

**УКРАЇНА****(19) UA****(11) 121108****(13) C2****(51) МПК****C07D 333/28** (2006.01)**A61K 31/381** (2006.01)**A61P 27/06** (2006.01)

**МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ**

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

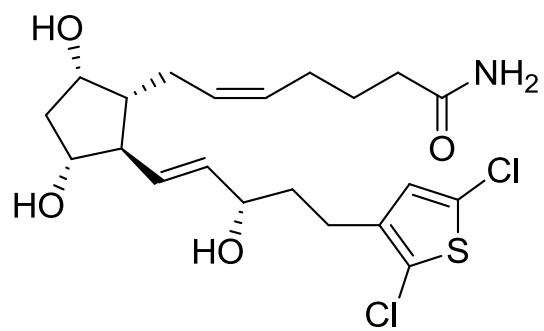
(21) Номер заявки: а 2016 06260	(72) Винахідник(и): Бу Ке (US), Амбрус Гіоргі (US)
(22) Дата подання заявки: 12.12.2014	(73) Власник(и): АЛЛЕРГАН, ІНК., 2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.04.2020	(74) Представник: Кислиця Тетяна Олегівна, реєстр. №425
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/915,575	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 99/25358 A1, 27.05.1999 CAIRA M R, "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, (1998-01-01), vol. 198, doi:10.1007/3-540- 69178-2_5, ISSN 0340-1022, pages 163 - 208, XP001156954 [Y] 1-29 Chapter 3.2 Paragraph brdging pages 165-166
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 13.12.2013	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.10.2016, Бюл.№ 20	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.04.2020, Бюл.№ 7	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/US2014/070156, 12.12.2014	

(54) ТВЕРДІ ФОРМИ АЛЬФА,ОМЕГА-ДИЗАМІЩЕНОЇ ДИГІДРОКСИЦИКЛОПЕНТИЛЬНОЇ СПОЛУКИ ТА СПОСОБИ ЇЇ ОТРИМАННЯ І ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

В даному винаході запропоновано різноманітні тверді форми певної α,ω -дизаміщеної дигідроксициклопентильної сполуки та способи їх одержання і використання. В одному аспекті запропоновано кристалічні форми вказаної циклопентильної сполуки та способи їх отримання і використання. В іншому аспекті запропоновано по суті аморфні форми вказаної дигідроксициклопентильної сполуки та способи їх одержання і використання. В іншому аспекті запропоновано композиції, які містять сполуки згідно з цим винаходом. В деяких аспектах такі композиції придатні для доставляння активних агентів згідно з цим винаходом суб'єкту, який потребує цього. В іншому аспекті цього винаходу запропоновано способи лікування різноманітних показань, включаючи глаукому, очну гіпертензію і т. п. В іншому аспекті цього винаходу запропоновано набори, які містять сполуки згідно з цим винаходом і/або композиції, які містять їх.

UA 121108 C2

UA 121108 C2



Перехресне посилання на споріднені заявки

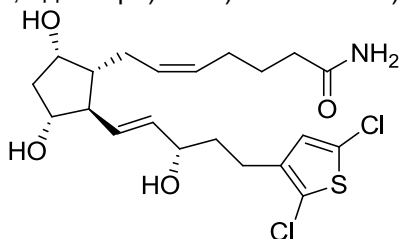
[1] Ця заявка заявляє перевагу за попередньою заявкою на патент США 61/915575 (номер справи 19333PROV (AP)) під найменуванням "Solid Forms Of An Alpha, Omega Di-Substituted Dihydroxy Cyclopentenyl Compound And Methods For The Preparation And Use Thereof", що подана 13 грудня 2013 року, повний зміст якої включено в цей документ за допомогою посилання та слугує основою для пріоритету і/або привілею цієї заяви.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

[2] Даний винахід відноситься до твердих форм α,ω -дизаміщеної дигідроксидциклопентильної сполуки і до способів їх отримання та застосування. В одному аспекті цей винахід відноситься до кристалічних форм α,ω -дизаміщеної дигідроксидциклопентильної сполуки і до способів їх отримання та застосування. В іншому аспекті цей винахід відноситься до, по суті, аморфним формам α,ω -дизаміщеної дигідроксидциклопентильної сполуки і до способів їх отримання та застосування.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[3] α,ω -Дизаміщена дигідроксидциклопентильна сполука 7-[3 α ,5 α -дигідрокси-2-(3 α -гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенамід:



являє собою ефективний очний гіпотензивний агент, особливо придатний, *inter alia*, для лікування глаукоми (див., наприклад, патент США 6602900).

[4] Багато лікарських сполук існують в одній або більше кристалічних формах, які називаються поліморфами. Вказані поліморфи однієї молекули демонструють різні фізичні властивості, такі як температура топлення, розчинність, твердість і т.д. В таких випадках існує небезпека утворення менш розчинних поліморфних форм, які випадають в осад із розчину, отриманого з іншої, більш розчинної, але менш стабільної форми. Наприклад, утворення кристалів в офтальмологічному розчині може викликати серйозне пошкодження очей. Крім того, осадження лікарської речовини може викликати помітне зниження ефективності та біодоступності продукту.

[5] Відповідно, існує потреба у нових кристалічних формах сполук, таких як α,ω -дизаміщена дигідроксидциклопентильна сполука, що описана в цьому документі.

Суть винаходу

[6] Відповідно до цього винаходу запропоновано різноманітні тверді форми α,ω -дизаміщеної дигідроксидциклопентильної сполуки і способи її отримання та застосування. В одному аспекті запропоновано кристалічні форми α,ω -дизаміщеної дигідроксидциклопентильної сполуки і способи її отримання та застосування. В іншому аспекті запропоновано, по суті, аморфні форми α,ω -дизаміщеної дигідроксидциклопентильної сполуки і способи її отримання та застосування.

[7] Відповідно до іншого аспекту цього винаходу запропоновано композиції, які містять вказану α,ω -дизаміщену дигідроксидциклопентильну сполуку. В деяких аспектах такі композиції підходять для доставляння вказаної α,ω -дизаміщеної дигідроксидциклопентильної сполуки суб'єкту, який потребує цього. В деяких аспектах цей винахід відноситься до способів лікування різних показань, включаючи глаукому, очну гіпертензію і т.п.

[8] Відповідно до додаткового аспекту цього винаходу, запропоновано набори, які містять вказану α,ω -дизаміщену дигідроксидциклопентильну сполуку, і/або композиції, які містять її.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

[9] На Фігурах 1A і 1C представлено ілюстративні діаграми порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) для кристалічної Форми А α,ω -дизаміщеної дигідроксидциклопентильної сполуки, яка описана в цьому документі. Основні піки, унікальні для Форми А, включають піки при близько 12,01, 14,09, 20,14, 20,47 і 23,72 градусх 2θ . На Фігурах 1B і 1D представлено ілюстративні діаграми порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) для кристалічних Форм В α,ω -дизаміщеної дигідроксидциклопентильної сполуки, які описані в цьому документі. Основні піки, унікальні для Форми В, включають піки при близько 11,64, 19,57, 21,99, 22,74 і 25,06 градусх 2θ .

[10] На Фігурі 2 представлено криві термогравіметричного аналізу/диференціальної сканувальної калориметрії (ТГА/ДСК) для кристалічної твердої Форми А α,ω -дизаміщеної дигідроксидциклопентильної сполуки, яка описана в цьому документі. Топлення Форми А

починається при близько 37 °C і закінчується при близько 65 °C. Ендотермічний пік при 254 °C відноситься до розкладання сполуки.

[11] На Фігурі 3 представлено криві ТГА/ДСК кристалічної твердої Форми В α,ω -дизаміщеної дигідроксициклопентильної сполуки, яка описана в цьому документі. Топлення Форми В починається при близько 25 °C і закінчується при близько 60 °C. Ендотермічний пік при 254 °C відноситься до розкладання сполуки.

