

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041348**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.10.13

(21) Номер заявки
201991112

(22) Дата подачи заявки
2017.12.05

(51) Int. Cl. **C07D 401/06** (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПИРИДИНОИЛПИПЕРИДИНОВЫМИ АГОНИСТАМИ 5-HT_{1F}**

(31) **62/430,662**

(32) **2016.12.06**

(33) **US**

(43) **2019.10.31**

(86) **PCT/US2017/064652**

(87) **WO 2018/106657 2018.06.14**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**КОЛЮСИД ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Аллиери Бригида, Фаган Пол (US),
Шарп Эмма (GB), Скверчински
Реймонд Д. (US)**

(74) Представитель:
**Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Глухарёва А.О.,
Костюшенкова М.Ю., Лебедев В.В.,
Лыу Т.Н., Строкова О.В. (RU)**

(56) **WO-A1-2011123654
EP-B1-1492786
WO-A2-2006081127**

(57) В данном изобретении предложены новые псевдополиморфы гемисукцинатной соли 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида, которые пригодны в фармацевтических композициях, например, для лечения и предупреждения мигреновой головной боли.

B1

041348

041348

B1

Область техники

Данное изобретение относится к некоторым сольватам и другим псевдополиморфным формам гемисукцинатной соли 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида, пригодным для активации рецепторов 5-HT_{1F} и для лечения или предупреждения мигрени.

Уровень техники

Мигрень представляет собой распространенное расстройство головного мозга, часто вызывающее нетрудоспособность, от которого страдает более 10% взрослого населения во всем мире (Stovner LI et al., *Cephalalgia* 2007; 27:193-210). Данное заболевание обычно характеризуется приступами по 1-3 дня тяжелой головной боли, связанной с тошнотой, рвотой, фото- и фонофобией (мигрень без ауры), и у одной трети пациентов наблюдают симптомы неврологической ауры (мигрень с аурой) (Goadsby PJ et al., *N Engl J Med* 2002; 346: 257-270).

Патогенез мигрени изучен не до конца. Как правило, основной причиной, вызывающей головную боль при мигрени, считают расширение сосудов (Wolff's Headache and Other Head Pain. Ed Silberstein et al., Oxford University Press, 2001). Разработаны триптаны, селективные агонисты рецептора 5-HT_{1B/1D} с обоснованной эффективностью против мигрени (Ferrari MD et al., *Lancet* 2001: 358; 1668-1675) на основании того предположения, что сужение сосудов в черепе, опосредованное рецептором 5-HT_{1B}, является необходимым условием для эффективности против мигрени (Humphrey PPA et al., *Ann NY Acad Sci* 1990; 600: 587-598). Как следствие, триптаны также несут риск возникновения сужения сосудов сердца (MaassenVanDenBrink A et al., *Circulation* 1998; 98: 25-30) и противопоказаны для пациентов с сердечно- и церебрососудистыми заболеваниями. Кроме того, многие пациенты, принимающие триптаны, отмечают симптомы в грудной клетке, которые могут быть подобны стенокардии, вызывая тревогу и затрудняя постановку диагноза (Welch KMA et al., *Cephalalgia* 2000; 20: 687-95; Visser WH, et al., *Cephalalgia* 1996; 16: 554-559). Таким образом, необходимы новые средства лечения мигрени, исключаяющие сосудосуживающую активность.

В последние десятилетия стало понятно, что расширение сосудов черепа, если оно вообще происходит, во время приступа мигрени (Schoonman GG et al., *Brain* 2008; 131: 192-200) может быть лишь вторичным явлением вследствие активации тригеминоvascularной системы (Goadsby PJ et al., *N Engl J Med* 2002; 346: 257-270). Таким образом, сужение сосудов может не быть обязательным для лечения мигреневых головных болей. Напротив, нервное торможение тригеминального пути обеспечит перспективный альтернативный механизм борьбы с мигренью, не затрагивающий сосуды. Действительно, LY334370, нейроактивный селективный агонист рецептора 5-HT_{1F}, не обладающий сосудосуживающим действием в клинически релевантных концентрациях, доказал эффективность при неотложном лечении мигрени в раннем клиническом исследовании для подтверждения концепции (Goldstein DJ et al., *Lancet* 2001; 358: 1230-4). К сожалению, клиническая разработка LY334370 была прекращена вследствие угрозы безопасности, связанной с данным соединением, при долговременном применении у животных.

2,4,6-Трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамид (Соединение I) представляет собой новый селективный и высокоэффективный агонист рецептора 5-HT_{1F} с K_i в рецепторах 5-HT_{1F} человека 2,21 нМ и аффинностью, которая более чем в 450 раз выше для рецепторов 5-HT_{1F}, чем для других подтипов рецепторов 5-HT₁ (Nelson DL et al., *Cephalalgia* 2009: 29; 122). В патенте США № 7423050 и в публикации США № 20080300407 описано соединение I и другие пиридиноилпиперидиновые селективные агонисты 5-HT_{1F}, которые активны в нейромедиаторных доклинических моделях мигрени, не вызывая сужения сосудов (т.е. нейроактивные агенты против мигрени (NAANA)). В экспериментах, описанных в вышеуказанных публикациях, показано эффективное ингибирование индукции c-Fos в каудальном ядре тройничного нерва и ингибирование дуральной экстравазации белка плазмы после электрического стимулирования тройничного ганглия. При концентрациях до 0,1 мМ, соединение I не вызывает сужение подкожной вены кролика в суррогатном анализе способности сужения коронарных сосудов человека (Nelson DL et al., *Cephalalgia* 2009: 29; 122).

Кристалличность лекарственных веществ, помимо других физических и механических свойств, влияет на их растворимость, скорость растворения, твердость, пригодность для прессования и температуру плавления. Поскольку указанные свойства, в свою очередь, могут влиять на производство и применимость лекарственного вещества, в области химии и терапии существует потребность в идентификации кристаллических форм и лекарственных веществ, а также способов их получения. Описана кристаллическая форма гемисукцинатной соли 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида, и она упоминается как форма А (См. патент США 8697876).

Помимо различных твердых кристаллических форм, которые обычно называют полиморфами, лекарственное вещество также может существовать в различных псевдополиморфных формах, таких как сольваты и клатраты. Термин "сольват" означает соединение, полученное в результате ассоциации одной или более молекул растворителя с молекулой лекарственного вещества. Термин "сольват" включает гидраты, которые относятся к стехиометрическому или нестехиометрическому количеству воды, связанной нековалентными межмолекулярными силами, например полугидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат, тетрагидрат и т.д. Термин "клатрат" относится к лекарственному веществу в форме кристаллической решетки, которая содержит пустоты (например, каналы), в которых расположены гостевые молекулы (на-

пример, растворителя или воды), захваченные внутрь.

Полиморфные и псевдополиморфные формы возникают, если вещество одного состава кристаллизуется в различных структурных решетках, что обуславливает разные термодинамические свойства и стабильность, характерные для конкретной полиморфной формы. Если можно получить два или более полиморфных вещества, желательно иметь способ получения обоих полиморфов в чистой форме. При принятии решения относительно предпочтительности одного из полиморфов, необходимо сравнивать многочисленные свойства полиморфов, и предпочтительный полиморф выбирают на основании многих переменных физических свойств. Вполне возможно, что одна полиморфная форма может быть предпочтительной при определенных обстоятельствах, если важны определенные аспекты, такие как простота получения, стабильность и т.д. В других ситуациях предпочтительным может быть другой полиморф благодаря его более высокой или низкой растворимости и/или лучшей фармакокинетики. Конкретная кристаллическая форма соединения может иметь физические свойства, которые отличаются от физических свойств других полиморфных форм, и такие свойства могут заметно влиять на физико-химическую и фармацевтическую переработку соединения, в частности при получении или применении соединения в промышленном масштабе.

Существуют жесткие нормативные требования к лекарственным веществам, предназначенным для фармацевтического применения, которые предусматривают, среди прочего, точное знание полиморфной или псевдо-полиморфной формы активного фармацевтического ингредиента ("АФИ") в лекарственной форме. Важность распознавания и контролирования изменения твердых форм в процессе разработки препарата признана в данной области техники. См., например, недавний обзор Newman and Wenslow (AAPS Open (2016)2:2). Соответственно, существует потребность в определении и контролировании характеристик полиморфной и/или псевдо-полиморфной формы АФИ в лекарственной форме как для удовлетворения нормативных требований, так и для обеспечения качества и постоянства готовой лекарственной формы.

В данной заявке описана идентификация и определение характеристик вновь выявленных псевдо-полиморфных форм гемисукцинатной соли 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида, а также способы контролирования их содержания в твердых лекарственных формах.

Сущность изобретения

Данное изобретение относится к псевдо-полиморфным формам гемисукцинатной соли 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида, также называемой в данном контексте как соединение I или гемисукцинат ласмитидана. Псевдополиморфные формы соединения I, описанные в данном документе, неожиданно образуются в процессе производства фармацевтической продукции в промышленном масштабе. Псевдополиморфные формы, описанные в данном документе, пригодны для активации рецепторов 5-HT_{1F} и для лечения или предупреждения мигреновой головной боли.

В различных вариантах реализации данного описания предложено соединение I в форме сольвата. В различных вариантах реализации сольват представляет собой гидрат. В различных вариантах реализации гидрат представляет собой дигидрат или тригидрат. В различных вариантах реализации данного описания предложен гидрат или дегидратированный гидрат, характеризующийся по существу такой диаграммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), как одна из диаграмм, приведенных на фиг. 1.

На фиг. 1А представлена диаграмма ПРД формы D, дигидрата, также упоминаемого как гидрат 1, полученная с использованием излучения Cu-K α . В различных вариантах реализации диаграмма ПРД формы D содержит по меньшей мере пики при около 18,7, 26,5, 27,0, 27,5 и 27,8° 2 θ , +/- 0,2°. В различных вариантах реализации диаграмма ПРД формы D содержит один или более дополнительных пиков, представленных в табл.2. В различных вариантах реализации данного описания предложена форма D, характеризующаяся параметрами элементарной ячейки при 100 Кельвинах около a = 25,08 Å, b = 10,08 Å, c = 20,84 Å, α = 90°, β = 123,71 и угол γ = 90°.

На фиг. 1В представлена диаграмма ПРД формы F, тригидрата. В различных вариантах реализации диаграмма ПРД формы F содержит пики, представленные в табл. 4.

На фиг. 1С представлена диаграмма ПРД формы E, дегидратированной формы D. В различных вариантах реализации диаграмма ПРД формы E, полученная с использованием излучения Cu-K α , содержит по меньшей мере пики при около 9,2 и 10,5° 2 θ , +/- 0,2°. В различных вариантах реализации диаграмма ПРД формы E содержит пики, представленные в табл. 3.

В различных вариантах реализации данного описания предложено соединение I в форме дигидрата, формы D, тригидрата, формы F или дегидратированного гидрата формы D, упоминаемого в данном контексте как форма E. В различных вариантах реализации данного описания предложена композиция, содержащая смесь формы A и формы D или смесь формы A и формы E, или смесь формы D и формы E, или смесь формы A, формы D и формы E.

В различных вариантах реализации данного описания предложено соединение I в форме дигидратной формы D, характеризующейся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеющей широкую эндотерму, начинающуюся при 53,1°C (-158,2 Дж/г), широкую экзотерму, начинающуюся при 92,1°C (24,9 Дж/г), и резкую эндотерму, начинающуюся при 197,9°C (-119,0 Дж/г). В

различных вариантах реализации форма D демонстрирует термограмму ДСК, по существу, соответствующую фиг. 2.

В различных вариантах реализации данного описания предложено соединение I в форме тригидратной формы F, характеризующейся термограммой ДСК, имеющей широкую эндотерму, начинающуюся при 71,2°C (-198,4 Дж/г), пологую эндотерму (2 пика), начинающуюся при 95,7°C (-6,4 Дж/г), пологую экзотерму (2 пика) при 103,4°C (26,9 Дж/г) и резкую эндотерму, начинающуюся при 197,8°C (-114,4 Дж/г). В различных вариантах реализации данного описания предложено соединение I в форме тригидратной формы F, характеризующейся термограммой ДСК, по существу, соответствующей термограмме на фиг. 3.

В различных вариантах реализации псевдополиморфную форму соединения I, описанную в данном документе, можно идентифицировать на основании характеристической термогравиметрической кривой, также упоминаемой как термогравиметрический анализ (ТГА). ТГА основан на непрерывной записи изменения массы образца материала в зависимости от температуры и времени в совокупности.

В одном варианте реализации данного описания предложено Соединение I в форме дигидратной формы D, характеризующейся ТГА, демонстрирующим потерю 7,5 мас.% в диапазоне 25-110°C, что соответствует 2,0 мол. экв. воды, и начало разрушения при около 200°C, по существу в соответствии с фиг. 2.

