

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292940 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.27

(51) Int. Cl. C07C 219/20 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.05.04

(54) ПОЛИМОРФНЫЕ ФОРМЫ (R)-ОКСИБУТИНИНА ГИДРОХЛОРИДА

(31) 63/020,301; 63/136,691

(72) Изобретатель:

(32) 2020.05.05; 2021.01.13

Молнар Деннис, Джонстон Шон (US)

(33) US

(74) Представитель:

(86) PCT/US2021/030571

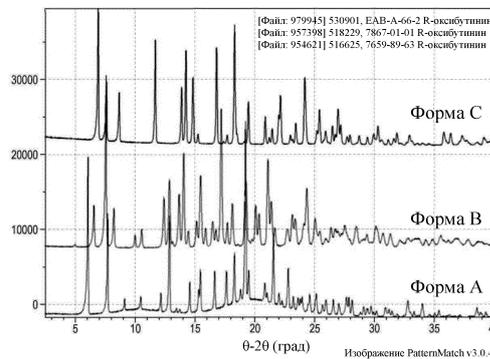
Хмара М.В. (RU)

(87) WO 2021/226020 2021.11.11

(71) Заявитель:

АПНИМЕД, ИНК. (ДЕЛАВЭР) (US)

(57) Получали и характеризовали полиморфные формы (R)-оксибутина HCl, включая три кристаллические формы. Также раскрыты способы применения различных полиморфных форм (R)-оксибутина HCl для лечения синдрома обструктивного апноэ во сне (OSA).



A1

202292940

202292940

A1

ПОЛИМОРФНЫЕ ФОРМЫ (R)-ОКСИБУТИНИНА ГИДРОХЛОРИДА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

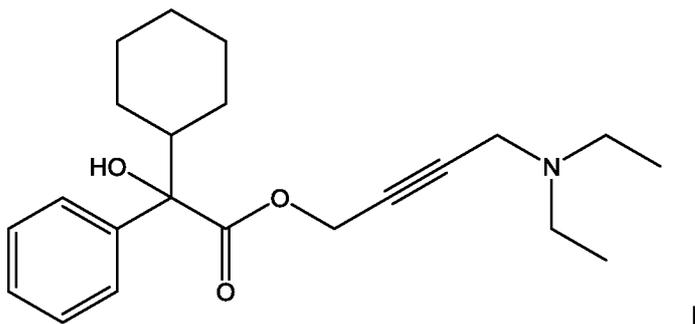
Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент
5 США № 63/020,301, поданной 5 мая 2020, и по предварительной заявке на патент
США № 63/136,691, поданной 13 января 2021, полное содержание каждой из
которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

10 Настоящее изобретение относится к различным полиморфным формам (R)-
оксибутина, а также к их фармацевтическим композициям, способам их
получения и применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15 Оксибутинин и его производные обычно принимаются через рот или наносятся на
кожу и применяются в качестве бронхолитиков или средства для лечения
гиперактивного мочевого пузыря. Кроме того, оксибутинин оказывает прямое
антиспазматическое действие на различные формы гладких мышц, в основном
путем ингибирования действия ацетилхолина на гладкие мышцы, как
20 антихолинергический препарат и т. п. Оксибутинин выпускается на рынке в
форме гидрохлорида. Химическим названием оксибутина является 4-
(диэтиламино)бут-2-ин-1-ила 2-циклогексил-2-гидрокси-2-фенилацетат,
химическая структура которого представлена ниже как I:



25 Оксибутинин

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Следующие фигуры приведены в качестве примера и не предназначены для
ограничения объема заявленного изобретения.

30 Фиг. 1: Наложение порошковых дифрактограмм, полученных из кристаллических
полиморфов форм А, В и С (R)-оксибутина HCl.

Фиг. 2: Порошковая дифрактограмма полиморфа формы А (R)-оксибутина HCl при относительной влажности окружающей среды (например, 40-65% RT).

Фиг. 3: Порошковая дифрактограмма полиморфа формы В (R)-оксибутина HCl при относительной влажности окружающей среды (например, 40-65% RT).

5 Фиг. 4: Порошковая дифрактограмма полиморфа формы С (R)-оксибутина HCl при относительной влажности окружающей среды (например, 40-65% RT).

Фиг. 5: Термический анализ полиморфа формы А (R)-оксибутина HCl методом TGA (верх) и DSC (низ).

10 Фиг. 6: Термический анализ полиморфа формы В (R)-оксибутина HCl методом TGA (верх) и DSC (низ).

Фиг. 7: Термический анализ полиморфа формы С (R)-оксибутина HCl методом DSC.

Фиг. 8: График зависимости выхода и эффективности от эквивалентов HCl в синтезе (R)-оксибутина HCl.

15 Фиг. 9: Наложение дополнительных пиков, наблюдаемых у полиморфа формы В (R)-оксибутина HCl через 2 недели RT взвеси в MIBK и гептане.

Фиг. 10: Спектр ^1H ЯМР (R)-оксибутина гидрохлорида.

Фиг. 11: ИК-спектр с Фурье-преобразованием полиморфа формы С (R)-оксибутина гидрохлорида.

20 Фиг. 12: ЖХМС след для полиморфа формы С (R)-оксибутина гидрохлорида.

Фиг. 13: Хроматограмма ахиральной ВЭЖХ полиморфа формы С (R)-оксибутина гидрохлорида.

Фиг. 14: Ионообменная хроматография полиморфа формы С (R)-оксибутина гидрохлорида.

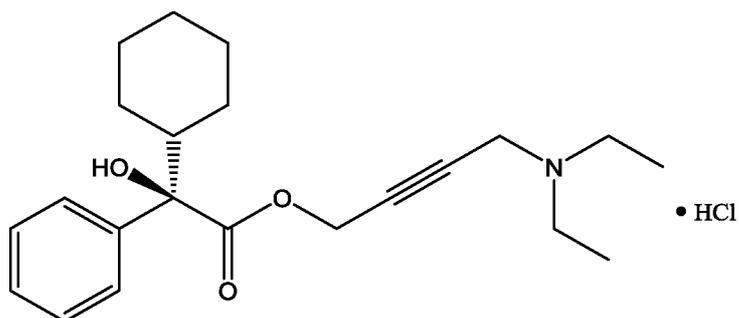
25

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

I. Полиморфные формы (R)-оксибутина HCl

Как указано в разделе примеров ниже, были получены и охарактеризованы три кристаллические формы (R)-оксибутина HCl. (R) энантиомер оксибутина гидрохлорида представлен ниже как II:

30



(R)-оксибутинин • HCl

Приведенные здесь определения предназначены для разъяснения, но не ограничения терминов, определенных в настоящем документе. Если используемый в настоящем описании термин не обладает конкретным определением, такой термин не следует считать неопределенным. Скорее, термины используются в их общепринятых значениях.

Используемый в настоящем описании (R)-оксибутинин HCl относится к гидрохлоридной солевой форме, где молярное соотношение (R)-оксибутинина и HCl составляет приблизительно 1, например, от приблизительно 0,75 до приблизительно 1,25, от приблизительно 0,9 до приблизительно 1,1, от приблизительно 1,0 до приблизительно 1,25 или от 0,75 до приблизительно 1,0. Небольшие изменения в количестве анализируемого HCl могут быть обусловлены, без ограничения, вариабельностью измерений и потерей небольшого количества HCl при хранении и/или обработке.

В некоторых вариантах осуществления свободное основание (R)-оксибутинина может быть превращено в соль традиционными способами. Используемый в настоящем описании термин «соль» не предназначен для ограничения, поскольку соль, образованная с (R)-оксибутинином, является фармацевтически приемлемой. В некоторых вариантах осуществления соли могут включать галоидоводородные соли (например, HCl, HBr и т. п.), соль лимонной кислоты или другие органические соли карбоновой кислоты (например, ацетат, малеат, тартрат, фумарат и т. п.), соли неорганической кислоты (например, сульфат, нитрат, перхлорат, фосфат и т. п.), органические соли сульфоновой кислоты (например, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат и т. п.), соли аминокислоты (например, аспартат, глутамат и т. п.), соли щелочных металлов (например, натрия, калия и т. п.) и/или соли щелочноземельных металлов (например, магния, кальция и т. п.). В некоторых вариантах осуществления фармакологически приемлемая соль (R)-оксибутинина представляет собой (R)-оксибутинина HCl. В других вариантах осуществления фармакологически приемлемая соль (R)-оксибутинина представляет собой (R)-оксибутинина цитрат.

Используемый в настоящем описании «кристаллический» относится к твердому веществу, имеющему в высокой степени регулярную химическую структуру. В частности, кристаллическое свободное основание или солевая форма может быть получена в виде одной или более монокристаллических форм. В целях настоящей заявки термины «кристаллическая форма», «монокристаллическая форма» и «полиморф» являются синонимами; термины позволяют различать кристаллы, обладающие разными свойствами (например, разными порошковыми

дифрактограммами и/или разными результатами сканирования DSC). Термин «полиморф» включает псевдополиморфы, которые обычно являются различными сольватами материала, и поэтому их свойства отличаются друг от друга. Таким образом, каждый отдельный полиморф и псевдополиморф
5 свободного основания или солевой формы рассматривается здесь как отдельная монокристаллическая форма. В некоторых вариантах осуществления солевая форма представляет собой твердую кристаллическую форму.

Термин «относительная влажность окружающей среды» означает отношение парциального давления водяного пара к равновесному давлению воды при
10 данной температуре. В некоторых вариантах осуществления относительная влажность окружающей среды при комнатной температуре составляет от приблизительно 0% до приблизительно 100%, от приблизительно 25% до приблизительно 75%, от приблизительно 0% до приблизительно 50%, от приблизительно 50% до приблизительно 100% или от приблизительно 40% до
15 приблизительно 65%.

Термин «по существу кристаллический» относится к формам, которые могут быть по меньшей мере в конкретном весовом проценте кристаллическими. Конкретные весовые проценты представляют собой 10%, 20%, 30%, 40%, 50%,
20 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% или любое процентное отношение от 10% до 100%. В некоторых вариантах осуществления по существу кристаллический относится к свободному основанию или солевой форме, которая по меньшей мере на 70% кристаллическая. В других вариантах осуществления по существу кристаллический относится к свободному основанию или солевой форме, которая
25 по меньшей мере на 90% кристаллическая.

Используемый в настоящем описании «аморфный» относится к твердому материалу, содержащему не кристаллические материалы. В определенных вариантах осуществления аморфный образец материала может быть получен путем лиофилизации смеси материала с растворителем, при этом смесь может
30 быть гомогенной (например, раствор) или гетерогенной (например, взвесь).

Термин «по существу свободный» относится к формам и композициям, которые могут по меньшей мере на определенный весовой процент не содержать примесей и/или кристаллического соединения. Конкретные весовые проценты представляют собой 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%,
35 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% или любое процентное отношение от 60% до 100%, которое не содержит примесей и/или кристаллического соединения. В некоторых вариантах осуществления по

- существу не содержит относится к свободному основанию или солевой форме, которые по меньшей мере на 70% чистые. В других вариантах осуществления по существу не содержит относится к свободному основанию или солевой форме, которые по меньшей мере на 90% чистые. В других вариантах осуществления по
- 5 существу не содержит кристаллического соединения относится к композиции, содержащей менее чем приблизительно 30%, менее чем приблизительно 20%, менее чем приблизительно 15%, менее чем приблизительно 10%, менее чем приблизительно 5%, менее чем приблизительно 1% кристаллического соединения.
- 10 Термин «гидрат» представляет собой сольват, в котором молекула растворителя представляет собой H_2O , которая присутствует в определенном стехиометрическом или нестехиометрическом количестве. Стехиометрические сольваты могут, например, включать формы полугидрата, моногидрата, дигидрата или тригидрата, среди прочих. Нестехиометрические сольваты могут
- 15 включать, например, канальные гидраты, в том числе, где содержание воды может изменяться в зависимости от влажности окружающей среды. В некоторых вариантах осуществления соль (R)-оксибутина может существовать в виде форм полугидрата, моногидрата, дигидрата или тригидрата.
- Термин «сольват или сольватированный» означает физическую связь соединения настоящего изобретения, включая его кристаллическую форму, с
- 20 одной или более молекулами растворителя. Эта физическая связь включает водородное связывание. В некоторых случаях существует возможность выделения сольвата, например, если одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого тела.
- 25 «Сольват или сольватированный» охватывает как сольваты в жидкой фазе, так и выделенные сольваты. Иллюстративные сольваты включают, например, гидрат, этанолаты или метанолаты.
- Термин «стабильный» в контексте раскрытой в настоящем документе полиморфной формы относится к стабильности полиморфной формы, например,
- 30 по отношению к теплу и/или влажности.
- Используемые в настоящем описании кристаллические формы (R)-оксибутина HCl обозначены как формы А, В и С, соответственно. Форма А представляет собой полиморф изопропанолового сольвата, который был получен реакцией (R)-оксибутина, растворенного в изопропанол, с соляной кислотой при 20-25°C.
- 35 Форма В представляет собой десольватированный полиморф, который был получен путем быстрого выпаривания формы А, растворенной в толуоле, или при вакуумной сушке формы А при температуре окружающей среды. Полиморф

формы С был получен реакцией (R)-оксибутинаина, растворенного в метил-трет-бутиловом эфире (MTBE), с соляной кислотой при приблизительно 35°C. Формы А, В и С показывали различные порошковые (XRPD) дифрактограммы, как представлено на фиг. 1.

- 5 Во многих вариантах осуществления, раскрытых в данном описании, (R)-оксибутинаина HCl раскрыт как обладающий кристаллической структурой.

В определенных вариантах осуществления кристаллические структуры данного раскрытия могут быть определены по наличию одного или более характерных пиков в спектре XRPD, как раскрыто в данном описании.

- 10 В некоторых вариантах осуществления кристаллические структуры данного раскрытия содержат один или более характерных эндотермических пиков в дифференциальной сканирующей калориметрии, как раскрыто в данном описании.

В определенных вариантах осуществления представлены способы получения и/или взаимопревращения одной или более кристаллических форм (R)-оксибутинаина HCl. В дополнительных вариантах осуществления описано превращение в кристаллическую форму (R)-оксибутинаина HCl и ее сохранение, которая обладает желаемой стабильностью в ожидаемых условиях хранения.

- 15 и/или взаимопревращения одной или более кристаллических форм (R)-оксибутинаина HCl. В дополнительных вариантах осуществления описано превращение в кристаллическую форму (R)-оксибутинаина HCl и ее сохранение, которая обладает желаемой стабильностью в ожидаемых условиях хранения.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутинаина HCl, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, включающей пик, выраженный в 2θ , при 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму С.

- 20 предусматривают твердую форму (R)-оксибутинаина HCl, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, включающей пик, выраженный в 2θ , при 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму С.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутинаина HCl, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, включающей пик, выраженный в 2θ , при 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и/или 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму С.

- 25 предусматривают твердую форму (R)-оксибутинаина HCl, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, включающей пик, выраженный в 2θ , при 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и/или 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму С.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутинаина HCl, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере два пика (например, 2 или 3 пика), выраженные в 2-тета, выбранные из группы, состоящей из 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и 11,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму С.

- 30 Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутинаина HCl, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере два пика (например, 2 или 3 пика), выраженные в 2-тета, выбранные из группы, состоящей из 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и 11,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму С.
- 35

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутина HCl, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере три пика (например, 3, 4 или 5 пиков), выраженные в 2-тета, 5
выбранные из группы, состоящей из 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 11,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 16,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и 14,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму C.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутина HCl, характеризующуюся 10
дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере четыре пика (например, 4, 5, 6 или 7 пиков), выраженные в 2-тета, выбранные из группы, состоящей из 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 11,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 16,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 15
0,2 градуса 2θ , 14,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 7,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , и 14,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму C.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутина HCl, характеризующуюся 20
дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере пять пиков, выраженных в 2-тета, выбранных из группы, состоящей из 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 11,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 16,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 7,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 25
градуса 2θ , 24,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , и 13,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму C.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутина HCl, характеризующуюся 30
дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере семь пиков, выраженных в 2-тета, выбранных из группы, состоящей из 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 11,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 16,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 7,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 24,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 13,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и 35
8,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму C.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутинаина HCl, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере восемь пиков, выраженных в 2-тета, выбранных из группы, состоящей из 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 11,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 16,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 7,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 24,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 13,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и 8,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму С.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутинаина HCl, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере девять пиков, выраженных в 2-тета, выбранных из группы, состоящей из 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 11,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 16,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 7,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 24,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 13,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и 8,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму С.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутинаина HCl, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, выраженные в 2-тета, из 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 11,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 16,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 7,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 24,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 13,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 8,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 22,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и 19,5 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму С.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутинаина HCl, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере один пик, по меньшей мере два пика, по меньшей мере три пика, по меньшей мере четыре пика, по меньшей мере пять пиков, по меньшей мере шесть пиков, по меньшей мере семь пиков, по меньшей мере восемь пиков, по меньшей мере девять пиков, по меньшей мере десять пиков, по меньшей мере

одиннадцать пиков, выраженных в 2-тета, выбранных из группы, состоящей из 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 11,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 16,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 7,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 24,2
5 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 13,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 8,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 22,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и 19,5 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму С.

10 Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (форму С), характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, по существу, как показано на фигуре 4, при приблизительно относительной влажности окружающей среды.

15 Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутина HCl, что характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), демонстрирующей температуру начала плавления при $109,6^{\circ}\text{C}$ и эндотермический пик при $119,1^{\circ}\text{C}$, например, форму С. Форма С показывает более высокую температуру плавления по сравнению с формой А и формой В.

20 Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутина HCl, характеризующуюся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу, как показано на фигуре 7, например, форму С.

25 Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутина, как раскрыто в данном документе (например, форму С), где указанная твердая форма содержит по меньшей мере 1% вес/вес от всего образца (R)-оксибутина HCl.

30 Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают композицию, содержащую (R)-оксибутинин, где по меньшей мере 5% вес/вес общего количества (R)-оксибутина представляет собой твердую форму (R)-оксибутина, как раскрыто в данном описании (например, форму С).

35 Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают композицию, содержащую (R)-оксибутинин, где по меньшей мере 10% вес/вес общего количества (R)-оксибутина представляет собой твердую форму (R)-оксибутина, как раскрыто в данном описании (например, форму С).

- где по меньшей мере 25% вес/вес общего количества (R)-оксибутинаина представляет собой твердую форму (R)-оксибутинаина, как раскрыто в данном описании (например, форму С). Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают композицию, содержащую (R)-
- 5 оксибутинаин, где по меньшей мере 50% вес/вес общего количества (R)-оксибутинаина представляет собой твердую форму (R)-оксибутинаина, как раскрыто в данном описании (например, форму С). Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают композицию, содержащую (R)-оксибутинаин, где по меньшей мере 90% вес/вес общего
- 10 количества (R)-оксибутинаина представляет собой твердую форму (R)-оксибутинаина, как раскрыто в данном описании (например, форму С). Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают композицию, содержащую (R)-оксибутинаин, где по меньшей мере 95% вес/вес общего количества (R)-оксибутинаина представляет собой
- 15 твердую форму (R)-оксибутинаина, как раскрыто в данном описании (например, форму С). Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают композицию, содержащую (R)-оксибутинаин, где по меньшей мере 98% вес/вес общего количества (R)-оксибутинаина представляет собой твердую форму (R)-оксибутинаина, как раскрыто в данном описании
- 20 (например, форму С). Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают композицию, содержащую (R)-оксибутинаин, где по меньшей мере 99% вес/вес общего количества (R)-оксибутинаина представляет собой твердую форму (R)-оксибутинаина, как раскрыто в данном описании (например, форму С).
- 25 Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают фармацевтическую композицию, содержащую форму С, в любом из указанных вариантов осуществления и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.
- Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе,
- 30 предусматривают твердую форму (R)-оксибутинаина HCl, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, включающей пик, выраженный в 2-тета, при 7,5 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму В.
- Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе,
- 35 предусматривают твердую форму (R)-оксибутинаина HCl, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, включающей пик, выраженный в 2-тета, при 7,5 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , и/или 17,2 градусов 2θ

$\pm 0,2$ градуса 2θ при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму В.

5 Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутина HCl, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по
10 меньшей мере два пика (например, 2 или 3 пика), выраженные в 2-тета, выбранные из группы, состоящей из $7,5$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $17,2$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , и $14,1$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму В.

15 Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутина HCl, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере три пика (например, 3, 4 или 5 пиков), выраженные в 2-тета,
15 выбранные из группы, состоящей из $7,5$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $17,2$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $14,1$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $21,1$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , и $15,5$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму В.

20 Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутина HCl, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по
25 меньшей мере один пик, по меньшей мере два пика, по меньшей мере три пика, по меньшей мере четыре пика, по меньшей мере пять пиков, по меньшей мере шесть пиков, по меньшей мере семь пиков, по меньшей мере восемь пиков, по
25 меньшей мере девять пиков, по меньшей мере десять пиков, по меньшей мере одиннадцать пиков, выраженных в 2-тета, выбранных из группы, состоящей из $7,5$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $17,2$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $14,1$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $21,1$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $15,5$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $12,9$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $19,3$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $24,4$
30 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $13,7$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $12,4$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $21,4$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $18,1$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $20,1$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $6,6$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $8,2$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и $20,4$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при
35 приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму В.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутина HCl, характеризующуюся

дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, по существу, как показано на фигуре 3, при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму В.

