

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043016**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.19

(21) Номер заявки
202090281

(22) Дата подачи заявки
2019.12.20

(51) Int. Cl. **C07D 243/14** (2006.01)
C07D 243/24 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

(31) **a2018 12659**

(32) **2018.12.20**

(33) **UA**

(43) **2020.08.28**

(86) **PCT/UA2019/000020**

(87) **WO 2020/131000 2020.06.25**

(71)(72)(73) Заявитель, изобретатель и патентовладелец:

**РЕДЕР АНАТОЛИЙ СЕМЕНОВИЧ;
ПОЗИГУН ДМИТРИЙ
ВЛАДИМИРОВИЧ (UA)**

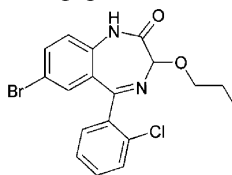
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **UA-C2-108246**

WO-A1-2018067102

PAVLOVSKY V.I. et al.: Analgesic Effects of 3-Substituted Derivatives of 1,4-Benzodiazepines and their Possible Mechanisms, *NEUROPHYSIOLOGY*, vol. 45, nos. 5/6, 2013, pages 427-432, Fig. 1-3, compound 6

(57) В изобретении приведена кристаллическая форма соединения (I)



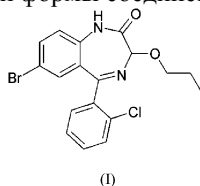
(I)

при которой регистрируется наиболее сильное отражение, выраженное в величине 2Θ , при $25 \pm 0,2^\circ$, определенное с помощью метода порошковой рентгеновской дифракции. Изобретение также относится к способу получения кристаллической формы, а также фармацевтических композиций, содержащих кристаллическую форму. Кроме того, изобретение касается способов применения этой кристаллической формы в качестве лекарственного средства и, в частности, как обезболивающего средства.

043016 B1

043016 B1

Изобретение касается кристаллической формы соединения (I)



(I)

при которой кристаллическая форма проявляет наиболее сильное отражение, выраженное в величине 2Θ , при $25 \pm 0,2^\circ$, определенное с помощью метода порошковой рентгеновской дифракции. Изобретение также относится к способу получения кристаллической формы, а также фармацевтических композиций, содержащих кристаллическую форму. Кроме того, изобретение касается способов применения этой кристаллической формы в качестве лекарственного средства и, в частности, как обезболивающего средства.

Предпосылки для создания изобретения:

Соединение (I) (7-бром-3-пропокси-5-(2-хлорофенил)-1,3-дигидробензо[e][1,4]дiazепина-2-он) является соединением, известным в данной области. В частности, 7-бром-3-пропокси-5-(2-хлорофенил)-1,3-дигидробензо[e][1,4]дiazепина-2-он и метод его синтеза описан в патенте UA № 108246 (см. "Применение 3-алкокси-1,2-дигидро-3H-1,4-бензодiazепин-2-онов как высокоактивных анальгетических агентов", Павловский В.И., Семенишина К.А., Андронати С.А., Кабанова Т.А., Халимов А.И., Редер А.С.; заявка № а 2013 01685; опубл. 10.04.2015, Бюл. № 7).

Международная заявка (см. WO 2018/067102) относится к медицинской химии, в частности к применению 7-бром-3-пропокси-5-(2-хлорофенил)-1,2-дигидро-3H-1,4-бензодiazепин-2-на как лекарственного средства, которое подавляет нейропатическую боль без повреждения слизистой оболочки желудка (ульцерогенный эффект) и обладает противосудорожным свойством.

Кристаллическое состояние соединения является важным аспектом при использовании соединения в фармацевтических целях. В отличие от веществ в аморфном состоянии, физические свойства соединения в кристаллическом состоянии могут меняться, что может повлиять на его пригодность для фармацевтического применения.

Полиморфизм - это способность твердого вещества существовать в более чем одной кристаллической форме, каждая из которых имеет различные ориентации и/или конформации молекул в кристаллической решетке. Каждая из форм кристаллического состояния или "полиморф" обладает уникальным набором физико-химических свойств, обусловленных различиями в кристаллической структуре.

Кроме того, полиморфные формы могут обладать различными механическими свойствами, такими как текучесть и способность к уплотнению, влияющие на технологические свойства соединения. Стабильность и продолжительность хранения соединения также может зависеть от полиморфной формы.

Полиморфы можно отличать друг от друга с помощью различных методов. Полиморфы проявляют различия колебательных спектроскопических характеристиках, их можно определить, например, используя метод инфракрасной спектроскопии, спектроскопии комбинационного рассеяния (Раман-спектроскопия) и ^{13}C -ЯМР-спектроскопии. Учитывая то, что каждая кристаллическая форма преломляет рентгеновские лучи по-разному, для характеристики полиморфов можно использовать метод порошковой рентгеновской дифракции (ПРД). Кроме того, термические методы, такие как дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) и термогравиметрический анализ (ТГА), могут отображать уникальную информацию о конкретном полиморфе.

Было обнаружено, что Соединение (I), которое описано в патенте UA № 108246 и в Международной заявке WO 2018/067102 имеет определенную кристаллическую структуру, обозначенную в данном изобретении "Форма I". На фиг. 1 изображена рентгеновская дифрактограмма порошка кристаллического соединения, которое описано в патенте UA № 108246 Украина и в Международной заявке WO 2018/067102. Как показано на фиг. 1, наиболее сильное отражение, выраженное в величине 2Θ , наблюдается приблизительно при 19° . На фиг. 2 изображена ДСК термограмма образца кристаллического соединения, описанного в патенте № 108246 Украина и в Международной заявке WO 2018/067102. Исходя из фиг. 2, эндотермический переход наблюдается при температуре, которая составляет примерно 195°C . Исходя из этого температура плавления Формы I составляет примерно 195°C .

