(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- (43) Дата публикации заявки 2023.11.22
- (22) Дата подачи заявки 2022.01.31

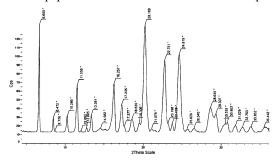
(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)

(54) ПОЛИМОРФ ЛАТРЕПИРДИНА ДИГИДРОХЛОРИДА

- (31) 17/164,583
- (32) 2021.02.01
- (33) US
- (86) PCT/CA2022/050136
- (87) WO 2022/160066 2022.08.04
- (71) Заявитель: БИГЕСПАС ЛТД. (GB); ГОРИН БОРИС (CA)
- **(72)** Изобретатель:

Горин Борис (CA), Юровская Марина (RU)

- (74) Представитель: Пуляев А.В. (RU)
- **(57)** Изобретение относится к кристаллическому дигидрохлориду латрепирдина, форме DMB-I, способу его получения, содержащей его фармацевтической композиции и ее применению.



ПОЛИМОРФ ЛАТРЕПИРДИНА ДИГИДРОХЛОРИДА

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новому полиморфу латрепирдина в виде новой кристаллической формы и к способу его получения.

Предшествующий уровень техники

10

15

20

Пиридилэтилзамещенные карболиновые соединения были предложены для применения при лечении различных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, нейродегенеративные расстройства и шизофрения (см., например, патент США № 6,187,785, публикация заявки на № 2007/0225316, включенного сюда в качестве ссылки).

Соединение (2,8-диметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-3,4-дигидро-1Н-пиридо[4,3-b]индол) (1), широко известный как латрепирдин (димебон), описан в SU-01138164 и WO 2009/111540 A1 (оба включены сюда в качестве ссылки), например, в примере 6. Латрепирдин был разработан и продавался как антигистаминный препарат, а позже был исследован для лечения болезни Альцгеймера и хореи Гентингтона.

Первоначальные доклинические исследования и результаты применения латрепирдина (димебона) показали улучшение когнитивных свойств у небольшой группы пациентов с болезнью Альцгеймера (БА). Второе крупное клиническое исследование показало существенную терапевтическую пользу в отношении

когнитивных симптомов, повседневной активности и психоневрологических расстройств (преимущественно аффективные симптомы). Однако неудача последующих испытаний привела к прекращению программы клинических исследований и дальнейшей разработки из-за отсутствия понимания четкого механизма действия этой молекулы, включая фармакологические и фармакокинетические свойства. Одной из гипотез неудачи является плохая биодоступность латрепирдина из-за кристаллической формы, в которой он присутствует в лекарственном препарате.

5

10

15

20

25

30

Кристаллические формы латрепирдина, включая безводную форму А, полугидрат формы В, моногидрат формы С, дигидрат формы D, тригидрат формы F и аморфный дигидрохлорид латрепирдина, описаны в WO 2009/111540 A1 (включен настоящий документ В качестве ссылки). Однако ЭТИ зарегистрированные кристаллические формы гидрохлорида латрепирдина могут быть связаны с различными проблемами, включая гигроскопичность, плохую кристалличность, плохую кристаллическую гомогенность (смесь кристаллических форм), включение или использование токсичных или сомнительных растворителей, для которых отсутствуют адекватные данные о безопасности в соответствии с установленными руководящими принципами ІСН (Международный совет по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для человека), например Q3C (R5), способы приготовления, которые сложно воспроизвести или которые могут оказаться непрактичными для коммерческого использования.

В некоторых случаях использование альтернативных полиморфных форм лекарственного вещества может быть полезным при разработке лекарственных препаратов, таких как латрепирдин, с предпочтительным профилем растворимости, поскольку полиморфизм может напрямую изменять характеристики растворимости и/или растворения вещества. В зависимости от физико-химических характеристик нового полиморфа такая форма может быть использована для получения лекарственного препарата с улучшенным профилем растворимости и потенциально улучшенной биодоступностью. Кроме того, полиморфы, обладающие физико-химическими характеристиками, подходящими для таких процессов как

грануляция и таблетирование, может быть применено для получения лекарственных препаратов с более высокой эффективностью, что позволяет вводить меньше дозированных единиц ежедневно.

5

10

15

20

25

30

Различные кристаллические формы одного и того же соединения могут иметь различные упаковочные, термодинамические, спектроскопические, кинетические, поверхностные и механические свойства. Например, разные кристаллические формы могут иметь разные свойства стабильности. Конкретная кристаллическая форма может быть более чувствительна к теплу, относительной влажности (RH) и/или свету. В качестве альтернативы или дополнительно конкретная кристаллическая форма может обеспечивать более высокие свойства сжимаемости и/или плотности, тем самым обеспечивая более желательные характеристики для составления рецептуры и/или производства продукта. Конкретные кристаллические формы также могут иметь разные обеспечивая скорости растворения, тем самым различные фармакокинетические параметры, которые позволяют использовать конкретные формы для достижения конкретных фармакокинетических целей. Различия в стабильности могут быть результатом изменений химической активности, таких как окисление. Такие свойства могут обеспечить более подходящие качества продукта, такие как лекарственная форма, которая более устойчива к изменению цвета, когда состоит из конкретной кристаллической формы. Различные физические свойства кристаллических форм также могут влиять на их переработку. Например, конкретная кристаллическая форма может быть более сыпучей или ее труднее фильтровать и/или промывать. Хотя общие подходы К скринингу кристаллических форм активных фармацевтических ингредиентов известны, известно также, что невозможно предсказать, будет ли какое-либо данное соединение проявлять полиморфизм. Более того, предсказание свойств каких-либо неизвестных кристаллических форм и того, чем они будут отличаться от других кристаллических форм того же соединения, остается еще более труднодостижимым (Абрамов Ю.А., Org. Process Res. Dev. 2013, 17, 472-485) (включено сюда в качестве ссылки). Таким образом, существует потребность в новых кристаллических формах латрепирдина для использования в улучшенных лекарственных продуктах, содержащих латрепирдин, и в их производстве.