5 Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутина HCl, характеризующуюся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), что демонстрирует начало плавления при приблизительно 40°C и эндотермический пик при 64,8°C, например, форму В.

10 Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутина HCl, характеризующуюся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу, как показано на фигуре 6, например, форму В.

15 Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают фармацевтическую композицию, содержащую твердую форму (R)-оксибутина HCl, раскрытую в данном документе (например, форму В), и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В некоторых вариантах осуществления твердая форма (R)-оксибутина HCl представляет собой кристаллическую смесь, содержащую менее чем 1% формы В. В определенных вариантах осуществления твердая форма (R)-оксибутина HCl представляет собой кристаллическую смесь, содержащую более чем 0,1% формы В, но менее чем 2%. В некоторых вариантах осуществления твердая форма (R)-оксибутина HCl содержит по меньшей мере 10% формы В. В некоторых вариантах осуществления твердая форма (R)-оксибутина HCl содержит по меньшей мере 25% формы В. В некоторых вариантах осуществления твердая форма (R)-оксибутина HCl содержит по меньшей мере 50% формы В. В некоторых вариантах осуществления твердая форма (R)-оксибутина HCl содержит по меньшей мере 75% формы В. В некоторых вариантах осуществления твердая форма (R)-оксибутина HCl содержит по меньшей мере 95% формы В. В некоторых вариантах осуществления твердая форма (R)-оксибутина HCl содержит по меньшей мере 97% формы В. В некоторых вариантах осуществления твердая форма (R)-оксибутина HCl содержит по меньшей мере 99% формы В.

20
25
30

35 Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую и сольватированную (далее «твердую сольватированную») форму (R)-оксибутина HCl, например, форму А. В некоторых вариантах осуществления твердая гидратированная форма (R)-оксибутина HCl включает изопропаноловый сольват.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую сольватированную форму (R)-оксибутина HCl, что характеризуется рентгеновской порошковой дифрактометрией, содержащей пик, выраженный в 2-тета, при $19,2$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму А.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую сольватированную форму (R)-оксибутина HCl, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, включающей пик, выраженный в 2-тета, при $19,2$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , и/или $6,1$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму А.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую сольватированную форму (R)-оксибутина HCl характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере два пика (например, 2 или 3 пика), выраженные в 2-тета, выбранные из группы, состоящей из $19,2$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $6,1$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , и $7,7$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму А.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую сольватированную форму (R)-оксибутина HCl, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере три пика (например, 3, 4 или 5 пиков), выраженные в 2-тета, выбранные из группы, состоящей из $19,2$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $6,1$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $7,7$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $12,9$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , и $21,6$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму А.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую сольватированную форму (R)-оксибутина HCl, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере четыре пика (например, 4 или 5 пиков), выраженные в 2-тета, выбранные из группы, состоящей из $19,2$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $6,1$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $7,7$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , $12,9$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , и $21,6$ градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму А.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую сольватированную форму (R)-оксибутина HCl, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере один пик, по меньшей мере два пика, по меньшей мере три пика, по меньшей мере четыре пика, по меньшей мере пять пиков, по меньшей мере шесть пиков, по меньшей мере семь пиков, по меньшей мере восемь пиков, по меньшей мере девять пиков, по меньшей мере десять пиков или по меньшей мере одиннадцать пиков, выраженных в 2-тета, выбранных из группы, состоящей из 19,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 6,1 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 7,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 12,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 21,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 15,5 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 22,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 16,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 17,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 19,5 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и 20,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму А.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутина HCl, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, по существу, как показано на фигуре 2, при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форму А.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутина HCl, характеризующуюся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), демонстрирующей широкие эндотермические переходы с начальным эндотермическим пиком при 70,2°C, с дополнительными эндотермическими пиками при 87,9°C и 119,4°C например, форму А. Образец демонстрирует потерю веса 28% от 29°C до 158°C.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутина HCl, характеризующуюся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу, как показано на фигуре 5, например, форму А.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают твердую форму (R)-оксибутина HCl, которая является аморфной.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают одну или более кристаллических и/или аморфных форм (R)-оксибутинаина HCl, диспергированного в матрице.

Раскрыты определенные варианты осуществления, включающие лекарственную форму (R)-оксибутинаина HCl, содержащую от приблизительно 0,1 до приблизительно 25 мг, от приблизительно 0,1 до приблизительно 15 мг, от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг, от приблизительно 1 до приблизительно 25 мг, от приблизительно 1 до приблизительно 20 мг, от приблизительно 1 до приблизительно 15 мг, от приблизительно 1 до приблизительно 10 мг, от приблизительно 1 до приблизительно 5 мг, от приблизительно 2 до приблизительно 25 мг, от приблизительно 2 до приблизительно 20 мг, от приблизительно 2 до приблизительно 15 мг, от приблизительно 2 до приблизительно 10 мг, от приблизительно 2 до приблизительно 5 мг, от приблизительно 5 до приблизительно 25 мг, от приблизительно 5 до приблизительно 20 мг, от приблизительно 5 до приблизительно 15 мг или от приблизительно 5 до приблизительно 10 мг (R)-оксибутинаина HCl в одной или более кристаллических (например, форма А, В и С) и/или аморфных формах, где указанные одна или более кристаллических и/или аморфных форм диспергированы в твердой или жидкой матрице.

II. Фармацевтические композиции и/или формулы полиморфных форм (R)-оксибутинаина HCl

В настоящем изобретении представлены фармацевтические композиции, содержащие одну или более полиморфных форм (R)-оксибутинаина HCl и физиологически приемлемый носитель (также называемый фармацевтически приемлемый носитель, или раствор, или разбавитель). Такие носители и растворы включают фармацевтически приемлемые соли и сольваты соединений, используемых в способах по настоящему изобретению, и смеси, содержащие два или более таких соединений, фармацевтически приемлемые соли соединений и фармацевтически приемлемые сольваты соединений. Такие композиции получены в соответствии с приемлемыми фармацевтическими процедурами, как описано в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Eaton, Pa. (1985), которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает носитель, который не вызывает аллергической реакции или другого нежелательного эффекта у субъекта, которому он вводится, и является совместимым с другими ингредиентами состава. Фармацевтически приемлемые носители включают,

например, фармацевтические разбавители, вспомогательные вещества или носители, подходящим образом выбранные с учетом предполагаемой формы введения и в соответствии с традиционной фармацевтической практикой. Например, твердые носители/разбавители включают без ограничения камедь, 5 крахмал (например, кукурузный крахмал, прежелатинизированный крахмал), сахар (например, лактозу, маннит, сахарозу, декстрозу), целлюлозный материал (например, микрокристаллическую целлюлозу), акрилат (например, полиметилакрилат), карбонат кальция, оксид магния, тальк или их смеси. Фармацевтически приемлемые носители могут дополнительно включать 10 незначительные количества вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие средства, консерванты или буферы, которые увеличивают срок хранения или эффективность терапевтического средства.

Одна или более полиморфных и/или аморфных форм (R)-оксибутина HCl, раскрытых в настоящем документе, и фармацевтические композиции на их 15 основе могут быть составлены в стандартные лекарственные формы, что означает физически дискретные единицы, подходящие в качестве единичной дозы для субъектов, проходящих лечение, при этом каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, необязательно в сочетании с 20 подходящим фармацевтическим носителем. Стандартная лекарственная форма может быть предназначена для однократной суточной дозы или одной из нескольких суточных доз (например, от 1 до 4 или более раз в сутки). При использовании нескольких суточных доз стандартная лекарственная форма может быть одинаковой или разной для каждой дозы. В определенных вариантах 25 осуществления соединения могут быть составлены для контролируемого высвобождения.

Одна или более раскрытых в настоящем документе полиморфных и/или аморфных форм (R)-оксибутина HCl и их фармацевтические композиции могут 30 быть составлены в соответствии с любым доступным традиционным способом. В рецептуре обычно используются такие добавки, как разбавитель, связующее, разрыхлитель, смазывающее вещество, краситель, ароматизатор, а при необходимости могут быть использованы стабилизатор, эмульгатор, усилитель абсорбции, поверхностно-активное вещество, регулятор pH, антисептик, антиоксидант и т. п. В целях перорального терапевтического введения 35 активное(ые) соединение(ия) можно включать вместе со вспомогательными веществами и использовать в форме пилуль, таблеток, пастилок или капсул, например, желатиновых капсул. Пероральные композиции также могут быть

получены с использованием жидкого носителя. Фармацевтически совместимые связующие вещества и/или вспомогательные материалы могут быть включены как часть композиции. Лекарственные формы, включая таблетку, порошок, мелкую гранулу, гранулу, таблетку с покрытием, капсулу, сироп, троше и т. п., могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединения аналогичной природы: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, Primogel, кросповидон или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или Sterotes; глйдант, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

Системное введение одного или обоих описанных в данном документе соединений (т. е., одного или обоих из ингибитора обратного захвата норэпинефрина и по существу энантимерно чистого (R)-оксибутина) может также осуществляться трансдермально, например, с помощью пластыря, геля или лосьона, наносимого на кожу. Для трансдермального введения в составе могут быть использованы смачивающие средства, соответствующие проницаемости эпидермального барьера. Такие смачивающие средства обычно известны в данной области. Например, для трансдермального введения активные соединения могут быть составлены в виде мазей, целебных мазей, гелей или кремов, как это обычно известно в данной области техники. Гель и/или лосьон могут поставляться в отдельных саше или с помощью насоса с отмеренной дозой, который применяется ежедневно; см., например, Cohn et al., Ther Adv Urol. 2016 Apr; 8(2): 83-90.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические соединения получают с носителями, которые защищают терапевтические соединения от быстрого выведения из организма, например, в виде состава с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микрокапсулированные системы доставки. Можно применять биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфирные и полимолочная кислота. Такие составы могут быть получены с применением стандартных методик или получены коммерчески, например, от Alza Corporation and Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомальные суспензии также могут быть использованы в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Их можно получить в соответствии со способами,

известными специалистами в данной области техники, например, как описано в патенте США № 4,522,811.

Фармацевтические композиции могут быть включены в контейнер, упаковку или диспенсер вместе с инструкциями по введению или применению в способе, описанном в данном изобретении.

Некоторые раскрытые в данном документе варианты осуществления предусматривают фармацевтическую лекарственную форму, содержащую форму C (R)-оксибутина HCl в количестве приблизительно 0,1 мг, приблизительно 0,5 мг, приблизительно 0,75 мг, приблизительно 1 мг, приблизительно 2,5 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 7,5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 12,5 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 17,5 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 22,5 мг или приблизительно 25 мг.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают лекарственную форму в виде таблетки, содержащую приблизительно 0,1 мг, приблизительно 0,5 мг, приблизительно 0,75 мг, приблизительно 1 мг, приблизительно 2,5 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 7,5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 12,5 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 17,5 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 22,5 мг или приблизительно 25 мг кристаллической формы C (R)-оксибутина HCl. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99,5% (R)-оксибутина в виде таблетки представляет собой кристаллическую форму C (R)-оксибутина HCl.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, предусматривают фармацевтическую композицию, содержащую приблизительно 0,1 мг, приблизительно 0,5 мг, приблизительно 0,75 мг, приблизительно 1 мг, приблизительно 2,5 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 7,5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 12,5 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 17,5 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 22,5 мг или приблизительно 25 мг твердой формы (R)-оксибутина HCl, раскрытого в данном изобретении (например, содержащую форму B и/или форму C), и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая лекарственная форма содержит форму C, как раскрыто в данном документе.

Определенные варианты осуществления, раскрытые в данном документе, включают форму C (R)-оксибутина HCl или его фармацевтические композиции, по существу свободные от других кристаллических или аморфных форм.

Например, в некоторых вариантах осуществления форма С (R)-оксибутина HCl или его фармацевтическая композиция содержит 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% по весу формы С по отношению к другим кристаллическим или аморфным формам (R)-оксибутина HCl.

5 III. Применение полиморфных форм (R)-оксибутина HCl

В некоторых вариантах осуществления предусмотрены способы лечения субъекта с состоянием, связанным с фарингальным коллапсом дыхательных путей, способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества (i) ингибитора обратного захвата норэпинефрина (NRI) (например, атомoksetина или его фармацевтически приемлемой соли) и (ii) по существу энантимерно чистого (R)-оксибутина HCl. Способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества одной или более полиморфных форм (R)-оксибутина HCl, раскрытых в данном документе, или их фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления по существу энантимерно чистый (R)-оксибутина HCl является формой С.

В других вариантах осуществления предусмотрены способы лечения субъекта с состоянием, связанным с фарингальным коллапсом дыхательных путей, способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества (i) 4-гидроксиатомoksetина или его фармацевтически приемлемой соли; и (ii) по существу энантимерно чистого (R)-оксибутина HCl. Способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества одной или более полиморфных форм (R)-оксибутина HCl, раскрытых в данном документе, или их фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления по существу энантимерно чистый (R)-оксибутина HCl является формой С.

В других вариантах осуществления предусмотрены способы лечения субъекта с состоянием, связанным с фарингальным коллапсом дыхательных путей, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества (i) 4-гидроксиатомoksetина или его фармацевтически приемлемой соли; (ii) по существу энантимерно чистого (R)-оксибутина HCl и (iii) снотворного. Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества одной или более полиморфных форм (R)-оксибутина HCl, раскрытых в данном документе, или их фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления по существу энантимерно чистый (R)-оксибутина HCl представляет собой форму С.

35 Еще в других вариантах осуществления предусмотрены способы лечения субъекта с состоянием, связанным с фарингальным коллапсом дыхательных путей, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного

количества фармацевтической композиции, содержащей ингибитор обратного захвата норэпинефрина (например, атомоксетин или его фармацевтически приемлемую соль), по существу энантимерно чистый (R)-оксибутина HCl и ингибитор карбоангидразы в качестве активных ингредиентов. Такие агенты, как ингибитор обратного захвата норэпинефрина, (R)-оксибутина HCl и ингибитор карбоангидразы, могут быть введены в одной композиции или в отдельных композициях. Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества одной или более полиморфных форм (R)-оксибутина HCl, раскрытого в данном описании, с ингибитором обратного захвата норэпинефрина и ингибитором карбоангидразы. В некоторых вариантах осуществления (R)-оксибутина HCl вводят в виде формы C.

Иллюстративные ингибиторы обратного захвата норэпинефрина (NRI) включают селективные NRI: амедалин (UK-3540-1), атомоксетин (Strattera), CP-39,332, даледалин (UK-3557-15), эдивоксетин (LY-2216684), эсребоксетин, лорталамин (LM-1404), низоксетин (LY-94,939), ребоксетин (Edronax, Vestra), талопрам (Lu 3-010), талсупрам (Lu 5-005), тандамин (AY-23,946), вилоксазин (Vivalan); неселективные NRI включают амитриптилин, амоксапин, бупропион, циклазиндол, дезипрамин, десвенлафаксин, дексметилфенидат, диэтилпропион, доксепин, дулоксетин, имипрамин, левомилнаципран, манифаксин (GW-320,659), мапротилин, метилфенидат, милнаципран, нефазодон, нортриптилин, фендиметразин, фенметразин, протриптилин, радафаксин (GW-353,162), тапентадол (Nucynta), тенилоксазин (Lucelan, Metatone) и венлафаксин, а также их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор обратного захвата норэпинефрина представляет собой атомоксетин или его фармацевтически приемлемую соль. В других вариантах осуществления ингибитор обратного захвата норэпинефрина представляет собой ребоксетин или его фармацевтически приемлемую соль. Еще в других вариантах осуществления ингибитор обратного захвата норэпинефрина представляет собой комбинацию атомоксетина и ребоксетина или их фармацевтически приемлемых солей.

Оксибутина представляет собой антимускариновое средство лекарство и антагонист мускариновых рецепторов. В некоторых вариантах осуществления оксибутина представляет собой рацемическую смесь (R)-оксибутина и (S)-оксибутина. В некоторых вариантах осуществления солевая форма или композиция содержит смесь оксибутиновых энантиомеров, как описано в данном изобретении, где присутствует энантиомерный избыток (R)-оксибутина по отношению к его энантиомерной паре (т. е., (S)-оксибутина).

Энантиомерный избыток (R)-оксибутина в таких смесях может представлять собой $\geq 10\%$, $\geq 20\%$, $\geq 25\%$, $\geq 30\%$, $\geq 40\%$, $\geq 50\%$, $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, $\geq 75\%$, $\geq 80\%$ или $\geq 90\%$.

В некоторых вариантах осуществления антагонист мускариновых рецепторов представляет собой по существу энантиомерно чистый (R)-оксибутинин. В
5 некоторых вариантах осуществления по существу энантиомерно чистый (R)-оксибутинин, называемый в данном описании как «(R)-оксибутинин» и/или его соли, лучше переносится при длительном применении у субъектов, чем рацемические формы оксибутина. Композиция, содержащая по существу энантиомерно чистый (R)-оксибутинин, как описано в данном изобретении, с
10 различными полиморфами, может содержать энантиомерный избыток по существу энантиомерно чистого (R)-оксибутина $\geq 80\%$, $\geq 90\%$, $\geq 95\%$, $\geq 98\%$, $\geq 99\%$, $\geq 99,5\%$, $\geq 99,8\%$ или $\geq 99,9\%$.

Ингибитор карбоангидразы может быть выбран из группы, состоящей из ацетазоламида, дихлорфенамида, дорзоламида, бринзоламида, метазоламида,
15 зонисамида, этоксзоламида, топирамата, сультиама и любых их комбинаций или фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления ингибитор карбоангидразы представляет собой ацетазолamid или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления снотворные могут быть включены в
20 композиции, например, золпидем, зопиклон, эсзопиклон, тразодон, залеплон, бензодиазепины, габапентин, тиагабин и ксирем или их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления пациенты с OSA имеют низкий порог возбуждения, который может быть усугублен атомоксетином и/или 4-гидроксиатомектином. В таких вариантах осуществления, если у
25 пациентов низкий порог возбуждения, вызванный или ухудшенный применением атомоксетина и/или 4-гидроксиатомектина, снотворное может быть использовано в качестве дополнительного активного соединения для повышения порога возбуждения у пациента с OSA, фарингальным коллапсом дыхательных путей или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления порог возбуждения
30 пациента может быть измерен с помощью полисомнографии (PSG). В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение дозы от приблизительно 20 мг до приблизительно 150 мг атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли (или эквивалентной ему дозы другого NRI),
35 от приблизительно 20 мг до приблизительно 100 мг атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли, от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли или от

приблизительно 75 мг до приблизительно 100 мг атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение дозы от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 25 мг (R)-оксибутина HCl, от приблизительно 1 мг до приблизительно 20 мг (R)-оксибутина HCl, от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг (R)-оксибутина HCl или от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 7,5 мг (R)-оксибутина HCl. В других вариантах осуществления способы включают введение дозы от приблизительно 20 мг до приблизительно 150 мг атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли (или эквивалентной ему дозы другого NRI) в комбинации с приблизительно от 0,1 мг до приблизительно 25 мг (R)-оксибутина HCl, от приблизительно 20 мг до приблизительно 150 мг атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с приблизительно от 1 мг до приблизительно 20 мг (R)-оксибутина HCl, от приблизительно 20 мг до приблизительно 150 мг атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с приблизительно от 1 мг до приблизительно 10 мг (R)-оксибутина HCl или от приблизительно 20 мг до приблизительно 150 мг атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с приблизительно от 2,5 мг до приблизительно 7,5 мг (R)-оксибутина HCl. В некоторых вариантах осуществления (R)-оксибутина HCl может быть составлен и нанесен в качестве активного покрытия для NRI или атомоксетина. В других вариантах осуществления (R)-оксибутина HCl может быть составлен в виде смеси с NRI или атомоксетином.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение дозы 20-100 мг атомоксетина и/или 4-гидроксиатомоксетина или их фармацевтически приемлемых солей, дозы 2-15 мг оксибутина (т. е., антагониста мускариновых рецепторов) и дозы 0,5-15 мг золпидема (или эквивалентной ему дозы другого снотворного). В некоторых вариантах осуществления способы включают введение 75 мг атомоксетина и/или 4-гидроксиатомоксетина/6 мг (R)-оксибутина/10 мг золпидема; 75 мг атомоксетина и/или 4-гидроксиатомоксетина/5 мг оксибутина/10 мг золпидема; 75 мг атомоксетина и/или 4-гидроксиатомоксетина/4,5 мг оксибутина/5 мг золпидема; 50 мг атомоксетина и/или 4-гидроксиатомоксетина/4 мг оксибутина/3,5 мг золпидема; или 25 мг атомоксетина и/или 4-гидроксиатомоксетина/3 мг оксибутина/1,75 мг золпидема, например, за 15-60, 15-25, 20-30 или 20-45 минут до сна. В некоторых вариантах осуществления снотворное присутствует в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 мг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 10 мг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг, от

приблизительно 0,5 до приблизительно 3,5 мг или от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,75 мг.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение дозы от приблизительно 20 мг до приблизительно 150 мг атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли (или эквивалентной ему дозы другого NRI), от приблизительно 20 мг до приблизительно 100 мг атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли, от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли или от приблизительно 75 мг до приблизительно 100 мг атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение дозы от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 25 мг (R)-оксибутина HCl, от приблизительно 1 мг до приблизительно 20 мг (R)-оксибутина HCl, от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг (R)-оксибутина HCl или от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 7,5 мг (R)-оксибутина HCl. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение дозы от приблизительно 50 мг до приблизительно 1000 мг ацетазоламида (или эквивалентной ему дозы другого CAI), от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг ацетазоламида, от приблизительно 250 мг до приблизительно 750 мг ацетазоламида, от приблизительно 500 мг до приблизительно 750 мг ацетазоламида или от приблизительно 450 мг до приблизительно 650 мг ацетазоламида. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение дозы от приблизительно 20 мг до приблизительно 150 мг NRI, от приблизительно 1 мг до приблизительно 25 мг MRA, что содержит (R)-оксибутинин, и от приблизительно 250 мг до приблизительно 750 мг ингибитора карбоангидразы. В других вариантах осуществления способы включают введение от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг NRI, от приблизительно 1 мг до приблизительно 15 мг MRA, что содержит (R)-оксибутинин, и от приблизительно 250 мг до приблизительно 750 мг ингибитора карбоангидразы. Еще в других вариантах осуществления способы включают введение либо комбинированных, либо отдельных доз 80 мг атомоксетина/5 мг (R)-оксибутина/500 мг ацетазоламида; 80 мг атомоксетина/5 мг оксибутина/500 мг ацетазоламида; 100 мг атомоксетина/5 мг (R)-оксибутина/500 мг ацетазоламида; 100 мг атомоксетина/5 мг (R)-оксибутина/750 мг ацетазоламида; или 80 мг атомоксетина/5 мг (R)-оксибутина/750 мг ацетазоламида, например, 15-60, например, за 15-25, 20-30 или 20-45 минут до сна.

