

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202193136 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.02

(51) Int. Cl. C07D 263/57 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.05.15

(54) ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ ТАФАМИДИСА И ЕГО СОЛЕЙ

(31) 62/848,800; 62/871,249; 62/909,903;
62/927,913

(32) 2019.05.16; 2019.07.08; 2019.10.03;
2019.10.30

(33) US

(86) PCT/US2020/033039

(87) WO 2020/232325 2020.11.19

(71) Заявитель:
ТЕВА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНТЕРНЕШЕНЕЛ ГМБХ (СН)

(72) Изобретатель:
Матетшичъ Мушаничъ Саня,
Траванчич Валентина, Павличич
Дубравка (HR)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к твердым формам тафамидиса и его солей, способам их получения и их фармацевтическим композициям.



A1

202193136

202193136

A1

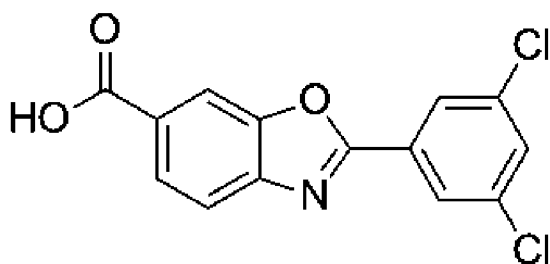
ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ ТАФАМИДИСА И ЕГО СОЛЕЙ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

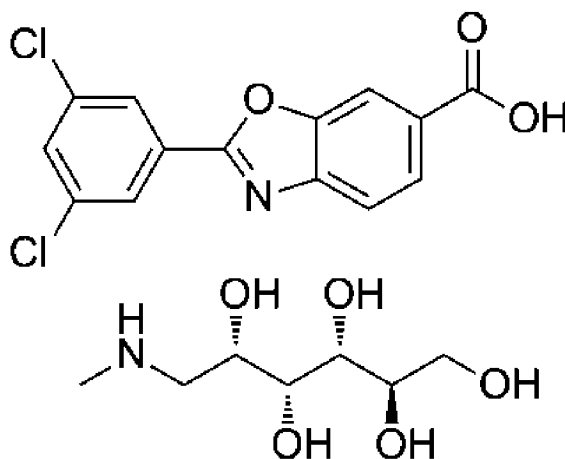
[0001] Настоящее изобретение относится к твердым формам тафамидиса и его солей, способам их получения и их фармацевтическим композициям.

5 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Тафамидис имеет химическое наименование 2-(3,5-дихлорфенил)-1,3-бензоксазол-6-карбоновая кислота. Тафамидис имеет следующую химическую структуру:



10 [0003] Тафамидис меглюмин имеет химическое наименование 2-(3,5-дихлорфенил) -1,3-бензоксазол-6-карбоновой кислоты моно (1-дезоксиг-1-метиламино-D-глюцитол). Тафамидис меглюмин имеет следующую химическую структуру:



15 [0004] ВИНДАКЕЛЬ (тафамидис меглюмин) и ВИНДАМАКС (тафамидис) представляют собой капсулы для перорального применения и содержат тафамидис в качестве активного компонента. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило ВИНДАКЕЛЬ и ВИНДАМАКС для лечения кардиомиопатии дикого типа или наследственного транстиретиноповосредованного амилоидоза у взрослых с целью снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и количества госпитализаций, связанных с сердечно-

сосудистыми заболеваниями. ЕМА одобрило ВИНДАКЕЛЬ для лечения транстретинового амилоидоза у взрослых пациентов с симптоматической полинейропатией 1 стадии, чтобы отсрочить периферические неврологические нарушения.

5 [0005] Тафамидис известен из патента США № 7214695.

[0006] Твердые формы тафамидиса меглумина известны из патента США № 9249112, международной публикации № WO2017190682 и международной публикации № WO2019175263. Твердые формы тафамидиса известны из патента США № 9770441 и международной публикации № WO2019175263.

10 [0007] Полиморфизм, наличие разных кристаллических форм, является свойством некоторых молекул и молекулярных комплексов. Одно соединение, такое как тафамидис, может образовывать множество полиморфов, имеющих разные кристаллические структуры и физические свойства, такие как точка плавления, термические характеристики (например, измеренные термогравиметрическим анализом - «ТГА» или
15 дифференциальной сканирующей калориметрией - «ДСК»), порошковую рентгеновскую дифрактограмму, область отпечатков пальцев инфракрасного поглощения, область отпечатков пальцев комбинационного поглощения и твердотельный ЯМР-спектр ^{13}C . Один или несколько из данных способов могут использоваться для различения разных полиморфных форм соединения.

20 [0008] Разные соли и твердые формы (включая сольватированные формы) активного фармацевтического ингредиента могут обладать разными свойствами. Такие вариации свойств разных солей, твердых форм и сольватов могут давать основу для улучшения состава, например, за счет улучшения технологических или эксплуатационных характеристик, улучшения профиля растворимости или повышения стабильности
25 (полиморфной, а также химической стабильности) и срока годности. Данные вариации свойств различных солей и твердых форм могут также обеспечить улучшение конечной лекарственной формы, например, если они служат для улучшения биодоступности. Различные соли и твердые формы и сольваты активного фармацевтического ингредиента также могут образовывать множество полиморфов или кристаллических форм, которые, в
30 свою очередь, могут предоставлять дополнительные возможности для использования вариаций свойств и характеристик твердого активного фармацевтического ингредиента для получения улучшенного продукта.

[0009] Открытие новых солей, твердых форм и сольватов фармацевтического продукта может дать вещества, обладающие желательными технологическими свойствами, такими
35 как простота обращения, простота обработки, стабильность при хранении и легкость очистки, или желательные промежуточные кристаллические формы, которые облегчают

превращение в другие соли или полиморфные формы. Новые соли, полиморфные формы и сольваты фармацевтически пригодного соединения также могут предоставить возможность улучшить эксплуатационные характеристики фармацевтического продукта (профиль растворения, биодоступность и т.д.). Это расширяет репертуар веществ, доступных специалисту по разработке составов, для оптимизации состава, например, путем предоставления продукта с другими свойствами, например, с другим размером кристаллов, более высокой кристалличностью, или полиморфной стабильностью, или растворимостью, что может обеспечить улучшенные технологические или эксплуатационные характеристики, улучшенный профиль растворения или увеличенный срок хранения.

[0010] По меньшей мере по этим причинам кристаллические формы (включая сольватированные формы) тафамидиса и его солей, обладающие желательными свойствами, остаются востребованными.

15 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0011] Настоящее изобретение относится к твердым формам тафамидиса и его солей, к способам их получения и к фармацевтическим композициям, включающим указанные твердые формы.

20 [0012] Настоящее изобретение также предлагает применение твердых форм тафамидиса и его солей для получения других твердых форм тафамидиса, солей тафамидиса и их твердых форм.

[0013] В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает описанные выше твердые формы тафамидиса и его солей для применения в качестве лекарственного средства, в вариантах осуществления - для лечения транстретин-опосредованного амилоидоза.

[0014] В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает способы лечения транстретин-опосредованного амилоидоза с использованием вышеописанной твердой формы тафамидиса и его солей.

30 [0015] В соответствии с еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения дополнительно предложено применение любой из твердых форм тафамидиса и его солей, описанных в соответствии с любым вариантом осуществления в данном документе, для получения фармацевтической композиции или фармацевтического состава тафамидиса, где тафамидис в фармацевтической композиции или составе

находится в твердой форме, причем твердая форма может быть любой кристаллической формой или аморфной формой.

[0016] Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим твердые формы тафамидиса и его солей в соответствии с настоящим описанием.

[0017] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение охватывает фармацевтические составы, включающие описанные выше твердые формы тафамидиса и его солей и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, в вариантах осуществления - для перорального применения в лекарственных формах, таких как таблетки, капсулы и т. д.

[0018] Настоящее изобретение охватывает способы получения указанных фармацевтических составов тафамидиса путем объединения по меньшей мере одной из вышеуказанных твердых форм и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

[0019] Твердые формы, охарактеризованные данным документе, а также фармацевтические композиции или составы твердых форм тафамидиса и его солей могут использоваться в качестве лекарственных средств, в соответствии с вариантами осуществления - для лечения транстретин-опосредованного амилоидоза.

[0020] В настоящем изобретении также предложены способы лечения транстретин-опосредованного амилоидоза путем введения терапевтически эффективного количества твердой формы тафамидиса и/или его солей согласно настоящему раскрытию, или по меньшей мере одной из вышеуказанных фармацевтических композиций или составов субъекту, страдающему транстретин-опосредованным амилоидозом или иным образом нуждающемуся в лечении.

[0021] В соответствии с настоящим изобретением также предложено применение твердых форм тафамидиса и его солей по настоящему раскрытию или по меньшей мере одной из вышеуказанных фармацевтических композиций или составов для производства лекарственного средства для лечения транстретин-опосредованного амилоидоза.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0022] На Фигуре 1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма («порошковая XRD» или «PXRD») аморфной формы тафамидиса.

[0023] На Фигуре 2 показана PXRD формы I тафамидиса.

[0024] На фигуре 3 показана PXRD формы II тафамидиса.

[0025] На фигуре 4 показана PXRD формы III тафамидиса.

[0026] На фигуре 5 показана PXRD формы IV тафамидиса.

[0027] На фигуре 6 показана PXRD формы V тафамидиса.

5 [0028] На Фигуре 6A показана PXRD формы V тафамидиса.

[0029] На Фигуре 7 показана PXRD формы 4 тафамидиса.

[0030] На Фигуре 8 показан ^{13}C ЯМР безводной формы V тафамидиса.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

10 [0031] Настоящее изобретение относится к твердым формам тафамидиса и его солей, в вариантах осуществления - к кристаллическим формам свободной кислоты тафамидиса, способам их получения и фармацевтическим композициям, включая указанные твердые формы.

[0032] Твердые формы тафамидиса согласно настоящему изобретению могут обладать
15 преимущественными свойствами, выбранными по меньшей мере из одного из следующих: химическая или полиморфная чистота, текучесть, растворимость, скорость растворения, биодоступность, морфология или форма кристаллов, стабильность - например, химическая стабильность. а также термическая и механическая стабильность относительно полиморфного превращения, устойчивость к дегидратации и/или
20 стабильность при хранении, более низкая степень гигроскопичности, низкое содержание остаточных растворителей, а также преимущественные технологические и эксплуатационные характеристики, такие как сжимаемость или объемная плотность.

[0033] В контексте данного документа кристаллическая форма может обозначаться как характеризующая графическими данными, «как изображено» на фигуре. Такие данные
25 включают, например, порошковые рентгеновские дифрактограммы и твердотельные ЯМР-спектры. Как хорошо известно в данной области техники, графические данные потенциально предоставляют дополнительную техническую информацию для дальнейшего определения соответствующей твердой формы (так называемый «отпечаток пальца»), которая не обязательно может быть описана только с помощью
30 числовых значений или положений пиков. В любом случае квалифицированный специалист поймет, что такие графические представления данных могут подвергаться небольшим изменениям, например, в относительной интенсивности пиков и положениях пиков из-за таких факторов, как вариации в спектральном сигнале и вариации в

концентрации и чистоте пробы, которые хорошо известны квалифицированному специалисту. Тем не менее, специалист в данной области техники сможет без труда сравнить графические данные на фигурах, представленных в данном документе, с графическими данными, созданными для неизвестной кристаллической формы, и

5 подтвердить, характеризуют ли два набора графических данных одну и ту же кристаллическую форму или две разные кристаллические формы. Таким образом, следует понимать, что кристаллическая форма тафамидиса и его солей, описываемая в данном документе как характеризующаяся графическими данными «как изображено на фигуре», включает любые кристаллические формы тафамидиса и его солей,

10 характеризующиеся графическими данными, имеющими такие незначительные вариации, как хорошо известно квалифицированному специалисту, в сравнении с фигурой.

