенной воды и этанола. Неочищенный тетрагидрохлорид триэтилентетрамина (неочищенный ТЕТА 4HCl) дополнительно очищают перекристаллизацией из смеси очищенной воды и этанола в присутствии затравки формы В с получением тетрагидрохлорида триэтилентетрамина (ТЕТА 4HCl) (стадия III).

С помощью данного способа получают партии объемом 110-130 кг ТЕТА 4HCl из 125 кг ТЕТА. Общий выход синтеза составляет приблизительно 50%, включая две перекристаллизации неочищенного ТЕТА 4HCl.

Перекристаллизацию для получения кристаллов формы В проводят, как показано на блок-схемах на фигурах 1а, 1б и 2, но с добавлением дополнительной перекристаллизации неочищенного ТЕТА.4НСl в конце стадии II (фигура 1б) и перед стадией III (фигура 2). Способ можно описать следующим образом:

После завершения инертизации установок все манипуляции осуществляют в потоке азота.

Стадия I: Получение гидрата триэтилентетрамина (гидрата ТЕТА)

- Триэтилентетрамин (номинальное количество 125 кг) загружают в реактор, после чего загружают ТВМЕ (185 ± 5 кг). Воду (около 28 кг) добавляют при перемешивании в течение ≥ 15 минут, поддерживая температуру на уровне ≤ 30 °С.
- В раствор вносят затравку гидрата триэтилентетрамина (примерно 0,1 кг) при перемешивании при 25-35 °С, если требуется, для ускорения кристаллизации.
- Изопропанол (64 ± 1 кг) добавляют при 25-35 °С.
- Суспензию нагревают при 30-40 °С в течение ≥ 15 минут с последующим медленным охлаждением в течение ≥ 90 минут до 15-25 °С.
- Суспензию охлаждают до -5-5 °С и перемешивают ≥ 30 минут.
- Продукт фильтруют и центрифугируют. Затем отбирают образец для анализа (ГХ анализа) и определения примесей.
- Если образец является достаточно чистым, влажный гидрат ТЕТА помещают в сушилку и сушат при температуре ≤ 25 °С до тех пор, пока он не будет соответствовать требованиям, изложенным на следующей стадии.
- Высушенный продукт анализируют на чистоту с помощью ГХ, внешний вид, остаточную воду с помощью KF, идентичность с помощью FTIR, сульфатную золу и остаточные растворители с помощью ГХ.

Стадия II: Получение неочищенного тетрагидрохлорида триэтилентетрамина(неочищенного ТЕТА.4HCl)

- Гидрат триэтилентетрамина (ТЕТА гидрат) растворяют в воде (85 ± 1 кг) и подкисляют концентрированным водным раствором хлористоводородной кислоты (200 ± 5 кг), загружаемой в течение ≥ 1 ч при ≤ 40 °С. Проверяют значение рН (целевой рН = 1,0) и добавляют концентрированный водный раствор соляной кислоты до достижения рН $\leq 1,0$.
- Реакционную смесь охлаждают до 15-25 °С и перемешивают ≥ 10 минут.
- Раствор обрабатывают этанолом (672 ± 5 кг), который загружают в течение $\geq 1,5$ ч, поддерживая температуру ≤ 30 °С.
- Суспензию охлаждают до -5-5 °С и перемешивают ≥ 30 минут.
- Продукт фильтруют, и твердое вещество последовательно промывают этанолом (1×20 кг, затем 3×25 кг).
- Неочищенный тетрагидрохлорид триэтилентетрамина (неочищенный ТЕТА.4HCl) растворяют в воде (340 ± 10 кг).
- Раствор обрабатывают этанолом (909 ± 10 кг), который загружают в течение $\geq 1,5$ ч, поддерживая температуру ≤ 30 °С.
- Суспензию охлаждают до -5-5 °С и перемешивают ≥ 30 минут.
- Продукт фильтруют, и твердое вещество последовательно промывают этанолом (1×14 кг, затем 3×15 кг).

Стадия III: Получение тетрагидрохлорида триэтилентетрамина (ТЕТА.4HCl)

- Неочищенный тетрагидрохлорид триэтилентетрамина (неочищенный ТЕТА.4HCl) растворяют в воде (340 ± 10 кг).
- Раствор обрабатывают этанолом (909 ± 15 кг), который загружают в течение $\geq 1,5$ ч, поддерживая температуру 7-13 °С.
- В раствор вносят затравку ТЕТА.4HCl (2% масс.) во время добавления этанола.
- Суспензию перемешивают в течение ≥ 5 часов, затем охлаждают до -5 °С и перемешивают в течение ≥ 30 минут.
- Продукт фильтруют, и твердое вещество последовательно промывают этанолом (1×14 кг, затем 3×15 кг).
- Образец продукта анализируют на чистоту с помощью ГХ.
- Продукт сушат при температуре ≤ 40 °С, и при соблюдении контрольного параметра потерь при сушке, продукт измельчают.

- Измельченное лекарственное вещество переносят в атмосфере азота в двойной полиэтиленовый пакет пищевого качества, и затем помещают в алюминиевый пакет и запечатывают. Алюминиевый пакет помещают в барабан из HDPE.

Повторная обработка

Полученный после перекристаллизации ТЕТА 4НС1 проверяют на наличие примесей с помощью ГХ. Если уровни примесей являются слишком высокими, стадию III можно повторить.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма тетрахлорида триэтилентетрамина, обладающая по меньшей мере одной из следующих характеристик:

(i) дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), содержащая по меньшей мере два пика, выбранных из пиков при 22,9, 25,4, 25,8, 26,6, 34,6 и $35,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$; и/или

(ii) спектр комбинационного рассеяния, содержащий по меньшей мере два пика, выбранных из пиков при сдвиге комбинационного рассеяния 943, 1173, 1527 и $1612 \pm 5 \text{ см}^{-1}$.

2. Кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), содержащей пики при 25,4, 34,6 и $35,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$.

3. Кристаллическая форма по п. 1 или п. 2, содержащая не более 10% масс. Формы А тетрахлорида триэтилентетрамина, характеризующейся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при 25,2 и $35,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$.

4. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-3, которая по существу состоит из Формы В тетрахлорида триэтилентетрамина, имеющей:

(i) дифрактограмму XRPD, как определено в п. 1 или п. 2; и/или

(ii) спектр комбинационного рассеяния, содержащий по меньшей мере два пика, выбранных из пиков при сдвиге комбинационного рассеяния 943, 1173, 1527 и $1612 \pm 5 \text{ см}^{-1}$.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп. 1-4 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

6. Фармацевтическая композиция по п. 5, представляющая собой твердую пероральную лекарственную форму, содержащую кристаллическую форму по любому из пп. 1-4 и фармацевтически приемлемый носитель.

7. Фармацевтическая композиция по п. 5 или п. 6, содержащая не более 10% масс., предпочтительно не более 5% масс., более предпочтительно не более 2% масс. Формы А

тетрахлорида триэтиленetetрамина, характеризующейся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при $25,2$ и $35,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$.

8. Фармацевтическая композиция по п. 7, по существу не содержащая Формы А тетрахлорида триэтиленetetрамина, характеризующейся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при $25,2$ и $35,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$.

9. Способ получения кристаллической формы тетрахлорида триэтиленetetрамина, включающий добавление антирастворителя к водному раствору тетрахлорида триэтиленetetрамина и сбор полученных кристаллов, причем добавление антирастворителя проводят при температуре примерно 20°C или ниже.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что скорость добавления антирастворителя к раствору составляет не более $0,5$ мл/мин на грамм ТЕТА.4НСl, растворенного в указанном водном растворе.

11. Способ по п. 9 или п. 10, включающий:

(i) добавление антирастворителя к водному раствору ТЕТА.4НСl при температуре T_1 в течение периода времени t_1 и/или со скоростью добавления R_1 ;

(ii) необязательно, добавление затравочных кристаллов ТЕТА.4НСl;

(iii) необязательно, перемешивание полученной смеси при T_1 в течение дополнительного периода t_{1a} ;

(iv) необязательно, снижение температуры до температуры T_2 и перемешивание смеси в течение дополнительного периода t_2 ; и

(v) сбор полученных кристаллов;

где T_1 составляет примерно 20°C или ниже; T_2 по меньшей мере на 5°C ниже, чем T_1 ; t_1 составляет по меньшей мере 1 час, R_1 составляет $0,5$ мл/мин/г или менее, t_{1a} составляет по меньшей мере 2 часа, и t_2 составляет по меньшей мере 30 минут.

12. Способ по п. 11, включающий:

(i) добавление антирастворителя к водному раствору ТЕТА.4НСl при температуре T_1 в течение периода времени t_1 и/или со скоростью R_1 ;

(ii) добавление затравочных кристаллов ТЕТА.4НСl;

(iii) перемешивание полученной смеси при T_1 в течение дополнительного периода t_{1a} ;

(iv) снижение температуры до температуры T2 и перемешивание смеси в течение дополнительного периода t2; и

(v) сбор полученных кристаллов;

где T1 составляет примерно 15°C или ниже; T2 составляет примерно 5°C или ниже; t1 составляет по меньшей мере 1 час, R1 составляет 0,2 мл/мин/г или менее, t1a составляет по меньшей мере 4 часа, и t2 составляет по меньшей мере 30 минут.

13. Способ по любому из пп. 9-12, дополнительно включающий сушку собранных кристаллов при температуре ниже примерно 40 °C, предпочтительно ниже примерно 30 °C.