Сущность изобретения

5

10

15

25

30

Кристаллический дигидрохлорид латрепирдина, форма DMB-I, описанный различия в свойствах по сравнению с известными кристаллическими формами латрепирдина. Отличительными свойствами между кристаллической формой, описанной в настоящем документе, и известными кристаллическими формами латрепирдина, являются, например: молярный объем, такие как плотность гигроскопичность; термодинамические свойства, такие как температура плавления и растворимость; кинетические свойства, такие как скорость растворения и химическая/полиморфная стабильность; биодоступность; поверхностные свойства, такие как внешний вид кристаллов; или механические свойства, такие как твердость, предел прочности при растяжении, уплотняемость, таблетирование, текучесть и смешивание.

Согласно первому аспекту, настоящее изобретение относится к новому полиморфу латрепирдина, названному DMB-I, который имеет спектр порошковой рентгеновской дифракции (PXRD) с пиками при величинах угла 2θ (\pm 0,2 °) 6,7 °, 8,5 °, 10,3 ° и 11,6 °.

В предпочтительном варианте осуществления первого аспекта дифрактограмма PXRD дополнительно содержит по меньшей мере четыре пика, выраженных в градусах 2θ (± 0,2 °), выбранных из группы, состоящей из: 12,8 °, 13,4 °, 16,3 °, 17,2 °, 20,2 °, 22,8 °, 24,6 °, 28,6 ° и 29,3 °.

В другом аспекте изобретение относится к кристаллическому дигидрохлориду латрепирдина, форме DMB-I, который имеет спектр порошковой рентгеновской дифракции (PXRD) с пиками при величинах угла 2θ (\pm 0,2°), при 6.7° , 11.6° , 16.3° , 20.2° , 22.8° и 24.6° .

В предпочтительном варианте осуществления этого аспекта изобретение

относится к кристаллическому дигидрохлориду латрепирдина, форме DMB-I, который имеет спектр порошковой рентгеновской дифракции (PXRD) с пиками при величинах угла $2\theta \ (\pm 0.2^{\circ})$, при 17.2° и 28.6° .

В дополнительном аспекте изобретение относится к кристаллическому дигидрохлориду латрепирдина, форме DMB-I, который по существу соответствует репрезентативной картине порошковой рентгеновской дифракции (PXRD), как показано на Фигуре 1.

5

10

15

20

30

В еще одном аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей кристаллический дигидрохлорид латрепирдина, форма DMB-I, как раскрыто в настоящем документе.

В еще одном аспекте изобретение относится к способу лечения и/или профилактики нейродегенеративного или другого заболевания или в качестве антигистаминного средства с использованием кристаллического дигидрохлорида латрепирдина, формы DMB-I, или фармацевтической композиции, содержащей кристаллический Латрепирдина дигидрохлорид, форма DMB-I, как описано здесь.

В другом дополнительном аспекте изобретение относится к способу получения кристаллического дигидрохлорида латрепирдина, формы DMB-I, способу, содержащему стадии:

растворение свободного основания латрепирдина в растворителе, где растворителем является алифатический спирт;

барботирование раствора, содержащего свободное основание латрепирдина в растворителе, газообразным хлористым водородом;

добавление антирастворителя, где антирастворитель представляет собой алифатический эфир, и

25 выделение кристаллического дигидрохлорида латрепирдина, форма DMB-I, путем фильтрации.

Другие аспекты и особенности настоящего изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после просмотра нижеследующего описания конкретных вариантов осуществления изобретения вместе с прилагаемыми фигурами.

Перечень фигур чертежей

10

15

20

25

30

Варианты осуществления настоящего изобретения описаны только в качестве примера.

Фиг. 1 представляет собой типичную PXRD-дифрактограмму формы DMB-I латрепирдина, полученной в примере 1.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Изобретение может быть легче понято со ссылкой на следующее подробное описание и Примеры, включенные в настоящее описание. Следует понимать, что используемая здесь терминология предназначена только для целей описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения. Кроме того, следует понимать, что, если только это специально не определено в настоящем документе, терминология, используемая в настоящем документе, должна иметь свое традиционное значение, известное в соответствующей области техники.

[0024] Используемые в настоящем документе формы единственного числа «а», «ап» и «the» включают ссылки на множественное число, за исключением случаев, когда указано иное. Например, заместитель «а» включает еще один заместитель.

Используемый здесь термин «приблизительно» означает в пределах статистически значимого диапазона значения, такого как установленный диапазон концентраций, временные рамки, молекулярная масса, размер частиц, температура или рН. Такой диапазон может находиться в пределах порядка величины, обычно в пределах 20%, более типично в пределах 10% и еще более типично в пределах 5% от указанного значения или диапазона. Иногда такой диапазон может находиться в пределах экспериментальной ошибки, характерной для стандартных методов, используемых для измерения и/или определения заданного значения или диапазона. Допустимая вариация, охватываемая термином «примерно», будет зависеть от конкретной изучаемой системы и может быть легко оценена специалистом в данной области. Всякий раз, когда в этой заявке указывается

диапазон, каждое целое число в пределах диапазона также рассматривается как вариант осуществления изобретения.