[0034] Твердая форма (или полиморф) может в контексте данного документа обозначаться как полиморфно чистая или по существу не содержащая каких-либо других твердых (или полиморфных) форм. Используемое в контексте данного документа

15 выражение «*по существу не содержит каких-либо других форм*» следует понимать как означающее, что твердая форма содержит примерно 20% или менее, примерно 10% или менее, примерно 5% или менее, примерно 2% или менее, примерно 1% или менее, или примерно 0% любых других форм рассматриваемого соединения, согласно измерениям, проведенным, например, с помощью PXRD. Таким образом, следует понимать, что

20 твердые формы тафамидиса и солей тафамидиса, описанные в контексте данного документа как по существу не содержащие каких-либо других твердых форм, содержат более примерно 80% (мас./мас.), более примерно 90% (мас./мас.), более примерно 95% (мас./мас.), более примерно 98% (мас./мас.), более примерно 99% (мас./мас.) или примерно 100% (мас./мас.) рассматриваемой твердой формы тафамидиса и/или соли тафамидиса. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящего

25 изобретения описанные твердые формы тафамидиса и/или солей тафамидиса могут содержать от примерно 1% до примерно 20% (мас./мас.), от примерно 5% до примерно 20% (мас./мас.) или от примерно 5% до примерно 10% (мас./мас.) одной или более других твердых форм того же тафамидиса и/или солей тафамидиса.

30 [0035] В контексте данного документа, если не указано иное, пики порошковой рентгеновской дифрактограммы, представленные в данном документе, измерены с использованием CuK_α излучения, $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$.

[0036] Используемый в контексте данного документа термин «выделенный» в отношении твердых форм тафамидиса и солей тафамидиса по настоящему изобретению

35 соответствует твердым формам тафамидиса и солей тафамидиса, которые физически выделены из реакционной смеси, в которой они образуются.

[0037] Объект, например, реакционная смесь, может в контексте данного документа быть охарактеризован как имеющий или доведенный до «комнатной температуры», часто обозначаемой аббревиатурой «КТ». Это означает, что температура объекта близка или равна температуре помещения, например, комнаты или вытяжного шкафа, в котором находится объект. Как правило, комнатная температура составляет от примерно 20°C до примерно 30°C, или от примерно 22°C до примерно 27°C, или примерно 25°C. Процесс или стадия могут в контексте данного документа обозначаться как осуществляемые «в течение ночи». Это относится к временному интервалу, например, для процесса или стадии, который охватывает время в течение ночи, когда за процессом или стадией можно активно не наблюдать. Этот временной интервал составляет от около 8 до около 20 часов или от около 10 до около 18 часов, в вариантах осуществления - около 16 часов.

[0038] Термин «сольват», используемый в контексте данного документа, и если не указано иное, относится к кристаллической форме, в кристаллическую структуру которой включен растворитель. Когда растворителем является вода, сольват часто называют «гидратом». Растворитель в сольвате может присутствовать либо в стехиометрическом, либо в нестехиометрическом количестве.

[0039] Считается, что кристаллогидрат, обнаруживаемый при анализе воды методом титрования по Карлу Фишеру (KF) или ТГА анализе продукта, образовался в результате поступления воды из атмосферы, в которой это вещество обрабатывалось, или в результате следовых количеств воды, присутствующей в растворителях, контактировавших с веществом, или в результате комбинации данных факторов.

[0040] Количество растворителя, используемого в химическом процессе, например, реакции или кристаллизации, может обозначаться в контексте данного документа как количество «объемов», или «об.», или «V». Например, вещество может обозначаться как суспендированное (или растворенное) в 10 объемах (или 10 об. или 10 V) растворителя. В контексте данного изобретения это выражение следует понимать как количество миллилитров растворителя на грамм суспендируемого (или растворяемого) вещества, так что суспендирование (или растворение) 5 граммов вещества в 10 объемах растворителя означает, что растворитель используется в количестве 10 миллилитров растворителя на грамм суспендируемого (или растворяемого) вещества или, в данном примере, 50 мл растворителя. В другом контексте термин «об./об.» может использоваться для обозначения количества объемов растворителя, которые добавляют к жидкой смеси в расчете на объем данной смеси. Например, добавление метил-трет-бутилового эфира (МТБЭ) (1,5 об./об.) к 100 мл реакционной смеси будет означать, что было добавлено 150 мл МТБЭ.

[0041] Используемый в контексте данного документа термин «пониженное давление» относится к давлению от примерно 10 мбар до примерно 50 мбар.

[0042] Форма 4 тафамидиса, используемая в контексте данного документа, описана в патенте США № 9770441. В патенте США № 9770441 описана форма 4, имеющая
5 порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики при углах дифракции (2-тета) $15,9 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$ и $27,3 \pm 0,2$. В альтернативном варианте осуществления кристаллическая форма имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пики при углах дифракции (2-тета), по существу такие же, как показано на Фигуре 7.

[0043] В контексте данного документа, если не указано иное, приведенные здесь спектры
10 ЯМР ^{13}C с кросс-поляризацией и вращением образца под магическим углом измерены при 125 МГц, предпочтительно при температуре $293 \text{ K} \pm 3^\circ\text{C}$.

[0044] Настоящее изобретение включает аморфную форму тафамидиса. Аморфная форма тафамидиса может быть охарактеризована картиной PXRD, как показано на фиг. 1.

15 [0045] Настоящее изобретение включает кристаллическую форму тафамидиса, обозначенную как форма I. Кристаллическая форма I тафамидиса может быть охарактеризована данными, выбранными из одного или более из следующего: картина PXRD, имеющая пики при $5,1$, $8,4$, $18,5$, $21,0$ и $25,8$ градусах 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета; картина PXRD, как показано на фиг. 2, и комбинации этих данных.

20 [0046] Кристаллическая форма I тафамидиса может дополнительно характеризоваться картиной PXRD, имеющей пики при $5,1$, $8,4$, $18,5$, $21,0$ и $25,8$ градусах 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета, а также имеющей один, два, три, четыре или пять дополнительных пиков при $10,2$, $10,5$, $15,3$, $24,4$ и $27,1$ градусах 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

25 [0047] Кристаллическая форма I тафамидиса может характеризоваться каждой из вышеперечисленных характеристик по отдельности или всеми возможными комбинациями, например, картиной PXRD, имеющей пики при $5,1$, $8,4$, $18,5$, $21,0$ и $25,8$ градусах 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета и картиной PXRD, как показано на фиг. 2.

[0048] В альтернативном варианте кристаллическая форма I тафамидиса может характеризоваться картиной PXRD, имеющей пики при $5,1$, $8,4$, $10,2$, $10,5$, $15,3$, $18,5$, $21,0$,
30 $24,4$, $25,8$ и $27,1$ градусах 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[0049] Кристаллическая форма I тафамидиса согласно любому из вышеуказанных вариантов осуществления может представлять собой гидрат.

[0050] Настоящее изобретение включает кристаллическую форму тафамидиса, обозначенную как форма II. Кристаллическая форма II тафамидиса может быть

охарактеризована данными, выбранными из одного или более из следующего: картина PXRD, имеющая пики при 3,9, 11,3, 13,3, 16,0 и 27,2 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета; картина PXRD, как показано на фиг. 3 и комбинации представленных данных.

5 [0051] Кристаллическая форма II тафамидиса может дополнительно характеризоваться картиной PXRD, имеющей пики при 3,9, 11,3, 13,3, 16,0 и 27,2 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градусах 2-тета, а также наличием одного, двух, трех, четырех или пяти дополнительных пиков при 5,3, 6,4, 17,8, 19,2 и 22,0 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

10 [0052] Кристаллическая форма II тафамидиса может характеризоваться каждой из вышеперечисленных характеристик в отдельности или всеми возможными комбинациями, например, картиной PXRD, имеющей пики при 3,9, 11,3, 13,3, 16,0 и 27,2 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, и картиной PXRD, как показано на фиг. 3.

[0053] В альтернативном варианте кристаллическая форма II тафамидиса может характеризоваться картиной PXRD, имеющей пики при 3,9, 5,3, 6,4, 11,3, 13,3, 16,0, 17,8, 19,2, 22,0 и 27,2 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

15 [0054] Настоящее изобретение включает кристаллическую форму тафамидиса, обозначенную как форма III. Кристаллическая форма III тафамидиса может быть охарактеризована данными, выбранными из одного или более из следующего: картина PXRD, имеющая пики при 5,5, 10,9, 14,7, 19,6 и 21,7 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета; картина PXRD, как показано на фиг. 4; и комбинация этих данных.

20 [0055] Кристаллическая форма III тафамидиса может дополнительно характеризоваться картиной PXRD, имеющей пики при 5,5, 10,9, 14,7, 19,6 и 21,7 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, а также наличием одного, двух, трех, четырех или пяти дополнительных пиков при 10,3, 11,3, 16,3, 18,6 и 25,7 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

25 [0056] Кристаллическая форма III тафамидиса может характеризоваться каждой из вышеуказанных характеристик в отдельности или всеми возможными комбинациями, например, картиной PXRD, имеющей пики при 5,5, 10,9, 14,7, 19,6 и 21,7 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, и картиной PXRD, как показано на фиг.4.

30 [0057] В альтернативном варианте кристаллическая форма III тафамидиса может характеризоваться картиной PXRD, имеющей пики при 5,5, 10,3, 10,9, 11,3, 14,7, 16,3, 18,6, 19,6, 21,7 и 25,7 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

[0058] Кристаллическая форма III тафамидиса согласно любому из вышеуказанных вариантов осуществления может представлять собой сольват уксусной кислоты.

[0059] Настоящее изобретение включает кристаллическую форму тафамидиса, обозначенную как форма IV. Кристаллическая форма IV тафамидиса может быть

охарактеризована данными, выбранными из одного или более из следующего: картина PXRD, имеющая пики при 7,5, 12,9, 15,1, 17,7 и 25,4 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета; картина PXRD, как показано на фиг. 5; и комбинация этих данных.

5 [0060] Кристаллическая форма IV тафамидиса может дополнительно характеризоваться картиной PXRD, имеющей пики при 7,5, 12,9, 15,1, 17,7 и 25,4 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, а также наличием одного, двух, трех, четырех или пяти дополнительных пиков при 20,2, 21,3, 22,7, 23,7 и 27,0 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

10 [0061] Кристаллическая форма IV тафамидиса может характеризоваться каждой из вышеуказанных характеристик в отдельности или всеми возможными комбинациями, например, картиной PXRD, имеющей пики при 7,5, 12,9, 15,1, 17,7 и 25,4 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, и картиной PXRD, как показано на фиг.5.

[0062] В альтернативном варианте кристаллическая форма IV тафамидиса может характеризоваться картиной PXRD, имеющей пики при 7,5, 12,9, 15,1, 17,7, 20,2, 21,3, 22,7, 23,7, 25,4 и 27,0 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

15 [0063] Кристаллическая форма IV тафамидиса согласно любому из вышеуказанных вариантов осуществления может представлять собой сольват уксусной кислоты.

[0064] Настоящее изобретение включает кристаллическую форму тафамидиса, обозначенную как форма V. Кристаллическая форма V тафамидиса может быть охарактеризована данными, выбранными из одного или более из следующего: картина PXRD, имеющая пики при 6,0, 19,9, 20,6, 23,9 и 29,2 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета; картина PXRD, как показано на фиг. 6; и комбинация этих данных.

20

[0065] В альтернативном варианте кристаллическая форма V тафамидиса может быть охарактеризована данными, выбранными из одного или более из следующего: картина PXRD, имеющая пики при 6,0, 19,9, 20,6, 23,9 и 29,2 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета; картина PXRD, как показано на фиг. 6A; и комбинация этих данных.

25

[0066] Кристаллическая форма V тафамидиса может дополнительно характеризоваться картиной PXRD, имеющей пики при 6,0, 19,9, 20,6, 23,9 и 29,2 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, а также наличием одного, двух, трех или четырех дополнительных пиков при 17,8, 25,8, 27,3 и 31,1 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

30 [0067] Кристаллическая форма V тафамидиса может характеризоваться каждой из вышеперечисленных характеристик в отдельности или всеми возможными комбинациями, например, картиной PXRD, имеющей пики при 6,0, 19,9, 20,6, 23,9 и 29,2 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета и картиной PXRD, как показано на фиг.6 или фиг.6A.