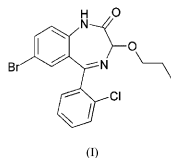
В основу изобретения поставлены следующие задачи:

получение кристаллической формы, которая обладает таким же или большим анальгетическим эффектом по сравнению с известными кристаллическими формами соединения (I);

получение кристаллической формы, которая имеет более высокую или сопоставимую биодоступность, по сравнению с известными кристаллическими формами соединения (I) или их комбинациями;

получение кристаллической формы, которая проявляет меньшую или подобную токсичность по сравнению с известными кристаллическими формами соединения (I) или их комбинациями.

Поставленная задача решена в первом изобретении в том, что предложенная кристаллическая форма соединения (I)



при которой кристаллическая форма проявляет наиболее сильное отражение, выраженное в величине 2Θ , при $25 \pm 0,2^\circ$, определенное с помощью метода порошковой рентгеновской дифракции. Каждый аспект или вариант осуществления данного изобретения, определенные этим патентом, могут быть объединены с любым другим аспектом (ами) или вариантом (ами), если явно не указано иное. В частности, любой признак, отмеченный как лучший или преимущественный, может быть объединен с другим признаком или признаками, отмеченными как лучший или преимущественный.

Во втором изобретении предложен способ получения кристаллической формы, которая описана в данном патенте, способ включает в себя:

(i) растворение соединения (I) в диметилсульфоксиде для получения раствора соединения (I) в диметилсульфоксиде;

(ii) добавление раствора соединения (I) в диметилсульфоксиде к воде для получения суспензии соединения (I);

(iii) получения осадка кристаллической формы взвеси соединения (I), которая описана в данном патенте, при осаждении из суспензии соединения (I).

Следующим аспектом данного изобретения является предложение фармацевтического состава, включающего в себя кристаллическую форму, которая описана в данном патенте, и по крайней мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Следующим аспектом настоящего изобретения является предложение кристаллической формы, которая описана в данном патенте, или фармацевтической композиции, которая описана в данном патенте, для терапевтического применения.

Следующим аспектом настоящего изобретения является предложение кристаллической формы, которая описана в данном патенте, или фармацевтической композиции, которая описана в данном патенте, для применения в качестве лекарственного средства.

Следующим аспектом настоящего изобретения является предложение кристаллической формы, которая описана в данном патенте, или фармацевтической композиции, которая описана в данном патенте, для применения в лечении и профилактике нейропатической боли.

Следующим аспектом настоящего изобретения является предложение кристаллической формы, которая описана в данном патенте, или фармацевтической композиции, которая описана в данном патенте, для применения в лечении и профилактике ноцицептивной боли.

Следующим аспектом настоящего изобретения является предложение кристаллической формы, которая описана в данном патенте, или фармацевтической композиции, которая описана в данном патенте, для применения в лечении и профилактике диабетической нейропатии.

Следующим аспектом настоящего изобретения является предложение способа лечения или профилактики нейропатической боли у пациента (человека или животного), включающего в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, достаточного количества кристаллической формы, описанной в данном патенте, или фармацевтической композиции, описанной в данном патенте.

Следующим аспектом настоящего изобретения является предложение способа лечения или профилактики ноцицептивной боли у пациента (человека или животного), включающего в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, достаточного количества кристаллической формы, которая описана в данном патенте, или фармацевтической композиции, которая описана в данном патенте.

Следующим аспектом настоящего изобретения является предложение способа лечения или профилактики диабетической нейропатии у пациента (человека или животного), включающего в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, достаточного количества кристаллической формы, которая описана в данном патенте, или фармацевтической композиции, которая описана в данном патенте. Другие возможные варианты применения соединений, относящихся к изобретению, приводятся в этом патенте и, в частности, в примерах.

Авторы этого изобретения неожиданно обнаружили, что кристаллическая форма данного изобретения имеет больший или подобный анальгетический эффект по сравнению с известными кристаллическими формами соединения (I).

Авторы этого изобретения неожиданно обнаружили, что кристаллическая форма данного изобретения имеет более высокую или аналогичную биодоступность по сравнению с известными кристаллическими формами соединения (I) или их композициями.

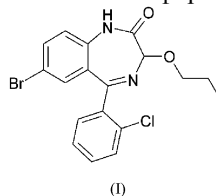
Авторы этого изобретения неожиданно обнаружили, что кристаллическая форма данного изобретения характеризуется аналогичной токсичностью по сравнению с известными кристаллическими формами соединения (I) или их композициями.

Не ограничиваясь теорией, предполагается, что кристаллическая форма данного изобретения склонна проявлять преимущественные эффекты, которые были описаны выше, благодаря ее кристалли-

ческой структуре.

Научные и технические термины, используемые в отношении данного изобретения, должны иметь значения, общепризнанные специалистами в данной области, если не указано иное. Значение и объем сроков должны быть понятными, однако, в случае каких-либо скрытой двусмысленности, определения, приведенные в данном патенте, превалируют над любыми официальными или сторонними определениями.

Заявляемое изобретение касается кристаллической формы соединения (I)



при которой кристаллическая форма проявляет сильное отражение, выраженное в величине 2Θ , при $25 \pm 0,2^\circ$, определенное методом порошковой рентгеновской дифракции.

Все рентгенограммы порошковой дифракции определяются с использованием излучения меди, если не указано иное.