5

10

15

20

25

30

Изобретение относится к кристаллической форме латрепирдина, которая может обеспечивать улучшенные свойства по сравнению с известными кристаллическими формами латрепирдина. Свойства, которые отличаются между кристаллической формой латрепирдина, раскрытой в настоящем документе, и известными кристаллическими формами латрепирдина, включают: свойства молярный объем, упаковки, такие как плотность и гигроскопичность; термодинамические свойства, такие как температура плавления и растворимость; кинетические свойства, такие как скорость растворения и химическая/полиморфная стабильность; биодоступность; поверхностные свойства, такие как внешний вид кристаллов; и механические свойства, такие как твердость, предел прочности при растяжении, уплотняемость, таблетирование, обращение с ними, текучесть и смешивание. Кроме того, кристаллическая форма латрепирдина, раскрытая в данном документе, может быть получена простыми и промышленно выгодными способами по сравнению с кристаллическими формами латрепирдина, известными в данной области техники. Свойства, обеспечиваемые кристаллической формой латрепирдина, раскрытые в данном документе, могут обеспечить практические преимущества по сравнению с известными формами латрепирдина и могут быть использованы для удовлетворения конкретных потребностей при производстве и составлении рецептуры латрепирдина.

В одном аспекте изобретение относится к кристаллическому дигидрохлориду латрепирдина, форме DMB-I, который имеет картину порошковой рентгеновской дифракции (PXRD) с пиками, выраженными в градусах $2\theta \ (\pm 0,2^{\circ})$, при $6,7^{\circ}$, $8,5^{\circ}$, $10,3^{\circ}$ и $11,6^{\circ}$. В одном варианте осуществления, например и без ограничения, изобретение относится к кристаллической форме латрепирдина, форме дигидрохлорида латрепирдина DMB-I. В другом варианте осуществления, например и без ограничения, форма DMB-I является несольватированной. В другом варианте осуществления, например и без ограничения, форма DMB-I является безводной и несольватированной.

Термины «кристаллическая форма», «кристалл», «кристаллический» и т.п.,

используемые в настоящем документе, конкретно не ограничиваются и должны быть известны специалисту в данной области. В одном варианте осуществления, например и без ограничения, термины относятся к веществу с определенным расположением молекулярных компонентов в его кристаллической решетке, которое может быть идентифицировано с помощью методов физической характеристики, таких как, например, без ограничения, РХRD.

5

10

15

20

25

30

Используемый здесь термин «сольват» и «несольватированный» конкретно не ограничивается и должен быть известен специалисту в данной области. В одном варианте осуществления, например и без ограничения, сольват относится к кристаллической форме вещества, которое содержит растворитель. Таким образом, термин «несольватированный» относится к кристаллической форме вещества, которая обычно не содержит, по существу не содержит или не содержит растворителя.

Используемый здесь термин «безводный» конкретно не ограничивается и должен быть известен специалисту в данной области. В одном варианте осуществления, например и без ограничения, безводный относится к веществу, или в отношении кристаллической формы дигидрохлорида латрепирдина DMB-I, раскрытой в настоящем документе, кристаллическому соединению, которое не содержит воды или практически не содержит воды.

Термин «дифракция рентгеновских лучей на порошке», «PXRD» или тому подобное конкретно не ограничивается и должен быть известен специалисту в данной области, который должен понимать, что PXRD представляет собой научную методику, использующую рентгеновскую дифракцию рентгеновских лучей на порошковых или микрокристаллических образцах для структурной характеристики материалов.

Кроме того, по многим причинам могут возникать различия в спектрах РХRD при отдельных измерениях одного и того же полиморфа. Например, источники ошибок включают изменения в подготовке образца (например, высота образца), ошибки прибора, ошибки калибровки и ошибки оператора (включая ошибки в определении местоположения пиков). Предпочтительная ориентация, то есть отсутствие случайной ориентации кристаллов в образце PXRD, может

привести к значительным различиям в относительных высотах пиков. Ошибки калибровки и ошибки высоты образца часто приводят к смещению всех пиков дифрактограммы в одном направлении и на одинаковую величину. Небольшие различия в высоте образца на плоском держателе могут привести к большому смещению положения пиков PXRD. Систематическое исследование, показывающее, что различия в высоте образца в 1 мм могут привести к сдвигу пиков до 1° 2θ , см. в Chen et al., J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis (2001) 26:63 (включено сюда в качестве ссылки).

Во многих случаях смещения пиков в дифракционных спектрах, являющиеся результатом систематической ошибки, могут быть устранены путем компенсации смещения (например, путем применения поправочного коэффициента ко всем значениям положения пиков) или путем повторной калибровки дифрактометра. Как правило, для компенсации различий между дифрактометрами можно использовать одни и те же методы, чтобы положения пиков PXRD, полученные с двух разных приборов, можно было согласовать. Кроме того, когда эти методы применяются к измерениям PXRD на одном или разных дифрактометрах, положения пиков для конкретного полиморфа обычно согласуются в пределах примерно $\pm 0.2^{\circ}$ 20.

Как отмечено выше, изобретение относится к форме DMB-I дигидрохлорида латрепирдина, характеризующейся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (PXRD), имеющей пики, выраженные в градусах $2\theta \ (\pm \ 0,2^{\circ})$, при $6,7^{\circ}$, $8,5^{\circ}$, $10,3^{\circ}$ и $11,6^{\circ}$. В одном варианте осуществления, например и без ограничения, дифрактограмма PXRD дополнительно содержит по меньшей мере четыре пика, выраженных в градусах $2\theta \ (\pm \ 0,2^{\circ})$, выбранных из группы, состоящей из: $12,8^{\circ}$, $13,4^{\circ}$, $16,3^{\circ}$, $17,2^{\circ}$, $20,2^{\circ}$. $^{\circ}$, $22,8^{\circ}$, $24,6^{\circ}$, $28,6^{\circ}$ и $29,3^{\circ}$. В другом варианте осуществления, например и без ограничения, дифрактограмма PXRD дополнительно содержит пики, выраженные в градусах $2\theta \ (\pm \ 0,2^{\circ})$, при $12,8^{\circ}$, $13,4^{\circ}$, $16,3^{\circ}$, $17,2^{\circ}$, $20,2^{\circ}$, $22,8^{\circ}$, $24,6^{\circ}$, $28,6^{\circ}$. $^{\circ}$ и $29,3^{\circ}$. Иллюстративная дифрактограмма PXRD формы DMB-I латрепирдина, полученной в примере 1, показана на фигуре 1.