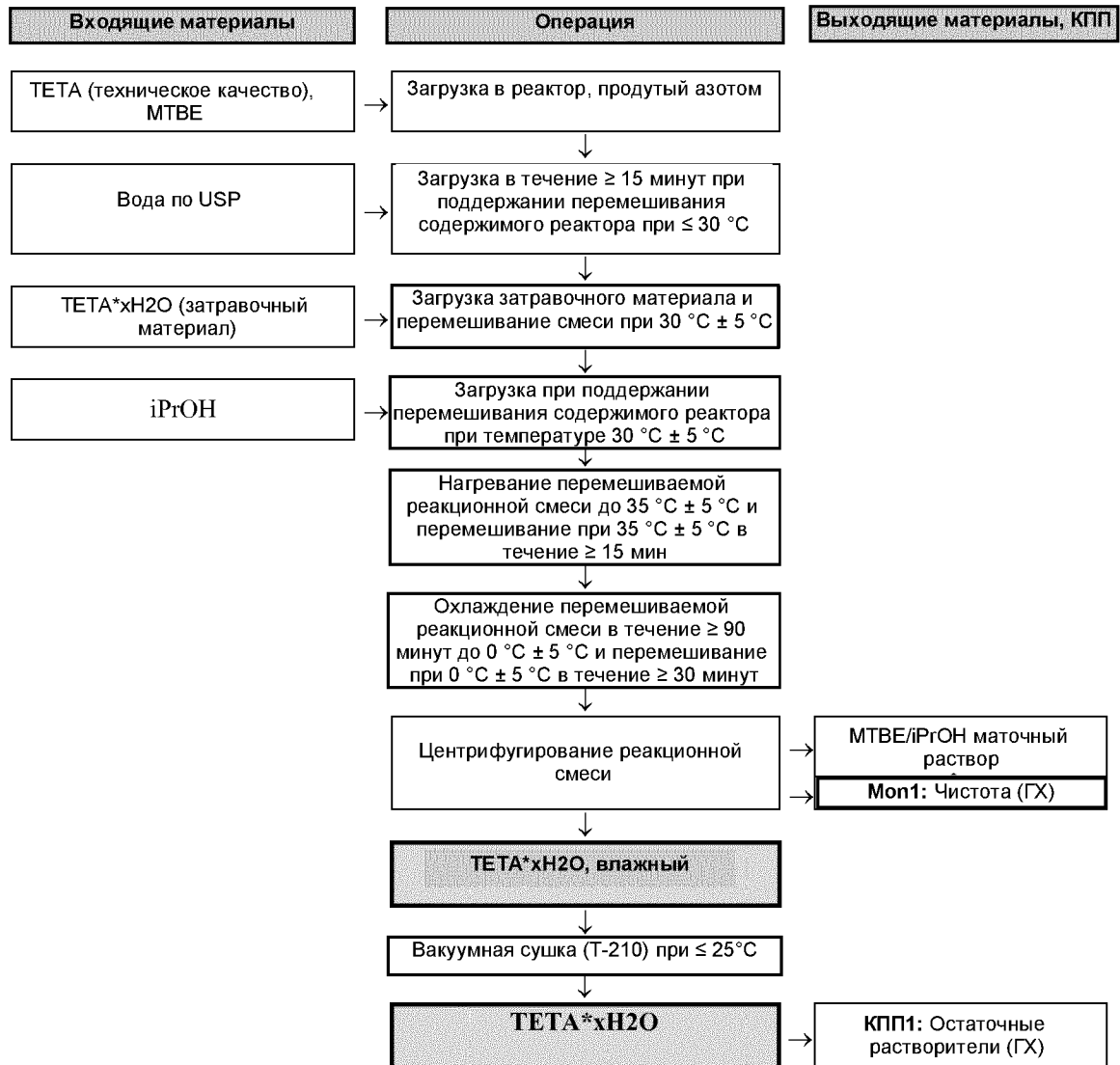
14. Способ по любому из пп. 9-13, отличающийся тем, что собранные кристаллы объединяют с фармацевтически приемлемым носителем с получением фармацевтической композиции.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает прессование смеси кристаллов и фармацевтически приемлемого носителя с получением таблетки и, необязательно, покрытие указанной таблетки сахаром или пленкой.

16. Кристаллическая форма или фармацевтическая композиция, полученная по способу по любому из пп. 9-15.

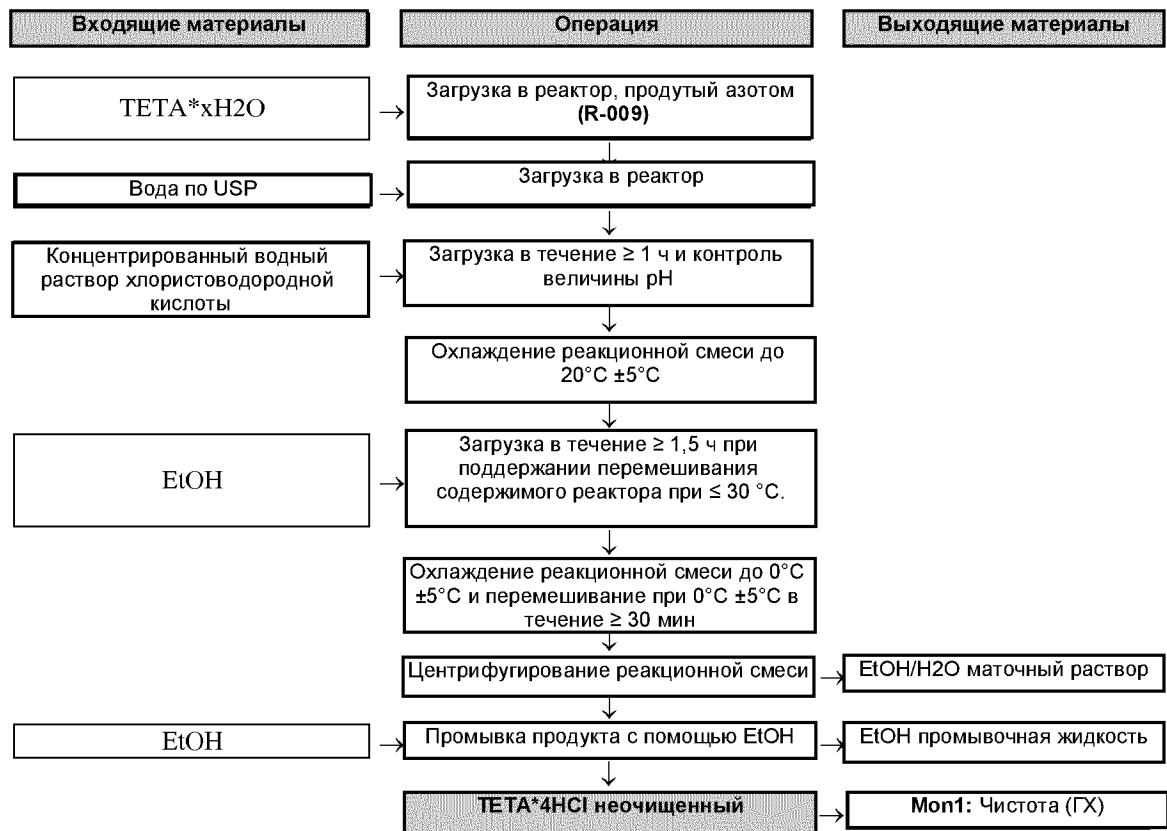
17. Кристаллическая форма или фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов для применения для предотвращения или лечения болезни Вильсона.

Стадия 1:

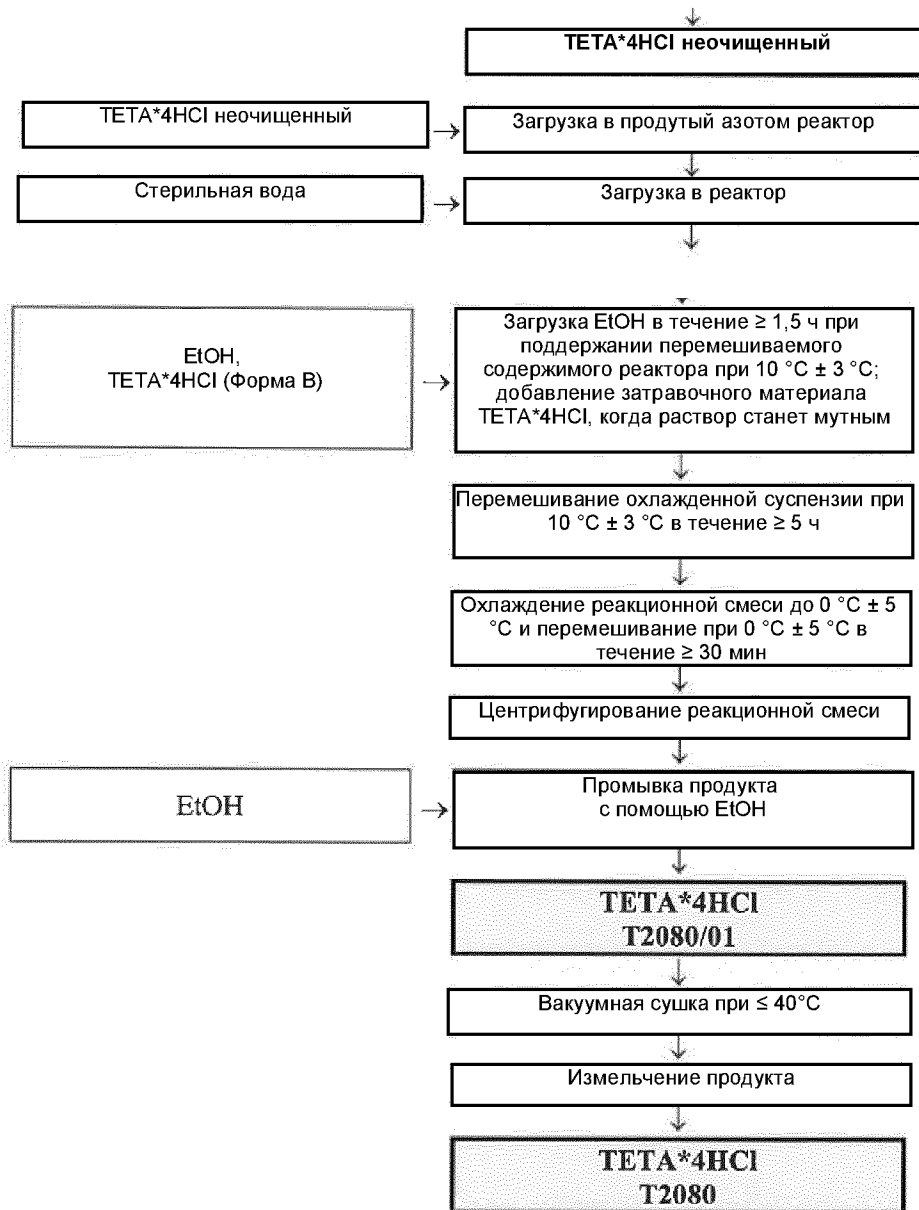


Фигура 1а

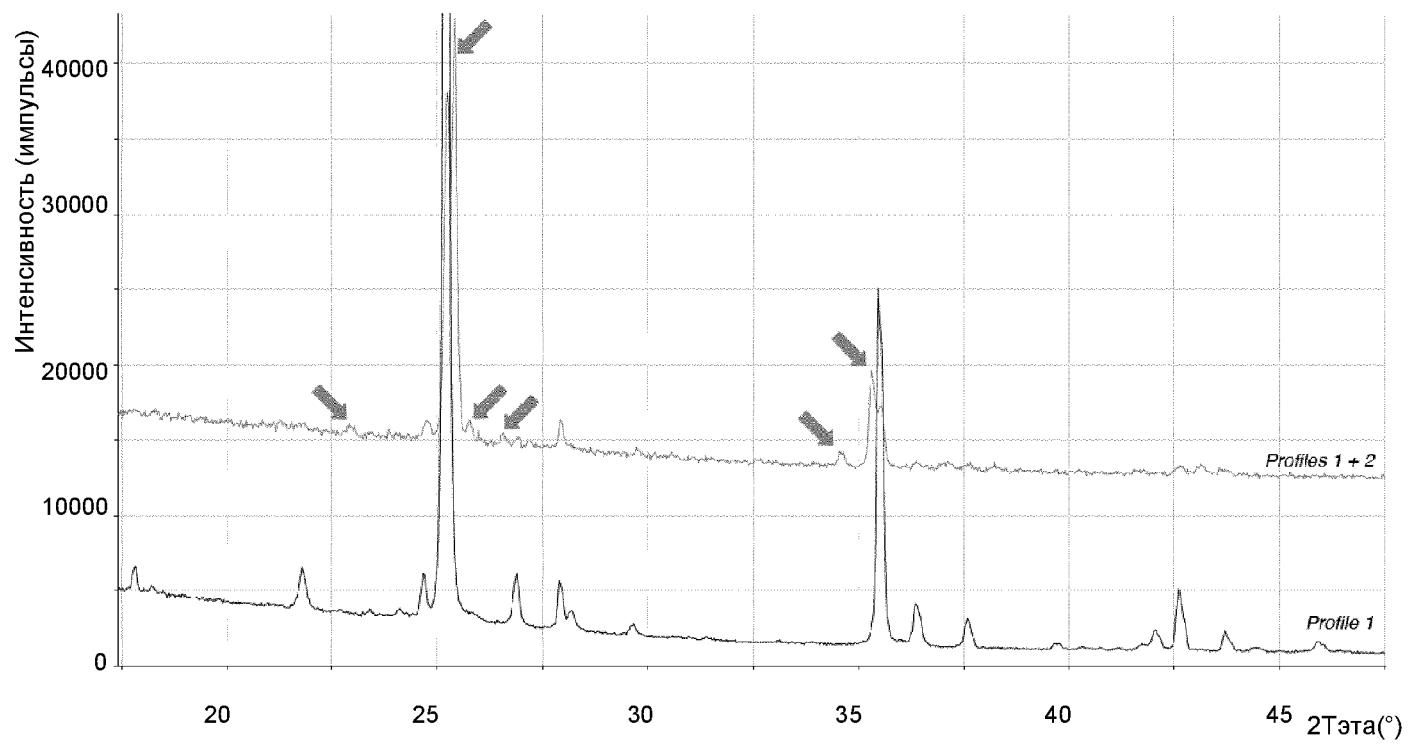
Стадия 2:



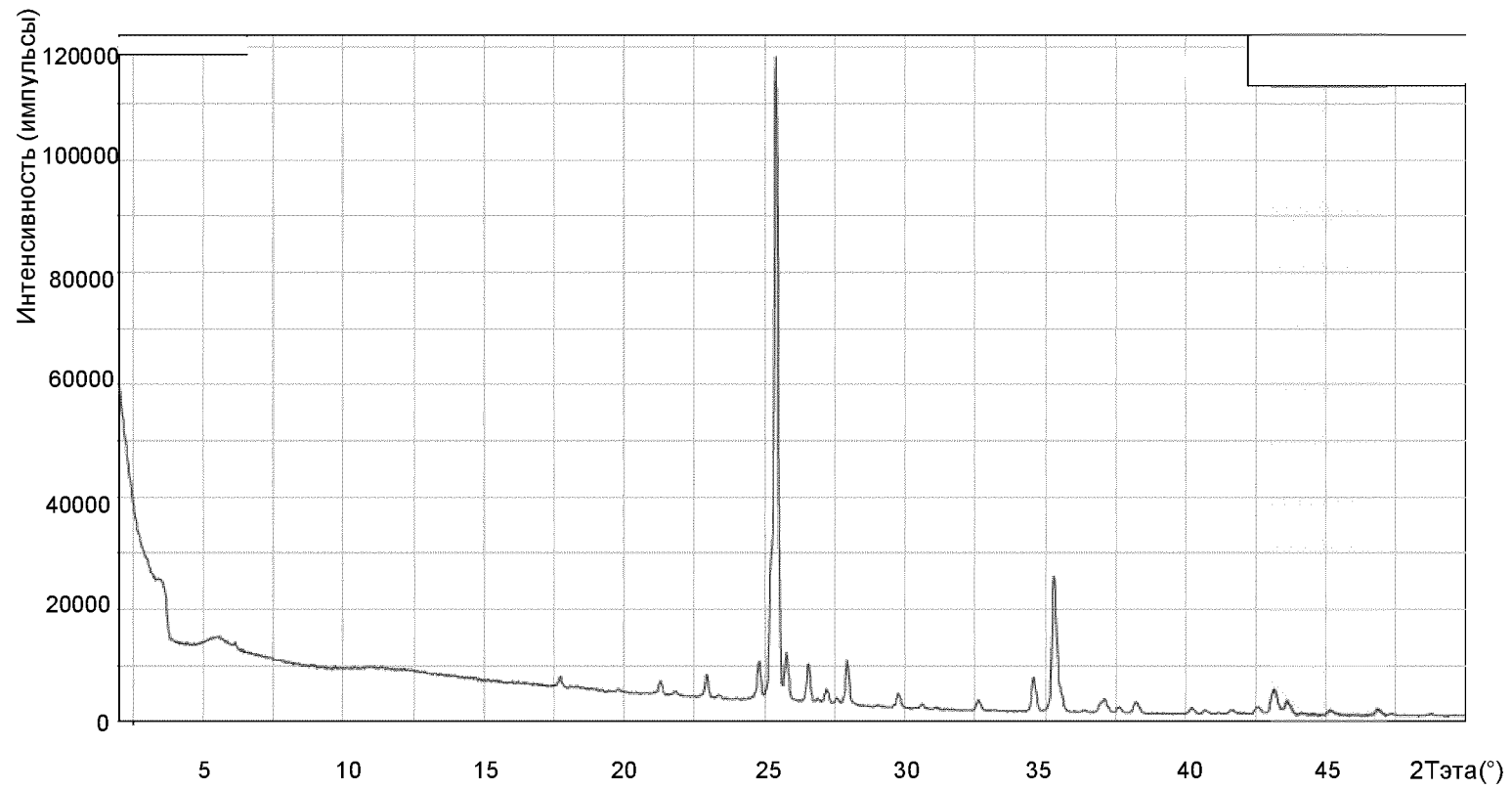
Фигура 1b



Фигура 2

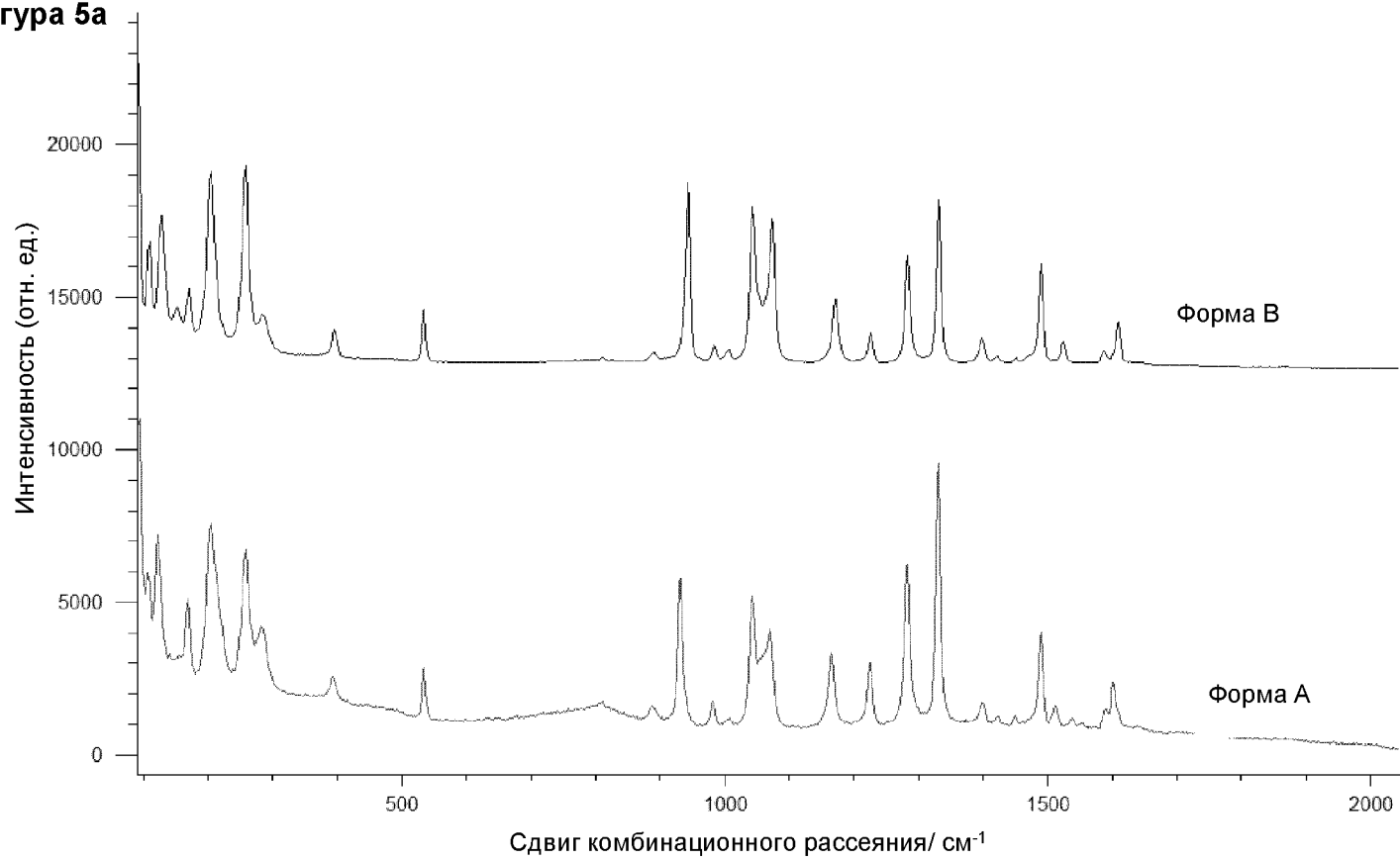


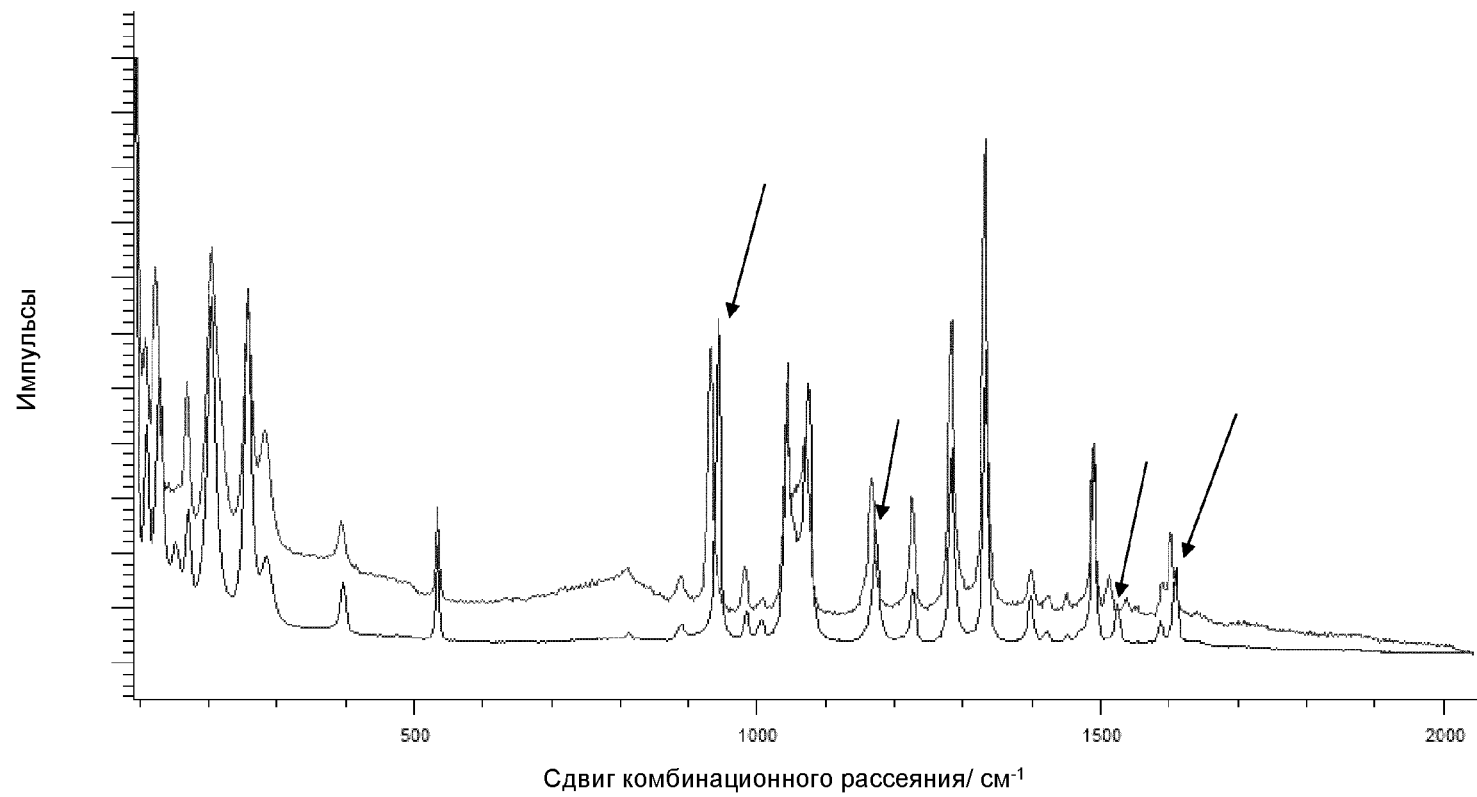
Фигура 3



Фигура 4

