

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043230

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.28

(21) Номер заявки
202190552

(22) Дата подачи заявки
2019.09.11

(51) Int. Cl. C07C 59/70 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)
C07C 51/43 (2006.01)

(54) ЭРБУМИНОВАЯ СОЛЬ ТРЕПРОСТИНИЛА

(31) 62/732,799

(32) 2018.09.18

(33) US

(43) 2021.06.18

(86) PCT/US2019/050632

(87) WO 2020/060823 2020.03.26

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Ремик Дэвид Майкл (US)

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

(56) WO-A2-2005007081
US-A1-2016243064
WO-A1-2018106632
US-A1-2017056478

(57) Предложена новая соль трепростинила и способы ее получения и применения.

043230

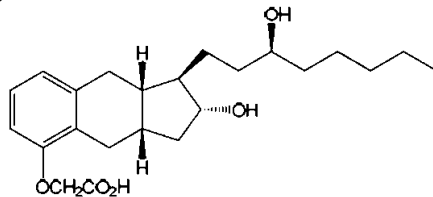
B1

043230

B1

В настоящем изобретении предложена новая соль трепростинила и её кристаллические формы.

Трепростинил (№ CAS 81846-19-7), химическое наименование которого (1R,2R,3aS,9aS)-[[2,3,3a,4,9,9a-гексагидро-2-гидрокси-1-[(3S)-3-гидроксиоктил]-1H-бенз[f]инден-5-ил]окси]уксусная кислота имеет следующую формулу:



Он имеет молекулярную массу 390,5 и молекулярную формулу $C_{23}H_{34}O_5$.

Трепростинил является активным ингредиентом в препаратах Remodulin®, Tyvaso® и Orenitran™, которые показаны для лечения легочной артериальной гипертензии для уменьшения симптомов, связанных с физической нагрузкой (Remodulin®), и для улучшения способности к выполнению физических упражнений (Tyvaso® и Orenitran™). Tyvaso® и Orenitran™ представляют собой ингаляционную и пероральную лекарственные формы, соответственно, а Remodulin® показан для подкожного или внутривенного применения в виде непрерывной инфузии.

Одобрённые в настоящее время составы включают трепростинил в форме натриевой соли и свободной кислоты, но физическая и химическая стабильность этих форм трепростинила чувствительны к условиям, в которых они испытываются, хранятся и используются, особенно с точки зрения термостабильности и гигроскопичности, и, таким образом, для них требуются специальные процессы и оборудование, включая жесткий контроль температуры и влажности.

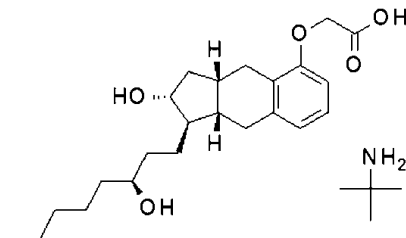
Таким образом, существует потребность в улучшенных формах трепростинила с улучшенными характеристиками, не требующих такого жесткого контроля параметров окружающей среды.

Ранее предпринимались попытки создания улучшенных форм трепростинила. Например, в патенте США № 8252839 предложена диэтаноламиновая соль трепростинила и указано, что описанные в нем соединения обладают повышенной пероральной биодоступностью для форм свободной кислоты или солевых форм. Аналогичным образом, в патенте США № 8350079 предложена моногидратная форма трепростинила, полученная из соли диэтанолamina, которая, как утверждается, обеспечивает повышенную стабильность при комнатной температуре. Наконец, в патенте США № 9701611 предложены соли трепростинила с металлами групп IA или IIA и указано, что такие соли обладают повышенной растворимостью.

Тем не менее, сохраняется потребность в новых формах трепростинила с улучшенными физическими свойствами, которые при обращении, хранении и применении в лаборатории и/или производственных условиях не требуют чрезмерного контроля параметров окружающей среды.