[12] На Фігурі 4А представлено діаграму ПРД зразка кристалічної Форми А після витримання при 22 ± 2 °C і відносній вологості 0 % на протязі 144 годин. На Фігурі 4 В представлено діаграму ПРД зразка кристалічної Форми А після витримання при 40 °C на протязі 25 хвилин.

[13] На Фігурі 5 представлено діаграму ПРД зразка кристалічної Форми А після витримання при 22 ± 2 °C і відносній вологості 59 % на протязі 144 годин.

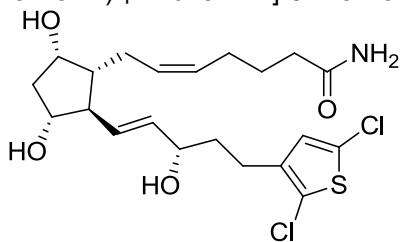
[14] На Фігурі 6А представлено діаграму ПРД зразка кристалічної Форми В після витримання при 22 ± 2 °C і відносній вологості 59 % на протязі 120 годин. На Фігурі 6В представлено діаграму ПРД зразка кристалічної Форми В після витримання при 40 °C на протязі 25 хвилин.

[15] На Фігурі 7 представлено діаграму ПРД зразка кристалічної Форми В після витримання при 22 ± 2 °C і відносній вологості 0 % на протязі 120 годин.

[16] На Фігурі 8 представлено діаграму ПРД зразка кристалічної Форми В після витримання при 40 °C на протязі 16 годин.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС СУТІ ВИНАХОДУ

[17] Відповідно до цього винаходу представлено тверді форми α,ω -дизаміщеної дигідроксициклопентильної сполуки 7-[3 α ,5 α -дигідрокси-2-(3 α -гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенаміду, тобто сполуки, яка має структуру:



[18] В деяких варіантах реалізації винаходу тверда форма 7-[3 α ,5 α -дигідрокси-2-(3 α -гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенаміду являє собою кристалічний ангідрид (Форма А). Такі кристалічні форми можуть бути додатково описані їхньою діаграмою порошкової рентгенівської дифракції (ПРД). Ілюстративна діаграма ПРД кристалічної Форми А 7-[3 α ,5 α -дигідрокси-2-(3 α -гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенаміда має щонайменше наступні піки при близько 12,01, 14,09, 20,14, 20,47 і 23,72 градусах 2 θ .

[19] Ілюстративні діаграми ПРД кристалічної Форми А 7-[3 α ,5 α -дигідрокси-2-(3 α -гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенаміду є, по суті, такими, як показано на Фігурах 1А і 1С. Спеціалістам в цій галузі техніки зрозуміло, що, в цілому, положення піків 2 θ на діаграмі ПРД можуть варіюватися на близько 0,1 і, отже, ілюстративні піки кристалічної форми, що описана в цьому документі, виникають при близько 12,01, 14,09, 20,14, 20,47 і 23,72 градусах 2 θ , де термін "близько" значить піки при $12,0\pm 0,1$, $14,1\pm 0,1$, $20,1\pm 0,1$, $20,5\pm 0,1$ і $23,7\pm 0,1$ градусах 2 θ на діаграмі ПРД. Спеціалістам в цій галузі техніки зрозуміло також, що аналогічні варіації відносяться до інших піків 2 θ на Фігурі 1А і 1С, які також можуть варіюватися на близько 0,1.

[20] В деяких варіантах реалізації винаходу кристалічна Форма А 7-[3 α ,5 α -дигідрокси-2-(3 α -гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенаміду має ендотерму топлення при близько 62 °C і ендотерму розкладання при близько 254 °C.

[21] Кристалічна Форма А може бути додатково описана як форма, яка залишається, по суті, незмінною при витриманні за температури в діапазоні близько 25-40 °C в сухих умовах, тоді як її значна частина перетворюється в Форму В при витриманні за кімнатної температури і відносній вологості близько 59 % на протязі щонайменше 72 годин. В цьому контексті "по суті незмінна" значить, що ознаки, які демонструє зразок в кристалічній Формі А (наприклад, наявність унікальних піків ПРД, вказаних в цьому документі), залишаються чітко розрізненими. В цьому контексті "її значна частина" відноситься до більшої частини розглянутого зразка, тобто більше 50 % зразка піддається перетворенню з Форми А в Форму В; в деяких варіантах реалізації більше 60 % зразка піддається перетворенню з Форми А в Форму В; в деяких

варіантах реалізації більше 70 % зразка піддається перетворенню з Форми А в Форму В; в деяких варіантах реалізації більше 80 % зразка піддається перетворенню з Форми А в Форму В; в деяких варіантах реалізації більше 90 % зразка піддається перетворенню з Форми А в Форму В.

5 [22] Кристалічна Форма А також може бути описана з посиланням на її профіль диференціальної сканувальної калориметрії (ДСК); ілюстративний профіль ДСК зазначеної форми представлено на Фігурі 2.

[23] В деяких варіантах реалізації цього винаходу кристалічна Форма А по суті не містить інших твердих форм. В цьому контексті "по суті не містить" відноситься до зразків, в яких альтернативні тверді форми містяться в кількості нижче межі виявлення, тобто менш близько 10 % вказаної твердої речовини знаходиться в формі, яка відрізняється від кристалічної Форми А.

10 [24] Крім того, кристалічна Форма А, яка описана в цьому документі, має профіль диференціальної сканувальної калориметрії, який представлено на Фігурі 2, що демонструє топлення Форми А, яке починається при близько 37 °С і закінчується при близько 65 °С, з ендотермічним піком при 254 °С, який відноситься до розкладання сполуки. Вказаний профіль демонструє одну подію топлення, вказує на те, що Форма А являє собою по суті чистий кристал і не містить ніяких інших кристалічних форм. Відповідно, спеціалістам в цій галузі техніки зрозуміло, що кристалічна Форма А, що описана в цьому документі, може по суті не містити 20 інших кристалічних форм, на підставі її профілю ДСК.

[25] В деяких варіантах реалізації цього винаходу тверда форма 7-[3α,5α-дигідрокси-2-(3α-гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенамід у являє собою кристалічний гідрат (Форма В). В деяких варіантах реалізації кристалічний гідрат являє собою напівгідрат.

25 [26] Ілюстративна діаграма ПРД кристалічної Форми В 7-[3α,5α-дигідрокси-2-(3α-гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенамід є по суті такою, як показано на Фігурі 1В і 1D, і має піки щонайменше при близько 11,64, 19,57, 21,99, 22,74 і 25,06 градусах 2θ.

[27] Ілюстративна діаграма ПРД кристалічної Форми В 7-[3α,5α-дигідрокси-2-(3α-гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенамід є по суті такою, як показано на 30 Фігурах 1В і 1D. Спеціалістам в цій галузі техніки зрозуміло, що, в цілому, положення піків 2θ на діаграмі ПРД можуть варіюватися на близько 0,1 і, отже, ілюстративні піки кристалічної форми, яка описана в цьому документі, виникають при близько (2θ) 11,64, 19,57, 21,99, 22,74 і 25,06, де термін "близько" значить піки при (2θ) 11,6±0,1, 19,6±0,1, 22,0±0,1, 22,7±0,1 і 25,1±0,1 на діаграмі ПРД. Спеціалістам в цій галузі техніки зрозуміло також, що аналогічні варіації відносяться до 35 інших піків 2θ на Фігурах 1В і 1D, які також можуть варіюватися на близько 0,1.

[28] В деяких варіантах реалізації винаходу кристалічна Форма В 7-[3α,5α-дигідрокси-2-(3α-гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенамід має ендотерму топлення при близько 50 °С і ендотерму розкладання при близько 254 °С.