Таким образом, в дополнительном варианте осуществления, например и без ограничения, изобретение относится к кристаллическому дигидрохлориду

латрепирдина, форма DMB-I, имеющему по существу такой же спектр PXRD, как показано на Фигуре 1.

5

10

15

20

Используемый здесь термин «по существу такой же» в отношении положений пиков рентгеновской дифракции означает, что учитываются типичное положение пиков и изменчивость интенсивности. Например, специалист в данной области поймет, что положения пиков (2 θ) будут демонстрировать некоторую межаппаратную изменчивость, обычно до 0,2° или 0,1°. Кроме того, специалисту в данной области техники будет понятно, что относительная интенсивность пиков будет демонстрировать межаппаратную изменчивость, а также изменчивость из-за кристалличности, предпочтительной ориентации, поверхности образца и других факторов, известных специалистам в данной области, и должна быть принимаются только в качестве качественных показателей. Как таковая, хотя она иллюстрирует дифрактограмму PXRD, которая представлена DMB-I латрепирдина, раскрытой в для формы настоящем документе, относительная интенсивность пиков является переменной. Таким образом, в зависимости от конкретного образца заметность или относительная интенсивность наблюдаемых пиков могут отличаться от таковых иллюстративной на дифрактограмме PXRD и в списке пиков, как указано выше.

Перечень пиков, включающий репрезентативные пики из дифрактограммы PXRD на Фигуре 1 и их относительную интенсивность, представлен в Таблице 1.

Таблица 1: Относительная интенсивность пиков формы DMB-I дигидрохлорида латрепирдина на рисунке 2.

<u>угол (°, 20)</u>	относительная интенсивность (%)
6.66	100.0
8.47	13.6
10.29	15.2
11.56	44.0
12.80	4.2
13.38	15.8
16.26	44.9
17.24	25.5

20.19	99.8
22.75	66.9
24.62	72.5
28.64	23.2
29.31	17.0

В другом дополнительном аспекте изобретение относится к способу получения кристаллического дигидрохлорида латрепирдина, формы DMB-I, способу, содержащему стадии:

- растворение свободного основания латрепирдина в растворителе с образованием раствора, где растворителем является алифатический спирт;

5

15

- барботирование или пропускание газообразного хлороводорода (HCl) в раствор, содержащий свободное основание латрепирдина;
- добавление антирастворителя, где антирастворитель представляет собой
 алифатический эфир, и
 - выделение кристаллического дигидрохлорида латрепирдина, форма DMB-I, путем фильтрации.

Стадия растворения свободного основания латрепирдина конкретно не ограничена и может варьироваться. В одном варианте осуществления параметры, которые можно варьировать, могут включать, например, без ограничения, отношение объема или массы растворителя к массе свободного основания латрепирдина, температуру проведения стадии растворения, скорость перемешивания и время растворения.

В одном варианте осуществления, например и без ограничения, отношение массы свободного основания латрепирдина к объему растворителя составляет от около 1 г/5 мл до около 1 г/20 мл и все значения между ними. В конкретном варианте осуществления, например и без ограничения, отношение массы свободного основания латрепирдина к объему растворителя составляет примерно 1 г/8 мл, примерно 1 г/9 мл, примерно 1 г/10 мл, примерно 1 г/11 мл, примерно 1 г/12 мл, около 1 г/13 мл, около 1 г/14 мл или около 1 г/15 мл.

В другом варианте осуществления, например и без ограничения,

растворение или растворение свободного основания латрепирдина проводят при температуре от низкой до высокой температуры. В конкретном варианте осуществления температура проведения стадии растворения составляет от примерно 5°C до примерно 60°C и все промежуточные значения. В другом конкретном варианте осуществления, например и без ограничения, температура проведения стадии растворения составляет примерно 10°C, 11°C, 12°C, 13°C, 14°C, 15°C, 16°C, 17°C, 18°C, 19°C, 20°C, 21°C, 22°C, 23°C, 24°C, 25°C, 26°C, 27°C, 28°C, 29°C, 30°C, 31°C, 32°C, 33°C, 34°C, 35°C, 36°C, 37°C, 38°C, 39°C или около 40°C.

В дополнительном варианте осуществления, например и без ограничения, после растворения свободного основания латрепирдина в растворителе с образованием раствора раствор может быть охлажден для достижения внутренней температуры до и во время добавления газообразного хлороводорода. Достигаемая и/или поддерживаемая таким образом внутренняя температура особо не ограничивается и может быть определена. В одном варианте осуществления достигаемая и/или поддерживаемая таким образом внутренняя температура составляет, например, без ограничения, от примерно 10°C до примерно 40°C и все промежуточные значения. В другом варианте осуществления, например и без ограничения, внутренняя температура, достигаемая и/или поддерживаемая таким образом, составляет 15°C, 16°C, 17°C, 18°C, 19°C, 20°C, 21°C, 22°C. C, 23°C, 24°C, 25°C, 26°C, 27°C, 28°C, 29°C, 30°C, 31°C, 32°C, 33°C, 34°C или 35°C.

