

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191760** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.07

(22) Дата подачи заявки
2019.12.20

(51) Int. Cl. **C07D 513/04** (2006.01)
C07C 55/00 (2006.01)
C07C 55/10 (2006.01)
C07C 55/22 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА PAR4

(31) **62/783,223**

(32) **2018.12.21**

(33) **US**

(86) **PCT/US2019/067717**

(87) **WO 2020/132381 2020.06.25**

(71) Заявитель:
**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

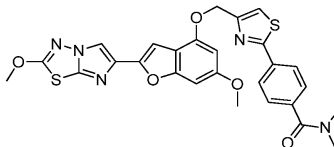
(72) Изобретатель:

**Шлам Роксана Ф. (IL), Куньер
Николас, Мбачу Виктория А., Ши
Чжонпин, Влахова Петинка И. (US)**

(74) Представитель:

**Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.,
Костюшенкова М.Ю. (RU)**

(57) Изобретение относится к сокристаллам соединения формулы (I)



(I)

где молекула коформера представляет собой янтарную кислоту или лимонную кислоту, способам получения сокристалла, их фармацевтическим композициям и способам применения сокристаллов для лечения или предотвращения тромбоэмболических осложнений.

A1

202191760

202191760

A1

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА PAR4

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании 35 U.S.C. §119(e) согласно предварительной заявке на патент США № 62/783,223, поданной 21 декабря 2018 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к сокристаллам антагониста активируемого протеазой рецептора 4 (PAR4) 4-(4-(((6-метокси-2-(2-метоксиимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-6-ил)бензофуран-4-ил)окси)метил)тиазол-2-ил)-N,N-диметилбензамида. Настоящее изобретение также относится к способам получения, фармацевтическим композициям и способам применения сокристаллов по настоящему изобретению.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

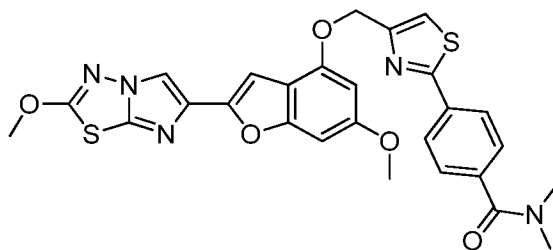
Тромбоэмболические заболевания остаются основной причиной смерти в развитых странах, несмотря на доступность антикоагулянтов, таких как варфарин (COUMADIN®), гепарин, низкомолекулярные гепарины (LMWH), синтетические пентасахариды и антитромботические агенты, такие как аспирин и клопидогрел (PLAVIX®).

Современные виды антитромботической терапии имеют ограничения, включая повышенный риск кровотечения, а также частичную эффективность (снижение относительного сердечно-сосудистого риска в диапазоне от 20 до 30%). Таким образом, важной целью остается открытие и разработка безопасных и эффективных пероральных или парентеральных антитромботических средств для предотвращения и лечения широкого спектра тромбоэмболических осложнений.

Альфа-тромбин представляет собой наиболее высокоактивный из известных активаторов агрегации и дегрануляции тромбоцитов. Активация тромбоцитов причинно связана с атеротромботической окклюзией сосудов. Тромбин активирует тромбоциты путем расщепления рецепторов, связанных с G-белком, обозначаемых как активируемые протеазой рецепторы (PAR). PAR имеют свой собственный криптический лиганд, присутствующий в N-концевом внеклеточном домене, который демаскируется путем протеолитического расщепления с последующим внутримолекулярным связыванием с рецептором для индукции передачи сигнала (tethered ligand mechanism (механизм связанного лиганда); Coughlin, SR, *Nature*, 407:258-264 (2000)). Синтетические пептиды, которые имитируют последовательность вновь образованного N-конца при

протеолитической активации, могут индуцировать передачу сигналов независимо от расщепления рецептора. Тромбоциты играют ключевую роль в атеротромботических событиях. Человеческие тромбоциты экспрессируют, по меньшей мере, два рецептора тромбина, обычно обозначаемые как PAR1 и PAR4. Ингибиторы PAR1 были всесторонне изучены, и несколько соединений, включая ворапаксар и атопаксар, прошли позднюю стадию клинических испытаний. Недавно в исследовании TRACER, фаза III, у пациентов с ACS (острым коронарным синдромом) ворапаксар не значительно уменьшал сердечно-сосудистые события, но значительно увеличивал риск массивного кровотечения (Tricoci, P. et al., *N. Eng. J. Med.*, 366(1):20-33 (2012)). Таким образом, остается потребность в открытии новых антитромботических агентов с повышенной эффективностью и уменьшением кровотечений как побочных эффектов.

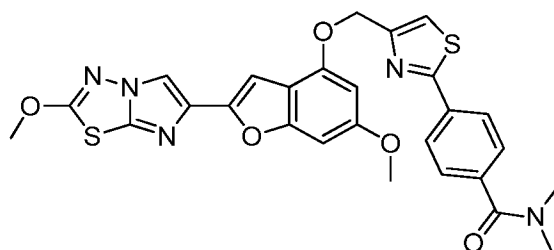
Соединение Формулы (I), 4-(4-(((6-метокси-2-(2-метоксиимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-6-ил)бензофуран-4-ил)окси)метил)тиазол-2-ил)-N,N-диметилбензамид (Соединение (I)), представляет собой ингибитор PAR4, его синтез и получение в виде твердого вещества в свободной форме и применение описаны в WO2013/163279.



(I).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к сокристаллам, содержащим соединение формулы (I)



(I)

и янтарную или лимонную кислоту, фармацевтическим композициям, содержащим их, и лечению или профилактике тромбоэмболического осложнения путем введения эффективного количества сокристалла пациенту или млекопитающему, нуждающемуся в этом.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 показаны смоделированная (внизу, рассчитана исходя из атомных координат, полученных при комнатной температуре) и экспериментальная (вверху) дифрактограммы PXRD сокристалла соединения формулы (I) с янтарной кислотой.

На Фиг. 2 показана кривая DSC сокристалла соединения формулы (I) с янтарной кислотой.

На Фиг. 3 показана кривая TGA сокристалла соединения формулы (I) с янтарной кислотой.

На Фиг. 4 показан спектр FT-Raman сокристалла соединения формулы (I) с янтарной кислотой.

На Фиг. 5 показан спектр FT-IR сокристалла соединения формулы (I) с янтарной кислотой.

На Фиг. 6 показаны смоделированная (внизу, рассчитана исходя из атомных координат, полученных при комнатной температуре) и экспериментальная (вверху) дифрактограммы PXRD для Формы N-1 сокристалла соединения формулы (I) с лимонной кислотой.

На Фиг. 7 показана кривая DSC Формы N-1 сокристалла соединения формулы (I) с лимонной кислотой.

На Фиг. 8 показана кривая TGA Формы N-1 сокристалла соединения формулы (I) с лимонной кислотой.

На Фиг. 9 показан спектр FT-Raman Формы N-1 сокристалла соединения формулы (I) с лимонной кислотой.

На Фиг. 10 показан спектр C-13 CPMAS SSNMR Формы N-1 сокристалла соединения формулы (I) с лимонной кислотой.

На Фиг. 11 показан спектр FT-IR Формы N-1 сокристалла соединения формулы (I) с лимонной кислотой.

На Фиг. 12 показаны смоделированная (внизу, рассчитана исходя из атомных координат, полученных при комнатной температуре) и экспериментальная (вверху) дифрактограммы PXRD Формы N-2 сокристалла соединения формулы (I) с лимонной кислотой.

На Фиг. 13 показана кривая DSC Формы N-2 сокристалла соединения формулы (I) с лимонной кислотой.

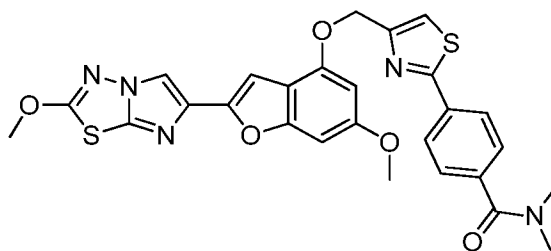
На Фиг. 14 показана кривая TGA Формы N-2 сокристалла соединения формулы (I) с лимонной кислотой.

На Фиг. 15 показано растворение сокристаллов соединения формулы (I) с лимонной кислотой и янтарной кислотой по сравнению с растворением свободной формы соединения формулы (I).

На Фиг. 16 показан фармакокинетический профиль (РК) сокристаллов соединения формулы (I) с лимонной кислотой и янтарной кислотой у собаки.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен сокристалл соединения формулы (I) и коформера, где коформер представляет собой лимонную кислоту или янтарную кислоту.



(I)

В другом варианте осуществления настоящего изобретения коформер представляет собой янтарную кислоту.

В другом варианте сокристалл соединения формулы (I) и янтарной кислоты характеризуется одним или более из следующего:

а) монокристаллической структурой, имеющей параметры кристаллической ячейки, по существу, равные следующим:

Кристаллическая система, пространственная группа	Триклинная, P-1
Параметры элементарной ячейки	$a = 7,5 \pm 0,5 \text{ \AA}$ альфа = $103 \pm 1^\circ$ $b = 9,6 \pm 0,5 \text{ \AA}$ бета = $92 \pm 1^\circ$ $c = 20,1 \pm 0,5 \text{ \AA}$ гамма = $98 \pm 1^\circ$
Объем	$1401 \pm 30 \text{ \AA}^3$
Число формульных единиц в элементарной ячейке	2
Температура	комнатная температура

где измерение структуры монокристалла проводили при комнатной температуре;

б) наблюдаемой дифрактограммой PXRD, по существу такой, как показано на Фиг. 1;

с) дифрактограммой PXRD, содержащей 4 или более значений 2θ , выбранных из $4,5 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$ и $25,9 \pm 0,2$ (получены при комнатной температуре и ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1,5418 \text{ \AA}$));

д) инфракрасными спектрами, по существу, как показано на Фиг. 5; и/или

е) спектрами FT-Raman, по существу, как показано на Фиг. 6.

В другом варианте осуществления сокристалл соединения формулы (I) и янтарной кислоты имеет соотношение соединения формулы (I) и янтарной кислоты 1:0,5.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения коформер представляет собой лимонную кислоту.

В другом варианте осуществления сокристалл соединения формулы (I) и лимонной кислоты находится в Форме N-1 и характеризуется одним или более из следующего:

а) монокристаллической структурой, имеющей параметры кристаллической ячейки, по существу, равные следующим:

Кристаллическая система, пространственная группа	Триклинная, P-1	
Параметры элементарной ячейки	$a = 10,3 \pm 0,5 \text{ \AA}$	альфа = $94 \pm 1^\circ$
	$b = 12,3 \pm 0,5 \text{ \AA}$	бета = $98 \pm 1^\circ$
	$c = 13,9 \pm 0,5 \text{ \AA}$	гамма = $98 \pm 1^\circ$
Объем	$1717 \pm 30 \text{ \AA}^3$	
Число формульных единиц в элементарной ячейке	2;	
Температура	комнатная температура;	

б) дифрактограммой PXRD, по существу такой, как показано на Фиг. 6; и/или

с) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей 4 или более значений 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), выбранных из $6,4 \pm 0,2$, $12,7 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $17,1 \pm 0,2$, $23,9 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$ и $26,6 \pm 0,2$.

В другом варианте осуществления изобретения сокристалл соединения формулы (I) и лимонной кислоты имеет соотношение соединения формулы (I) к лимонной кислоте 1:1.

В другом варианте осуществления изобретения сокристалл соединения формулы (I) и лимонной кислоты состоит, по существу, из Формы N-1.

В другом варианте осуществления изобретения сокристалл соединения формулы (I) и лимонной кислоты содержит Форму N-1.

В другом варианте осуществления сокристалл соединения формулы (I) и лимонной кислоты находится в Форме N-2 и характеризуется одним или более из следующего:

а) монокристаллической структурой, имеющей параметры кристаллической ячейки, по существу, равные следующим:

Кристаллическая система, пространственная группа	Триклинная, P-1	
Параметры элементарной ячейки	$a = 10,4 \pm 0,5 \text{ \AA}$	альфа = $111 \pm 1^\circ$
	$b = 17,8 \pm 0,5 \text{ \AA}$	бета = $93 \pm 1^\circ$
	$c = 20,5 \pm 0,5 \text{ \AA}$	гамма = $102 \pm 1^\circ$

Объем	$3462 \pm 30 \text{ \AA}^3$;
Температура	комнатная температура;
Число формульных единиц в элементарной ячейке	4;

b) дифрактограммой PXRD, по существу такой, как показано на Фиг. 12; и/или

c) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей 4 или более значений 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), выбранных из $4,6 \pm 0,2$, $5,5 \pm 0,2$, $8,4 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$ и $25,2 \pm 0,2$.

В другом варианте осуществления изобретения Форма N-1 сокристалла имеет соотношение соединения формулы (I) и лимонной кислоты 1:1.

В другом варианте осуществления изобретения Форма N-2 сокристалла имеет соотношение соединения формулы (I) и лимонной кислоты 1:1.

В другом варианте осуществления изобретения сокристалл соединения формулы (I) и лимонной кислоты, по существу, состоит из Формы N-2.

В другом варианте осуществления изобретения сокристалл соединения формулы (I) и лимонной кислоты содержит Форму N-2.

В другом варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к любому из сокристаллов, по существу, в чистом виде.

В другом варианте осуществления изобретения сокристалл янтарной кислоты характеризуется PXRD, содержащей 4 или более, 5 или более, или 6 или более значений 2θ , выбранных из $4,5 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$ и $25,9 \pm 0,2$ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$ при комнатной температуре).

В другом варианте осуществления изобретения сокристалл янтарной кислоты характеризуется PXRD, содержащей, по меньшей мере, одно или более значений 2θ , выбранных из $4,5 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$ и $25,9 \pm 0,2$ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$ при комнатной температуре).

В другом варианте осуществления изобретения сокристалл янтарной кислоты характеризуется PXRD, содержащей 4 или более, или 5 или более значений 2θ , выбранных из $4,5 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$ и $25,9 \pm 0,2$ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$ при комнатной температуре).

В другом варианте осуществления изобретения сокристалл янтарной кислоты характеризуется PXRD, содержащей 4 или более, или 5 или более, или 6 или более значений 2θ , выбранных из $4,5 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$ и $25,9 \pm 0,2$ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$ при комнатной температуре).

В другом варианте осуществления изобретения сокристалл янтарной кислоты имеет монокристаллическую структуру с параметрами кристаллической ячейки, по существу, равными следующим:

Температура	комнатная температура
Кристаллическая система, пространственная группа	Триклинная, P-1
Параметры элементарной ячейки	$a = 7,5 \pm 0,5 \text{ \AA}$ альфа = $103 \pm 1^\circ$ $b = 9,6 \pm 0,5 \text{ \AA}$ бета = $92 \pm 1^\circ$ $c = 20,1 \pm 0,5 \text{ \AA}$ гамма = $98 \pm 1^\circ$
Объем	$1401 \pm 30 \text{ \AA}^3$
Число формульных единиц в элементарной ячейке	2.

В другом варианте осуществления сокристалл янтарной кислоты характеризуется спектром FT-IR, по существу, в соответствии с Фиг. 5. В другом варианте осуществления сокристалл янтарной кислоты характеризуется спектром FT-IR, содержащим пики при 1627,9, 1704,4 и $3102,1 \text{ см}^{-1}$ ($\pm 0,4 \text{ см}^{-1}$).

В другом варианте осуществления сокристалл янтарной кислоты характеризуется спектром FT-Raman, по существу, в соответствии с Фиг. 4. В другом варианте осуществления сокристалл янтарной кислоты характеризуется спектром FT-Raman, содержащим пики при 975,3, 1185,0, 1242,9, 1455,6 и $3104,4 \text{ см}^{-1}$ ($\pm 0,3 \text{ см}^{-1}$).

В другом варианте осуществления Форма N-1 сокристалла лимонной кислоты характеризуется PXRD, по существу, в соответствии с Фиг. 6. В другом варианте осуществления Форма N-1 сокристалла лимонной кислоты характеризуется PXRD, содержащей 4 или более, или 5 или более, или 6 или более значений 2θ , выбранных из $6,4 \pm 0,2$, $12,7 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $17,1 \pm 0,2$, $23,9 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$ и $26,6 \pm 0,2$ ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ при комнатной температуре). В другом варианте осуществления Форма N-1 сокристалла лимонной кислоты характеризуется PXRD содержащей, по меньшей мере, одно или более значений 2θ , выбранных из $6,4 \pm 0,2$, $12,7 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $17,1 \pm 0,2$, $23,9 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$ и $26,6 \pm 0,2$ ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ при комнатной температуре). В другом варианте осуществления Форма N-1 сокристалла лимонной кислоты характеризуется PXRD, содержащей значения 2θ , выбранные из $6,4 \pm 0,2$, $12,7 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$ и $26,6 \pm 0,2$ ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ при комнатной температуре).

В другом варианте осуществления Форма N-1 сокристалла лимонной кислоты имеет монокристаллическую структуру с параметрами кристаллической ячейки, по существу, равными следующим:

Температура	комнатная температура	
Кристаллическая система, пространственная группа	Триклинная, P-1	
Параметры элементарной ячейки	$a = 10,3 \pm 0,5 \text{ \AA}$	альфа = $94 \pm 1^\circ$
	$b = 12,3 \pm 0,5 \text{ \AA}$	бета = $98 \pm 1^\circ$
	$c = 13,9 \pm 0,5 \text{ \AA}$	гамма = $98 \pm 1^\circ$
Объем	$1717 \pm 30 \text{ \AA}^3$	
Число формульных единиц в элементарной ячейке	2.	

В другом варианте осуществления Форма N-1 сокристалла лимонной кислоты характеризуется спектром FT-IR, по существу, в соответствии с Фиг. 11. В другом варианте осуществления Форма N-1 сокристалла лимонной кислоты характеризуется спектром FT-IR, содержащим пики при $1585,7$, $1725,9$ и $3150,5 \text{ см}^{-1}$ ($\pm 0,4 \text{ см}^{-1}$).

В другом варианте осуществления Форма N-1 сокристалла лимонной кислоты характеризуется спектром FT-Raman, по существу, в соответствии с Фиг. 9. В другом варианте осуществления Форма N-1 сокристалла лимонной кислоты характеризуется спектром FT-Raman, содержащим пики при $755,3$, $807,7$, $982,1$, $1191,2$, $1367,8$, $1450,6$ и $2978,9 \text{ см}^{-1}$ ($\pm 0,3 \text{ см}^{-1}$).

В другом варианте осуществления Форма N-2 сокристалла лимонной кислоты характеризуется PXRD, по существу, в соответствии с Фиг. 12. В другом варианте осуществления Форма N-2 сокристалла лимонной кислоты характеризуется PXRD, содержащей 4 или более, или 5 или более, или 6 или более значений 2θ , выбранных из $4,6 \pm 0,2$, $5,5 \pm 0,2$, $8,4 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$ и $25,2 \pm 0,2$. В другом варианте осуществления Форма N-2 сокристалла лимонной кислоты характеризуется PXRD, содержащей, по меньшей мере, одно или более значений 2θ , выбранных из $4,6 \pm 0,2$, $5,5 \pm 0,2$, $8,4 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$ и $25,2 \pm 0,2$. В другом варианте осуществления Форма N-2 сокристалла лимонной кислоты характеризуется PXRD, содержащей 4 или более, или 5 или более значений 2θ , выбранных из $4,6 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$ и $25,2 \pm 0,2$ ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ при комнатной температуре).