В одном варианте реализации данного описания предложено соединение I в форме тригидратной формы F, характеризующейся ТГА, демонстрирующим потерю 11,4 мас.% в диапазоне 25-150°C, что соответствует 3,1 мол. экв. воды, и начало разрушения при около 200°C, по существу в соответствии с фиг. 3.

В различных вариантах реализации данного описания предложено соединение I в форме дигидратной формы D, характеризующейся диаграммой ПРД, полученной с помощью излучения Cu-K α , которая содержит пики при около 18,7, 26,5, 27,0, 27,5 и 27,8° 2 θ , +/- 0,2°, и термограммой ДСК, имеющей начало широкой эндотермы при 53,1°C (-158,2 Дж/г), начало широкой экзотермы при 92,1°C (24,9 Дж/г) и начало резкой эндотермы при 197,9°C (-119,0 Дж/г).

В различных вариантах реализации данного описания предложено Соединение I в форме дигидратной формы D, характеризующейся по существу такой же диаграммой рентгеновской дифракции, как на фиг. 1 A, и по существу такой же термограммой ДСК, как на фиг. 2.

В различных вариантах реализации данного описания предложено Соединение I в форме дигидрата (формы D), полученного способом, включающим одно из следующих (1) процесс влажного гранулирования, исходя из формы A, (2) хранение формы A при 25°C и относительной влажности (ОВ) 96%, (3) перекристаллизацию из смесей растворителя/воды с высокой активностью воды, (4) хранение аморфного соединения I при 40°C и ОВ 75%, (5) суспендирование аморфного соединения I в смесях растворителя/воды с высокой активностью воды, (6) получение суспензии аморфного соединения I в воде при комнатной температуре или выше нее, (7) получение суспензии формы F в воде при 37°C, (8) получение альтернативной суспензии формы F, например, в смеси этанола-воды (50/50 об./об.) при 20°C. Форма A представляет собой безводную твердую кристаллическую форму соединения I.

В различных вариантах реализации данного описания предложено соединение I в форме тригидрата (формы F), полученного способом, включающим использование в качестве исходного вещества аморфного соединения I и получения суспензии в воде при 5°C; или получение альтернативной суспензии, исходя из формы A, с затравкой формы F в воде при 20°C, или в смеси этанола/воды (50:50) при 5°C.

В соответствии с вариантами реализации, описанными в данном документе, 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамид и его гемисукцинатную соль, Соединение I, можно получать способами, описанными в данной области техники. Например, как описано в US 8697876 и US 7423050.

В данном описании также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение I в форме гидрата, такого как дигидрат или тригидрат, или в форме дегидратированного гидрата, включая их смеси, и фармацевтически приемлемый носитель. В различных вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит одну или более из формы D, формы E и формы F соединения I. В различных вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит смесь, выбранную из группы, состоящей из смеси форм A и D, смеси форм A и E, смеси форм D и E и смеси форм A, D и E.

В различных вариантах реализации фармацевтическая композиция по существу не содержит примесей. В различных вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит форму D соединения I, имеющую химическую чистоту около 98%, около 99% или около 99,9%, определенную с помощью ВЭЖХ. В различных вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит форму F соединения I, имеющую химическую чистоту около 98%, около 99% или около 99,9%, определенную с помощью ВЭЖХ.

В данном описании также предложены способы лечения мигрени у млекопитающего, включающие введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества псевдополиморфа соединения I, описанного в данном документе, или его смесей. В различных вариантах ре-

лизации псевдополиморф соединения I выбран из формы D, формы E и формы F соединения I и их смесей, отдельно или в комбинации с формой A, как описано в данном документе. В различных вариантах реализации любого из способов, описанных в данном документе, псевдополиморф соединения I выбран из формы D, формы E и формы F соединения I и их смесей, включая смеси одной или более форм D, E и F с формой A, как описано в данном документе.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1A-G: Диаграммы рентгеновской порошковой дифракции (ПРД) различных псевдополиморфных форм соединения I (гемисукцинатной соли 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида). A, форма D (дигидрат); B, форма F (тригидрат); C, форма E (дегидратированная форма D); D, экспериментальные и расчетные диаграммы ПРД монокристалла формы D; E, частичный разрез диаграммы ПРД дифракции ($0-13^\circ 2\theta$), форма D (синяя линия), форма A (зеленая), форма E (красная); F, частичный разрез диаграммы ПРД дифракции ($13-19,5^\circ 2\theta$), форма D (синяя линия), форма A (зеленая), форма E (красная); G, частичный разрез диаграммы ПРД дифракции ($18,5-26^\circ 2\theta$), форма D (синяя линия), форма A (зеленая), форма E (красная).

Фиг. 2: Термограмма ДСК и ТГА анализ формы D. Результаты наложения ДСК (синяя линия, тепловой поток (Вт/г), нижняя линия и вставка) и ТГА (зеленая, шкала массы (%), верхняя линия) для формы D.

Фиг. 3: Термограмма ДСК и анализ ТГА формы F. Результаты наложения ДСК (синяя линия, тепловой поток (Вт/г), верхняя линия) и ТГА (зеленая, шкала массы (%), нижняя линия) для формы F.

Фиг. 4A-B: A, линия ВЭЖХ формы D, имеющей химическую чистоту 99,93%; B, линия ВЭЖХ формы F, имеющей химическую чистоту 99,95%.

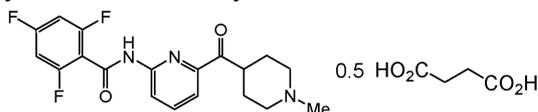
Фиг. 5: Спектр $^1\text{H-NMR}$ в состоянии раствора растворенной формы D или F соединения I.

Фиг. 6: График изотермы ДСП для формы D, демонстрирующий 3 цикла сорбции/десорбции, которые являются совмещаемыми друг с другом.

Фиг. 7: График изотермы ДСП для формы F, демонстрирующий 3 цикла сорбции/десорбции, и линии десорбции являются самыми верхними (красная и синяя) и, по существу, совмещаемыми друг с другом; линия десорбции 2 цикла является второй сверху линией (розовой), линия сорбции (зеленая) построена при ОВ 0 - ~70%; линию сорбции в 3 цикле (пурпурную) строили при ОВ от 0 до ~40%.

Подробное описание изобретения

Пиридиноилпиперидиновые соединения, пригодные для активации рецептора серотонина-1F (5-HT_{1F}) и для лечения или предупреждения мигрени, описаны, например, в US 7423050 и US 2010/0256187. Такие соединения включают гемисукцинатную соль 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида ("Соединение I"), которая имеет структурную формулу, представленную ниже, и может быть упомянута также как гемисукцинат ласмитидана.



Соединение I (гемисукцинатная соль 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида)

Некоторые полиморфные формы соединения I описаны также в US 8697876. Одна из описанных форм представляет собой полиморф, обозначаемый как форма A. Форма A представляет собой безводную твердую кристаллическую форму соединения I. В соответствии с вариантами реализации, описанными в данном документе, 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамид, его гемисукцинатная соль (соединение I) и безводная твердая кристаллическая форма соединения I, упоминаемая как форма A, могут быть получены способами, описанными в данной области техники, например, как описано в патенте '876. В патенте '876 описаны две дополнительные диаграммы ПРД, обозначенные как форма B и форма C. Дополнительные характеристики указанных форм не представлены. Для простоты ссылки в данном описании сохранена номенклатурная схема, принятая в патенте '876. Соответственно новые псевдополиморфные формы соединения I, описанные в данном документе, обозначены как форма D, форма E и форма F. Форма D также обозначена как Гидрат I или дигидрат. Форма E также упомянута как дегидратированный гидрат формы D и может существовать в виде частично или полностью дегидрированного гидрата формы D. Форму F также упоминают как тригидрат. Структуру формы F определяли на основании потери массы в исследовании кристаллизации.

До данного изобретения было известно, что соединение I может существовать в различных псевдополиморфных формах, описанных в данном документе. Указанные псевдополиморфные формы были обнаружены случайно в процессе получения продукта для промышленного фармацевтического производства. С учетом того, что различные разрешительные органы, которые следят за одобрением и применением таких фармацевтических препаратов, требуют точного знания, определения характеристик и контроля полиморфной формы активного компонента в твердых фармацевтических лекарственных формах, в данной области техники существует потребность в кристаллизации и определении характери-

стик указанных новых полиморфных форм соединения I.

Термины "полиморфная форма, полиморф, форма полиморфа, псевдополиморф, кристаллическая форма, физическая форма или кристаллическая форма" 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида в данном изобретении относятся к кристаллической модификации указанного соединения, которая может быть охарактеризована аналитическими методами, такими как порошковая рентгеновская дифракция (ПРД), дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК), термогравиметрический анализ (ТГА) и гравиметрическая или динамическая сорбция паров (ГСП; ДСП).

Термин "гидрат" в данном контексте означает соединение по данному изобретению или его соль, которая дополнительно содержит стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды, связанной нековалентными межмолекулярными связями. Гидраты образуются при соединении одной или более молекул воды с одной молекулой веществ, в которых вода сохраняет свое молекулярное состояние H_2O , и такое соединение может приводить к образованию одного или более гидратов. В данном контексте гидрат соединения I считают "псевдополиморфом", включая дегидратированный гидрат, описанный в данном документе.

Псевдополиморфы, описанные в данном документе, могут быть охарактеризованы любыми методами, в соответствии с известным уровнем техники. Например, псевдополиморфы могут быть охарактеризованы порошковой рентгеновской дифракцией (ПРД), дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК), термогравиметрическим анализом (ТГА), микроскопией и спектроскопией (например, ядерного магнитного резонанса (ЯМР)).

В различных вариантах реализации характеристики псевдо-полиморфов определяют с помощью ПРД. Относительная интенсивность пиков ПРД может варьироваться в зависимости от технологии получения образца, приема закрепления образца и конкретного используемого прибора. Кроме того, инструментальные отклонения и другие факторы могут влиять на значения 2-тета. Таким образом, значения пиков ПРД могут варьироваться на плюс или минус около 0,1, 0,2, 0,3 или 0,4°. Например, в некоторых вариантах реализации значения 2 θ формы, описанной в данном документе, могут варьироваться на плюс или минус около 0,4°. В других вариантах реализации значения 2 θ формы, описанной в данном документе, могут варьироваться на плюс или минус около 0,2°. В других вариантах реализации значения 2 θ формы, описанной в данном документе, могут варьироваться на плюс или минус около 0,1°. Фармацевтические композиции, содержащие псевдополиморф, описанный в данном документе, можно идентифицировать посредством сравнения диаграмм порошковой рентгеновской дифракции данных композиций с диаграммой порошковой рентгеновской дифракции чистого полиморфа. Следует понимать, что фармацевтические композиции, содержащие определенный псевдополиморф, описанный в данном документе, могут демонстрировать неидентичные диаграммы порошковой рентгеновской дифракции, по сравнению с диаграммой порошковой рентгеновской дифракции чистого полиморфа.

Псевдополиморфы, описанные в данном документе, также можно идентифицировать по характерным диаграммам дифференциальной сканирующей калориметрии, таким как представлены на фигурах. Известно, что для ДСК наблюдаемые температуры зависят от скорости изменения температуры, а также от технологии получения образца и конкретного используемого прибора. Таким образом, значения, описанные в данном документе в отношении термограмм ДСК, могут варьироваться на плюс или минус около 4, 6, 8 или 10°C. Например, значения могут варьироваться на плюс или минус около 6°C.

Псевдо-полиморфные формы по данному изобретению также могут демонстрировать термические свойства, отличные от свойств аморфного материала или другой полиморфной формы. Термические свойства можно измерять в лаборатории с помощью термогравиметрического анализа (ТГА), который можно использовать для дифференциации некоторых полиморфных форм от других. В одном аспекте псевдополиморф можно охарактеризовать с помощью термогравиметрического анализа.

Псевдополиморфы по данному изобретению также можно идентифицировать с помощью гравиметрической сорбции паров (ГСП), в ходе которой измеряют скорость и степень абсорбции растворителя образцом. В одном аспекте псевдополиморф можно охарактеризовать с помощью гравиметрического анализа сорбции паров.

Получение полиморфа

Кристаллизующий растворитель является важным фактором при определении того, какой полиморф или псевдополиморф соединения I образуется. Например, растворители с низкой активностью воды, например, этанол, преимущественно образуют форму А. Содержание воды также является важным, поскольку различные полиморфные формы имеют разные степени гидратации. В смесях воды и смешиваемых с водой растворителей количество воды может варьироваться от около 6,1 до около 95% по объему, предпочтительно от около 10 до около 20% по объему, более предпочтительно от около 5 до около 10% по объему, и наиболее предпочтительно от около 5 до около 1% воды. формы D и F соединения I представляют собой гидраты и, следовательно, существует минимальное предельное количество воды, которое должно присутствовать, чтобы Соединение I кристаллизовалось в любой из указанных форм. Кроме того, скорость охлаждения и температура выделения, а также количество воды могут играть роль в определении того, какая полиморфная форма и/или гидрат образуется, как подробнее описано выше.