В еще одном варианте осуществления, например и без ограничения, скорость перемешивания и время растворения можно варьировать для растворения свободного основания латрепирдина в растворителе. В конкретном варианте осуществления свободное основание латрепирдина можно перемешивать в растворителе в течение, например, но не ограничиваясь этим, примерно от 30 минут до 4 часов. В другом варианте осуществления, например и без ограничения, свободное основание латрепирдина можно перемешивать в растворителе в течение примерно 45 мин, примерно 50 мин, примерно 55 мин, примерно 60 мин, примерно 70 мин, примерно 80 мин., около 90 мин, около 100 мин, около 110 мин. или около 120 мин.

Используемый здесь термин «алифатический спирт» конкретно не

ограничивается и должен быть известен специалисту в данной области. Кроме того, алифатический спирт, используемый для растворения свободного основания латрепирдина, особо не ограничен и может быть определен. Алифатические спирты включают органическое соединение, имеющее спиртовую (-OH) функциональную группу, где алифатическая цепь содержит углерод и водород, соединенные вместе в прямую цепь, разветвленную цепь или неароматические кольца. Кроме того, длина алифатической цепи конкретно не ограничена. В одном варианте осуществления алифатический спирт, используемый для растворения свободного основания латрепирдина, представляет собой, например, и без ограничения, метанол, 3-танол, пропанол, изопропанол, 1-бутанол, 2-бутанол, изобутанол, трет-бутанол, 1-пентанол, 2- пентанол, 3-пентанол, 2-метил-1-бутанол, 3-метил-1-бутанол, 2,2-диметил-1-пропанол, 3-метил-2-бутанол или 2-метил-2-бутанол или их комбинации из этого. В конкретном варианте осуществления, например и без ограничения, алифатический спирт, используемый для растворения свободного латрепирдина, представляет собой метанол или этанол.

Стадия барботирования или пропускания газообразного хлороводорода (НС1) в раствор, содержащий свободное основание латрепирдина, особо не ограничена. В одном варианте осуществления, например и без ограничения, скорость барботирования, время и температура раствора могут варьироваться в зависимости от конструкции эксперимента и оборудования. В конкретном варианте осуществления, например и без ограничения, газообразный НС1 барботируют в раствор, содержащий свободное основание латрепирдина, в течение времени, достаточного для достижения насыщения раствора газообразным НС1. В дополнительном варианте осуществления, например и без ограничения, во время добавления газообразного НС1 внутреннюю температуру раствора, содержащего свободное основание латрепирдина, поддерживают, как описано здесь.

Стадия добавления антирастворителя после добавления газообразной HCl к раствору, содержащему свободное основание латрепирдина, особо не ограничена. В одном варианте осуществления параметры, которые можно варьировать, могут включать, например, без ограничения, типы антирастворителя, отношение объема антирастворителя к объему растворителя, температуру добавления

антирастворителя, скорость перемешивания и время перемешивания.

5

10

15

20

25

30

В одном варианте осуществления антирастворитель представляет собой, например, без ограничения, алифатический эфир. Используемый алифатический простой эфир особо не ограничивается. В одном варианте осуществления, например и без ограничения, алифатический эфир представляет собой третамилэтиловый эфир, циклопентилметиловый эфир, ди-трет-бутиловый эфир, ди(пропиленгликоль)метиловый эфир, дибутиловый эфир, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, диметоксиэтан, диметоксиметан, 1,4-диоксан, этил-третбутиловый эфир, метоксиэтан, 2-(2-метоксиэтокси)этанол, метил-трет-бутиловый эфир, 2-метилтетрагидрофуран, метиловый эфир пропиленгликоля, тетрагидрофуран, тетрагидрофурфуриловый спирт, тетрагидропиран или 2,2 ,5,5тетраметилтетрагидрофуран. В конкретном варианте осуществления, например и без ограничения, антирастворитель представляет собой диэтиловый эфир.

Объем добавляемого антирастворителя конкретно не ограничен и может варьироваться в зависимости от используемого растворителя и антирастворителя. В одном варианте осуществления, например и без ограничения, растворителем является этанол, а антирастворителем является диэтиловый эфир.

Отношение объема антирастворителя к объему растворителя также особо не ограничено и может варьироваться в зависимости от требований эксперимента и конструкции устройства. В одном варианте осуществления отношение объема антирастворителя к объему растворителя составляет, например, и без ограничения, примерно 3:1, 2,5:1, 2:1, 1,5:1, 1:1, 1:1,5, 1. :2, 1:2,5 или 1:3. В конкретном варианте осуществления, например и без ограничения, антирастворитель представляет собой диэтиловый эфир, а растворитель представляет собой этанол, и отношение объема антирастворителя к объему растворителя составляет 1:1.

Скорость перемешивания и время перемешивания конкретно не ограничены и могут варьироваться. В одном варианте осуществления, например и без ограничения, при осаждении дигидрохлорида латрепирдина суспензию или взвесь можно перемешивать в течение примерно от 30 минут до 4 часов. В другом варианте осуществления, например, но не ограничиваясь этим, суспензию можно перемешивать в течение примерно 45 мин., примерно 50 мин., примерно 55 мин.,

примерно 60 мин., примерно 70 мин., примерно 80 мин., примерно 90 мин., около 100 мин., около 110 мин. или около 120 мин.