В другом варианте осуществления Форма N-2 сокристалла лимонной кислоты имеет монокристаллическую структуру с параметрами кристаллической ячейки, по существу, равными следующим:

Температура	комнатная температура	
Кристаллическая система, пространственная группа	Триклинная, P-1	
Параметры элементарной ячейки	$a = 10,4 \pm 0,5 \text{ \AA}$	альфа = $111 \pm 1^\circ$

$$b = 17,8 \pm 0,5 \text{ \AA} \quad \text{бета} = 93 \pm 1^\circ$$

$$c = 20,5 \pm 0,5 \text{ \AA} \quad \text{гамма} = 102 \pm 1^\circ$$

$$3462 \pm 30 \text{ \AA}^3$$

Объем

Число формульных единиц в элементарной ячейке 4.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одной из сокристаллических форм соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения тромбоэмболического осложнения, который включает введение хозяину, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одной из сокристаллических форм соединения формулы (1).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая дополнительно содержит другой терапевтический агент(ы). В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, где дополнительный терапевтический агент(ы) представляет собой антитромботический агент или его комбинацию. Предпочтительно, антитромботический агент(ы) представляет собой антагонисты P2Y₁₂ и/или аспирин. Предпочтительно, антагонисты P2Y₁₂ представляют собой клопидогрел, тикагрелор или прасугрел. В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, где дополнительный терапевтический агент(ы) представляет собой антикоагулянт или его комбинацию. Предпочтительно, антикоагулирующий агент(ы) представляет собой ингибиторы FXa или ингибиторы тромбина. Предпочтительно, ингибиторы FXa представляют собой апиксабан или ривароксабан. Предпочтительно, ингибитор тромбина представляет собой дабигатран.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики тромбоэмболического осложнения, который включает стадию введения субъекту (например, человеку), нуждающемуся в таком лечении или профилактике, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одной из сокристаллических форм соединения формулы (I), раскрытых в данном документе, например, сокристалла янтарной кислоты, сокристалла лимонной кислоты, Формы N-1 сокристалла лимонной кислоты или Формы N-2 сокристалла лимонной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения тромбоэмболического осложнения или первичной или вторичной профилактики

тромбоэмболического осложнения, которые включают стадии введения пациенту (например, человеку), нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одной из сокристаллических форм соединения формулы (I), раскрытых в данном документе, например, сокристалла янтарной кислоты, сокристалла лимонной кислоты, Формы N-1 сокристалла лимонной кислоты или Формы N-2 сокристалла лимонной кислоты, где тромбоэмболическое осложнение выбрано из группы, состоящей из артериальных сердечно-сосудистых тромбоэмболических осложнений, венозных сердечно-сосудистых тромбоэмболических осложнений, цереброваскулярных тромбоэмболических осложнений и тромбоэмболических осложнений в камерах сердца или в периферическом кровообращении.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения тромбоэмболического осложнения или первичной или вторичной профилактики тромбоэмболического осложнения, которые включают стадии введения пациенту (например, человеку), нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одной из сокристаллических форм соединения формулы (I), раскрытых в данном документе, например, сокристалла янтарной кислоты, сокристалла лимонной кислоты, Формы N-1 сокристалла лимонной кислоты или Формы N-2 сокристалла лимонной кислоты, где тромбоэмболическое осложнение выбрано из группы, состоящей из острого коронарного синдрома, нестабильной стенокардии, стабильной стенокардии, инфаркта миокарда с повышением ST-сегмента, инфаркта миокарда без повышения ST-сегмента, фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда, транзиторной ишемической атаки, инсульта, атеросклероза, заболевания периферических артерий, венозного тромбоза, тромбоза глубоких вен, тромбоза, связанного с раком, и тромбоза, являющегося следствием установки медицинских имплантатов, устройств и процедур, при которых кровь подвергается воздействию искусственной поверхности, что способствует тромбозу.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения тромбоэмболического осложнения или первичной или вторичной профилактики тромбоэмболического осложнения, которые включают стадии введения пациенту (например, человеку), нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одной из сокристаллических форм соединения формулы (I), раскрытых в данном документе, например, сокристалла янтарной кислоты, сокристалла лимонной кислоты,

Формы N-1 сокристалла лимонной кислоты или Формы N-2 сокристалла лимонной кислоты, где тромбоэмболическое осложнение выбрано из группы, состоящей из острого коронарного синдрома, нестабильной стенокардии, стабильной стенокардии, инфаркта миокарда с повышением ST-сегмента, инфаркта миокарда без повышения ST-сегмента.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения тромбоэмболического осложнения или первичной или вторичной профилактики тромбоэмболического осложнения, которые включают стадии введения пациенту (например, человеку), нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одной из сокристаллических форм соединения формулы (I), раскрытых в данном документе, например, сокристалла янтарной кислоты, сокристалла лимонной кислоты, Формы N-1 сокристалла лимонной кислоты или Формы N-2 сокристалла лимонной кислоты, где тромбоэмболическое осложнение выбрано из группы, состоящей из транзиторной ишемической атаки и инсульта.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения тромбоэмболического осложнения или первичной или вторичной профилактики тромбоэмболического осложнения, которые включают стадии введения пациенту (например, человеку), нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одной из сокристаллических форм соединения формулы (I), раскрытых в данном документе, например, сокристалла янтарной кислоты, сокристалла лимонной кислоты, Формы N-1 сокристалла лимонной кислоты или Формы N-2 сокристалла лимонной кислоты, где тромбоэмболическое осложнение представляет собой заболевание периферических артерий.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает способ, как описано выше, где тромбоэмболическое осложнение выбрано из нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома, фибрилляции предсердий, первичного инфаркта миокарда, повторного рецидива инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти, транзиторной ишемической атаки, инсульта, атеросклероза, заболевания периферических артерий, венозного тромбоза, тромбоза глубоких вен, тромбофлебита, артериальной эмболии, тромбоза коронарных артерий, тромбоза церебральных артерий, церебральной эмболии, эмболии почечных сосудов, эмболии легочной артерии и тромбоза, являющегося следствием установки медицинских имплантатов, устройств или процедур, при которых кровь подвергается воздействию искусственной поверхности, что способствует тромбозу.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу ингибирования или предотвращения агрегации тромбоцитов, который включает стадию введения пациенту (например, человеку), нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одной из сокристаллических форм соединения формулы (I), раскрытых в данном документе, например, сокристалла янтарной кислоты, сокристалла лимонной кислоты, Формы N-1 сокристалла лимонной кислоты или Формы N-2 сокристалла лимонной кислоты.

В еще одном дополнительном варианте осуществления отдельные сокристаллические формы соединения (I) являются по существу чистыми.

В еще одном варианте осуществления отдельные сокристаллические формы соединения (I) содержат, по меньшей мере, около 90 масс.%, предпочтительно, по меньшей мере, около 95 масс.% и, более предпочтительно, по меньшей мере, около 99 масс.% соединения (I) по массе отдельных сокристаллических форм соединения (I).

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) может содержать смесь сокристаллов, описанных в данном документе.

Настоящее изобретение включает применение сокристаллов соединения формулы (I) для применения в терапии.

Настоящее изобретение направлено на применение сокристаллов соединения формулы (I) для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики тромбоэмболического осложнения.

При приготовлении фармацевтической композиции требуется форма активного ингредиента, которая имеет баланс целевых свойств, таких как, например, скорость растворения, растворимость, биодоступность и/или стабильность при хранении. Например, требуется форма активного ингредиента, обладающая достаточной растворимостью, биодоступностью и стабильностью при хранении, для предотвращения преобразования достаточно растворимой и биодоступной формы во время хранения в другую форму, имеющую нежелательный профиль растворимости и/или биодоступности.

Настоящее изобретение относится, по меньшей мере, к одной сокристаллической форме соединения (I), которая неожиданным образом обеспечивает баланс свойств, требуемых для фармацевтической композиции. Настоящее изобретение также направлено на другие важные аспекты.

Данное изобретение также охватывает все комбинации альтернативных аспектов изобретения, отмеченных здесь. Следует принять во внимание, что любой и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты вместе с любым другим

вариантом осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения. Кроме того, любые элементы варианта осуществления предназначены для объединения с любыми или всеми другими элементами из любого из вариантов осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Отличительные признаки и преимущества изобретения могут быть более понятны специалистам в данной области техники после прочтения следующего подробного описания. Следует принимать во внимание, что некоторые отличительные признаки изобретения, которые для лучшего понимания описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть объединены с образованием единого варианта осуществления. И наоборот, различные отличительные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть объединены с целью образования их подкомбинаций.

Наименования, применяемые здесь для характеристики конкретной формы, например, «N-1» и т. д., являются лишь обозначениями, которые должны интерпретироваться в соответствии с характеристической информацией, представленной в данном документе, и не должны быть ограничивающими для исключения любого другого вещества, обладающего схожими или идентичными физико-химическими характеристиками.

Определения, изложенные здесь, имеют приоритет над определениями, изложенными в любом патенте, патентной заявке и/или публикации патентной заявки, включенной в настоящий документ посредством ссылки.

Все числа, выражающие количества ингредиентов, массовые проценты, температуры и тому подобное, которым предшествует слово «около», следует понимать только как приближения, так что небольшие отклонения выше и ниже указанного числа могут применяться для достижения практически тех же результатов, что и заявленное количество. Соответственно, если не указано иное, числовые параметры, которым предшествует слово «около» или «по существу в соответствии», являются приближениями, которые могут изменяться в зависимости от целевых свойств, которые должны быть получены. По меньшей мере, а не в качестве попытки ограничить применение теории эквивалентов к объему формулы изобретения, каждый числовой параметр следует, по меньшей мере, истолковывать в свете количества сообщенных значащих цифр и с применением общепринятых методик округления.

Все измерения допускают экспериментальные ошибки и находятся в пределах сущности изобретения.

В контексте данного документа термин «сокристалл» означает твердое кристаллическое вещество, которое состоит из двух или более молекул в одной и той же кристаллической решетке, которые находятся в нейтральном состоянии, взаимодействуют посредством неионных взаимодействий и являются твердыми веществами в качестве отдельных компонентов при комнатной температуре.

В контексте данного документа термин «полиморфы» относится к кристаллическим формам, имеющим одинаковую химическую структуру, но различное пространственное расположение молекул и/или ионов, образующих кристаллы.

В контексте данного документа термин «сольват» относится к кристаллической форме молекулы, атома и/или ионов, которая дополнительно содержит молекулы растворителя или растворителей, включенных в структуру кристаллической решетки. Когда растворитель представляет собой воду, форма упоминается как «гидрат». Молекулы растворителя в сольвате могут находиться в регулярном и/или неупорядоченном расположении. Сольват может содержать либо стехиометрическое, либо нестехиометрическое количество молекул растворителя. Например, сольват с нестехиометрическим количеством молекул растворителя может быть результатом частичной потери растворителя из сольвата. Сольваты могут существовать в виде димеров или олигомеров, содержащих более одной молекулы или сокристалла соединения формулы (I) в структуре кристаллической решетки.

В контексте данного документа термин «аморфный» относится к твердой форме молекулы, атома и/или ионов, которая не является кристаллической. Аморфное твердое вещество не отображает четкую картину порошковой дифракционной дифрактограммы.

В контексте данного документа выражение «по существу чистый», когда применяется в отношении сокристаллической формы, означает соединение, имеющее чистоту более, чем 90 масс.%, включая более, чем 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 и 99 масс.%, и также включая равную около 100 масс.% сокристалла соединения (I) в расчете на массу соединения. Оставшееся вещество содержит другую форму(ы) соединения, и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси, возникающие в результате его получения. Например, сокристаллическая форма соединения (I) может считаться по существу чистой в том смысле, что она имеет чистоту более, чем 90 масс.%, как измерено с помощью средств, которые в настоящее время известны и общеприняты в данной области, где оставшиеся

менее 10 масс.% вещества содержат другую форму(ы) соединения (I) и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси.

При растворении сокристаллические формы соединения формулы (I) теряют свою кристаллическую структуру и поэтому называются раствором соединения формулы (I). Однако все формы по настоящему изобретению могут применяться для приготовления жидких составов, в которых лекарственное средство растворено или суспендировано. Кроме того, сокристаллические формы соединения формулы (I) могут быть включены в твердые составы.

В контексте данного документа XRPD (порошковая дифракционная рентгенограмма) или PXRD (порошковая рентгеновская дифрактограмма), «содержащая» или имеющая ряд пиков, выбранных из конкретной группы пиков, предназначена для включения PXRD-дифрактограмм, содержащих дополнительные пики, которые не входят в указанную группу пиков. Например, дифрактограмма PXRD, содержащая, по меньшей мере, одно или более, четыре или более, пять или более, или шесть или более значений 2θ , выбранных из: A, B, C, D, E, F, G и H, предназначена для включения дифрактограммы PXRD, содержащей: (a) по меньшей мере, одно или более, четыре или более, пять или более, шесть или более значений 2θ , выбранных из: A, B, C, D, E, F, G и H; и (b) ноль или более пиков, которые не являются одним из пиков A, B, C, D, E, F, G и H.

В контексте данного документа термин «DSC» относится к дифференциальной сканирующей калориметрии. Термин «TGA» относится к термогравиметрическому анализу. Термин «IR» относится к инфракрасной спектроскопии. Аббревиатура «FT» обозначает «преобразование Фурье».

Термин «комнатная температура» обычно означает приблизительно 22°C, но может увеличиваться или уменьшаться на 7°C.

Когда термин «по существу в соответствии» применяется в отношении дифрактограмм XRPD или PXRD, следует понимать, что измерение местоположений пиков для данной кристаллической формы одного и того же соединения будет варьироваться в пределах погрешности. Также следует понимать, что интенсивности пиков могут варьироваться между разными дифрактограммами PXRD одной и той же кристаллической формы одного и того же соединения. Относительные интенсивности различных пиков не предназначены для ограничения сравнения различных дифрактограмм PXRD.

«Терапевтически эффективное количество» предназначено для включения количества соединения по настоящему изобретению, которое эффективно при введении отдельно или в комбинации для ингибирования, и/или противодействия PAR4, и/или для предотвращения

или лечения перечисленных здесь нарушений. Применительно к комбинации этот термин относится к комбинированным количествам активных ингредиентов, которые приводят к профилактическому или терапевтическому эффекту, независимо от того, вводятся ли они в комбинации, последовательно или одновременно.

В контексте данного документа термин «тромбоз» относится к образованию или присутствию тромба (мн. ч. тромбов) внутри кровеносного сосуда, который может вызывать ишемию или инфаркт тканей, снабжаемых с помощью этого сосуда. В контексте данного документа термин «эмболия» относится к внезапной блокировке артерии сгустком или инородным материалом, который был доставлен к месту его скопления током крови. В контексте данного документа термин «тромбоэмболия» относится к закупорке кровеносного сосуда тромботическим веществом, переносимым потоком крови из места образования для закупорки другого сосуда. Термин «тромбоэмболические осложнения» подразумевает как «тромботические», так и «эмболические» нарушения (определенные выше).

В контексте данного документа термин «тромбоэмболические осложнения» включает артериальные сердечно-сосудистые тромбоэмболические осложнения, венозные сердечно-сосудистые или цереброваскулярные тромбоэмболические осложнения и тромбоэмболические осложнения в камерах сердца или в периферическом кровообращении. В контексте данного документа термин «тромбоэмболические осложнения» также включает конкретные нарушения, выбранные, но не ограничиваясь ими, из нестабильной стенокардии или других острых коронарных синдромов, фибрилляции предсердий, первичного или повторного рецидива инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти, транзиторной ишемической атаки, инсульта, атеросклероза, заболевания периферических артерий, венозного тромбоза, тромбоза глубоких вен, тромбофлебита, артериальной эмболии, тромбоза коронарных артерий, тромбоза церебральных артерий, церебральной эмболии, эмболии почечных сосудов, эмболии легочной артерии и тромбоза, являющегося следствием установки медицинских имплантатов, устройств или процедур, при которых кровь подвергается воздействию искусственной поверхности, что способствует тромбозу. Медицинские имплантаты или устройства включают, но не ограничиваются ими: клапаны-протезы, искусственные клапаны, постоянные катетеры, стенты, оксигенаторы крови, шунты, устройства сосудистого доступа, вспомогательные желудочковые устройства и искусственные сердца или камеры сердца и сосудистые трансплантаты. Эти методики включают, но не ограничиваются ими: искусственное кровообращение, чрескожное коронарное

вмешательство и гемодиализ. В другом варианте осуществления термин «тромбоэмболические осложнения» включает острый коронарный синдром, инсульт, тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения PAR4 предпочтительно составляет менее, чем около 100 мг/кг, 50 мг/кг, 10 мг/кг, 5 мг/кг, 1 мг/кг или менее 1 мг/кг. В другом варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения PAR4 составляет менее, чем 5 мг/кг. В другом варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения PAR4 составляет менее, чем 1 мг/кг. В другом варианте осуществления дозировка составляет от 8 мг до 48 мг. Эффективные дозы варьируются, как признано специалистами в данной области, в зависимости от пути введения и применения вспомогательного вещества.

Сокристаллические формы, как правило, вводят в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, вспомогательными веществами или носителями (совместно именуемыми здесь как фармацевтические носители), подходящим образом выбранными в соответствии с предполагаемой формой введения, то есть, в виде пероральных таблеток, капсул, эликсиров, сиропов и тому подобное и в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

Например, для перорального введения в форме таблетки или капсулы активный лекарственный компонент может быть объединен с пероральным нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как лактоза, крахмал, сахароза, глюкоза, метилцеллюлоза, стеарат магния, дикальцийфосфат, сульфат кальция, маннит, сорбит и тому подобное; для перорального введения в жидкой форме компоненты перорального лекарственного средства можно комбинировать с любым пероральным нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и тому подобное. Кроме того, при желании или необходимости в смесь также могут быть включены подходящие связующие вещества, смазывающие вещества, дезинтегрирующие агенты и красители. Подходящие связующие вещества включают крахмал, желатин, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, сахаристые вещества из кукурузы, натуральные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, воски и тому подобное. Смазывающие вещества, применяемые в этих дозированных лекарственных формах, включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и тому подобное. Разрыхлители включают, без ограничения, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и тому подобное.

Сокристаллы по настоящему изобретению также могут быть введены в форме систем липосомной доставки, таких как небольшие однослойные везикулы, большие однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть образованы из множества фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины.

Сокристаллы по настоящему изобретению также могут быть связаны с растворимыми полимерами в качестве нацелеваемых носителей лекарственного средства. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламид-фенол, полигидроксиэтиласпартамидфенол или полиэтиленоксид-полилизин, замещенный пальмитоиловыми остатками. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть связаны с классом биоразлагаемых полимеров, полезных для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, с полимолочной кислотой, полигликолевой кислотой, сополимерами полимолочной и полигликолевой кислот, полипсилон-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфиром, полиацеталами, полидигидропиранами, полицианоацилатами и сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей.

Дозированные лекарственные формы (фармацевтические композиции), подходящие для введения, могут содержать от около 1 миллиграмма до около 100 миллиграммов активного ингредиента на единицу дозы. В этих фармацевтических композициях активный ингредиент, как правило, будет присутствовать в количестве около 0,5-95% по массе от общей массы композиции.

Желатиновые капсулы могут содержать активный ингредиент и порошковые носители, такие как лактоза, крахмал, производные целлюлозы, стеарат магния, стеариновая кислота и тому подобное. Подобные разбавители могут применяться для изготовления прессованных таблеток. И таблетки, и капсулы могут быть изготовлены как продукты с замедленным высвобождением, чтобы обеспечить непрерывное высвобождение лекарственного средства в течение нескольких часов. Таблетки, полученные прессованием, могут быть покрыты сахаром или пленкой для маскировки любого неприятного вкуса и защиты таблетки от атмосферы, или могут иметь энтеросолубильное покрытие для селективного распада в желудочно-кишечном тракте.

Жидкие дозированные лекарственные формы для перорального введения могут содержать красители и ароматизаторы для улучшения восприятия пациентом.