Было обнаружено, что исходя из формы А или аморфной формы соединения I, при добавлении только воды или смесей воды/растворителя происходит превращение из формы А или аморфной формы в одну из новых псевдополиморфных форм D, E или F. Форма А является доминирующей формой в отсутствие воды (до 10% по объему воды; активность воды приблизительно 0,6) или при низкой активности воды, например, в чистом этаноле, при любой температуре. При более высокой активности воды определяющими являются температура и содержание воды.

Превращение формы А в форму D происходит по мере введения воды, например, в условиях высокой влажности или в смесях растворителя-воды с высокой активностью воды. Форма D является наиболее стабильной формой при промежуточной активности воды и более высоких температурах (т.е. от комнатной температуры до приблизительно 40°C).

В различных вариантах реализации данного описания предложено соединение I в форме дигидратной формы D. Анализ рентгеновской дифракции поверхности (РДП) монокристалла соединения I показал, что он содержит одну молекулу соединения I, две молекулы воды и половину молекулы сукцината. Порошковая рентгенограмма, смоделированная на основании данной кристаллической структуры, соответствует ПРД формы D или Гидрата I, представленной на фиг. 1D, подтверждая, что форма D представляет собой дигидрат соединения I. Экспериментальная рентгенограмма (кт) объемного образца представлена красным (верхняя линия), а диаграмма, рассчитанная на основании рентгеновской структуры монокристалла (100 К) - черным (нижняя линия). Небольшие отличия положения пика обусловлены изменениями кристаллической решетки в зависимости от температуры и предпочтительной ориентации.

В различных вариантах реализации данного описания предложена композиция, содержащая форму D или смесь форм D и А.

В различных вариантах реализации данного описания предложено соединение I в форме E, дегидратированной форме D. Форму E можно получать нагреванием формы D соединения I до приблизительно 60°C, и превращение начинается примерно при 40°C. По мере продолжения нагревания до температуры приблизительно 70-75°C форма E превращается в форму А, безводную форму. Таким образом, форму E можно рассматривать как метастабильную форму. Если после образования формы E охлаждать ее до приблизительно 35°C или менее, она превращается в форму D. В различных вариантах реализации данного описания предложена композиция, содержащая форму E, или смесь форм E и А, или смесь форм E и D.

Форма F, в целом, является наиболее стабильной формой при более низких температурах (например, от около 5 до около 20°C) и очень высокой активности воды. Но состав исходной смеси также можно оказывать свое влияние. В то время как форма F является стабильной формой в чистой воде при 5°C, независимо от того, присутствует ли она в исходной смеси или нет, при 20°C в воде форма F является более стабильной формой при использовании смеси форм D и F. Однако форма D является кинетически более стабильной формой при использовании смеси форм А и D.

Таким образом, форму F можно получать суспендированием аморфного соединения I или Формы А в чистой воде при 5°C или посредством лиофилизации аморфного соединения I из смеси трет-бутанола/воды (50/50, об./об.). Форму F также можно получать при 5°C в смеси этанола/воды (50/50, об./об.), если в исходной смеси присутствуют затравочные кристаллы формы F, с использованием формы А или формы D, но Форма D является стабильной формой при 5°C в случае использования смеси Форм А и D.

При 20°C в воде форма F является более стабильной формой при использовании в качестве исходного материала смеси форм D и F. При 20°C в воде форма D является стабильной формой при использовании смеси форм А и D.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в чистой воде при 5°C форма F является наиболее стабильной формой, но при 20°C необходимо присутствие затравочных кристаллов формы F для осуществления превращения в стабильную форму F. Таким же образом, при 5°C в смеси этанола/воды 50/50 об./об. Форма F является стабильной формой при наличии в исходной смеси затравочных кристаллов формы F, но форма D является кинетически стабильной при 5°C при использовании смеси форм А и D. На основании наблюдаемой самопроизвольной кристаллизации формы F при низких температурах и высоких значениях активности воды форма F может быть получена в композиции соединения I, которая изначально представляет собой форму D или смесь форм А и D. Соответственно, в различных вариантах реализации данного описания предложена композиция, содержащая форму F или смесь форм D и F, или смесь форм А, D и F.

Высушивание формы F в вакуумной печи при комнатной температуре приводит к ее превращению в аморфное Соединение I. Форма F превращается в форму А (а) при нагревании, (b) в результате воздействия 40°C/относительной влажности 20% или (c) при хранении при очень низкой влажности в эксикаторе при комнатной температуре. Кроме того, циклическое изменение влажности, как в эксперименте гравиметрической сорбции паров, приводит к превращению формы F в форму D.

В различных вариантах реализации данного описания предложено соединение I в форме дигидратной формы D, полученной посредством обработки формы А соединения I в процессе влажного гранули-

рования с применением очищенной воды в качестве среды для гранулирования. В различных вариантах реализации способ влажного гранулирования включает стадию смешивания с высоким усилием сдвига (например, в таком приборе, как Diosna® P 1/6, оснащенном колбами объемом 1 и 4 л), с последующим осторожным измельчением (например, в таком приборе, как Comil®, для разрушения комков гранул). В различных вариантах реализации указанный способ дополнительно включает стадию высушивания гранул (например, с использованием сушилки с псевдооживленным слоем Strea Pro®). В различных вариантах реализации гранулы сушат до содержания воды не более 4% мас./мас. (по результатам измерения, например, водного баланса).

В различных вариантах реализации в процессе гранулирования либо до гранулирования, либо после высушивания гранул добавляют одно или более вспомогательных веществ, в соответствии со сведениями, известными в области фармацевтики. В различных вариантах реализации одно или более вспомогательных веществ выбраны из одного или более из материала наполнителя (например, лактозы, сахарозы, глюкозы, маннита, сорбита, фосфата кальция, карбоната кальция и целлюлозы, включая микрокристаллическую целлюлозу), связующего в форме раствора (например, желатина, поливинилпирролидона, производных целлюлозы, таких как гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, сахароза и крахмал), сухого связующего (например, целлюлозы, метилцеллюлозы, поливинилпирролидона и полиэтиленгликоля), разрыхлителя (например, крахмала, целлюлозы, поперечно-сшитого поливинилпирролидона, крахмалгликолята натрия и карбоксиметилцеллюлозы, включая поперечно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия, такую как кроскармеллоза натрия), смачивающего агента (например, лаурилсульфата натрия) и смазывающего вещества (например, стеарата магния, стеариновой кислоты, полиэтиленгликоля и лаурилсульфата натрия).

Фармацевтические композиции

В данном изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие одну или более из форм D, E или F соединения I, отдельно или в смеси с формой A, описанной выше, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Термин "фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, материалам, композициям, носителям и/или лекарственным формам, которые с медицинской точки зрения пригодны для применения в контакте с тканями организма человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением польза/риск.

"Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" означает вспомогательное вещество, пригодное для получения фармацевтической композиции, которая является, в целом, безопасной, нетоксичной и не является биологически или другим образом неприемлемой, и включает вспомогательное вещество, приемлемое для ветеринарного применения, а также для фармацевтического применения у людей. Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ представлены выше в данном документе.

Фармацевтическая композиция может быть представлена в нерасфасованной или в единичной лекарственной форме. Особенно преимущественно составлять фармацевтические композиции в единичной лекарственной форме для простоты введения и равномерности дозирования. Термин "единичная лекарственная форма" в данном контексте относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве однократных доз для субъектов, подлежащих лечению; каждая единица содержит определенное количество активного соединения, рассчитанное для обеспечения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Характеристики единичных лекарственных форм по данному изобретению продиктованы и напрямую зависят от уникальных характеристик активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, который необходимо достичь. Единичная лекарственная форма может представлять собой ампулу, флакон, суппозиторий, драже, таблетку, капсулу, IV пакет или разовую помпу на аэрозольном ингаляторе.

В различных вариантах реализации химические компоненты фармацевтической композиции по существу не содержат химических примесей. Термин "химическая чистота" относится к количеству, обычно выраженному в массовых процентах, конкретного соединения в образце соединения. Если не указано иное, проценты, указанные в данном описании, представляют собой проценты по массе (мас./мас). В различных вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит псевдополиморфную форму соединения I, которая имеет химическую чистоту более 98,0%, по результатам ВЭЖХ. В различных вариантах реализации псевдополиморф имеет химическую чистоту 99,0%. В различных вариантах реализации псевдополиморф имеет химическую чистоту 99,5%. В различных вариантах реализации псевдополиморф имеет химическую чистоту 99,9%.

Термин "пригодный растворитель" относится к любому растворителю или смеси растворителей, инертной для протекания реакции, которая в достаточной степени солюбилизирует реагенты и обеспечивает среду, в которой будет протекать требуемая реакция.

Термин "суспензия" относится к двухфазной системе, состоящей из тонкоизмельченного твердого вещества в аморфной форме, кристаллической форме или их смесей, диспергированного (суспендированного) в жидкой или дисперсной среде, обычно в растворителе. Термин "суспензия" относится к сус-

пензии, образованной при смешивании некоторого количества порошка в жидкости, в которой данное твердое вещество лишь слабо растворимо (или нерастворимо). "Суспендирование" относится к получению суспензии.

Термин "аморфный" в данном контексте означает по существу без правильно повторяющегося порядка молекул или плоскостей внешних поверхностей.

Следует понимать, что высота пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции может отличаться и зависеть от таких переменных, как температура, размер кристалла, габитус кристалла, получение образца или высота образца в аналитической лунке.

Также следует понимать, что положения пиков могут варьироваться при измерении с использованием различных источников излучения.

Тип лекарственной формы, используемой для введения полиморфа, используемого в способах по данному изобретению, может быть обусловлен типом фармакокинетического профиля, который желательно получить в результате данного способа введения, и от состояния пациента.

Лекарственные формы, предназначенные для перорального, сублингвального, назального или инъекционного введения, получают способом, хорошо известным в области фармацевтики, и содержат по меньшей мере одно активное соединение (См., например, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, (16^e Изд. 1980)).

В целом, в данном описании предложена лекарственная форма или фармацевтическая композиция, которая содержит по меньшей мере один активный ингредиент, представляющий собой псевдо-полиморф соединения I, описанный в данном документе. Предложенные лекарственные формы и фармацевтические композиции могут дополнительно содержать дополнительный активный фармацевтический ингредиент (АФИ). Лекарственные формы или фармацевтические композиции обычно содержат вспомогательное вещество, разбавлены вспомогательным веществом или инкапсулированы в такой носитель, который может быть в форме капсулы, саше, бумажного или иного контейнера. Если вспомогательное вещество служит в качестве разбавителя, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как наполнитель, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, лекарственные формы по данному изобретению могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, лепешек, саше, крахмальных облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% по массе активного соединения, мягких или твердых желатиновых капсул, гелей, суппозитория, стерильных растворов для инъекций и стерильных фасованных порошков.

При получении лекарственной формы может потребоваться обязательное измельчение активного ингредиента с получением соответствующего размера частиц перед объединением с другими ингредиентами. Если активный ингредиент по существу нерастворим, его обычно измельчают до размера частиц менее 200 меш. Если активное соединение по существу растворимо в воде, то размер частиц обычно регулируют посредством измельчения с получением, по существу, однородного распределения в лекарственной форме, например, около 40 меш. В одном варианте реализации данного изобретения диапазон размера частиц составляет от около 0,1 до около 100 мкм.

Некоторые примеры пригодных вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Лекарственные формы могут содержать наполнитель, такой как лактоза, сахароза, глюкоза, маннит, сорбит, фосфат кальция, карбонат кальция и целлюлоза (включая микрокристаллическую целлюлозу); смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; связующие вещества в растворе или сухие связующие вещества, такие как желатин, поливинилпирролидон, целлюлоза, метилцеллюлоза, производные целлюлозы (например, гидроксипропилметилцеллюлоза), полиэтиленгликоль, сахароза, крахмал и полиэтиленгликоль; разрыхлители, такие как крахмал, целлюлоза, поперечно-сшитый поливинилпирролидон, крахмалгликолят натрия и карбоксиметилцеллюлоза натрия (включая поперечно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия, такую как кроскармеллоза натрия); консервирующие агенты, такие как метил- и пропил-гидроксibenзоаты; подсластители; и вкусо-ароматические агенты.

Соединения по данному изобретению можно составлять таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, устойчивое или замедленное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту, посредством использования известных в данной области техники способов.