В основном, кристаллическая форма дополнительно отражает одно или более отражений, выраженных в величине 2Θ , при одном или более значениях с $17,8 \pm 0,2^\circ$, $19,4 \pm 0,2^\circ$, $20,9 \pm 0,2^\circ$ и $27,5 \pm 0,2^\circ$, определенных с использованием метода порошковой рентгеновской дифракции. Кристаллическая форма дополнительно отражает два или более отражений, выраженных в величине 2Θ , при двух или более значениях с $17,8 \pm 0,2^\circ$, $19,4 \pm 0,2^\circ$, $20,9 \pm 0,2^\circ$ и $27,5 \pm 0,2^\circ$, определенных с использованием метода порошковой рентгеновской дифракции. В большей степени, кристаллическая форма дополнительно отражает три или более отражений, выраженных в величине 2Θ , при трех или более значениях с $17,8 \pm 0,2^\circ$, $19,4 \pm 0,2^\circ$, $20,9 \pm 0,2^\circ$ и $27,5 \pm 0,2^\circ$, определенных с использованием метода порошковой рентгеновской дифракции. Наиболее предпочтительно, что кристаллическая форма дополнительно отражает четыре отражения, выраженные в величине 2Θ , при четырех или более значениях с $17,8 \pm 0,2^\circ$, $19,4 \pm 0,2^\circ$, $20,9 \pm 0,2^\circ$ и $27,5 \pm 0,2^\circ$, определенных при использовании метода порошковой рентгеновской дифракции.

Преимущественно, что рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы, которая описана в данном патенте, не имеет отражений, выраженных в величине 2Θ , при $15,1 \pm 0,2^\circ$.

Предпочтительно, что кристаллическая форма имеет температуру плавления от 186 до 191°C . Предпочтительнее, что кристаллическая форма имеет температуру плавления от 187 до 190°C . Еще предпочтительнее, что кристаллическая форма имеет температуру плавления от $187,5$ до $189,5^\circ\text{C}$. Наиболее предпочтительно, что кристаллическая форма имеет температуру плавления от приблизительно 188 до приблизительно 189°C .

Температура плавления определяется с помощью использования метода дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), если прямо не указано иное.

Изобретение предлагает способ получения кристаллической формы, которая описана в данном патенте, способ включает в себя:

(i) растворение соединения (I) в диметилсульфоксиде для получения раствора соединения (I) в диметилсульфоксиде;

(ii) добавление раствора соединения (I) в диметилсульфоксиде к воде для получения суспензии соединения (I);

(iii) получение осадка кристаллической формы суспендированного соединения (I), которая описана в данном патенте, при осаждении из суспензии соединения (I).

Соединение (I) на стадии (i) может иметь любую форму. Например, соединение (I) на стадии (i) может быть аморфным или иметь кристаллическую форму, такую как Форма I, которая является кристаллической формой соединения (I), полученной с помощью метода, описанного в патенте UA № 108246 и Международной заявке WO 2018/067102. Преимущественно, что соединение (I) на стадии (i) является кристаллической формой соединения, полученной с помощью метода, описанного в патенте UA № 108246 и Международной заявке WO 2018/067102.

Предпочтительно, что раствор соединения (I) в диметилсульфоксиде является насыщенным раствором соединения (I) в диметилсульфоксиде.

Предпочтительнее, что стадия растворения соединения (I) в диметилсульфоксиде включает в себя растворение от $0,5$ до $1,5$ г соединения (I) в диметилсульфоксиде, объемом от 5 до 15 мл. Более предпочтительно, что стадия растворения соединения (I) в диметилсульфоксиде включает в себя растворение от $0,75$ до $1,25$ г соединения (I) в диметилсульфоксиде, объемом от 8 до 12 мл. Наиболее предпочтительно, что стадия растворения соединения (I) в диметилсульфоксиде включает в себя растворение от $0,9$ до $1,1$ г соединения (I) в диметилсульфоксиде, объемом от 9 до 11 мл.

Предпочтительно, что процесс добавления раствора соединения (I) в диметилсульфоксиде к воде (стадия (ii)) проводится при температурных значениях от 15 до 25°C . Предпочтительнее, что процесс

добавления раствора соединения (I) в диметилсульфоксиде к воде (стадия (ii)) проводится при температурных значениях от 17 до 23°C, или от 18 до 22°C, наиболее предпочтительно от 19 до 21°C.

Предпочтительно, что процесс добавления раствора соединения (I) в диметилсульфоксиде к воде (стадия (ii)) проводится при значениях давления от 100 до 103 кПа. Предпочтительнее, что процесс добавления раствора соединения (I) в диметилсульфоксиде к воде (стадия (ii)) проводится при значениях давления от 100,5 до 102,5 кПа, еще предпочтительнее при значениях от 101 до 102 кПа. Наиболее предпочтительно, что процесс добавления раствора соединения (I) в диметилсульфоксиде к воде (стадия (ii)) проводится при значении давления примерно 101,325 кПа (атмосферное давление).

Предпочтительно, что стадия добавления раствора соединения (I) в диметилсульфоксиде к воде (стадия (ii)) включает в себя добавление 5-15 мл в 50-150 мл воды. Предпочтительнее, что стадия добавления раствора соединения (I) в диметилсульфоксиде к воде (стадия (ii)) включает в себя добавление 7,5-12,5 мл раствора в 75-125 мл воды. Наиболее предпочтительно, что стадия добавления раствора соединения (I) в диметилсульфоксиде к воде (стадия (ii)) включает в себя добавление 9-11 мл в 90-110 мл воды.

Предпочтительно, что процесс осаждения (стадия (iii)) суспендированного Соединения (I) в суспензии соединения (I) происходит при температурных значениях от 15 до 25°C. Предпочтительнее, что осаждение (стадия (iii)) суспендированного соединения (I) в суспензии соединения (I) происходит при температурных значениях от 17 до 23°C или от 18 до 22°C, наиболее предпочтительно от 19 до 21°C.