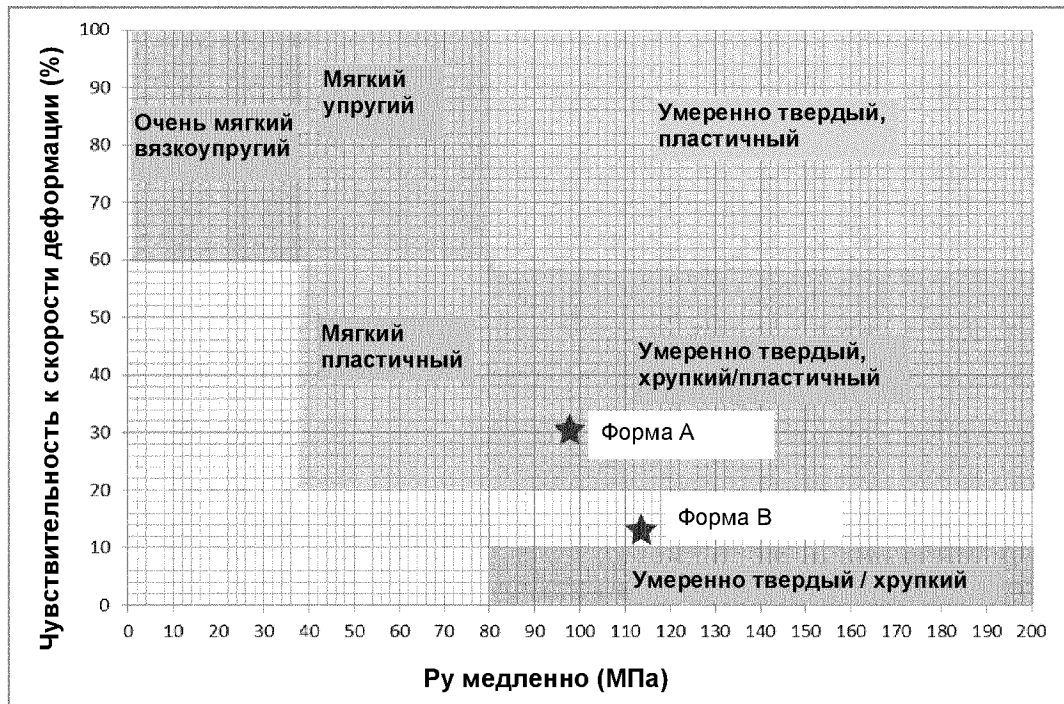
Фигура 5а

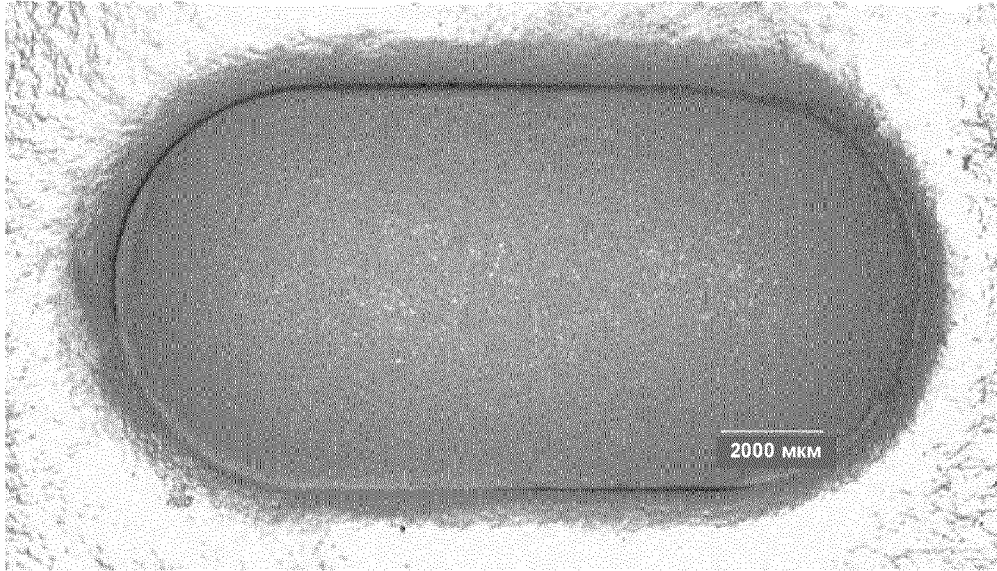




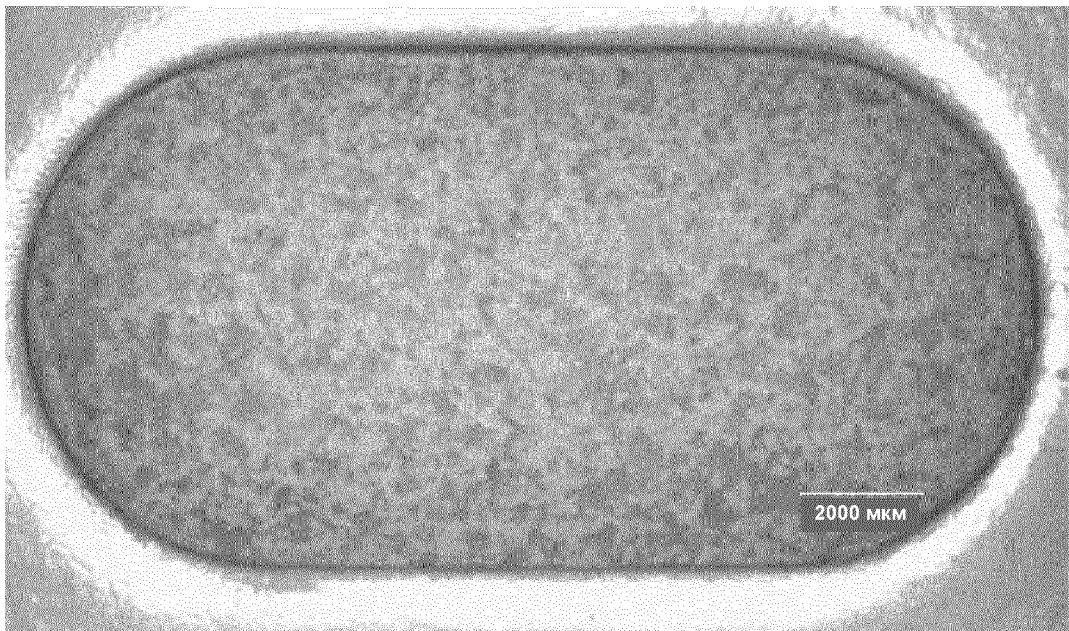
Фигура 5b

Фигура 6

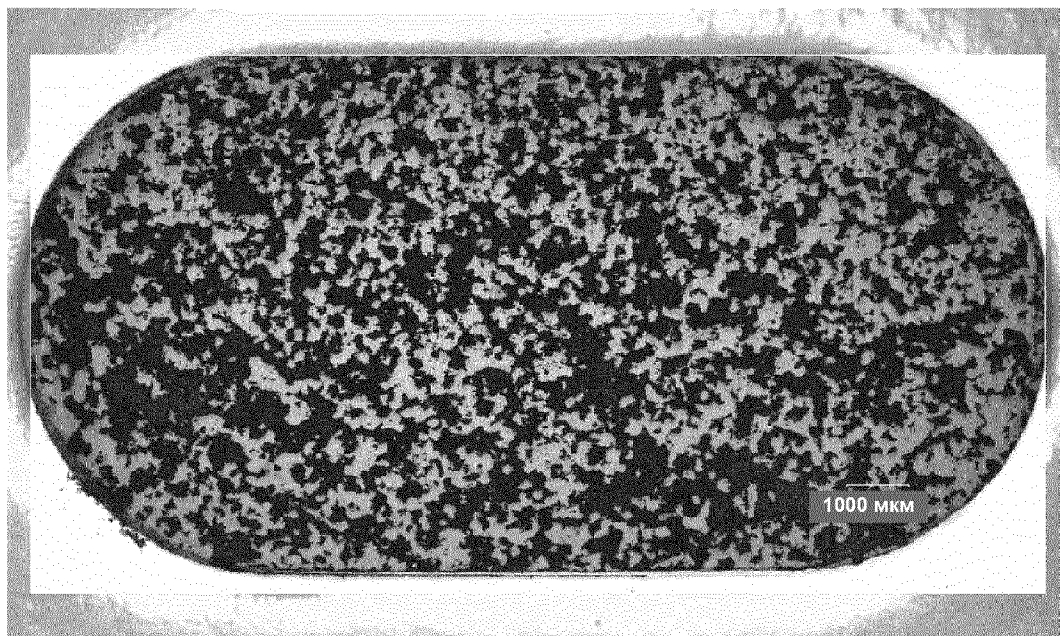