Следующие примеры лекарственных форм являются лишь иллюстративными, и они не предназначены для ограничения объема данного изобретения. Термин "активный ингредиент" относится к псевдо-полиморфу, описанному в данном документе.

Несмотря на то, что активный ингредиент, используемый в способах, описанных в данном документе, можно вводить напрямую, без какой-либо лекарственной формы, активный агент обычно вводят в форме фармацевтической лекарственной формы, содержащей фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и по меньшей мере один активный ингредиент. Такие лекарственные формы можно вводить различными способами, включая пероральный, буккальный, ректальный, интраназальный, дер-

мальный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный и интраназальный. Лекарственные формы, используемые в способах, описанных в данном документе, эффективны как в форме композиций для инъекций, так и в форме пероральных композиций.

Для трансдермального введения зачастую необходимо устройство для трансдермальной доставки ("пластырь"). Такие трансдермальные пластыри можно использовать для обеспечения непрерывной или периодической инфузии полиморфа по данному изобретению в контролируемых количествах. Конструкция и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известны в данной области. См., напр., патент США № 5023252. Такие пластыри могут быть разработаны для непрерывной, импульсной или доставки по необходимости фармацевтических средств.

Зачастую желателен или необходимо прямо или косвенно вводить фармацевтическую композицию в головной мозг. Технологии непосредственного введения обычно включают установку катетера для доставки лекарства в вентрикулярную систему реципиента в обход гематоэнцефалического барьера. Одна такая имплантируемая система доставки, используемая для переноса биологических факторов в конкретные анатомические области организма, описана в патенте США 5011472, включенном в данный документ посредством ссылки. Доставка гидрофильных лекарств может быть усилена посредством внутриартериальной инфузии гипертонических растворов, которые могут временно открывать гематоэнцефалический барьер.

В различных вариантах реализации предложена фармацевтическая лекарственная форма, содержащая по меньшей мере один активный ингредиент, описанный выше, в композиции, адаптированной для буккального и/или сублингвального, или назального введения. В данном варианте реализации предложено введение активного ингредиента таким способом, который предотвращает осложнения со стороны желудка, такие как пресистемный метаболизм в желудочной системе и/или в печени. Такой способ введения также может обеспечивать сокращение времени усвоения, что приводит к более быстрому началу терапевтического эффекта.

В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция, содержащая определенное количество активного ингредиента, составляющее до 500 мг на одну дозу, которую вводят один раз, два раза или три раза в сутки, и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция для перорального или ректального введения, содержащая определенное количество активного ингредиента, описанного в данном документе, составляющее до 500 мг на одну дозу, которую вводят один раз, два раза или три раза в сутки, и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель. В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция, содержащая определенное количество активного ингредиента, описанного в данном документе, причем указанное количество составляет от 50 мг до 500 мг на дозу. В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция, содержащая определенное количество активного ингредиента, описанного в данном документе, причем указанное количество составляет от 50 мг до 400 мг на дозу. В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция, содержащая определенное количество активного ингредиента, описанного в данном документе, причем указанное количество составляет от 50 мг на дозу. В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция, содержащая определенное количество активного ингредиента, описанного в данном документе, причем указанное количество составляет от 100 мг на дозу. В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция, содержащая определенное количество активного ингредиента, описанного в данном документе, причем указанное количество составляет от 200 мг на дозу. В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция, содержащая определенное количество активного ингредиента, описанного в данном документе, причем указанное количество составляет от 400 мг на дозу.

В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция, содержащая активный ингредиент, описанный в данном документе, причем введение является пероральным. В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция, содержащая определенное количество активного ингредиента, описанного в данном документе, причем введение является ректальным.

В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция для буккального, сублингвального, назального/интраназального, трансдермального, подкожного, инъекционного, внутривенного или внутримышечного введения, которая содержит определенное количество активного ингредиента, описанного в данном документе, составляющее до 200 мг на дозу, которую вводят один раз, два или три раза в сутки, и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция, содержащая активный ингредиент, описанный в данном документе, причем указанное количество составляет от 2 до 100 мг на дозу. В различных вариантах реализации данного изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей определенное количество активного ингредиента, описанного в данном документе, причем указанное количество составляет около 10, 15, 25, 30, 45, 50, 60, 75, 90

или 100 мг на дозу.

В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция, причем введение является буккальным. В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция, причем введение является сублингвальным. В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция, причем введение является назальным или интраназальным. В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция, причем введение является трансдермальным. В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция, причем введение является подкожным. В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция, причем введение представляет собой инъекцию. В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция, причем введение является внутривенным. В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция, причем введение является внутримышечным.

В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что дозу активного ингредиента, описанного в данном документе, вводят один раз в сутки. В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что дозу активного ингредиента, описанного в данном документе, вводят два раза в сутки. В различных вариантах реализации данного описания предложена фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что дозу активного ингредиента, описанного в данном документе, вводят три раза в сутки.

Способы применения

В данном описании также предложены способы лечения мигрени у млекопитающего, включающие введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества псевдополиморфа соединения I и его смесей, как описано в данном документе. В различных вариантах реализации псевдополиморф соединения I выбран из формы D, формы E и формы F соединения I и их смесей, отдельно или в комбинации с формой A, как описано в данном документе. В различных вариантах реализации любого из способов, описанных в данном документе, псевдополиморф соединения I выбран из формы D, формы E и формы F соединения I и их смесей, включая смеси одной или более форм D, E и F с формой A, как описано в данном документе. В различных вариантах реализации млекопитающим является человек.

В различных вариантах реализации данного описания также предложены способы усиления активации рецепторов 5-HT_{1F} посредством введения эффективного количества псевдополиморфа соединения I и его смесей, включая смеси с формой A, как описано в данном документе, с предотвращением сосудосуживающего действия, для лечения различных расстройств, связанных со сниженной нейротрансмиссией серотонина у млекопитающих. Указанные расстройства представляют собой мигрень, генерализованную боль, невралгию тройничного нерва, зубную боль или дисфункционально-болевым синдром височно-нижнечелюстного сустава, тревогу, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, депрессию, нарушения сна, синдром хронической усталости, предменструальный синдром или синдром поздней лютеиновой фазы, посттравматический синдром, потерю памяти, деменцию, включая старческую деменцию, социальную фобию, аутизм, расстройство гиперактивности с дефицитом внимания, дезорганизованные расстройства поведения, расстройства контроля над побуждениями, пограничное расстройство личности, обсессивно-компульсивное расстройство, преждевременную эякуляцию, эректильную дисфункцию, булимию, нервную анорексию, алкоголизм, злоупотребление табаком, мутизм и трихотилломанию. Псевдополиморфы, описанные в данном документе, также пригодны в качестве профилактического лечения мигрени.

В тех случаях, в которых расстройства, которые можно лечить агонистами серотонина, являются известными в соответствии с принятой и утвержденной классификацией, их классификация может быть найдена в различных источниках. Например, в настоящее время в четвертом издании Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Вашингтон, округ Колумбия) предложен диагностический инструмент для определения многих расстройств, описанных в данном документе. Кроме того, классификация многих расстройств, описанных в данном документе, представлена в Международной классификации заболеваний, десятом пересмотренном издании (ICD-10). Специалистам в данной области техники понятно, что существуют альтернативные номенклатуры, нозологии и системы классификации расстройств, описанных в данном документе, в том числе тех, которые описаны в DSM-IV и ICD-10, и что системы терминологии и классификации развиваются вместе с медицинским научным прогрессом.

Применение псевдополиморфа соединения I, выбранного из форм D, E и формы F соединения I, а также их смесей, включая смеси с формой A, как описано в данном документе, для активации рецептора 5-HT_{1F}, для ингибирования экстравазации нейронного пептида в общем или в частности благодаря стимуляции ганглия тройничного нерва, и/или для лечения любых расстройств, описанных выше, представляют собой варианты реализации данного изобретения.

Термин "эффективное количество" означает такое количество псевдополиморфа, описанного в дан-

ном документе, которое может активировать рецепторы 5-НТ_{1F} и/или ингибировать экстравазацию нейронного белка.

В данном контексте "лечить" или "лечение" включает любой эффект, например ослабление, уменьшение, модулирование или исключение, который приводит к облегчению патологического состояния, заболевания, расстройства и т.д. "Лечить" или "лечение" болезненного состояния означает лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и включает: (а) подавление существующего болезненного состояния, т.е. остановку его развития или его клинических симптомов; и/или (с) облегчение болезненного состояния, т.е. инициацию регрессии болезненного состояния.

В данном контексте "предупреждение" означает предотвращение развития клинических симптомов болезненного состояния, т.е. задержку возникновения заболевания у субъекта, который может быть подвержен или предрасположен к данному болезненному состоянию, но еще не испытывает или не демонстрирует симптомы болезненного состояния.

Примеры

Следующие примеры являются иллюстративными, и их никоим образом не следует толковать как ограничение объема данного изобретения.

Пример 1. Получение формы D (Гидрата 1)

Форму D можно получать, например, одним из следующих способов, включающих (1) процесс влажного гранулирования, исходя из формы А, (2) хранение формы А при 25°C и относительной влажности (ОВ) 96%, (3) перекристаллизацию из смесей растворителя/воды с высокой активностью воды, (4) хранение аморфного соединения I при 40°C и ОВ 75%, (5) суспендирование аморфного соединения I в смесях растворителя/воды с высокой активностью воды, (6) получение суспензии аморфного соединения I в воде при комнатной температуре или выше нее, (7) получение суспензии формы F в воде при 37°C, (8) получение альтернативной суспензии формы F, например, в смеси этанола-воды (50/50 об./об.) при 20°C.

В конкретном примере Гидрат 1 (форму D) получали способом влажного гранулирования, используя гранулятор Diosna P 1/6 с высоким усилием сдвига. 200 г формы А соединения I смешивали с водой в количестве от около 40 до 90% (мас./об.) в колбе объемом 4 л. Исходное сухое смешивание смеси перед добавлением жидкости поддерживали в качестве постоянного фактора (2 мин, скорость крыльчатки в соответствии с данным прогоном, измельчитель выключен). Использовали скорость разбрызгивания (г*кг/мин) от 20 до 60 при скорости крыльчатки 400-900 об./мин, что соответствует скорости наконечника 4,6-10,3 м/с. При клиническом получении на приборе Roto P10 центральная точка этого диапазона скорости наконечника соответствует скорости наконечника на Roto P10 (7,3 м/с). При изготовлении на РМА65 соответствующая скорость наконечника составляет 9,8 м/с. Время массирования составляет от 0 до 2 мин. Результаты эксперимента при варьировании указанных параметров приведены ниже; все указанные прогоны приводили к получению Гидрата 1 (формы D), в соответствии с анализом на стадии предварительной сушки. Только в 9 прогоне при сушке получали дегидратированный гидрат (форму E); кристаллы, полученные во всех остальных прогонах, при высушивании сохранялись в форме Гидрата 1.

Прогон	Скорость разбрызгивания (г*кг/мин.)	Скорость крыльчатки (об./мин.)	Количество воды (%)	Время массирования (мин.)
1	20	400	87	2
2	60	400	87	0
3	40	650	66	1
4	40	650	66	1
5	60	900	45	0
6	40	650	66	1
7	20	400	45	0
8	60	400	45	2
9	20	900	45	2
10	20	900	87	0
11	60	900	87	2

Гранулы сушили в системе с псевдооживленным слоем при следующих настройках: объем подачи воздуха: 60 м³/ч.

температура воздуха на входе: 70°C

температура продукта на выходе: 22 → 34°C

температура продукта: 23 → 50°C

время сушки и потери при высушивании (LOD):

70 мин.; LOD = 13,2% 160 мин. LOD = 5,1% 235 мин.; LOD = 4,9% 290 мин.; LOD = 4,3%

LOD измеряли в термовесах, измеряя потерю массы через 15 мин при 70°C.

Образцы гранул брали по истечении времени массирования (влажные гранулы) и во время стадии

высушивания (через 160 и 235 мин.). Образцы проверяли с помощью ПРД и ТГА. Все образцы демонстрировали диаграмму ПРД, соответствующую диаграмме Гидрата I (формы D), полученного суспендированием в воде. Данные ТГА демонстрируют одинаковую потерю массы для образцов через 160 и 235 мин для влажных гранул, взятых по истечении времени массирования.

В другом конкретном примере форму D получают суспендированием формы A следующим образом: Получали насыщенный раствор формы A соединения I (50 мг/мл) с достаточным остатком твердого вещества для проведения ПРД, ДСК, ТГА и оптической микроскопии. Суспензию перемешивали в течение 4 ч и затем выделяли и анализировали твердое вещество. Твердое вещество испытывали с помощью ПРД во "влажном" состоянии и после сушки, и другими методами - только после сушки. После суспендирования обнаружена новая форма, названная "Гидрат I" (форма D). Данная форма оставалась неизменной после высушивания материала.