В общем случае, вода, подходящее масло, физиологический раствор, водный раствор декстрозы (глюкозы) и родственные растворы сахаров и гликоли, такие как

пропиленгликоль или полиэтиленгликоли, являются подходящими носителями для парентеральных растворов. Растворы для парентерального введения могут содержать водорастворимую соль активного ингредиента, подходящие стабилизирующие агенты и, при необходимости, буферные вещества. Антиоксиданты, такие как бисульфит натрия, сульфит натрия или аскорбиновая кислота, по отдельности или в сочетании, являются подходящими стабилизирующими агентами. Также применяются лимонная кислота и ее соли и натрий-ЭДТА. Кроме того, парентеральные растворы могут содержать консерванты, такие как хлорид бензалкония, метил- или пропилпарабен и хлорбутанол.

Подходящие фармацевтические носители описаны в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, стандартном справочном руководстве в этой области.

Типичные подходящие фармацевтические дозированные лекарственные формы для введения соединений по настоящему изобретению могут быть проиллюстрированы следующим образом:

Капсулы

Большое количество стандартных капсул можно получить путем заполнения стандартных двухстворчатых твердых желатиновых капсул, каждая из которых содержит 100 миллиграммов порошкообразного активного ингредиента, 150 миллиграммов лактозы, 50 миллиграммов целлюлозы и 6 миллиграммов стеарата магния.

Мягкие желатиновые капсулы

Смесь активного ингредиента в усваиваемом масле, таком как соевое масло, хлопковое масло или оливковое масло, может быть приготовлена и введена с помощью поршневого насоса прямого вытеснения в желатин с образованием мягких желатиновых капсул, содержащих 100 миллиграммов активного ингредиента. Капсулы должны быть вымыты и просушены.

Таблетки

Таблетки могут быть приготовлены общепринятыми способами таким образом, что единица дозирования составляет 100 миллиграммов активного ингредиента, 0,2 миллиграмма коллоидного диоксида кремния, 5 миллиграммов стеарата магния, 275 миллиграммов микрокристаллической целлюлозы, 11 миллиграммов крахмала и 98,8 миллиграмма лактозы. Соответствующие покрытия могут быть нанесены для увеличения вкусовых качеств или задержки абсорбции.

Дисперсия

Высушенная распылением дисперсия может быть приготовлена для перорального введения способами, известными специалисту в данной области.

Лекарственная форма для инъекций

Парентеральная композиция, подходящая для введения путем инъекции, может быть приготовлена путем перемешивания 1,5% по массе активного ингредиента в 10% по объему пропиленгликоля и воды. Раствор необходимо сделать изотоническим с хлоридом натрия и простерилизовать.

Суспензия

Водная суспензия может быть приготовлена для перорального введения таким образом, чтобы каждые 5 мл содержали 100 мг тонкоизмельченного активного ингредиента, 200 мг карбоксиметилцеллюлозы натрия, 5 мг бензоата натрия, 1,0 г раствора сорбита, U.S.P., и 0,025 мл ванилина.

Когда два или более из вышеуказанных вторых терапевтических агентов вводятся с сокристаллом соединения формулы I, как правило, количество каждого компонента в типичной суточной дозе и типичной дозированной лекарственной форме может быть уменьшено по сравнению с обычной дозировкой агента при введении отдельно, ввиду аддитивного или синергического эффекта терапевтических агентов при введении в комбинации.

В частности, когда они предоставлены в виде единичной дозированной лекарственной формы, существует возможность химического взаимодействия между соединенными активными ингредиентами. По этой причине, когда сокристаллические формы соединения (I) и второго терапевтического агента объединены в виде единичной дозированной лекарственной формы, они состояются таким образом, что, хотя активные ингредиенты объединены в единичную дозированную лекарственную форму, физический контакт между активными ингредиентами сведен к минимуму (то есть, уменьшен). Например, один активный ингредиент может иметь энтеросолюбильное покрытие. Путем энтеросолюбильного покрытия одного из активных ингредиентов можно не только свести к минимуму контакт между объединенными активными ингредиентами, но также возможно контролировать высвобождение одного из этих компонентов в желудочно-кишечном тракте таким образом, чтобы один из этих компонентов не высвобождался в желудке, а скорее высвобождался в кишечном тракте. Один из активных ингредиентов также может быть покрыт веществом, которое обеспечивает замедленное высвобождение по всему желудочно-кишечному тракту, а также служит для минимизации физического контакта между объединенными активными ингредиентами. Кроме того, компонент с замедленным высвобождением может быть дополнительно покрыт энтеросолюбильным покрытием таким образом, что высвобождение этого компонента происходит только в кишечном

тракте. Еще один подход может включать составление комбинированного продукта, в котором один компонент покрыт полимером с замедленным и/или кишечным высвобождением, и другой компонент также покрыт полимером, таким как гидроксипропилметцеллюлоза с низкой вязкостью (HPMC) или другими подходящими веществами, известными в данной области, для дальнейшего разделения активных компонентов. Полимерное покрытие служит дополнительным барьером для взаимодействия с другим компонентом.

Эти, а также другие способы минимизации контакта между компонентами комбинированных продуктов по настоящему изобретению, вводимых либо в одной дозированной лекарственной форме, либо вводимых в отдельных формах, но в то же время одним и тем же способом, будут очевидны специалистам в данной области техники, вооруженным настоящим раскрытием.

Как обсуждалось выше, соединения по настоящему изобретению, включая сокристаллические формы соединения формулы I, могут быть введены перорально, внутривенно или обоими способами.

ПРИМЕРЫ

Формы сокристаллов могут быть получены различными способами, включая, например, кристаллизацию или перекристаллизацию из подходящего растворителя, сублимацию, рост из расплава, трансформацию в твердом состоянии из другой фазы, кристаллизацию из сверхкритической жидкости и струйное распыление. Способы кристаллизации или перекристаллизации сокристаллических форм из смеси растворителей включают, например, выпаривание растворителя, снижение температуры смеси растворителей, затравливание кристалла в перенасыщенной смеси растворителей молекулы и/или соли, сублимационную сушку смеси растворителей и добавление антирастворителей (противорастворителей) к смеси растворителей.

Для способов кристаллизации, в которых применяется растворитель, выбор растворителя или растворителей обычно зависит от одного или более факторов, таких как растворимость соединения, способ кристаллизации и давление пара растворителя. Могут применяться комбинации растворителей, например, соединение может быть растворено в первом растворителе для получения раствора с последующим добавлением антирастворителя для уменьшения растворимости соединения в растворе и образования кристаллов. Антирастворитель представляет собой растворитель, в котором соединение имеет низкую растворимость.

В одном способе получения кристаллов соединение суспендируют и/или перемешивают в подходящем растворителе с получением суспензии, которая может быть нагрета для ускорения растворения. В контексте данного документа термин «суспензия» означает насыщенный раствор соединения, который также может содержать дополнительное количество соединения для получения гетерогенной смеси соединения и растворителя при данной температуре.

Затравочные кристаллы могут быть добавлены к любой кристаллизационной смеси для ускорения кристаллизации. Внесение затравки может применяться для контроля роста конкретного полиморфа или для контроля гранулометрического состава кристаллического продукта. Соответственно, расчет необходимого количества затравки зависит от размера доступной затравки и целевого размера средней частицы вещества, как описано, например, в “Programmed Cooling of Batch Crystallizers,” J.W. Mullin and J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science*, 1971,26, 369-377. Как правило, затравки малого размера необходимы для эффективного контроля роста кристаллов в партии. Кристалл-затравка малого размера может быть получен просеиванием, помолом или тонким измельчением крупных кристаллов или микрокристаллизацией растворов. Следует следить за тем, чтобы помол или тонкое измельчение кристаллов не приводили к какому-либо изменению кристалличности целевой кристаллической формы (то есть, к изменению в аморфную или другую полиморфную форму).

Охлажденная кристаллизационная смесь может быть отфильтрована под вакуумом, и выделенные твердые вещества могут быть промыты подходящим растворителем, таким как растворитель для холодной перекристаллизации, и высушены в потоке азота для получения целевой кристаллической формы. Выделенные твердые вещества могут быть проанализированы с помощью подходящей спектроскопической или аналитической методики, такой как твердотельный ядерный магнитный резонанс, дифференциальная сканирующая калориметрия, порошковая рентгеновская дифрактометрия и тому подобное, чтобы гарантировать образование предпочтительной кристаллической формы продукта. Образовавшуюся кристаллическую форму обычно получают в количестве большем, чем около 70 масс.% фактического выхода, предпочтительно, более 90 масс.% фактического выхода в расчете на массу соединения, первоначально применяемого в процессе кристаллизации. При необходимости продукт может быть совместно измельчен или пропущен через сито для разделения продукта.

Присутствие более чем одного полиморфа в образце может быть определено такими методиками, как порошковая рентгеновская дифракция (PXRD), рамановская или ИК-

спектроскопия или спектроскопия ядерного магнитного резонанса твердого тела. Например, наличие дополнительных пиков при сравнении экспериментально измеренной дифрактограммы PXRD со смоделированной дифрактограммой PXRD может указывать на наличие более чем одного полиморфа в образце. Смоделированная дифрактограмма PXRD может быть рассчитана на основе данных рентгеновского анализа монокристалла. См. Smith, D.K., “*A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns*,” Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (April 1963).

Сокристаллические формы соединения формулы (I) по изобретению могут быть охарактеризованы с применением различных методик, действие которых хорошо известно специалистам в данной области. Формы могут быть охарактеризованы и выделены с применением рентгеновской дифрактометрии монокристаллов, которая основана на измерениях элементарной ячейки монокристалла формы при фиксированной аналитической температуре. Подробное описание элементарных ячеек представлено в Stout & Jensen, *X-Ray Structure Determination: A Practical Guide*, Macmillan Co., New York (1968), глава 3, который включен в настоящий документ посредством ссылки. В качестве альтернативы особенности расположения атомов в пространственном соотношении внутри кристаллической решетки могут быть охарактеризованы в соответствии с наблюдаемыми дробными координатами атомов. Другим средством характеристики кристаллической структуры является анализ с применением рентгеновской порошковой дифрактометрии, в котором дифракционный профиль сравнивают со смоделированным профилем, представляющим чистое порошкообразное вещество, где оба выполняются при одинаковой аналитической температуре, и измерения исследуемой формы характеризовались как серия значений 2θ (обычно четыре или более).

Могут применяться другие средства характеристики формы, такие как ядерный магнитный резонанс твердого тела (SSЯМР), дифференциальная сканирующая калориметрия, термогравиметрический анализ и FT-Raman и FT-IR. Эти методики также могут применяться в комбинации для характеристики формы объекта. В дополнение к методикам, конкретно описанным в настоящем документе, присутствие конкретной кристаллической формы может быть определено с помощью других подходящих аналитических методик.

ПРИМЕР 1

Сокристалл 4-(4-(((6-метокси-2-(2-метоксиимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-6-ил)бензофуран-4-ил)окси)метил)тиазол-2-ил)-N,N-диметилбензамид:янтарная кислота (1:0,5)

В 250 мл стеклянный реактор добавляли соединение формулы (I) в свободной форме (2 г, 3,561 ммоль), дихлорметан (100 мл) и метанол (20 мл). Реакционную массу нагревали до 39°C до полного растворения. Затем одной порцией добавляли янтарную кислоту (0,45 г, 3,8 ммоль). Через 3 дня отгоняли 50 мл массы раствора до образования суспензии. Добавляли этилацетат (70 мл). Летучие компоненты удаляли досуха, в реакционную смесь загружали этилацетат (100 мл), и реакционную массу перемешивали в течение 12 часов. Затем полученную в результате суспензию отфильтровывали, и полученное твердое вещество промывали этилацетатом (10 мл). Твердое вещество высушивали в вакуумном сушильном шкафу в течение 24 часов (30 мм рт. ст., 50°C) с получением сокристалла соединения формулы (I) с янтарной кислотой. Продукт получали в виде белого твердого вещества (1,8 г, выход 41%) с чистотой 99,4% по данным ВЭЖХ. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.37 (s, 2H), 8.03 (s, 2H), 8.01 (s, 2H), 7.94 (s, 2H), 7.54 (d, $J=7,8$ Hz, 4H), 7.03 (s, 2H), 6.85 (dd, $J=1,8, 0,8$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J=1,8$ Hz, 2H), 5.39 (s, 4H), 4.20 (s, 6H), 3.90 - 3.77 (m, 6H), 3.31 (s, 5H), 3.00 (br s, 6H), 2.94 (br s, 6H), 2.43 - 2.41 (m, 4H).

Сокристалл янтарной кислоты имел стехиометрию одна молекула соединения формулы (I) на 0,5 молекулы янтарной кислоты или гемисукцината соединения формулы (I).

Сокристалл соединения формулы (I) с янтарной кислотой характеризовался дифрактограммой PXRD, показанной на Фиг. 1, кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), показанной на Фиг. 2, и кривой термогравиметрического анализа (TGA), показанной на Фиг. 3.

На PXRD сокристалла соединения формулы (I) с янтарной кислотой были выделены пики 2θ при 4,5, 9,5, 14,6, 16,3, 17,6, 21,4, 22,4 и 25,9 (все пики в градусах $2\theta \pm 0,2$). PXRD получали при комнатной температуре и положениях дифракционных пиков (в градусах $2\theta \pm 0,2$) на основе достоверной дифрактограммы, полученной с помощью дифрактометра (CuK α) с вращающимся капилляром с 2θ , откалиброванным с помощью NIST или другого подходящего стандарта.

Сокристалл янтарной кислоты также характеризовался PXRD, содержащей, по меньшей мере, одно или более, или 4 или более, значений 2θ , выбранных из 4,5 $\pm$ 0,2, 9,5 $\pm$ 0,2, 14,6 $\pm$ 0,2, 16,3 $\pm$ 0,2, 17,6 $\pm$ 0,2, 21,4 $\pm$ 0,2, 22,4 $\pm$ 0,2 и 25,9 $\pm$ 0,2.

Сокристалл янтарной кислоты также характеризовался PXRD, содержащей 4 или более значений 2θ , выбранных из 4,5 $\pm$ 0,2, 9,5 $\pm$ 0,2, 14,6 $\pm$ 0,2, 16,3 $\pm$ 0,2, 17,6 $\pm$ 0,2 и 25,9 $\pm$ 0,2.

Была получена монокристаллическая рентгеновская дифрактограмма сокристалла соединения формулы (I) с янтарной кислотой со следующими результатами:

Температура	комнатная температура	
Длина волны	1,54178 Å	
Кристаллическая система, пространственная группа	Триклинная, P-1	
Параметры элементарной ячейки	a = 7,5209(7) Å	альфа = 103,201(4) °
	b = 9,6255(6) Å	бета = 91,833(5) °
	c = 20,089(1) Å	гамма = 97,501(6) °
Объем	1400,8(2) Å³	
Расчетное значение плотности	1,471 г/см³	
Число формульных единиц в элементарной ячейке	2	
Атомные координаты монокристалльной рентгеновской дифрактограммы сокристалла янтарной кислоты показаны в Таблице 1.		

Таблица 1. Атомные координаты сокристалла янтарной кислоты

Атом	X	Y	Z	Атом	X	Y	Z
S1	1,3819	1,0196	0,3789	C24	0,2564	0,1992	0,9920
S2	0,7569	0,4869	0,6965	C25	0,2529	-0,0588	0,9814
N1	1,2580	1,0724	0,5123	C26	1,1240	1,5674	0,9257
N2	1,4110	1,2469	0,4731	C27	1,6643	1,3165	0,3026
N3	1,5027	1,2961	0,4223	C1A	0,9198	0,2959	0,4847
N4	0,7484	0,6470	0,8167	C2A	0,9469	0,4532	0,5200
N5	0,3134	0,0672	0,9555	O1A	0,8302	0,2168	0,5217
O1	1,2217	1,3320	0,6754	O2A	0,9747	0,2484	0,4300
O2	0,9340	0,9577	0,7554	H2	1,4037	1,4072	0,5620
O3	1,0570	1,4185	0,9115	H8	1,0862	0,9976	0,6269
O4	1,5673	1,1838	0,3121	H9	1,1903	1,4944	0,8017
O5	0,4178	-0,0757	0,8652	H11	0,9418	1,1606	0,8709
C1	1,2781	1,2022	0,5618	H13A	0,7596	0,9324	0,8240
C2	1,3725	1,3113	0,5387	H13B	0,9547	0,9076	0,8446
C3	1,3401	1,1067	0,4604	H15	0,8764	0,7121	0,6758
C4	1,4962	1,1865	0,3716	H18	0,5560	0,2468	0,7232
C5	1,2023	1,2016	0,6267	H19	0,4316	0,0645	0,7711
C6	1,1440	1,3005	0,7326	H21	0,5601	0,3188	0,9581
C7	1,0753	1,1557	0,7190	H22	0,6856	0,5006	0,9107
C8	1,1150	1,0935	0,6504	H24A	0,3231	0,2325	1,0355
C9	1,1432	1,3976	0,7948	H24B	0,1305	0,1822	0,9990
C10	1,0669	1,3400	0,8459	H24C	0,2776	0,2708	0,9658
C11	0,9935	1,1945	0,8352	H25A	0,1387	-0,1048	0,9589
C12	0,9972	1,1015	0,7722	H25B	0,2408	-0,0299	1,0299
C13	0,8653	0,8919	0,8068	H25C	0,3390	-0,1251	0,9726
C14	0,8180	0,7344	0,7755	H26A	1,2475	1,5798	0,9149

Атом	X	Y	Z	Атом	X	Y	Z
C15	0,8322	0,6670	0,7094	H26B	1,1148	1,6097	0,9734
C16	0,7090	0,5131	0,7815	H26C	1,0548	1,6137	0,8985
C17	0,6313	0,3948	0,8115	H27A	1,5917	1,3924	0,3147
C18	0,5558	0,2622	0,7706	H27B	1,6922	1,3050	0,2556
C19	0,4807	0,1528	0,7993	H27C	1,7737	1,3406	0,3313
C20	0,4775	0,1732	0,8699	H2A1	1,0025	0,4686	0,5651
C21	0,5576	0,3044	0,9107	H1A1	0,8341	0,4795	0,5272
C22	0,6330	0,4135	0,8823	H1A	0,8025	0,1272	0,4991
C23	0,3986	0,0463	0,8965				

DSC сокристалла янтарной кислоты показала переменную эндотерму при температуре около 182°C, которая представляла расплав с разложением. TGA сокристалла янтарной кислоты показал незначительную потерю массы до 150°C.

FT-IR и FT-Raman представлены на Фиг. 4 и 5, соответственно, и показали характеристические пики в диапазоне от 1700 до 3500 см⁻¹.

Спектр FT-Raman для сокристалла янтарной кислоты содержал характеристические пики при 975,3, 1185,0, 1242,9, 1455,6 и 3104,4 см⁻¹ ($\pm 0,3$ см⁻¹).

Спектр FT-IR сокристалла янтарной кислоты содержал характеристические пики при 1627,9, 1704,4 и 3102,1 см⁻¹ ($\pm 0,4$ см⁻¹).

ПРИМЕР 2

Сокристалл 4-(4-(((6-метокси-2-(2-метоксиимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-6-ил)бензофуран-4-ил)окси)метил)тиазол-2-ил)-N,N-диметилбензамид:лимонная кислота (1:1), Форма N-1.

Смесь 4-(4-(((6-метокси-2-(2-метоксиимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-6-ил)бензофуран-4-ил)окси)метил)тиазол-2-ил)-N,N-диметилбензида (6,1 г, 11 ммоль, 1,0 экв.) и лимонной кислоты (3,3 г, 18 ммоль, 1,6 экв.) в этилацетате (210 мл) нагревали до 76°C в течение 10 часов, затем медленно охлаждали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 16 часов. Суспензию фильтровали и промывали EtOAc (80 мл) с последующей сушкой осадка под вакуумом в печи при 55°C в течение 1 дня с получением 8,0 г (выход 98%) Формы N-1 сокристалла лимонной кислоты в виде белого твердого вещества.