Фигура 7а

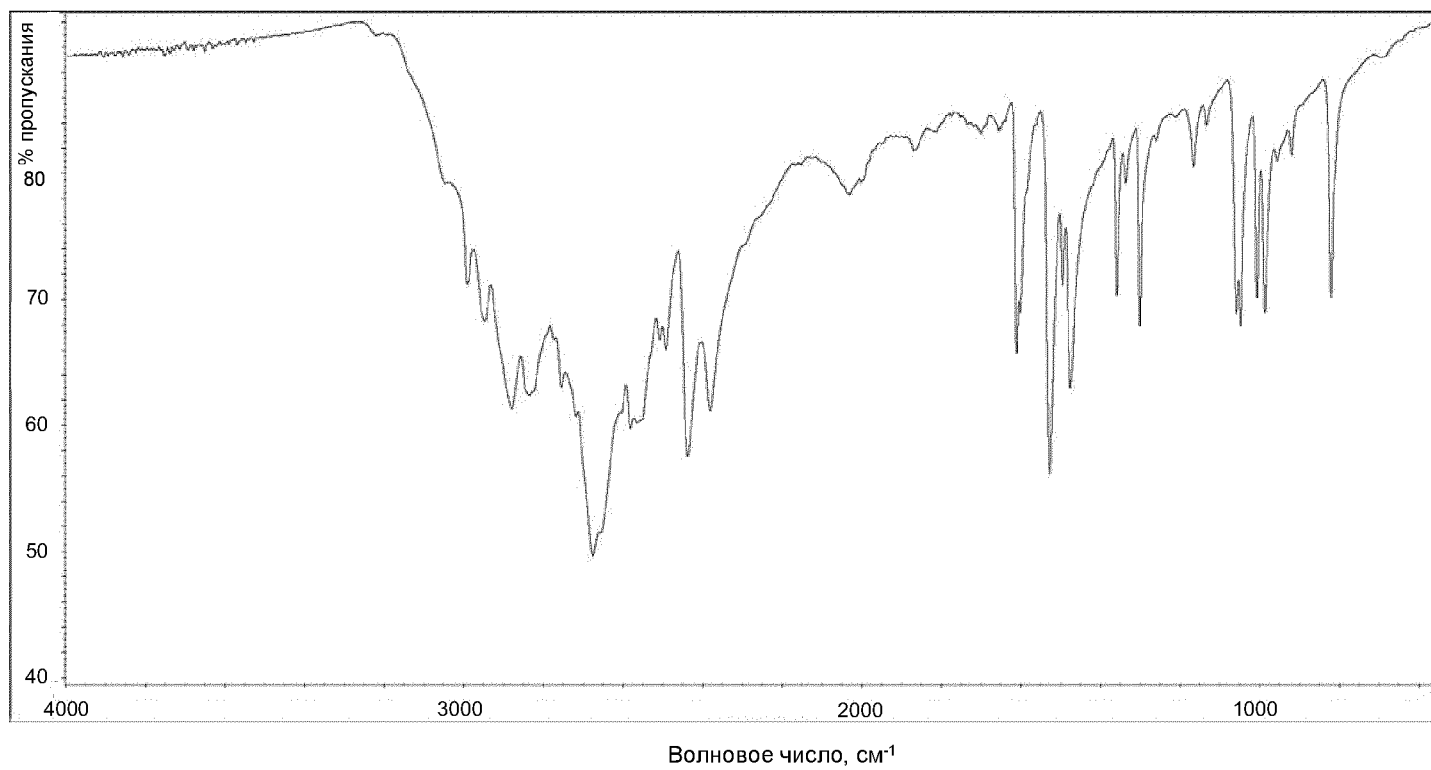


Фигура 7б

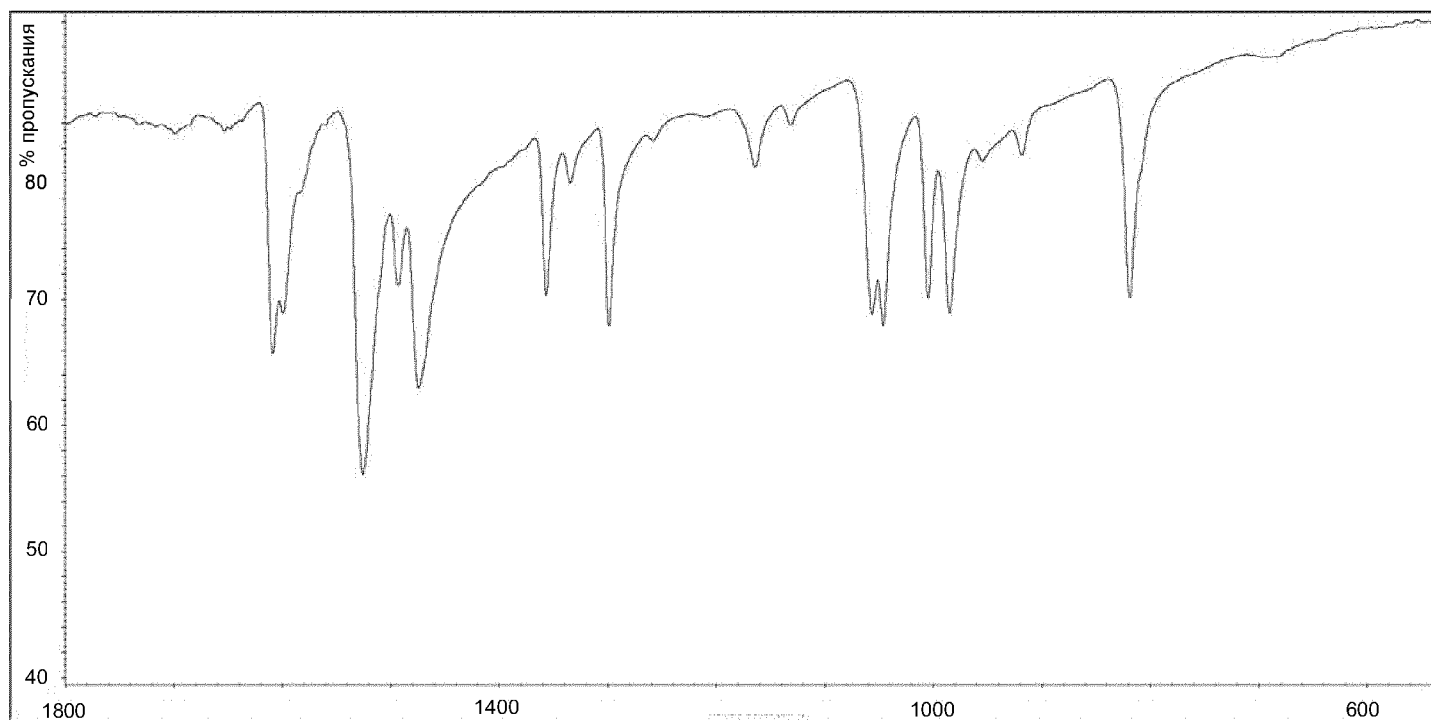


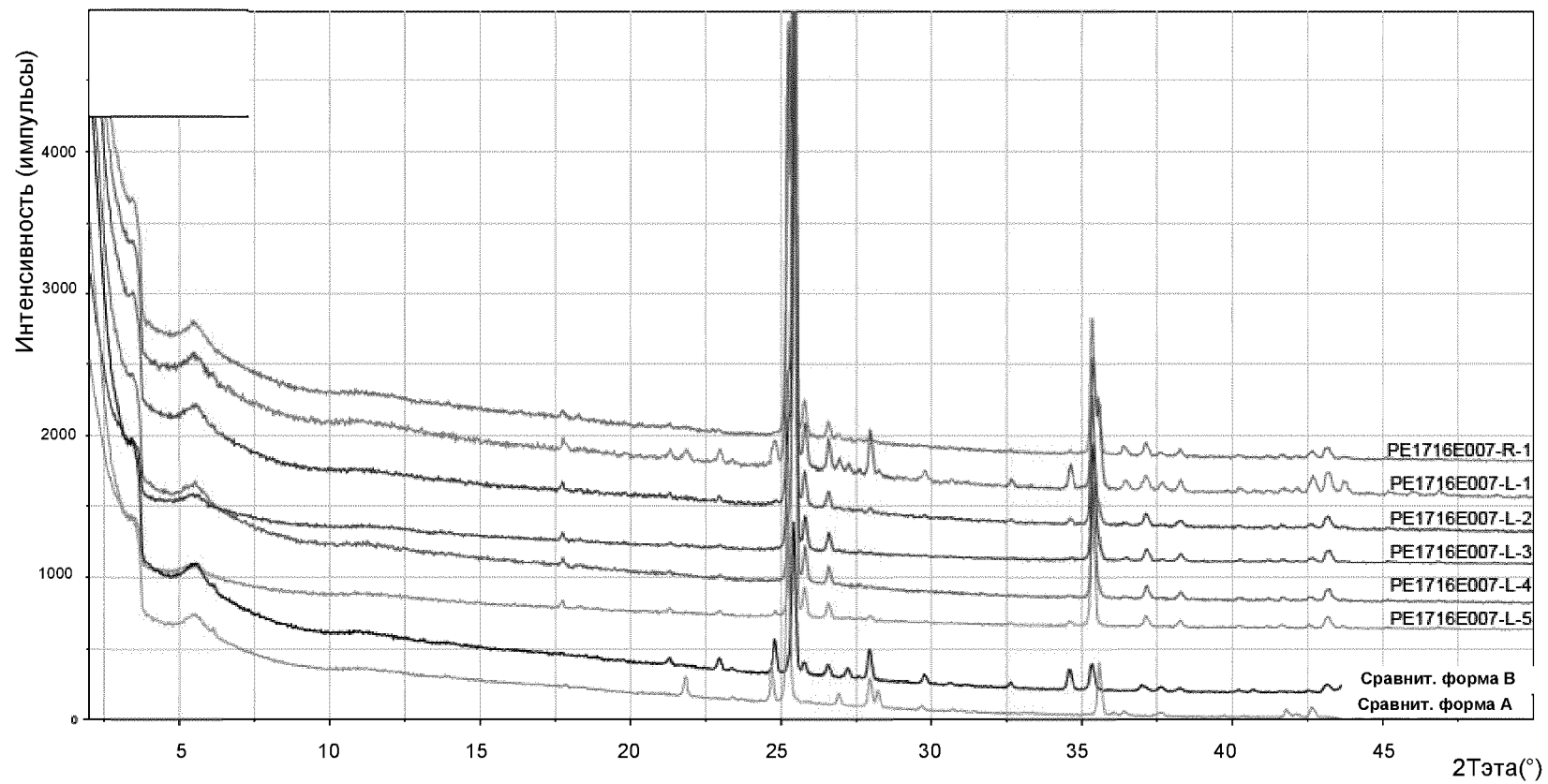
Фигура 7с

Фигура 8а