Предпочтительно, что процесс осаждения (стадия (iii)) суспендированного соединения (I) в суспензии соединения (I) происходит при значениях давления от 100 до 103 кПа. Предпочтительнее, что процесс осаждения (стадия (iii)) суспендированного соединения (I) в суспензии соединения (I) происходит при значениях давления от 100,5 до 102,5 кПа, еще предпочтительнее в значениях от 101 до 102 кПа. Наиболее предпочтительно, что процесс осаждения (стадия (iii)) суспендированного соединения (I) в суспензии соединения (I) происходит при значении давления примерно 101,325 кПа (атмосферное давление).

Предпочтительно, что суспензия, полученная на стадии (ii), перемешивается в течение как минимум 10 мин, предпочтительнее в течение как минимум 15 мин, еще предпочтительнее в течение как минимум 20 мин и наиболее предпочтительно примерно 30 мин перед стадией осаждения (iii) суспендированного соединения (I).

Предпочтительно, что суспендированное соединение (I) в суспензии соединения (I) осаждается (стадия (iii)) в течение от 30 мин до 10 ч, предпочтительнее от 1 до 7 ч, еще предпочтительнее от 1 до 5 ч, наиболее предпочтительно от 2 до 4 ч.

Предпочтительно, что дальнейший процесс включает в себя фильтрацию кристаллической формы соединения (I) после его осаждения на стадии (iii). Предпочтительнее, что дальнейший процесс включает в себя вакуумную фильтрацию кристаллической формы Соединения (I) после его осаждения на стадии (iii). Предпочтительно, что дальнейший процесс включает в себя промывание водой кристаллической формы соединения (I), полученной на стадии (iii). В альтернативном случае, преимущественно, что кристаллическая форма соединения (I), полученная на стадии (iii), фильтруется и затем промывается водой.

Предпочтительно, что дальнейший процесс включает в себя сушку кристаллической формы соединения (I), полученной на стадии (iii). В альтернативном случае, предпочтительно, что кристаллическая форма соединения (I), полученная на стадии (iii), фильтруется с последующим высушиванием. В альтернативном случае, предпочтительнее, что кристаллическая форма соединения (I), полученная на стадии (iii), фильтруется, затем промывается водой с последующим высушиванием. Предпочтительно, что процесс сушки кристаллической формы соединения (I) происходит при температурных значениях от 100 до 140°C, предпочтительнее при значениях от 110 до 130°C, наиболее предпочтительно при значениях от 115 до 125°C.

Данное изобретение предлагает фармацевтическую композицию, включающую в себя кристаллическую форму, описанную в данном патенте, и как минимум одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Соответствующие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть известны специалисту в данной области, например, жиры, вода, физиологический раствор, спирт (например, этанол), глицерин, полиолы, водный раствор глюкозы, набухающий агент, дезинтегрирующий агент, связующее вещество, скользящий или смазывающий агент, увлажняющий агент, стабилизатор, эмульгатор, диспергатор, консервант, подсластитель, краситель, корректор вкуса или ароматизатор, концентрирующий агент, растворитель, буферное вещество, растворитель или солюбилизирующий агент, соединение, которое продлевает срок хранения, соль для модификации осмотического давления, пленкообразующий агент или антиоксидант, сахара, такие, но не ограничиваясь, как лактоза или глюкоза; крахмал кукурузы, пшеницы или риса; жирные кислоты, такие как стеариновая кислота неорганические соли, такие как алюмосиликат магния или безводный фосфат кальция синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон или полиалкиленгликоля; спирты, такие как стеариловый спирт или бензиловый спирт синтетические производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза; и другие добавки, обычно используются, такие как желатин, тальк, растительное масло и гуммиарабик.

Предпочтительно, что фармацевтическая композиция включает в себя еще один или больше фармацевтически активных ингредиентов.

Данное изобретение предлагает кристаллическую форму, описанную в данном патенте, или фармацевтический состав, описанный в данном патенте, для терапевтического применения.

Данное изобретение предлагает кристаллическую форму, описанную в данном патенте, или фармацевтическую композицию, описанную в данном патенте, для применения в качестве лекарственного средства.

Данное изобретение предлагает кристаллическую форму, описанную в данном патенте, или фармацевтическую композицию, описанную в данном патенте, для применения в лечении и профилактике нейропатической боли. Предпочтительно нейропатическая боль является центральной нейропатической болью. В альтернативном случае, предпочтительно, нейропатическая боль является периферической нейропатической болью.

Данное изобретение предлагает кристаллическую форму, описанную в данном патенте, или фармацевтическую композицию, описанную в данном патенте, для применения в лечении и профилактике ноцицептивной боли.

Данное изобретение предлагает кристаллическую форму, описанную в данном патенте, или фармацевтическую композицию, описанную в данном патенте, для применения в лечении и профилактике диабетической нейропатии.

Также предлагается использование кристаллической формы, описанной в данном патенте, или фармацевтической композиции, описанной в данном патенте, для производства лекарственного средства для лечения нейропатической боли. Предпочтительно, нейропатическая боль является центральной нейропатической болью. В альтернативном случае, предпочтительно, нейропатическая боль является периферической нейропатической болью.

Также предлагается использование кристаллической формы, описанной в данном патенте, или фармацевтической композиции, описанной в данном патенте, для производства лекарственного средства для лечения диабетической нейропатии.

Также предлагается использование кристаллической формы, описанной в данном патенте, или фармацевтической композиции, описанной в данном патенте, для производства лекарственного средства для лечения и профилактики ноцицептивной боли.

Данное изобретение относится к способу лечения или профилактики нейропатической боли у пациента (человека или животного), включающее в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, нужного количества кристаллической формы, описанной в данном патенте, или фармацевтической композиции, описанной в данном патенте. Предпочтительно нейропатическая боль является центральной нейропатической болью. В альтернативном случае, предпочтительно нейропатическая боль является периферической нейропатической болью.