[0068] Кристаллическая форма V тафамидиса может представлять собой безводную форму или сольватированную форму. В конкретных вариантах осуществления кристаллическая форма V может представлять собой безводную форму или метанольный сольват.

- 5 [0069] В альтернативном варианте кристаллическая форма V тафамидиса может характеризоваться картиной PXRD, имеющей пики при 6,0, 17,8, 19,9, 20,6, 23,9, 25,8, 27,3, 29,2 и 31,1 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

[0070] В любом из вариантов осуществления изобретения кристаллическая форма V может представлять собой безводную форму или метанольный сольват.

- 10 [0071] В любом из вариантов осуществления настоящего изобретения безводная форма V тафамидиса может альтернативно или дополнительно характеризоваться твердотельным ЯМР-спектром ^{13}C , имеющим пики при 171,5, 161,0, 149,1, 144,7, $131,0 \pm 0,2$ м.д. Безводная форма V тафамидиса может альтернативно или дополнительно характеризоваться твердотельным ЯМР-спектром ^{13}C , имеющим следующие абсолютные
15 значения разниц химических сдвигов от эталонного пика при 109,5 м.д. $\pm 0,2$ м.д., составляющие 62,1, 51,6, 39,6, 35,2, $21,5 \pm 0,1$ м.д.. В любом варианте осуществления настоящего изобретения безводная форма V тафамидиса может альтернативно или дополнительно характеризоваться твердотельным ЯМР-спектром ^{13}C по существу, как показано на фиг.8.

- 20 [0072] В соответствии с настоящим изобретением также предложено применение твердых форм тафамидиса и солей тафамидиса для получения других твердых форм тафамидиса, солей тафамидиса и их твердых форм.

- [0073] Настоящее изобретение дополнительно охватывает способы получения других твердых форм тафамидиса или их твердых форм, а также других солей тафамидиса или
25 их твердых форм. Способ включает получение твердой формы по настоящему изобретению и ее превращение в другие твердые формы тафамидиса. В альтернативном варианте способ включает получение твердой формы по настоящему изобретению и ее превращение в соль тафамидиса. Превращение может быть осуществлено, например, способом, включающим реакцию полученного тафамидиса с соответствующим
30 основанием, таким как меглюмин, основаниями щелочных/щелочноземельных металлов, таких как калий, натрий, кальций, магний, аммиак или алкиламины (в вариантах осуществления C_{1-6} моно-, ди- или триалкиламины). В вариантах осуществления основания щелочных/щелочноземельных металлов выбраны из группы, состоящей из гидроксида калия, карбоната калия, гидрокарбоната калия, гидроксида натрия, карбоната
35 натрия, гидрокарбоната натрия, гидроксида кальция или гидроксида магния.

[0074] В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает вышеописанные твердые формы тафамидиса и его соли для применения в получении фармацевтических композиций и/или составов, в вариантах осуществления - для лечения транстиретин-опосредованного амилоидоза. В вариантах осуществления настоящее изобретение охватывает применение вышеописанных твердых форм тафамидиса и его солей для приготовления фармацевтической композиции, содержащей тафамидис или его соль.

[0075] В другом варианте осуществления настоящее изобретение охватывает применение вышеописанных твердых форм тафамидиса и его солей или их комбинаций для приготовления фармацевтических композиций и/или составов, в вариантах осуществления - пероральных составов, например, таблеток или капсул. В вариантах осуществления настоящее изобретение охватывает вышеописанные твердые формы тафамидиса и/или его солей для приготовления фармацевтической композиции или состава, в вариантах осуществления - перорального состава в форме дисперсии, включающей тафамидис или его соль.

[0076] В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, включающие твердые формы тафамидиса и его соли или их комбинации, согласно настоящему изобретению.

[0077] В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение охватывает фармацевтические составы, включающие по меньшей мере одну из вышеописанных твердых форм тафамидиса и/или его солей и по меньшей мере один фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0078] Фармацевтические составы по настоящему изобретению содержат любую или комбинацию твердых форм тафамидиса по настоящему изобретению. В дополнение к активному ингредиенту фармацевтические составы по настоящему изобретению могут содержать одно или более вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества добавляются в состав для разных целей.

[0079] Разбавители увеличивают объем твердой фармацевтической композиции и могут сделать фармацевтическую лекарственную форму, содержащую композицию, более легкой в обращении для пациента и лица, осуществляющего уход. Разбавители для твердых композиций включают, например, микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel®), микротонкую целлюлозу, лактозу, крахмал, прежелатинизированный крахмал, карбонат кальция, сульфат кальция, сахар, декстраты, декстрин, декстозу, дигидрат двухосновного фосфата кальция, трехосновный фосфат кальция, каолин, карбонат магния, оксид магния, мальтодекстрин, маннит, полиметакрилаты (например, Eudragit®), хлорид калия, порошкообразную целлюлозу, хлорид натрия, сорбит и тальк.

[0080] Твердые фармацевтические композиции, которые спрессовывают в лекарственную форму, такую как таблетка, могут включать вспомогательные вещества, функции которых включают облегчение связывания активного ингредиента и других вспомогательных веществ вместе после прессования. Связующие вещества для твердых фармацевтических композиций включают камедь, альгиновую кислоту, карбомер (например, карбопол), карбоксиметилцеллюлозу натрия, декстрин, этилцеллюлозу, желатин, гуаровую камедь, гидрогенизированное растительное масло, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу (например, Klucel®), гидроксипропилметилцеллюлозу (например, Methocel®), жидкую глюкозу, алюмосиликат магния, мальтодекстрин, метилцеллюлозу, полиметакрилаты, повидон (например, Kollidon®, Plasdone®),), прежелатинизированный крахмал, альгинат натрия и крахмал.

[0081] Скорость растворения прессованной твердой фармацевтической композиции в желудке пациента может быть увеличена путем добавления к композиции разрыхлителя. Разрыхлители включают альгиновую кислоту, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия (например, Ac-Di-Sol®, Primellose®), коллоидный диоксид кремния, кроскармеллозу натрия, кросповидон (например, Kollidon®, Polyplasdone®), гуаровую камедь, алюмосиликат магния, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, полакрилин калия, порошкообразную целлюлозу, прежелатинизированный крахмал, альгинат натрия, гликолят крахмала натрия (например, Explotab®) и крахмал.

[0082] Вещества, способствующие скольжению (глитанты), могут быть добавлены для улучшения текучести непрессованной твердой композиции и для повышения точности дозирования. Вспомогательные вещества, которые могут действовать как глитанты, включают коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, порошкообразную целлюлозу, крахмал, тальк и трехосновный фосфат кальция.

[0083] Когда лекарственная форма, такая как таблетка, изготавливается путем прессования порошкообразной композиции, композиция подвергается давлению со стороны пуансона и матрицы. Некоторые вспомогательные вещества и активные ингредиенты имеют тенденцию прилипать к поверхностям пуансона и матрицы, что может привести к тому, что у продукта будут иметься ямки и другие неровности поверхности. В композицию может быть добавлено смазочное вещество для уменьшения адгезии и облегчения высвобождения продукта из красителя. Смазочные вещества включают стеарат магния, стеарат кальция, глицерилмоностеарат, глицерилпальмитостеарат, гидрогенизированное касторовое масло, гидрогенизированное растительное масло, минеральное масло, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, тальк и стеарат цинка.

[0084] Ароматизаторы и усилители вкуса делают лекарственную форму более привлекательной по вкусу для пациента. Типичные ароматизаторы и усилители вкуса для фармацевтических продуктов, которые могут быть включены в композицию по настоящему изобретению, включают мальтол, ванилин, этилванилин, ментол, лимонную кислоту, фумаровую кислоту, этилмальтол и винную кислоту.

[0085] Твердые и жидкие композиции также могут быть окрашены с использованием любого фармацевтически приемлемого красителя для улучшения их внешнего вида и/или облегчения идентификации пациентом продукта и уровня однократной дозы.

[0086] В жидких фармацевтических композициях по настоящему изобретению активный ингредиент и любые другие твердые вспомогательные вещества растворяют или суспендируют в жидком носителе, таком как вода, растительное масло, спирт, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль или глицерин.

[0087] Жидкие фармацевтические композиции могут содержать эмульгаторы для равномерного диспергирования по всей композиции активного ингредиента или другого вспомогательного вещества, которое не растворимо в жидком носителе. Эмульгаторы, которые могут быть использованы в жидких композициях по настоящему изобретению, включают, например, желатин, яичный желток, казеин, холестерин, акацию, трагакант, карраген, пектин, метилцеллюлозу, карбомер, цетостеариловый спирт и цетиловый спирт.

[0088] Жидкие фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут также содержать агент, повышающий вязкость, для улучшения вкусового ощущения продукта во рту и/или покрытия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. К таким агентам относятся камедь, бентонит альгиновой кислоты, карбомер, карбоксиметилцеллюлоза кальция или натрия, цетостеариловый спирт, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, желатиновая гуаровая камедь, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, мальтодекстрин, поливиниловый спирт, повидон, пропиленкарбонат, альгинат пропиленгликоля, альгинат натрия, крахмал гликолят натрия, крахмал трагакант и ксантановая камедь.

[0089] Подсластители, такие как сорбит, сахарин, сахарин натрия, сахароза, аспартам, фруктоза, маннит и инвертированный сахар, могут быть добавлены для улучшения вкуса.

[0090] Консерванты и хелатирующие агенты, такие как спирт, бензоат натрия, бутилированный гидроксилтолуол, бутилированный гидроксианизол и этилендиамин тетрауксусная кислота могут быть добавлены в количествах, безопасных для приема внутрь, для улучшения стабильности при хранении.

[0091] Согласно настоящему изобретению, жидкая композиция может также содержать буфер, такой как глюконовая кислота, молочная кислота, лимонная кислота или уксусная

кислота, глюконат натрия, лактат натрия, цитрат натрия или ацетат натрия. Выбор вспомогательных веществ и их используемых количеств может быть без труда сделан специалистом по разработке лекарственных составов на основе опыта и с учетом стандартных методик и справочных изданий в этой области.

- 5 [0092] Твердые композиции по настоящему изобретению включают порошки, грануляты, агрегаты и прессованные композиции. Дозировки включают дозировки, подходящие для перорального, трансбуккального, ректального, парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное), ингаляционного и офтальмологического введения. Хотя наиболее подходящее введение в любом конкретном случае будет зависеть от
- 10 характера и тяжести состояния, подлежащего лечению, в соответствии с вариантами осуществления способ введения является пероральным. Дозировки могут быть для удобства представлены в виде единичной лекарственной формы и приготовлены любым из способов, хорошо известных в фармацевтической области.

- [0093] Лекарственные формы включают твердые лекарственные формы, такие как
- 15 таблетки, порошки, капсулы, суппозитории, саше, пастилки и леденцы, а также жидкие сиропы, суспензии и эликсиры.

- [0094] Лекарственная форма по настоящему изобретению может представлять собой капсулу, содержащую композицию, в соответствии с вариантами осуществления - порошкообразную или гранулированную твердую композицию по изобретению, в твердой
- 20 либо мягкой оболочке. Оболочка может быть изготовлена из желатина и необязательно содержать пластификатор, такой как глицерин и сорбит, а также замутняющий агент или краситель.

- [0095] Из активного ингредиента и вспомогательных веществ могут быть разработаны композиции и лекарственные формы в соответствии со способами, известными в данной
- 25 области техники.

- [0096] Композиция для таблетирования или заполнения капсул может быть приготовлена путем влажной грануляции. При влажной грануляции некоторые или все активные ингредиенты и вспомогательные вещества в виде порошка смешивают, а затем дополнительно перемешивают в присутствии жидкости, в вариантах осуществления – в
- 30 присутствии воды, которая приводит к слипанию порошка в гранулы. Гранулят просеивают и/или измельчают, сушат, а затем просеивают и/или дробят до желаемого размера частиц. Затем гранулят можно таблетировать, или перед таблетированием могут быть добавлены другие вспомогательные вещества, такие как глидант или и/или смазка.