Альтернативный способ

К лимонной кислоте (222,5 г, 1,16 моль, 1,3 экв.) добавляли EtOAc (17 л) и нагревали до 55°C в течение 2 часов с получением прозрачного раствора. Добавляли 4-(4-(((6-метокси-2-(2-метоксиимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-6-ил)бензофуран-4-ил)окси)метил)тиазол-2-ил)-

N,N-диметилбензамид (500,00 г, 0,89 моль, 1,0 экв.) с последующим добавлением EtOAc (1 л). Смесь нагревали до 76°C в течение 1 часа. Сокристалл 4-(4-(((6-метокси-2-(2-метоксиимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-6-ил)бензофуран-4-ил)окси)метил)тиазол-2-ил)-N,N-диметилбензамида с лимонной кислотой (1,0 г, 0,2% масс.) в EtOAc (15 мл) добавляли в качестве затравки. Смесь нагревали в течение дополнительных 30 минут, затем медленно охлаждали до комнатной температуры в течение 2 часов и оставляли перемешиваться в течение 5 часов. Суспензию фильтровали и дважды промывали EtOAc (3 л) с последующей сушкой осадка под вакуумом в печи при 50°C в течение 3 дней с получением 663,7 г (выход 99%) Формы N-1 сокристалла лимонной кислоты с чистотой 99,8AP в виде белого твердого вещества.

Форма N-1 сокристалла соединения формулы (I) с лимонной кислотой имела стехиометрию 1 молекула соединения формулы (I) на каждую молекулу лимонной кислоты (1:1).

Форма N-1 сокристалла соединения формулы (I) с лимонной кислотой характеризовалась дифрактограммой PXRD, показанной на Фиг. 6, кривой DSC, показанной на Фиг. 7, и кривой TGA, показанной на Фиг. 8.

На PXRD Формы N-1 сокристалла соединения формулы (I) с лимонной кислотой выделяли пики 2θ при 6,4, 12,7, 14,4, 17,1, 23,9, 25,0 и 26,6 (все пики в градусах $2\theta \pm 0,2$). PXRD получали при комнатной температуре и положениях дифракционных пиков (в градусах $2\theta \pm 0,2$) на основе достоверной дифрактограммы, полученной с помощью дифрактометра (CuK α) с вращающимся капилляром с 2θ , откалиброванным с помощью NIST или другого подходящего стандарта.

На PXRD Формы N-1 сокристалла соединения формулы (I) с лимонной кислотой выделяли пики 2θ при 6,4, 12,7, 14,4 и 26,6 (все пики в градусах $2\theta \pm 0,2$). PXRD получали при комнатной температуре и положениях дифракционных пиков (в градусах $2\theta \pm 0,2$) на основе достоверной дифрактограммы, полученной с помощью дифрактометра (CuK α) с вращающимся капилляром с 2θ , откалиброванным с помощью NIST или другого подходящего стандарта.

Форма N-1 сокристалла лимонной кислоты также характеризовалась PXRD, содержащей одно или более, или 4 или более, значений 2θ , выбранных из 6,4 $\pm 0,2$, 12,7 $\pm 0,2$, 14,4 $\pm 0,2$, 17,1 $\pm 0,2$, 23,9 $\pm 0,2$, 25,0 $\pm 0,2$ и 26,6 $\pm 0,2$.

Форма N-1 сокристалла лимонной кислоты также характеризовалась PXRD, содержащей 4 или более значений 2θ , выбранных из 6,4 $\pm 0,2$, 12,7 $\pm 0,2$, 14,4 $\pm 0,2$ и 26,6 $\pm 0,2$.

Была получена монокристалльная рентгеновская дифрактограмма Формы N-1 сокристалла соединения формулы (I) с лимонной кислотой со следующими результатами:

Температура	комнатная температура
Длина волны	1,54178 Å
Кристаллическая система, пространственная группа	Триклинная, P-1
Параметры элементарной ячейки	a = 10,293(1) Å альфа = 94,005(7) ° b = 12,270(2) Å бета = 98,188(7) ° c = 13,937(2) Å гамма = 98,166(8) °
Объем	1717,1(4) Å ³
Расчетное значение плотности	1,458 г/см ³
Число формульных единиц в элементарной ячейке	2

Атомные координаты монокристалльной рентгеновской дифрактограммы Формы N-1 сокристалла лимонной кислоты показаны в Таблице 3.

Таблица 3. Атомные координаты Формы N-1 сокристалла лимонной кислоты

<i>Атом</i>	<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>	<i>Атом</i>	<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>
S1	0,4512	0,2863	0,0346	O4A	0,1933	0,5023	0,1043
S2	-0,1441	0,8204	0,2062	O5A	0,2960	0,3715	0,1681
O1	0,2395	0,6123	-0,2546	O6A	0,2312	0,8560	0,3198
O2	-0,0047	0,8097	-0,0771	O7A	0,3254	0,7611	0,4332
O3	0,0104	0,8900	-0,4059	C1A	0,2109	0,5546	0,3320
O4	0,6135	0,1678	-0,0342	C2A	0,1252	0,5423	0,4139
O5	-0,6703	1,0474	0,4089	C3A	0,2224	0,4387	0,1736
N1	0,3138	0,4519	-0,0458	C4A	0,1510	0,4546	0,2594
N2	0,4482	0,3695	-0,1267	C5A	0,2605	0,7644	0,3553
N3	0,5346	0,2939	-0,1355	C6A	0,2014	0,6641	0,2873
N4	-0,2186	0,9346	0,0679	H1	0,4173	0,4544	-0,2496
N5	-0,5866	1,2223	0,3927	H6	0,1554	0,6310	-0,0458
C1	0,3986	0,4421	-0,1876	H9	0,1647	0,7329	-0,4003
C2	0,3948	0,3784	-0,0436	H11	-0,0537	0,9041	-0,2414
C3	0,3156	0,4921	-0,1366	H13A	0,6484	0,1157	-0,1636
C4	0,5418	0,2462	-0,0559	H13B	0,7482	0,0848	-0,0777
C5	0,2397	0,5788	-0,1613	H13C	0,7614	0,2064	-0,1072
C6	0,1695	0,6386	-0,1096	H14A	0,1468	0,8857	-0,4910
C7	0,1205	0,7163	-0,1722	H14B	0,0116	0,9120	-0,5442
C8	0,1643	0,6967	-0,2600	H14C	0,0252	0,7910	-0,5197
C9	0,1331	0,7493	-0,3426	H15A	-0,1850	0,8463	-0,1133
C10	0,0506	0,8285	-0,3329	H15B	-0,0760	0,9508	-0,0793
C11	0,0021	0,8511	-0,2453	H17	-0,0259	0,7544	0,0869

Атом	X	Y	Z	Атом	X	Y	Z
C12	0,0364	0,7957	-0,1658	H20	-0,2839	0,8978	0,3374
C13	0,7000	0,1415	-0,1012	H21	-0,4284	0,9766	0,4215
C14	0,0519	0,8679	-0,4977	H23	-0,5284	1,1471	0,1961
C15	-0,1056	0,8751	-0,0674	H24	-0,3877	1,0645	0,1097
C16	-0,1332	0,8696	0,0352	H26A	-0,4142	1,2742	0,3470
C17	-0,0843	0,8031	0,0993	H26B	-0,4545	1,3616	0,4203
C18	-0,2338	0,9175	0,1577	H26C	-0,5262	1,3431	0,3121
C19	-0,3212	0,9714	0,2133	H27A	-0,7613	1,2107	0,4406
C20	-0,3341	0,9473	0,3081	H27B	-0,6959	1,3331	0,4355
C21	-0,4196	0,9953	0,3589	H27C	-0,6419	1,2655	0,5198
C22	-0,4923	1,0709	0,3180	H1A	0,3765	0,5958	0,4066
C23	-0,4797	1,0963	0,2246	H3A	0,1166	0,4960	0,5267
C24	-0,3949	1,0467	0,1727	H4A	0,2349	0,4901	0,0597
C25	-0,5889	1,1146	0,3758	H6A	0,2650	0,9091	0,3587
C26	-0,4867	1,3077	0,3657	H4A1	0,1492	0,3885	0,2939
C27	-0,6794	1,2612	0,4522	H4A2	0,0597	0,4618	0,2352
O1A	0,3438	0,5445	0,3654	H6A1	0,2461	0,6648	0,2306
O2A	0,0121	0,5695	0,3989	H6A2	0,1086	0,6683	0,2655
O3A	0,1700	0,4982	0,4882				

DSC Формы N-1 сокристалла лимонной кислоты показала переменную эндотерму при температуре около 185-190°C, которая представляла собой расплав с разложением. TGA Формы N-1 сокристалла лимонной кислоты показал незначительную потерю массы до 150°C.

Твердотельная ЯМР-спектроскопия C-13 (C-13 SSNMR) сокристалла лимонной кислоты продемонстрировала пики, как показано в Таблице 4. C-13 SSNMR согласовалась с $Z'=2$.

Таблица 4. Химические сдвиги C-13 Формы N-1 сокристалла лимонной кислоты

(м.д.)	(м.д.)
182	126,3
175,5	122,9
172,3	113
171,1	109,2
167	99
160,1	94,9
156	86,7
154,1	74,7
151,4	65,5
148,2	60,4
141,3	55,8
135,9	42,9

133,7	40,9
131,2	40
	35,2

IR и Raman спектроскопия Формы N-1 сокристалла лимонной кислоты обнаружила пики, как показано на Фиг. 9 и 11. На спектрах представлены характеристические пики в диапазоне от 1700 до 3500 см^{-1} .

Спектр FT-Raman для Формы N-1 сокристалла лимонной кислоты содержал характеристические пики при 755,3, 807,7, 982,1, 1191,2, 1367,8, 1450,6 и 2978,9 см^{-1} ($\pm 0,3 \text{ см}^{-1}$).

Спектр FT-IR Формы N-1 сокристалла лимонной кислоты содержал характеристические пики при 1585,7, 1725,9 и 3150,5 см^{-1} ($\pm 0,4 \text{ см}^{-1}$).

ПРИМЕР 3

Сокристалл 4-(4-(((6-метокси-2-(2-метоксиимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-6-ил)бензофуран-4-ил)окси)метил)тиазол-2-ил)-N,N-диметилбензамид:лимонная кислота (1:1), Форма N-2.

Смесь 4-(4-(((6-метокси-2-(2-метоксиимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-6-ил)бензофуран-4-ил)окси)метил)тиазол-2-ил)-N,N-диметилбензамида (5,00 г, 8,9 ммоль, 1 экв.) и лимонной кислоты (2,50 г, 13,4 ммоль, 1,5 экв.) в 200 мл EtOAc нагревали до 74°C в течение 18 ч. Смесь медленно охлаждали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 3 часов. Суспензию фильтровали и дважды промывали EtOAc (20 мл) с последующей сушкой осадка под вакуумом в печи при 55°C в течение 1 дня с получением 6,5 г (выход 97%) Формы N-2 сокристалла лимонной кислоты в виде игольчатого белого твердого вещества.

Форма N-2 сокристалла соединения формулы (I) с лимонной кислотой содержит 1 молекулу соединения формулы (I) на каждую молекулу лимонной кислоты (1:1).

Форма N-2 сокристалла соединения формулы (I) с лимонной кислотой характеризовалась дифрактограммой PXRD, показанной на Фиг. 12, кривой DSC, показанной на Фиг. 13, и кривой TGA, показанной на Фиг. 14.

На PXRD Формы N-2 сокристалла соединения формулы (I) с лимонной кислотой выделяли пики 2 θ при 4,6, 14,6, 16,4, 21,0 и 25,2 (все пики в градусах 2 $\theta \pm 0,2$). PXRD получали при комнатной температуре и положениях дифракционных пиков (в градусах 2 $\theta \pm 0,2$) на основе достоверной дифрактограммы, полученной с помощью дифрактометра (CuK α) с

вращающимся капилляром с 2θ , откалиброванным с помощью подходящего стандарта NIST.

На PXRD Формы N-2 сокристалла соединения формулы (I) с лимонной кислотой выделяли пики 2θ при 4,6, 5,5, 8,4, 11,3, 14,6, 16,4, 21,0, 24,2 и 25,2 (все пики в градусах $2\theta \pm 0,2$). PXRD получали при комнатной температуре и положениях дифракционных пиков (в градусах $2\theta \pm 0,2$) на основе достоверной дифрактограммы, полученной с помощью дифрактометра (CuK α) с вращающимся капилляром с 2θ , откалиброванным с помощью подходящего стандарта NIST.

Форма N-2 сокристалла лимонной кислоты также характеризовалась PXRD, содержащей одно или более, или 4 или более, значений 2θ , выбранных из $4,6 \pm 0,2$, $5,5 \pm 0,2$, $8,4 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$ и $25,2 \pm 0,2$.

Форма N-2 сокристалла лимонной кислоты также характеризовалась PXRD, содержащей 4 или более значений 2θ , выбранных из $4,6 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$ и $25,2 \pm 0,2$.

Была получена монокристаллическая рентгеновская дифрактограмма Формы N-2 сокристалла соединения формулы (I) с лимонной кислотой со следующими результатами:

Температура	комнатная температура		
Длина волны	1,54178 Å		
Кристаллическая система, пространственная группа	Триклинная, P-1		
Параметры элементарной ячейки	$a = 10,4364(4)$ Å	альфа = 111,270(2)	
	$b = 17,8418(8)$ Å	бета = 92,635(3) °	
	$c = 20,5491(9)$ Å	гамма = 101,641(3)	
Объем	3462,4(3) Å ³		
Расчетное значение плотности	1,446 г/см ³		
Число молекул в элементарной ячейке	4		

Атомные координаты для монокристаллической рентгеновской дифрактограммы Формы N-2 сокристалла лимонной кислоты показаны в Таблице 5.

Таблица 5

Атом	X	Y	Z	Атом	X	Y	Z
S1A	1,3310	0,7354	0,5021	C17A	0,5743	0,8576	0,6817
S2A	0,4560	0,7843	0,6928	C18A	0,3450	0,8447	0,6976
O1A	1,1165	1,0559	0,5766	C19A	0,2074	0,8178	0,7076
O2A	0,7224	0,9856	0,6550	C20A	0,1562	0,7380	0,7022
O3A	0,8398	1,2529	0,6454	C21A	0,0304	0,7147	0,7157

<i>Атом</i>	<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>	<i>Атом</i>	<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>
O4A	1,5651	0,7506	0,4617	C22A	-0,0485	0,7716	0,7351
O5A	-0,2774	0,7204	0,7003	C23A	0,0000	0,8505	0,7380
N1A	1,3618	0,8842	0,5136	C24A	0,1266	0,8733	0,7242
N2A	1,1688	0,8494	0,5467	C25A	-0,1862	0,7457	0,7489
N3A	1,4787	0,8671	0,4896	C26A	-0,3437	0,7303	0,8269
N4A	0,3948	0,9154	0,6924	C27A	-0,1039	0,7825	0,8731
N5A	-0,2089	0,7523	0,8134	H2A	0,9429	0,9077	0,6056
C1A	0,9221	1,0276	0,6170	H5A	1,0531	1,2020	0,5996
C2A	0,9786	0,9572	0,6007	H7A	0,7037	1,1350	0,6649
C3A	1,0931	0,9768	0,5770	H11A	1,3508	1,0045	0,5305
C4A	1,0087	1,0859	0,6016	H13A	1,0143	1,3283	0,6699
C5A	0,9913	1,1636	0,6097	H13B	0,9021	1,3656	0,6495
C6A	0,8738	1,1794	0,6341	H13C	0,9558	1,2995	0,5907
C7A	0,7816	1,1219	0,6492	H14A	1,6625	0,8097	0,4087
C8A	0,8043	1,0462	0,6412	H14B	1,7455	0,7617	0,4375
C9A	1,1929	0,9309	0,5519	H14C	1,7180	0,8448	0,4888
C10A	1,2734	0,8247	0,5236	H15A	0,5496	1,0093	0,6392
C11A	1,3118	0,9534	0,5317	H15B	0,6098	1,0457	0,7191
C12A	1,4725	0,7921	0,4827	H17A	0,6609	0,8537	0,6757
C13A	0,9356	1,3167	0,6383	H20A	0,2079	0,6995	0,6892
C14A	1,6822	0,7953	0,4481	H21A	-0,0027	0,6607	0,7119
C15A	0,5982	0,9985	0,6749	H23A	-0,0528	0,8885	0,7493
C16A	0,5248	0,9223	0,6829	H24A	0,1586	0,9267	0,7260
H26A	-0,3902	0,7701	0,8231	C23B	1,4293	0,8360	0,9069
H26B	-0,3436	0,7299	0,8735	C24B	1,3255	0,7665	0,8778
H26C	-0,3865	0,6764	0,7931	C25B	1,6190	0,9253	0,9936
H27A	-0,0209	0,7996	0,8582	C26B	1,6008	0,9733	1,1221
H27B	-0,0998	0,7389	0,8895	C27B	1,8027	1,0251	1,0738
H27C	-0,1222	0,8286	0,9104	H4B	0,7471	0,4913	1,0036
S1B	0,5594	0,5998	1,2742	H6B	0,7120	0,2888	0,7500
S2B	1,1726	0,5790	0,7956	H8B	0,3909	0,2354	0,8380
N1B	0,4242	0,4780	1,1705	H11B	0,3459	0,3823	1,0729
N2B	0,6072	0,5252	1,1322	H13D	0,3750	0,1134	0,7475
N3B	0,3447	0,4793	1,2218	H13E	0,3553	0,0961	0,6668
N4B	1,0939	0,6095	0,9156	H13F	0,3107	0,1710	0,7209
N5B	1,6697	0,9689	1,0605	H14D	0,1733	0,5046	1,3077
O1B	0,4772	0,3577	0,9610	H14E	0,2115	0,5318	1,3890
O2B	0,8449	0,4158	0,8440	H14F	0,2531	0,4548	1,3361
O3B	0,5007	0,1896	0,7202	H15C	0,9411	0,4809	0,9385
O4B	0,3617	0,5617	1,3404	H15D	0,8430	0,5248	0,9140
O5B	1,6767	0,9384	0,9467	H17B	1,0003	0,4608	0,7686
C1B	0,6566	0,3891	0,9088	H20B	1,3144	0,7121	1,0103
C2B	0,5337	0,3352	0,9001	H21B	1,4937	0,8245	1,0554

<i>Атом</i>	<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>	<i>Атом</i>	<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>
C3B	0,5687	0,4260	1,0083	H23B	1,4558	0,8681	0,8807
C4B	0,6747	0,4474	0,9810	H24B	1,2837	0,7526	0,8326
C5B	0,7250	0,3723	0,8487	H26D	1,5086	0,9682	1,1100
C6B	0,6660	0,3025	0,7888	H26E	1,6371	1,0254	1,1600
C7B	0,5460	0,2540	0,7840	H26F	1,6115	0,9291	1,1364
C8B	0,4736	0,2684	0,8405	H27D	1,8461	1,0083	1,0325
C9B	0,5265	0,4576	1,0792	H27E	1,8540	1,0224	1,1126
C10B	0,5405	0,5346	1,1860	H27F	1,7939	1,0807	1,0850
C11B	0,4143	0,4270	1,0997	O1C	0,7831	0,6012	0,4018
C12B	0,4074	0,5408	1,2783	O2C	0,9404	0,7581	0,5441
C13B	0,3756	0,1385	0,7133	O3C	1,0462	0,6593	0,5261
C14B	0,2397	0,5088	1,3436	O4C	0,4498	0,4070	0,3877
C15B	0,9062	0,4910	0,8986	O5C	0,6139	0,4260	0,3268
C16B	1,0154	0,5341	0,8712	O6C	0,9247	0,4868	0,3879
C17B	1,0446	0,5097	0,8050	O7C	0,8368	0,4575	0,4756
C18B	1,1810	0,6399	0,8832	O8C	0,8560	0,8242	1,1341
C19B	1,2840	0,7181	0,9153	O9C	0,8059	0,6897	1,2373
C20B	1,3445	0,7419	0,9829	O10C	0,8179	0,6314	1,1240
C21B	1,4508	0,8107	1,0105	O11C	1,0582	0,8819	1,0424
C22B	1,4933	0,8583	0,9726	O12C	1,2146	0,9688	1,1232
O13C	0,8728	0,7087	1,0120	H2C	1,0152	0,7857	0,5473
O14C	1,0666	0,6951	1,0509	H3C1	0,7469	0,6602	0,5362
C1C	0,7690	0,5603	0,4498	H3C2	0,8145	0,6003	0,5580
C2C	0,9446	0,6828	0,5318	H4C	0,4185	0,3675	0,3509
C3C	0,8120	0,6271	0,5246	H5C1	0,6173	0,4999	0,4859
C4C	0,5652	0,4460	0,3801	H5C2	0,5726	0,5594	0,4542
C5C	0,6246	0,5184	0,4470	H7C	0,8829	0,4237	0,4665
C6C	0,8530	0,4979	0,4332	H8C	0,7896	0,7867	1,1250
C7C	0,9685	0,7917	1,1316	H9C1	1,0507	0,7320	1,1849
C8C	0,8570	0,6898	1,1866	H9C2	0,9867	0,8001	1,2339
C9C	0,9736	0,7551	1,1883	H10C	0,7536	0,5974	1,1257
C10C	1,1140	0,9052	1,0993	H11C	1,0887	0,9043	1,1959
C11C	1,0928	0,8630	1,1502	H11D	1,1693	0,8413	1,1548
C12C	0,9629	0,7271	1,0581	H12C	1,2238	0,9912	1,0946
H1C	0,7373	0,6351	0,4107	H14G	1,0601	0,6609	1,0106

DSC Формы N-2 сокристалла лимонной кислоты показала переменную эндотерму при температуре около 180°C, которая представляет собой плавление с разложением. TGA сокристалла янтарной кислоты показал незначительную потерю массы до 150°C.