Данное изобретение относится к способу лечения или профилактики ноцицептивной боли у пациента (человека или животного), включающее в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, нужного количества кристаллической формы, описанной в данном патенте, или фармацевтической композиции, описанной в данном патенте.

Данное изобретение относится к способу лечения или профилактики диабетической нейропатии боли у пациента (человека или животного), включающему в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, нужного количества кристаллической формы, описанной в данном патенте, или фармацевтической композиции, описанной в данном патенте.

Термины "содержащий", "включающий" и "имеет" характеризуют объединения элементов и означают возможное наличие дополнительных элементов, кроме перечисленных.

Вышеприведенное детальное описание было предоставлено в качестве объяснения и иллюстрации, и оно не должно ограничивать объем предоставляемой формулы изобретения. Значительное количество вариаций в имеющихся преимущественных воплощениях данного изобретения, которые были проиллюстрированы в данном патенте, будут очевидны для специалиста средней квалификации в данной области, и останутся в рамках предоставленных пунктов формулы изобретения и их эквивалентов.

Эти и другие аспекты данного изобретения будут описаны далее со ссылкой на прилагаемые чертежи, на которых:

на фиг. 1 изображена порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллического соединения, описанного в патенте UA № 108246 и Международной заявке WO 2018/067102 (Форма I/Пример сравнения 1);

на фиг. 2 изображена ДСК термограмма кристаллического соединения, описанного в патенте UA № 108246 и Международной заявке WO 2018/067102 (Форма I/Пример сравнения 1);

на фиг. 3 изображена порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы примера сравнения 1 (Форма II);

на фиг. 4 изображена ДСК термограмма кристаллической формы примера изобретения 1 (Форма II).

Экспериментальная часть

Порошковые рентгеновские дифракционные исследования проводились с использованием дифрак-

тометра "Siemens D500" (излучение меди, графитовый монохроматор на вторичном пучке, геометрия Брэгга-Брентано).

Рентгеновские монокристаллические исследования проводились с использованием дифрактометра "Xcalibur3" (излучение молибдена, графитовый монохроматор, детектор CCD "Sapphire3", ω -сканирования, $2\theta_{\text{макс}}=50^\circ$) при комнатной температуре (около 20°C) и атмосферном давлении (около 101,325 кПа).

Термографические исследования проводились с использованием дифференциального сканирующего калориметра DSC Q2000 "Thermo Scientific", скорость нагрева $5^\circ\text{C}/\text{мин}$, диапазон нагрева $20\text{--}210^\circ\text{C}$.

Информация о размере кристаллов была получена с помощью дифрактометра Mastersizer 3000 "Malvern"; вещество вводили в диспергатор, содержащий 1% водный раствор лаурилсульфата натрия, выдерживали при ультразвуковом исследовании в течение 5 мин, тушение лазера 8-13%.

Микронизация (механическое измельчение) проводилась на лабораторной мельнице Tube Mill control (IKA, Германия) известным в технике методом.

Примеры конкретного осуществления изобретений

Следующие примеры приведены для иллюстрации данного изобретения и не ограничивают его.

Пример сравнения 1.

Соединение (I) было изготовлено, как описано в патенте UA № 108246 и Международной заявке WO 2018/067102.

Образец этого соединения (I) был проанализирован, используя метод порошковой рентгеновской дифракции с медным излучением на дифрактометре "Siemens D500" (излучение меди, графитовый монохроматор на вторичном пучке, геометрия Брэгга-Брентано). Изображение порошковой рентгеновской дифракции этого Соединения (I) изображено на фиг. 1. В частности, наиболее сильное отражение, выраженное в величине 2θ , наблюдается при 19° . Соединение (I), которое изготовлено, как описано в патенте UA № 108246 и Международной заявке WO 2018/067102, имеет определенную кристаллическую структуру, обозначенную в данном патенте как "Форма I".

Образец такого же соединения (Форма I) был проанализирован, используя метод дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Термограмма ДСК изображена на фиг. 2. Как показано на фиг. 2, эндотермический переход наблюдается при температуре около 195°C . Исходя из этого Форма I имеет температуру плавления примерно 195°C .

Монокристалльные рентгеновские исследования также проводились на Форме I соединения I. Результаты приведены в табл. 1 ниже. Кристаллы Формы I были получены путем длительного изотермического (20°C) выпаривания (примерно 1 месяц) образца соединения (I) в Форме I (пример сравнения 1), предварительно растворенного в этиловом спирте, в пробоотборном флаконе, закрытой сухой стеклянной притертой пробкой.

Пример 1.

Образец соединения (I), изготовленный, как описано в патенте UA № 108246 и Международной заявке WO 2018/067102, растворяют в диметилсульфоксиде. В частности, 1 г образца соединения (I) растворяют в 10 мл диметилсульфоксида при комнатной температуре около 20°C . Полученный раствор медленно добавляют к воде при комнатной температуре (10 мл на 100 мл воды), при этом интенсивно перемешивая, образовавшуюся суспензию перемешивают еще в течение 30 мин. Затем перемешивание завершается и суспензию оставляют для осаждения на 3 ч. Полученный осадок отфильтровывают с помощью вакуумного фильтра с использованием фильтровальной бумаги, три раза промывают очищенной водой (по 100 мл каждый раз) и сушат в сушильной и нагревательной камере (универсальная сушильная и нагревательная камера FD-115 от Binder GmbH, Германия) при температуре 120°C .

Полученный кристаллический образец анализировали методом порошковой рентгеновской дифракции с использованием излучения меди на дифрактометре "Siemens D500" (излучение меди, графитовый монохроматор на вторичном пучке, геометрия Брэгга-Брентано). Порошковая рентгеновская дифрактограмма полученного образца показана на фиг. 3. В частности, наиболее сильное отражение, выраженное в величине 2θ , наблюдается при $25 \pm 0,2^\circ$. Кристаллическая форма обозначена как Форма II.