Из-за чувствительности свободной кислоты и натриевой соли - двух наиболее распространенных физических форм трепростинила - к параметрам окружающей среды были предприняты усилия по поиску формы трепростинила с улучшенными физическими свойствами. Было обнаружено, что эрбуминовая соль трепростинила обладает неожиданно улучшенными физическими свойствами, включая пониженную чувствительность к влаге и улучшенную термическую стабильность. Повышенная термическая стабильность соли эрбумина обеспечивает улучшенные характеристики в условиях сушки и упрощает транспортировку, хранение и анализ.

В одном из аспектов в настоящем изобретении предложена эрбуминовая соль трепростинила, имеющая следующую структуру:



В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предложена эрбуминовая соль трепростинила в кристаллической форме, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой (РПД), полученной от источника излучения $CuK\alpha$ ($\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$), содержащей пики при $5,1^\circ$ и по меньшей мере при одном из углов $10,2^\circ$, $20,5^\circ$ и $6,8^\circ$ с допуском для углов дифракции в $0,2^\circ$.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предложена эрбуминовая соль трепростинила в кристаллической форме, характеризующаяся дифрактограммой РПД полученной от источника излучения $CuK\alpha$ ($\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$), содержащей пики при $5,1^\circ$ и при каждом из углов $10,2^\circ$, $20,5^\circ$ и $6,8^\circ$ с допуском для углов дифракции в $0,2^\circ$.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предложена эрбуминовая соль трепро-

стинила в кристаллической форме, характеризующейся дифрактограммой РПД полученной от источника излучения $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1,54060 \text{ \AA}$), содержащей пики при $5,1^\circ$, $10,2^\circ$, $20,5^\circ$, $6,8^\circ$ и по меньшей мере одним из углов $13,7^\circ$, $14,5^\circ$, $16,3^\circ$, $18,7^\circ$, $19,6^\circ$ и $21,5^\circ$ с допуском для углов дифракции в $0,2^\circ$.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предложена эрбуминовая соль трепростинила в кристаллической форме, характеризующейся дифрактограммой РПД полученной от источника излучения $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1,54060 \text{ \AA}$), содержащей пики при $5,1^\circ$, $10,2^\circ$, $20,5^\circ$, $6,8^\circ$, $13,7^\circ$, $14,5^\circ$, $16,3^\circ$, $18,7^\circ$, $19,6^\circ$ и $21,5^\circ$ с допуском для углов дифракции в $0,2^\circ$.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая любую из описанных выше эрбуминовых солей трепростинила и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит дополнительный фармакологически активный ингредиент. В некоторых вариантах осуществления дополнительный ингредиент с фармакологической активностью представляет собой инсулин. В некоторых вариантах осуществления инсулин представляет собой инсулин лизпро.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения или профилактики гипергликемии у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей любую из вышеописанных эрбуминовых солей трепростинила и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель, а также инсулин.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения или профилактики гипертонии у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение фармацевтически эффективного количества любой из вышеописанных эрбуминовых солей трепростинила.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено применение любой из описанных выше эрбуминовых солей трепростинила для лечения или профилактики гипертонии.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено применение любой из описанных выше эрбуминовых солей трепростинила для получения лекарственного средства для лечения или профилактики гипертонии.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено применение любой из описанных выше эрбуминовых солей трепростинила в качестве эталонного образца для определения активности трепростинила в композиции, содержащей трепростинил.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ получения эрбуминовой соли трепростинила согласно любому из описанных выше вариантов осуществления, включающий:

- а) приведение трепростинила в форме свободной кислоты в контакт с антирастворителем с получением суспензии;
- б) приведение указанной суспензии в контакт с раствором, содержащим трет-бутиламин (эрбумин);
- с) выделение полученной твердой эрбуминовой соли трепростинила.

Фиг. 1. Наложение термограмм трепростинил эрбумина, полученных с помощью термогравиметрического анализа (ТГА) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

Фиг. 2. Наложение термограмм трепростинила в форме свободной кислоты, полученных с помощью термогравиметрического анализа (ТГА) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

Фиг. 3. Изотерма динамической сорбции/резорбции паров эрбуминовой соли трепростинила.

Фиг. 4. Изотерма динамической сорбции/резорбции паров натриевой соли трепростинила.