Эффективное количество может быть введено одним или более введениями, применениями или дозировками. Композиции можно вводить от одного или нескольких раз в сутки до одного или нескольких раз в неделю; в том числе один раз в двое суток. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят
5 ежедневно. Специалисту будет понятно, что определенные факторы могут влиять на дозировку и время, необходимые для эффективного лечения субъекта, включая без ограничения тяжесть заболевания или расстройства, предыдущие методы лечения, общее состояние здоровья и/или возраст субъекта, а также наличие других заболеваний. Более того, лечение субъекта терапевтически
10 эффективным количеством терапевтических соединений, описанных в данном документе, может включать однократное лечение или ряд процедур.

Дозировка, токсичность и терапевтическая эффективность терапевтических соединений (т. е., NRI, MRA, снотворные и CAI, в одной композиции или в
отдельных композициях) могут быть определены с помощью стандартных
15 фармацевтических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных, например, для определения LD50 (доза, смертельная для 50% популяции) и ED50 (доза, терапевтически эффективная для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами является терапевтическим индексом и может быть выражено как соотношение LD50/ED50.

20 Данные, полученные в результате анализов клеточных культур и исследований на животных, могут быть использованы при составлении ряда дозировок для применения у людей. Дозировка таких соединений предпочтительно находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED50 с незначительной или нулевой токсичностью. Дозировка может варьироваться в
25 пределах этого диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы и способа введения. Для любого соединения, используемого в способе по данному изобретению, терапевтически эффективная доза может быть первоначально оценена на основе анализов клеточных культур. Доза может
30 быть составлена в животных моделях для достижения диапазона циркулирующей концентрации в плазме, который включает IC50 (т. е., концентрации испытуемого соединения, при которой достигается полумаксимальное ингибирование симптомов), как определено в культуре клеток. Такая информация может быть использована для более точного определения полезных доз для человека. Уровни в плазме могут быть измерены, например, с помощью
35 высокоэффективной жидкостной хроматографии.

IV. Получение и характеристика полиморфных форм (R)-оксибутина HCl

В настоящем документе представлены способы получения кристаллических полиморфных форм А, В и С (R)-оксибутинаина HCl. Форма А R-оксибутинаина HCl представляет собой моносоль HCl R-оксибутинаина, растворимую/гидратированную, которая может быть превращена в форму В R-оксибутинаина HCl при сушке в вакууме при к. т. и при хранении в условиях окружающей среды. Форму С R-оксибутинаина HCl получают в виде одной кристаллической фазы, которая конкурирует с образованием формы В в определенных растворителях и условиях получения, например, взвеси R-оксибутинаина HCl в гептане или MIBK при к. т. в течение различных периодов времени.

Форма А

В некоторых вариантах осуществления форма А кристаллического R-оксибутинаина HCl может быть получена путем прямого добавления избытка 1,25 М HCl в IPA к R-оксибутинаину. Полученный золотистый раствор можно перемешивать при к. т. с получением густой белой пасты. Влажные твердые частицы можно выделять и анализировать из густой белой пасты. На фиг. 2 представлена порошковая дифрактограмма, а соответствующие пики приведены в таблице 1 ниже, что указывает на то, что материал формы А R-оксибутинаина HCl состоит преимущественно или исключительно из монокристаллической фазы. Индексированный объем ($1312,8 \text{ \AA}^3/\text{ячейка}$) указывает на то, что образец, вероятно, сольватирован/гидратирован, исходя из соображений молекулярного объема.

К раствору свободного основания (R)-оксибутинаина (10 г, 28 ммоль, 1,00 экв.) в изопропанол (100 мл, 10 об.) добавляли HCl в изопропанол (21,3 мл, 26,6 ммоль, 0,95 экв.) в течение 5 минут при 25°C. Полученный раствор выдерживали в течение часа перед охлаждением партии до 0°C и выдерживали в течение 30 минут (3 x 2 об.). Полученную густую белую взвесь отфильтровали в атмосфере азота и промывали изопропанолом (3 x 20 мл). Гигроскопические твердые вещества (см. фиг. 2) сушили в вакуумной печи при 20-25°C в течение 24 ч с получением 9,8 г (R)-оксибутинаина гидрохлорида (выход 78% с сохранением 11,5 вес.% изопропанола, 0,5 вес.% диэтиламина).

Спектр ^1H ЯМР соответствует структуре R-оксибутинаина и содержит 0,3 моль IPA на основании наличия пиков при 4,1 м.д. и 3,7 м.д. Также наблюдали воду на основе пика при 3,3 м.д. Дополнительные следовые пики наблюдали в спектре ^1H ЯМР для сольбилизованного материала формы А R-оксибутинаина HCl.

Материал формы А R-оксибутинаина HCl анализировали ионообменной хроматографией (IC) для определения содержания хлоридов. IC анализ

подтверждал присутствие хлорида-иона в приблизительном 1:1 API: Cl-молярном соотношении, что указывает на монохлоридную соль R-оксибутина.

Термический анализ материала формы A R-оксибутина HCl представлен на фиг. 5. Широкие эндотермы с максимумами пиков при 70,2°C, 87,9°C и 119,4°C наблюдаются в данных DSC и связаны с непрерывной потерей веса на термограмме TGA. Потеря веса образца составляет 28% при от 29°C до 158°C.

Полиморф формы A R-оксибутина HCl получали в масштабе ~2 г. Часть образца увеличенной в масштабе формы A R-оксибутина HCl сушили в вакууме при к. т. в течение 24 часов и в результате получали уникальный кристаллический материал, обозначенный как форма B R-оксибутина HCl. Форму B R-оксибутина HCl рассматривали подробнее ниже.

Форма B

В некоторых вариантах осуществления форма B R-оксибутина HCl может быть получена высушиванием формы A R-оксибутина HCl в вакууме при к. т. в течение 24 часов или после хранения при условиях окружающей среды. Порошковая дифрактограмма формы B R-оксибутина HCl представлена на фиг. 3, которая показывает, что материал формы B состоит преимущественно или исключительно из монокристаллической фазы. Индексированный объем (4705,2 Å³/ячейка) указывает на то, что образец, вероятно, безводный, исходя из соображений молекулярного объема. Данные характеристики и способ получения свидетельствуют о том, что форма B R-оксибутина HCl представляет собой безводную/несольватированную моносоль HCl R-оксибутина.

Анализ ¹H ЯМР показывал, что материал соответствует структуре API. Вода присутствует в спектре при 3,3 м.д., тем не менее, это может быть связано со скрытой водой в дейтерированном растворителе.

На термограмме DSC (фиг. 6) наблюдали единственную широкую эндотерму при 64,8°C (максимальный пик), обусловленную плавлением на основании высокотемпературной микроскопии. При нагревании до расплава не наблюдали значительной потери веса.

IC анализ подтверждал присутствие хлорида-иона в приблизительном 1:1 API:Cl-молярном соотношении, что указывает на монохлоридную соль R-оксибутина.

Анализ DVS формы B R-оксибутина HCl показывал, что материал гигроскопичен, образец показывал увеличение веса на 26,6% от 5% RT до 95% RT. Большая часть увеличения веса происходила от 75% до 95% RT (увеличение веса на 23%). Весь увеличенный вес был потерян при десорбции от 95% до 5% RT. Анализ XRPD образца после DVS показывал, что форма B сохранялась, что

свидетельствует об отсутствии изменения физической формы. Образцы формы В R-оксибутина HCl подвергали воздействию 75% RT и 85% RT в течение 24 часов в открытых контейнерах. Через 24 часа при 75% RT белые твердые вещества оставались свободно текучими, а порошковая дифрактограмма соответствовала форме В. Через 24 часа при 85% RT белые твердые частицы не были свободно текучими, но анализ XRPD образца показывал, что он состоял из формы В. После нагрузки при 93% RT образец расслаивался.

Форма С

В некоторых вариантах осуществления форма С R-оксибутина HCl может быть получена в виде монокристаллической фазы, конкурирующей с образованием формы В с использованием взвесей R-оксибутина HCl в гептане или MIBK при к. т. в течение различных периодов времени. Порошковая дифрактограмма формы С R-оксибутина HCl представлена на фиг. 4, показывающая, что материал формы С состоит преимущественно или исключительно из монокристаллической фазы. Индексированный объем указывает на то, что образец, вероятно, безводный, исходя из соображений молекулярного объема. Данные характеристики и способ получения свидетельствуют о том, что форма С R-оксибутина HCl представляет собой безводную/несольватированную моносоль HCl R-оксибутина.

В 3-горлую круглодонную колбу, оснащенную верхней мешалкой, азотоподводом, температурным зондом, помещали свободное основание (R)-оксибутина (15,47 г, 210 моль, 1 экв.), а затем МТВЕ (943 мл, 15,5 об.). К полученному раствору добавляли HCl в EtOAc (298 мл, 298 ммоль, 1 M HCl в EtOAc, 1,3 экв.) в течение 45 минут. Образование густой взвеси наблюдали после добавления приблизительно одной четвертой части объема HCl. Густую взвесь нагревали до 40°C и выдерживали в течение часа. Партию затем охлаждали до 0°C (выдерживали в течение 30 минут), фильтровали в атмосфере азота и промывали 2 x 2 об. (2 x 164 мл) холодного МТВЕ. Твердые вещества сушили в вакууме при 20-25°C в течение 24 ч с получением кристаллов формы С (R)-оксибутина гидрохлорида (83 г, 94% выход, 99% эффективность).

Спектры ¹H ЯМР для R-оксибутина HCl представлены на фиг. 10, а ИК-спектр с Фурье-преобразованием представлен на фиг. 11. Анализ спектров ¹H ЯМР и ИК-спектров с Фурье-преобразованием показывает, что материал формы С (R)-оксибутина гидрохлорида соответствует структуре API.

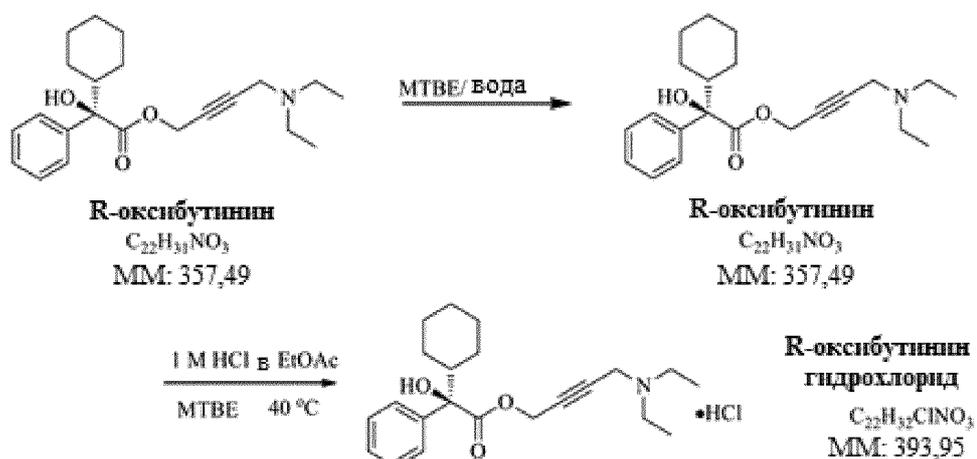
На термограмме DSC (фиг. 7) наблюдали широкую эндотерму при 119,4°C (максимальный пик). ЖХМС след для формы С (R)-оксибутина представлен на фиг. 12 и иллюстрирует преимущественно один пик с массой 358,49, что

соответствует $[M+1]$ массе R-оксибутинаина. В соответствии с фиг. 13, представлена ахиральная хроматограмма ВЭЖХ формы С (R)-оксибутинаина, показывающая чистоту образца формы С. В заключение, анализ ИС, представленный на ионной хроматограмме фиг. 14, подтверждает присутствие

5 хлорида-иона в приблизительном 1:1 API:Cl-молярном соотношении, что указывает на монохлоридную соль R-оксибутинаина в материале формы С.

Целевой стереоизомер R-оксибутинаина может быть получен путем хроматографического разделения рацемической смеси оксибутинаина с использованием хиральной селективной смолы, Lux Amylose-1. Затем выделенное свободное основание может быть преобразовано в гидрохлоридную соль формы С. Схема синтеза для получения гидрохлоридной соли показана

10 ниже.



Первую стадию схемы выполняют для удаления остаточного диэтиламина (DEA), который попадает в продукт свободного основания из стадии очистки. Вторая стадия включает обработку углеродом свободного основания R-оксибутинаина и обратное добавление раствора свободного основания MTBE порциями к раствору HCl с образованием соли гидрохлорида. Обратный порядок добавления предотвращает осаждение продукта на стенках реактора в виде

20 стекла или оболочки. Иллюстративный процесс получения формы С оксибутинаина гидрохлорида представлен более подробно следующим образом.

R-оксибутинаин (611 г) растворяли в метил-трет-бутиловом эфире (MTBE) (6 л) с перемешиванием. Добавляли очищенную воду (3 л) и партию перемешивали в течение 15 минут. Слои оставляли разделяться и нижнюю водную фазу удаляли.

25 Проводили два последующих промывания слоя MTBE очищенной водой (2 X 3 л) и объединенные нижние водные фазы проверяли на содержание продукта перед отправкой в утилизацию. Органическую фазу фильтровали в предварительно взвешенную, чистую, сухую колбу роторного испарителя, которую затем

присоединяли к роторному испарителю. Температуру ванны устанавливали на 33°C и содержимое колбы концентрировали до прекращения дистилляции. МТВЕ (6 л) добавляли в колбу роторного испарителя и содержимое концентрировали до прекращения дистилляции. Конечную партию МТВЕ (6 л) добавляли в колбу роторного испарителя и содержимое концентрировали до прекращения дистилляции. Образец из колбы ротационного испарителя анализировали на остаточную воду методом титрования по Карлу Фишеру (типичные результаты около 0,2%).

Содержимое колбы роторного испарителя растворяли в МТВЕ (4,6 л) и добавляли Darco G60 (активированный уголь) (61,3 г). Партию перемешивали в течение по меньшей мере 1 часа перед фильтрованием через слой Celite. МТВЕ (1 л) использовали для промывания любого материала из реактора на фильтрационном осадке. Фильтрат собирали в чистую стеклянную емкость с надписью «Партия, обработанная древесным углем». Раствор МТВЕ (3,0 л) и 1 М HCl/EtOAc (2,32 л) отфильтровывали поточно в чистый сосуд. Температура партии была установлена на 20±5°C. Партию, обработанную древесным углем (1,2 л), загружали в течение 20 минут при поддержании температуры партии на уровне 20±5°C. Кристаллы R-оксибутина HCl (3,2 г) загружали и перемешивали в течение 5 минут. Остаток партии, обработанной древесным углем (4,8 л), загружали в течение 33 минут при поддержании температуры партии на уровне 20±5°C. В кристаллизатор добавляли промывку МТВЕ (640 мл) из контейнера партии, обработанной древесным углем. Партию перемешивали при 20±5°C в течение 35 минут. Температуру партии доводили до 35±5°C в течение 30 минут. Партию перемешивали при этой температуре более 2 часов, затем доводили до 0±5°C более 2 часов. Партию перемешивали при 0±5°C в течение по меньшей мере 10 часов перед выделением твердых частиц фильтрацией. Две промывки предварительно охлажденного МТВЕ (1,8 л X 2) фильтровали через проходной фильтр и загружали в реактор для вытеснения любых твердых частиц из реактора перед прохождением через фильтрационный осадок. Влажный фильтрационный осадок переносили на лотки для сушки и помещали в вакуумную печь при 25±5°C до тех пор, пока остаточные растворители не будут соответствовать спецификации. 582 г сухого продукта упаковывали и отбирали пробы. Процесс позволял получать форму C HCl соли R-оксибутина с высоким выходом, включая выход партии 86,5%.

Для удаления примеси DEA может использоваться альтернативный процесс без использования водной экстракции слоя МТВЕ. При растворении свободного основания R-оксибутина в МТВЕ отделяли DEA в виде нерастворимого осадка

вместе с примесью. Таким образом, раствор МТВЕ может быть обработан углеродом, а при последующей фильтрации углерода также будут удалены DEA и примеси. Затем стадия водно-азеотропной обработки может быть опущена, так как отсутствует вода для удаления перед образованием соли HCl. Затем отфильтрованный раствор МТВЕ свободного основания может быть добавлен непосредственно к раствору МТВЕ и 1 М раствору HCl/EtOAc.

Другой процесс получения формы С R-оксибутина HCl описан в примере 27. В общем, в некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлен способ получения кристаллического R-оксибутина HCl формы С, способ включает выделение (R)-оксибутина из рацемического оксибутина путем хирального разделения с D-яблочной кислотой (или другой оптически активной кислотой); и добавление HCl к выделенному (R)-оксибутину с получением кристаллического (R)-оксибутина HCl формы С. В некоторых вариантах осуществления выделение (R)-оксибутина из рацемического оксибутина включает добавление D-яблочной кислоты (или другой оптически активной кислоты) к рацемическому свободному основанию оксибутина. В некоторых вариантах осуществления D-яблочную кислоту (или другую оптически активную кислоту) добавляли к рацемическому свободному основанию оксибутина в присутствии 2-пропанола. В некоторых вариантах осуществления HCl добавляли в присутствии этилацетата. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает добавление МТВЕ к выделенному (R)-оксибутину после добавления HCl. Другие оптически активные кислоты (например, виннокаменная кислота) могут быть использованы для хирального разделения оксибутина вместо D-яблочной кислоты.

25 Материал (R)-оксибутина цитрата

В некоторых вариантах осуществления материал R-оксибутина цитрата может быть получен осаждением R-оксибутина цитрата из растворов, полученных в результате добавления диэтилового эфира к растворам p-диоксана, содержащим молярные соотношения 2:1, 1:1 или 1:2 (R)-оксибутина и лимонной кислоты при перемешивании при к. т. В некоторых вариантах осуществления перед получением твердого материала R-оксибутина цитрата наблюдали гелевую фазу. Твердый R-оксибутина цитрат обычно выпадает в осадок в течение 1 часа с перемешиванием при к. т., и его оставляли перемешиваться в течение 7-10 суток.

35 Анализ ^1H ЯМР, проведенный на двух образцах материала R-оксибутина цитрата, полученного в результате экспериментов, подтверждал молярное соотношение 2:1 и 1:1 API к кислоте. Спектры ^1H ЯМР для двух образцов

подтверждают присутствие как R-оксибутина, так и лимонной кислоты, но указывают на наличие избыточного количества лимонной кислоты (например, молярное соотношение 1:2,6 и 1:1,3 API:лимонной кислоты).

5 ПРИМЕРЫ

Оборудование и методики

А. Рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD)

Два прибора рентгеновского диффрактомера использовали для получения дифракционных рентгенограмм, как описано ниже.

10 а. Дифрактометр PANalytical X'Pert PRO MPD или PANalytical Empyrean – Пропускание

Порошковые дифрактограммы получали при помощи дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD или PANalytical Empyrean с применением падающего пучка излучения Cu, полученного с помощью длинного, с тонким фокусом источника.

15 Многослойное зеркало с эллиптическим профилем использовали для фокусировки рентгеновского излучения Cu K α через образец и на детектор. Перед анализом образец кремния (NIST SRM 640e) анализировали, чтобы подтвердить, что наблюдаемое положение пика Si 111 соответствует положению, подтвержденному NIST.