- [0097] Таблетированная композиция может как правило быть приготовлена путем сухого
- 35 смешивания. Например, смешанная композиция активных веществ и вспомогательных

веществ может быть уплотнена в блок или лист, а затем измельчена в уплотненные гранулы. Уплотненные гранулы впоследствии могут быть спрессованы в таблетку.

[0098] В качестве альтернативы сухой грануляции смешанная композиция может быть спрессована непосредственно в уплотненную лекарственную форму с использованием методик прямого прессования. Прямое прессование дает более однородную таблетку без гранул. Вспомогательные вещества, которые особенно хорошо подходят для таблетирования прямым прессованием, включают микрокристаллическую целлюлозу, высушенную распылением лактозу, дикальцийфосфат дигидрат и коллоидный диоксид кремния. Надлежащее использование этих и других вспомогательных веществ в таблетировании прямым прессованием известно специалистам в данной области техники, обладающим опытом и навыками, в частности, постановкой задач для таблетирования прямым прессованием.

[0099] Заполнение капсул по настоящему изобретению может включать любую из вышеупомянутых смесей и гранулятов, которые были описаны со ссылкой на таблетирование, но они не подвергаются финальной стадии таблетирования.

[00100] Фармацевтический состав тафамидиса может быть приготовлен для введения млекопитающему, в вариантах осуществления - человеку. Тафамидис может быть приготовлен, например, в форме вязкого жидкого раствора или суспензии, в вариантах осуществления - в форме прозрачного раствора, для инъекций. Состав может содержать один или более растворителей. Подходящий растворитель может быть выбран с учетом физической и химической стабильности растворителя при разных значениях pH, вязкости (которая обеспечит возможность введения через шприц), текучести, температуры кипения, смешиваемости и чистоты. Подходящие растворители включают спирт USP, бензиловый спирт NF, бензилбензоат USP и касторовое масло USP. В состав могут быть добавлены дополнительные вещества, такие как буферы, солюбилизаторы и антиоксиданты, в том числе, включая те, которые раскрыты в Ansel et al., Фармацевтические лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств, 7-е издание. Настоящее изобретение включает способ получения указанных составов тафамидиса путем объединения по меньшей мере, одной из вышеуказанных твердых форм и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

[00101] В контексте данного документа твердые формы, а также фармацевтические композиции или составы тафамидиса могут быть использованы в качестве лекарственных средств, в вариантах осуществления - для лечения транстретин-опосредованного амилоидоза.

[00102] В соответствии с настоящим изобретением также предложен способ лечения транстиретин-опосредованного амилоидоза путем введения терапевтически эффективного количества твердой формы тафамидиса по настоящему изобретению или по меньшей мере одного из вышеуказанных фармацевтических композиций или составов субъекту, страдающему транстиретин-опосредованным амилоидозом, в вариантах осуществления - кардиомиопатии дикого типа или наследственного транстиретин-опосредованного амилоидоза, или транстиретинового амилоидоза у взрослых пациентов с симптоматической полинейропатией 1 стадии, для задержки периферических неврологических нарушений, или иным образом нуждающихся в лечении.

[00103] В соответствии с настоящим изобретением также предложено применение твердых форм тафамидиса по настоящему изобретению или по меньшей мере одной из вышеуказанных фармацевтических композиций или составов для изготовления лекарственного средства для лечения транстиретин-опосредованного амилоидоза, в вариантах осуществления - кардиомиопатии дикого типа или наследственного транстиретин-опосредованного амилоидоза или транстиретинового амилоидоза у взрослых пациентов с симптоматической полинейропатией стадии 1, чтобы отсрочить периферические неврологические нарушения.

[00104] Описав изобретение со ссылкой на определенные предпочтительные варианты осуществления, другие варианты осуществления станут очевидными для специалиста в данной области техники при рассмотрении описания. Изобретение дополнительно иллюстрируется ссылкой на следующие примеры, подробно описывающие приготовление композиции и способы применения композиции. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что многие модификации как веществ, так и способов могут быть осуществлены на практике, не выходя за рамки данного изобретения.

Аналитические способы

Методика порошковой рентгеновской дифрактограммы ("PXRD"):

[00105] Образец после измельчения в порошок пестиком в ступке наносят непосредственно на силиконовый держатель планшета. Порошковую рентгеновскую дифрактограмму измеряли с помощью рентгеновского порошкового дифрактометра Philips X'Pert PRO, оснащенного источником Cu-излучения = 1,54184 Å (Ангстрем), детектор X'Celerator (2,022° 2θ). Параметры сканирования: диапазон углов: 3-40 град., размер шага 0,0167, время на шаг - 37 с, непрерывное сканирование.

Методика твердотельного ядерного магнитного резонанса ¹³C («ss-ЯМР» или твердотельный ЯМР ¹³C)

[00106] Твердотельные ЯМР-спектры измеряли при 11,7 Тл с использованием ЯМР-спектрометра Bruker Avance III HD 500 US/WB (Карлсруэ, Германия, 2013). Спектры ЯМР ^{13}C ЯМР при кросс-поляризации и вращении образца под магическим углом были получены с использованием стандартной импульсной схемы при частоте вращения 11 кГц. Задержка рециркуляции составила 8 с, а время контакта при кросс-поляризации составило 2 мс. Сила спин-блокирующих полей B_1 (^{13}C), выраженная в единицах частоты $\omega/2\pi = \gamma B_1$ составила 64 кГц.

[00107] Шкала ЯМР ^{13}C была отнесена к α -глицину (176,03 ч./млн.). Фрикционный нагрев вращающихся образцов компенсировали активным охлаждением, а температурную калибровку проводили с использованием $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$. ЯМР-спектрометр был полностью откалиброван, и все экспериментальные параметры были тщательно оптимизированы перед исследованием. Магический угол был установлен с использованием KBr в процессе стандартной процедуры оптимизации, а однородность магнитного поля была оптимизирована с использованием адамантановой пробы (в результате полная ширина линии на уровне половины высоты $\Delta\nu_{1/2}$ составила менее 3,5 Гц при 250 мс времени захвата).

ПРИМЕРЫ

[00108] Тафамидис может быть получен в соответствии с процедурой, описанной в патенте США № 7214695.

Пример 1: Получение аморфного тафамидиса

[00109] Тафамидис (2,730 г) подвергали измельчению в шаровой мельнице (агатовая ступка, 3 агатовых шара $\phi = 7$ мм, частота: 25 Гц, время: 6 ч). Полученное твердое вещество анализировали. Аморфная форма тафамидиса была подтверждена посредством PXRD.

Пример 2: Получение формы I тафамидиса

[00110] Аморфную форму тафамидиса, полученную в соответствии с Примером 1 (100 мг), подвергали воздействию паров смеси растворителей вода/ацетон (объемное соотношение вода/ацетон = 97/3) в течение 33 суток при 25°C. Полученное твердое вещество анализировали. Форма I тафамидиса была подтверждена посредством PXRD.

Пример 3: Получение формы I тафамидиса

[00111] Аморфную форму тафамидиса, полученную в соответствии с Примером 1 (100 мг), подвергали воздействию паров смеси растворителей вода/ацетон (объемное

соотношение вода/ацетон = 99/1) в течение 33 суток при 25°C. Полученное твердое вещество анализировали. Форма I тафамидиса была подтверждена посредством PXRD.

Пример 4: Получение формы I тафамидиса

[00112] Аморфную форму тафамидиса, полученную в соответствии с Примером 1 (100 мг), подвергали воздействию паров воды в течение 33 суток при 25°C. Полученное твердое вещество анализировали. Форма I тафамидиса была подтверждена посредством PXRD.

Пример 5: Получение формы I тафамидиса

[00113] Аморфную форму тафамидиса, полученную в соответствии с примером 1 (100 мг), подвергали воздействию 100% относительной влажности при 25°C в течение 30 суток. Полученное твердое вещество анализировали. Форма I тафамидиса была подтверждена посредством PXRD.

Пример 6: Получение формы I тафамидиса

[00114] Тафамидис (1000 мг) растворяли в 50 мл тетрагидрофурана (ТГФ) при комнатной температуре. Полученный раствор по каплям добавляли к 200 мл воды, охлажденной до температуры 10°C. Кристаллизация происходила мгновенно, и суспензию дополнительно перемешивали в течение одного часа. Полученное твердое вещество выделяли вакуумной фильтрацией (973 мг) и анализировали с помощью PXRD. Была получена Форма I тафамидиса.

Пример 7: Получение формы II тафамидиса

[00115] Тафамидис (122 мг) растворяли в 7 мл 2-метилтетрагидрофурана при 61°C. Полученный раствор подвергали форсированному охлаждению в холодной бане, и при 7°C происходила кристаллизация. Полученное твердое вещество выделяли вакуумной фильтрацией (33 мг) и анализировали с помощью PXRD. Была получена форма II тафамидиса.

Пример 8: Получение формы II тафамидиса

[00116] Тафамидис (20 мг) растворяли в 4 мл 2-метилтетрагидрофурана при 25°C. Полученный раствор оставляли медленно испаряться при комнатной температуре при неплотно закрытой крышке на 7 суток. Полученное твердое вещество анализировали методом PXRD. Была получена форма II тафамидиса.

Пример 9: Получение формы III тафамидиса

[00117] Тафамидис (20 мг) растворяли в уксусной кислоте (6 мл) при температуре кипения с обратным холодильником (118°C). Полученный раствор оставляли медленно

испаряться. Через 24 часа была получена кристаллизация. Полученное твердое вещество выделяли вакуумной фильтрацией и анализировали методом PXRD. Была получена форма III тафамидиса.

Пример 10: Получение формы III тафамидиса

- 5 [00118] Тафамидис (100 мг) подвергали измельчению в шаровой мельнице (агатовая ступка, 5 агатовых шаров $\phi=7$ мм, частота: 25 Гц, время: 30 минут). Уксусную кислоту добавляли по каплям (три капли) в шаровую мельницу. Полученное твердое вещество анализировали методом PXRD. Была получена форма III тафамидиса.

Пример 11: Получение формы III тафамидиса

- 10 [00119] Тафамидис (113 мг) растворяли в 20,5 мл уксусной кислоты при 92°C. Полученный раствор подвергали резкому охлаждению в холодной бане, и при 65°C происходила кристаллизация. Полученное твердое вещество выделяли вакуумной фильтрацией (75 мг) и анализировали с помощью PXRD. Была получена форма III тафамидиса.

15 Пример 12: Получение формы III тафамидиса

[00120] Тафамидис (100 мг) перемешивали в 1 мл уксусной кислоты при комнатной температуре (25°C). Полученное твердое вещество анализировали методом PXRD через 4 часа. Была получена форма III тафамидиса.

Пример 13: Получение формы III тафамидиса

- 20 [00121] Тафамидис (100 мг) перемешивали в 1 мл уксусной кислоты при 50°C. Полученное твердое вещество анализировали методом PXRD через 2 часа. Была получена форма III тафамидиса.

Пример 14: Получение формы IV тафамидиса

- 25 [00122] Тафамидис (511 мг) растворяли в уксусной кислоте (35 мл) при температуре 105°C. Полученный раствор медленно (самопроизвольно) охлаждали. Кристаллизация происходила при 89°C. Суспензию перемешивали в течение одного часа и затем выделяли вакуумной фильтрацией (495 мг). Полученное твердое вещество анализировали методом PXRD. Была получена форма IV тафамидиса (сольват уксусной кислоты).

30 Пример 15: Получение формы V тафамидиса

[00123] Тафамидис (172 мг) растворяли в ТГФ (12 мл) при комнатной температуре. Антирастворитель (метанол) охлаждали до 0°C (ледяная баня) и добавляли по каплям в раствор (48 мл). Кристаллизация была мгновенной. Суспензию перемешивали в течение

одного часа и затем выделяли вакуумной фильтрацией (108 мг). Полученное твердое вещество промывали смесью растворителей ТГФ:метанол (1:4). Полученное твердое вещество анализировали методом PXRD. Была получена форма V тафамидиса.