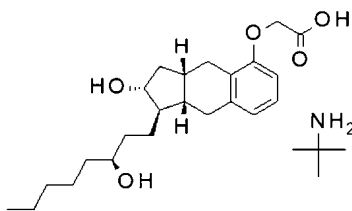
Как отмечалось выше, трепростинил является одобренным действующим веществом в нескольких препаратах, одобренных для лечения легочной артериальной гипертензии. Также было описано применение трепростинила в других терапевтических областях, включая улучшение функции почек (см. патент США № 7199157), лечение ишемических поражений (см. патент США № 8765813), лечение нейропатических диабетических язв стопы (см. патент США № 8563614), лечение интерстициальной болезни лёгких и астмы (заявка на патент США № 2014018431), а также лечение васкулопатии (см. заявку на патент США № 2014193379).

Также отмечалось, что трепростинил способен ускорять профиль времени действия инсулина (см. патент США № 9439952). При использовании в данном документе термин «инсулин» относится к человеческому инсулину, бычьему инсулину, свиному инсулину или любому его аналогу или производному, включая быстродействующие аналоги инсулина - инсулин лизпро, инсулин аспарт и инсулин глулизин.

Эрбумин (номер CAS 107133-36-8), который также называют трет-бутиламином, имеет формулу $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2$, молярную массу 73,14 и следующую структуру:



Эрбуминовая соль трепростинила согласно настоящему изобретению имеет следующую структуру:



Следует понимать, что эрбуминовая соль трепростинила согласно настоящему изобретению может подходить для применения в любом из вышеописанных контекстов.

Кроме того, ввиду ее пониженной чувствительности к влаге эрбуминовая соль трепростинила согласно настоящему изобретению также может подходить в качестве эталонного образца для применения при анализе образца, содержащего любую форму трепростинила.

Примеры

Получение 2-[[[(1R,2R,3aS,9aS)-2-гидрокси-1-[(3S)-3-гидроксиоктил]-2,3,3a,4,9,9a-гексагидро-1H-циклопента[g]нафталин-5-ил]окси]уксусной кислоты трет-бутиламин (трепростинила эрбумин).

Трепростинил в форме свободной кислоты (100 мг) добавляли к ацетону (2 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Суспензию нагревали до 50°C. В отдельном сосуде трет-бутиламин (26 мг, 1,4 эквив.) смешивали с ацетоном (1 мл). По каплям добавляли раствор основания, суспензия переходила в раствор на несколько минут, после чего снова образовывалась суспензия. Добавляли ацетон (1 мл) и продолжали перемешивание в течение 2 ч. Смесь перемешивали и охлаждали на протяжении ночи. Путем вакуумного фильтрования через бумажный фильтр Whatman выделяли белое твердое вещество. Полученный осадок белого твердого вещества сушили на воздухе с получением 99 мг (выход 83%) указанного в заголовке соединения.

Рентгеновская порошковая дифрактометрия (РПД) кристаллического трепростинила эрбумина

Дифрактограммы РПД кристаллических твердых веществ снимали на рентгеновском порошковом дифрактометре Bruker D4 Endeavor, оснащенном источником излучения $\text{CuK}\alpha$, $\lambda=1,54060 \text{ \AA}$) и детектором Vantec, работающем при 35 кВ и 50 мА. Образец сканировали от 4 до 40° 2 θ с шагом 0,008° 2 θ и скоростью сканирования 0,5 с/шаг и с дивергенцией 0,6 мм, фиксированной противорассеивающей щелью 5,28 мм и щелью детектора 9,5 мм. Сухой порошок упаковывали в кварцевую кювету и гладкую поверхность получали с помощью предметного стекла. Дифрактограммы кристаллической формы снимали при температуре и относительной влажности окружающей среды. В области кристаллографии хорошо известно, что для любой данной кристаллической формы относительные интенсивности дифракционных пиков могут варьироваться вследствие предпочтительной ориентации, обусловленной такими факторами, как морфология и структура кристалла. Если присутствует влияние предпочтительной ориентации, интенсивности пиков изменяются, но характерные положения пиков полиморфа остаются неизменными. См., например, The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, pages 1843-1844, 1995. Кроме того, в области кристаллографии также хорошо известно, что для любой данной формы кристалла угловые положения пиков могут незначительно изменяться. Например, положения пиков смещаются из-за изменения температуры или влажности, при которой анализируется образец, смещения образца или наличия или отсутствия внутреннего стандарта. В данном случае изменчивость положения пика в $\pm 0,2 \text{ } 2\theta$ учитывает эти потенциальные изменения, не мешая однозначной идентификации указанной кристаллической формы. Подтверждение кристаллической формы может быть сделано на основе любой уникальной комбинации отличительных пиков (в единицах ° 2 θ), как правило, более выраженных пиков. Дифрактограммы кристаллической формы, полученные при температуре и относительной влажности окружающей среды, корректировали по стандартным пикам NIST 675 при 8,853 и 26,774° 2 θ .