40 [29] Кристалічна Форма В може бути додатково описана як форма, яка залишається по суті незмінною при витримуванні на протязі до близько 1 години при відносній вологості близько 59 % і кімнатній температурі або при температурі близько 40 °С, або в сухих умовах, тоді як її значна частина перетворюється в аморфну форму при витримуванні за температури щонайменше близько 40 °С на протязі щонайменше 12 годин. В цьому контексті "по суті незмінна" значить, що ознаки, які демонструє зразок в кристалічній Формі В (наприклад, наявність унікальних піків ПРД, вказаних в цьому документі), залишаються чітко розрізненими. В 45 цьому контексті "її значна частина" відноситься до більшої частини розглянутого зразка, тобто більше 50 % зразка піддається перетворенню з Форми В в аморфну форму; в деяких варіантах реалізації більше 60 % зразка піддається перетворенню з Форми В на аморфну форму; в деяких варіантах реалізації більше 70 % зразка піддається перетворенню з Форми В на аморфну 50 форму; в деяких варіантах реалізації більше 80 % зразка піддається перетворенню з Форми В на аморфну форму; в деяких варіантах реалізації більше 90 % зразка піддається перетворенню з Форми В на аморфну форму.

[30] Кристалічна Форма В також може бути описана з посиланням на її профіль ДСК; ілюстративний профіль ДСК вказаної форми представлено на Фігурі 3.

55 [31] В деяких варіантах реалізації цього винаходу кристалічна Форма В по суті не містить інших твердих форм. В цьому контексті "по суті не містить" відноситься до зразків, в яких альтернативні тверді форми містяться в кількості нижче межі визначення, тобто менш близько 10 % вказаної твердої речовини знаходиться в формі, яка відрізняється від кристалічної Форми В.

60 [32] Крім того, кристалічна Форма В, яка описана в цьому документі, має профіль

диференціальної сканувальної калориметрії, який представлено на Фігурі 3, який демонструє топлення Форми В, яке починається при близько 25 °С і закінчується при близько 60 °С, з ендотермічним піком при 254 °С, який відноситься до розкладання сполуки. Вказаний профіль демонструє одну подію топлення, вказує на те, що Форма В являє собою по суті чистий кристал і не містить ніяких інших кристалічних форм. Відповідно, спеціалістам в цій галузі техніки зрозуміло, що кристалічна Форма В, яка описана в цьому документі, може по суті не других містити інших кристалічних форм, на підставі її профілю ДСК.

[33] В деяких варіантах реалізації винаходу тверда форма 7-[3α,5α-дигідрокси-2-(3α-гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенамід є по суті аморфною. В цьому контексті "по суті аморфні" відноситься до зразків, в яких основна частина активної сполуки не має ознак кристалічної структури, наприклад, аналіз ПРД яких не виявляє розрізнених піків при їх вивченні за допомогою ПРД.

[34] Відповідно до іншого варіанта реалізації цього винаходу запропоновано фармацевтичні композиції, які місять терапевтично ефективну кількість:

- кристалічної Форми А 7-[3α,5α-дигідрокси-2-(3α-гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенамід,
 - кристалічної Форми В 7-[3α,5α-дигідрокси-2-(3α-гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенамід,
 - по суті аморфної форми 7-[3α,5α-дигідрокси-2-(3α-гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенамід або
 - комбінації будь-яких двох або більше з них,
- в офтальмологічно прийнятному носії для них.

[35] Спеціалісти в цій галузі техніки можуть легко визначити офтальмологічно прийнятні носії, які підходять для введення (або виробництва лікарських засобів, які містять) α,ω-дизаміщених дигідроксициклопентильних сполук, що описані в цьому документі. Зокрема, ліки для системного введення можуть бути отримані у вигляді розчину, емульсії, суспензії, аерозолі або подібне.

[36] Рідину, яка є офтальмологічно прийнятною, складають так, щоб її можна було вводити локально в око. Комфорт суб'єкту, якому вводять композицію, має бути максимальним, хоча іноді міркування, які враховуються при складанні композиції (наприклад, стабільність ліків), можуть обумовлювати неминучість не зовсім оптимального комфорту. В тому випадку, якщо комфорт не може бути максимізовано, рідина має бути складена так, щоб рідина була прийнятною для локального офтальмологічного використання пацієнтом. Крім того, офтальмологічно прийнятна рідина має бути або спакована для однократного використання, або має містити консервант для попередження забруднення при багатократному використанні.

[37] Для офтальмологічного використання розчини або лікарські засоби часто отримують з використанням фізіологічного сольового розчину в якості основного носія. рН офтальмологічних розчинів слід краще підтримувати при комфортному значенні за допомогою придатної буферної системи. Рецептури також можуть містити звичайні, фармацевтично прийнятні консерванти, стабілізатори і поверхнево-активні речовини.

[38] Консерванти, які можуть бути використані в фармацевтичних композиціях згідно цього винаходу, включають, але не обмежуються ними, хлорид бензалконію, хлоробутанол, тімеросал, ацетат фенілртуті, нітрат фенілртуті і т.п. Відповідна поверхнево-активна речовина являє собою, наприклад, Tween 80. Аналогічно, в офтальмологічних рецептурах відповідно до цього винаходу можуть бути використані різні придатні носії. Вказані носії включають, але не обмежуються ними, полівініловий спирт, повідон, гідроксипропілметилцелюлозу, поллоксамер, карбоксиметилцелюлозу, гідроксиетилцелюлозу, очищену воду і т.п.

[39] За необхідності або для зручності можуть бути додані регулятори тонічності. Вони включають, але не обмежуються ними, солі, зокрема, хлорид натрію, хлорид калію, маніт і гліцерин, або будь-який інший відповідний офтальмологічно прийнятний регулятор тонічності.

[40] Можуть бути використані різні буфери і засоби регулювання рН, за умови, що готовий препарат є офтальмологічно прийнятним. Відповідно, для використання згідно з цим винаходом розглядаються буфери, включаючи ацетатні буфери, цитратні буфери, фосфатні буфери, боратні буфери та подібні. Для регулювання рН зазначених рецептур, при необхідності, можуть бути використані кислоти або основи.

[41] Таким же чином, офтальмологічно прийнятні антиоксиданти для застосування в цьому винаході включають, але не обмежуються ними, метабісульфіт натрію, тіосульфат натрію, ацетилцистеїн, бутильований гідроксіанізол і бутильований гідрокситолуол і т.п.

[42] Іншими допоміжними компонентами, що можуть бути включені в офтальмологічні препарати, що розглядаються в цьому документі, є хелатуючі агенти. Відповідний хелатуючий

агент являє собою едетат динатрію, хоча замість нього або разом з ним можуть бути використані також інші хелатуючі агенти.

[43] Зазначені інгредієнти зазвичай використовують в наступних кількостях:

Інгредієнт	Кількість (% мас./об.)
активний інгредієнт	близько 0,001-5
консервант	0-0,10
носії	0-40
регулятор тоничності	1-10
буфер	0,01-10
регулятор pH	за необхідності до pH 4,5-7,5
антиоксидант	за необхідності
поверхнево-активна речовина	за необхідності
очищена вода	за необхідності до 100 %

5

[44] Кількість введеної α,ω -дизаміщеної дигідроксициклопентильної сполуки залежить від потрібної терапевтичної дії або дій, від конкретного ссавця, який підлягає лікуванню, від важкості та природи патологічного стану ссавця, від способу введення, від ефективності та фармакодинаміки конкретної використаної сполуки або сполук і від рішення лікаря, що лікує. Терапевтично ефективні дози, запропоновані для α,ω -дизаміщених дигідроксициклопентильних сполук згідно цього винаходу, можуть складати від близько 0,5 або близько 1 до близько 100 мг/кг/добу.

10

[45] В одному із варіантів реалізації цього винаходу композиції, які описані в цьому документі, були упаковані у флакон-піпетку для офтальмологічного використання.

15

[46] Сполуки згідно цього винаходу підходять для лікування різноманітних показань, наприклад, запальних станів очей (наприклад, хвороби сухості ока, кон'юнктивіту і т.п.), глаукоми і т.п.

20

[47] Відповідно до одного аспекту цього винаходу, передбачено також використання сполук згідно цього винаходу при лікуванні і/або попередженні, і/або для виробництва лікарського засобу для лікування і/або попередження будь-якого з вищевказаних хвороб і/або патологічних станів.