Пример 16: Получение формы 4 тафамидиса

- 5 [00124] Форму II (сольват 2-метилТГФ), полученную в результате кристаллизации с форсированным охлаждением (пример 7), сушили в вакуумной сушилке при 150°C в течение 20 минут. Полученное твердое вещество анализировали методом PXRD. Была получена чистая форма 4 (чистота по ВЭЖХ: 99,99%).

Пример 17: Получение формы 4 тафамидиса

- 10 [00125] Форму III (сольват уксусной кислоты), полученную в результате кристаллизации с форсированным охлаждением (пример 11), сушили в вакуумной сушилке при 100°C в течение 1 часа. Полученное твердое вещество анализировали методом PXRD. Была получена чистая форма 4.

Пример 18: Получение формы 4 тафамидиса

- 15 [00126] Форму IV (сольват уксусной кислоты) сушили в вакуумной сушилке при 80°C. Через 5 часов Форма IV начала превращаться в смесь Формы IV и Формы 4. Образец оставляли сушиться на 22 часа. Полученное твердое вещество анализировали методом PXRD. В результате была получена чистая форма 4.

Пример 19: Получение формы 4 тафамидиса

- 20 [00127] Форму I (гидратную форму), полученную обратной кристаллизацией из растворителя-антирастворителя (Пример 6), сушили в вакуумной сушилке при 150°C в течение 20 минут. Полученное твердое вещество анализировали методом PXRD. Была получена чистая форма 4.

Пример 20: Получение формы 4 тафамидиса

- 25 [00128] Форму V, полученную кристаллизацией из растворителя-антирастворителя (пример 15), нагревали в DSC до 160°C в течение 10 минут. Полученное твердое вещество анализировали методом PXRD. Была получена чистая форма 4.

Пример 21: Получение формы V тафамидиса

- 30 [00129] Тафамидис (1,0 грамм, 3,25 ммоль, форма 1) растворяли в смеси растворителей толуол/NMP (15 об.; 15% NMP) нагреванием до 70-75°C. Раствор самопроизвольно охлаждали до 30°C и медленно добавляли к холодному метанолу (30 об.) при 0-5°C. Кристаллизация была мгновенной. Полученную суспензию перемешивали при 0-5°C в течение 2 часов. Полученные кристаллы выделяли вакуумной фильтрацией.

Полученное твердое вещество промывали метанолом (10 об.) и сушили в вакуумной сушилке при 80°C, 20 мбар в течение 6 часов (получили 0,9 г кристаллов, хроматографическая чистота 99%). Полученное твердое вещество анализировали методом PXRD. Была получена форма V тафамидиса.

5 Пример 22: Получение формы V тафамидиса

[00130] Тафамидис (498 мг, Форма 1) растворяли в ТГФ (28 мл) при комнатной температуре. Антирастворитель (метанол) охлаждали до 0°C (ледяная баня) и добавляли по каплям в раствор (92 мл). Кристаллизация была мгновенной. Суспензию перемешивали в течение одного часа и затем выделяли вакуумной фильтрацией (427 мг).

10 Полученное твердое вещество промывали смесью растворителей ТГФ:метанол (1:4). Полученное твердое вещество анализировали с помощью XRD. Была получена форма V тафамидиса (метанольный сольват). Полученное твердое вещество подвергали нагреванию в вакуумной сушилке при 80°C в течение 2 часов. Полученное твердое вещество анализировали методом PXRD. Была получена форма V тафамидиса
15 (безводная).

Пример 23: Получение безводной формы V тафамидиса

[00131] 4-(3,5-дихлорбензамидо)-3-гидроксibenзойную кислоту (25,00 г; 76,7 ммоль), толуол (281,3 мл), N-метилпирролидон (93,8 мл) и метансульфоновую кислоту (14,9 мл; 230,0 ммоль; 3,0 экв.) загружали в реактор при 20-25°C. Реакционную смесь
20 нагревали до температуры кипения с обратным холодильником (117-119°C) и перемешивали до завершения реакции (около 15 часов). Затем реакционную смесь охлаждали до 100-110°C и доводили pH до 1,4-1,8 добавлением триэтиламина (32 мл; 230,0 ммоль; 3,0 экв.). Реакционную смесь по каплям добавляли к холодному метанолу (750 мл, предварительно охлажденному до 0-5°C) в течение 1 часа. Произошла
25 кристаллизация. Суспензию перемешивали при 0-5°C в течение дополнительных 3 часов. Кристаллы метанольного сольвата тафамидиса отфильтровывали через воронку Бюхнера и промывали метанолом (2×100 мл). Влажные кристаллы суспендировали в свежем метаноле (375 мл) при 20-25°C в течение 3-6 часов. Кристаллы метанольного сольвата тафамидиса отфильтровывали через воронку Бюхнера, промывали метанолом
30 (2×50 мл) и сушили при 80°C, 20 мбар, 10 часов. Были получены белые кристаллы безводной формы V тафамидиса.

Пример 24: Получение формы III тафамидиса

[00132] Тафамидис (100 мг) перемешивали в 1 мл уксусной кислоты при комнатной температуре (25°C) в течение 4 часов. Смесь фильтровали, а полученное твердое
35 вещество анализировали методом PXRD. Была получена форма III тафамидиса.

Пример 25: Получение формы III тафамидиса

[00133] Тафамидис (100 мг) перемешивали в 1 мл уксусной кислоты при 50 °С в течение 2 часов. Смесь фильтровали, а полученное твердое вещество анализировали методом PXRD. Была получена форма III тафамидиса.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма тафамидиса, обозначенная как форма V, которая характеризуется данными, выбранными из одного или более из следующего:

a) порошковая рентгеновская дифрактограмма, имеющая пики при 6,0, 19,9, 20,6, 23,9 и 29,2 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета;

(b) порошковая рентгеновская дифрактограмма, по существу такая, как показано на фиг. 6 или фиг 6A;

(c) твердотельный ЯМР-спектр ^{13}C , имеющий пики при 171,5, 161,0, 149,1, 144,7, 131,0 $\pm$ 0,2 м.д.;

(d) твердотельный ЯМР-спектр ^{13}C , имеющий следующие абсолютные значения разниц химических сдвигов от эталонного пика при 109,5 м.д. $\pm$ 0,2 м.д., составляющие 62,1, 51,6, 39,6, 35,2, 21,5 $\pm$ 0,1 м.д.;

(e) твердотельный ЯМР-спектр ^{13}C , по существу такой, как показано на фиг. 8; или

(f) комбинации указанных данных.

2. Кристаллическая форма тафамидиса по п.1, которая характеризуется данными, выбранными из следующего:

a) порошковая рентгеновская дифрактограмма, имеющая пики при 6,0, 19,9, 20,6, 23,9 и 29,2 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета;

(b) порошковая рентгеновская дифрактограмма, по существу такая, как показано на фигуре 6; или

(c) порошковая рентгеновская дифрактограмма, по существу такая, как показано на фигуре 6A.

3. Кристаллическая форма тафамидиса по п.1 или п.2, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики при 6,0, 19,9, 20,6, 23,9 и 29,2 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, а также имеющей один, два, три или четыре дополнительных пика при 17,8, 25,8, 27,3 и 31,1 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

4. Кристаллическая форма тафамидиса по любому из пп. 1, 2 или 3, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики при 6,0, 17,8, 19,9, 20,6, 23,9, 25,8, 27,3, 29,2 и 31,1 градусах 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

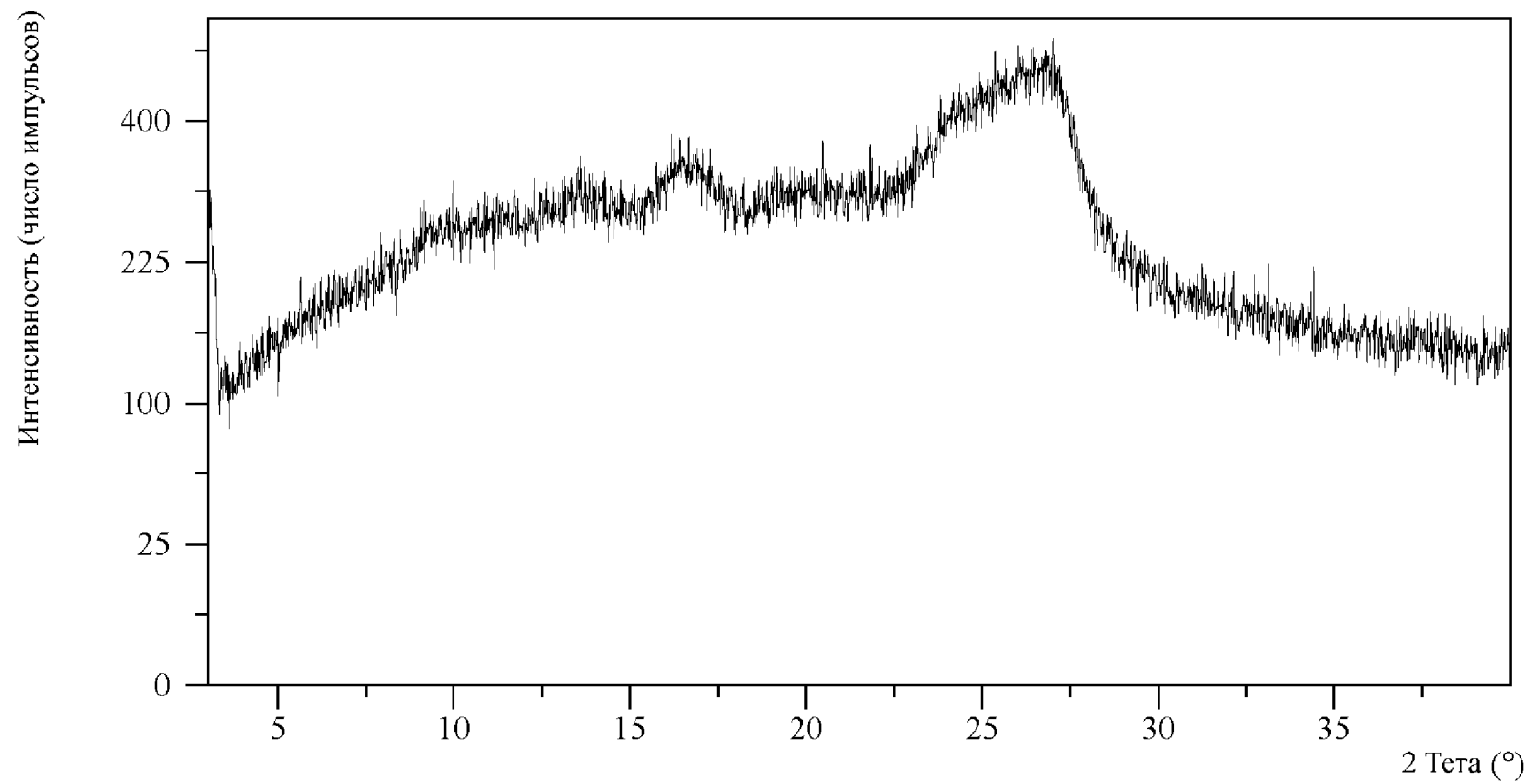
5. Кристаллический метанольный сольват тафамидиса.