Полученный образец кристаллической эрбуминовой соли анализировали с помощью РПД как описано выше и охарактеризовали с помощью дифрактограммы РПД, содержащей дифракционные пики, представленные ниже в таблице, и, в частности, содержащей пики при 5,1° в комбинации с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из 10,2°, 20,5° и 6,8°; с допуском для углов дифракции в 0,2°.

Пики дифрактограммы РПД кристаллического трепростинил эрбумина

Пик	Угол ($^{\circ}2\theta$) $\pm 0,2^{\circ}$	Относительная интенсивность (% от наиболее интенсивного пика)
1	5,1	100
2	6,8	36,8
3	10,2	55,7
4	13,7	34,3
5	14,5	18,1
6	16,3	17,2
7	18,7	15,2
8	19,6	18,8
9	20,5	42,8
10	21,5	17,2

Термическая характеристика трепростинила в форме эрбуминовой соли и свободной кислоты

Термостабильность образцов эрбуминовой трепростинила соли, приготовленных как описано выше, и трепростинила в форме свободной кислоты, приобретенных у компании-поставщика, анализировали с помощью термогравиметрического анализа (ТГА), выполненного на термогравиметрическом анализаторе TA Instruments TGA-Q5000 и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), которую выполняли на дифференциальном сканирующем калориметре TA Instruments Q2000.

На фиг. 1 (эрбуминовая соль) и 2 (свободная кислота) показаны наложения термограмм ТГА при 25-225°C и термограмм ДСК при 25-300°C. Данные ТГА показывают, что потеря веса при 25-100°C составила 0,2318% для эрбуминовой соли и 1,090% при 26-70°C для свободной кислоты. Данные ДСК для эрбуминовой соли показывают одно эндотермическое событие (вероятно, плавление или разложение), начинающееся при 143,73°C, и три эндотермических события (71,17°C, 95,57°C и 125,15°C) для свободной кислоты, которые, вероятно, соответствует гидрату вместе по меньшей мере с двумя безводными кристаллическими формами. Данные термических характеристик показывают, что эрбуминовая соль имеет улучшенную термическую стабильность по сравнению со свободной кислотой и термически стабильна по меньшей мере до 100°C.

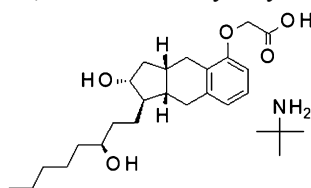
Гигроскопичность эрбуминовой и натриевой солей трепростинила

Анализ гигроскопичности эрбуминовой соли трепростинила, полученной как описано выше, и натриевой соли трепростинила, приобретенной у компании-поставщика, проводили на сорбционном анализаторе TA Instruments Q5000SA. Профили гигроскопичности формируются на высушенных образцах при 25°C, при увеличении относительной влажности на 5% до 95% и последующем снижении с 5%-ными интервалами до 5% относительной влажности. Образцы уравнивают при каждом приращении до тех пор, пока изменение в процентах от массы образца не станет $<0,0100$ в течение 5 мин.