20 Образец пробы помещали между пленками толщиной 3 мкм и анализировали в геометрии пропускания. Для минимизации сгенерированного в воздухе фона использовали поглотитель пучка, короткий антирассеивающий удлинитель и антирассеивающий ножевой коллиматор. Для минимизации уширения и асимметрии от осевого расхождения использовали щели Соллера для

25 падающего и дифрагированного пучков. Дифрактограммы получали с применением сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца и программного обеспечения Data Collector v. 2.2b или 5.5. Параметры сбора данных были следующими: Рентгеновская трубка: Cu (1,54059 Å), Напряжение: 45 кВ, Сила тока: 40 мА, 30 Диапазон сканирования: 1-40 °2 θ , Величина шага: 0,017°2 θ , Скорость сканирования: 3,3°/мин, Щель: DS: Щель фиксированного размера 1/2°, SS: нулевая, Время оборота 1,0 сек. На всех изображениях прибор обозначен как X'Pert PRO MPD, независимо от используемого прибора.

б. Дифрактометр PANalytical X'PERT Pro MPD – Отражение

35 Порошковые дифрактограммы получали при помощи дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD с применением падающего пучка излучения Cu K α , полученного с помощью длинного, с тонким фокусом источника и никелевого фильтра.

Дифрактометр был сконфигурирован с использованием симметричной геометрии Брэгга-Брентано. Перед анализом образец кремния (NIST SRM 640e) анализировали, чтобы подтвердить, что наблюдаемое положение пика Si 111 соответствует положению, подтвержденному NIST. Образец пробы получали в виде тонкого, круглого слоя, расположенного в центре на кремниевой подложке с нулевым фоном. Антирассеивающие щели (SS) использовали для минимизации сгенерированного в воздухе фона. Для минимизации уширения от осевого расхождения использовали щели Соллера для падающего и дифрагированного пучков. Дифрактограммы получали с применением сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца и программного обеспечения Data Collector v. 5.5. Параметры сбора данных были следующими: Рентгеновская трубка Cu (1,54059 Å), Напряжение: 45 кВ, Сила тока: 40 мА, Диапазон сканирования: 3,51-40°2θ, Величина шага: 0,017°2θ, Скорость сканирования: 1,2°/мин, Щель: DS: Щель фиксированного размера 1/8°, SS: Щель фиксированного размера 1/4°.

В. Ядерно-магнитный резонанс (ЯМР): ¹H ЯМР и ¹³C ЯМР

Спектры ¹H ЯМР растворов получали на спектрометре Agilent DD2-400 или ЯМР спектрометре Avance 600 МГц. Образцы получали путем растворения в DMSO-d₆, содержащем TMS.

С. Термогравиметрический анализ/дифференциальная сканирующая калориметрия (TGA/DSC)

Анализы TGA/DSC проводили на анализаторе Mettler-Toledo TGA/DSC3+. Калибровку температуры проводили с использованием индия, олова и цинка. Образец помещали в закрытый алюминиевый тигель. Тигель герметично закрывали, крышку прокалывали, затем вводили в печь TG. Взвешенный алюминиевый тигель, сконфигурированный как тигель для образца, помещали на контрольную платформу. Печь нагревали в атмосфере азота. Параметры сбора данных для термограммы показаны на изображении в разделе «Фигуры» данного заключения.

Д. Термогравиметрический анализ - Инфракрасная спектроскопия

Термогравиметрический инфракрасный (TG-IR) анализ проводили на термогравиметрическом (TG) анализаторе TA Instruments Q5000 IR, сопряженном с инфракрасным спектрофотометром с Фурье-преобразованием Magna-IR 560® (FT-IR) (Thermo Nicolet), оснащенный источником среднего/дальнего ИК излучения Ever-Glo, расщепителем пучка бромида калия (KBr) и ртутно-кадмиево-теллурическим (MCT-A) детектором. Проверку длины волны ИК-Фурье проводили с использованием полистирола, а в качестве калибровочных стандартов TG

использовали никель и Alumel™. Образец помещали в платиновый тигель для образцов, а тигель вводили в печь TG. Сначала запускали прибор TG, сразу за ним запускали прибор ИК-Фурье. Прибор TG работал в потоке гелия при 90 и 10 куб. см/мин. для продувки и баланса, соответственно. Печь нагревали в атмосфере гелия со скоростью 10°C/минута до конечной температуры 350°C. ИК-спектры собирали приблизительно каждые 32 секунды в течение приблизительно 13,5 минут. Каждый ИК-спектр представляет собой 32 совмещенных скана, собранных со спектральным разрешением 4 см⁻¹. Летучие вещества идентифицировали по результатам поиска в спектральной библиотеке газообразной фазы высокого разрешения Nicolet.

Е. Ионообменная хроматография (IC)

Анализы с помощью ионообменной хроматографии проводили с использованием ионного хроматографа серии Dionex ICS-5000+. ICS-5000+ состоит из двух хроматографических систем, имеющих общий автодозатор. Система, используемая для определения анионов, была оснащена градиентным насосом, модулем генератора элюента, детектором проводимости и подавителем (AERS 4 мм). Вместо дозирующей петли устанавливали колонку концентратора Dionex UTAC-ULP1 5x23 мм. Устанавливали защитную колонку Dionex IonPac™ AG19 4x50 мм и аналитическую колонку Dionex IonPac™ AS19 4x250 мм. Воду (18,2 MΩ, дозированную из ELGA Purelab Flex 2) использовали для заполнения резервуара элюента, для стандартных получений и для промывки автодозатора. ДМСО использовали для подготовки образцов и соответствующих холостых инъекций.

Время хроматографирования: 25,000 мин

Скорость потока: 1,000 мл/мин

Вводимый объем: 100,0 мкл

Скорость сбора данных: 5,0 Гц

Время включения детектора: 0,50 сек

Температура ячейки: 30°C

Температура колонки: 30°C

Температура отсека: 30°C

Температура автодозатора: 30°C

Ток подавителя: 124 мА

Картридж генератора элюента:

EGC III КОН

30 Градиент концентрации элюента

Время (мин)	Концентрация (мМ)
0,000	3,5
10,000	15,00
20,000	40,00
22,000	40,00
22,500	3,5

25,000	3,50
--------	------

Примеры 1-11. Выделение твердого (R)-оксибутина в виде кристаллических форм А, В и С

5 Примеры 1-11 были направлены на оптимизацию объемов растворителя и добавление соразтворителя, чтобы исследовать влияние эквивалентов хлороводородной кислоты (HCl) и влияние температуры на образование соли (R)-оксибутина. Предварительный выбор условий реакции приведен в таблице 1. Гидрохлоридную соль R-оксибутина первоначально готовили с использованием 3,3 эквивалентов HCl в изопропанол. Как видно из примеров 1-10 4 таблицы 1 ниже, независимо от объемов растворителей или их комбинаций, использование трехкратного количества эквивалентов HCl приводило к получению маслянистой формы соли. Комбинация этилацетата/MTBE с субстехиометрическими количествами HCl также давала масло (см. пример 5). Комбинация изопропанола и MTBE, представленная в примере 5, приводила к 15 получению игл гидрохлоридной соли. Такие твердые вещества удерживали 13 вес. % изопропанола (молярное соотношение API и изопропанола 1:1) после длительной сушки под высоким вакуумом, но не соответствовали ни одной из известных форм гидрохлорида R-оксибутина, как и твердые вещества, которые кристаллизовались из изопропанола с 0,95 эквивалента HCl через 48 часов (см. 20 примеры 6 и 7).

Дальнейший анализ показывал, что увеличение масштаба условий реакции на 5 г (см. пример 8) и 10 г (см. пример 9), указанных в примере 5, при перемешивании в течение более короткого времени (1 час) при 20°C приводило к кристаллизации твердых веществ формы А. Форма А представляет собой гигроскопический 25 изопропаноловый сольват R-оксибутина гидрохлорида, содержащий 11-13 вес.% растворителя.

Реакция образования соли при проведении в MTBE (см. пример 10) при температуре на десять градусов выше (35°C) приводила к образованию порошкообразных твердых веществ, содержащих очень низкий процент воды (1,6 30 вес.%). Эти твердые вещества были негигроскопичны и соответствовали новой порошковой дифрактограмме. Спектр ¹H ЯМР соответствовал ахиральному эталонному стандарту R-оксибутина, приобретенному у Sigma-Aldrich. Наблюдаемая новая порошковая дифрактограмма была названа формой С. Образование соли при проведении реакции в циклопентилметиловом эфире 35 (CPME) также приводило к образованию твердых веществ формы С (см. пример 11).

Таблица 1. Получение R-оксибутина гидрохлорида

Пример	Условия реакции	% Выход	Комментарии	XRPD
1	IPA (10 об.) 1,25 М HCl в IPA (3,3 экв.) 20-30°C /24 ч/ концентрат	H/O ^a	Масло	H/O
2	IPA (10 об.) MTBE (8 об.) 1,25 М HCl в IPA (3,3 экв.) 20-30°C /24 ч/ концентрат	H/O	Маслянистые твердые вещества	H/O
3	IPA (2 об.) 1,25 М HCl в IPA (3,3 экв.) 20-30°C /24 ч/ концентрат	H/O	Желтое масло	H/O
4	1,25 М HCl в IPA (3,3 экв.) 20-30°C /24 ч/ концентрат	H/O	Густое масло	H/O
5	EtOAc (4 об.), MTBE (15 об.) 1 М HCl в EtOAc (0,88 экв.) 35-45°C /1 ч/концентрат	87	Масло (EtOAc в 28 вес.%)	H/O
6	IPA (4 об.) MTBE (15 об.) 1,25 М HCl в IPA (1,1 экв.) 20-30°C /1 ч/ фильтр	88	Твердые вещества (13 вес.% IPA, 2,4 вес.% H ₂ O ^b)	Ни одна из форм А или В
7	IPA (10 об.) 1,25 М HCl в IPA (0,95 экв.) 20-30°C /3 суток/ фильтр	73	Рыхлые твердые вещества (13 вес.% IPA, 5,2 вес.% H ₂ O)	Ни одна из форм А или В
8	IPA (10 об.) 1,25 М HCl в IPA (0,95 экв.)	92	Иглы (13 вес.% IPA, без H ₂ O ^b)	Форма А

	экв.) 20-30°C /1 ч/ фильтр			
9	IPA (10 об.) 1,25 М НСl в IPA (0,95 экв.) 20-30°C /1 ч/ 0°C, 0,5 ч	78	(иглы, 11,5 вес.% IPA и 0,5 вес.% DEA) ^c . Продукт в фильтрах, (23%, 11 вес.% IPA, 9,9 вес.% DEA).	Форма А
10	MTBE (10 об.) 1,0 М НСl в EtOAc (1,1 экв.) 20-30°C /1 ч/ фильтр	75	Иглы (1,6 вес.% H ₂ O)	Форма С
11	CPME (10 об.) 3,0 М НСl в CPME (0,95 экв.) 40°C /1 ч/ Фильтр	77	Твердые вещества (1,6 вес.% при помощи ЯМР, 3,4 вес.% DEA)	Форма С

a Не определено

b Гигроскопические твердые вещества

c DEA представляет собой диэтиламин

5 Примеры 12-17. Выделение твердого (R)-оксибутина в виде кристаллических форм А, В и С

Полагали, что форма А является приемлемым исходным материалом для получения более стабильной формы В. В таблице 2 представлены результаты синтеза формы В из формы А. Перекристаллизация из ацетона и гептана масла

10 R-оксибутина гидрохлорида (см. пример 5, таблица 1) приводила к получению негигроскопичных твердых веществ формы С. Твердые вещества выделяли с выходом 71% с 0,62% остаточной воды (см. пример 12, таблица 2).

15 Перекристаллизации, проведенные при повышенных температурах в тетрагидрофуране и этилацетате с MTBE в качестве антирастворителя (см. примеры 13 и 14) с использованием твердых веществ формы А («твердые вещества формы А»), также приводили к получению формы С, демонстрирующей стабильность формы С.

20 Повторное переведение во взвесь формы А в MTBE при 50°C в течение 24 часов приводило также к образованию кристаллов формы С (см. пример 15). Такую же форму также получали после перекристаллизации с использованием затравки формы А в толуоле при 70°C (см. пример 16) с затравкой формы В. Высушивание в вакууме при более высокой температуре (50°C в течение 24 ч) также не

приводило к превращению формы А в форму В (см. пример 17), вместо этого выделяли форму С. Таким образом, было установлено, что форма С является высокостабильной формой. Дифрактограммы формы С наблюдали после длительного переведения во взвесь как формы А, так и формы В в обоих МВК и гептанах по отдельности, что указывает на форму С как термодинамически предпочтительный и более стабильный полиморф R-оксибутина гидрохлорида.

5

Таблица 2. Перекристаллизация формы А R-оксибутина HCl

Пр .	Эксперимент	Условия реакции	Выход	Выделенный продукт	XRP D
12	R-оксибутина на HCl (1 г, твердые вещества формы А)	Ацетон (3 об.) Гептаны (10 об.) 20-25°C С затравкой	(71%) Порошкообразные твердые вещества	Реакционную смесь затравливали твердыми частицами формы А и это способствовало кристаллизации. Партию охлаждали до 0°C и отфильтрованные твердые вещества сушили при 20-25°C. Остаточную воду наблюдали в количестве 0,62 вес. %.	Форма С
13	Форма А R-оксибутина на HCl (500 мг, твердые вещества формы А)	EtOAc (14 об.) MTBE (10 об.) 50°C, 3 ч Охлаждали до 0°C Повторное переведение во взвесь	(97%) Порошкообразные твердые вещества	Твердые вещества охлаждали и фильтровали, ¹ H ЯМР показывал 3,5 вес. % DEA, 1,7 вес. % H ₂ O	Форма С

14	Форма А R-оксибутини на HCl (500 мг, твердые вещества формы А)	THF (3,4 об.) MTBE (10 об.) 50°C, 3 ч Охлаждали до 0°C Повторное переведение во взвесь	(69%) Порошкообразные твердые вещества	Охлаждали, фильтровали и сушили масло/твердое вещество, которое плавилось при 20-25°C, что при высушивании при 20-25°C в течение выходных приводило к получению твердых веществ. ¹ H ЯМР показывал 2,5 вес.% DEA, 2,5 вес.% H ₂ O и 1,2 вес.% IPA.	Форма С
15	Форма А R-оксибутини на HCl (1 г, твердые вещества формы А)	MTBE (10 об.) 50°C, 24 ч Охлаждали до 0°C Повторное переведение во взвесь	(100%) Порошкообразные твердые вещества	Порошкообразные твердые вещества, ¹ H ЯМР показывал 2,5 вес.% диэтиламина, 1,7 вес.% H ₂ O	Форма С
16	Форма А R-оксибутини на HCl (580 мг, твердые вещества формы А)	Толуол (9 об.) 70°C, 2 ч Охлаждали до 0°C Перекристаллизация с использованием затравки	(94%) Порошкообразные твердые вещества	Охлаждали, фильтровали и сушили при 20-25°C. ¹ H ЯМР показывал 2,6 вес.% DEA, 1,5 вес.% H ₂ O. Отсутствие остаточного толуола.	Форма С

17	Высушивание формы А при 50°C в течение 2 суток	Н/О	Н/О	Высокотемпературная сушка формы А	Форма С
----	--	-----	-----	-----------------------------------	---------

Примеры 18-20. Дополнительные получения

Свободное основание R-оксибутина обрабатывали HCl в IPA, что приводило к получению твердых веществ формы А, как и ожидалось. Не было заметной
5 разницы в порошковой дифрактограмме формы А с диэтиламино или без него. Форму С выделяли из реакции образования соли, проведенной в MTBE (см. примеры 18-19 таблицы 3).

Перекристаллизацию очищенной формы А проводили в толуоле при 70°C с затравками формы В. Выделенный продукт соответствовал форме С по данным
10 XRPD (см. пример 20).

Таблица 3. Дополнительное получение R-оксибутина HCl

Пр.	Вход/Масштаб	Условия	% выхода	XRPD	Комментарии
18	R-оксибутинин (820 мг) (не содержит DEA, эффективность 95,6%)	10 об. изопропанола 1,25 М HCl в IPA (0,95 экв.) 20-25°C, 1 ч 0°C, 0,5 ч	(87) Порошкообразные твердые вещества	Форма А	13 вес.% IPA методом ¹ H ЯМР
19	R-оксибутинин (820 мг) (не содержит DEA, эффективность 95,6%)	15,5 об. MTBE 1,0 М HCl в EtOAc (0,95 экв.) 40°C, 1 ч	(68) Порошкообразные твердые вещества	Форма С	H ₂ O в 0,8 вес.% методом ¹ H ЯМР

20	Форма А R-оксибутина HCl (не содержит DEA) (твердые вещества, 410 мг)	Толуол (4,9 мл, 12 об.) 70°C /1 ч перекристаллизация и (затравки формы В)	(93) Порошкообразные твердые вещества	Форма С	H ₂ O в 0,6 вес.% методом ¹ H ЯМР
----	---	---	--	---------	--

Примеры 21-26. Разработка процесса

В примерах 1-20 подтверждено, что получение формы В не является простым или воспроизводимым процессом, и его будет сложно масштабировать.

5 Соответственно, для получения формы С соли гидрохлорида (R)-оксибутина проводили дополнительные примеры. МТВЕ оказался наилучшим выбором для демонстрации образования несольватированной формы С. В таблице 4 приведены краткие сведения о разработке процесса. Как указано в примерах 21 и 22 таблицы 4, реакция свободного основания (R)-оксибутина с

10 субстехиометрическими эквивалентами HCl в этилацетате приводила к получению только 60 - 65% соли с эффективностью 99%.

Выход процесса улучшался с увеличением заряда HCl. Как было показано ранее, 1,1 эквивалента HCl приводило к 82% продукта. С другой стороны, добавление 1,5 эквивалентов HCl улучшало восстановление до 96%, при этом эффективность

15 снижалась на 3%. Оптимальные условия включали заряд 1,3 эквивалента HCl, что приводило к эффективности 98% и выделенному выходу 90% (примеры 23-25 таблицы 4).

С такими результатами процесс успешно продемонстрирован (см. пример 26) на 83 г исходного R-оксибутина с использованием 1,3 эквивалентов 1,0 М HCl в этилацетате. Твердые вещества подтверждали порошковую дифрактограмму для формы С (83 г, 94% выход, 99% эффективность). Таким образом, было

20 возможно увеличить масштабы производства формы С.

Форма С, выделенная в результате всех испытаний, приведенных в таблице 4, сохраняла 0,5 - 0,6 вес.% воды, за исключением примера 21, где было

25 использовано 0,8 эквивалента HCl (сохранилось 1,5 вес. % воды).

Результаты из таблицы 4 ниже приведены в графическом виде на фиг. 8.

Таблица 4. Получение формы С R-оксибутина HCl из свободного основания R-оксибутина

П р.	Вход/Мас штаб	Услов ия	% выхода ^а	Эффективн ость (вес.%)	XRP D	Комментарии
21	R- оксибути н (1 г)	15,5 об. MTBE 1,0 М HCl в EtOAc (0,8 эквив.) 40°C, 1 ч 0°C, 0,5 ч	(0,74 г, 65%) Порошкообра зные твердые вещества	99	Фор ма С	H ₂ O в 1,5 вес.% методом ¹ H ЯМР.
22	R- оксибути н (10 г)	15,5 об. MTBE 1,0 М HCl в EtOAc (0,95 эквив.) 40°C, 1 ч 0°C, 0,5 ч	(6,7 г, 60%) Порошкообра зные твердые вещества	99,5	Фор ма С	H ₂ O в 0,6 вес.% методом ¹ H ЯМР. Фильтраты показывали 34% непрореагирова вшего свободного основания.

23	R- оксибути н (3,4 г)	15,5 об. MTBE 1,0 M HCl в EtOAc (1,1 эквив.) 40°C, 1 ч 0°C, 0,5 ч	(3,0 г, 82%) Порошкообра зные твердые вещества	100	Фор ма С	H ₂ O в 0,5 вес.% методом ¹ H ЯМР. Фильтраты показывали 7% непрореагирова вшего свободного основания.
24	R- оксибути н (3,6 г)	15,5 об. MTBE 1,0 M HCl в EtOAc (1,3 эквив.) 40°C, 1 ч 0°C, 0,5 ч	(3,4 г, 90%) Порошкообра зные твердые вещества	98	Фор ма С	H ₂ O в 0,5 вес.% методом ¹ H ЯМР. Фильтраты показывали 8% непрореагирова вшего свободного основания.
25	R- оксибути н (3,6 г)	15,5 об. MTBE 1,0 M HCl в EtOAc (1,5 эквив.) 40°C, 1 ч 0°C, 0,5 ч	(3,7 г, 96%) Порошкообра зные твердые вещества	96	Фор ма С	H ₂ O в 0,5 вес.% методом ¹ H ЯМР. Фильтраты показывали 1% непрореагирова вшего свободного основания.

26	R- оксибутини н (67,2 г)	15,5 об. MTBE 1,0 М HCl в EtOAc (1,3 эквив.) 40°C, 1 ч 0°C, 0,5 ч	(83 г, 94%) Порошкообра зные твердые вещества	99	Фор ма С	H ₂ O в 0,4 вес.% методом ¹ H ЯМР. Потеря выхода продукта в фильтратах (масло) составляла 4%. В фильтратах не обнаружено непрореагирова вших свободных оснований.
----	-----------------------------------	--	--	----	-------------	---

а Скорректированный выпуск для входа и выхода.