6. Кристаллический метанольный сольват тафамидиса по п. 5, который характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, определенной в любом из пп. 2, 3 и 4.
7. Кристаллическая форма тафамидиса по любому из пп. 1, 2, 3 или 4, представляющая собой безводную форму или сольватированную форму.
8. Кристаллическая форма тафамидиса по любому из пп.1, 2, 3 или 4, представляющая собой безводную форму.
9. Применение кристаллической формы тафамидиса по любому из пп.1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 для получения других твердых форм тафамидиса, солей тафамидиса и твердых форм солей тафамидиса.
10. Способ получения других твердых форм тафамидиса, других солей тафамидиса или их твердых форм, включающий получение кристаллической формы тафамидиса по любому из пп.1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 и ее превращение в другие твердые формы или соли тафамидиса.
11. Способ по п.10, включающий проведение реакции кристаллической формы тафамидиса, как определено в любом из пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6,7 или 8, с основанием, с образованием соли, при этом предпочтительно основание выбрано из меглюмина или оснований щелочного/щелочноземельного металла, при этом предпочтительно основание щелочного/щелочноземельного металла выбрано из группы, состоящей из гидроксида калия, карбоната калия, гидрокарбоната калия, гидроксида натрия, карбоната натрия, гидрокарбоната натрия, гидроксида кальция или гидроксида аммония-магния или алкиламинов, предпочтительно моно-, ди- или три(C₁₋₆ алкил)аминов.
12. Применение кристаллической формы тафамидиса по любому из пп.1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, при этом предпочтительно кристаллическая форма тафамидиса соответствует любому из пп. 1, 2, 3 или 4, для получения фармацевтического состава или фармацевтической композиции, или фармацевтического состава или фармацевтической композиции, содержащей другую твердую форму тафамидиса или соль тафамидиса.
13. Применение по п. 12, где фармацевтический состав представляет собой пероральный состав, при этом предпочтительно пероральный состав представляет собой таблетку или капсулу.
14. Применение по п.13, где фармацевтический состав представляет собой капсулу, предпочтительно мягкую желатиновую капсулу.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму тафамидиса по любому из пп.1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, при этом предпочтительно фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму тафамидиса по любому из пп.1, 2, 3 или 4.
16. Фармацевтическая композиция по п.15, которая находится в форме дисперсии.
17. Фармацевтический состав, содержащий кристаллическую форму тафамидиса по любому из пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество; при этом предпочтительно указанный фармацевтический состав содержит кристаллическую форму тафамидиса по любому из пп.1, 2, 3 или 4 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
18. Фармацевтический состав по п. 17, который представляет собой пероральный состав, при этом предпочтительно указанный пероральный состав представляет собой таблетку или капсулу, и при этом предпочтительно указанный пероральный состав представляет собой мягкую желатиновую капсулу.
19. Способ получения фармацевтического состава по п. 18, включающий объединение кристаллической формы тафамидиса по любому из пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8; предпочтительно кристаллической формы тафамидиса по любому из пп.1, 2, 3 или 4 по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.
20. Кристаллическая форма тафамидиса по любому из пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8; предпочтительно кристаллическая форма тафамидиса по любому из пп. 1, 2, 3 или 4; фармацевтическая композиция по п. 15 или п. 16; или фармацевтический состав по п. 17 или п.18 для применения в качестве лекарственного средства.
21. Кристаллическая форма тафамидиса по любому из пп.1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8; предпочтительно кристаллическая форма тафамидиса по любому из пп.1, 2, 3 или 4; фармацевтическая композиция по п. 15 или п. 16; или фармацевтический состав по п. 17 или п. 18 для применения при лечении транстиретин-опосредованного амилоидоза, предпочтительно для применения при лечении семейной амилоидной полинейропатии, кардиомиопатии дикого типа или наследственного транстиретин-опосредованного амилоидоза, или транстиретинового амилоидоза у взрослых пациентов с симптоматической полинейропатией 1 стадии.
22. Применение кристаллической формы тафамидиса по любому из пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, предпочтительно кристаллической формы тафамидиса по любому из пп. 1, 2, 3 или 4; фармацевтической композиции по п. 15 или п. 16; или фармацевтического состава по п. 17 или п. 18 для изготовления лекарственного средства для лечения транстиретин-опосредованного амилоидоза, предпочтительно для лечения семейной амилоидной

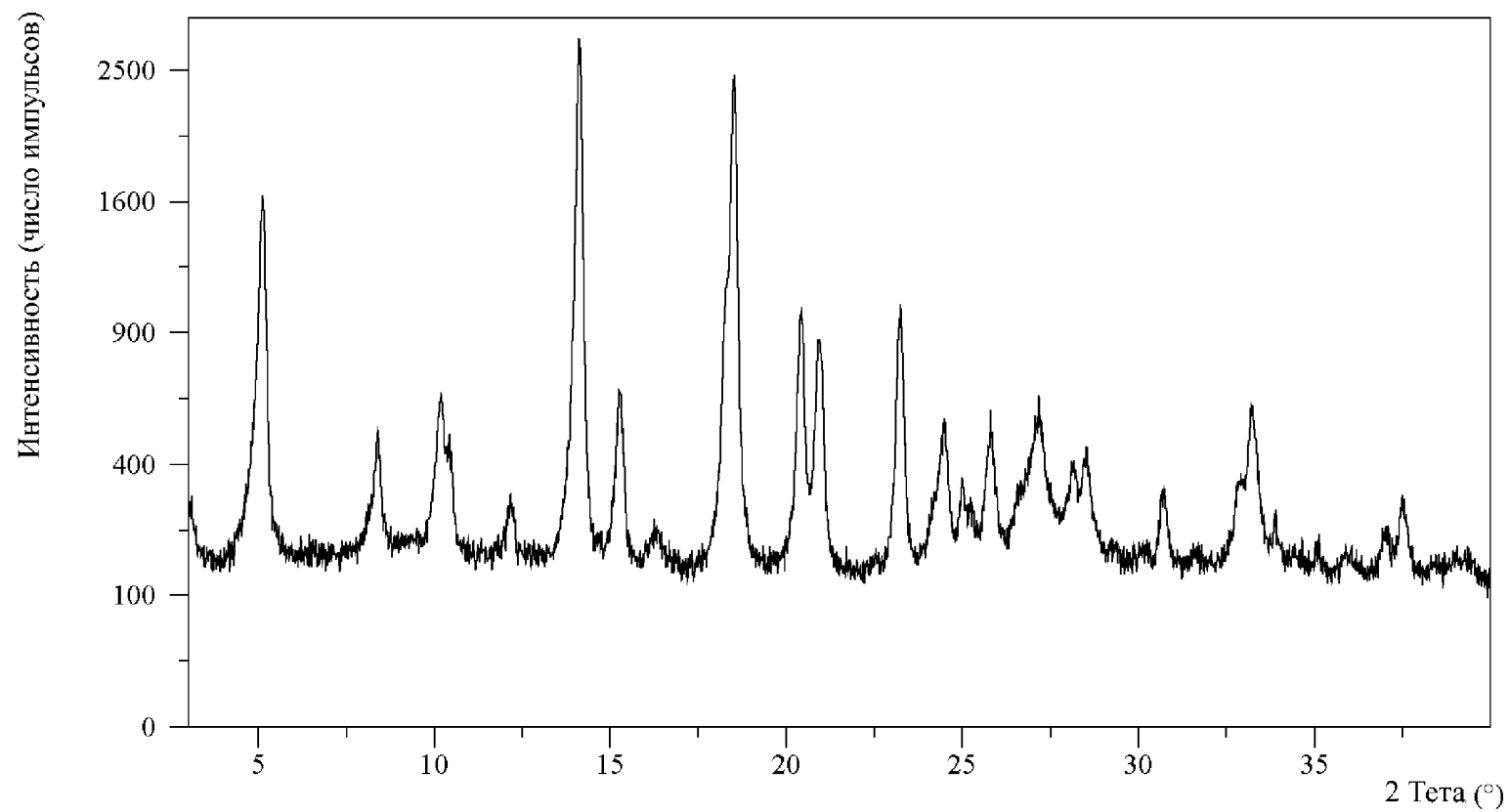
полинейропатии, кардиомиопатии дикого типа или наследственного транстиретин-опосредованного амилоидоза, или транстиретинового амилоидоза у взрослых пациентов с симптоматической полинейропатией 1 стадии.

23. Способ лечения транстиретин-опосредованного амилоидоза, включающий введение терапевтически эффективного количества кристаллической формы тафамидиса по любому из пп.1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, предпочтительно кристаллической формы тафамидиса по любому из пп.1, 2, 3 или 4; фармацевтической композиции по п. 15 или п. 16; или фармацевтического состава по п. 17 или п. 18 субъекту, страдающему семейной амилоидной полинейропатией, кардиомиопатией дикого типа или наследственным транстиретин-опосредованным амилоидозом, или транстиретиновым амилоидозом, у взрослых пациентов с симптоматической полинейропатией 1 стадии или иным образом нуждающихся в лечении.



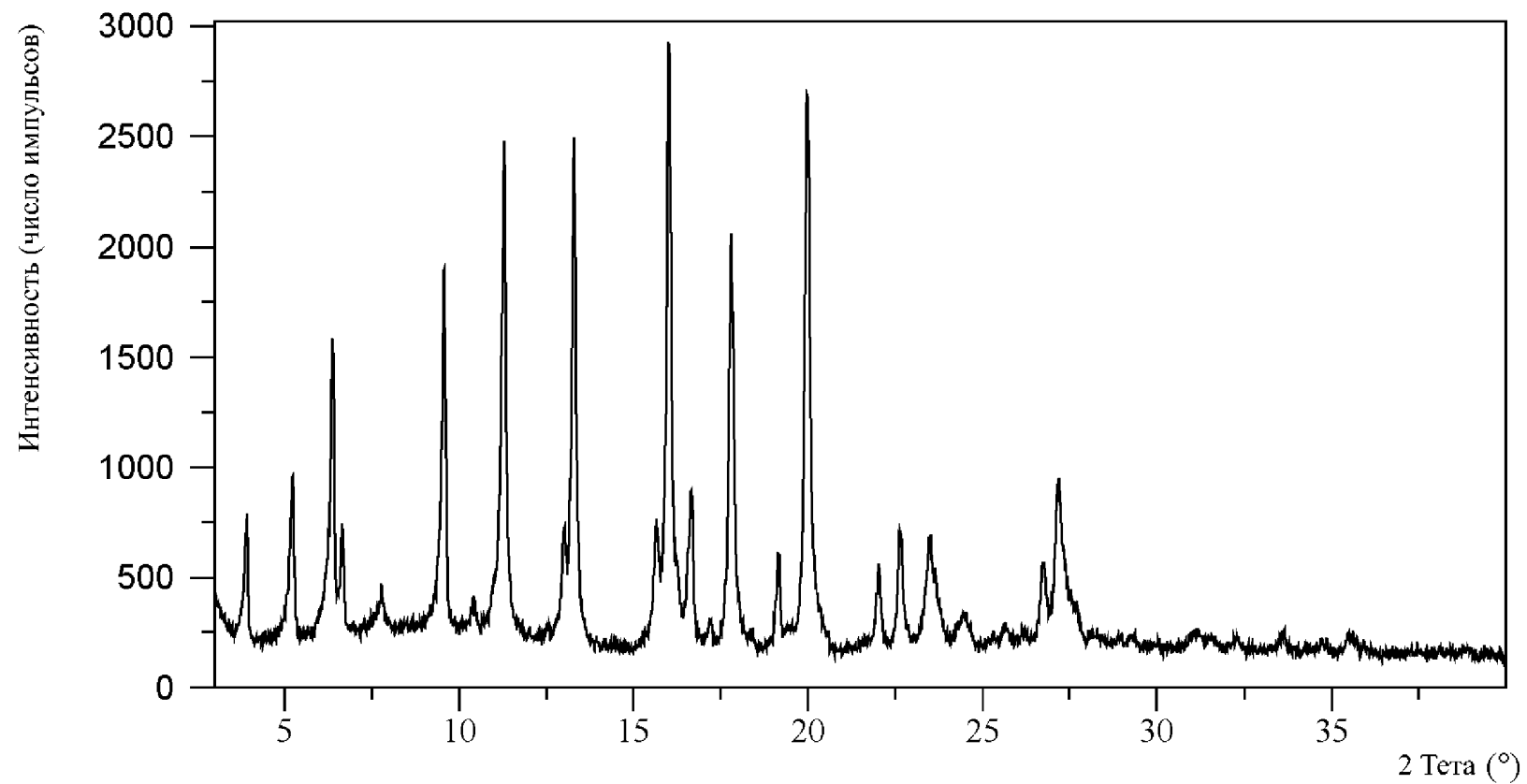
На фигуре 1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма аморфной формы тафамидиса