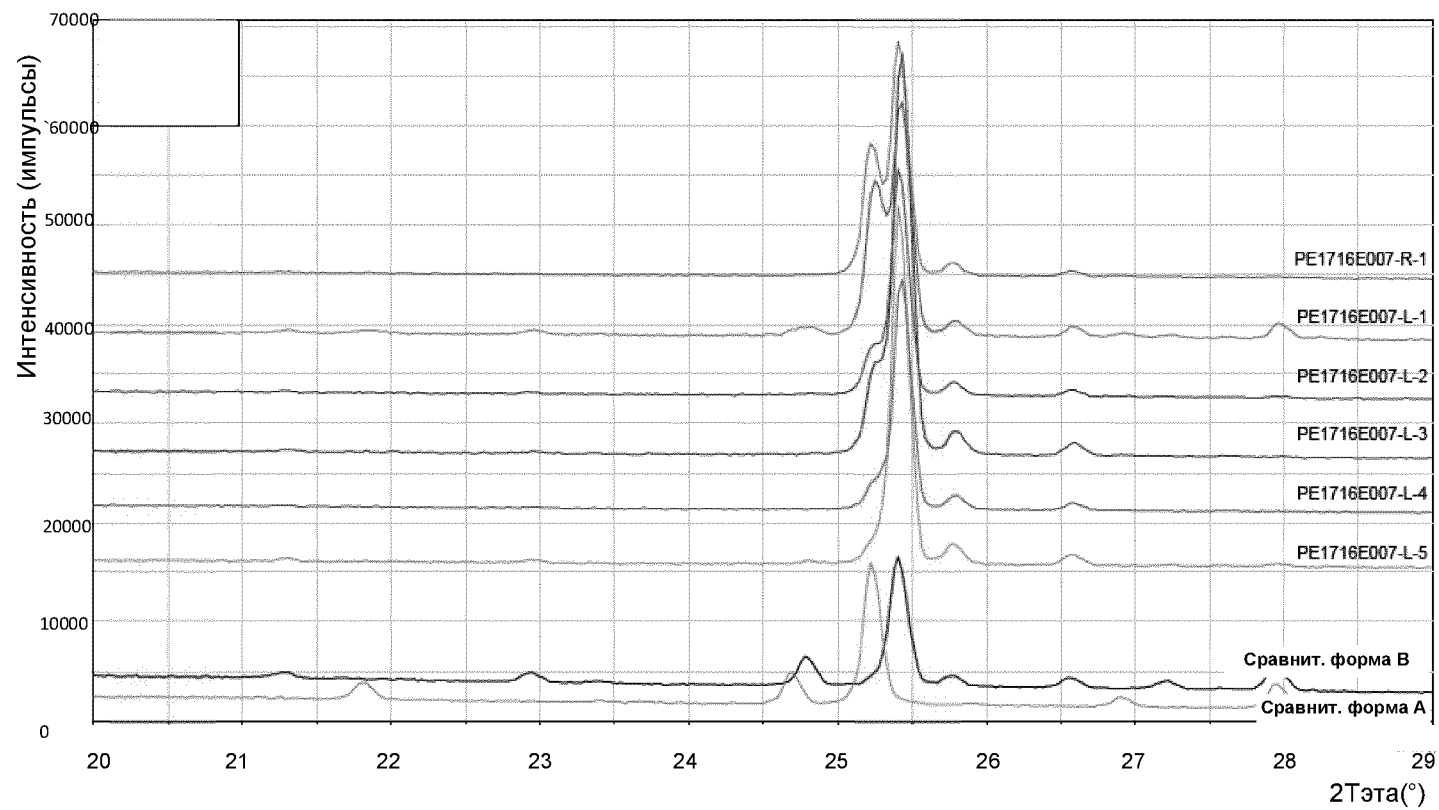


Фигура 8b

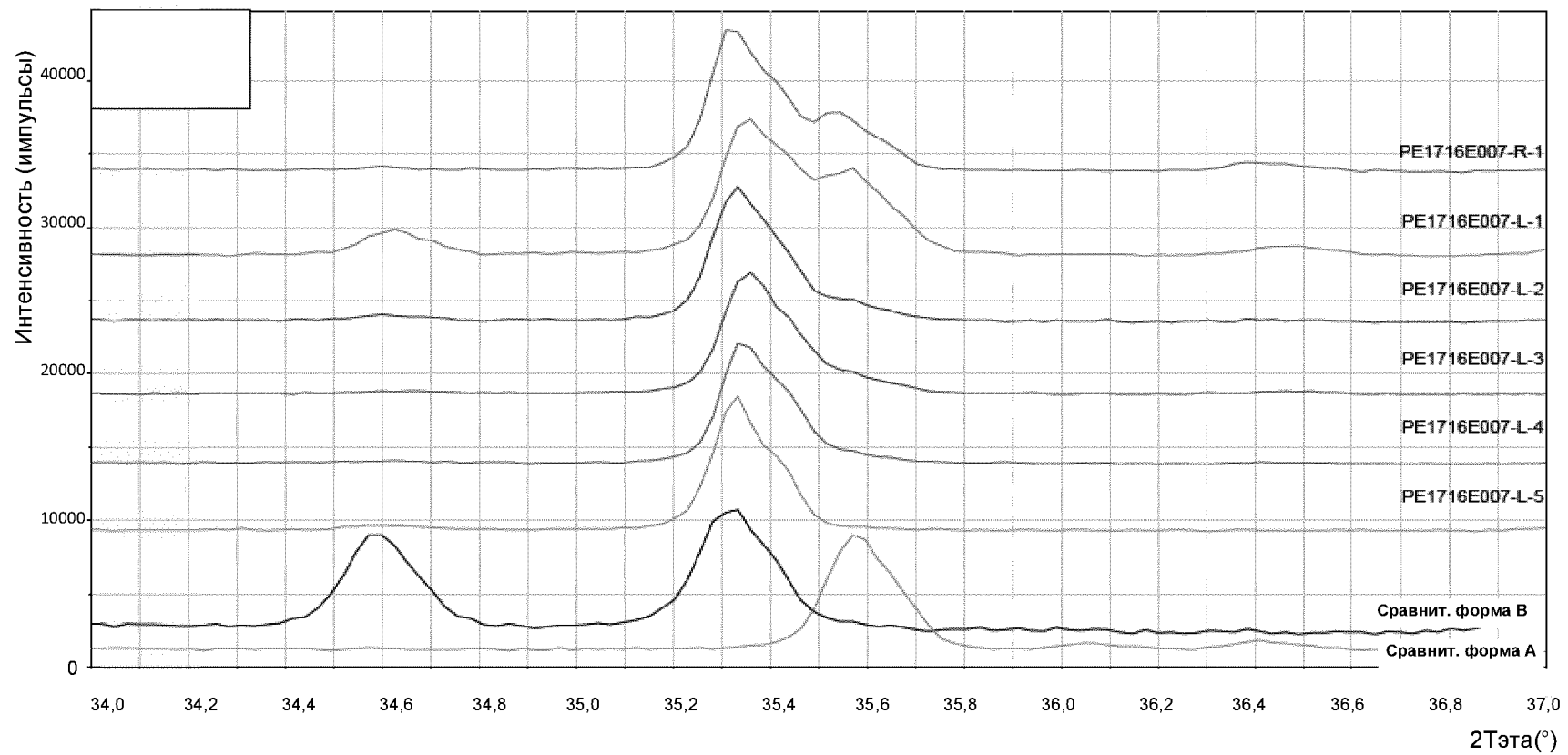




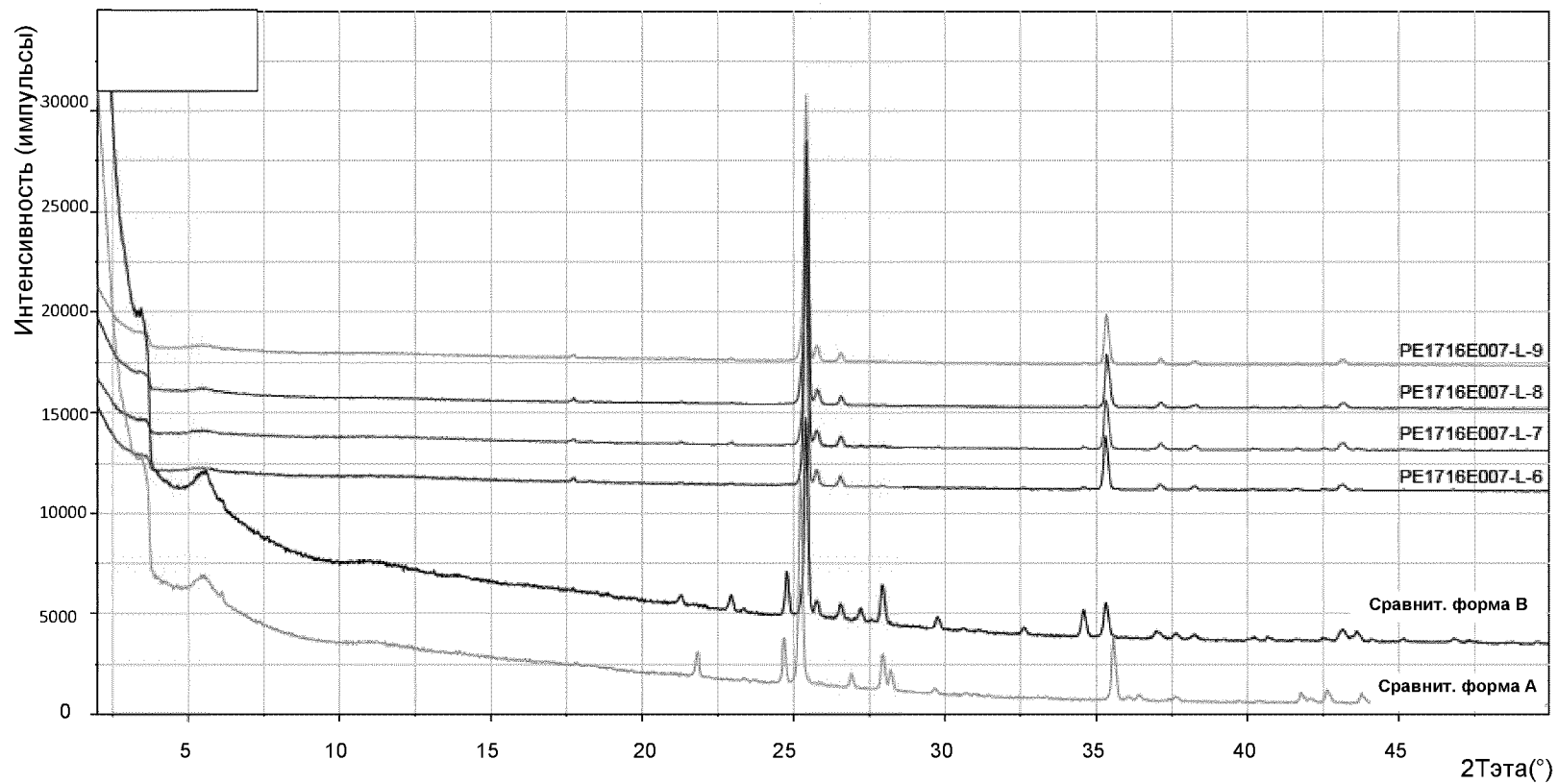
Фигура 9а



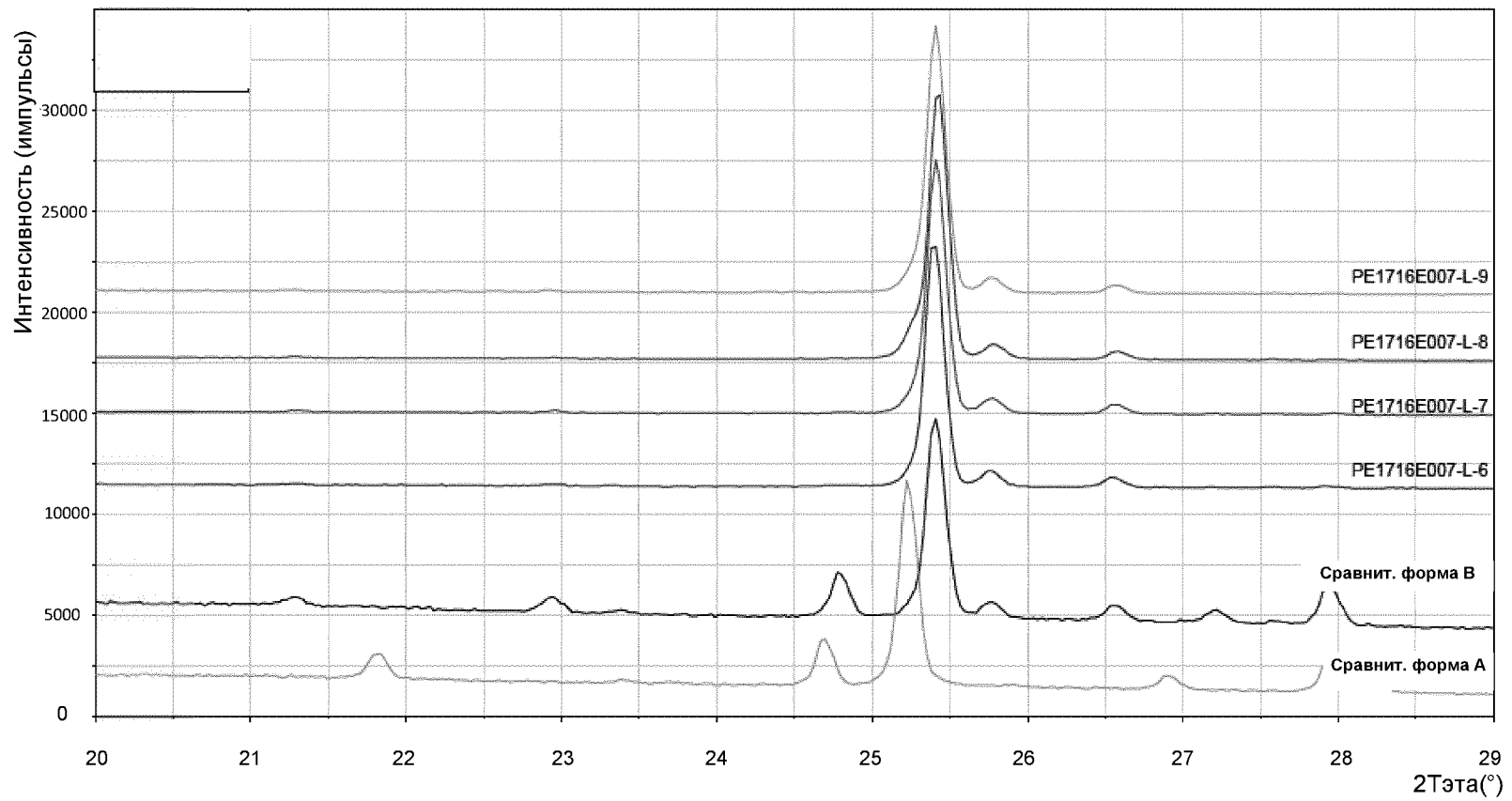
Фигура 9b