Характеристика форм А, В и С (R)-оксибутина

Образец каждого из трех кристаллических полиморфов R-оксибутина HCl анализировали с помощью анализа XRPD. Порошковые дифрактограммы формы А, В и С для R-оксибутина HCl не соответствовали ни одной из известных полиморфных форм оксибутина или (S)-оксибутина. В соответствии с фиг. 1, представлено наложение порошковых дифрактограмм формы А, В, и С для R-оксибутина HCl. Отдельные порошковые дифрактограммы для формы А и формы В изображены на фиг. 2 и 3, соответственно. Перечень пиков XRPD формы А и формы В, показанных на фиг. 2 и 3, приведен в таблицах 5 и 6 ниже. В таблице 7 представлен перечень пиков XRPD, соответствующих полиморфу формы С R-оксибутина HCl, изображенному на фиг. 4.

Таблица 5. Пики XRPD формы А при относительной влажности окружающей среды

Подпись	Градусы угла (2θ)	d расстояние (Å)	Интенсивность (%)
6,07	6,07 ± 0,20	14,549 ± 0,479	80
7,7	7,70 ± 0,20	11,472 ± 0,298	52
9,11	9,11 ± 0,20	9,7 ± 0,212	13
10,47	10,47 ± 0,20	8,442 ± 0,161	14
12,14	12,14 ± 0,20	7,285 ± 0,120	16
12,86	12,86 ± 0,20	6,878 ± 0,107	52
13,45	13,45 ± 0,20	6,578 ± 0,097	9

13,73	$13,73 \pm 0,20$	$6,444 \pm 0,093$	8
14,57	$14,57 \pm 0,20$	$6,075 \pm 0,083$	22
15,31	$15,31 \pm 0,20$	$5,783 \pm 0,075$	18
15,46	$15,46 \pm 0,20$	$5,727 \pm 0,074$	28
16,65	$16,65 \pm 0,20$	$5,320 \pm 0,063$	27
17,63	$17,63 \pm 0,20$	$5,027 \pm 0,057$	27
18,3	$18,30 \pm 0,20$	$4,844 \pm 0,052$	36
18,82	$18,82 \pm 0,20$	$4,711 \pm 0,050$	18
19,22	$19,22 \pm 0,20$	$4,614 \pm 0,048$	100
19,49	$19,49 \pm 0,20$	$4,551 \pm 0,046$	27
20,84	$20,84 \pm 0,20$	$4,259 \pm 0,040$	21
21,03	$21,03 \pm 0,20$	$4,221 \pm 0,040$	16
21,56	$21,56 \pm 0,20$	$4,118 \pm 0,038$	45
22,03	$22,03 \pm 0,20$	$4,032 \pm 0,036$	16
22,27	$22,27 \pm 0,20$	$3,989 \pm 0,035$	12
22,8	$22,80 \pm 0,20$	$3,897 \pm 0,034$	28
23,23	$23,23 \pm 0,20$	$3,826 \pm 0,032$	14
23,62	$23,62 \pm 0,20$	$3,764 \pm 0,031$	14
23,8	$23,80 \pm 0,20$	$3,736 \pm 0,031$	13
23,96	$23,96 \pm 0,20$	$3,711 \pm 0,031$	14
24,59	$24,59 \pm 0,20$	$3,617 \pm 0,029$	16
25,14	$25,14 \pm 0,20$	$3,540 \pm 0,028$	15
25,67	$25,67 \pm 0,20$	$3,468 \pm 0,027$	10
25,95	$25,95 \pm 0,20$	$3,431 \pm 0,026$	13
26,57	$26,57 \pm 0,20$	$3,352 \pm 0,025$	13
27,03	$27,03 \pm 0,20$	$3,296 \pm 0,024$	11
27,67	$27,67 \pm 0,20$	$3,222 \pm 0,023$	14
27,86	$27,86 \pm 0,20$	$3,199 \pm 0,023$	14
28,14	$28,14 \pm 0,20$	$3,168 \pm 0,022$	13
28,84	$28,84 \pm 0,20$	$3,093 \pm 0,021$	7
29,1	$29,10 \pm 0,20$	$3,066 \pm 0,021$	9
29,37	$29,37 \pm 0,20$	$3,038 \pm 0,020$	8
29,43	$29,43 \pm 0,20$	$3,032 \pm 0,020$	8
29,73	$29,73 \pm 0,20$	$3,003 \pm 0,020$	10
29,94	$29,94 \pm 0,20$	$2,982 \pm 0,019$	7
30,17	$30,17 \pm 0,20$	$2,960 \pm 0,019$	7

Таблица 6. Пики XRPD формы В при относительной влажности окружающей среды

Подпись	Градусы угла (2 θ)	d расстояние (Å)	Интенсивность (%)
4,99	4,99 ± 0,20	17,695 ± 0,709	5
6,55	6,55 ± 0,20	13,484 ± 0,411	30
7,54	7,54 ± 0,20	11,715 ± 0,310	100
8,22	8,22 ± 0,20	10,748 ± 0,261	28
10	10,00 ± 0,20	8,838 ± 0,176	11
10,54	10,54 ± 0,20	8,387 ± 0,159	15
12,41	12,41 ± 0,20	7,127 ± 0,114	35
12,86	12,86 ± 0,20	6,878 ± 0,107	47
13,14	13,14 ± 0,20	6,732 ± 0,102	7
13,68	13,68 ± 0,20	6,468 ± 0,094	37
14,06	14,06 ± 0,20	6,294 ± 0,089	63
14,44	14,44 ± 0,20	6,129 ± 0,084	14
15,14	15,14 ± 0,20	5,847 ± 0,077	20
15,48	15,48 ± 0,20	5,720 ± 0,073	49
15,89	15,89 ± 0,20	5,573 ± 0,070	15
16,48	16,48 ± 0,20	5,375 ± 0,065	20
16,75	16,75 ± 0,20	5,289 ± 0,063	14
17,2	17,20 ± 0,20	5,151 ± 0,059	92
17,7	17,70 ± 0,20	5,007 ± 0,056	19
18,13	18,13 ± 0,20	4,889 ± 0,053	31
18,6	18,60 ± 0,20	4,767 ± 0,051	5
19,25	19,25 ± 0,20	4,607 ± 0,047	46
19,78	19,78 ± 0,20	4,485 ± 0,045	8
20,08	20,08 ± 0,20	4,418 ± 0,044	30
20,37	20,37 ± 0,20	4,356 ± 0,042	25
21,1	21,10 ± 0,20	4,206 ± 0,039	59
21,39	21,39 ± 0,20	4,151 ± 0,038	32
21,68	21,68 ± 0,20	4,096 ± 0,037	16
22,74	22,74 ± 0,20	3,907 ± 0,034	15
23,13	23,13 ± 0,20	3,842 ± 0,033	23
23,38	23,38 ± 0,20	3,802 ± 0,032	22
24,12	24,12 ± 0,20	3,687 ± 0,030	18
24,35	24,35 ± 0,20	3,652 ± 0,030	41

25,06	25,06 ± 0,20	3,55 ± 0,028	22
25,44	25,44 ± 0,20	3,499 ± 0,027	14
25,95	25,95 ± 0,20	3,430 ± 0,026	9
26,37	26,37 ± 0,20	3,377 ± 0,025	16
26,74	26,74 ± 0,20	3,331 ± 0,024	15
26,94	26,94 ± 0,20	3,307 ± 0,024	13
27,53	27,53 ± 0,20	3,237 ± 0,023	17
28,49	28,49 ± 0,20	3,130 ± 0,022	16

Таблица 7. XRPD пики формы С при относительной влажности окружающей среды

Подпись	Градусы угла (2Θ)	d расстояние (Å)	Интенсивность (%)
6,91	6,91 ± 0,20	12,782 ± 0,370	100
7,60	7,60 ± 0,20	11,623 ± 0,305	49
8,67	8,67 ± 0,20	10,191 ± 0,235	38
11,69	11,69 ± 0,20	7,564 ± 0,129	73
13,89	13,89 ± 0,20	6,37 ± 0,091	41
14,24	14,24 ± 0,20	6,215 ± 0,087	66
14,84	14,84 ± 0,20	5,965 ± 0,080	48
15,25	15,25 ± 0,20	5,805 ± 0,076	9
16,81	16,81 ± 0,20	5,270 ± 0,062	68
17,39	17,39 ± 0,20	5,095 ± 0,058	4
17,69	17,69 ± 0,20	5,010 ± 0,056	9
18,31	18,31 ± 0,20	4,841 ± 0,052	82
18,52	18,52 ± 0,20	4,787 ± 0,051	9
19,12	19,12 ± 0,20	4,638 ± 0,048	4
19,47	19,47 ± 0,20	4,556 ± 0,046	32
20,88	20,88 ± 0,20	4,251 ± 0,040	21
21,21	21,21 ± 0,20	4,186 ± 0,039	7
21,45	21,45 ± 0,20	4,139 ± 0,038	13
22,01	22,01 ± 0,20	4,035 ± 0,036	22
22,15	22,15 ± 0,20	4,010 ± 0,036	35
22,98	22,98 ± 0,20	3,867 ± 0,033	9
23,15	23,15 ± 0,20	3,839 ± 0,033	6
23,43	23,43 ± 0,20	3,794 ± 0,032	17
24,19	24,19 ± 0,20	3,676 ± 0,030	48

25,2	25,20 ± 0,20	3,531 ± 0,028	12
25,41	25,41 ± 0,20	3,502 ± 0,027	26
25,93	25,93 ± 0,20	3,433 ± 0,026	11
26,5	26,50 ± 0,20	3,361 ± 0,025	15
26,74	26,74 ± 0,20	3,331 ± 0,024	9
26,96	26,96 ± 0,20	3,305 ± 0,024	26
27,18	27,18 ± 0,20	3,278 ± 0,024	16
27,71	27,71 ± 0,20	3,217 ± 0,023	7
27,96	27,96 ± 0,20	3,189 ± 0,022	9
28,73	28,73 ± 0,20	3,105 ± 0,021	8
29,42	29,42 ± 0,20	3,034 ± 0,020	7
29,95	29,95 ± 0,20	2,981 ± 0,019	9
30,3	30,30 ± 0,20	2,947 ± 0,019	15

В соответствии с фиг. 9, переводение во взвесь смеси полиморфов формы А и формы В (R)-оксибутина в метил-изо-бутилкетоне (MIBK) или гептане в течение 2 недель при комнатной температуре приводило к переходу в определяемых пиках с помощью XRPD, где дополнительные пики, наблюдаемые в присутствии формы В в образцах после переведения во взвесь, относились к форме С. Все еще в соответствии с фиг. 9, сверху вниз порошковые дифрактограммы были следующими:

Файл 957398: Эталонный образец формы В R-оксибутина HCl (верх)

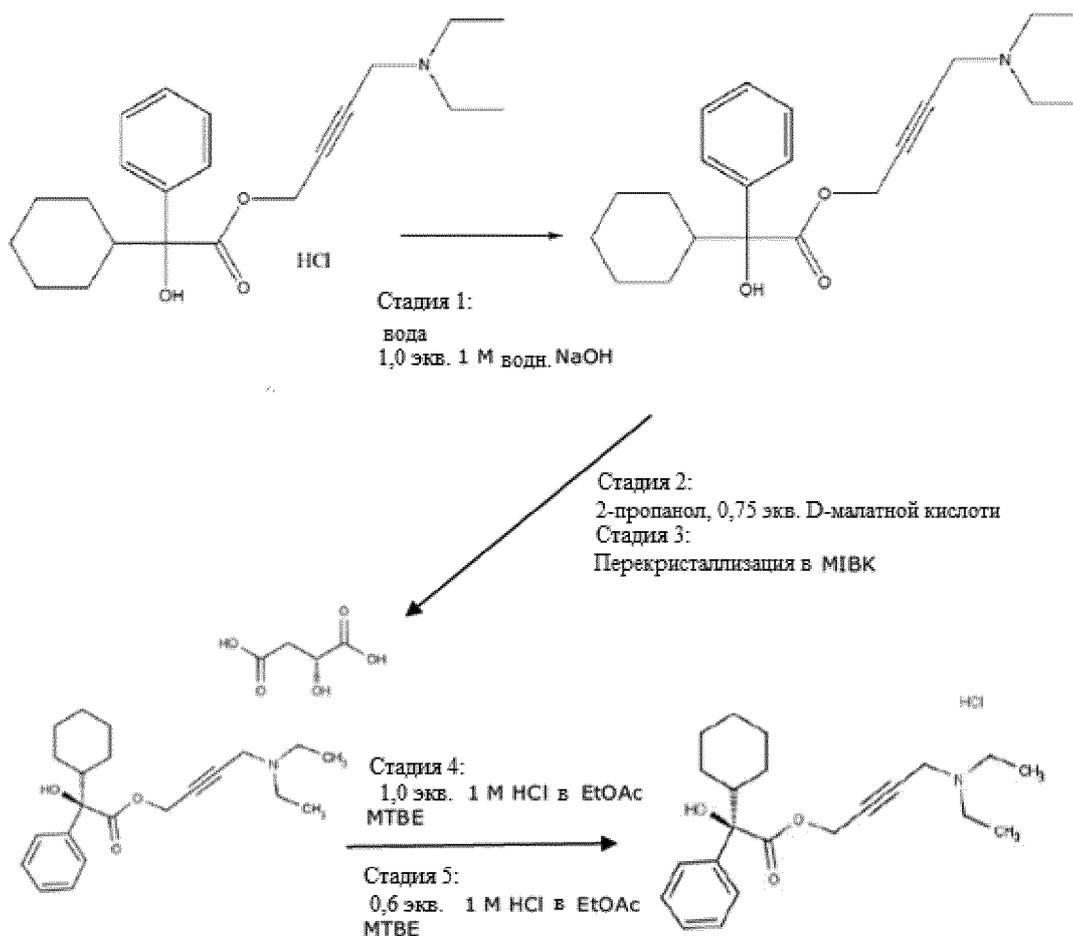
10 Файл 972085: Получен после переведения во взвесь смеси формы А и формы В в гептане при к. т. в течение 2 недель

Файл 972087: Получен после переведения во взвесь смеси формы А и формы В в MIBK при к. т. в течение 2 недель

Файл 979945: R-оксибутина HCl Lot EAB-A-66-2 (низ)

15 Пример 27. Превращение рацемического оксибутина хлорида в R-оксибутина хлорид

D-яблочная кислота была установлена в качестве возможной соли хирального разделения для исследования. Целью данного исследования было преобразование 100 грамм рацемического оксибутина хлорида в R-оксибутина хлорид с применением D-яблочной кислоты для хирального разделения. Превращение проводили за четыре этапа, на каждом из которых получали выделяемое кристаллическое твердое вещество. Четыре стадии показаны на схеме ниже.



Стадия 1: Получение свободного основания рацемического оксибутина

- Получали HCl соль рацемического оксибутина. Соль рацемического оксибутина HCl (100 г) суспендировали в воде (600 мл). Смесь нагревали до 30°C, пока не наблюдали растворение. Добавляли затравочные кристаллы кристаллического свободного основания и смесь выдерживали при 30°C.
- 5 Водный гидроксид натрия (1,0 экв. 1 М раствора, 254 мл) добавляли по каплям в течение 4 часов, чтобы предотвратить образование камеди. Во время добавления основания наблюдали свободно текущую белую суспензию, которая со временем становилась гуще.
- 10 После завершения добавления основания наблюдали значительное отложение твердых частиц на стенках реактора. Температуру в реакторе устанавливали на 20°C и смесь перемешивали в течение ночи 19 часов. Твердые частицы в основном прилипали к стенкам реактора и их удаляли соскабливанием шпателем. Твердые вещества выделяли путем фильтрации, а затем сушили при 40°C в вакууме с продувкой азотом в течение 20 часов.
- 15 Общий выход рацемического оксибутина (свободного основания) составлял 95% (86,1 г) при скорректированном выходе 93% после вычитания затравочных кристаллов.

Твердые вещества представляли собой белый порошок, который был определен как кристаллическое свободное основание рацемического оксибутина.

Стадия 2: Хиральное разделение при помощи D-яблочной кислоты

Свободное основание рацемического оксибутина (86,1 г) объединяли с 2-пропанолом (400 мл). Смесь нагревали до 50°C, в результате чего получали раствор. Добавляли затравочные кристаллы D-малатной соли R-оксибутина (0,55 г), затем твердую D-яблочную кислоту (24,2 г) с промывкой 30 мл 2-пропанола для получения R-оксибутина D-малата. Очень жидкую взвесь поддерживали при 50°C в течение 1 часа, затем охлаждали при 0,1°C/мин до 20°C и выдерживали при 20°C в течение приблизительно 60 часов. Для оценки выхода (~30%) и хиральной чистоты (~93% R, 86% э. и.) R-оксибутина D-малата отбирали аликвоту. Для увеличения выхода смесь медленно охлаждали при 0,1°C/мин до 5°C и выдерживали при 5°C в течение 16 часов. Вторая аликвота показывала несколько увеличенный выход при сопоставимой хиральной чистоте (~90% R, 80% э. и.). Смесь фильтровали. Наблюдали незначительное шелушение и боковые стенки реактора промывали МТВЕ. Объединенные твердые вещества промывали дополнительным количеством МТВЕ и сушили на воздухе в течение 1,5 часов. Выход составлял 41% (49,1 г).

Стадия 3: Перекристаллизация

R-оксибутина D-малатную соль (44 г) объединяли с МІВК (220 мл). Смесь нагревали до 40°C в течение 2 часов, охлаждали при 0,1°C/мин до 5°C и выдерживали при 5°C в течение приблизительно 12 часов. Аликвота перекристаллизованного продукта показывала 97% R, 3% S (94% э. и.), при этом фильтрат показывал большее количество нежелательного изомера (27% R, 73% S). Продукт выделяли вакуумной фильтрацией и сушили на воздухе в течение 1 часа. Продукт в виде влажного осадка был все еще очень влажным (14% потери МІВК до 50°C методом TGA). Продукт сушили в вакуумной печи при 40°C с продувкой азотом в течение ночи. Выход перекристаллизованного продукта составлял 93% (40,8 г). Также предусматривали применение МТВЕ вместо МІВК.

Стадии 4 и 5: Превращение D-малатной соли в R-оксибутина хлорид

D-малатную соль R-оксибутина (40,8 г) объединяли с 1 М HCl в этилацетате (83 мл). Добавляли дополнительное количество этилацетата (39 мл) и взвесь нагревали до 40°C, в результате чего получали раствор. Реактор охлаждали до 20°C, а затем добавляли МТВЕ (1220 мл). Реактор дополнительно охлаждали до 5°C, затем добавляли затравочные кристаллы или R-оксибутина хлорид (2,01 г) и по каплям добавляли МТВЕ (122 мл). Образование камеди не наблюдали. Умеренно густую смесь перемешивали при 5°C в течение 2 суток. Твердые

вещества выделяли путем фильтрации и сушили в вакуумной печи при 40°C в течение 18 часов. Анализ PXRD показывал, что D-малатная соль совместно осаждалась с желаемой солью HCl, что приводило к образованию физической смеси двух солей. Выход составлял 21,1 г твердой смеси с 98,4% R, 1,6% S (97% э. и.) согласно хиральному анализу. Фильтрат концентрировали досуха *in vacuo* и получали 26,1 г желтого масла с 93,6% R, 6,4% S (87% э. и.) согласно хиральному анализу. Смесь R-оксибутининовых солей объединяли с 1:4 этилацетатом/MTBE (100 мл) с последующим добавлением 1 M HCl в этилацетате (24,5 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 часа и аликвота показывала только R-оксибутина хлорид анализом PXRD. Для увеличения выхода медленно добавляли дополнительное количество MTBE (40 мл). Вторая аликвота показывала только R-оксибутина хлорид анализом PXRD. В частности, была получена форма C R-оксибутина хлорида. Твердые вещества фильтровали и промывали приблизительно 10 мл 1:4 этилацетата/MTBE, затем сушили в вакууме при 40°C с продувкой азотом в течение 2 часов. Выход составлял 40% (13,2 г) R-оксибутина хлорида за 2 стадии. Процесс преобразования рацемического оксибутина хлорида в R-оксибутина хлорид давал общий выход 13% при 99% э. и. с выделяемыми кристаллическими твердыми веществами на каждой стадии.

20

Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения:

Вариант осуществления E1. Кристаллическая форма (R)-оксибутина HCl.

Вариант осуществления E2. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, включающей пик, выраженный в 2-тета, при 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форма C.

Вариант осуществления E3. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, включающей пик, выраженный в 2-тета, при 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и/или 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форма C.

Вариант осуществления E4. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере два пика, выраженные в 2-тета, выбранные из группы, состоящей из 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$

градуса 2θ , 11,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форма С.

5 Вариант осуществления Е5. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере три пика, выраженные в 2-тета, выбранные из группы, состоящей из 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 11,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 16,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форма С.

10 Вариант осуществления Е6. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере четыре пика, выраженные в 2-тета, выбранные из группы, состоящей из 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 11,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 16,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 15 14,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 7,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форма С.

Вариант осуществления Е7. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере пять пиков, выраженных в 2-тета, выбранных из группы, состоящей из 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 11,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 16,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 7,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 24,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 13,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форма С.

Вариант осуществления Е8. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере семь пиков, выраженных в 2-тета, выбранных из группы, состоящей из 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 11,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 16,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 7,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 24,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 13,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и 8,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форма С.

35 Вариант осуществления Е9. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции,

содержащей по меньшей мере восемь пиков, выраженных в 2-тета, выбранных из группы, состоящей из 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 11,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 16,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 7,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 24,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 13,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и 8,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форма С.