В другом конкретном примере форму D получали в расширенном производстве посредством суспендирования аморфного материала в смеси МЭК (метилэтилкетона) и воды, 95/5 об./об., при 5°C. Суспендирование формы A в воде также приводило к получению материала формы D, но в процессе перекристаллизации образец становился липким, что может вызывать проблемы с перемешиванием в более крупном масштабе. Кроме того, для полной кристаллизации материала формы D потребовался продолжительный период перемешивания. Используя аморфный материал в качестве исходного материала, смеси растворителя/воды с высокой активностью воды, после перемешивания в течение ночи при 5°C получали высококристаллический материал формы D. Выбирали смесь МЭК/вода в качестве наилучшего растворителя с точки зрения кристалличности и выхода.

Аморфное вещество переносили в стеклянную реакционную пробирку и взвешивали с получением исходной массы аморфного вещества 882 мг. Твердое вещество охлаждали до 5°C и добавляли 7,5 мл предварительно охлажденной смеси МЭК/воды, 95/5 об./об., с получением суспензии. Примерно через 10 мин перемешивания в образец вносили затравку полученного ранее материала формы D. Образец перемешивали при 5°C (300 об./мин) в течение 2 дней. Небольшое количество суспензии отфильтровывали и сушили на воздухе в течение 10 мин, затем анализировали с помощью ПРД. Объемный образец фильтровали через нейлоновый фильтр с размером пор 0,22 мкм и сушили на фильтре с отсосом в течение ~1 ч. Осадок на фильтре разламывали шпателем и оставляли порошок сушиться в течение ночи в условиях окружающей среды. Высушенное твердое вещество взвешивали с получением выхода 843,3 мг.

Определение характеристик

При увеличении масштаба формы D получали кристаллический крупнозернистый белый порошок, который соответствовал эталонной дифрактограмме формы D. ¹H ЯМР и анализ КФ (Карла Фишера) подтвердили, что данная форма представляет собой дигидрат гемисукцинатной соли соединения I. Образец был химически чистым, по данным ВЭЖХ, чистота составляла 99,9%. Микроскопия показала, что образец состоит из очень мелких частиц, упорядоченных в агломератах, которые были пористыми вследствие наличия зазоров между мелкими первичными частицами. Отдельные частицы были неправильной формы с гладкой поверхностью.

Пример 2. Получение формы F

Форму F можно получать, например, исходя из аморфного соединения I и получая суспензию в воде при 5°C; или можно получить альтернативную суспензию, исходя из формы A, в которую внесена затравка формы F, в воде при 20°C или в смеси этанола/воды (50:50) при 5°C.

A. Увеличение масштаба

Аморфные образцы соединения I переносили в стеклянную реакционную пробирку и взвешивали с получением исходной массы аморфного материала 913 мг. Твердое вещество охлаждали до 5°C и добавляли 12,5 мл предварительно охлажденной воды с получением густой суспензии. Примерно через 10 мин перемешивания в образец вносили затравку ~10 мг полученного ранее материала формы F. Образец перемешивали при 5°C (300 об./мин) в течение 2 1/2 дней. Небольшое количество суспензии отфильтровывали и сушили на воздухе в течение 10 мин, затем анализировали с помощью ПРД. Объемный образец фильтровали через нейлоновый фильтр с размером пор 0,22 мкм и сушили на фильтре с отсосом в течение ~1 ч. Осадок на фильтре разламывали шпателем и оставляли порошок сушиться в течение ночи в условиях окружающей среды. Высушенное твердое вещество взвешивали с получением выхода 874,5 мг.

B. Определение характеристик

При увеличении масштаба формы F получали кристаллический мелкозернистый белый порошок, который соответствовал эталонной дифрактограмме формы F. ¹H ЯМР и анализ КФ (Карла Фишера) подтвердили, что данная форма представляет собой несольватированный тригидрат гемисукцинатной соли соединения I. Образец был химически чистым, по данным ВЭЖХ, чистота составляла 100%. Образец состоял из очень мелких частиц, упорядоченных в непрочных агломератах. Отдельные частицы были неправильной формы с гладкой поверхностью, и наблюдали немного друзовидных частиц.

Пример 3: Анализ порошковой рентгеновской дифракции форм D и F

A. Bruker AXS C2 GADDS

Дифрактограммы порошковой рентгеновской дифракции (ПРД) записывали на дифрактометре

Bruker AXS C2 GADDS, используя излучение Cu K α (40 кВ, 40 мА), автоматическую платформу XYZ, лазерный видеомикроскоп для автоматического изменения положения образца и 2-мерным детектором площади Hi Star. Рентгеновская оптика состояла из одного многослойного зеркала Gobel, соединенного с коллиматором с точечной апертурой 0,3 мм. Расхождение пучка, т.е. эффективный размер рентгеновского пучка на образце, составлял около 4 мм. Использовали режим непрерывного сканирования θ - θ с расстоянием от образца до детектора 20 см, в результате чего получали эффективный диапазон 2θ от 3,2 до 29,7°. Как правило, образец подвергали действию рентгеновского пучка в течение 120 с. Для регистрации данных использовали программное обеспечение GADDS для XP/2000 4.1.43, и данные анализировали и представляли с помощью Diffrac Plus EVA версии 15.0.0.0.

Для исследований, проведенных в условиях окружающей среды, образцы получали в форме плоских пластинок, используя порошок указанной формы. Около 1-2 мг образца слегка придавливали на предметном стекле с получением плоской поверхности. Для исследований, проведенных в условиях, отличных от условий окружающей среды, образцы, исследуемые в условиях, отличных от условий окружающей среды, помещали на кремниевую пластину со слоем теплопроводной композиции. Затем образец нагревали до соответствующей температуры со скоростью 10°С/мин и затем выдерживали изотермически в течение 1 мин до начала регистрации данных.

В. Bruker AXS D8 Advance

Дифрактограммы ПРД записывали на дифрактометре Bruker D8, используя излучение Cu K α (40 кВ, 40 мА), гониометр θ - 2θ и при дивергенции V4 и с приемными щелями, с Ge монохроматором и детектором Lynxeye. Для регистрации данных использовали программное обеспечение Diffrac Plus XRD Commander версии 2.6.1, и данные анализировали и представляли с помощью Diffrac Plus EVA версии 15.0.0.0.

Образцы анализировали в условиях окружающей среды в виде плоских пластинок, используя порошок указанной формы. Образец осторожно помещали в углубление, вырезанное в отполированной кремниевой пластине с нулевым фоном (510). В ходе анализа образец поворачивали в его собственной плоскости. Подробная информация о сборе данных: угловой диапазон: от 2 до 42° 2θ ; размер шага: 0,05° 2α ; время записи: 0,5 с/шаг.

С. PANalytical Empyrean

Дифрактограммы ПРД записывали на дифрактометре PANalytical Empyrean, используя излучение Cu K α (45 кВ, 40 мА) в геометрии пропускания. На падающем луче использовали щель 0,5°, 4 мм маску и 0,04 рад щели Соллера с фокусирующим зеркалом. Детектор PIXcel3D, установленный на дифрагированный луч, оснащали приемной щелью и 0,04 рад щелями Соллера. Для сбора данных использовали программное обеспечение X'Pert Data Collector версии 5.3, и данные анализировали и представляли графически с помощью Diffrac Plus EVA версии 15.0.0.0 или Highscore Plus версии 4.5.

Образцы получали и анализировали на металлическом или 96-луночном планшете Millipore в режиме пропускания. Планшет с металлическими лунками сделан из прозрачной для рентгеновских лучей пленки, вставленной между двумя металлическими листами. Сухой порошок (около 5 мг) слегка вдавливали в лунки для анализа. Планшет Millipore использовали для выделения и анализа твердого вещества из суспензий посредством добавления небольшого количества суспензии непосредственно на планшет перед фильтрованием под невысоким вакуумом.

В режиме сканирования металлического планшета использовали ось гониосканирования, а для планшета Millipore использовали сканирование 2θ .

Подробная информация о сборе данных: угловой диапазон: от 2,5 до 32,0° 2θ ; размер шага: 0,0130° 2θ ; время записи: общее время записи 2,07 мин. Можно использовать также более долгий метод: угловой диапазон: от 2,5 до 42,0° 2θ ; размер шага: 0,0130° 2θ ; время записи: общее время записи 8,0 мин.

Эксперименты ПРД с переменной температурой (ПРД-ПТ) проводили на образцах, закрепленных на металлическом держателе образцов (с кремниевой вставкой) с теплопроводным соединением. Затем образец нагревали на воздухе до соответствующей температуры со скоростью 5°С/мин. Образец анализировали при выбранных температурах, используя 8-минутный метод (описанный выше).

Д. Результаты для формы D и формы F.

Диаграмма ПРД для формы D представлена на фиг. 1А; для формы F - на фиг. 1В. Для формы D ПРД-ПТ показала постепенное превращение (40-60°С) в форму E при нагревании, которое было обратимым, поскольку форма E превращалась обратно в форму D при охлаждении до 35°С. Дополнительное нагревание (80-95°С) вызывало превращение формы E в форму A. Для формы F ПРД-ПТ показала потерю кристалличности при 70°С, превращение в частично кристаллическую форму A при 75°С, но требовалось дополнительное нагревание (до 100°С) для полной кристаллизации в форму A.

Пример 4. Рентгеновская дифракция монокристалла (РД монокристалла)

Данные записывали на дифрактометре Rigaku Oxford Diffraction Supernova Dual Source, Cu at Zero, Atlas CCD с устройством охлаждения Oxford Cryosystems Cobra. Данные собирали с использованием излучения CuK α . Структуры восстанавливали с помощью программ SHELXTL (Sheldrick, 2013) и уточняли

с помощью программы SHELXTL из пакета программного обеспечения Bruker AXS SHELXTL (версии 6.10). Если не указано иное, атомы водорода, связанные с атомами углерода, помещали, исходя из геометрических соображений, и проводили подгонку с переменным параметром изотропного смещения. Атомы водорода, связанные с гетероатомом, размещали по результатам минимизации разницы Фурье-синтеза и подгонку проводили со свободно плавающим параметром изотропного смещения. РД монокристалла формы D представлена на фиг. 1D.

Таблица 1. Данные монокристалла для формы D соединения I

Кристаллизующий растворитель	Вода	
Способ кристаллизации	Испарение	
Эмпирическая формула	C ₂₁ H ₂₅ F ₃ N ₃ O ₆	
Формульная масса	472,44	
Температура	100(2) K	
Длина волны	1,54178 Å	
Размер кристалла	0,200 x 0,150 x 0,100 мм	
Габитус кристалла	бесцветный блок	
Кристаллическая система	моноклинная	
Пространственная группа	C2/c	
Размеры элементарной ячейки	a = 25,0800(7) Å	α=90°
	b = 10,08215(13) Å	β=123,714(4)°
	c = 20,8357(9) Å	γ=90°
Объем	4382,4(3) Å ³	
Z	8	
Плотность (расчетная)	1,432 т/м ³	
Коэффициент поглощения	1,048 мм ⁻¹	
F(000)	1976	

Таблица 2. Список пиков ПРД формы D соединения I

Форма D Соединения I			
2θ °	Интенсивность (%)	2θ °	Интенсивность (%)
8,5	38,7	21,9	10,0
9,7	31,4	22,4	25,5
11,9	14,2	22,7	10,6
13,8	76,8	23,0	7,5
14,0	67,4	24,1	100,0
15,4	12,5	24,3	11,8
15,5	10,4	24,7	17,5
15,8	44,5	25,6	10,4
17,0	45,5	25,9	39,4
17,3	4,2	26,1	17,1
17,7	6,8	26,4	69,6
18,0	58,7	27,0	20,9
18,7	9,0	27,5	13,1
18,9	13,4	27,8	17,8
19,3	27,1	28,4	14,6
19,8	4,7	29,1	14,6
20,0	27,8	29,6	11,2
20,8	4,3	29,8	8,2
21,4	25,1	31,9	12,4
21,6	10,6		

Характеристические пики дифрактограммы рентгеновской дифракции формы D включают пики при около 18,7, 26,5, 27,0, 27,5 и 27,8° 2θ, полученные с помощью излучения Cu-Kα.