Аналитические данные для каждого из описанных здесь сокристаллов были получены с применением следующих методик.

Данные для монокристалла

Для сокристаллических форм лимонной кислоты, описанных здесь, для сбора дифракционных данных применяли дифрактометр Bruker X8 APEX II CCD, оборудованный микрофокусным генератором монохроматического рентгеновского Cu K α -излучения ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) MICROSTAR-H с вращающимся анодом при комнатной температуре. Для сокристаллической формы янтарной кислоты для сбора дифракционных данных применяли дифрактометр Bruker X8 Prospector Ultra, оборудованный микрофокусным источником рентгеновского излучения I μ S монохроматического CuK α -излучения ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) и детектором APEX II при комнатной температуре. Индексирование и обработка данных измерения интенсивности проводили с помощью программного пакета APEX2 (Bruker AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway, Madison, WI 53711 USA). Конечные параметры элементарной ячейки были определены с применением полного набора данных. Структуры были расшифрованы прямыми методами и уточнены с помощью методики наименьших квадратов в полноматричном приближении с применением пакета программного обеспечения SHELXTL (G. M. Sheldrick, SHELXTL v6.14, Bruker AXS, Madison, WI USA). Уточнения структуры включали минимизацию функции, определяемой выражением $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$, где w представляет собой соответствующий весовой коэффициент, основанный на ошибках в наблюдаемых интенсивностях, F_o представляет собой структурный фактор, основанный на измеренных отражениях, и F_c представляет собой структурный фактор на основе расчетных отражений. Соответствие между уточненной моделью кристаллической структуры с экспериментальными данными рентгеновской дифракции оценивали с применением остаточных факторов $R = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ и $wR = [\sum w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w|F_o|]^2$. Разностные карты Фурье исследовались на всех стадиях уточнения. Все неводородные атомы были уточнены с применением параметров анизотропного теплового смещения. Атомы водорода, в общем, рассчитывались с применением идеализированной геометрии, уточнялись изотропно и включались в расчеты структурного фактора с фиксированными параметрами. Было несколько исключений, когда атомы водорода были локализованы по разностным картам Фурье и уточнены изотропно, например, кислые атомы водорода янтарной кислоты в сокристаллической структуре.

PXRD

Данные PXRD получали с применением Bruker C2 GADDS (General Area Detector Diffraction System). Излучение представляло собой CuK α (40 кВ, 40 мА). Расстояние

образец-детектор составляло 15 см. Образцы помещали в герметичные стеклянные капилляры диаметром ≤ 1 мм. Во время сбора данных капилляр вращался. Переданные данные собраны в области углов приблизительно $2 \leq 2\theta \leq 32^\circ$ с временем экспозиции образца, по меньшей мере, 1000 секунд. Полученные двумерные дифракционные линии были объединены для создания традиционной одномерной дифрактограммы PXRD с размером шага 0,05 градусов 2θ в приблизительном диапазоне от 2 до 32 градусов 2θ .

DSC

Для получения данных DSC применяли модели TA INSTRUMENT® Q2000, Q1000 или 2920. Измерения проводили с применением стандартных герметичных тиглей TA Instruments. Измерение проводили при скорости нагрева $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ при температуре от комнатной до 300°C в среде азота с размером образца около 2-10 мг. Кривая DSC была построена с эндотермическими пиками, направленными вниз.

TGA

Для получения данных TGA применяли модели TA INSTRUMENT® Q5000, Q500 или 2950. Измерения проводили с применением стандартных тиглей TA Instruments Platinum. Измерение проводили при скорости нагрева $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ при температуре от комнатной до 300°C в среде азота с размером образца около 10-30 мг.

Твердотельный ядерный магнитный резонанс (SSNMR)

Все измерения твердотельного C-13 ЯМР проводили на ЯМР-спектрометре Bruker DSX-400, 400 МГц. Спектры высокого разрешения были получены с применением полной развязки от протонов и последовательности импульсов TPPM и кросс-поляризации нарастающей амплитуды (RAMP-CP) с вращением под магическим углом (MAS) приблизительно при 12 кГц (A.E. Bennett et al, *J. Chem. Phys.*, 1995, 103, 6951), (G. Metz, X. Wu and S.O. Smith, *J. Magn. Reson. A.*, 1994, 110, 219-227). Приблизительно 70 мг образца, упакованного в циркониевый ротор контейнерной конструкции, применяли для каждого эксперимента. Химические сдвиги (δ) относились к внешнему адамантану с высокочастотным резонансом, установленным на уровне 38,56 ppm (W.L. Earl and D.L. VanderHart, *J. Magn. Reson.*, 1982, 48, 35-54).

Спектроскопия Raman

Спектры Raman были получены с разрешением 4 см^{-1} с накоплением 64 сканов с применением спектрофотометра IS50 FT-Raman. Длина волны возбуждения лазера составляла 1064 нм. Применяли светоделитель из CaF_2 и высокочувствительный детектор InGaAs.

ИК-спектроскопия (IR)

Инфракрасные спектры получали с разрешением 4 см^{-1} с накоплением 64 сканов с применением спектрофотометра IS50 FT-IR, включающего светоделитель из KBr и детектор DTGS. Подготовку образцов осуществляли с помощью методики нарушенного полного внутреннего отражения (ATR) с применением приставки для ATR с однократным отражением с алмазом для отбора проб. Стадию коррекции ATR включали для коррекции длины оптического пути.

ДАННЫЕ РАСТВОРЕНИЯ

Растворение сокристаллов соединения формулы (I) Формы N-1 с лимонной кислотой и с янтарной кислотой тестировали по сравнению с растворением свободной формы соединения формулы (I). Параметры растворимости, скорость, степень и пиковую растворимость тестировали в FaSSIF (имитации кишечного сока натощак).

Этот эксперимент проводили с помощью *pION Microdissolution Profiler*TM, с сохранением API, приборе для небольших объемных концентраций с УФ-волоконно-оптическими (UVFO) зондами для измерения профиля растворимости в биорелевантных средах в реальном времени. Эксперимент проводили в следующих условиях:

Устройство: pIon Microdissolution Profiler

Среда: FaSSIF, pH 6.5

Объем: 15 мл при 37°C

Перемешивание: 150 об/мин с маленькой мешалкой

Доза: порошкообразный API при 0,2 мг/мл или 3 мг/виалу

Продолжительность исследования: 180 мин

Временные точки: несколько временных точек для фиксирования начальной скорости растворения и через 180 мин (типичное время для абсорбции).

Результаты были проанализированы с применением UVFO-анализа: диапазон стандартной кривой 0–3 мкг/мл; окна зонда с длиной оптического пути 10 мм; длина волны детектирования 315 нм; наклон $\sim 17 \text{ мкг/мл/AU}$; $R^2 = 0,99$.

Результаты показаны на Фиг. 15 и в Таблице 5 ниже.

Растворение сокристаллов и янтарной и лимонной кислот в FaSSIF было лучше, чем свободной формы. Сокристалл лимонной кислоты обладал в 3-4 раза более высокой скоростью растворения, AUC (степенью растворения) и пиковой растворимостью по сравнению с сокристаллом янтарной кислоты.

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ:

Чтобы продемонстрировать способность сокристалла абсорбироваться, проводили фармакокинетическое исследование на модели собак. Сокристаллы тестировали с применением следующих составов:

1. Капсула сокристалла янтарной кислоты (доза 5 мг) - собаки натошак, предварительно обработанные пентагастрином.
2. Капсула сокристалла лимонной кислоты (доза 5 мг) - собаки натошак, предварительно обработанные пентагастрином.

Дизайн исследования представлял собой следующее:

Перекрестное исследование на 4 самцах собаки (~ 10 кг) натошак; доза 5 мг/собаку; отмывание 50 мл воды; 2-недельный период отмывания между процедурами; 8 точек взятия проб крови на каждую процедуру.

Результаты представлены в таблице 7 и на Фиг. 16.

Сокристаллы лимонной кислоты и сокристаллы янтарной кислоты демонстрировали измеримую системную абсорбцию на модели собак при соответствующих дозах. Биодоступность варьировалась от 32 до 55% относительно хорошо абсорбируемого препарата сравнения.

Вариабельность РК (% CV) обеих сокристаллических капсул была высокой, в основном из-за того, что одна собака показывала очень низкие/неопределяемые уровни в крови.

Ввиду вышеизложенной идеи возможно множество модификаций и вариантов настоящего изобретения. Следовательно, предполагается, что в рамках прилагаемой формулы изобретения изобретение может применяться на практике иным образом, чем конкретно описано в данном документе.

Таблица 6. Растворение сокристаллов соединения формулы (I) и свободной формы

Средние значения

N=4	AUC (мкг.мин/мл)			Скорость растворения (мкг/мл/мин)		Пик растворимости (мкг/мл)	
	Значение	SD	% CV	Значение	SD	Значение	
Янтарная кислота	272,622	59,446	21,805	0,144	0,010	2,456	
Лимонная кислота	988,900	153,850	15,558	0,584	0,093	6,358	
Свободная форма	0	0	0	0	0	0	

* Все значения свободной формы были ниже предела обнаружения, т. е., сигнал отсутствовал

AUC - площадь под кривой (рассчитывается по формуле трапеций)

SD - стандартное отклонение

CV - коэффициент вариальности

Форма N-1 сокристалла лимонной кислоты

Таблица 7

Фармакокинетические параметры

	Доза (мг)	C _{max} (нг/мл)		T _{max} (ч)	AUC ₀₋₂₄ (нг·ч/мл)		BA (%)		CV (%)
		Значение	Стандартное отклонение		Значение	Стандартное отклонение	Значение	Стандартное отклонение	
Капсула сокристалла янтарной кислоты	5	12,22	9,52	1,5	93,97	66,64	31,94	22,65	70,92
Капсула сокристалла лимонной кислоты	5	29,28	20,51	2,0	161,61	107,98	54,93	36,70	66,82

C_{max} - максимальная концентрация в плазме в период действия

AUC - площадь под кривой за время 0-24 ч

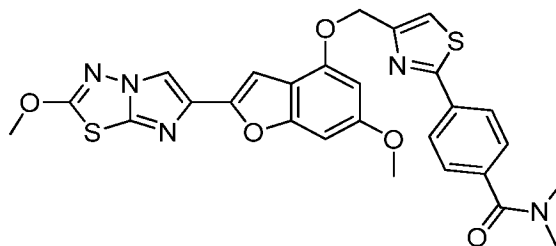
BA - биодоступность относительно хорошо абсорбируемого препарата сравнения

CV - коэффициент вариальности

Форма N-1 сокристалла лимонной кислоты

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Сокристалл соединения Формулы (1)



(I)

и коформер, где коформер представляет собой янтарную кислоту или лимонную кислоту.

2. Сокристалл по п. 1, где коформер представляет собой янтарную кислоту.

3. Сокристалл по п. 2, где сокристалл характеризуется одним или более из следующего:

а) монокристаллической структурой, имеющей параметры кристаллической ячейки, по существу, равные следующим:

Кристаллическая система, пространственная группа	Триклинная, P-1
Параметры элементарной ячейки	$a = 7,5 \pm 0,5 \text{ \AA}$ $\alpha = 103 \pm 1^\circ$ $b = 9,6 \pm 0,5 \text{ \AA}$ $\beta = 92 \pm 1^\circ$ $c = 20,1 \pm 0,5 \text{ \AA}$ $\gamma = 98 \pm 1^\circ$
Объем	$1401 \pm 30 \text{ \AA}^3$
Число формульных единиц в элементарной ячейке	2

где измерение структуры монокристалла проводили при комнатной температуре;

б) наблюдаемой дифрактограммой PXRD, по существу такой, как показано на Фиг. 1;

с) дифрактограммой PXRD, содержащей 4 или более значений 2θ , выбранных из $4,5 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$ и $25,9 \pm 0,2$ (получены при комнатной температуре и ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1,5418 \text{ \AA}$));

д) инфракрасными спектрами, по существу, как показано на Фиг. 5; и/или

е) спектрами FT-Raman, по существу, как показано на Фиг. 6.

4. Сокристалл по п.п. 1-3, где отношение соединения формулы (I) к янтарной кислоте составляет 1:0,5.

5. Сокристалл по п. 1, где коформер представляет собой лимонную кислоту.

6. Сокристалл по п. 5, где сокристалл находится в Форме N-1 и характеризуется одним или более из следующего:

а) монокристаллической структурой, имеющей параметры кристаллической ячейки, по существу, равные следующим:

Кристаллическая система, пространственная группа	Триклинная, P-1	
Параметры элементарной ячейки	$a = 10,3 \pm 0,5 \text{ \AA}$	альфа = $94 \pm 1^\circ$
	$b = 12,3 \pm 0,5 \text{ \AA}$	бета = $98 \pm 1^\circ$
	$c = 13,9 \pm 0,5 \text{ \AA}$	гамма = $98 \pm 1^\circ$
Объем	$1717 \pm 30 \text{ \AA}^3$	
Число формульных единиц в элементарной ячейке	2;	

b) дифрактограммой PXRD, по существу такой, как показано на Фиг. 6; и/или

c) дифрактограммой PXRD, содержащей четыре или более значений 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), выбранных из $6,4 \pm 0,2$, $12,7 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $17,1 \pm 0,2$, $23,9 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$ и $26,6 \pm 0,2$.

7. Сокристалл по п.п. 5-6, где отношение соединения формулы (I) к лимонной кислоте составляет 1:1.

8. Сокристалл по п.п. 5-7, состоящий, по существу, из Формы N-1.

9. Сокристалл по п. 5, где сокристалл находится в Форме N-2 и характеризуется одним или более из следующего:

a) монокристаллической структурой, имеющей параметры кристаллической ячейки, по существу, равные следующим:

Кристаллическая система, пространственная группа	Триклинная, P-1	
Параметры элементарной ячейки	$a = 10,4 \pm 0,5 \text{ \AA}$	альфа = $111 \pm 1^\circ$
	$b = 17,8 \pm 0,5 \text{ \AA}$	бета = $93 \pm 1^\circ$
	$c = 20,5 \pm 0,5 \text{ \AA}$	гамма = $102 \pm 1^\circ$
Объем	$3462 \pm 30 \text{ \AA}^3$	
Число формульных единиц в элементарной ячейке	4	

где измерение структуры монокристалла проводили при комнатной температуре;

b) дифрактограммой PXRD, по существу такой, как показано на Фиг. 12; и/или

c) дифрактограммой PXRD, содержащей четыре или более значений 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), выбранных из $4,6 \pm 0,2$, $5,5 \pm 0,2$, $8,4 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$ и $25,2 \pm 0,2$.

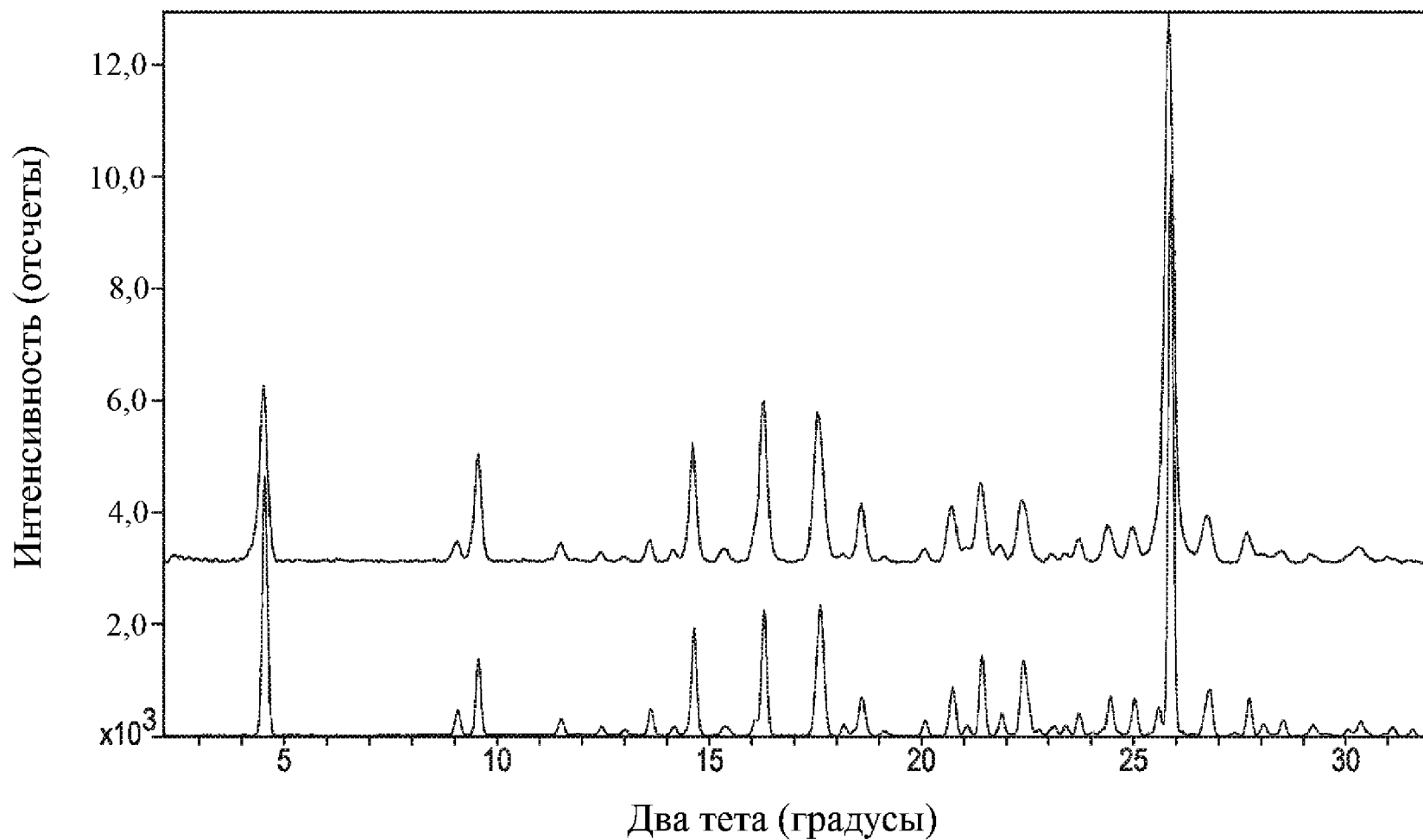
10. Сокристалл по п. 9, где отношение соединения формулы (I) к лимонной кислоте составляет 1:1.