Вариант осуществления E10. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере девять пиков, выраженных в 2-тета, выбранных из группы, состоящей из 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 11,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 16,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 7,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 24,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 13,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и 8,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форма С.

Вариант осуществления E11. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, выраженные в 2-тета, из 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 11,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 16,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 7,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 24,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 13,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и 8,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форма С.

Вариант осуществления E12. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции по существу, как показано на фигуре 4, при относительной влажности окружающей среды.

Вариант осуществления E13. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), включающей температуру начала плавления при $109,6^{\circ}\text{C}$ и эндотермический пик при $119,1^{\circ}\text{C}$.

Вариант осуществления E14. Твердая форма по вариантам осуществления E1-E13, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу, как показано на нижней фигуре фигуры 7.

- Вариант осуществления E15. Композиция, содержащая (R)-оксибутинин, где по меньшей мере 5% вес/вес общего количества (R)-оксибутина представляет собой твердую форму любого из предыдущих вариантов осуществления.
- Вариант осуществления E16. Композиция, содержащая (R)-оксибутинин, где
5 по меньшей мере 25% вес/вес общего количества (R)-оксибутина представляет собой твердую форму любого из предыдущих вариантов осуществления.
- Вариант осуществления E17. Композиция, содержащая (R)-оксибутинин, где по меньшей мере 50% вес/вес общего количества (R)-оксибутина представляет собой твердую форму любого из предыдущих вариантов осуществления.
- 10 Вариант осуществления E18. Композиция, содержащая (R)-оксибутинин, где по меньшей мере 90% вес/вес общего количества (R)-оксибутина представляет собой твердую форму любого из предыдущих вариантов осуществления.
- Вариант осуществления E19. Композиция, содержащая (R)-оксибутинин, где по меньшей мере 95% вес/вес общего количества (R)-оксибутина представляет
15 собой твердую форму любого из предыдущих вариантов осуществления.
- Вариант осуществления E20. Композиция, содержащая (R)-оксибутинин, где по меньшей мере 98% вес/вес общего количества (R)-оксибутина представляет собой твердую форму любого из предыдущих вариантов осуществления.
- Вариант осуществления E21. Фармацевтическая композиция, содержащая
20 твердую форму по любому из вариантов осуществления E1-E20 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.
- Вариант осуществления E22. Способ получения твердой формы по любому из вариантов осуществления E1-E21, включающий образование взвеси со свободным основанием (R)-оксибутина и HCl в растворителе с образованием
25 взвеси и осаждение из взвеси одного или более кристаллов (R)-оксибутина гидрохлорида.
- Вариант осуществления E23. Способ по варианту осуществления E22, где растворитель выбран из группы, состоящей из н-гептана, пропилацетата, этилацетата, изопропилацетата, метилизобутилкетона (MIBK), метилэтилкетона
30 (MEK), 1-пропанола, этанола, метил-трет-бутилового эфира (MTBE), 1,4-диоксана, толуола, 1,2-диметоксиэтана, тетрагидрофурана, дихлорметана, ацетонитрила, нитрометана и их смесей.
- Вариант осуществления E24. Способ по варианту осуществления E22 или E23, где растворитель выбран из группы, состоящей из этилацетата, гептана,
35 метил-трет-бутилового эфира (MTBE), и их смесей.

Вариант осуществления E25. Способ лечения фарингального коллапса дыхательных путей, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту твердой формы по любому из вариантов осуществления E1-E21.

5 Вариант осуществления E26. Способ по варианту осуществления E25, при котором фарингальный коллапс дыхательных путей представляет собой синдром обструктивного апноэ во сне (OSA), апноэ во сне или простой храп.

10 Вариант осуществления E27. Способ лечения фарингального коллапса дыхательных путей, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту твердой формы (R)-оксибутина HCl согласно любому из вариантов осуществления E1-E21 в любой комбинации с одним или более ингибиторами обратного захвата норэпинефрина (NRI), снотворным, ингибитором карбоангидразы и агонистом мускаринового рецептора.

15 Вариант осуществления E28. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, включающей пик, выраженный в 2-тета, при 7,5 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форма B.

20 Вариант осуществления E29. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, включающей пик, выраженный в 2-тета, при 7,5 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и/или 17,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форма B.

25 Вариант осуществления E30. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере два пика, выраженные в 2-тета, выбранные из группы, состоящей из 7,5 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 17,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , и 14,1 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форма B.

30 Вариант осуществления E31. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере три пика, выраженные в 2-тета, выбранные из группы, состоящей из 7,5 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 17,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,1 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 21,1 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , и 15,5 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форма B.

35 Вариант осуществления E32. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции,

- содержащей пики, выраженные в 2-тета, 7,5 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 17,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,1 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 21,1 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 15,5 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 12,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 19,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 24,4 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 13,7
- 5 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 12,4 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 21,4 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,1 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 20,1 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 6,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 8,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и 20,4 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форма В.
- 10 Вариант осуществления E33. Твердая форма (R)-оксибутина HCl характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции по существу, как показано на фигуре 3, при приблизительно относительной влажности окружающей среды.
- Вариант осуществления E34. Фармацевтическая композиция, содержащая
- 15 твердую форму согласно любому из вариантов осуществления E1-E21 и/или E28-E33 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.
- Вариант осуществления E35. Способ лечения фарингального коллапса дыхательных путей, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту твердой формы по любому из вариантов осуществления E1-E21 и/или E28-E33.
- 20 Вариант осуществления E36. Способ по варианту осуществления E35, при котором фарингальный коллапс дыхательных путей представляет собой синдром обструктивного апноэ во сне (OSA), апноэ во сне или простой храп.
- Вариант осуществления E37. Способ лечения фарингального коллапса дыхательных путей, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту
- 25 твердой формы (R)-оксибутина HCl согласно любому из вариантов осуществления E1-E21 и/или E28-E33 в любой комбинации с одним или более ингибиторами обратного захвата норэпинефрина (NRI), снотворным, ингибитором карбоангидразы и агонистом мускаринового рецептора.
- Вариант осуществления E38. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, который
- 30 является сольватом.
- Вариант осуществления E39. Твердая форма (R)-оксибутина HCl по варианту осуществления E38, которая является изопропанольным сольватом.
- Вариант осуществления E40. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции,
- 35 включающей пик, выраженный в 2-тета, при 19,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форма А.

Вариант осуществления E41. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, включающей пик, выраженный в 2-тета, при 19,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и/или 6,1 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форма А.

Вариант осуществления E42. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере два пика, выраженные в 2-тета, выбранные из группы, состоящей из 19,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 6,1 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , и 7,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форма А.

Вариант осуществления E43. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере три пика, выраженные в 2-тета, выбранные из группы, состоящей из 19,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 6,1 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 7,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 12,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , и 21,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форма А.

Вариант осуществления E44. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере четыре пика, выраженные в 2-тета, выбранные из группы, состоящей из 19,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 6,1 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 7,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 12,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 21,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и 15,5 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форма А.

Вариант осуществления E45. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, выраженные в 2-тета, 19,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 6,1 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 7,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 12,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 21,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 15,5 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 22,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 16,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 17,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 19,5 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и 20,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды, например, форма А.

Вариант осуществления E46. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции по существу, как показано на фигуре 2, при относительной влажности окружающей среды.

5 Вариант осуществления E47. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму согласно любому из вариантов осуществления E1-E21, E28-E33 и/или E38-E46 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

10 Вариант осуществления E48. Способ лечения фарингального коллапса дыхательных путей, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту твердой формы по любому из вариантов осуществления E1-E21, E28-E33 и/или E38-E46.

15 Вариант осуществления E49. Способ по варианту осуществления E48, при котором фарингальный коллапс дыхательных путей представляет собой синдром обструктивного апноэ во сне (OSA), апноэ во сне или простой храп.

20 Вариант осуществления E50. Способ лечения фарингального коллапса дыхательных путей, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту твердой формы (R)-оксибутина HCl согласно любому из вариантов осуществления E1-E21, E28-E33 и/или E38-E46 в любой комбинации с одним или более ингибиторами обратного захвата норэпинефрина (NRI), снотворным, ингибитором карбоангидразы и агонистом мускаринового рецептора.

Вариант осуществления E51. Твердая форма (R)-оксибутина HCl, которая является аморфной.

25 Вариант осуществления E52. Форма (R)-оксибутина HCl в качестве аморфного вещества в дисперсной матрице.

30 Хотя конкретные варианты осуществления настоящего изобретения подробно проиллюстрированы и описаны в настоящем документе, изобретение этим не ограничивается. Приведенные выше подробные описания приведены в качестве примера настоящего изобретения и их не следует рассматривать в качестве ограничения изобретения. Модификации будут очевидны для специалистов в данной области, и все модификации, которые не отклоняются от сущности настоящего изобретения, должны быть включены в объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая кристаллическая форма (R)-оксибутина HCl, обозначенная как форма C.
- 5 2. Твердая кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере три пика, выраженные в 2-тета, выбранные из группы, состоящей из 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 11,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 16,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и 14,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды.
10
3. Твердая кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере четыре пика, выраженные в 2-тета, выбранные из группы,
15 состоящей из 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 11,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 16,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 7,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , и 14,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды.
4. Твердая кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся
20 дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере пять пиков, выраженных в 2-тета, выбранных из группы, состоящей из 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 11,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 16,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 7,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , и 14,8 градусов $2\theta \pm 0,2$
25 градуса 2θ , 24,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 13,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и 8,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды.
5. Твердая кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся
30 дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей по меньшей мере семь пиков, выраженных в 2-тета, выбранных из группы, состоящей из 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 11,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 16,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 7,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , и 14,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 24,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 13,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и

8,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды.

5 6. Твердая кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, содержащей пики, выраженные в 2-тета, 6,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 18,3 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 11,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 16,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 14,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 7,6 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , и 14,8 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 24,2 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , 13,9 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ и 8,7 градусов $2\theta \pm 0,2$ градуса 2θ , при приблизительно относительной влажности окружающей среды.

7. Твердая кристаллическая форма по п. 1, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, по существу, как показано на фигуре 4, при приблизительно относительной влажности окружающей среды.

15 8. Твердая кристаллическая форма по любому из пп. 1-7, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), включающей температуру начала плавления при $109,6^{\circ}\text{C}$ и эндотермический пик при $119,1^{\circ}\text{C}$.

20 9. Твердая кристаллическая форма по п. 8, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу, как показано на фигуре 7.

10. Твердая кристаллическая форма (R)-оксибутина HCl, характеризующаяся комбинацией полиморфов формы B и формы C, как показано на фигуре 9.

25 11. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую кристаллическую форму по любому из пп. 1-9 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

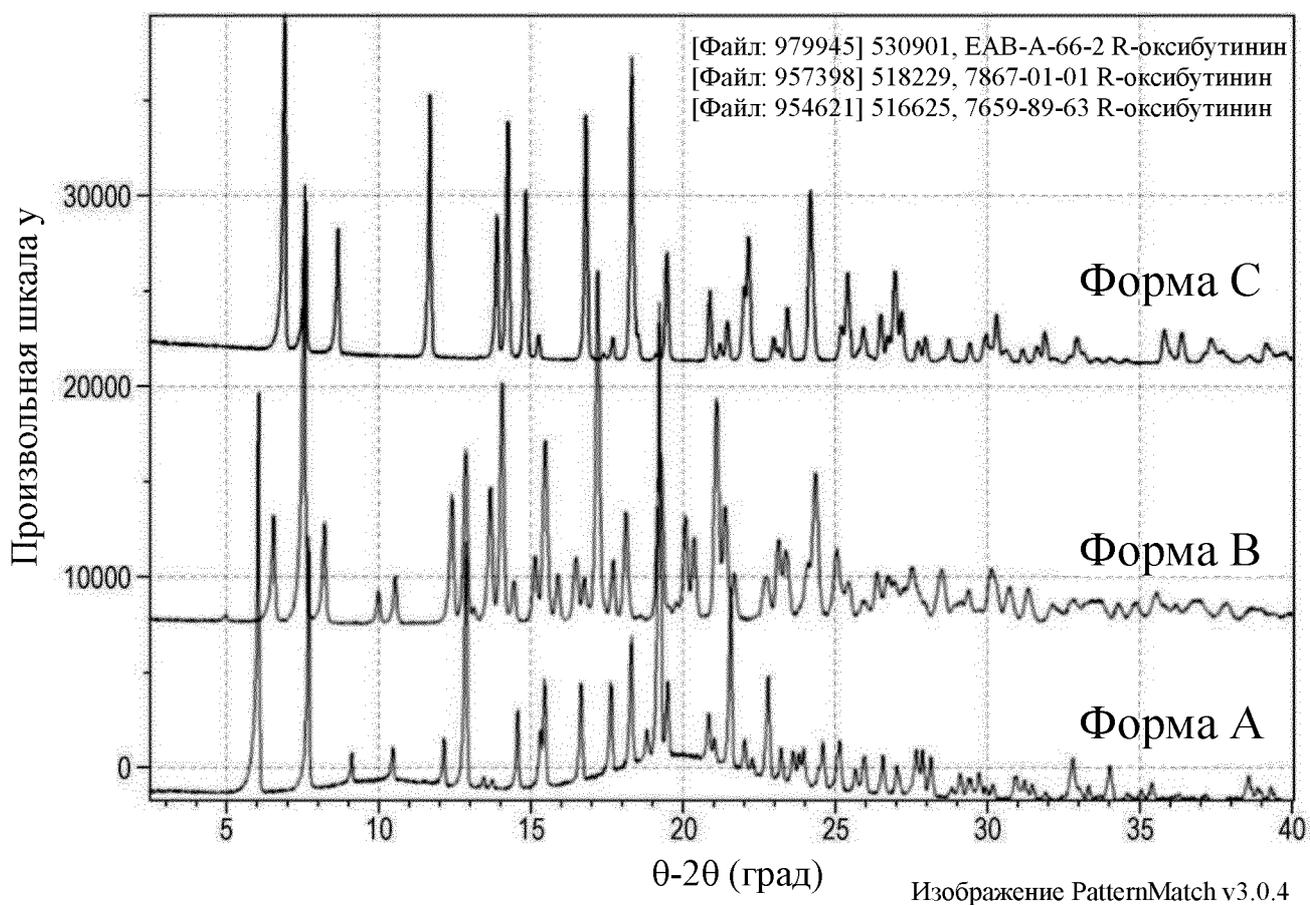
30 12. Способ получения твердой кристаллической формы по любому из пп. 1-9, предусматривающий осаждение твердой кристаллической формы из раствора, содержащего (R)-оксибутинин HCl и растворитель, или переводение во взвесь (R)-оксибутина HCl в растворителе, где растворитель включает органический

растворитель, за исключением метанола, а содержание воды составляет приблизительно или ниже 5% об./об.

13. Способ по п. 12, при котором органический растворитель выбран из группы, состоящей из н-гептана, пропилацетата, этилацетата, изопропилацетата, метилизобутилкетона (МИБК), метилэтилкетона (МЕК), 1-пропанола, этанола, метил-трет-бутилового эфира (МТБЕ), 1,4-диоксана, толуола, 1,2-диметоксиэтана, тетрагидрофурана, дихлорметана, ацетонитрила, нитрометана и их смесей.
14. Способ по п. 13, при котором органическим растворителем является МТБЕ.
15. Способ лечения состояния, связанного с фарингальным коллапсом дыхательных путей, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту твердой кристаллической формы по любому из пп. 1-9.
16. Способ по п. 15, при котором состояние, связанное с фарингальным коллапсом дыхательных путей, представляет собой апноэ во сне или храп.
17. Способ по п. 15, при котором состояние, связанное с фарингальным коллапсом дыхательных путей представляет собой синдром обструктивного апноэ сна (OSA).
18. Твердая кристаллическая форма (R)-оксибутина HCl.
19. Твердая кристаллическая форма по п. 18, которая представляет собой форму А.
20. Твердая кристаллическая форма по п. 19, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, по существу, как показано на фигуре 2, при приблизительно относительной влажности окружающей среды.
21. Твердая кристаллическая форма по п. 18, которая представляет собой форму В.
22. Твердая кристаллическая форма по п. 21, характеризующаяся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции, по существу, как

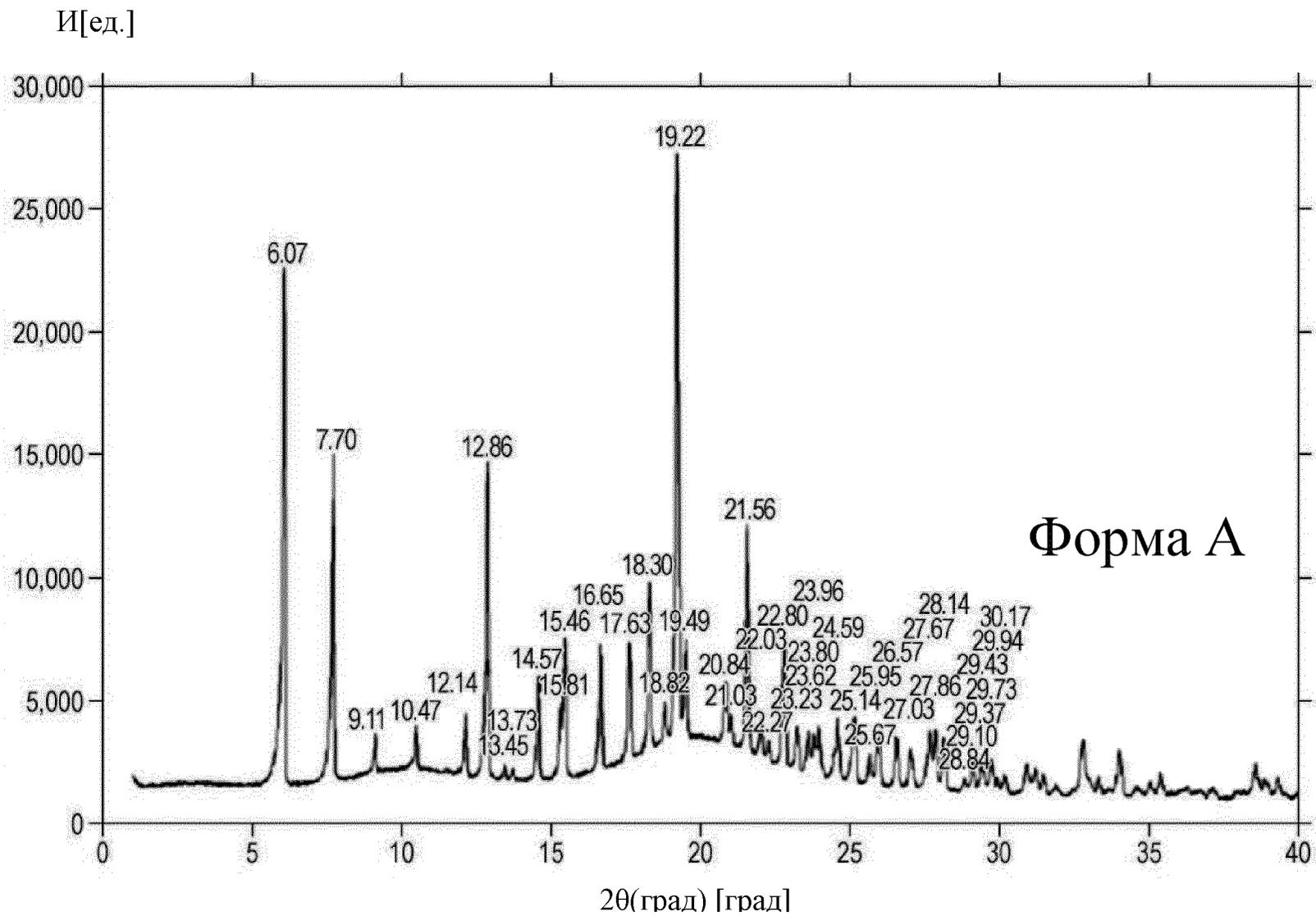
показано на фигуре 3, при приблизительно относительной влажности окружающей среды.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую кристаллическую форму (R)-оксибутина HCl по любому из пп. 18-22 и необязательно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.
24. Твердая кристаллическая форма (R)-оксибутина цитрата.
25. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую кристаллическую форму (R)-оксибутина цитрата по п. 24 и необязательно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.
- 10 26. Способ получения кристаллического R-оксибутина HCl формы C, при этом способ включает:
- выделение (R)-оксибутина из рацемического оксибутина путем хирального разделения с D-яблочной кислотой; и
- добавление HCl к выделенному (R)-оксибутину с получением кристаллического (R)-оксибутина HCl формы C.
- 15
27. Способ по п. 26, при котором выделение (R)-оксибутина из рацемического оксибутина включает добавление D-яблочной кислоты к рацемическому свободному основанию оксибутина.
- 20 28. Способ по п. 27, при котором D-яблочную кислоту добавляют к рацемическому свободному основанию оксибутина в присутствии 2-пропанола.
29. Способ по п. 26, при котором HCl добавляют в присутствии этилацетата.
- 25 30. Способ по п. 26, дополнительно включающий добавление МТВЕ к выделенному (R)-оксибутину после добавления HCl.