Таблица 3. Список пиков ПРД формы Е соединения I

Форма Е Соединения I			
2θ °	Интенсивность (%)	2θ °	Интенсивность (%)
8,4	100,0	19,7	14,8
9,2	9,5	20,2	19,5
9,7	28,4	20,5	27,7
9,8	69,1	20,7	8,1
10,5	15,5	21,1	15,2
11,9	12,0	21,5	20,6
12,1	37,5	22,0	13,9
12,5	8,4	22,3	11,0
13,9	48,6	22,6	25,0
14,2	89,3	22,9	8,1
15,4	17,5	23,5	11,4
15,6	8,4	24,3	43,3
15,9	33,4	24,5	52,0
16,3	26,2	24,8	11,7
16,4	23,9	25,5	13,1
16,8	19,5	26,0	23,0
16,9	20,3	26,7	64,3
17,0	19,8	27,1	14,2
17,5	6,4	27,7	11,3
17,8	7,2	28,0	11,9
18,1	33,5	28,5	23,6
18,3	57,6	29,3	10,8
18,8	6,7	29,9	16,9
19,0	10,1	30,5	8,7
19,4	15,7	32,2	12,3

Характеристические пики дифрактограммы рентгеновской дифракции формы Е включают пики при около 9,2 и 10,5°2θ, полученные с помощью излучения Си-Kα.

Таблица 4. Список пиков ПРД формы F соединения I

Форма F Соединения I			
2θ °	Интенсивность (%)	2θ °	Интенсивность (%)
8,6	25,4	22,1	23,6
10,3	12,9	23,3	10,5
12,3	100,0	23,5	5,4
12,7	6,3	24,2	29,9
14,2	6,5	25,1	9,7
14,3	4,9	25,5	9,7
15,2	2,5	25,6	10,2
16,0	4,2	26,3	6,0
17,1	42,6	26,9	26,2
19,2	15,1	27,5	7,2
19,5	4,3	28,5	5,6
20,0	15,0	29,3	8,2
20,3	5,1	30,1	17,0
20,6	34,2	31,7	7,7
21,4	6,3	32,1	7,4
21,5	10,0		

Данные о наблюдаемых и характеристических пиках формы А соединения I, описанного в патенте США 8697876, выданном Capniaux, представлены для ссылки в табл. 5 и 6 соответственно.

Таблица 5. Список пиков ПРД формы А соединения I

2 θ	Интенсивность (%)
7,67 ± 0,10	27
9,61 ± 0,10	33
11,06 ± 0,10	21
13,38 ± 0,10	23
14,07 ± 0,10	41
15,11 ± 0,10	51
15,32 ± 0,10	62
16,15 ± 0,10	44
16,39 ± 0,10	100
16,81 ± 0,10	47
18,47 ± 0,10	43
19,33 ± 0,10	61
21,51 ± 0,10	28
22,14 ± 0,10	53
23,18 ± 0,10	46
23,39 ± 0,10	46
23,56 ± 0,10	59
23,84 ± 0,10	33
24,77 ± 0,10	36
25,01 ± 0,10	24
25,91 ± 0,10	52
26,68 ± 0,10	20
28,65 ± 0,10	19
29,31 ± 0,10	12

Таблица 6. Список характеристических пиков ПРД формы А соединения I

2 θ	Интенсивность (%)
15,32 ± 0,10	62
16,39 ± 0,10	100
19,33 ± 0,10	61
22,14 ± 0,10	53
23,56 ± 0,10	59
25,91 ± 0,10	52

Пример 5. Сравнительный анализ некоторых пиков ПРД для формы А, D и E

Для сравнения, на фиг. 1E-G представлены частичные диаграммы ПРД формы D (синяя линия); формы А (зеленая); формы E (красная). Для формы А отличительный пик отмечен при около ($\pm 0,2^\circ 2\theta$) $7,7^\circ 2\theta$. Для формы D отличительными являются пики при около ($\pm 0,2^\circ 2\theta$) $18,7^\circ 2\theta$, $26,5^\circ 2\theta$, $27,0^\circ 2\theta$, $27,5^\circ 2\theta$ и $27,8^\circ 2\theta$. Для формы E отличительные пики отмечены при около ($\pm 0,2^\circ 2\theta$) $9,2^\circ 2\theta$ и $10,5^\circ 2\theta$.

Как можно видеть на основании данных, приведенных выше, формы D, E и F соединения I имеют уникальные диаграммы ПРД, которые можно использовать для дифференциации каждой из этих форм от формы А соединения I.

Пример 6. Ядерный магнитный резонанс (ЯМР)

ЯМР спектры записывали на приборе Bruker 400 МГц, оснащенном автоматическим пробоотборником и управляемом с пульта DRX400. Автоматизированные эксперименты проводили с помощью программы ICON-NMR версии 4.0.7, работающей с Topspin версии 1.3, используя стандартные загруженные эксперименты Bruker. Для нестандартной спектроскопии данные записывали с использованием только Topspin. Образцы получали в DMSO-d₆, если не указано иное. Офлайн анализ проводили с помощью программы ACD Spectrus Processor 2014.

Как показано на фиг. 5, ¹H-ЯМР спектр в состоянии раствора растворенных форм D или F соответствует гемисукцинату соединения I, кристаллизованному из метилэтилкетона (присутствует в количестве 0,03 мол. экв., 0,4 мас.%), демонстрируя 0,5 мол. экв. янтарной кислоты.

Пример 7. Термический анализ

(А) Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

Данные ДСК записывали на приборе TA Instruments Q2000, оснащенном 50-позиционным автоматическим пробоотборником. Калибровку по теплоемкости проводили с использованием сапфира, а для калибровки по энергии и температуре применяли сертифицированный индий. Как правило, 0,5-3 мг каждого образца в алюминиевом тигле с отверстием в крышке нагревали со скоростью $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ от 25 до 250°C . Над образцом поддерживали ток сухого азота со скоростью 50 мл/мин.

ДСК с модуляцией по температуре проводили с использованием исходной скорости нагрева $2^\circ\text{C}/\text{мин}$ и параметров модуляции температуры $\pm 0,64^\circ\text{C}$ (амплитуда) каждые 60 с (период).

Для управления инструментом использовали программное обеспечение Advantage для Q Series версии 2.8.0.394 и Thermal Advantage версии 5.5.3, и анализировали данные с помощью Universal Analysis версии 4.5A.

(В) Термогравиметрический анализ (ТГА)

Данные ТГА собирали с помощью TA Instruments Q500 TGA, оснащенного 16-позиционным автоматическим пробоотборником. Калибровку прибора по температуре проводили с помощью сертифицированного алюминия и никеля. Как правило, 5-10 мг каждого образца помещали в предварительно тарированный алюминиевый тигель для ДСК и нагревали со скоростью $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ от комнатной температуры до

350°C. Над образцом поддерживали ток азота со скоростью 60 мл/мин. Для управления инструментом использовали программное обеспечение Advantage для Q Series версии 2.5.0.256 и Thermal Advantage версии 5.5.3, и анализировали данные с помощью Universal Analysis версии 4.5A.

(С) Результаты ДСК и ТГА для формы D и формы F

Наложённые друг на друга результаты ДСК и ТГА для формы D представлены на фиг. 2, а для формы F - на фиг. 3.

Для формы D ТГА показал потерю 7,5 мас.% в диапазоне 25-110°C, что соответствует 2,0 мол. экв. воды, с разложением при около 200°C. Анализ ДСК показал начало широкой эндотермы при 53,1 С (-158,2 Дж/г), что соответствует потере воды, начало широкой экзотермы при 92,1 С (-24,9 Дж/г) при перекристаллизации и начало резкой эндотермы, отражающей плавление, при 197,9 С (-119,0 Дж/г).

Для формы F ТГА показал потерю 11,4 мас.% в диапазоне 25-150°C, что соответствует 3,1 мол. экв. воды, с разложением при около 200°C. Анализ ДСК показал начало широкой эндотермы при 71,2°C (-198,4 Дж/г), начало пологой эндотермы (2 пика) при 95,7°C (-6,4 Дж/г), начало пологой экзотермы (2 пика) при 103,4°C (26,9 Дж/г) и начало острой эндотермы при 197,8°C (-114,4 Дж/г), отражающей плавление.

Пример 8. Микроскопия

А. Микроскопия в поляризованном свете (PLM)

А. 1. Поляризационный микроскоп Leica LM/DM

Образцы изучали на поляризационном микроскопе Leica LM/DM с цифровой видеокамерой для получения фотографий. Небольшое количество каждого образца помещали на предметное стекло, закрепляли в иммерсионном масле и покрывали стеклянной полоской, отдельные частицы разделяли как можно тщательнее. Образец рассматривали при соответствующем увеличении в частично поляризованном свете, соединённом с λ фильтром искусственной расцветки.

А. 2. Поляризационный микроскоп Nikon LM/DM

Образцы изучали на поляризационном микроскопе Nikon SMZ1500 с цифровой видеокамерой, подключённой к DS блоку управления камерой DS-L2 для получения фотографий. Небольшое количество каждого образца помещали на предметное стекло, закрепляли в иммерсионном масле, отдельные частицы разделяли как можно тщательнее. Образец рассматривали при соответствующем увеличении в частично поляризованном свете, соединённом с λ фильтром искусственной расцветки.

В. Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ)

Данные записывали на сканирующем электронном микроскопе Phenom Pro. Небольшое количество образца закрепляли на алюминиевой головке, используя проводящую двустороннюю липкую ленту. Наносили тонкий слой золота с помощью устройства для ионного напыления (20 мА, 120 с).

Пример 9. Определение содержания воды титрованием по Карлу Фишеру (KF)

Содержание воды в каждом образце измеряли на приборе для обработки образцов с печью Metrohm 874 при 150°C с кулонометром 851 Titrano, используя реагент для печи Hydranal Coulomat AG и пропускаемая поток азота. Взвешенные твердые образцы помещали в герметичную ампулу для образцов. Для одного титрования использовали около 10 мг образца и проводили двукратные измерения. Сбор и анализ данных проводили с помощью Tiamo версии 2.2.

Для формы D установлена потеря 7,6% мас, что соответствует 2,0 мол. экв. воды, подтверждая дигидратную форму. Для формы F установлена потеря 11,6 мас.%, что соответствует 3,2 мол. экв. воды, подтверждая тригидратную форму.

Пример 10. Определение химической чистоты с помощью ВЭЖХ

Как показано на фиг. 4А, ВЭЖХ след формы D демонстрирует химическую чистоту 99,93%; и на фиг. 4В, ВЭЖХ след формы F демонстрирует химическую чистоту 99,95%.

Анализ чистоты проводили на системе Agilent серии HP 1100, оснащенной диодно-матричным детектором, с использованием программного обеспечения ChemStation версии В.04.03, способом, подробно описанным ниже:

Параметр	Значение		
Тип метода	Обращенная фаза с градиентным элюированием		
Получение образца	0,4 мг/мл в ацетонитриле : воде 1:1		
Колонка	Supelco Ascentis Express C18, 100 x 4,6 мм, 2,7 мкм		
Температура колонки (°C)	25		
Ввод пробы (мкл)	5		
Длина волны, ширина полосы (нм)	255, 90		
Скорость потока (мл/мин.)	2		
Фаза А	0,1% ТФК в воде		
Фаза В	0,085% ТФК в ацетонитриле		
Временная схема	Время (мин.)	% Фазы А	% Фазы В
	0	95	5
	6	5	95
	6,2	95	5
	8	95	5

Пример 11. Динамическая сорбция паров (ДСП)

Изотермы сорбции получали с помощью анализатора поглощения влаги SMS DVS Intrinsic, управляемого программным контрольным обеспечением DVS Intrinsic версии 1.0.1.2 (или версии 1.0.1.3). Система управления инструмента обеспечивала контроль температуры образца на уровне 25°C. Влажность регулировали смешиванием потоков сухого и влажного азота при полной скорости потока 200 мл/мин. Относительную влажность измеряли калиброванным зондом Rotronic (динамический диапазон 1,0-100% относительной влажности), размещенным вблизи образца. Изменение массы (релаксация массы) образца в зависимости от % ОВ постоянно отслеживали с помощью микровесов (точность $\pm 0,005$ мг). Как правило, 5-20 мг образца помещали в тарированную сетчатую кювету из нержавеющей стали в условиях окружающей среды. Образец загружали и выгружали при ОВ 40% и 25°C (стандартные комнатные условия). Изотерму поглощения влаги регистрировали с использованием представленных ниже параметров (2 сканирования соответствуют 1 полному циклу). Стандартную изотерму регистрировали при 25°C с интервалами ОВ 10% в диапазоне ОВ 0-90%. Анализ данных проводили с помощью Microsoft Excel, используя аналитический пакет DVS версии 6.3.

Параметр	Значение
Адсорбция - 1 сканирование	40 - 90
Десорбция / адсорбция - 2 сканирование	90 - 0, 0 - 40
Интервалы (%ОВ)	10
Число сканирований	2
Скорость потока (мл/мин.)	200
Температура (°C)	25
Стабильность (°C/мин.)	0,2
Время сорбции (часы)	6-часовой перерыв

Результаты

Форма D демонстрировала значительную потерю массы на этапе 10% ОВ, но масса снова увеличивалась, как только влажность повышали до 20% ОВ. Остаток после эксперимента ДСП представлял собой, в основном, форму D, но наблюдали некоторые пики, соответствующие форме F, что свидетельствует о том, что форма D не вполне стабильна при низкой относительной влажности.