Образец формы II был проанализирован с использованием метода дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Термограмма ДСК приведена на фиг. 4. Как показано на фиг. 4, эндотермический переход наблюдается при температуре примерно 188°C . Исходя из этого Форма II имеет температуру плавления около 188°C .

Монокристалльные рентгеновские исследования также проводились на Форме II соединения (I). Для получения образца для монокристалльного рентгеновского исследования кристаллы формы II получали длительным изотермическим (20°C) испарением (примерно 1 месяц) образца соединения (I) в форме II (Пример изобретения 1), предварительно растворенного в изобутиловом спирте в пробоотборном флаконе, закрытой сухой стеклянной притертой пробкой. Как показано ниже в табл. 1, Форма II кристаллизуется в моноклинной пространственной группе Cc с параметрами кристаллической решетки $a=10,9301$ (9) Å, $b=19,7560$ (14) Å, $c=8,5894$ (8) Å, $\beta=108,165$ (11) и объемом ячейки $1762,3$ (3) Å³.

Сравнение основных кристаллографических данных двух полиморфных форм соединения (I) при-

ведено в табл. 1.)

Сравнение примера изобретения 1 и примера сравнения 1

Основные кристаллографические данные и уточнения структур Формы I и Формы II соединения (I) (монокристалльные данные).

Таблица 1

Образец	форма I	форма II
Эмпирическая формула	$C_{18}H_{16}BrClN_2O_2$	
M_r , а.е.м	407.69	
T , K	293(2)	
λ (MoK α), Å	0.71073	
Сингония, простр. группа	Моноклинная, P 2 ₁ /c	Моноклинная, Cc
Параметры решетки (Å, °)	a=11.7032(15), b=21.5185(17), c=14.509(2), β = 92.867(12)	a=10.9301(9), b=19.7560(14), c=8.5894(8), β =108.165(11)
Объем ячейки V, Å ³	3649.3(7)	1762.3(3)
Z	8	4
Плотность d_x , г/см ³	1.484	1.537
Коэфф. ослабления μ (MoK α), мм ⁻¹	2.411	2.497
F_{000}	1648	824
Размеры кристалла, мм	0.40×0.12×0.01	0.15×0.12×0.05
Интервал углов, °	2.97≤ θ ≤26.00	3.66≤ θ ≤26.00
Пределы индексов	-13≤h≤14, -26≤k≤26, -17≤l≤17	-13≤h≤13, -24≤k≤24, -10≤l≤9
Отражений измеренных/независимых	26808/6741 (R_{int} =0.202)	6317/2698 (R_{int} =0.0971)
Полнота охвата, %	93.9	97.4
Пропускание T_{max}/T_{min}	0.598/0.128	0.885/0.706
Метод уточнения	Полноматричный МНК по F^2_{hkl}	
Данных/параметров в МНК	6741/434	2698/222
S	0.980	0.964
Параметр Флэка	-	0.02(2)
R-фактор по наблюдаемым отр. ($I > 2\sigma_I$)	$R_1=0.0796$, $wR^2=0.1357$	$R_1=0.0590$, $wR^2=0.1096$
R-фактор по всем отр.	$R_1=0.2195$, $wR^2=0.1837$	$R_1=0.1137$, $wR^2=0.1391$
$\Delta\rho_{max}/\Delta\rho_{min}$, эл./Å ³	0.806/-0.364	0.381/-0.386

Пример 2. Определение средней летальной дозы (LD_{50}) полиморфных форм соединения (I)

Предварительное соотношение вещества к определенному классу токсичности определяется показателем, который количественно характеризует острую токсичность соединения - дозу вещества, вызывающего летальный эффект у 50% животных в экспериментальной группе (LD_{50}). Определение этого показателя у одного из типов экспериментальных животных позволяет экстраполировать его на другие виды и обосновать пределы доз для первой фазы клинических испытаний.

Чтобы оценить среднюю летальную дозу различных полиморфных форм соединения (I), они вводились (в виде стабилизированной суспензии на физиологическом растворе хлорида натрия) с увеличением доз перорально (один из способов ввода, ожидаемый при клиническом применении, например) экспериментальным животным (мыши), и летальный эффект определяли в экспериментальных группах в течение 14 дней после введения. Для расчета средней дозы использовали показатели смертности/выживания животных к концу периода наблюдения.

Значение LD_{50} для образцов формы I и формы II были определены как 1121 ± 190 мг/кг для Формы I и 1475 ± 402 мг/кг для Формы II.

Полученные значения LD_{50} не имеют статистически значимых различий друг от друга, на основании чего можно сделать вывод, что в используемых дозах две полиморфные модификации соединения (I) имеют сопоставимую токсичность. На основании значений LD_{50} для перорального введения двух полиморфных форм Соединение (I) может быть отнесено к классу токсичности IV (соединение с низкой токсичностью) независимо от полиморфной модификации.

Пример 3. Анальгетическое действие кристаллических форм соединения (I) в модели термической ноцицепции (тест "отдергивание хвоста")

Антиноцицептивную (анальгезирующую) активность оценивали на крысах в тесте "отдергивание хвоста" с использованием сфокусированного на хвосте крыс светового пучка. Время задержки реакции определялось по отдергиванию хвоста от источника света и выражалось в секундах. Животные были рандомизированы относительно начального значения латентного периода с параметрами от 4 до 12 секунд. Размер антиноцицептивного эффекта определялся увеличением продолжительности латентного периода (порог чувствительности боли, ПЧБ). Сравнивались выходные параметры ПЧБ и их изменения через 2 ч после введения тестируемого соединения. Расчет ED_{50} (средняя эффективная доза) по показателю анальгезирующей активности в этой модели для крыс проводился с использованием метода наименьших квадратов.