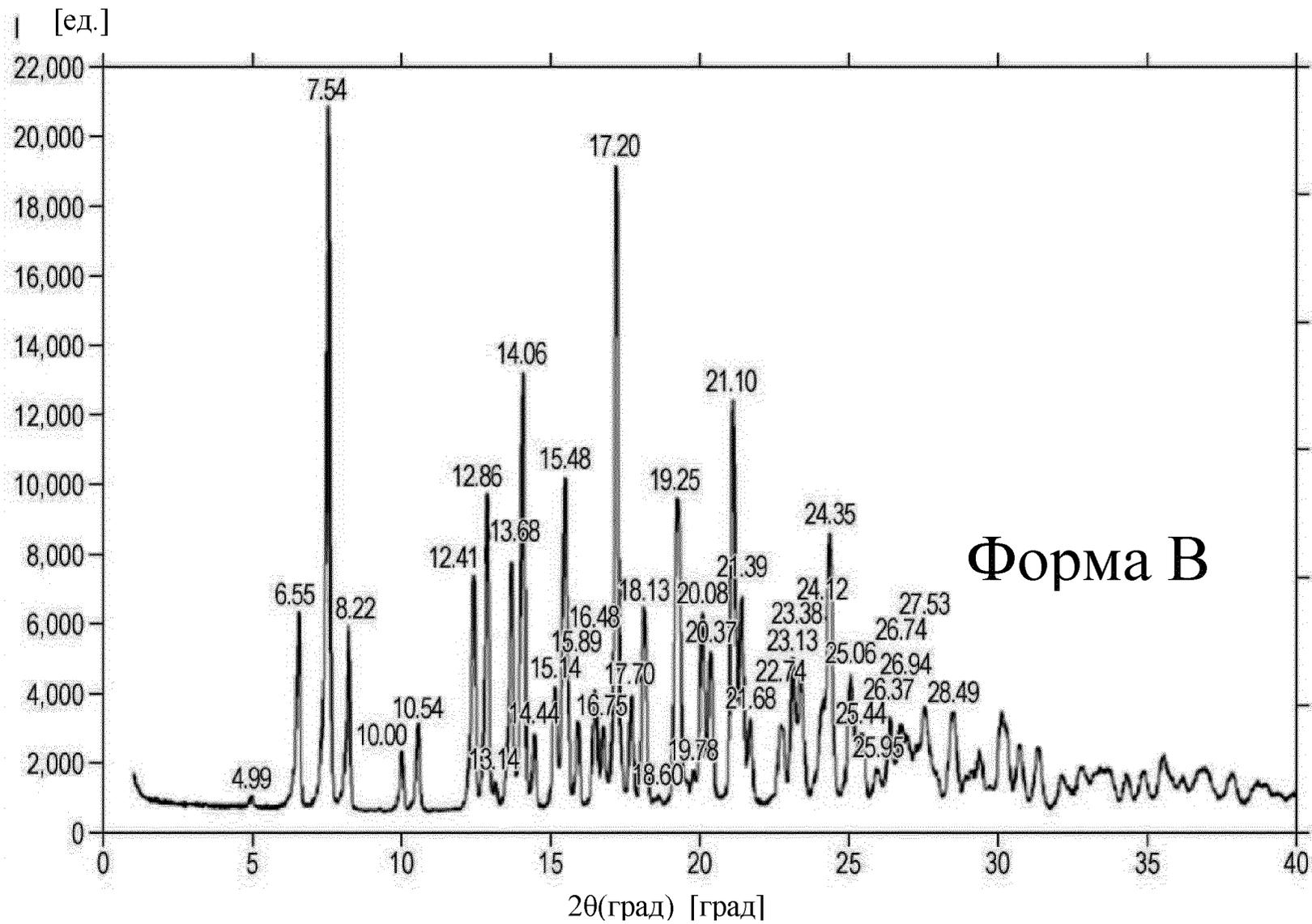


ФИГ. 1

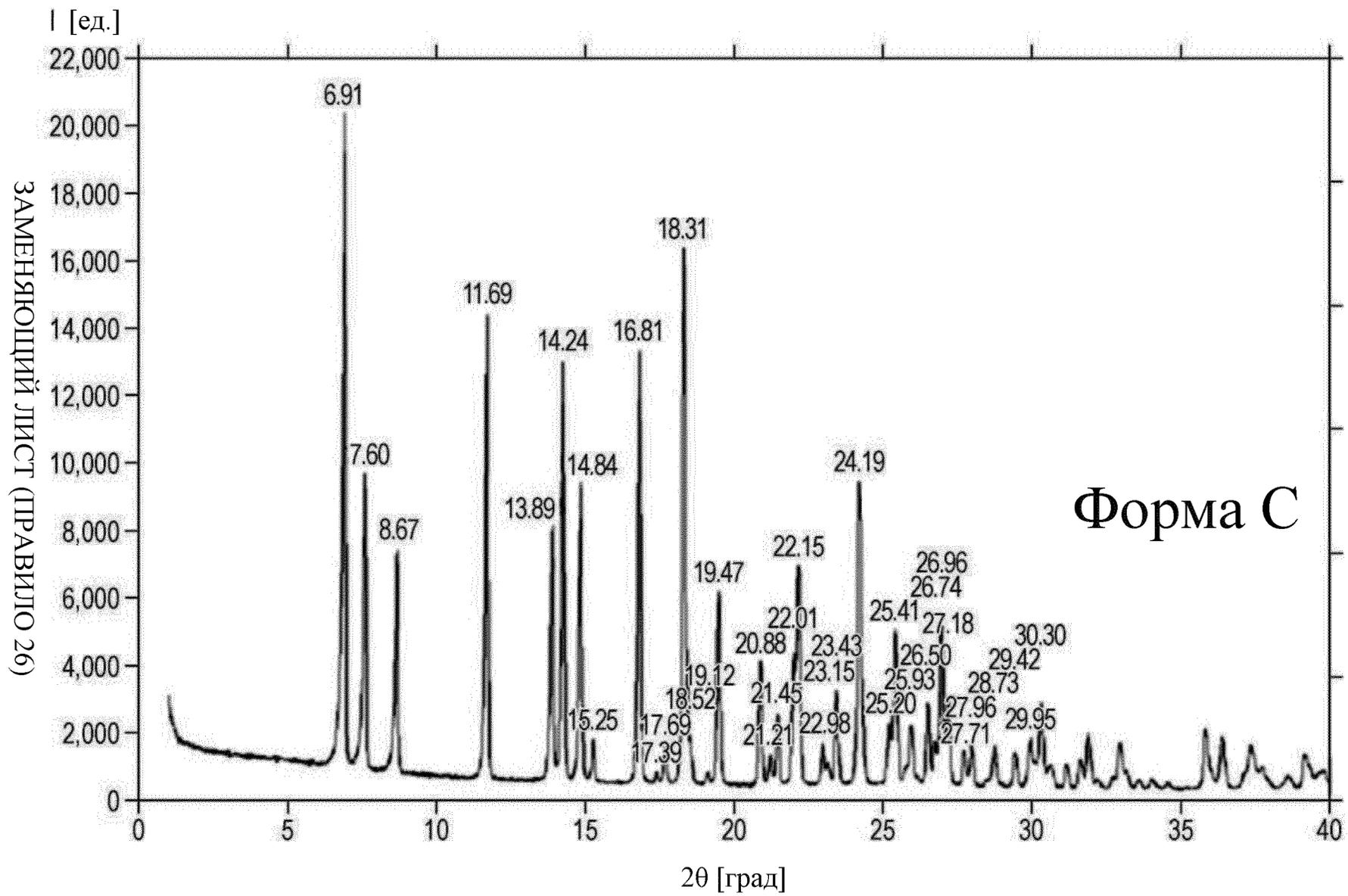
ЗАМІНЮЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)



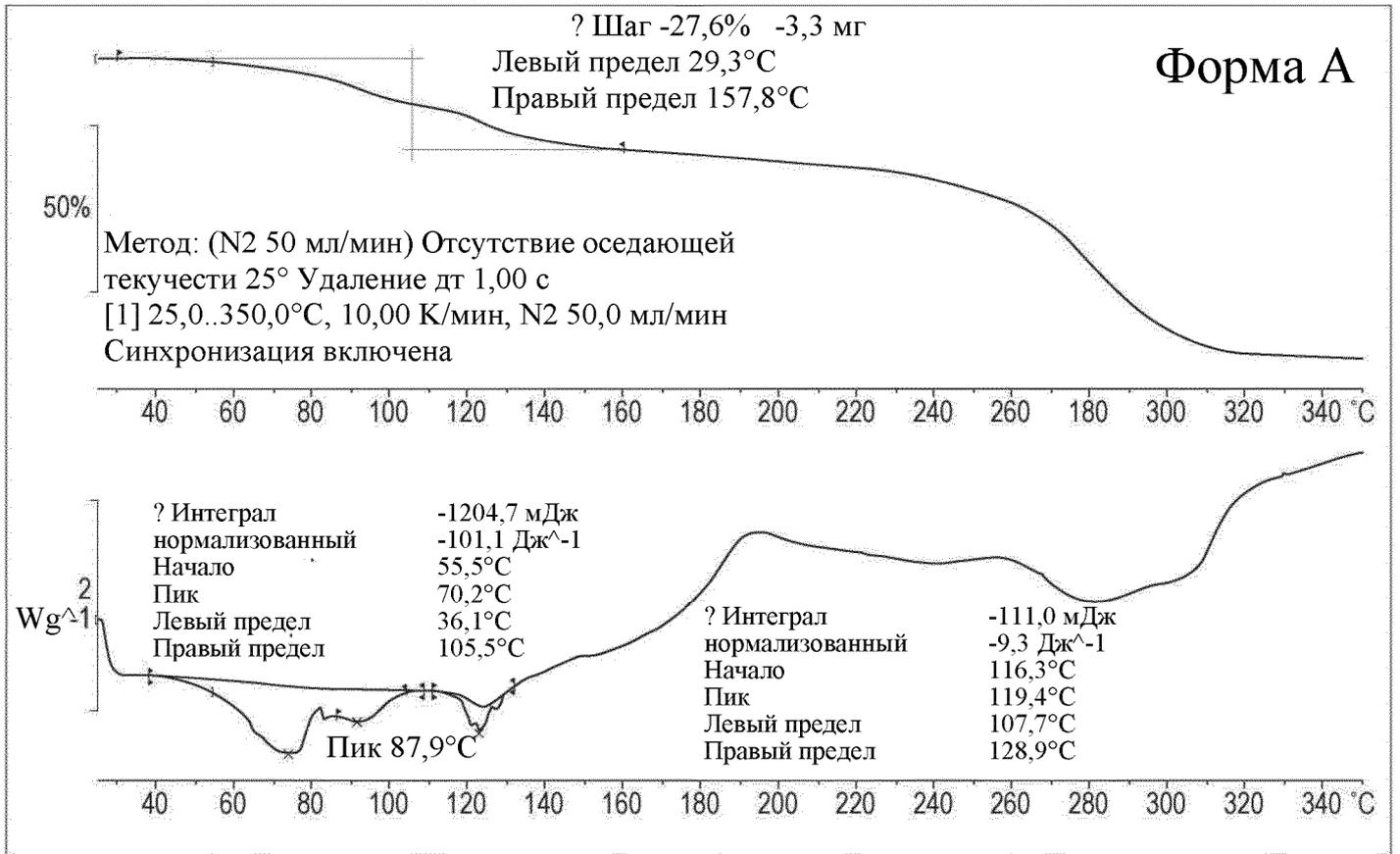
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