Форма F демонстрировала небольшое изменение массы до первого этапа 0% ОВ, когда наблюдали потерю 9,6 мас. % (2,6 мол. экв. воды) до завершения эксперимента (фиг. 7). Вероятно, что если выдерживать образец при 0% ОВ дольше, чем максимальное время этапа, равное 6 ч, то будут утрачены все три моля воды. При увеличении влажности масса образца постепенно увеличивалась до 70% ОВ, когда после роста массы наблюдали потерю массы (типичную для события кристаллизации). Затем он кристаллизовался на этапе 70% ОВ, когда набрал достаточно воды. Поведение во втором цикле было аналогичным, но при общей потере массы, соответствующей кристаллизованному материалу, представляющему собой дигидрат, а не тригидратный исходный материал. Этот факт был подтвержден анализом остатка после эксперимента ДСП (который представлял собой хрустящее твердое вещество), представляющего собой, главным образом, форму D с небольшим количеством формы F. Полученные результаты демонстрируют, что форма F нестабильна при низкой относительной влажности.

Пример 12. Термодинамическая растворимость в воде

Способ. Растворимость в воде определяли посредством суспендирования достаточного количества соединения в воде с получением максимальной конечной концентрации >23 мг/мл исходной свободной формы соединения. Суспензию уравнивали при 37°C в течение 24 ч, затем измеряли pH. Затем суспензию фильтровали через фильтр из стекловолокна C. Затем фильтрат разбавляли в соответствующее количество раз. Для количественного определения использовали ВЭЖХ по отношению к стандартному раствору с концентрацией приблизительно 0,2 мг/мл в ДМСО. Вводили различные объемы стандартного, разбавленного и неразбавленного растворов образцов. Растворимость рассчитывали по площадям пиков, определенным интегрированием пика при таком же времени удерживания, что и основной пик введенного стандарта. Приведенная растворимость относится к исходной "свободной форме" соединения I.

Параметр	Значение		
Тип метода	Обращенная фаза с градиентным элюированием		
Колонка	Phenomenex Luna, C18 (2) 5 мкм, 50 x 4,6 мм		
Температура колонки (°C)	25		
Ввод проб стандарта (мкм)	1, 2, 3, 4, 5, 7		
Ввод проб экспериментального образца (мкл)	1, 2, 3, 10, 15, 20		
Обнаружение: длина волны, ширина полосы (нм)	260, 90		
Скорость потока (мл/мин.)	2		
Фаза А	0,1% ТФК в воде		
Фаза В	0,085% ТФК в ацетонитриле		
Временная схема	Время (мин.)	% Фазы А	% Фазы В
	0,0	95	5
	1,0	80	20
	2,3	5	95
	3,3	5	95
	4,4	95	5

Результаты

Суспендирование формы D в воде при 37°C не приводило к изменению формы, и измеренная термодинамическая растворимость составляла 6,2-6,4 мг/мл (свободная форма с поправкой содержание воды и противоиона в дигидрате гемисукцината). При указанной температуре не происходило превращение в тригидратную форму F. pH нефильтрованного насыщенного раствора составлял 7,0.

Суспендирование формы F в воде при 37°C приводило к превращению в форму D. Изначально образец был хорошо растворим (кинетическая растворимость формы F ~32 мг/мл), но со временем начинало медленно выпадать в осадок твердое вещество, соответствующее форме D. Термодинамическую растворимость данного образца (формы D) в воде измеряли через 24 ч при 8,6 мг/мл (свободная форма, с поправкой на содержание воды и противоиона в дигидрате гемигидрата). Невозможно измерить термодинамическую растворимость в воде формы F при 37°C, поскольку форма F нестабильна при этих условиях и превращается в форму D. pH нефильтрованного насыщенного раствора составлял 7,2.

Несмотря на то, что данное изобретение описано вместе с его подробным описанием, изложенное выше описание предназначено для иллюстрации, а не ограничения объема данного изобретения, который следует определять объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации входят в объем следующей формулы изобретения. Специалистам в данной области техники понятно, что в отношении изобретения могут быть сделаны различные изменения формы и подробностей, без отступления от объема изобретения, определенного прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Дигидрат гемисукцинатной соли 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида (форма D), характеризующийся дифрактограммой рентгеновской дифракции, содержащей пики при 18,7, 26,5, 27,0, 27,5 и 27,8° 2 θ , \pm 0,2° 2 θ , с использованием излучения Cu-K α .

2. Дигидрат по п.1, отличающийся тем, что дифрактограмма рентгеновской дифракции содержит один или более из следующих дополнительных пиков при 8,5, 9,7, 11,9, 13,8, 14,0, 15,4, 15,5, 15,8, 17,0, 17,3, 17,7, 18,0, 18,9, 19,3, 19,8, 20,0, 20,8, 21,4, 21,6, 21,9, 22,4, 22,7, 23,0, 24,1, 24,3, 24,7, 25,6, 25,9, 26,1, 26,4, 28,4, 29,1, 29,6, 29,8 или 31,9° 2 θ , \pm 0,2° 2 θ , с использованием излучения Cu-K α .

3. Дигидрат по п.1, дополнительно характеризующийся параметрами элементарной ячейки при 100 К около a = 25,08 Å, b = 10,08 Å, c = 20,84 Å, α = 90°, β = 123,71 и угол γ = 90°.

4. Дигидрат по п.1, полученный способом, включающим влажное гранулирование аморфного гемисукцината 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида.

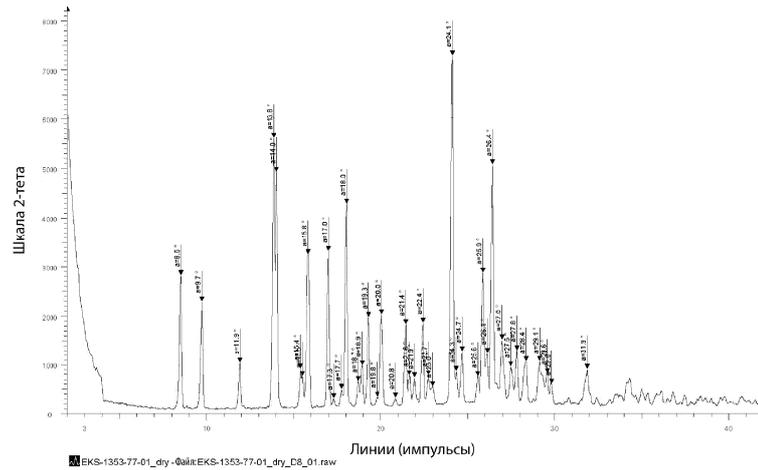
5. Фармацевтическая композиция, содержащая дигидрат по любому из пп.1-4 и фармацевтически приемлемый носитель.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, отличающаяся тем, что указанный дигидрат по существу не содержит примесей.

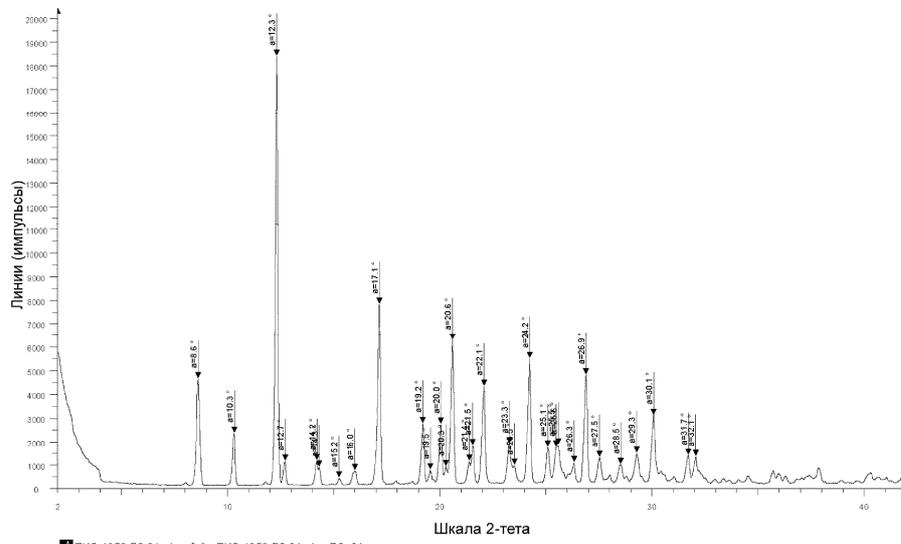
7. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что указанный дигидрат имеет химическую чистоту более 98,0%, определенную с помощью ВЭЖХ.

8. Фармацевтическая композиция по п.5, дополнительно содержащая безводную твердую кристаллическую форму гемисукцинатной соли 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида (форма A).

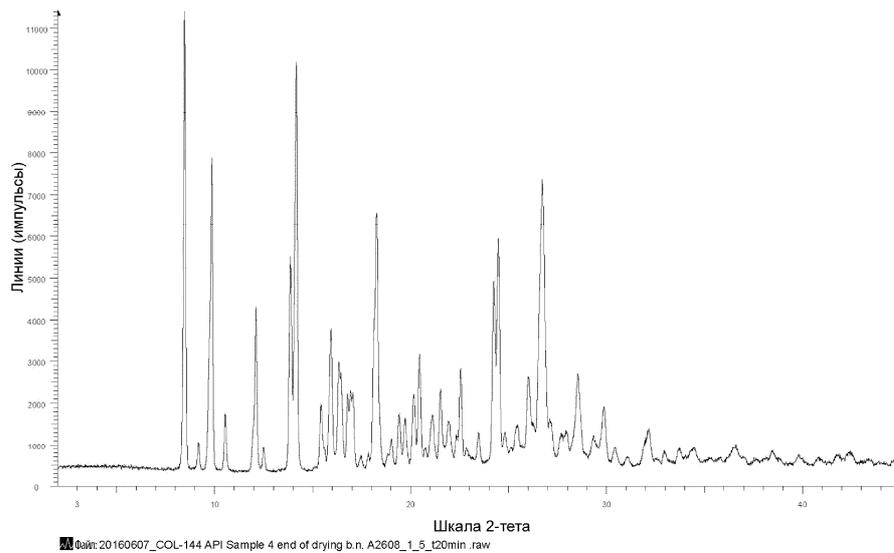
9. Применение дигидрата по любому из пп.1-4 для лечения мигрени.



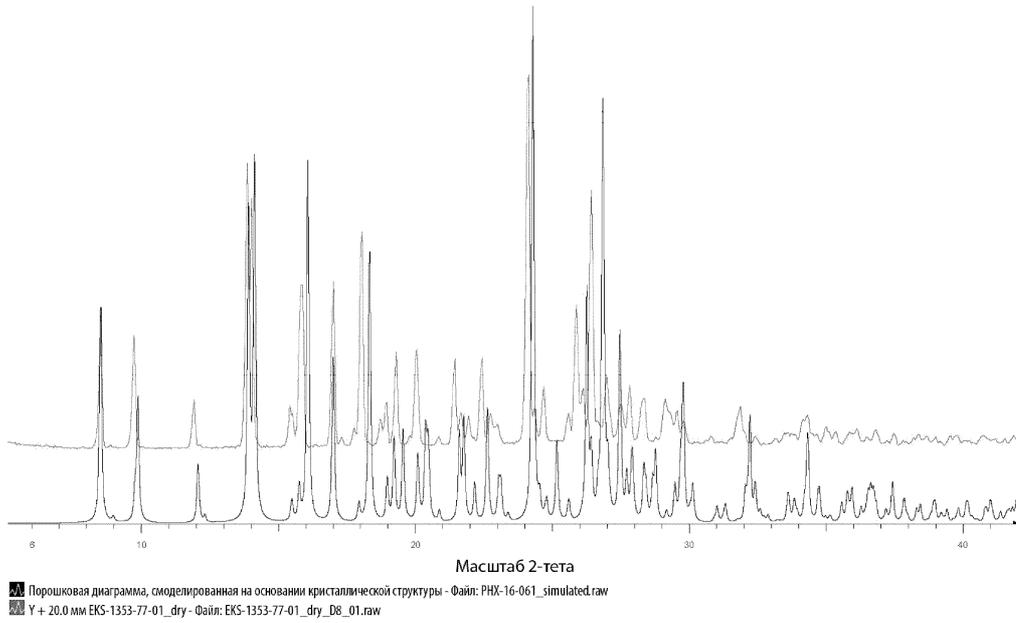
Фиг. 1А. Дифрактограмма ПРД формы D соединения I с идентифицированным пиком 2θ