11. Сокристалл по п. 9, состоящий, по существу, из Формы N-2.

12. Сокристалл по п.п. 1-11, по существу, в чистом виде.

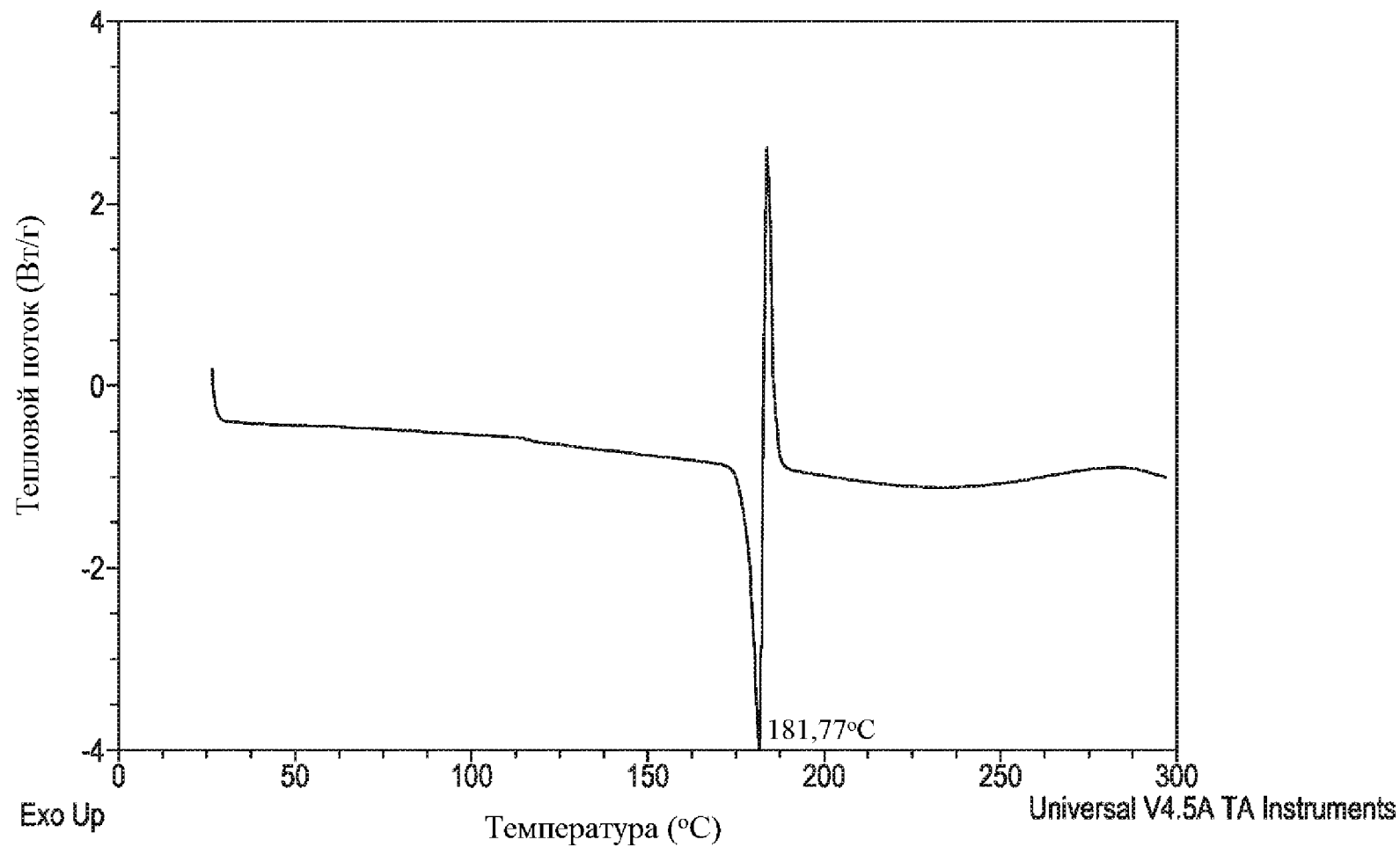
13. Фармацевтическая композиция, которая содержит фармацевтически приемлемый носитель и сокристалл, как определено в п.п. 1-12, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом.

Порошковая рентгеновская дифракция сокристалла янтарной кислоты и соединения формулы (I): имитируемая (снизу) и экспериментальная (сверху)



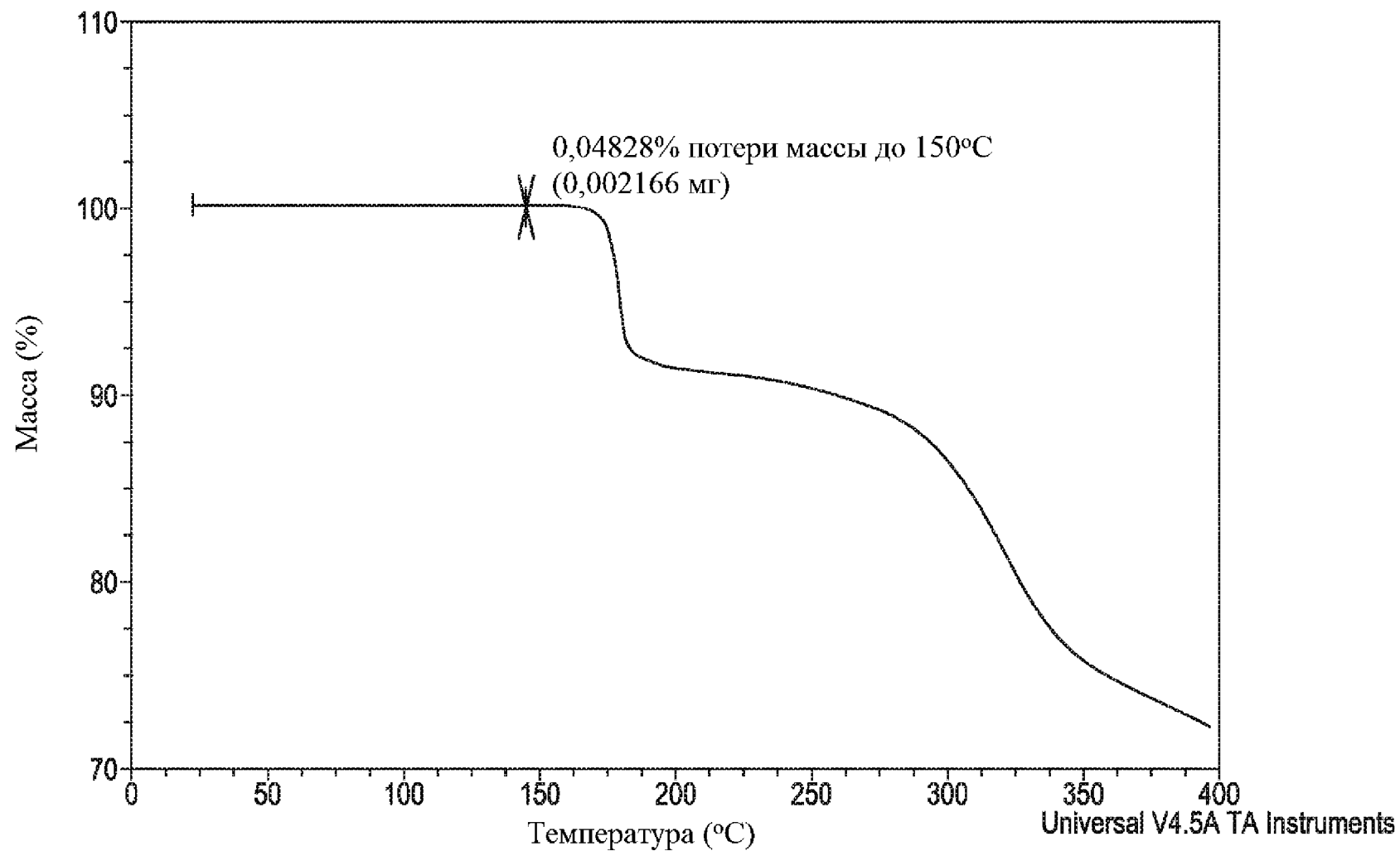
Фиг. 1

Термограмма ДСК сокристалла янтарной кислоты и соединения формулы (I)



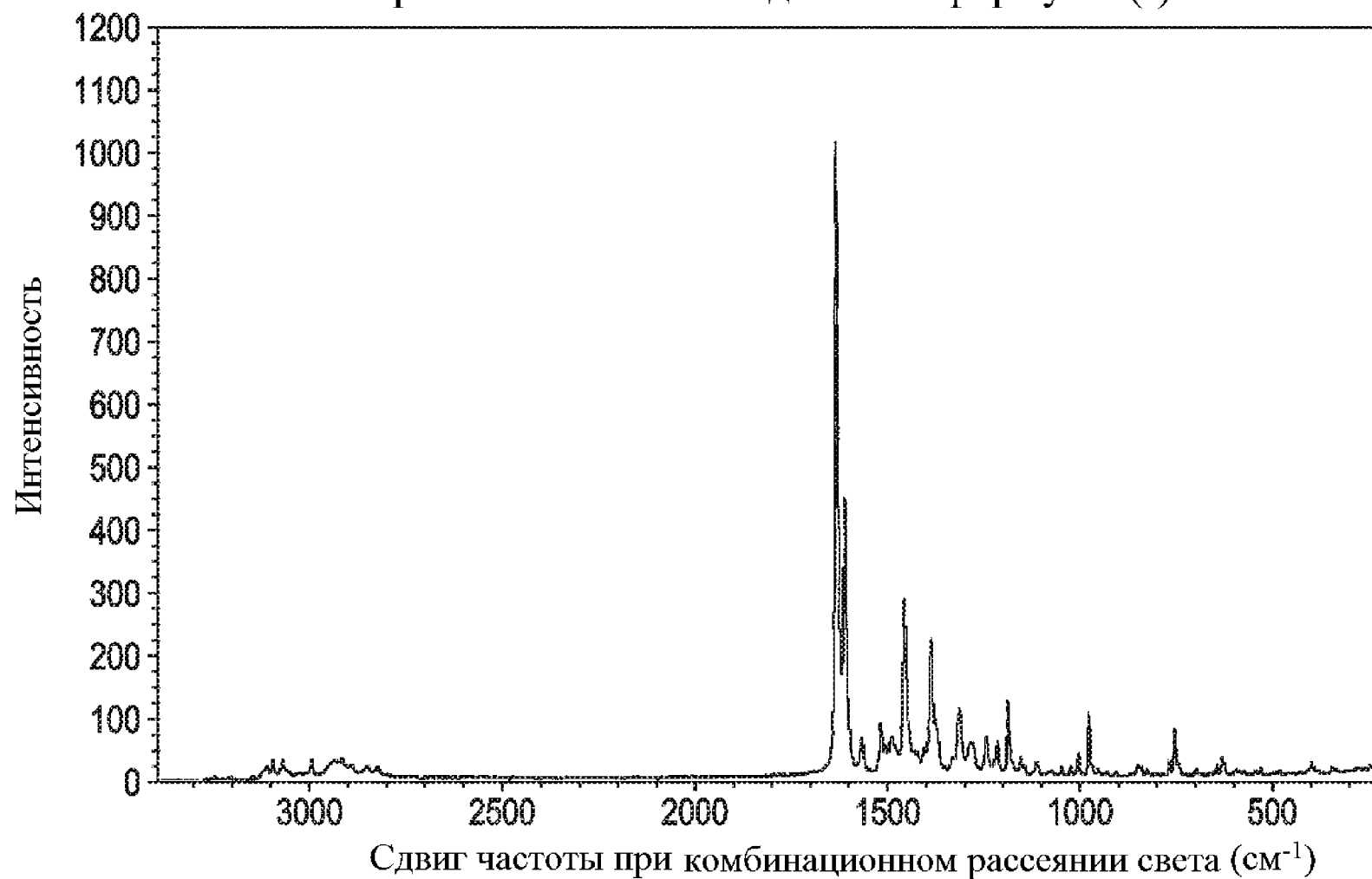
Фиг. 2

Термограмма ТГА сокристалла янтарной кислоты и соединения формулы (I)



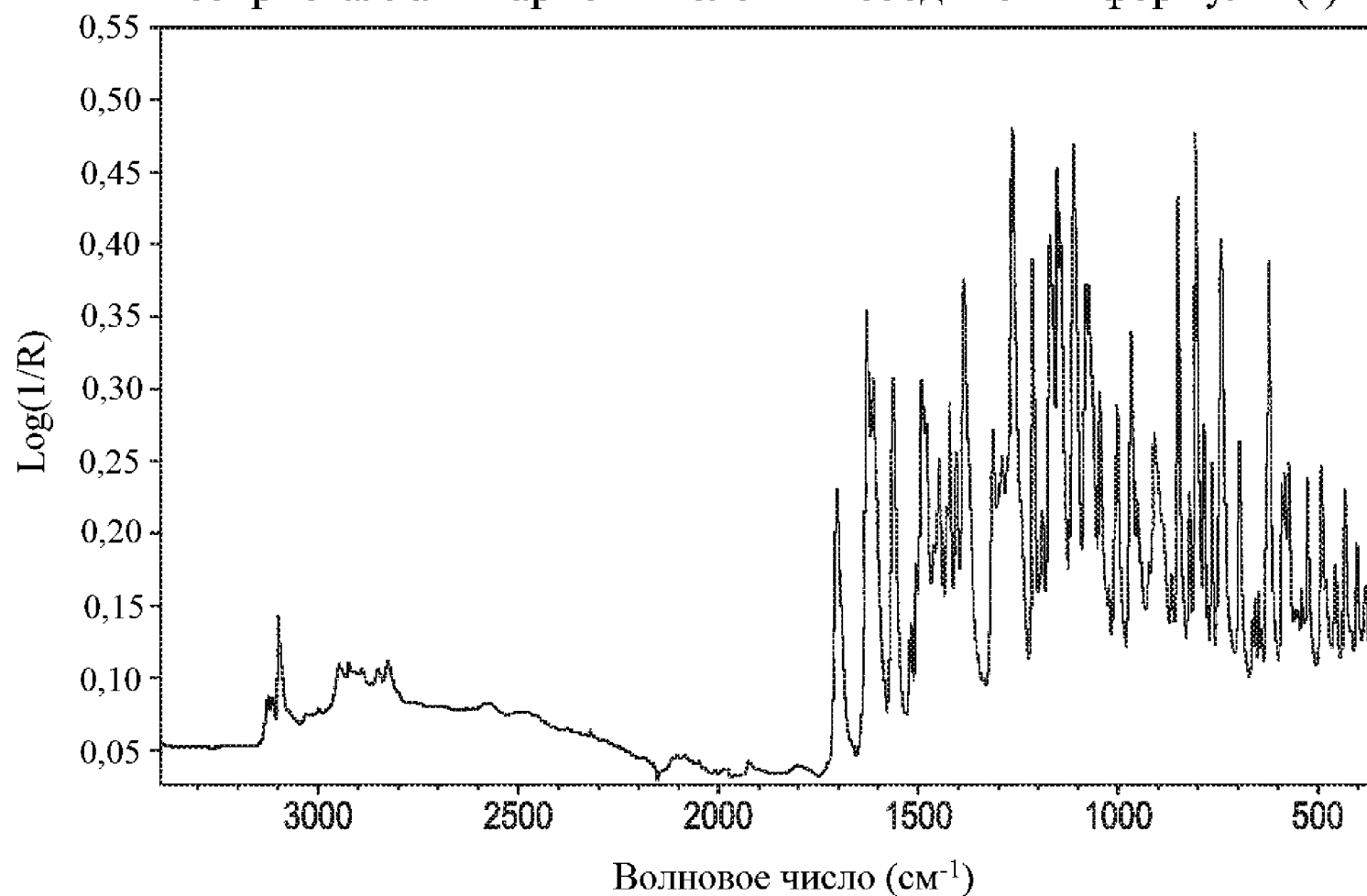
Фиг. 3

Рамановский спектр с преобразованием Фурье сокристалла
янтарной кислоты и соединения формулы (I)



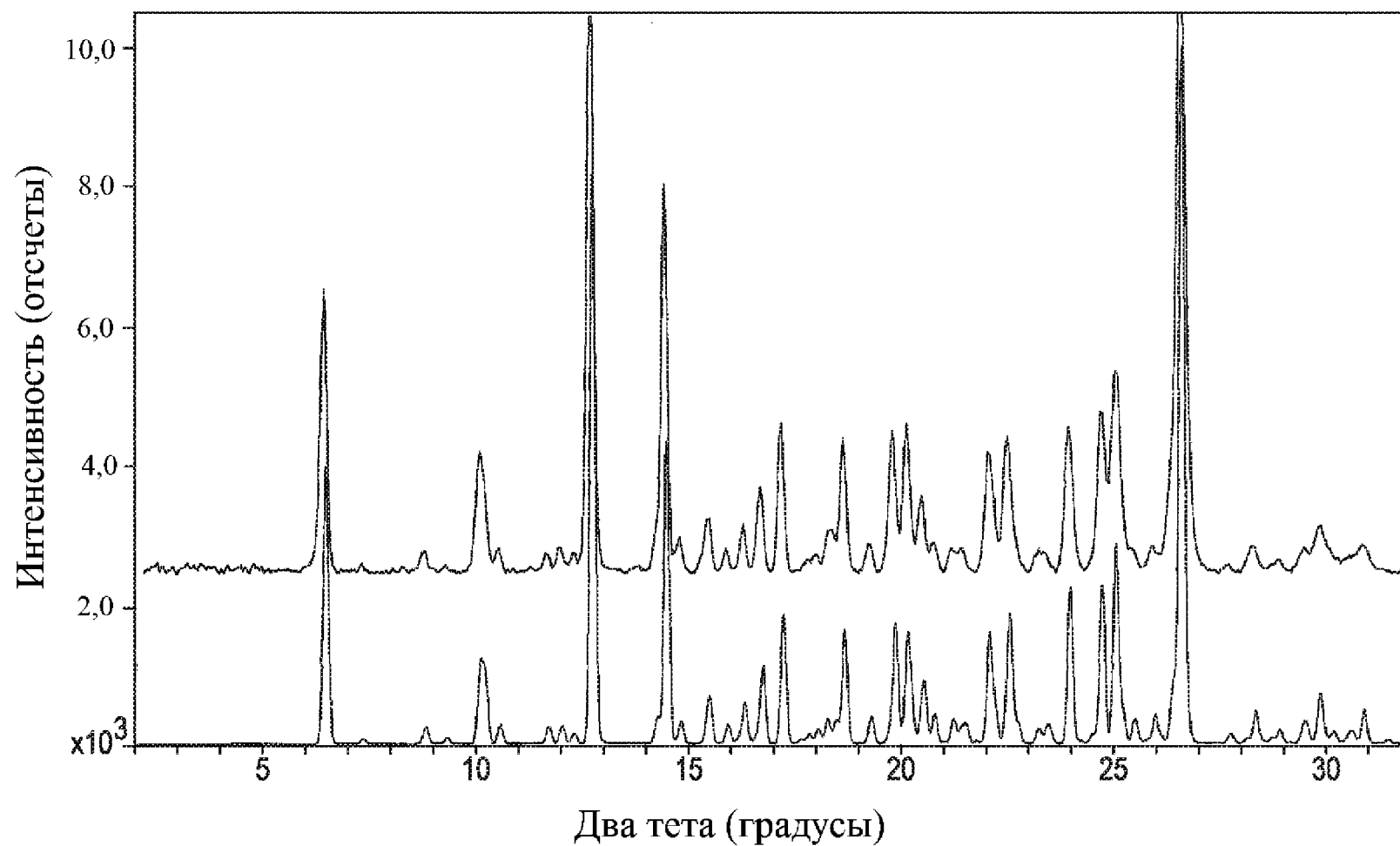
Фиг. 4

ИК-спектроскопия с преобразованием Фурье формы N-1
сокристалла янтарной кислоты и соединения формулы (I)