Изотермы динамической сорбции/резорбции паров представлены на фиг. 3 (эрбуминовая соль) и 4 (натриевая соль). Что касается натриевой соли, при относительной влажности 80% образец имеет увеличение веса на 25%, что классифицируется как очень гигроскопичное, и после адсорбции десорбция воды не начинается пока относительная влажность не снизится до 45%. Анализ методом РПД проводили как описано выше на образцах, собранных в различных точках процесса адсорбции/десорбции, и полученные данные показывают изменение кристаллической формы, когда натриевая соль подвергается воздействию высокой относительной влажности, с последующим необратимым переходом в аморфное или слабокристаллическое состояние при возвращении к низкой относительной влажности. С другой стороны, неожиданно для эрбуминовой соли при относительной влажности 80% увеличение веса образца составляет $<0,2\%$, что характеризуется как от негигроскопичного до малогигроскопичного (как определено в European Pharmacopoeia Online, 9th edition, monograph 5.11, хотя экспериментальные условия отличаются от описанных в ней). Проводили анализ методом РПД, который не показал изменения физической формы с точки зрения аморфизации, как это было видно для натриевой соли. Эти данные подтверждают неожиданное отсутствие гигроскопичности у эрбуминовой соли, что позволяет улучшить условия хранения и контроль активности в условиях окружающей среды. Таким образом, данные по термической сорбции и сорбции влаги неожиданно показали, что эрбуминовая соль имеет значительно улучшенную физическую стабильность по сравнению со свободной кислотой и натриевой солью.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Эрбуминовая соль трепростинила, имеющая следующую структуру:



2. Эрбуминовая соль трепростинила по п.1 в кристаллической форме, характеризующейся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной от источника излучения $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1,54060 \text{ \AA}$), содержащей пики при $5,1^\circ$ и по меньшей мере при одном из углов $10,2^\circ$, $20,5^\circ$ и $6,8^\circ$ с допуском для углов дифракции в $0,2^\circ$.

3. Эрбуминовая соль трепростинила по п.2, отличающаяся тем, что указанная дифрактограмма содержит пики при каждом из углов $10,2^\circ$, $20,5^\circ$ и $6,8^\circ$ с допуском для углов дифракции в $0,2^\circ$.

4. Эрбуминовая соль трепростинила по п.3, отличающаяся тем, что дифрактограмма дополнительно содержит пики по меньшей мере при одном из следующих углов: $13,7^\circ$, $14,5^\circ$, $16,3^\circ$, $18,7^\circ$, $19,6^\circ$ и $21,5^\circ$ с допуском для углов дифракции в $0,2^\circ$.

5. Эрбуминовая соль трепростинила по п.4, отличающаяся тем, что дифрактограмма дополнительно содержит пики при каждом из углов $13,7^\circ$, $14,5^\circ$, $16,3^\circ$, $18,7^\circ$, $19,6^\circ$ и $21,5^\circ$ с допуском для углов дифракции $0,2^\circ$.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая эрбуминовую соль трепростинила по любому из пп.1-4 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель.

7. Фармацевтическая композиция по п.5, дополнительно содержащая дополнительное вещество с фармакологической активностью.

8. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что дополнительное вещество с фармакологической активностью представляет собой инсулин.

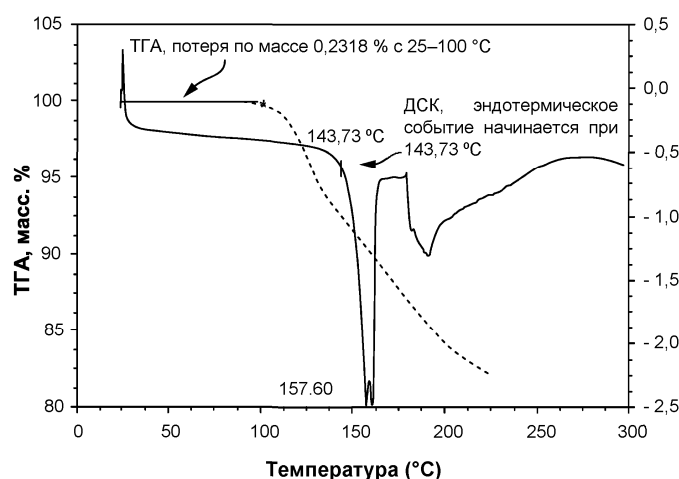
9. Фармацевтическая композиция по п.7, отличающаяся тем, что указанный инсулин представляет собой инсулин лизпро.