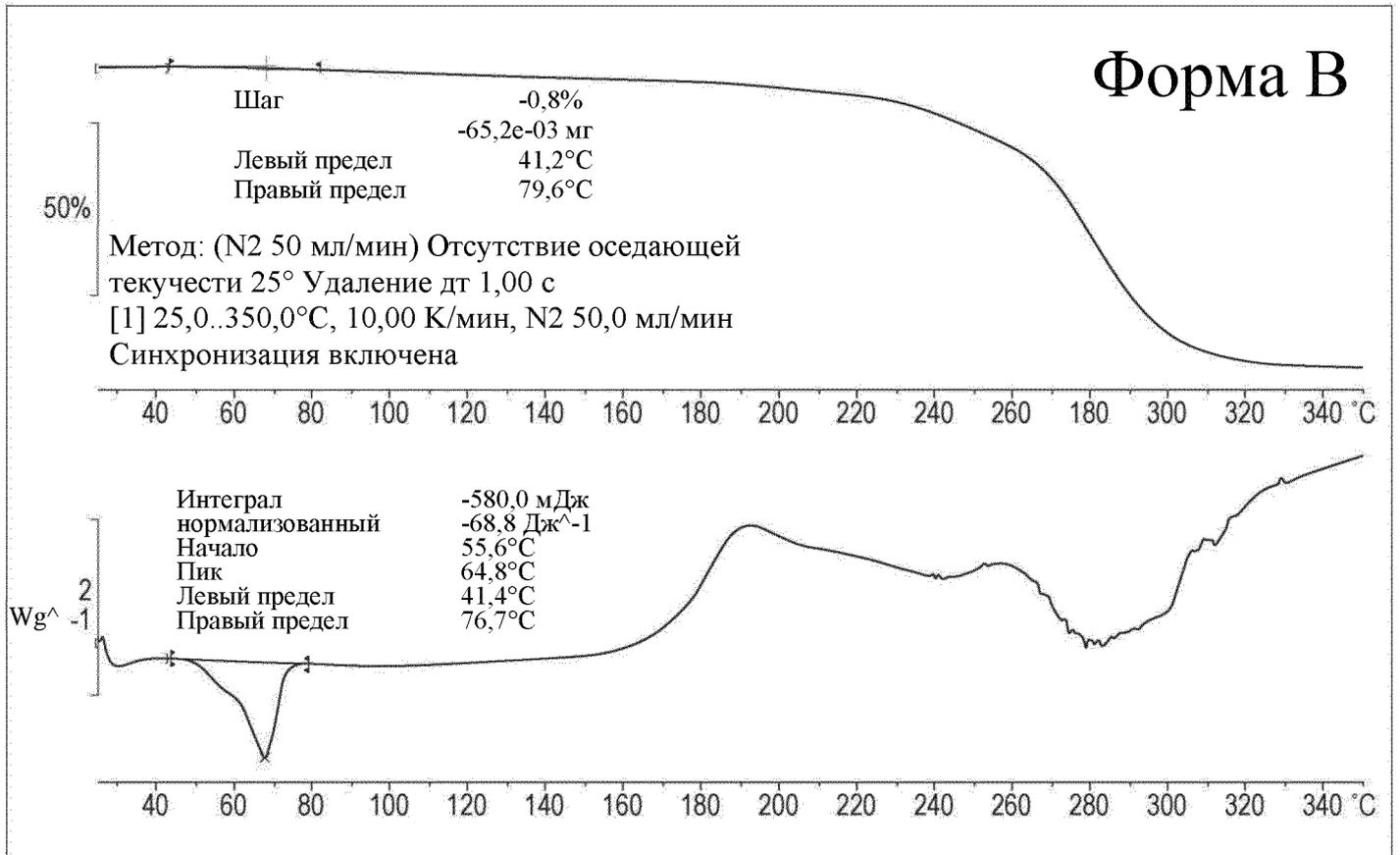


Lab: johland

Не подписано

STAR* SW 15.00

Фиг. 5



Lab: johland

Не подписано

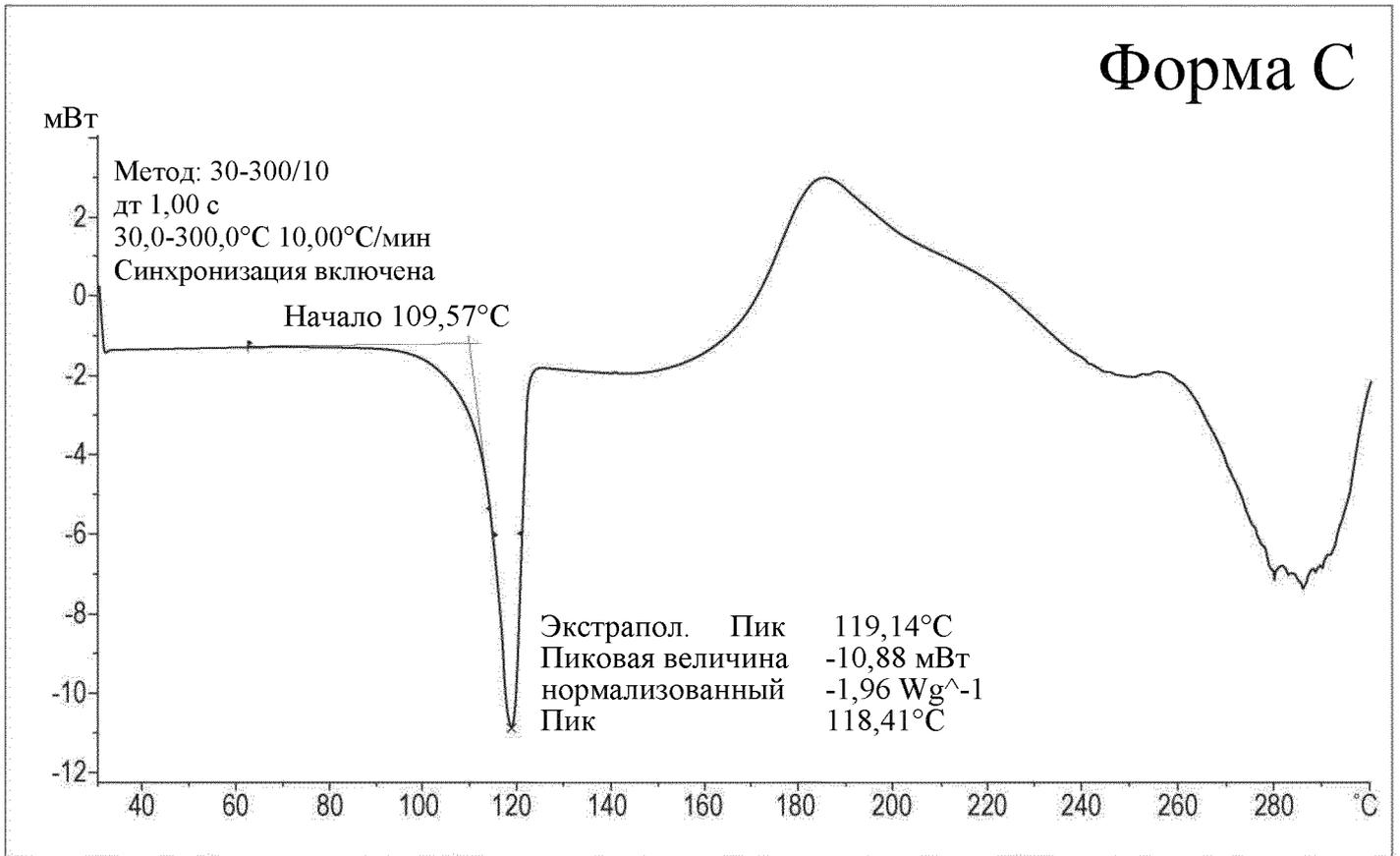
STAR* SW 15.00

Фиг. 6

^exo

R-оксибутинин.НCl ARN# 20193887

24.10.2019 09:58:32



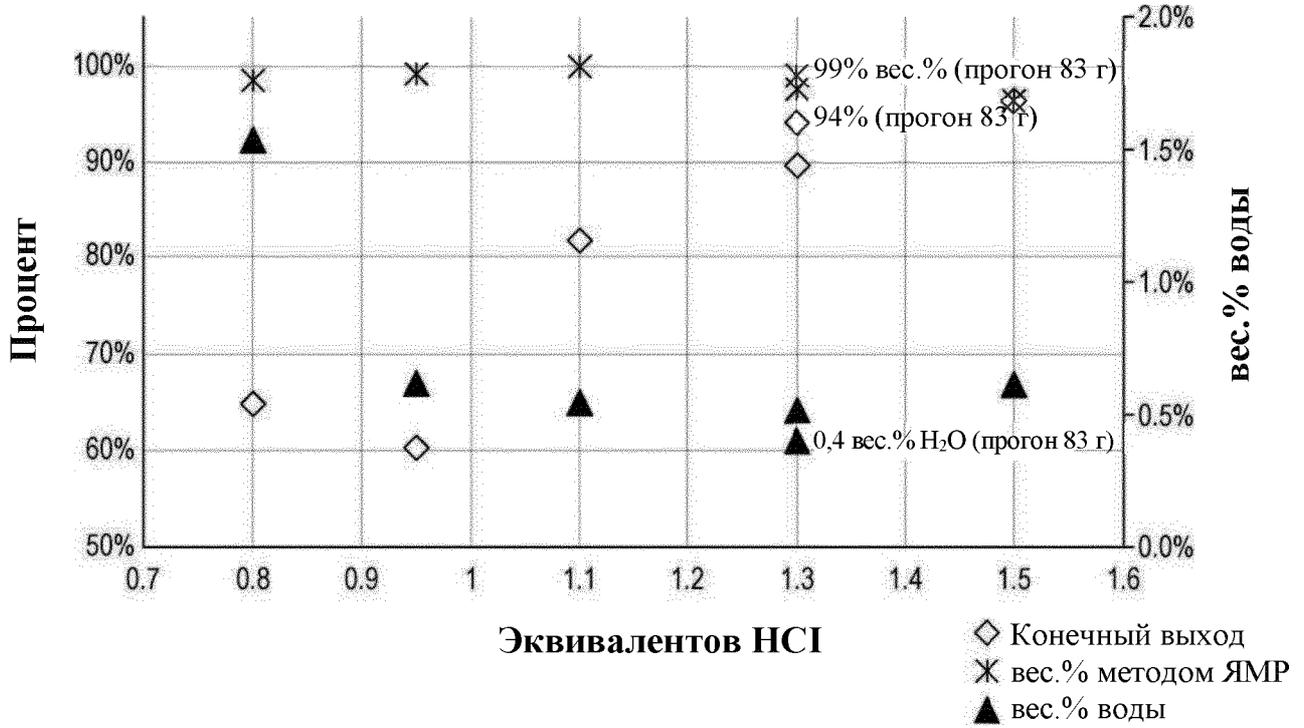
AMRI: smobale

Подписано 1/2

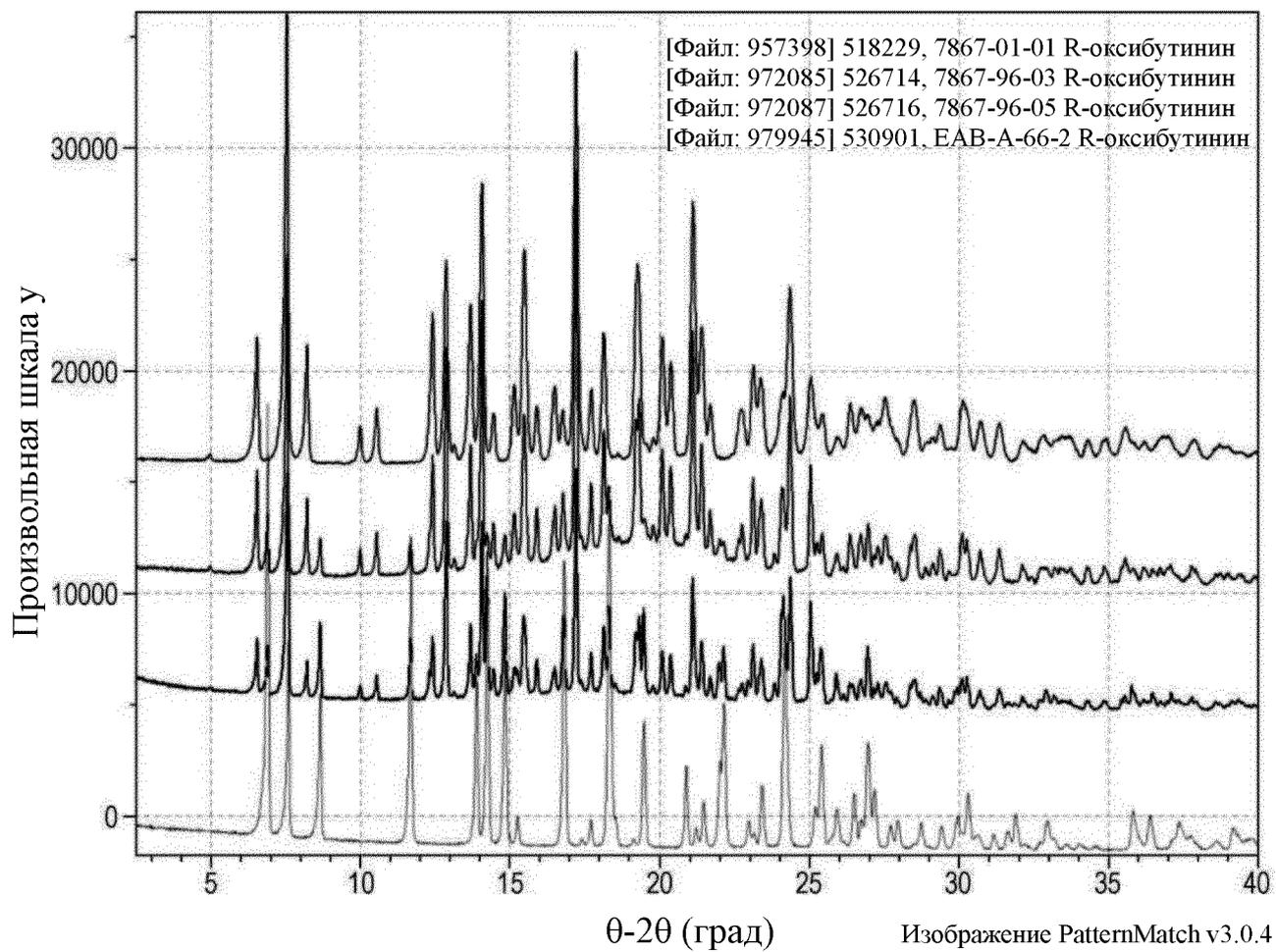
STAR* SW 9.30

Фиг. 7

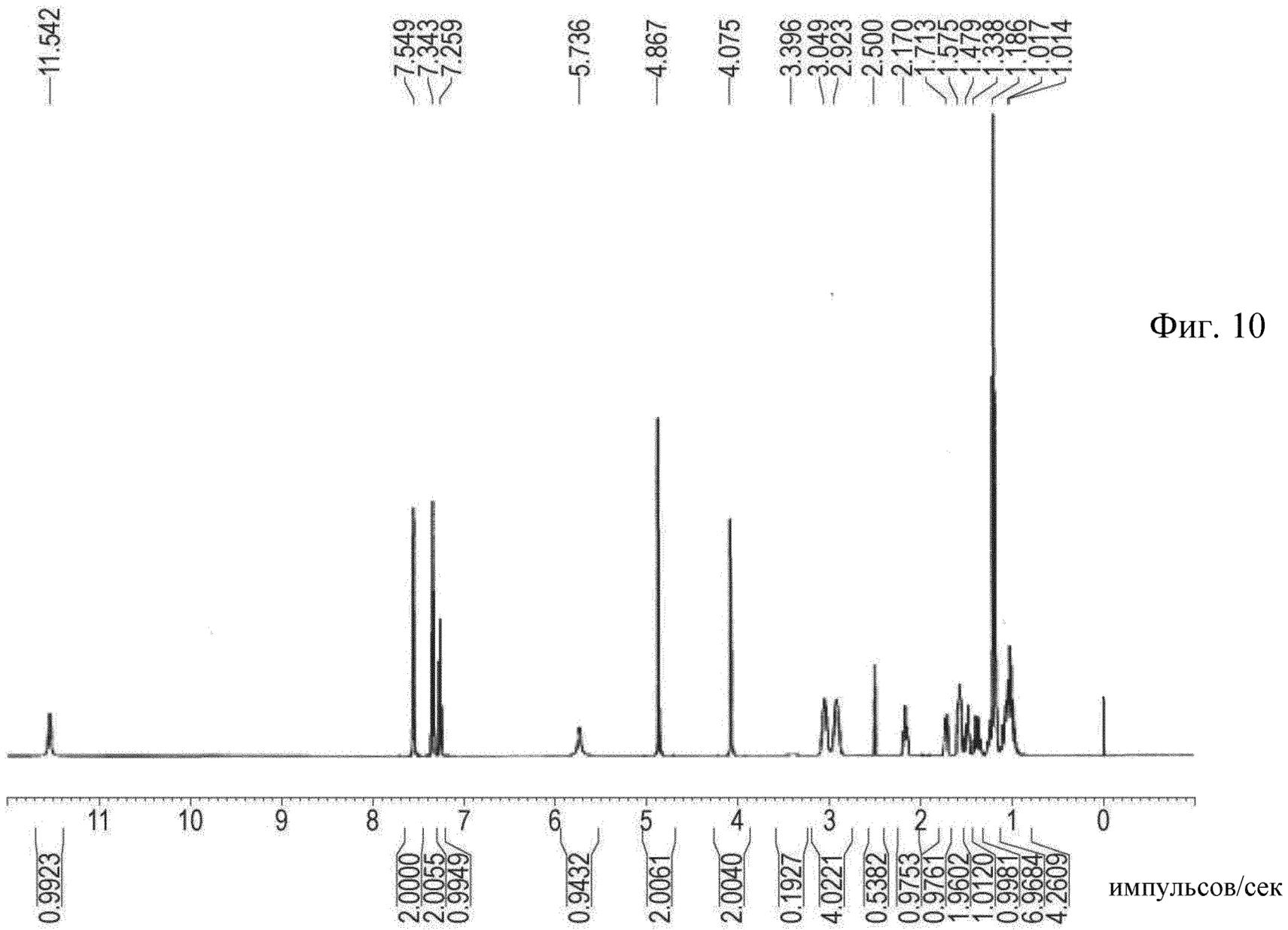
Эквиваленты НСИ в сравнении с выходом и эффективностью продукта



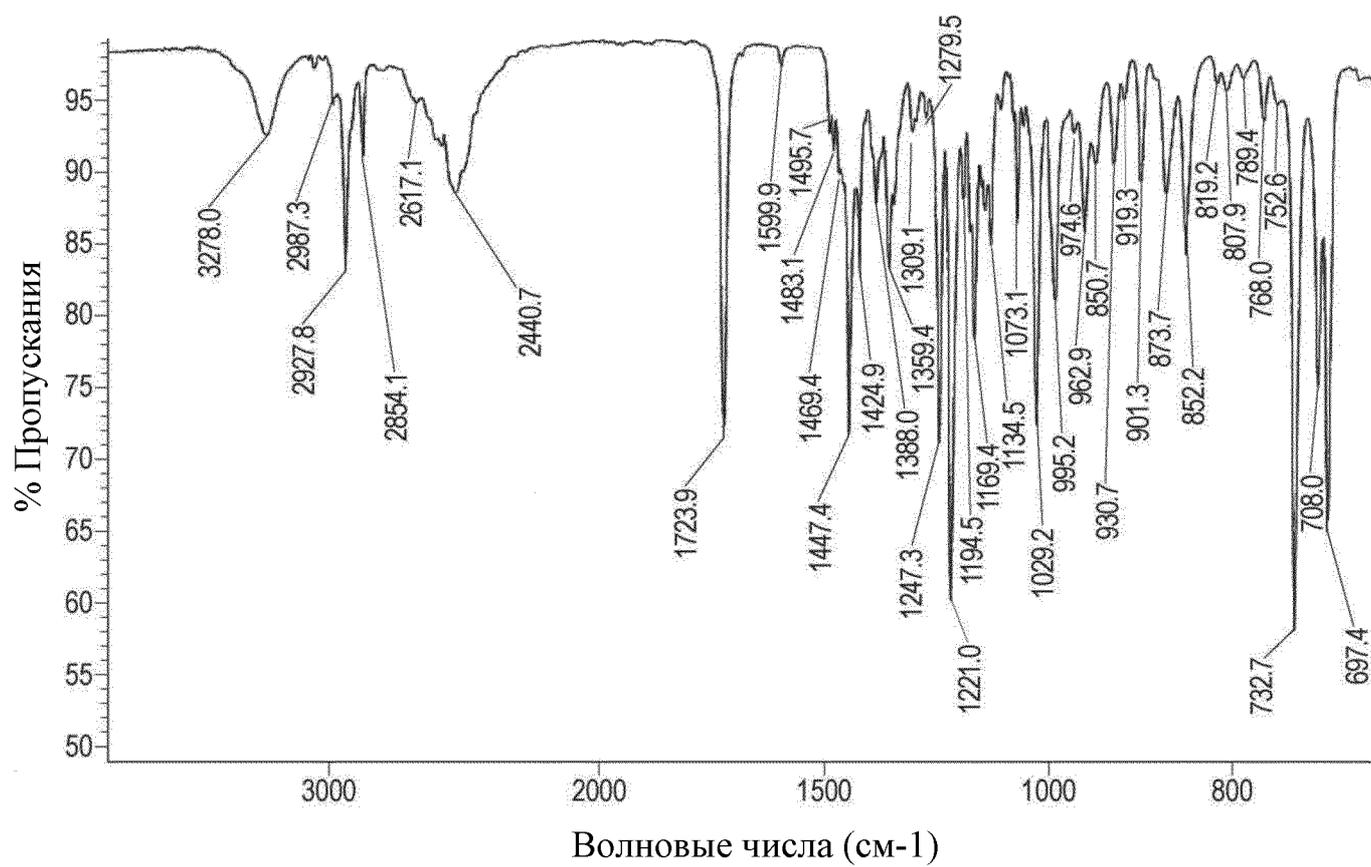
Фиг. 8



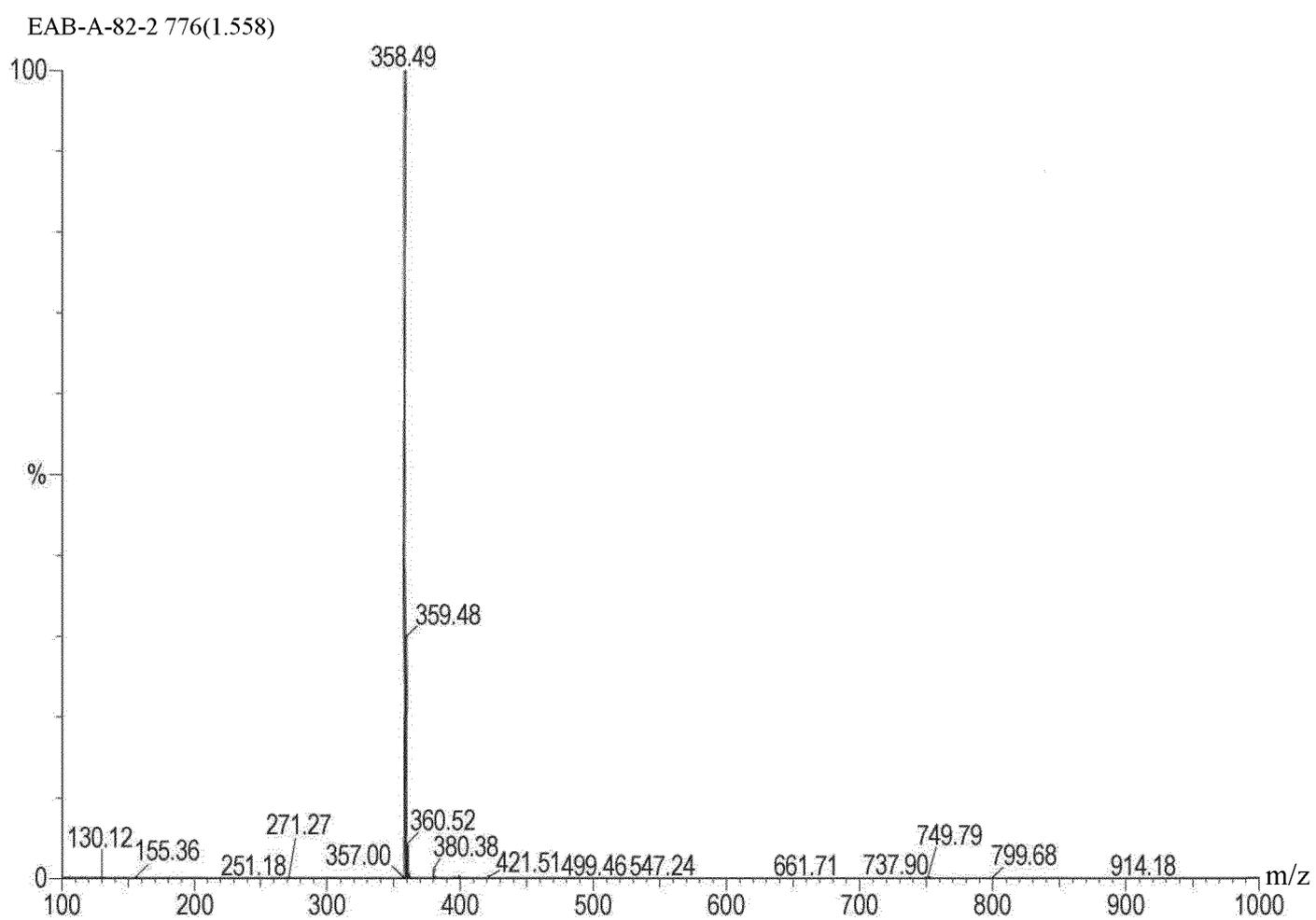
Фиг. 9



Фиг. 10

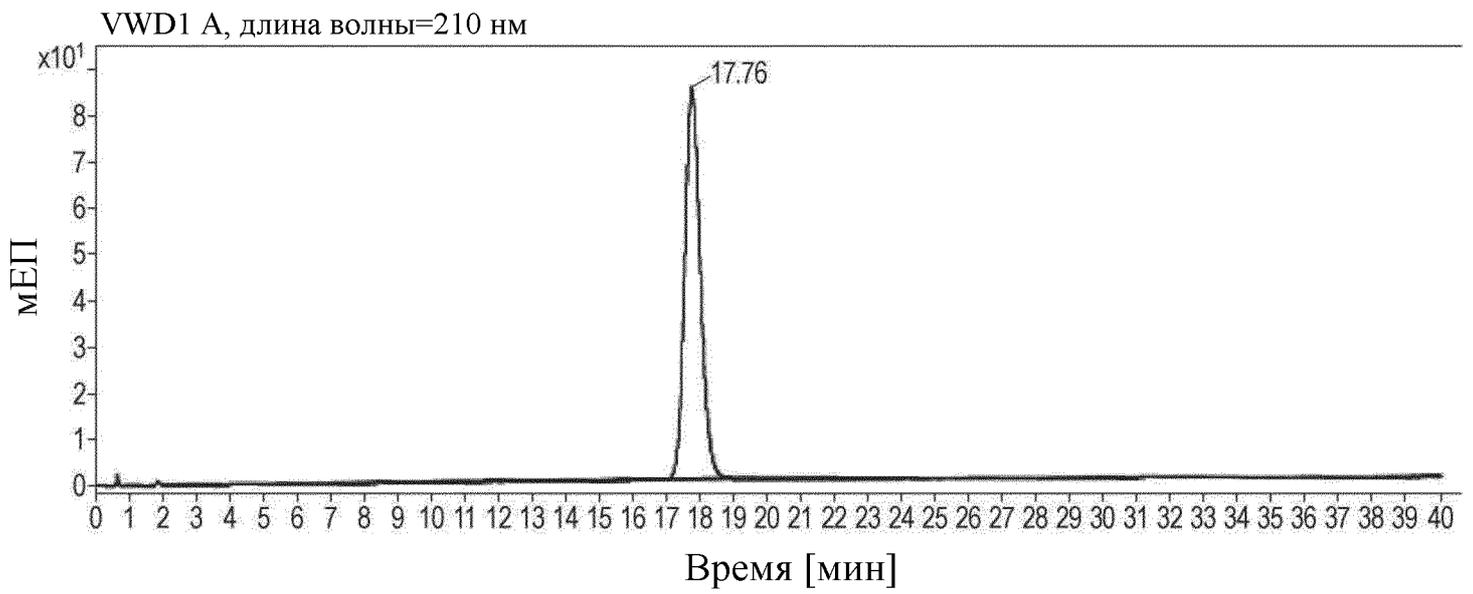


Фиг. 11

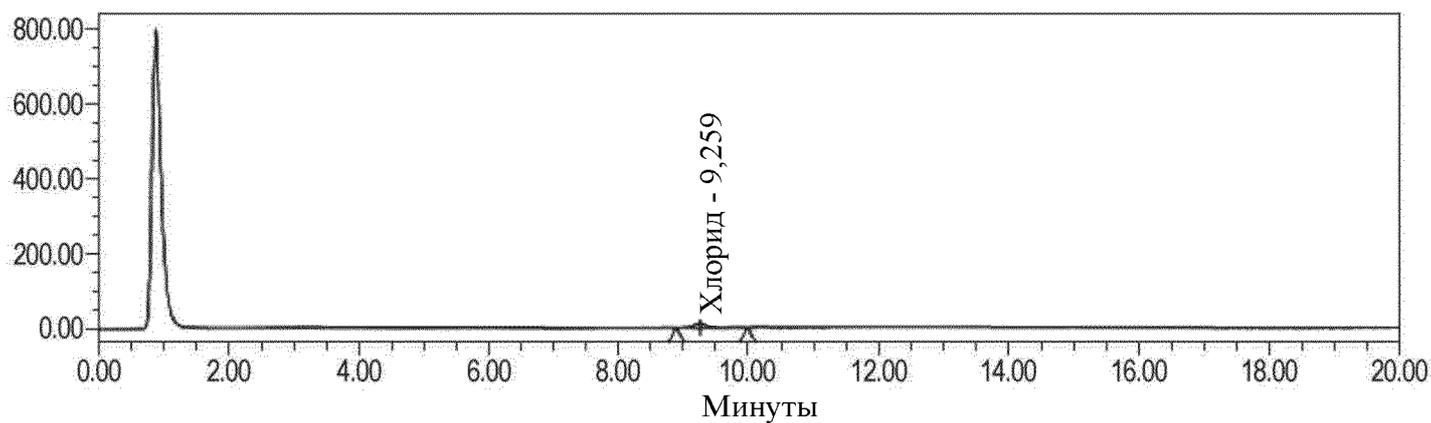


Фиг. 12

Место нахождения: 2
Ввод пробы: 1 из 1
Объем введения: 5,000



Фиг. 13



Флакoн L:A,4; Ввод пробы 1; Объем введения 10,00; Время хроматографирования 20,00;
— Детектор проводимости 1 для описания канала; Детектор проводимости 1 для описания
обработанного канала; Алгоритм интегрирования ApexTask; Ширина пика 25,29; Порог
230,000; № руководства; Идентификатор результата 3524; Идентификатор серии проб
3565; Идентификатор способа обработки 3597

Фиг. 14