Тест "отдергивание хвоста" проводился с тремя подготовленными исследуемыми образцами соединения (I):

Первый исследуемый образец был приготовлен с использованием образца примера сравнения 1 (Форма I). А именно, образец примера сравнения 1 диспергировался в физиологическом растворе и стабилизировался с помощью Tween 80. Кристаллическая структура (форма I) оставалась неизменной.

Второй исследуемый образец был приготовлен с использованием образца примера сравнения 1 (Форма I), который был механически измельчен методом микронизации для получения исследуемого образца Формы I и имеет меньший средний размер частиц. Далее микронизированный образец диспергировался в физиологическом растворе и стабилизировался с помощью Tween 80. Кристаллическая структура (форма I) оставалась неизменной.

Третий исследуемый образец был приготовлен с использованием образца примера изобретения 1 (Соединение (I) в кристаллической Форме II). А именно, образец примера изобретения 1 диспергировался в физиологическом растворе и стабилизировался с помощью Tween 80. Кристаллическая структура (форма II) оставалась неизменной. Третий образец имел подобный средний размер частиц при параллельном сравнении со вторым образцом.

Результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2

Кристаллическая форма соединения (I)	Форма I	Форма I (микронизированный)	Форма II
Средний размер частиц с объемной долей 90%, мкм	< 530	<~50	<~50
ED ₅₀ (средняя эффективная доза), мг/кг	1,82	1,06	0,17

Как показано в табл. 2, величина средней эффективной дозы для Формы II (0,17 мг/кг) существенно ниже, чем для Формы I (1,82 мг/кг). Величина средней эффективной дозы для Формы II (0,17 мг/кг) также существенно ниже ED₅₀ для микронизированной Формы I (1,06 мг/кг), несмотря на то, что средние размеры частиц в значительной степени одинаковы (средний размер частиц с объемной долей 90% ~ 50 мкм).

Таким образом, эти результаты указывают на отсутствие существенной разницы в размерах частиц Формы I и Формы II, который может свидетельствовать о том, что в отношении ноцицептивной боли Форма II (пример изобретения 1) неожиданно демонстрирует более высокую биодоступность по сравнению с Формой I (пример сравнения 1).

Пример 4. Анальгетическое действие кристаллических форм соединения (I) в модели боли, вызванной уксусной кислотой (корчи), на мышах

Чтобы вызвать резкую висцеральную или соматическую глубокую боль (ноцицептивную) был использован метод "уксуснокислых корчей" на мышах. Мышам вводили 0,75% раствор уксусной кислоты интраперитонеально (в дозе 0,1 мл на 10 г массы тела) через 2 ч после введения тестируемого соединения. Количество судорог подсчитывалась с 1-й по 20-ю мин (включительно) после введения уксусной кислоты.

Расчет ED₅₀ (средняя эффективная доза) анальгезирующего действия в этой модели для мышей проводился, используя метод наименьших квадратов.

Два образца соединения (I) были приготовлены методом диспергирования:

Первый образец представлял собой образец Формы I.

Образец был приготовлен путем добавления горячего (65°C) насыщенного раствора примера сравнения 1 (Форма I) в этиловом спирте в воду, при комнатной температуре (около 20°C) и атмосферном давлении (около 101,325 кПа). Полученная Форма I имеет размер частиц (D(50)) около 29 мкм.

Второй образец представлял собой образец примера изобретения 1, то есть соединение (I) в кристаллической Форме II. Этот образец был приготовлен диспергированием примера изобретения 1 в физиологическом растворе, стабилизированном с помощью Tween 80. Кристаллическая форма осталась неизменной. Полученная Форма II имеет размер частицы (D(50)) около 24,3 мкм.

Результаты приведены в табл. 3.

Таблица 3

Кристаллическая форма Соединения (I)	Форма I	Форма II
ED ₅₀ (средняя эффективная доза), мг/кг	1,87	0,89

Как показано в табл. 3, величина средней эффективной дозы для Формы II (0,89 мг/кг) значительно ниже, чем для Формы I (1,87 мг/кг). Согласно этой модели боли (в частности, лечение ноцицептивной боли) Форма II неожиданно проявляет активность, более чем в два раза выше активности Формы I. Эти результаты показывают, что в отношении ноцицептивной боли Форма II (пример изобретения 1) нежид-

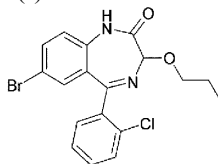
данно проявляет более высокую биодоступность по сравнению с Формой I (пример сравнения 1).

Известно, что соединение (I) проявляет обезболивающие свойства, как продемонстрировано выше, и, например, в Международной заявке WO 2018/067102. Результаты примеров 3 и 4 указывают, что Форма II соединения (I) будет демонстрировать подобную улучшенную биодоступность по нейропатической (центрального и периферического) боли и диабетической нейропатии.

Приведенные существенные признаки позволяют получить такой технический результат - разработать простой способ получения кристаллической формы соединения (I) и фармацевтической композиции для применения в лечении и профилактике нейропатической боли, профилактике ноцицептивной боли.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма соединения (I)



(I)

при которой кристаллическая форма проявляет наиболее сильное отражение, выраженное в величине 2Θ , при $25 \pm 0,2^\circ$, определенное методом порошковой рентгеновской дифракции.

2. Кристаллическая форма по п.1, для которой одно или более отражений, выраженных в величине 2Θ , при одном или более значениях с $17,8 \pm 0,2^\circ$, $19,4 \pm 0,2^\circ$, $20,9 \pm 0,2^\circ$ и $27,5 \pm 0,2^\circ$, определенных с использованием метода порошковой рентгеновской дифракции.

3. Кристаллическая форма по п.1 или 2, отличающаяся тем, что в ее порошковой рентгеновской дифрактограмме отсутствует отражение, выраженное в величине 2Θ , при $15,1 \pm 0,2^\circ$.