25

[48] Отже, відповідно до іншого варіанта реалізації цього винаходу запропоновано способи зниження очної гіпертензії, які включають введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості композиції, яка описана в цьому документі.

30

[49] Відповідно до іншого варіанта реалізації цього винаходу запропоновано способи лікування глаукоми, які включають введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості композиції, яка описана в цьому документі.

35

[50] В одному із варіантів реалізації вищевказаних способів, композиції згідно цього винаходу вводять локальним введенням в очі.

40

[51] "Лікування", "лікувати" або інші форми вказаних слів в цьому контексті значать використання при діагностуванні, зціленні, полегшенні, лікуванні або попередженні захворювання у людини або інших тварин.

45

[52] Відповідно до іншого варіанта реалізації цього винаходу запропоновано способи отримання вказаних твердих форм сполуки 7-[3 α ,5 α -дигідрокси-2-(3 α -гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенаміду з використанням однієї або більше з наступних методик кристалізації, наприклад, випаровування, охолодження, суспендування, дифузії пари і т.п.

50

[53] Відповідно до додаткового варіанта реалізації цього винаходу запропоновано способи отримання форми А сполуки 7-[3 α ,5 α -дигідрокси-2-(3 α -гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенаміду з її аморфного стану, вказаний спосіб включає:

55

(a) суспендування і/або розчинення вказаної сполуки в підходящому розчиннику,

(b) обробку отриманої суспензії і/або розчину

(i) умовами, які підходять для випаровування з нього розріджувача, з подальшим розтиранням отриманої маслянистої речовини з підходящим неполярним розчинником,

60

(ii) поступовим зниженням його температури, і

[54] (iii) (a) зберіганням його суспензії за кімнатної температури на протязі часу, достатнього для утворення кристалів вказаної сполуки, або (b) поступовим додаванням до нього достатньої кількості осаджувача для прискорення утворення з нього осаду вказаної сполуки.

65

[55] В цьому контексті "підходящий розріджувач" відноситься до середовища, в якому може бути суспендована і/або розчинена сполука 7-[3 α ,5 α -дигідрокси-2-(3 α -гідрокси-5-(3-(2,5-

дихлоро)тієніл]-1Е-пентеніл]циклопентил]-5Z-гептенамиду. Ілюстративні розріджувачі включають кетони (наприклад, ацетон, метилетилкетон і т.п.), спирти (наприклад, метанол, етанол, пропанол, бутанол і т.п.), складні ефіри (наприклад, етилацетат), нітрили (наприклад, ацетонітрил), прості ефіри (наприклад, діетиловий ефір, метил-трет-бутиловий ефір, тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран, діоксан і т.п.), алкани (наприклад, гексан, гептан і т.п.), хлоровані вуглеводні (наприклад, дихлорометан, хлороформ і т.п.), ароматичні сполуки (наприклад, бензол, толуол і т.п.), а також суміші будь-яких двох або більше з них.

[56] В цьому контексті "умови, які підходять для випаровування з нього розріджувача" відносяться до комбінації температурних і/або атмосферних умов, які прискорюють видалення розріджувача із суспензії або розчину. Наприклад, можуть бути використані підвищення температури при атмосферному тиску; в альтернативному варіанті може бути використана кімнатна температура при зниженому тиску; або може бути використана комбінація підвищеної температури і зниженого тиску для прискорення випаровування розріджувача із суспензії або розчину, який містить α, ω -дизаміщену дигідроксициклопентильну сполуку згідно цього винаходу.

[57] В цьому контексті "підходящий неполярний розчинник" відноситься до розчинника з відносно низькою полярністю для ініціації утворення кристалів полярної сполуки, такої як сполука 7-[3 $\alpha, 5\alpha$ -дигідрокси-2-(3 α -гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл]циклопентил]-5Z-гептенамиду, наприклад, ефіру.

[58] В цьому контексті "час, достатній для утворення... кристалів" відноситься до кількості часу, яка необхідна для врівноваження цього зразка в твердій формі, найкращої в певних умовах. Кількість часу, яка необхідна для цього, може варіюватися від декількох хвилин до декількох днів; зазвичай для цього достатньо 1-14 днів.

[59] В цьому контексті "осаджувач" відноситься до середовища, в якому сполука 7-[3 $\alpha, 5\alpha$ -дигідрокси-2-(3 α -гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл]циклопентил]-5Z-гептенамид не має помітної розчинності; отже, застосування "достатньої" кількості осаджувача має на увазі додавання кількості осаджувача достатньої для ініціації осадження і/або кристалізації більшої частини вказаної сполуки із розчину або суспензії, яка її містить.

[60] Відповідно до додаткового варіанта реалізації цього винаходу запропоновано способи отримання Форми В сполуки 7-[3 $\alpha, 5\alpha$ -дигідрокси-2-(3 α -гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл]циклопентил]-5Z-гептенамиду з її аморфного стану, вказаний спосіб включає:

(а) суспендування і/або розчинення вказаної сполуки в підходящому розріджувачі,

(b) обробку отриманої суспензії і/або розчину

(i) умовами, які підходять для випаровування з нього розріджувача, з подальшим розтиранням отриманої маслянистої речовини з підходящим неполярним розчинником,

(ii) поступовим зниженням його температури, і

(iii) (а) зберіганням його суспензії за кімнатної температури на протязі часу, достатнього для утворення кристалів вказаної сполуки, або (b) поступовим додаванням до нього достатньої кількості осаджувача для прискорення утворення з нього осаду вказаної сполуки.

[61] Відповідно до додаткового варіанту реалізації цього винаходу запропоновано способи перетворення Форми А сполуки 7-[3 $\alpha, 5\alpha$ -дигідрокси-2-(3 α -гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл]циклопентил]-5Z-гептенамиду в його Форму В, вказаний спосіб включає вплив на Форму А вказаної сполуки відносно вологістю близько 59 % при кімнатній температурі на протязі щонайменше 72 годин.

[62] Відповідно до іншого аспекту цього винаходу запропоновано набори, які містять композиції, що описані в цьому документі, контейнер та інструкції по введенню вказаної композиції суб'єкту, який потребує цього, для полегшення глаукоми, очної гіпертензії або т.п.

[63] Фактична доза активних сполук згідно цього винаходу залежить від конкретної сполуки, і стану, який потребує лікування; вибір відповідної дози входить в об'єм знань спеціаліста в цій галузі техніки.

[64] Для лікування захворювань, які вражають очі, включаючи глаукому, вказані сполуки можуть бути введені локально, періокулярно, інтраокулярно або за допомогою будь-яких інших ефективних засобів, що відомі в цій галузі техніки.

[65] Для лікування глаукоми передбачено комбіноване лікування з наступними класами ліків: β -Блокатори (або β -адренергічні антагоністи), включаючи картеолол, левобунолол, метипаранолол, тимолола напівгідрат, тимолола малеат, $\beta 1$ -селективні антагоністи, такі як бетаксолол і т.п., або їхні фармацевтично прийнятні солі або проліки;

Адренергічні агоністи, включаючи

неселективні адренергічні агоністи, такі як епінефрину борат, епінефрину гідрохлорид і дипивефрин і т.п., або їхні фармацевтично прийнятні солі або проліки; і

α_2 -селективні адренергічні агоністи, такі як апраклонидин, бримонидин і т.п., або їхні

фармацевтично прийнятні солі або проліки;

Інгібітори карбоангідази, включаючи ацетазоламід, дихлорофенамід, метазоламід, бринзоламід, дорзоламід і т.п., або їхні фармацевтично прийнятні солі або проліки;

Холінергічні агоністи, включаючи

5 холінергічні агоністи прямої дії, такі, як карбахол, пилокарпін гідрохлорид, пилокарбін нитрат, пилокарпін і т.п., або їхні фармацевтично прийнятні солі або проліки;

інгібітори холінестерази, такі, як демекарій, ехотіофат, физостигмін і т.п., або їхні фармацевтично прийнятні солі або проліки;

10 Антагоністи глутамату, такі як мемантин, амантадин, римантадин, нітрогліцерин, декстрофан, детрометрофан, CGS-19755, дигідропіридини, верапаміл, емопаміл, бензотіазепіни, бепридил, дифенілбутилпиперидини, дифенілпиперазини, НОЕ 166 і споріднені ліки, флуспирилен, еліпродил, іфенпродил, CP-101606, тибалозин, 2309BT, і 840S, флунаризин, нікардипін, ніфедипін, німодипін, барнідипін, верапаміл, лідофлазин, прениламіну лактат, амілорид і т.п., або їхні фармацевтично прийнятні солі або проліки;

15 Простаїди, такі як біматопрост, або їхні фармацевтично прийнятні солі або проліки; і

Простагландини, включаючи травопрост, UFO-21, клопростенол, флупростенол, 13,14-дигідроклопростенол, латанопрост і т.п.