В дополнительном варианте осуществления, например и без ограничения, температуру после добавления антирастворителя можно поддерживать или снижать, чтобы повлиять на осаждение дигидрохлорида латрепирдина. Достигаемая и/или поддерживаемая таким образом температура конкретно не ограничена и может быть определена. В одном варианте осуществления достигаемая и/или поддерживаемая таким образом внутренняя температура составляет, например, без ограничения, от примерно 10°C до примерно 35°C и все промежуточные значения. В другом варианте осуществления, например и без ограничения, внутренняя температура, достигаемая и/или поддерживаемая таким образом, составляет 15°C, 16°C, 17°C, 18°C, 19°C, 20°C, 21°C, 22°C. C, 23°C, 24°C, 25°C, 26°C, 27°C, 28°C, 29°C или 30°C.

5

10

15

20

25

30

После образования кристаллического дигидрохлорида латрепирдина, формы DMB-I, кристаллы можно собрать фильтрованием. Метод фильтрации особо не ограничен и может варьироваться в зависимости от плана эксперимента и требований к оборудованию. Способы фильтрации должны быть известны специалисту в данной области.

Как описано в примере 1, полиморфную форму латрепирдина DMB-I получают путем насыщения раствора свободного основания латрепирдина в 10 объемных частях этанола газообразным хлористым водородом при поддержании температуры ниже 20-30°С с последующим добавлением 10 объемных частей частей диэтилового эфира. Фильтрование полученной суспензии дает форму DMB-I латрепирдина, имеющую дифрактограмму PXRD, соответствующую дифрактограмме на Фигуре 1.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим кристаллический дигидрохлорид латрепирдина, форма DMB-I, описанная в настоящем документе. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению конкретно не ограничены и могут, например, быть в форме, пригодной для перорального введения, в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, составов с замедленным высвобождением, раствора, суспензии, для

парентерального введения в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии или для ректального введения в виде суппозиториев. Фармацевтическая композиция может быть представлена в виде стандартных лекарственных форм, пригодных для однократного введения точных доз. Фармацевтическая композиция включает обычный фармацевтический носитель или эксципиент (вспомогательное вещество) и кристаллический дигидрохлорид латрепирдина, форма DMB-I, раскрытый в данном документе, в качестве активного ингредиента. Кроме того, он может включать другие лекарственные или фармацевтические агенты, носители, адъюванты и т. д.

5

10

15

20

25

30

Подходящие фармацевтические эксципиенты (вспомогательные вещества) или носители включают инертные разбавители или наполнители, воду и различные органические растворители. Фармацевтические композиции могут, при желании, содержать дополнительные ингредиенты, такие как ароматизаторы, связующие вещества, эксципиенты и т.п. Таким образом, для перорального введения можно использовать таблетки, содержащие различные эксципиенты (вспомогательные вещества), вместе с различными разрыхлителями, такими как крахмал, альгиновая кислота и некоторые сложные силикаты, и со связующими агентами, такими как сахароза, желатин и аравийская камедь. Кроме того, для таблетирования часто используются смазывающие агенты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в мягких и твердых желатиновых капсулах с наполнителем. Дополнительные материалы могут включать лактозу или молочный сахар и высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Когда для перорального введения желательны водные суспензии или эликсиры, содержащееся в них активное соединение можно комбинировать с различными подсластителями или ароматизаторами, красителями или красителями и, при желании, с эмульгаторами или суспендирующими агентами вместе с разбавителями, такими как вода, этанол, пропилен. гликоль, глицерин или их комбинации.

Способы приготовления различных фармацевтических композиций с определенным количеством активного соединения известны или будут очевидны специалистам в данной области. Например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences,

Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975) (включено сюда в качестве ссылки).

Фраза «фармацевтически приемлемый» относится к веществам, которые находятся в пределах здравого медицинского суждения, подходят для использования в контакте с тканями пациентов без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., соизмеримой с разумным соотношение польза/риск и эффективны для их предполагаемого использования.

Кристаллический дигидрохлорид латрепирдина, форма DMB-I, раскрытый в настоящем документе, или фармацевтическая композиция, содержащая его, может найти применение для лечения и/или профилактики нейродегенеративного или другого заболевания или может найти применение в качестве антигистаминного средства. Например, кристаллический дигидрохлорид латрепирдина, форма DMB-I, подробно описанный в настоящем документе, можно использовать для лечения и/или профилактики болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона, синдрома когнитивной дисфункции у собак, БАС, шизофрении, ишемии/реперфузии головного мозга, легких когнитивные нарушения и в способах замедления старения у млекопитающих или в способах замедления старения клетки, ткани или органа. Их можно вводить отдельно или в комбинации с другими активными агентами.

ПРИМЕРЫ

5

10

15

20

25

30

Следующие неограничивающие примеры иллюстрируют некоторые из аспектов и вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем документе.

Свободное основание латрепирдина, использованное в качестве исходного материала в следующих примерах, соответствовало латрепирдину, о котором сообщается в WO 2009/111540 A1 (примеры 4 и 6).

Анализ порошковой рентгеновской дифракции

Данные PXRD были получены на дифрактометре Bruker D8 Discover, оснащенном медным источником (1,54060 Å) и детектором Eiger 2R-500K (2 Dimensional) с рабочим напряжением и силой тока, установленными на 50,0 кВ и 1000,0 мкА, соответственно. Дифрактограмму получали с шагом 0,01° 20 в диапазоне 4,5–36° 20 с общим временем 180 с. Данные были собраны в геометрии

Брэгга-Брентано с использованием компактного образца, помещенного под каптоновую пленку.