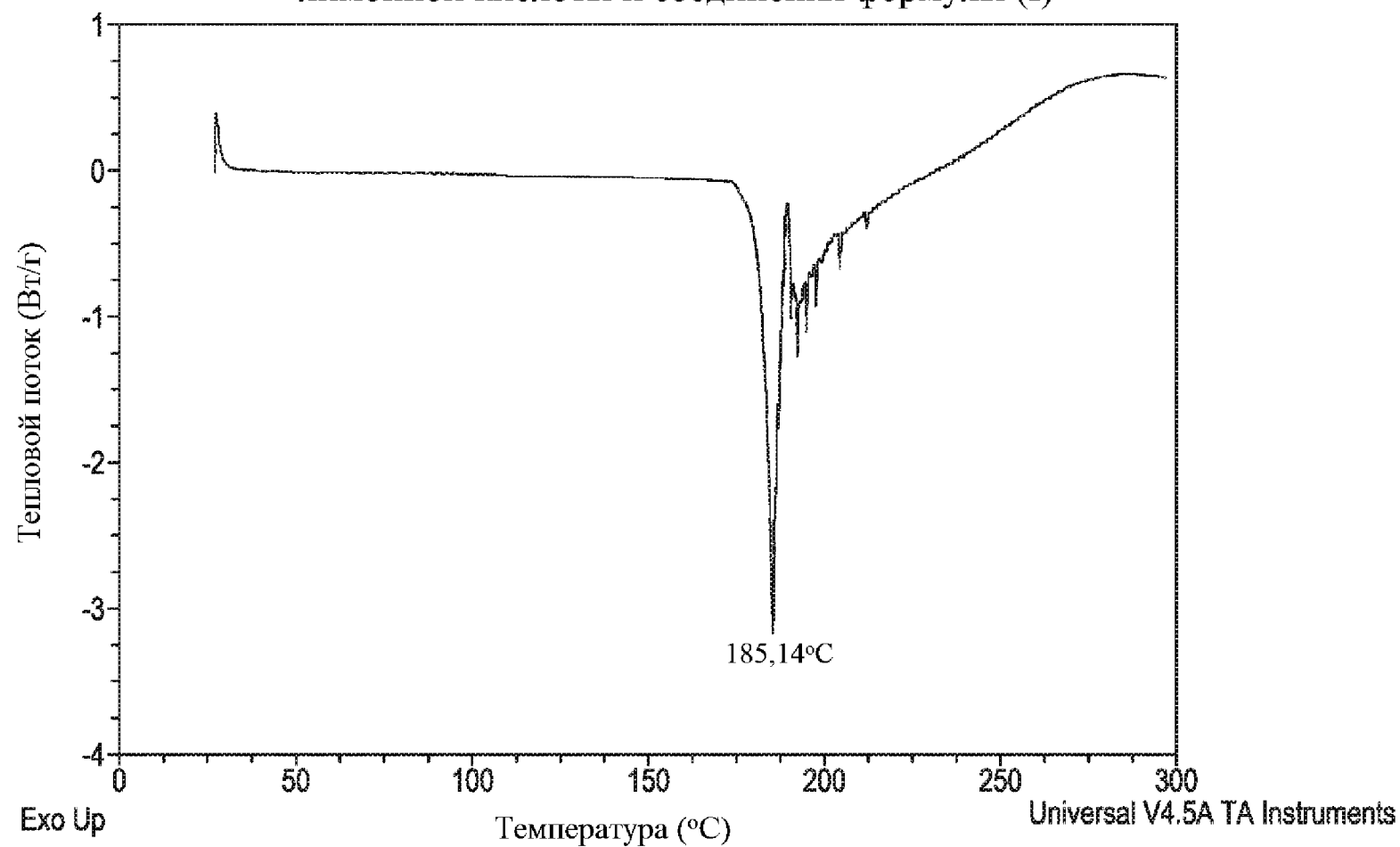
Фиг. 5

Порошковые рентгеновские дифрактограммы сокристалла формы N-1 лимонной кислоты и соединения формулы (I): имитируемая (снизу) и экспериментальная (сверху)



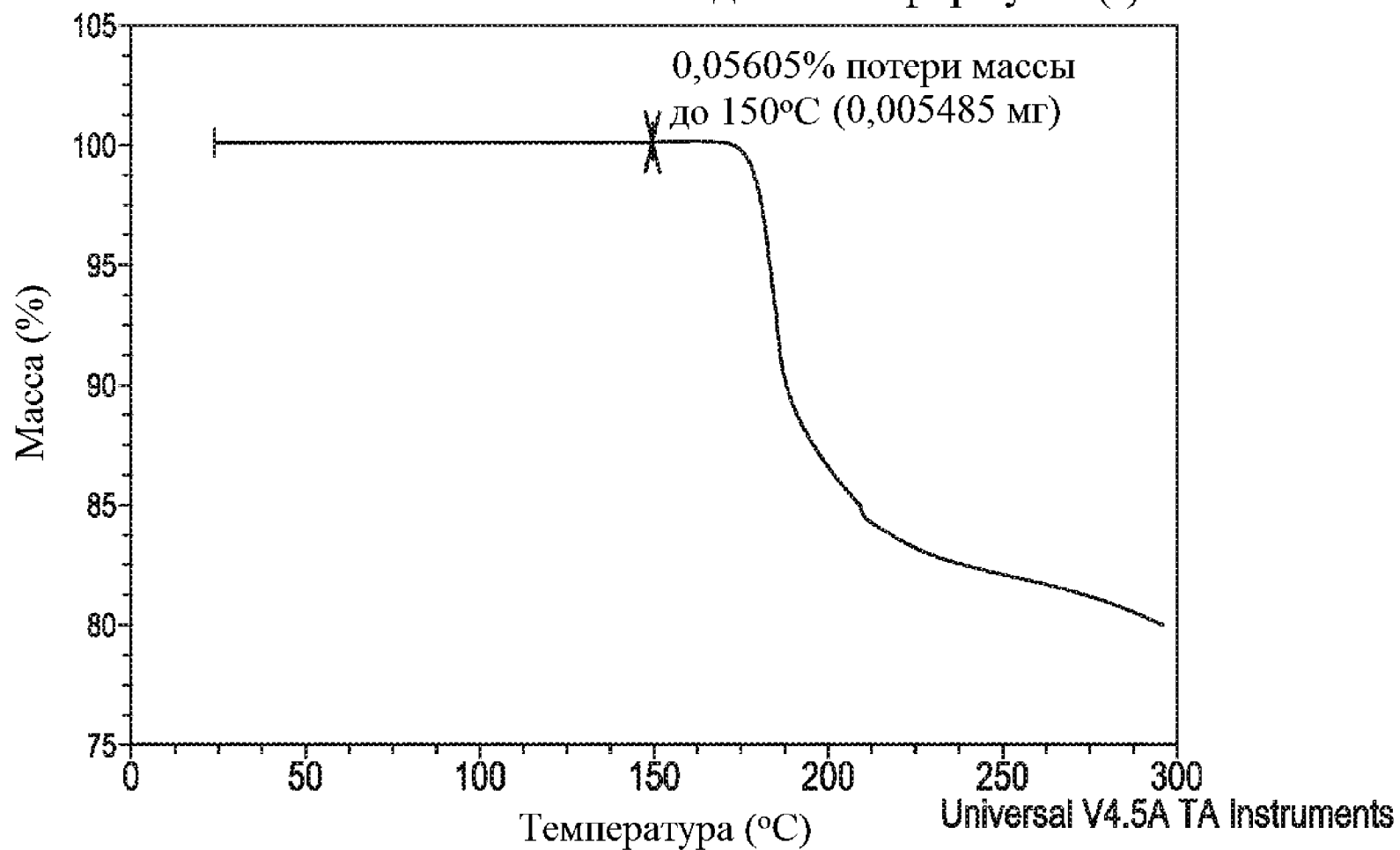
Фиг. 6

Термограмма ДСК сокристалла формы N-1
лимонной кислоты и соединения формулы (I)



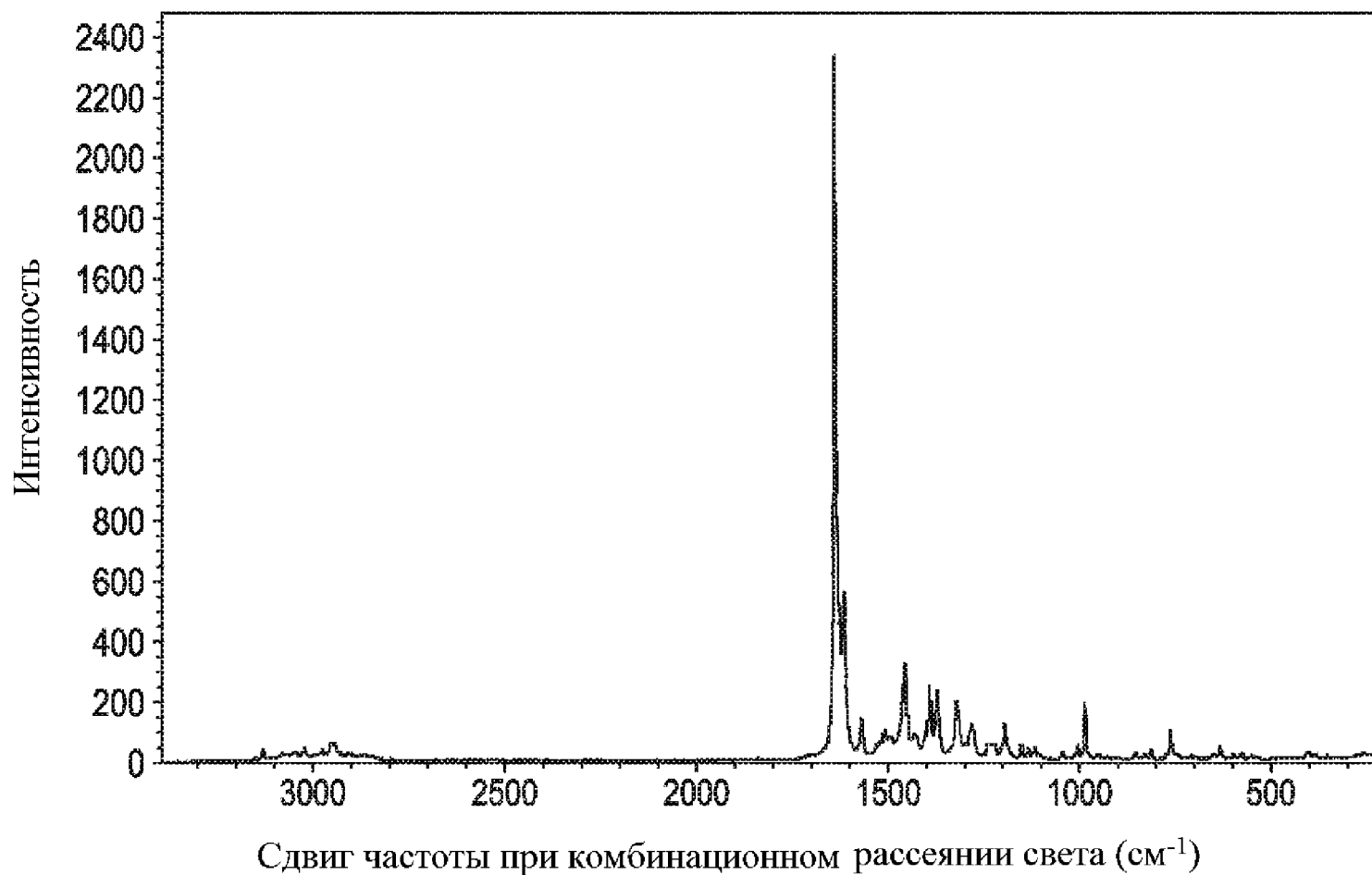
Фиг. 7

Термограмма ТГА сокристалла формы N-1
лимонной кислоты и соединения формулы (I)



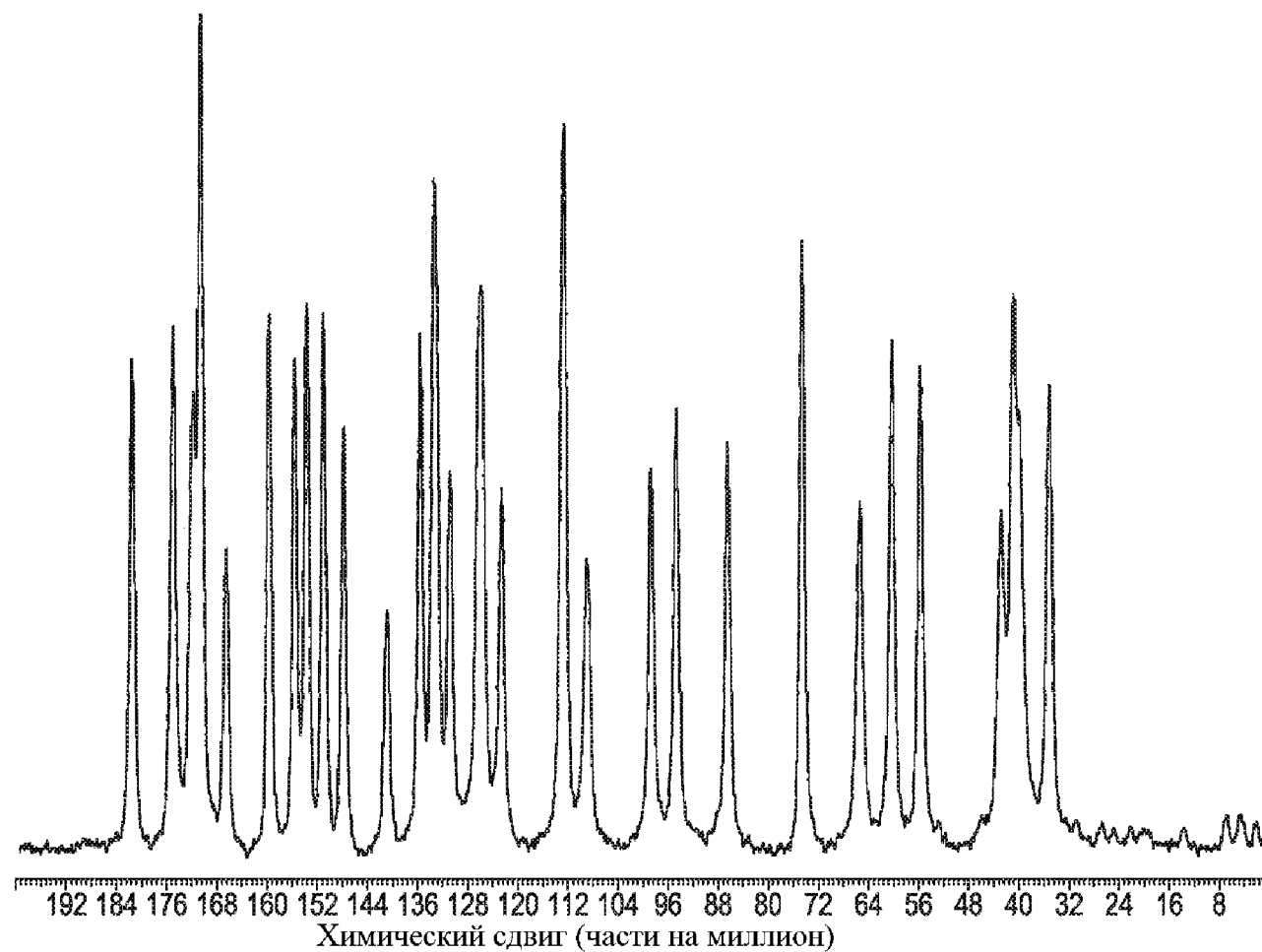
Фиг. 8

Рамановский спектр с преобразованием Фурье сокристалла
формы N-1 лимонной кислоты и соединения формулы (I)



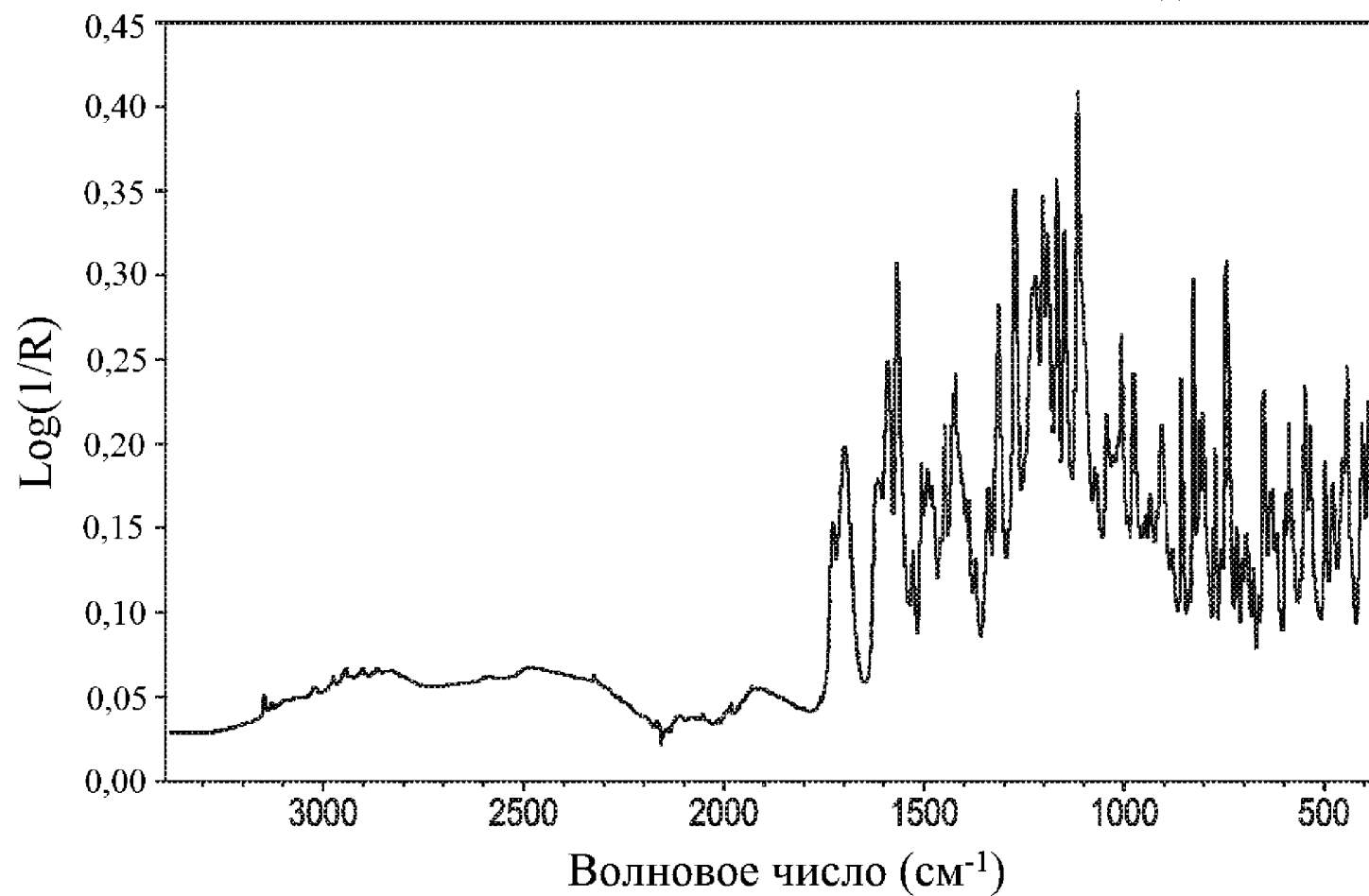
Фиг. 9

Спектр твердотельного С-13 ЯМР с кросс-поляризацией и
вращением образца под магическим углом для сокристалла формы
N-1 лимонной кислоты и соединения формулы (I)