ФИГ. 1



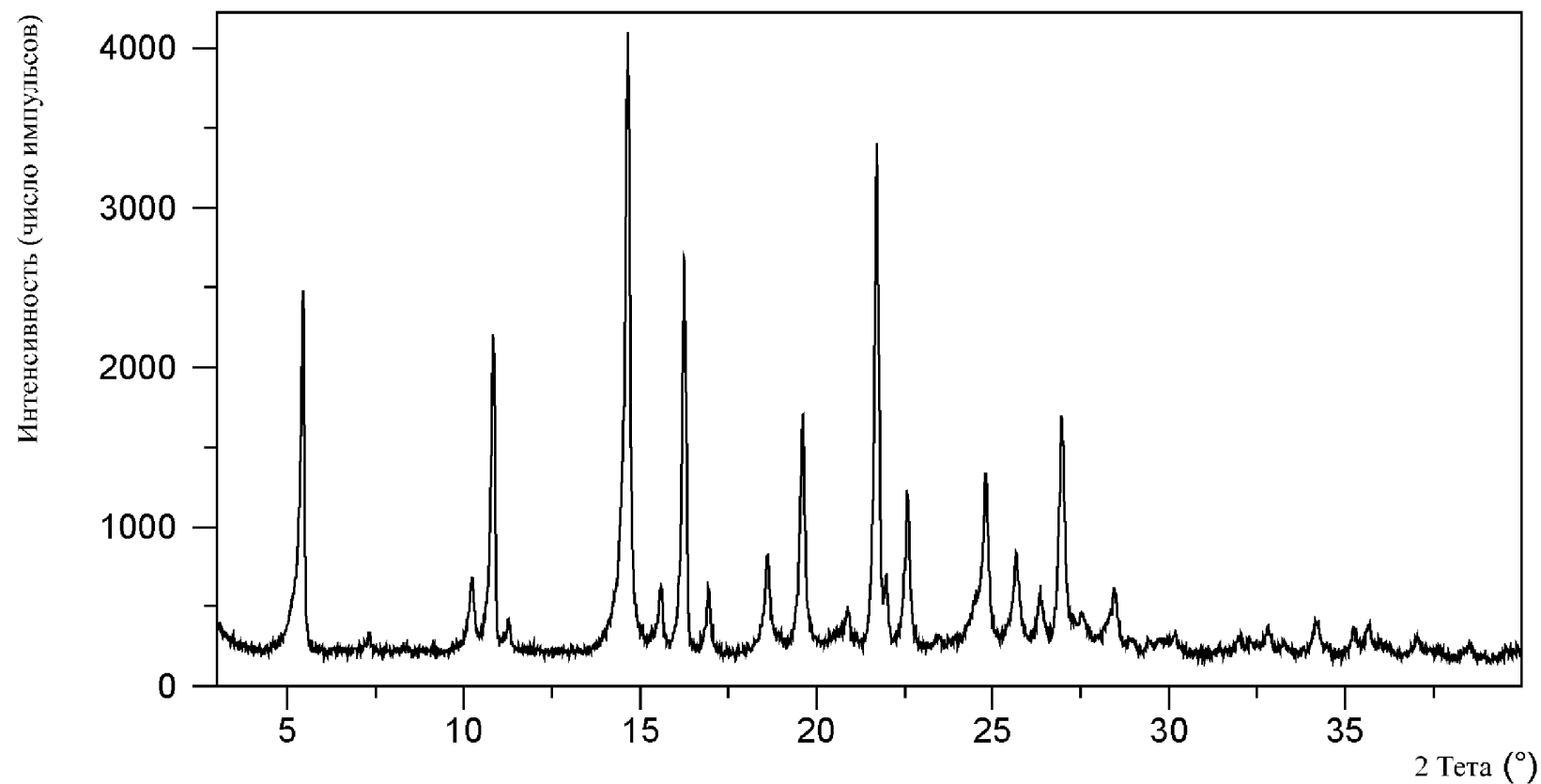
На фигуре 2 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма тафамидиса, форма I

ФИГ. 2



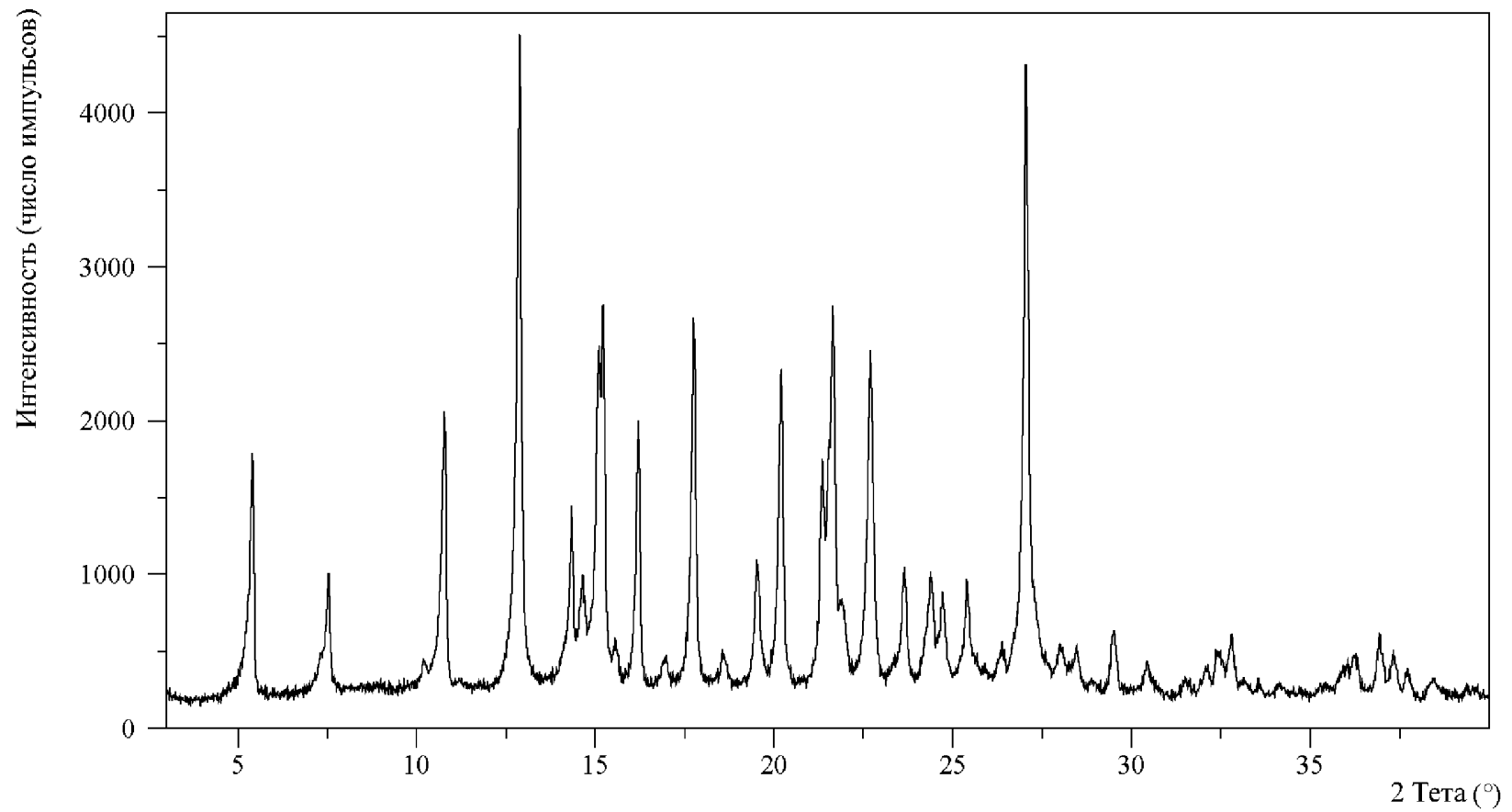
На фигуре 3 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма тафамидиса, форма II

ФИГ. 3



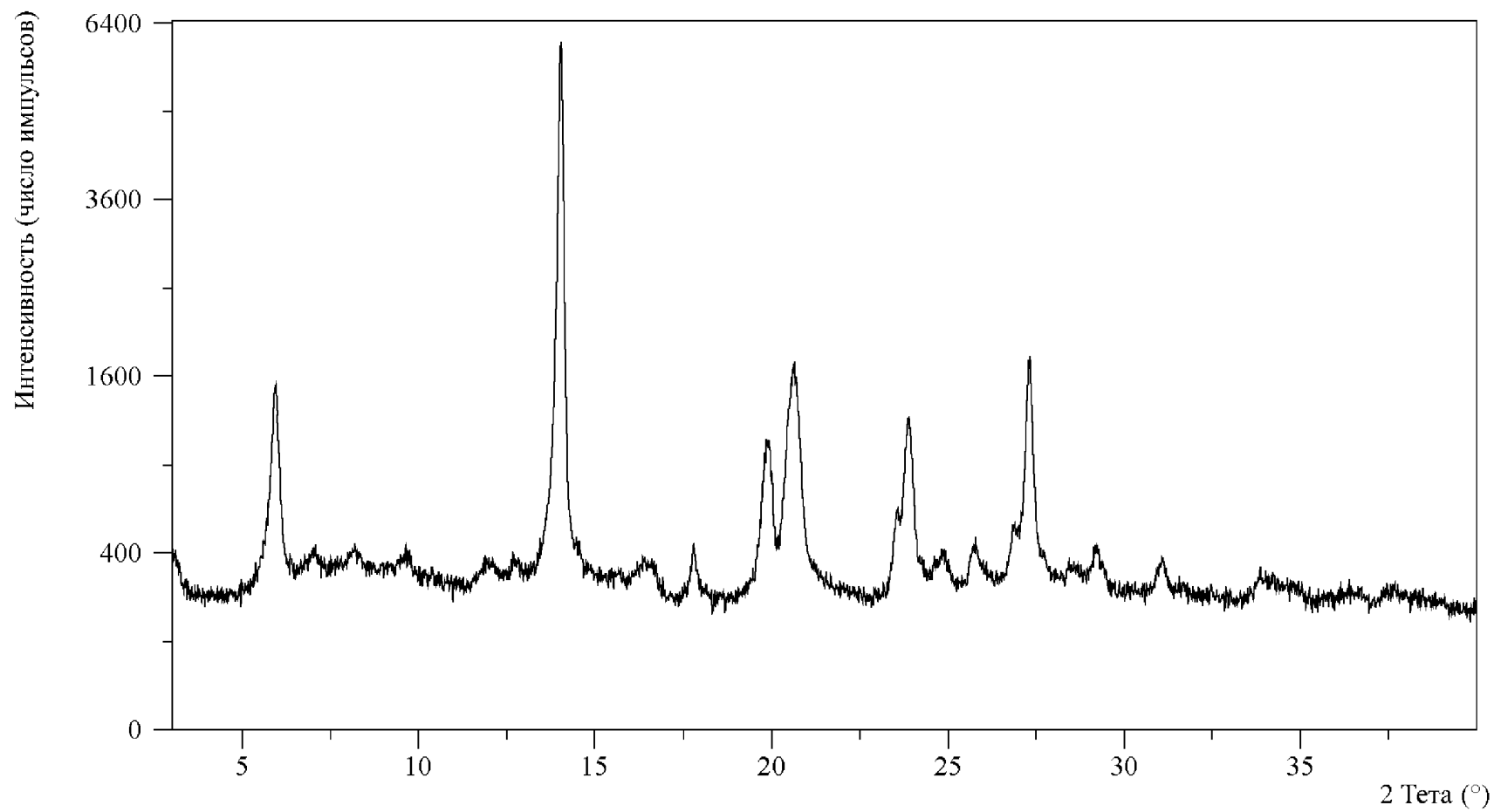
На фигуре 4 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма тафамидиса, форма III