ПРИКЛАДИ

20 [66] Різні аспекти цього винаходу ілюстровані наступними не обмежуваними прикладами. Приклади призначені для ілюстративних цілей, а не обмеження будь-яким конкретним практичним виконанням цього винаходу. Слід розуміти, що можуть бути зроблені варіації та модифікації без відхилення від загальної ідеї та об'єму цього винаходу. Спеціалістам в цій галузі техніки відомі способи синтезу або комерційного придбання реагентів і компонентів, які описані в цьому документі.

25 [67] Діаграми порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) отримували для кристалічної форми, яка описана в цьому документі, за наступних умов:

Обладнання:	Rigaku Smart-Lab
Діапазон сканування:	від 2 до 40°(2θ)
Швидкість сканування:	3° (2θ) на хвилину
Ширина кроку:	0,02° (2θ)
Інформація про рентгенівське випромінювання:	Cu Kα, λ=1,54Å, 40 кВ/44 мА

30 [68] Близько 5-10 мг зразка обережно нанесли на Si тримач з низьким рівнем шуму і піддали скануванню ПРД.

[69] Диференціальну сканувальну калориметрію проводили, шляхом завантаження від 2 до 6 мг матеріалу в стандартному, обтисненому алюмінієвому тиглі для ДСК зразків, а потім надавали зразок нагріванню від 20 до 350 °C зі швидкістю 10 °C на хвилину.

35 [70] Сполука 7-[3α,5α-дигідрокси-2-(3α-гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенамід, яка описана в цьому документі, може бути синтезована відповідно до способів, які описані в патенті США 6602900.

Приклад 1

40 [71] Сполуку 7-[3α,5α-дигідрокси-2-(3α-гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенамід розчиняли в підходящому розчиннику, такому як ацетонітрил, дихлорометан, етанол, етилацетат, 2-метилтетрагідрофуран, 1-пропанол або суміші толуолу та метанолу (25/1 об./об.). В результаті випаровування із неї розчинника з наступним розтиранням отриманої маслянистої речовини з діетиловим ефіром отримували кристалічну Форму А, яку визначали за допомогою ПРД.

45 В альтернативному варіанті в результаті розтирання отриманої маслянистої речовини з ацетонітрилом отримували кристалічну Форму В, яку визначали за допомогою ПРД.

Приклад 2

50 [72] Теплий розчин сполуки 7-[3α,5α-дигідрокси-2-(3α-гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенаміда отримували в різних розчинниках, потім дозволяли повільно остигати до утворення видимих кристалів. Комбінацію розчинників/умов охолодження, яка сприяє утворенню кристалічної Форми А, представлено в таблиці 1:

Таблиця 1

Розчинник	Умови
Ацетонітрил	95 °C → кімнатна температура
Ацетонітрил (сухий)	80 °C → кімнатна температура
Етилацетат	90 °C → кімнатна температура
Етилацетат (сухий)	80 °C → кімнатна температура
Ацетон/гексан (1/1,4 об./об.)	75 °C → кімнатна температура
2-Пропнаол/діетиловий ефір (1/5 об./об.)	Кімнатна температура → -20 °C
Метилетилкетон/гексан (7/10 об./об.; сухий)	80 °C → кімнатна температура

[73] Комбінацію розчинників/умов охолодження, яка сприяє утворенню кристалічної Форми В, представлено в таблиці 2:

5

Таблиця 2

Розчинник	Умови
Діоксан/метил-трет-бутиловий ефір (1/4 об./об.)	Кімнатна температура → -20 °C
2-Метилтетрагідрофуран/гексан (3/2 об./об.)	Кімнатна температура → 5 °C
2-Метилтетрагідрофуран/гексан (7/5 об./об.)	70 °C → кімнатна температура

[74] Як показано в таблицях 1 і 2, кристалічну форму сполуки 7-[3α,5α-дигідрокси-2-(3α-гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенамід можна регулювати вибором розчинника, з якого сполука випадає в осад, а також температур, які використовуються для ініціації кристалізації.

10

Приклад 3

[75] Суспензію сполуки 7-[3α,5α-дигідрокси-2-(3α-гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенаміда отримували в різних середовищах, потім залишали стояти при кімнатній температурі на протязі часу, достатнього для утворення кристалів. Розріджувачі, які сприяють утворенню кристалічної Форми А, представлено в таблиці 3:

15

Таблиця 3

Розріджувач	Час кристалізації, дні
Ацетон (сухий)	3
Ацетонітрил (сухий)	3
Діетиловий етер	4
Етилацетат	5
1-Бутанол/метил-трет-бутиловий ефір (1/20 об./об.; сухий)	3
Діоксан/метил-трет-бутиловий ефір (1/4 об./об.; сухий)	3
Етанол/толуол (1/40 об./об.; сухий)	3
Метанол/діетиловий етер (1/10 об./об.)	12
Метанол/діетиловий етер (1/20 об./об.)	5
Метилетилкетон/гептан (1/1 об./об.; сухий)	3
2-Метилтетрагідрофуран/гексан (1/1 об./об.)	7
2-Метилтетрагідрофуран/гексан (1/1 об./об.; сухий)	3
Тетрагідрофуран/гексан (1/1 об./об.; сухий)	3
Толуол (сухий)	3

[76] Розріджувачі, які сприяють утворенню кристалічної Форми В, представлено в таблиці 4:

Таблиця 4

Розріджувач	Час кристалізації, дні
Діетиловий етер (вологий)	4
Метилетилкетон	5
1-Бутанол/метил-трет-бутиловий етер (1/20 об./об.)	4
1-Бутанол/метил-трет-бутиловий етер (1/20 об./об.; вологий)	6
Діоксан/метил-трет-бутиловий етер (1/4 об./об.)	7
Етанол/толуол (1/40 об./об.)	7
Метилетилкетон (1/1 об./об.)	5
Тетрагідрофуран/гексан (1/2 об./об.)	4
Толуол	5

[77] Як показано в таблицях 3 і 4, кристалічну форму сполуки 7-[3 α ,5 α -дигідрокси-2-(3 α -гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенамиду можна регулювати вибором розріджувача, з якого кристалізують сполуку за допомогою способів кристалізації з суспензії.

Приклад 4

[78] Сполука 7-[3 α ,5 α -дигідрокси-2-(3 α -гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенамиду також може бути кристалізована за допомогою методик дифузії парів. Кристалічна Форма А може бути отримана за допомогою розчинення вказаної сполуки в полярному розчиннику, такому як ацетонітрил, з наступним впливом неполярного розчинника, такого як толуол, при кімнатній температурі.

[79] В альтернативному варіанті кристалічна Форма В може бути отримана за допомогою розчинення вказаної сполуки в полярному розчиннику, такому як ацетон, з наступним впливом неароматичного, неполярного розчинника, такого як гексан, при кімнатній температурі.