4. Кристаллическая форма, определенная в пп.1-3, имеет температуру плавления от 186 до 191°C .

5. Кристаллическая форма, определенная в пп.1-4, имеет температуру плавления от 187 до 190°C .

6. Способ приготовления кристаллической формы, определенной в пп.1-5, включает в себя:

(i) растворение соединения (I) в диметилсульфоксиде для получения раствора соединения (I) в диметилсульфоксиде;

(ii) добавление раствора соединения (I) в диметилсульфоксиде к воде для получения суспензии соединения (I);

(iii) получение осадка кристаллической формы суспендированного соединения (I), указанного в п.1, при осаждении из суспензии соединения (I).

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что раствор соединения (I) в диметилсульфоксиде является насыщенным раствором соединения (I) в диметилсульфоксиде.

8. Способ, определенный в п.6 или 7, отличающийся тем, что процесс добавления раствора соединения (I) в диметилсульфоксиде к воде происходит при температуре от 15 до 25°C .

9. Способ, определенный в пп.6-8, отличающийся тем, что процесс осаждения взвешенного соединения (I) в суспензии соединения (I) происходит при температуре от 15 до 25°C .

10. Фармацевтическая композиция, включающая в себя кристаллическую форму, определенную в пп.1-5, и по крайней мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

11. Фармацевтическая композиция, определенная в п.10, отличающаяся тем, что содержит дополнительно еще один или несколько фармацевтически активных ингредиентов.

12. Применение кристаллической формы, определенной в пп.1-5, или фармацевтической композиции, определенной в п.10 или 11 в терапии.

13. Применение кристаллической формы, определенной в пп.1-5, или фармацевтической композиции, определенной в п.10 или 11 в качестве лекарственного средства.

14. Применение кристаллической формы, определенной в пп.1-5, или фармацевтической композиции, определенной в п.10 или 11 в лечении и профилактике нейропатической боли.

15. Применение кристаллической формы, определенной в пп.1-5, или фармацевтической композиции, определенной в п.10 или 11 в лечении и профилактике ноцицептивной боли.

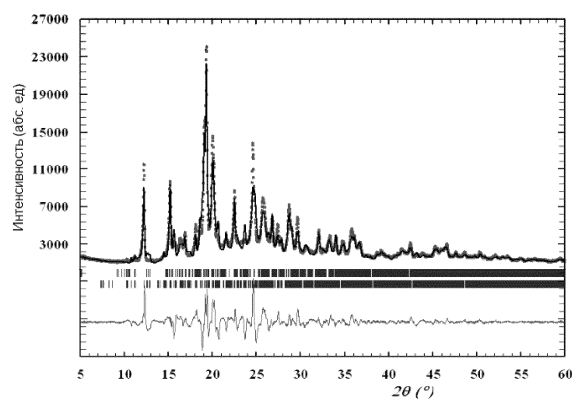
16. Применение кристаллической формы, определенной в пп.1-5, или фармацевтической композиции, определенной в п.10 или 11 в лечении и профилактике диабетической нейропатии.

17. Метод лечения или профилактики нейропатической боли у пациента - человека или животного, включающий в себя введение пациенту, который нуждается в этом, нужного количества кристаллической формы, определенной в пп.1-5, или фармацевтической композиции, которая соответствует п.10 или 11.

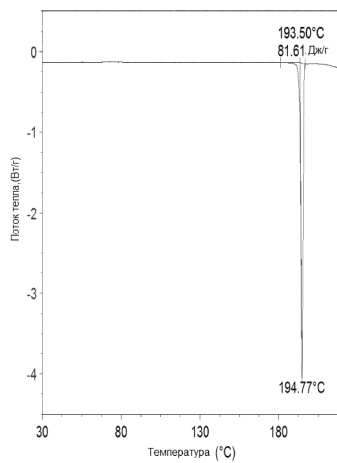
18. Метод лечения или профилактики ноцицептивной боли у пациента - человека или животного, включающий в себя введение пациенту, который нуждается в этом, эффективного количества кристаллической формы, определенной в пп.1-5, или фармацевтической композиции, которая соответствует п.10

или 11.

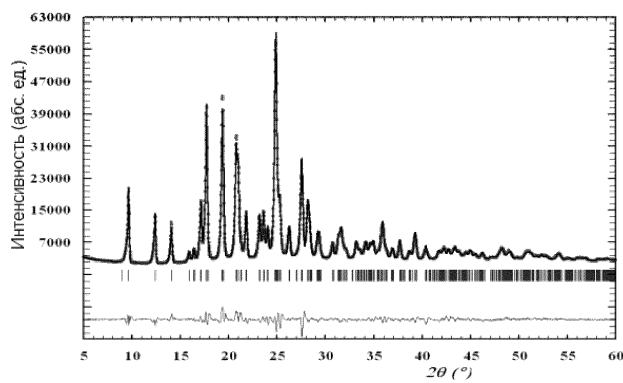
19. Метод лечения или профилактики диабетической нейропатии у пациента - человека или животного, включающий в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, нужного количества кристаллической формы, определенной в пп.1-5, или фармацевтической композиции, которая соответствует п.10 или 11.



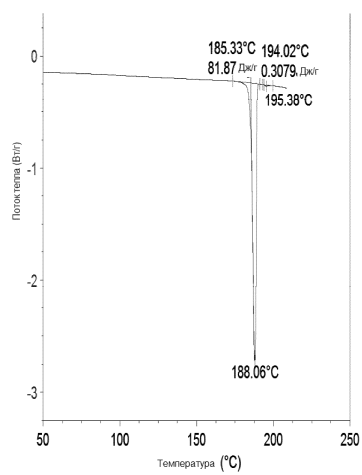
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