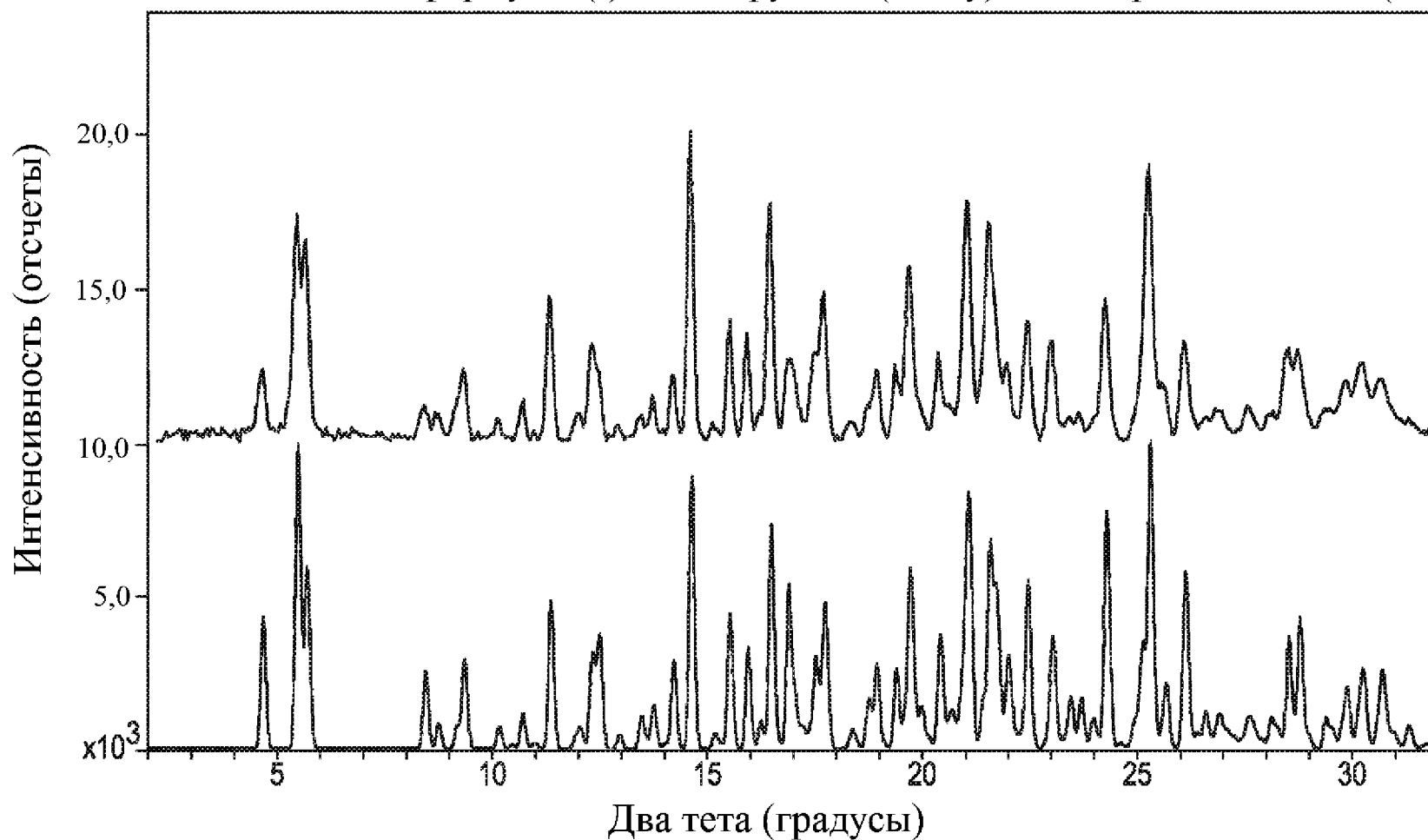
Фиг. 10

ИК-спектр с преобразованием Фурье сокристалла формы N-1
лимонной кислоты и соединения формулы (I)



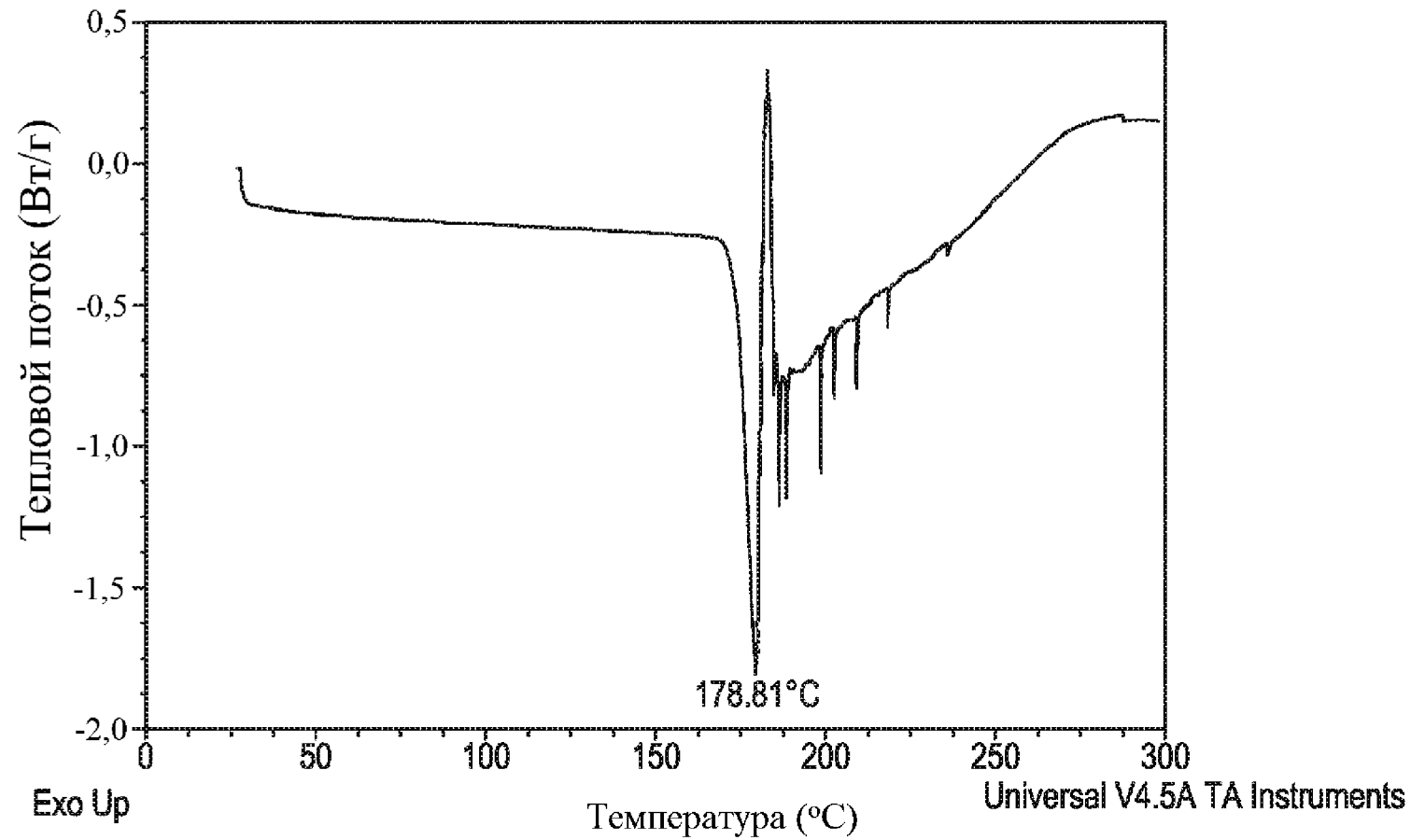
Фиг. 11

Порошковые рентгеновские дифрактограммы сокристалла формы N-2 лимонной кислоты и соединения формулы (I): имитируемая (снизу) и экспериментальная (сверху)



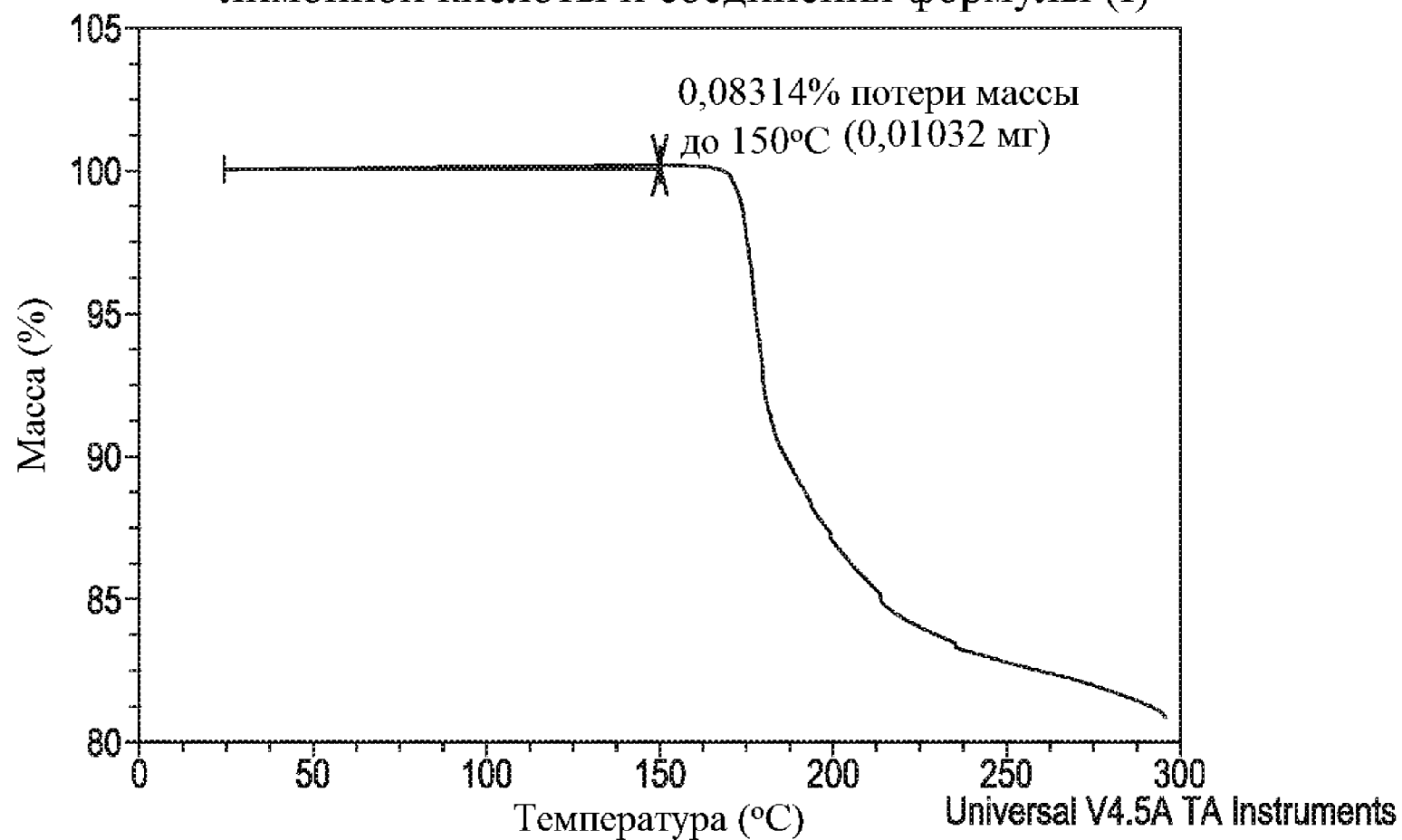
Фиг. 12

Термограмма ДСК сокристалла формы N-2
лимонной кислоты и соединения формулы (I)



Фиг. 13

Термограмма ТГА сокристалла формы N-2
лимонной кислоты и соединения формулы (I)



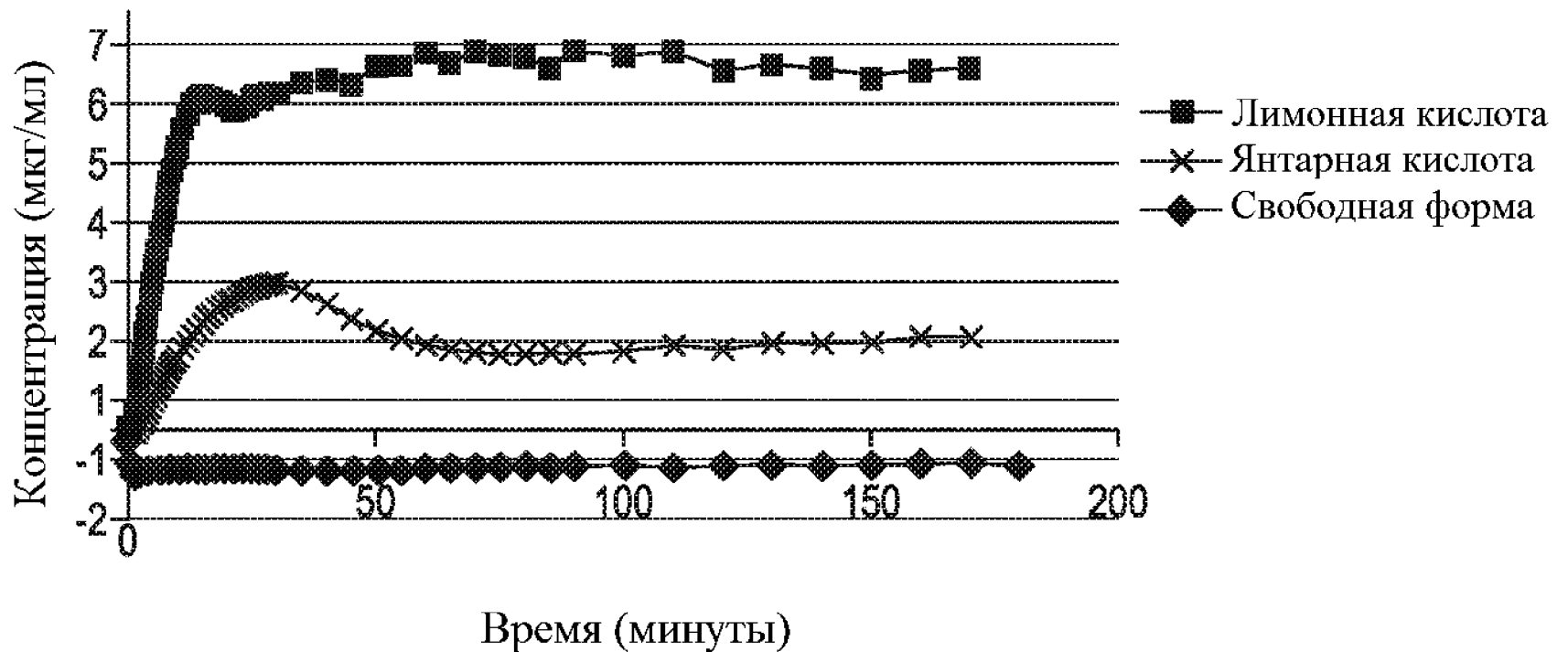
Фиг. 14

* Все значения для свободных форм были ниже
предела обнаружения (т.е. нет сигнала).

Соединение (I) в FaSSIF

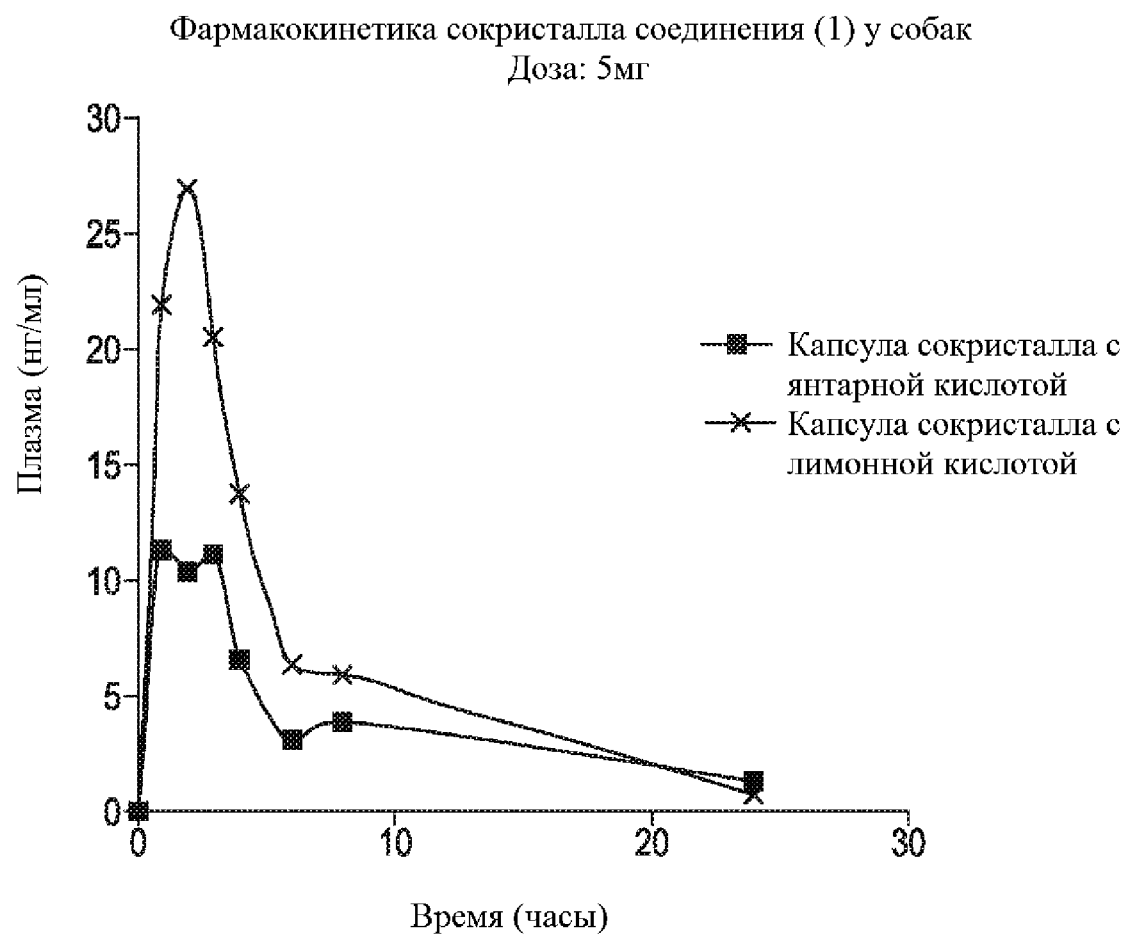
Кривые среднего

Доза: 0,2 мг/мл; n = 3-4



Фиг. 15

Фармакокинетический (ФК) профиль сокристаллов лимонной кислоты и янтарной кислоты и соединения (I) у собаки



Фиг. 16