Приклад 5

[80] Сполука 7-[3 α ,5 α -дигідрокси-2-(3 α -гідрокси-5-(3-(2,5-дихлоро)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенамиду може бути отримана в по суті аморфній формі за допомогою впливу на вказану сполуку температури щонайменше 40 °С на протязі щонайменше 12 годин.

Приклад 6

[81] Зразок 5-10 мг кристалічної Форми А витримували за температури 22 \pm 2 °С та відносній вологості 0 % на протязі 144 годин, потім порівнювали спектр ПРД зразка після витримування при 22 \pm 2 °С та відносній вологості 0 % на протязі 144 годин (див. Фігуру 4А) зі спектром ПРД зразка до витримування за вказаних умов. На спектрі ПРД не спостерігали суттєвих змін в тому відношенні, що піки при близько 12,01, 14,09, 20,14, 20,47 і 23,72 градусах 2 θ все ще були присутні, що вказує на те, що кристалічна Форма А залишилася по суті незміненою. Аналогічно відсутність суттєвих змін на діаграмі ПРД спостерігали при витримуванні зразка при 40 °С на протязі 25 хвилин (див. Фігуру 4В).

[82] Крім того, інший зразок масою 5-10 мг кристалічної Форми А витримували за температури 22 \pm 2 °С та відносній вологості 59 % на протязі 144 годин. При порівнянні спектру ПРД зразка після витримування при 22 \pm 2 °С та відносній вологості 59 % на протязі 144 годин (див. Фігуру 5) зі спектром ПРД зразка до витримування за вказаних умов, спектр ПРД виявив наявність піків при близько 11,64, 19,57, 21,99, 22,74 і 25,06 градусах 2 θ , що вказує на те, що значна частина кристалічної Форми А перетворилась в кристалічну Форму В.

Приклад 7

[83] Зразок масою 5-10 мг кристалічної Форми В витримували за температури 22 \pm 2 °С та відносній вологості 59 % на протязі 120 годин. При порівнянні спектру ПРД зразка після витримування при 22 \pm 2 °С та відносній вологості 59 % на протязі 120 годин (див. Фігуру 6А) зі спектром ПРД зразка до витримування за вказаних умов, не спостерігали суттєвих змін спектру ПРД в тому відношенні, що піки при близько 11,64, 19,57, 21,99, 22,74 і 25,06 градусах 2 θ все ще були присутні, що вказує на те, що кристалічна Форма В залишилась по суті незміненою. Аналогічно відсутність суттєвих змін на діаграмі ПРД спостерігали при витримуванні зразка при 40 °С на протязі 25 хвилин (див. Фігуру 6В).

[84] Крім того, інший зразок масою 10-50 г кристалічної Форми В витримували за температури 22 \pm 2 °С і відносній вологості 0 % на протязі 120 годин. При порівнянні спектру ПРД зразка після витримування при 22 \pm 2 °С і відносній вологості 0 % на протязі 120 годин (див. Фігуру 7) зі спектром ПРД зразка до витримування за вказаних умов, спектр ПРД

продемонстрував, що зразок являє собою слабокристалічну суміш Форм А і В.

[85] Крім того, аналогічний зразок кристалічної Форми В витримували за температури 40 °С на протязі 16 годин. При порівнянні спектру ПРД зразка після витримування при 40 °С на протязі 16 годин (див. Фігуру 8) зі спектром ПРД зразка до витримування за вказаних умов, спектр ПРД вияв зникнення піків при близько 11,64, 19,57, 21,99, 22,74 і 25,06 градусах 2θ, що

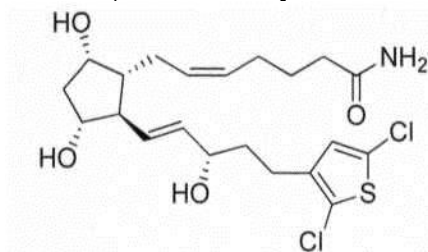
вказує на те, що значна частина кристалічної Форми В перетворилась на аморфну форму. [86] Спеціалістам в тій галузі техніки, до якої відноситься викладений вище опис, зрозумілі різні модифікації цього винаходу, на додаток до тих, які представлено та описано в цьому документі. Вказані модифікації також передбачаються як і ті, що входять в об'єм прикладеної формули винаходу.

[87] Патенти і публікації, згадані в цій заявці, вказують на рівень спеціалістів в тій галузі, до якої відноситься цей винахід. Вказані патенти і публікації включені в цю заявку за допомогою посилань в тому ж об'ємі, як якщо б кожна окрема заявка або публікація була спеціально і окремо включена в цей документ за допомогою посилання.

[88] Викладений вище опис є ілюстрацією конкретних варіантів реалізації цього винаходу, але не є його обмеженням при практичному втіленні. Наступна формула винаходу, включаючи усі її еквіваленти, призначена для визначення об'єму цього винаходу.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Кристалічна форма А 7-[3α,5α-дигідрокси-2-(3α-гідрокси-5-(3-(2,5-дихлор)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенамід:



що має діаграму порошкової рентгенівської дифракції з щонайменше наступними піками при близько 12,01, 14,09, 20,14, 20,47 і 23,72 градусах 2θ.

2. Кристалічна форма за п. 1, яка **відрізняється** тим, що має діаграму порошкової рентгенівської дифракції, яка представлена на Фігурі 1А.

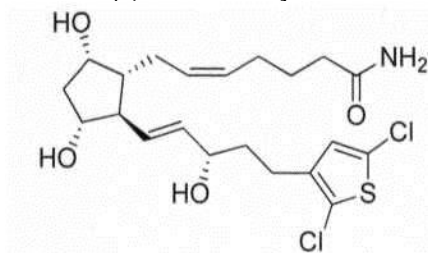
3. Кристалічна форма за п. 1, яка **відрізняється** тим, що має ендотерму плавлення при близько 62 °С та ендотерму розкладання при близько 254 °С.

4. Кристалічна форма за п. 3, де зазначені піки діаграми порошкової рентгенівської дифракції вказаної кристалічної форми залишаються чітко помітними при витримуванні вказаної форми при температурі в діапазоні близько 25-40 °С в сухих умовах, але її частина перетворюється в Форму В при витримуванні при кімнатній температурі і відносній вологості близько 59 % протягом щонайменше 72 годин.

5. Кристалічна форма за п. 1, яка **відрізняється** тим, що має профіль ДСК, який представлено на Фігурі 2.

6. Кристалічна форма за п. 1, у якій інші кристалічні форми містяться у кількості нижче межі виявлення.

7. Кристалічна форма В 7-[3α,5α-дигідрокси-2-(3α-гідрокси-5-(3-(2,5-дихлор)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенамід:



що має діаграму порошкової рентгенівської дифракції з піками при щонайменше близько 11,64, 19,57, 21,99, 22,74 і 25,06 градусах 2θ.

8. Кристалічна форма за п. 7, яка **відрізняється** тим, що має діаграму порошкової рентгенівської дифракції, яка показана на Фігурі 1В.

9. Кристалічна форма за п. 7, яка **відрізняється** тим, що має ендотерму плавлення при близько 50 °С та ендотерму розкладання при близько 254 °С.

10. Кристалічна форма за п. 9, де зазначені піки діаграми порошкової рентгенівської дифракції вказаної кристалічної форми залишаються чітко помітними при витримуванні вказаної форми протягом до близько 1 години при відносній вологості близько 59 % і кімнатній температурі або при температурі близько 40 °С, або в сухих умовах, але перетворюється на аморфну форму при витримуванні при температурі щонайменше близько 40 °С протягом щонайменше 12 годин.

11. Кристалічна форма за п. 7, яка **відрізняється** тим, що має профіль ДСК, який представлено на Фігурі 3.

12. Кристалічна форма за п. 7, у якій інші кристалічні форми містяться у кількості нижче межі виявлення.

13. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість кристалічної форми за п. 1 в офтальмологічно прийнятному носії для неї.

14. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість кристалічної форми за п. 7 в офтальмологічно прийнятному носії для неї.