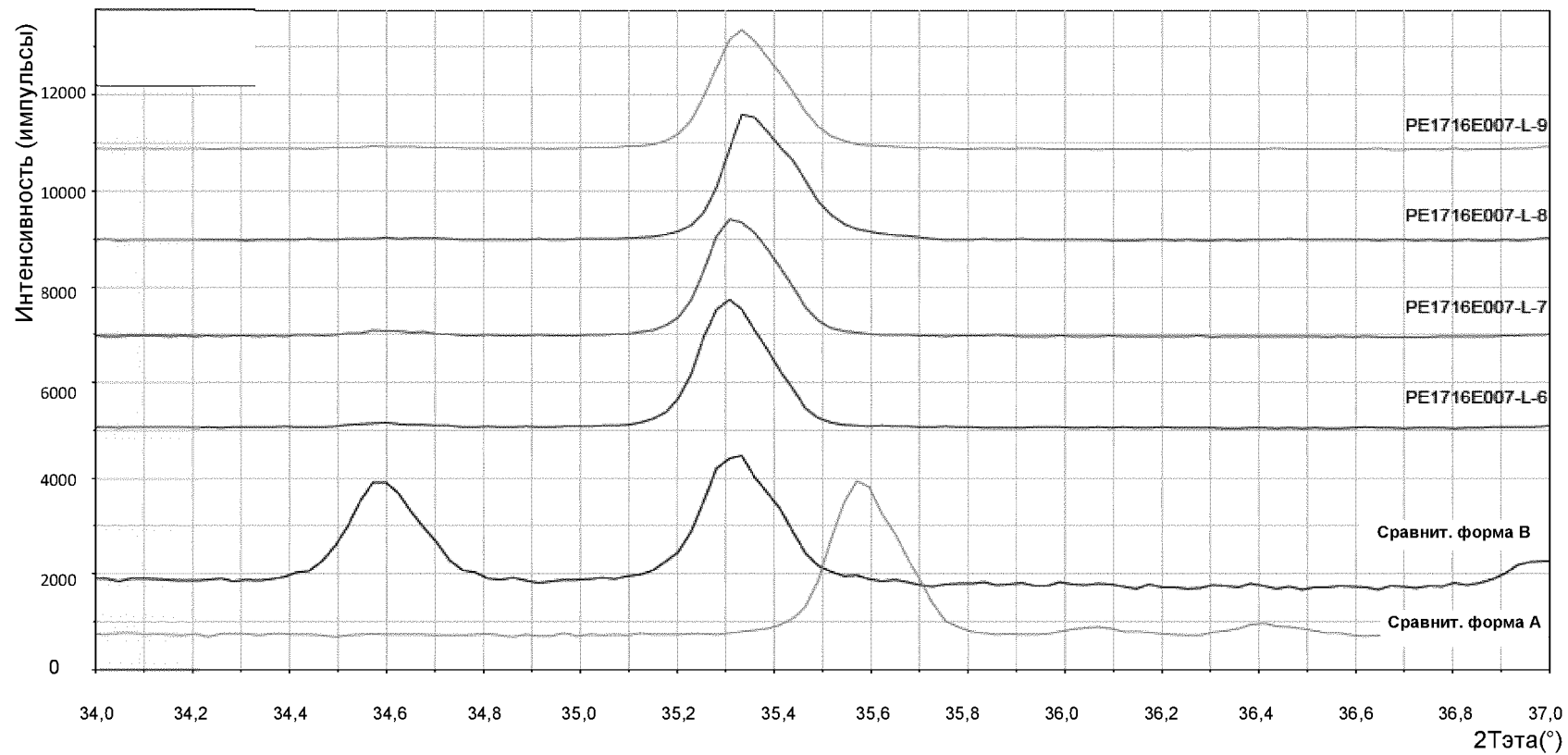
Фигура 9с



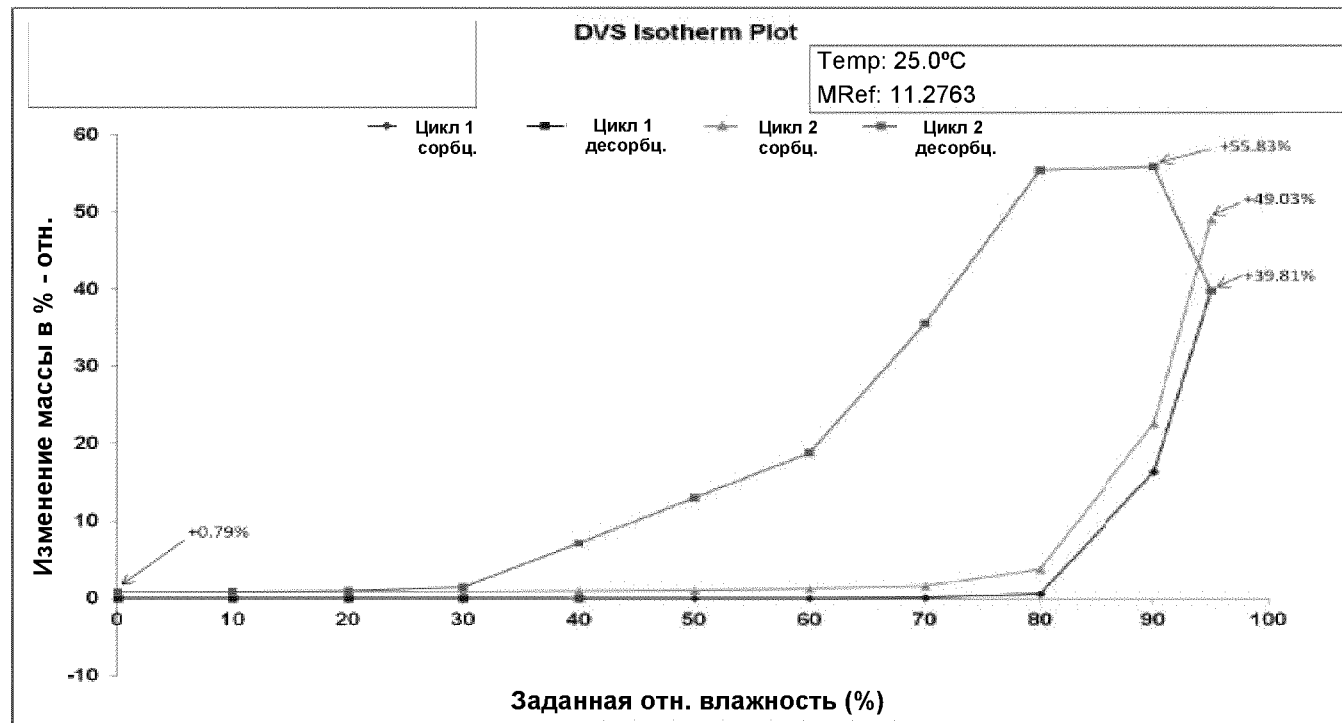
Фигура 10а



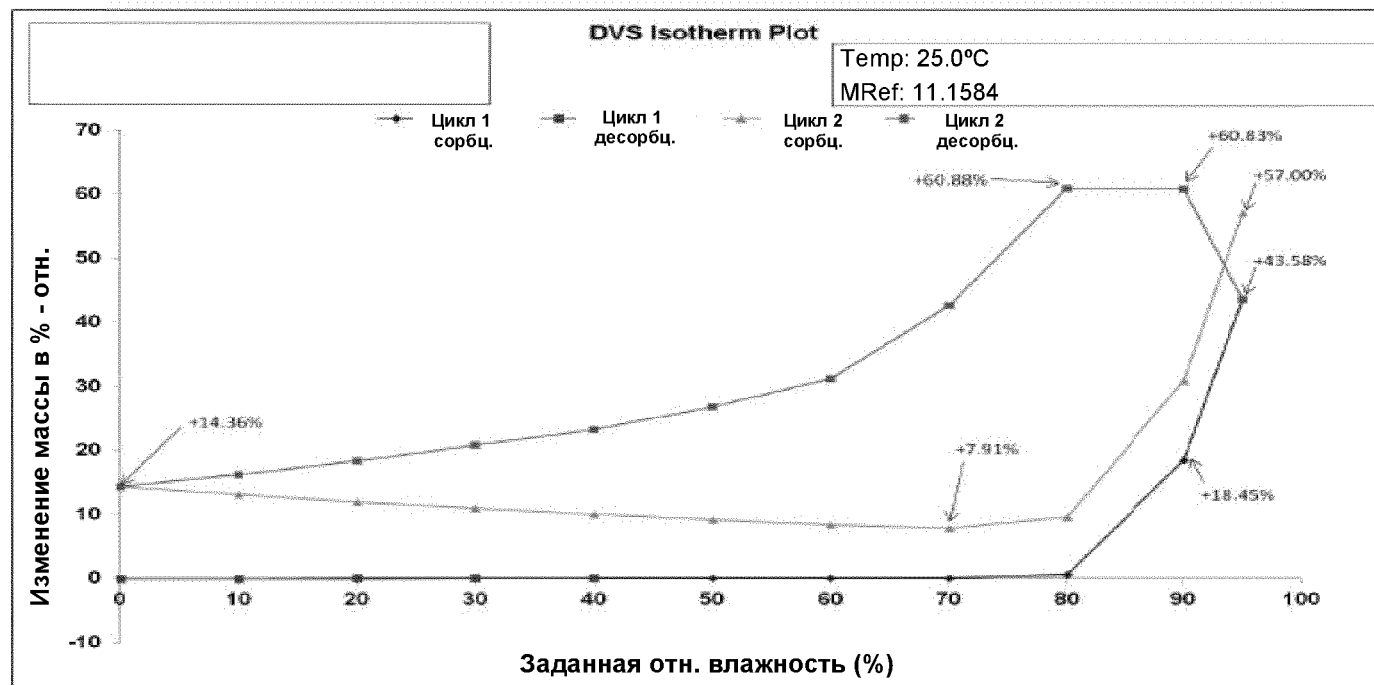
Фигура 10b