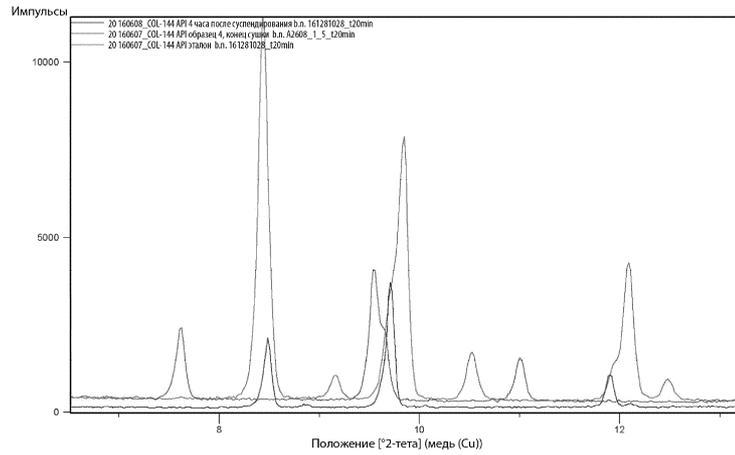
Фиг. 1В. Дифрактограмма ПРД формы F соединения I



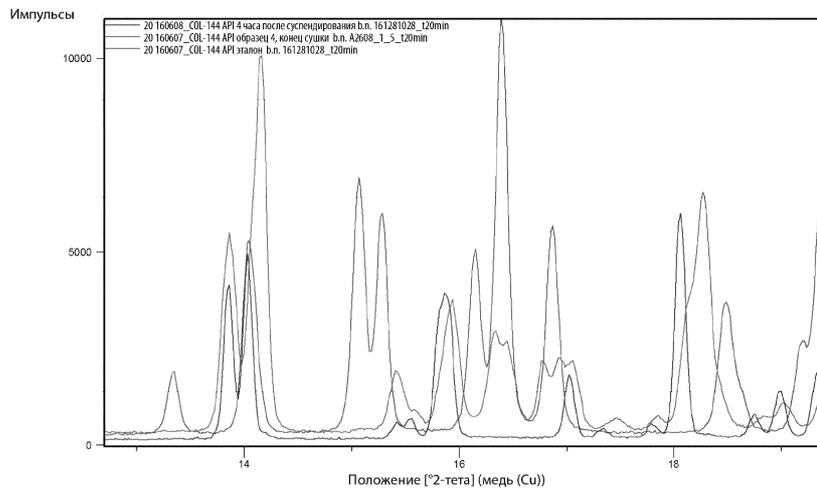
Фиг. 1С. ПРД формы E соединения I



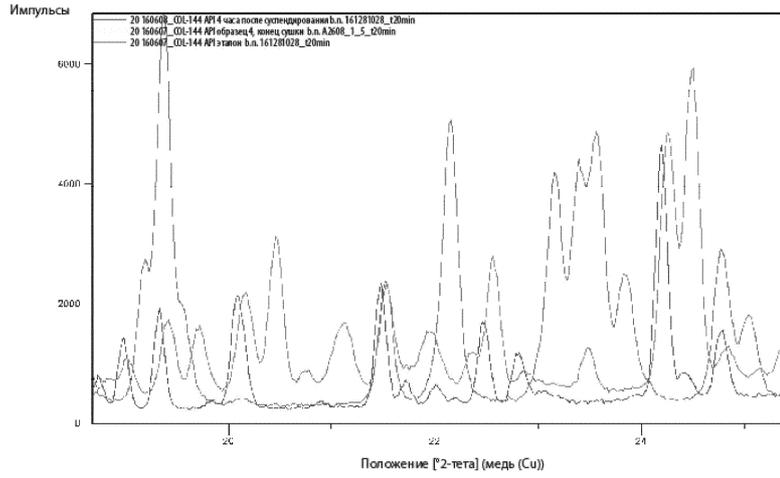
Фиг. 1D. ПРД монокристалла формы D



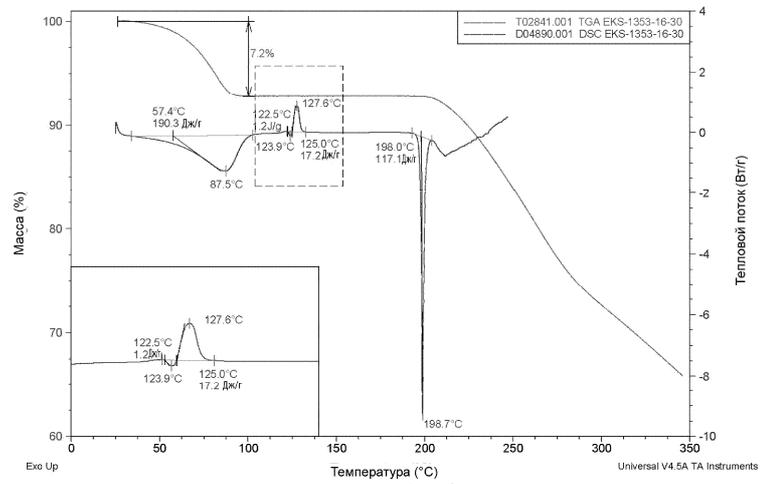
Фиг. 1E. Частичная дифрактограмма ПРД (0 - ~13,5°2θ)



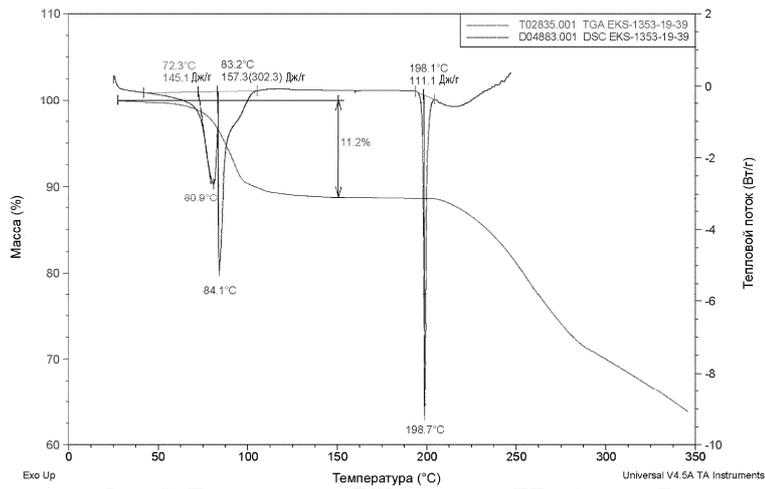
Фиг. 1F. Частичная дифрактограмма ПРД (~12,5°2θ - 19,5°2θ)



Фиг. 1G. Частичная дифрактограмма ПРД (~18,5°2θ - 25,5°2θ)

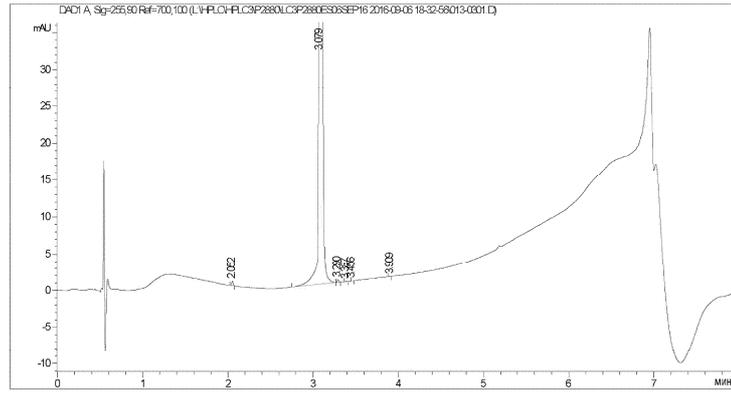


Фиг. 2. ТГА и ДСК формы D



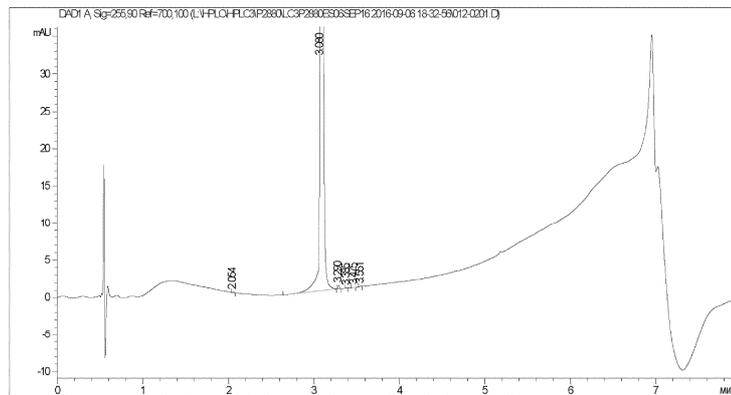
Фиг. 3. Термограмма ДСК и анализ ТГА формы F

041348



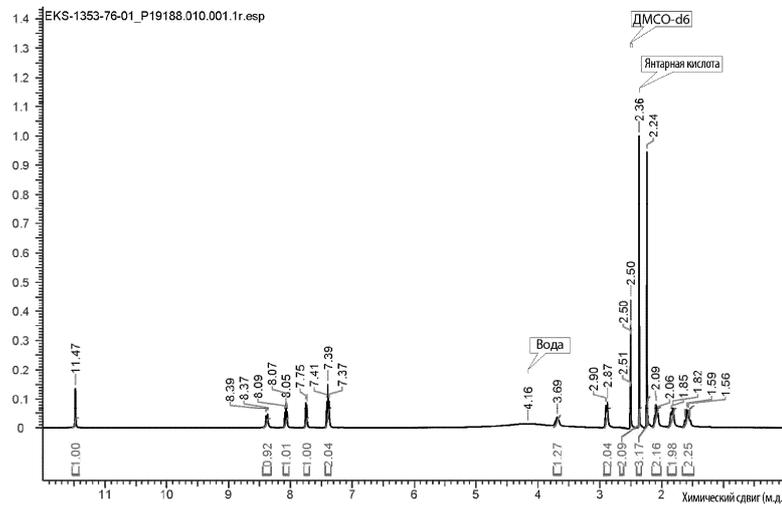
мЕА

Фиг. 4А. ВЭЖХ формы D

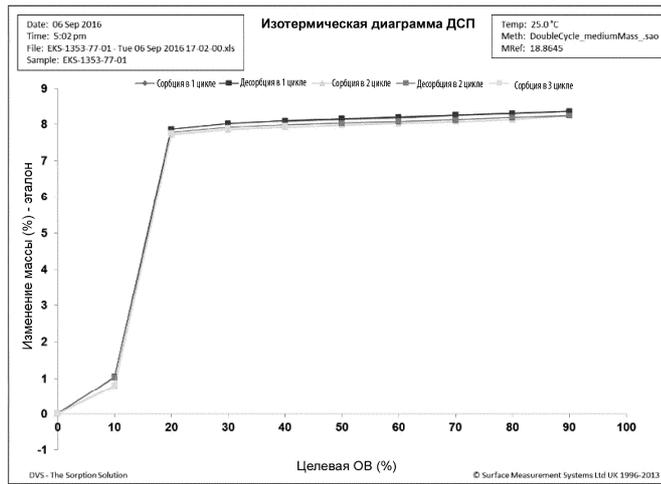


мЕА

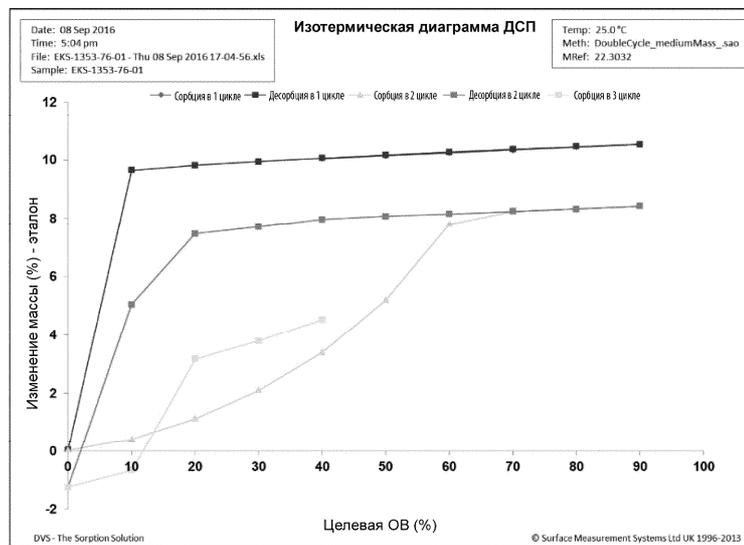
Фиг. 4В. ВЭЖХ формы F



Фиг. 5. Спектр $^1\text{H-NMR}$ состояния в растворе растворенной формы D или F соединения I



Фиг. 6. Изотермическая диаграмма ДСП для формы D



Фиг. 7. Форма F