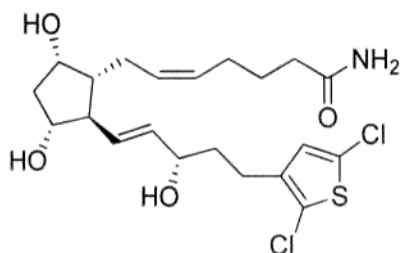
15. Спосіб лікування очної гіпертензії, який включає введення суб'єкту, який потребує цього, композиції за п. 13.

16. Спосіб лікування очної гіпертензії, який включає введення суб'єкту, який потребує цього, композиції за п. 14.

17. Спосіб лікування глаукоми, який включає введення суб'єкту, який потребує цього, композиції за п. 13.

18. Спосіб лікування глаукоми, який включає введення суб'єкту, який потребує цього, композиції за п. 14.

19. Спосіб одержання Форми А сполуки 7-[3 α ,5 α -дигідрокси-2-(3 α -гідрокси-5-(3-(2,5-дихлор)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенаміду:



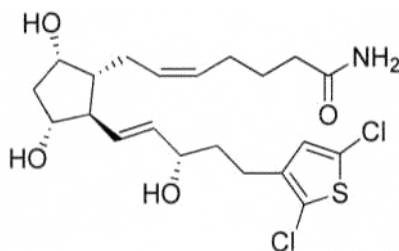
що має діаграму порошкової рентгенівської дифракції з щонайменше наступними піками при близько 12,01, 14,09, 20,14, 20,47 і 23,72 градусах 2 θ ,

з її аморфного стану, який включає:

(а) розчинення вказаної сполуки в розчиннику, вибраному з ацетонітрилу, дихлорметану, етанолу, етилацетату, 2-метилтетрагідрофурану, 1-пропанолу або суміші толуолу і метанолу (25/1 об./об.),

(b) випаровування з нього розчинника з подальшим розтиранням отриманої маслянистої речовини з неполярним розчинником, який являє собою діетиловий ефір.

20. Спосіб одержання Форми В сполуки 7-[3 α ,5 α -дигідрокси-2-(3 α -гідрокси-5-(3-(2,5-дихлор)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенаміду:



що має діаграму порошкової рентгенівської дифракції з піками при щонайменше близько 11,64, 19,57, 21,99, 22,74 і 25,06 градусах 2 θ ,

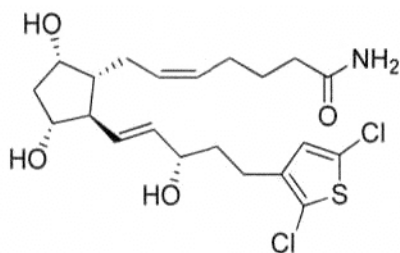
з її аморфного стану, який включає:

(а) розчинення вказаної сполуки в розчиннику, вибраному з ацетонітрилу, дихлорметану, етанолу, етилацетату, 2-метилтетрагідрофурану, 1-пропанолу або суміші толуолу і метанолу (25/1 об./об.),

(b) випаровування з нього розчинника з подальшим розтиранням отриманої маслянистої

речовини з неполярним розчинником, який являє собою ацетонітрил.

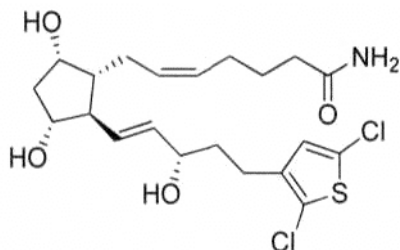
21. Спосіб одержання Форми А сполуки 7-[3 α ,5 α -дигідрокси-2-(3 α -гідрокси-5-(3-(2,5-дихлор)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенаміду:



- 5 що має діаграму порошкової рентгенівської дифракції з щонайменше наступними піками при близько 12,01, 14,09, 20,14, 20,47 і 23,72 градусах 2θ , з її аморфного стану, який включає:
- (а) розчинення вказаної сполуки в розчиннику,
(б) поступове зниження її температури,
- 10 причому розчинник і умови є наступними:

розчинник	умови
ацетонітрил	95 °C → кімнатна температура
ацетонітрил (сухий)	80 °C → кімнатна температура
етилацетат	90 °C → кімнатна температура
етилацетат (сухий)	80 °C → кімнатна температура
ацетон/гексан (1/1,4 об./об.)	75 °C → кімнатна температура
2-пропанол/діетиловий ефір (1/5 об./об.)	кімнатна температура → -20 °C
метилетилкетон/гексан (7/10 об./об.; сухий)	80 °C → кімнатна температура

22. Спосіб одержання Форми В сполуки 7-[3 α ,5 α -дигідрокси-2-(3 α -гідрокси-5-(3-(2,5-дихлор)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенаміду:

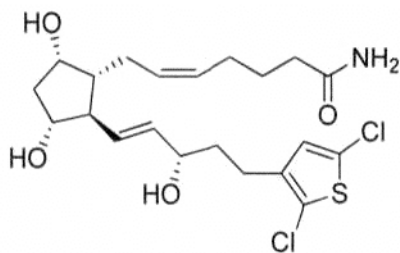


- 15 що має діаграму порошкової рентгенівської дифракції з піками при щонайменше близько 11,64, 19,57, 21,99, 22,74 і 25,06 градусах 2θ , з її аморфного стану, який включає:
- (а) розчинення вказаної сполуки в розчиннику,
(б) поступове зниження її температури,
- 20 причому розчинник і умови є наступними:

розчинник	умови
діоксан/метил-трет-бутиловий ефір (1/4 об./об.)	кімнатна температура → -20 °C
2-метилтетрагідрофуран/гексан (3/2 об./об.)	кімнатна температура → 5 °C
2-метилтетрагідрофуран/гексан (7/5 об./об.)	70 °C → кімнатна температура

23. Спосіб одержання Форми А сполуки 7-[3 α ,5 α -дигідрокси-2-(3 α -гідрокси-5-(3-(2,5-дихлор)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенаміду:

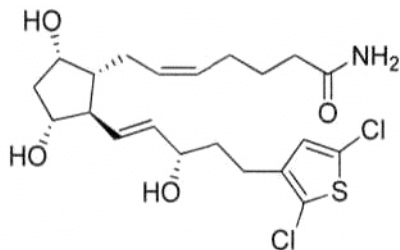
25



що має діаграму порошкової рентгенівської дифракції з щонайменше наступними піками при близько 12,01, 14,09, 20,14, 20,47 і 23,72 градусах 2θ , з її аморфного стану, який включає:

- 5 (а) суспендування вказаної сполуки в розріджувачі, вибраному з сухого ацетону, сухого ацетонітрилу, діетилового ефіру, етилацетату, 1-бутанолу/метил-трет-бутилового ефіру (1/20 об./об.; сухий), діоксану/метил-трет-бутилового ефіру (1/4 об./об.; сухий), етанолу/толуолу (1/40 об./об.; сухий), метанолу/діетилового ефіру (1/10 об./об.), метанолу/діетилового ефіру (1/20 об./об.), метилетилкетону/гептану (1/1 об./об.; сухий), 2-метилтетрагідрофурану/гексану (1/1 об./об.), 2-метилтетрагідрофурану/гексану (1/1 об./об.; сухий), тетрагідрофурану/гексану (1/1 об./об.; сухий), сухого толуолу,
- 10 (b) зберігання її суспензії при кімнатній температурі.