ФИГ. 4



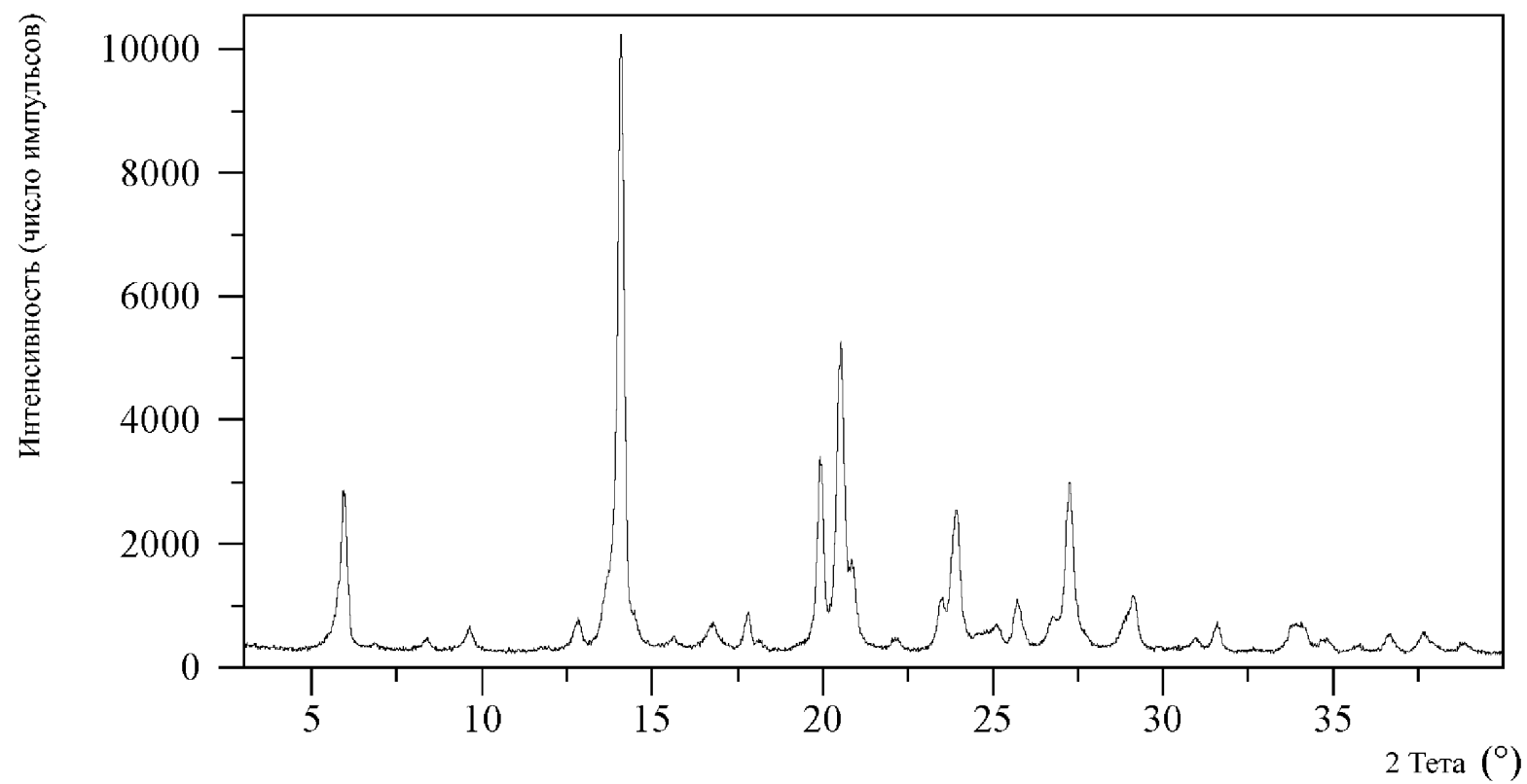
На фигуре 5 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма тафамидиса, форма IV

ФИГ. 5



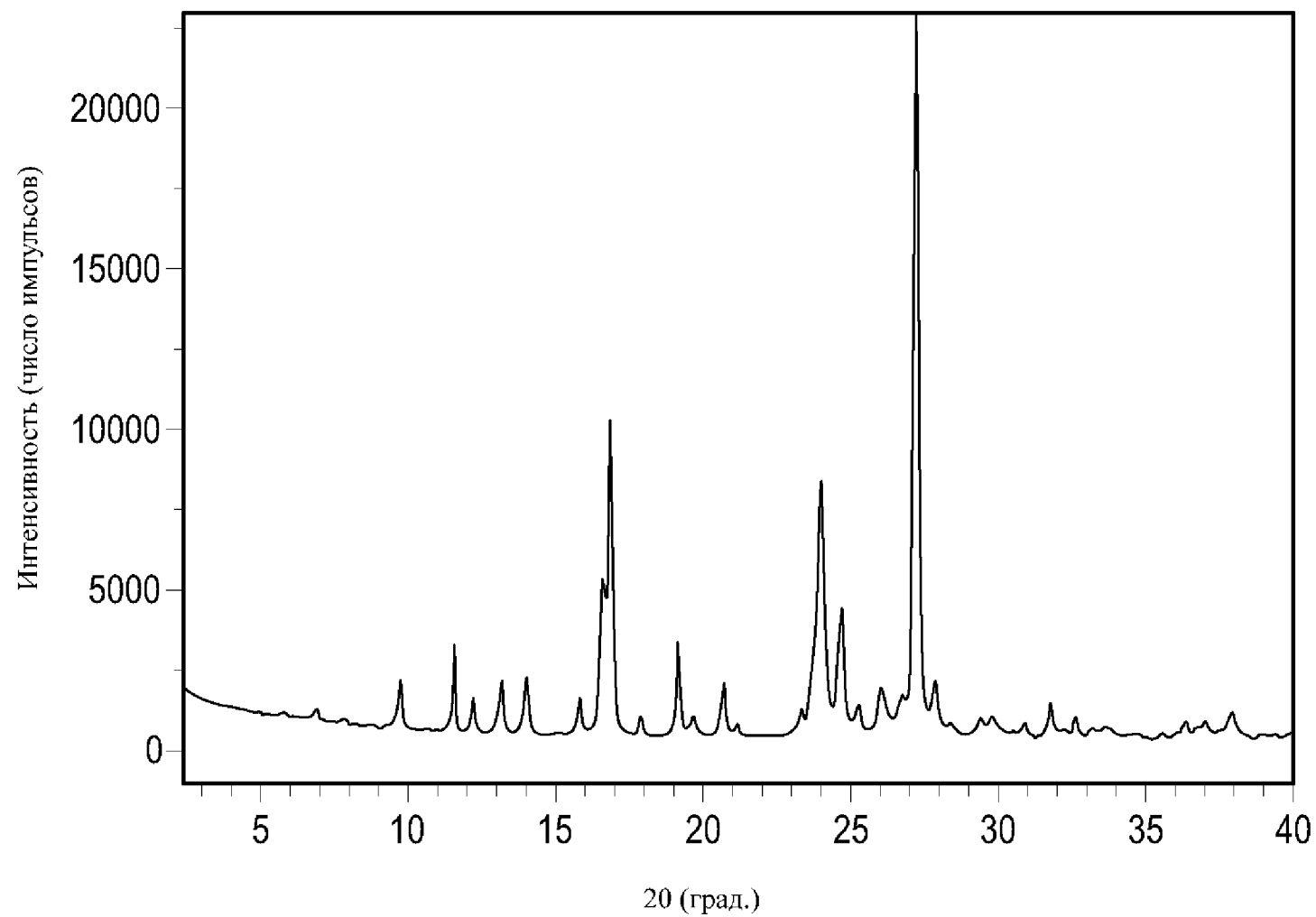
На фигуре 6 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма тафамидиса, форма V

ФИГ. 6



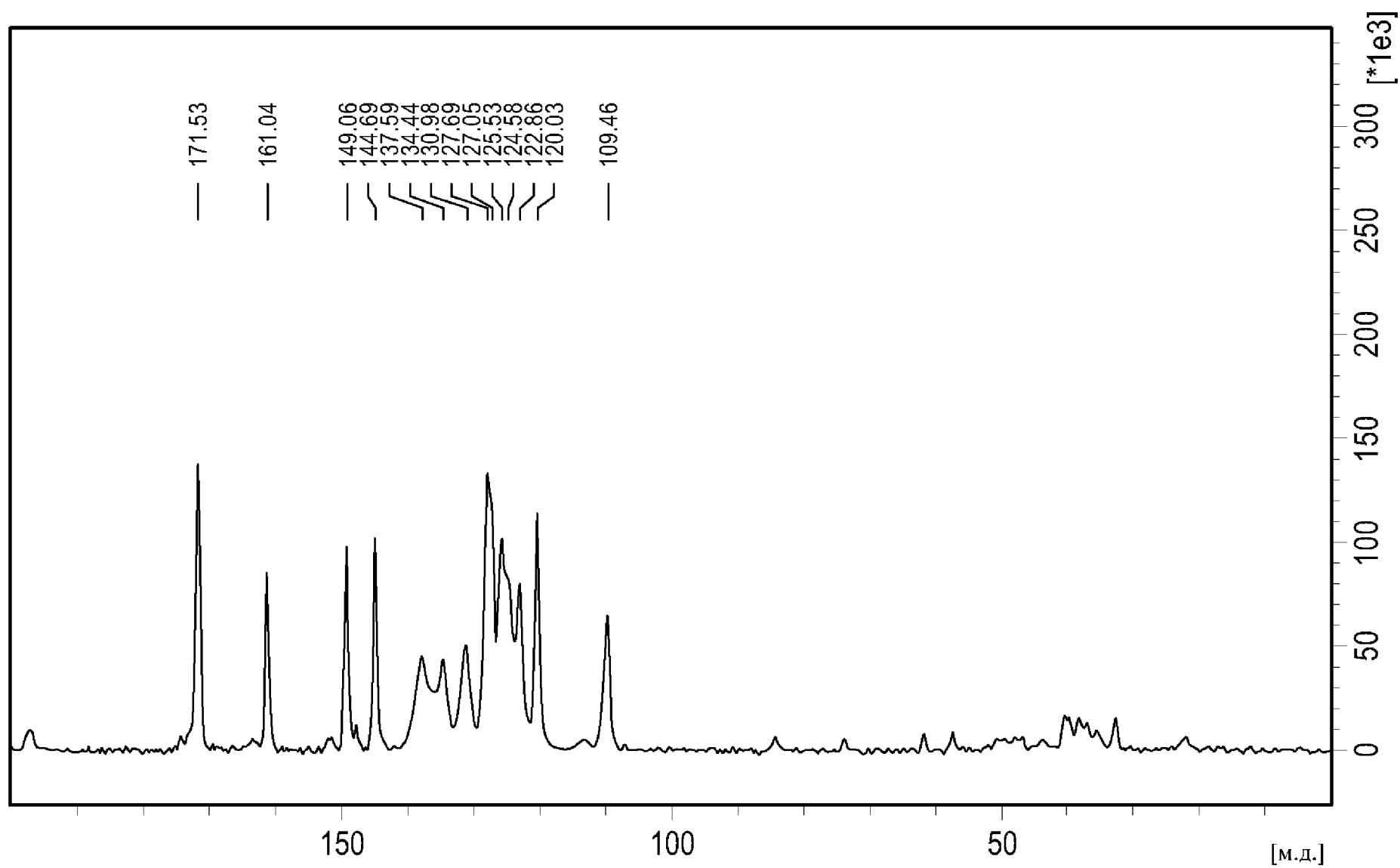
На фигуре 6А показана порошковая рентгеновская дифрактограмма тафамидиса, форма V

ФИГ. 6А



На фигуре 7 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма тафамидиса, форма 4

ФИГ. 7



На фигуре 8 показан твердотельный спектр ЯМР ^{13}C формы V тафамидиса (безводная)

ФИГ. 8