Исследование биодоступности полиморфных форм латрепирдина

5

10

15

20

25

30

Четыре кристаллических полиморфа (формы A, B, C и F) получали, как описано в соответствующих примерах WO 2009/111540. Эти кристаллические полиморфы и DMB-I использовали в исследованиях на животных для оценки всасывания кристаллических форм латрепирдина из желудочно-кишечного тракта в сыворотку крови и ткани головного мозга животных. В исследовании на животных использовали крыс Wistar мужского пола. Крыс случайным образом разделили на 5 групп по 28 животных в каждой для введения соответствующих полиморфных форм латрепирдина. Соответствующую полиморфную форму латрепирдина вводили перорально через желудочный зонд в виде суспензии в кукурузном масле в дозе 10 мг/кг. Животных подвергали эвтаназии через 15, 30, 60 и 120 минут после введения латрепирдина (по 7 животных в каждый момент времени) с последующим сбором образцов сыворотки крови и ткани головного мозга, которые анализировали на содержание латрепирдина с помощью ЖХ-МС. Анализы проводили с использованием Prominence LCMS-850, оснащенного колонкой Kinetex C18 Phenomenex. Статистический двухфакторный ANOVA анализ аналитических данных был выполнен с помощью программы Statistica-7.1.

Пример 1: Получение формы DMB-I дигидрохлорида латрепирдина

Суспензию свободного основания латрепирдина (100 г) в безводном этаноле (1000 мл) перемешивали при 15-20°C в течение примерно 1 часа до полного растворения. Раствор охлаждали до 15-20°C, используя внешнюю охлаждающую баню, и поток хлористого водорода барботировали в раствор до насыщения, поддерживая 20-30°C. внутреннюю температуру ниже Постепенно перемешивании добавляли диэтиловый эфир (1000 мл). Образовавшуюся суспензию перемешивали в течение 30 минут, затем фильтровали и промывали 200 мл диэтилового эфира. Осадок на фильтре отсасывали насухо в атмосфере азота с получением 112 г (91%) формы DMB-I дигидрохлорида латрепирдина в виде белого сыпучего твердого вещества с т.пл. = 205-206°C. Дифрактограмма PXRD образца, полученного с помощью этого процесса, показана на рисунке 1.

1H-ЯМР (d6-ДМСО) δ = 11,52 (широкий c, 1H), 8,55 (c, 1H), 8,21 (д, J = 6 Γ ц, 1H), 7,73 (д, J = 6 Γ ц, 1H), 7,37 (д, J = 6 Γ ц, 1H), 7,20 (c, 1H), 6,95 (д, J = 6 Γ ц, 1H), 4,39 (м, 3H), 4,19 (м, 1H), 3,07-3,70 (м, 6H), 2,91 (д, J=1 Γ ц, 3H), 2,68 (c, 3H), 2,37 (c, 3H).

Пример 2: Биодоступность полиморфных форм латрепирдина

5

15

20

Таблица 2. Концентрация латрепирдина в сыворотке крови (нг/мл) для полиморфов латрепирдина в различные моменты времени после введения.

Время	Полиморф	Полиморф	Полиморф	Полиморф	Полиморф
(мин.)	A	В	C	DMB-I	F
15	2,0	5,9	7,4	12,8	4,8
30	7,0	5,6	6,8	10,0	6,3
60	3,9	7,4	6,7	9,7	9,4
120	2,0	1,0	7,0	10,4	3,6

Таблица 3. Концентрация латрепирдина в ткани головного мозга (нг/мл) для полиморфов латрепирдина в различные моменты времени после введения.

Время	Полиморф	Полиморф	Полиморф	Полиморф	Полиморф
(мин.)	A	В	C	DMB-I	F
15	22,4	23,5	25,1	45,1	20,2
30	5,6	34,2	15,0	26,8	32,2
60	76,8	54,4	32,1	106,0	68,5
120	24,4	29,7	39,1	49,8	45,1

В ходе сравнительной оценки фармакокинетических параметров полиморфных форм латрепирдина при внутрижелудочном введении определяли значение максимальной концентрации Стах. Показано, что медианные значения Стах для DMB-I имеют самое высокое значение среди пяти испытанных полиморфных форм латрепирдина как для плазмы, так и для головного мозга. Значения Стах для ДМБ-I превышают значения Стах других полиморфных форм на 12-240% в плазме крови и на 32-260% в ткани головного мозга. Время достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови Ттах для полиморфа DMB-I составляет 15 минут, тогда как для остальных полиморфов этот

показатель составляет 60-120 минут. Эти данные ясно указывают на более высокую биодоступность полиморфа DMB-I по сравнению с другими кристаллическими формами латерпирдина.

Могут быть выполнены определенные адаптации и модификации описанных 5 вариантов осуществления. Следовательно, обсуждаемые выше варианты осуществления считаются иллюстративными, а не ограничивающими.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

15

- 1. Кристаллический дигидрохлорид латрепирдина, форма DMB-I, который имеет спектр порошковой рентгеновской дифракции (PXRD) с пиками, выраженными в градусах $2\theta (\pm 0.2^{\circ})$, при 6.7° , 8.5° , 10.3° и 11.6° .
- 5 2. Кристаллический дигидрохлорид латрепирдина, форма DMB-I по п.1, который имеет спектр порошковой рентгеновской дифракции (PXRD), содержащий по меньшей мере четыре пика, выраженных в градусах $2\theta \ (\pm \ 0.2^{\circ})$, где пики составляют: $12.8.^{\circ}$, 13.4° , 16.3° , 17.2° , 20.2° , 22.8° , 24.6° , 28.6° или 29.3° .
- 3. Кристаллический дигидрохлорид латрепирдина, форма DMB-I по п.1, который имеет спектр порошковой рентгеновской дифракции (PXRD), содержащий пики, выраженные в градусах 2θ ($\pm 0,2^{\circ}$), при $12,8^{\circ}$, $13,4^{\circ}$, $16,3^{\circ}$. , $17,2^{\circ}$, $20,2^{\circ}$, $22,8^{\circ}$, $24,6^{\circ}$, $28,6^{\circ}$ и $29,3^{\circ}$.
 - 4. Кристаллический дигидрохлорид латрепирдина, форма DMB-I, по п. 1, который имеет спектр порошковой рентгеновской дифракции (PXRD), содержащий следующие пики, выраженные в градусах $2\theta (\pm 0.2^{\circ})$:

<u>Пик</u>	$2\theta (\pm 0.2^{\circ})$
1	6.66
2	8.47
3	10.29
4	11.56
5	12.80
6	13.38
7	16.26
8	17.24
9	20.19
10	22.75
11	24.62
12	28.64
13	29.31

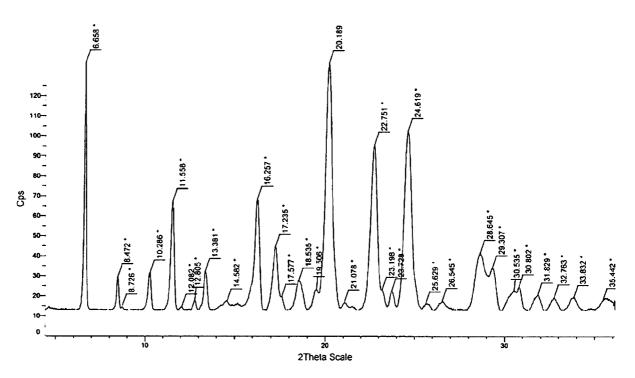
- 5. Кристаллический дигидрохлорид латрепирдина, форма DMB-I по п.1, по существу соответствующий репрезентативной картине порошковой рентгеновской дифракции (PXRD), показанной на фиг. 1.
- 6. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллический дигидрохлорид латрепирдина, форма DMB-I, и фармацевтически приемлемый эксципиент (вспомогательное вещество), где кристаллический дигидрохлорид латрепирдина, форма DMB-I, имеет спектр порошковой рентгеновской дифракции (PXRD), содержащий пики, выраженные в градусах 20. (± 0,2°), при 6,7°, 8,5°, 10,3° и 11,6°.
- 7. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что кристаллический 10 дигидрохлорид латрепирдина, форма DMB-I, имеет спектр порошковой рентгеновской дифракции (PXRD), содержащий по меньшей мере четыре пика, выраженных в градусах $20 \ (\pm 0.2^{\circ})$, где пики составляют: 12.8° , 13.4° , 16.3° , 17.2° , 20.2° , 22.8° , 24.6° , 28.6° или 29.3° .
- 8. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что кристаллический 15 дигидрохлорид латрепирдина, форма DMB-I, имеет спектр порошковой рентгеновской дифракции (PXRD) с пиками, выраженными в градусах 2θ (± 0,2°), при: 12.8° , 13.4° . °, 16.3° , 17.2° , 20.2° , 22.8° , 24.6° , 28.6° и 29.3° .
- 9. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что кристаллический дигидрохлорид латрепирдина, форма DMB-I, имеет спектр порошковой рентгеновской дифракции (PXRD), содержащий следующие пики, выраженные в градусах $2\theta \ (\pm \ 0.2^{\circ})$:

<u>Пик</u>	$2\theta (\pm 0.2^{\circ})$
1	6.66
2	8.47
3	10.29
4	11.56
5	12.80
6	13.38
7	16.26
8	17.24

9	20.19
10	22.75
11	24.62
12	28.64
13	29.31

- 10. Способ лечения и/или профилактики нейродегенеративного или другого заболевания или в качестве антигистаминного средства, включающий введение кристаллического дигидрохлорида латрепирдина, формы DMB-I, по п.1.
- 11. Способ лечения и/или профилактики нейродегенеративного или другого заболевания или в качестве антигистаминного средства, включающий введение кристаллического дигидрохлорида латрепирдина, формы DMB-I, по п.2.
 - 12. Способ лечения и/или профилактики нейродегенеративного или другого заболевания или в качестве антигистаминного средства, включающий введение кристаллического дигидрохлорида латрепирдина, формы DMB-I, по п.3.
- 10 13. Способ лечения и/или профилактики нейродегенеративного или другого заболевания или в качестве антигистаминного средства, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей кристаллический дигидрохлорид латрепирдина, форма DMB-I, по п.6.
- 14. Способ лечения и/или профилактики нейродегенеративного или другого заболевания или в качестве антигистаминного средства, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей кристаллический дигидрохлорид латрепирдина, форма DMB-I, по п.7.
- 15. Способ лечения и/или профилактики нейродегенеративного или другого заболевания или в качестве антигистаминного средства, включающий введение 20 фармацевтической композиции, содержащей кристаллический дигидрохлорид латрепирдина, форма DMB-I, по п.8.
 - 16. Способ получения кристаллического дигидрохлорида латрепирдина формы DMB-I, включающий стадии:
- растворение свободного основания латрепирдина в растворителе, где 25 растворителем является алифатический спирт;

- барботирование раствора, содержащего свободное основание латрепирдина в растворителе, газообразным хлористым водородом;
- добавление антирастворителя, при этом антирастворитель представляет собой алифатический простой эфир, и
- выделение кристаллического дигидрохлорида латрепирдина формы DMB-I путем фильтрации.
 - 17. Способ по п.16, отличающийся тем, что стадию барботирования раствора газообразным хлористым водородом проводят при поддержании температуры раствора ниже 20-30°C.
- 10 18. Способ по п.16, в котором растворителем для растворения свободного основания латрепирдина является этанол.
 - 19. Способ по п.16, в котором антирастворителем является диэтиловый эфир.
 - 20. Способ по п.16, отличающийся тем, что отношение объема антирастворителя к объему растворителя составляет 1:1.



Фиг. 1