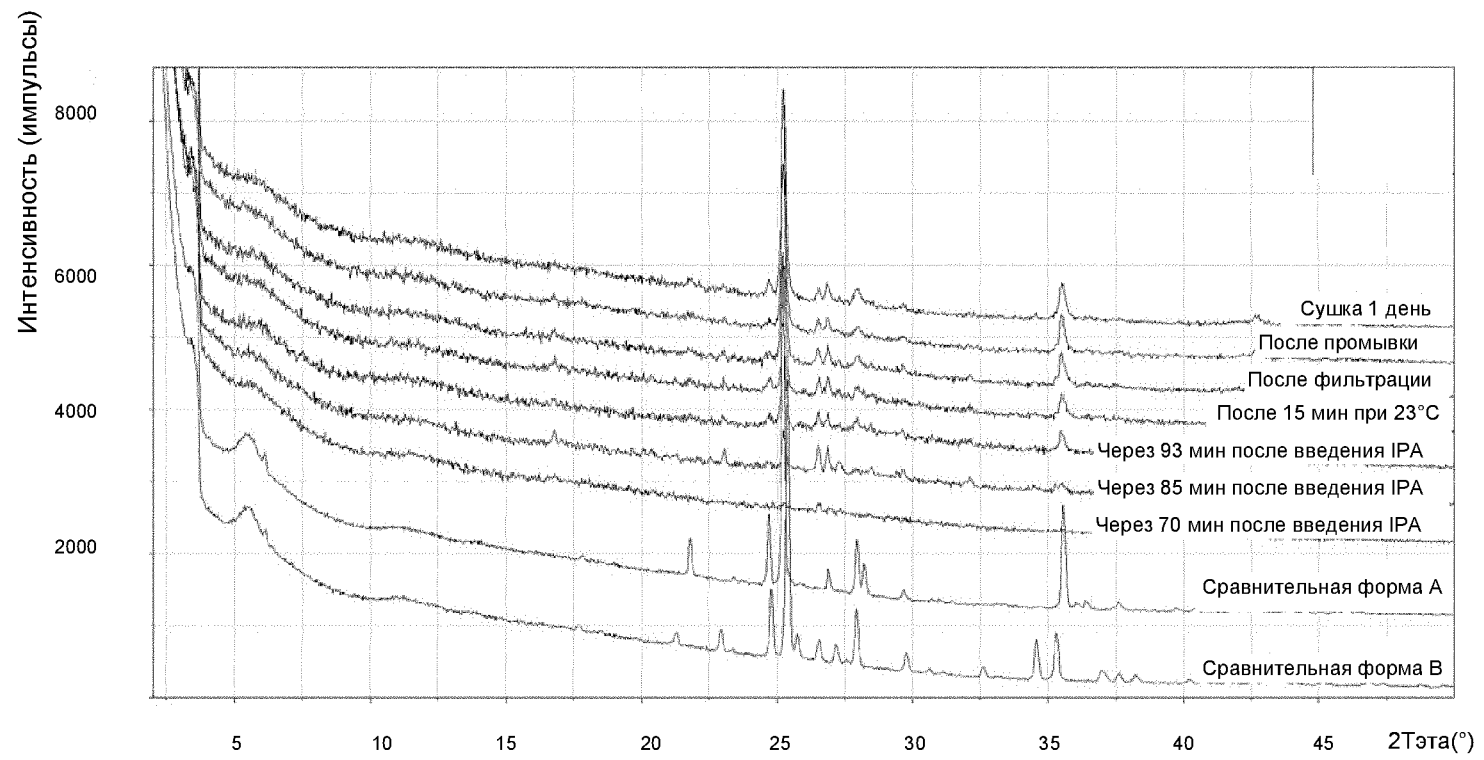
Фигура 10с



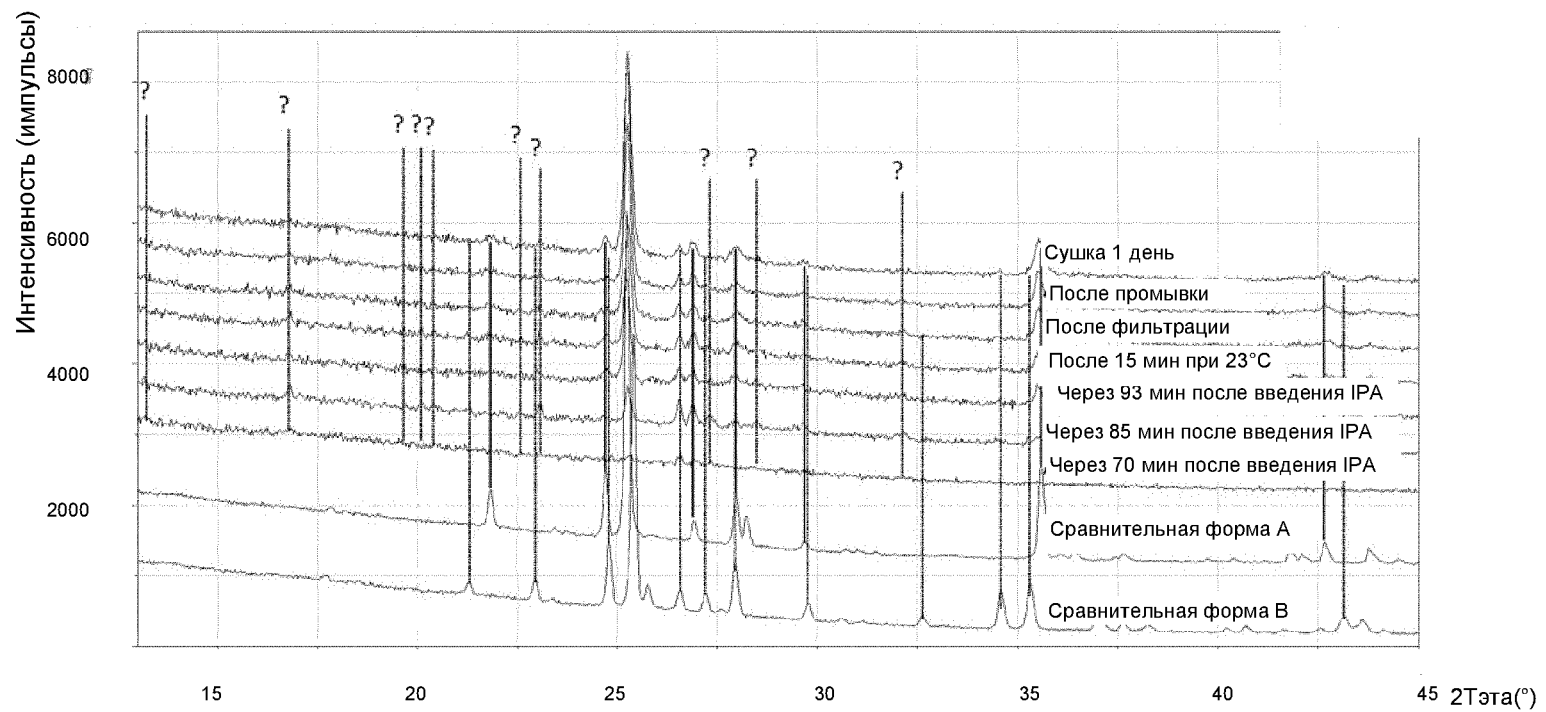
Фигура 11а



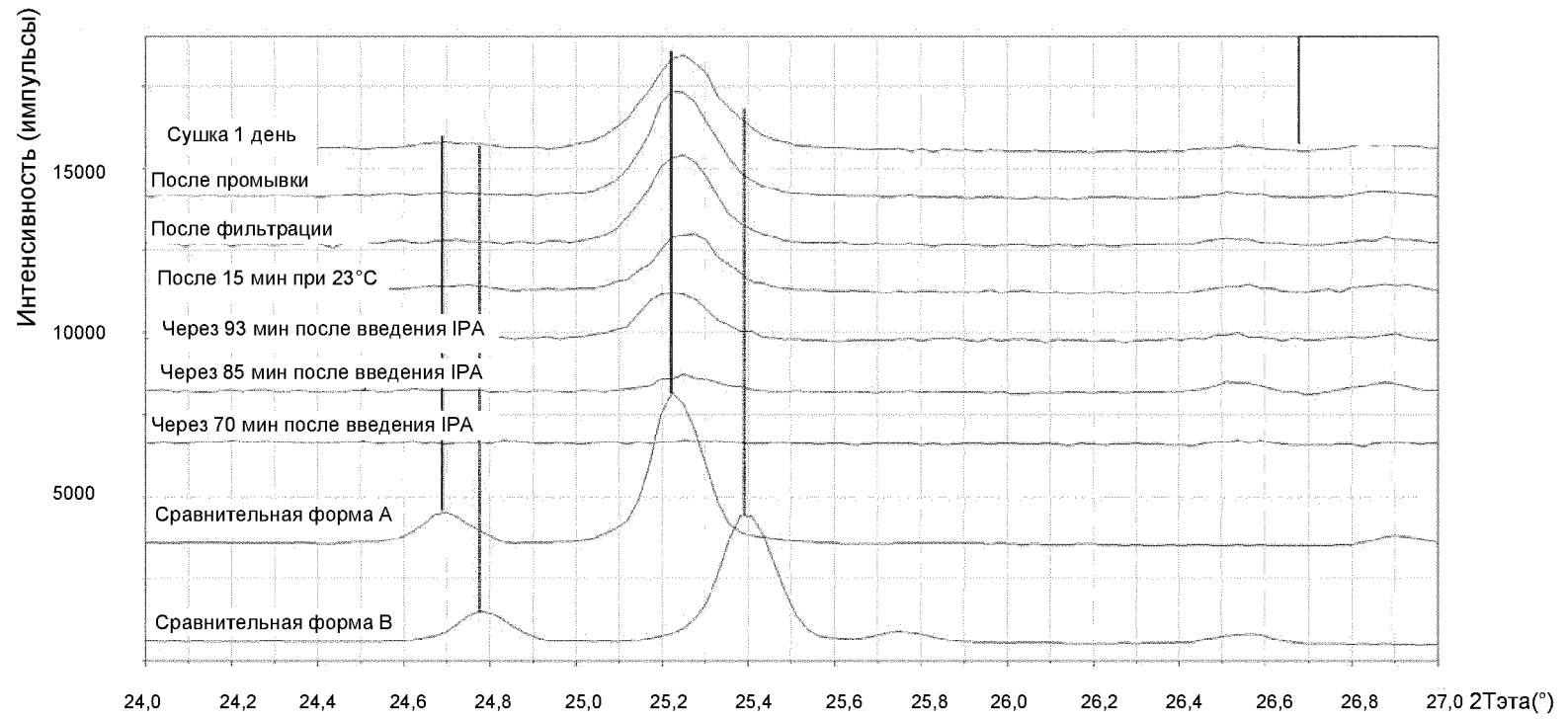
Фигура 11b



Фигура 12а



Фигура 12b



Фигура 12с