10. Способ лечения или профилактики гипергликемии у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.8.

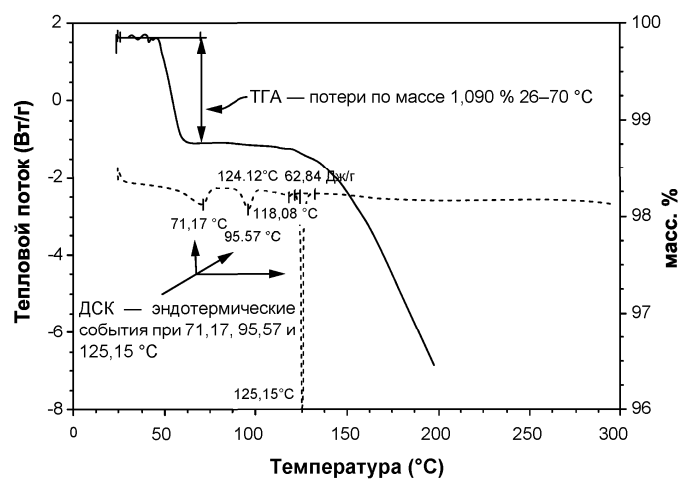
11. Способ лечения или профилактики гипертонии у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение фармацевтически эффективного количества эрбуминовой соли трепростинила по любому из пп.1-5.

12. Способ получения эрбуминовой соли трепростинила по любому из пп.1-5, включающий:

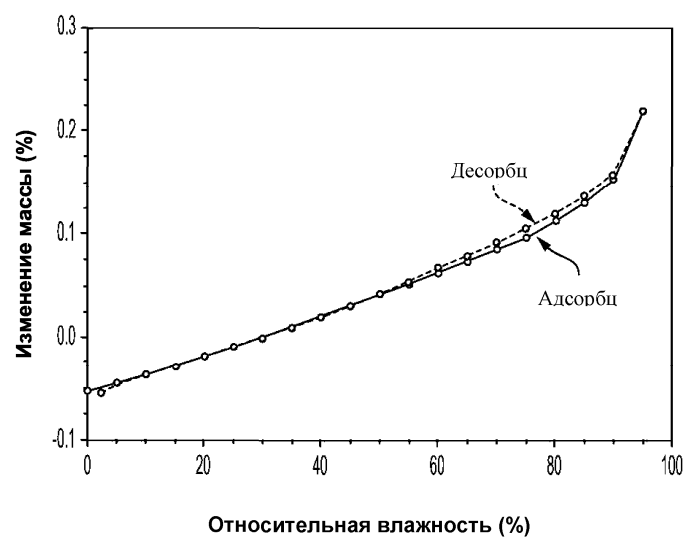
- добавление трепростинила в форме свободной кислоты к ацетону с получением суспензии;
- приведение указанной суспензии в контакт с раствором трет-бутиламина (эрбумина) в ацетоне;
- выделение полученной твердой эрбуминовой соли трепростинила.



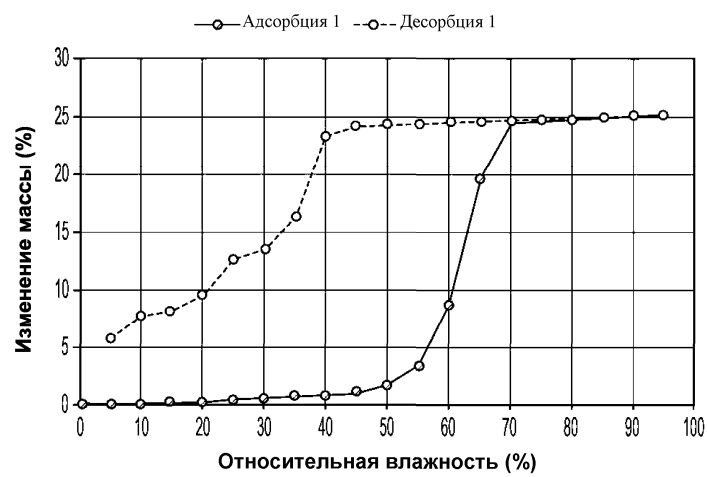
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