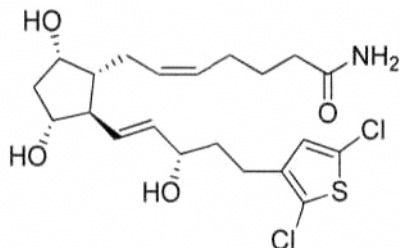
24. Спосіб одержання Форми В сполуки 7-[3α,5α-дигідрокси-2-(3α-гідрокси-5-(3-(2,5-дихлор)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенамід:



- 15 що має діаграму порошкової рентгенівської дифракції з піками при щонайменше близько 11,64, 19,57, 21,99, 22,74 і 25,06 градусах 2θ , з її аморфного стану, який включає:

- 20 (а) суспендування вказаної сполуки в розріджувачі, вибраному з вологого діетилового ефіру, метилетилкетону, 1-бутанолу/метил-трет-бутилового ефіру (1/20 об./об.), 1-бутанолу/метил-трет-бутилового ефіру (1/20 об./об.; вологий), діоксану/метил-трет-бутилового ефіру (1/4 об./об.), етанолу/толуолу (1/40 об./об.), метилетилкетону (1/1 об./об.), тетрагідрофурану/гексану (1/2 об./об.), толуолу,
- (b) зберігання її суспензії при кімнатній температурі.

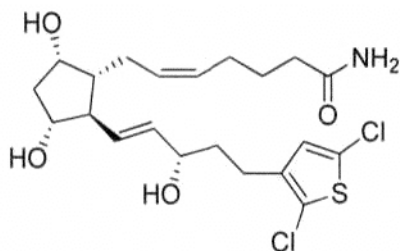
- 25 25. Спосіб одержання Форми А сполуки 7-[3α,5α-дигідрокси-2-(3α-гідрокси-5-(3-(2,5-дихлор)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенамід:



- 30 що має діаграму порошкової рентгенівської дифракції з щонайменше наступними піками при близько 12,01, 14,09, 20,14, 20,47 і 23,72 градусах 2θ , з її аморфного стану, який включає:

- (а) розчинення вказаної сполуки в полярному розчиннику, який являє собою ацетонітрил,
- (b) поступове додавання до неї осаджувача, який являє собою толуол.

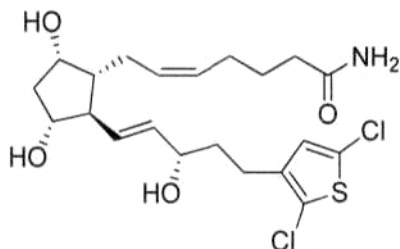
26. Спосіб одержання Форми В сполуки 7-[3α,5α-дигідрокси-2-(3α-гідрокси-5-(3-(2,5-дихлор)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенамід:



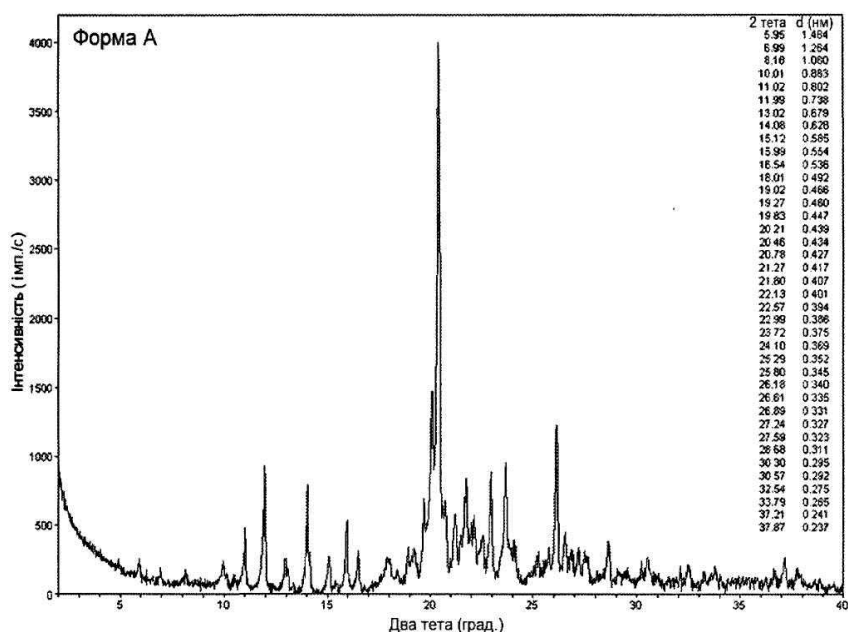
що має діаграму порошкової рентгенівської дифракції з піками при щонайменше близько 11,64, 19,57, 21,99, 22,74 і 25,06 градусах 2θ , з її аморфного стану, який включає:

- 5 (а) розчинення вказаної сполуки в полярному розчиннику, який являє собою ацетон,
- (б) поступове додавання до неї осаджувача, який являє собою гексан.

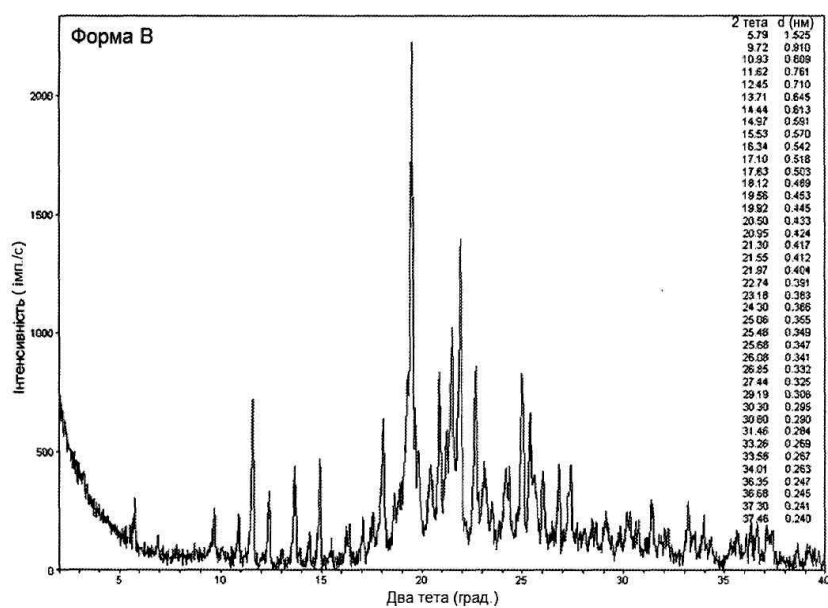
27. Спосіб перетворення Форми А сполуки 7-[3 α ,5 α -дигідрокси-2-(3 α -гідрокси-5-(3-(2,5-дихлор)тієніл)-1Е-пентеніл)циклопентил]-5Z-гептенамід:



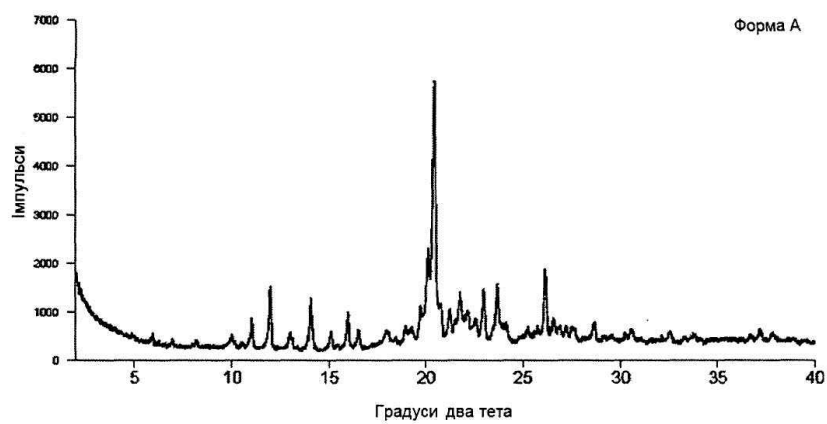
- 10 на її Форму В, включаючи вплив на Форму А вказаної сполуки відносної вологості близько 59 % при кімнатній температурі протягом щонайменше 72 годин, причому
- Форма А має діаграму порошкової рентгенівської дифракції з щонайменше наступними піками при близько 12,01, 14,09, 20,14, 20,47 і 23,72 градусах 2θ ,
- Форма В має діаграму порошкової рентгенівської дифракції з піками при щонайменше близько
- 15 11,64, 19,57, 21,99, 22,74 і 25,06 градусах 2θ .



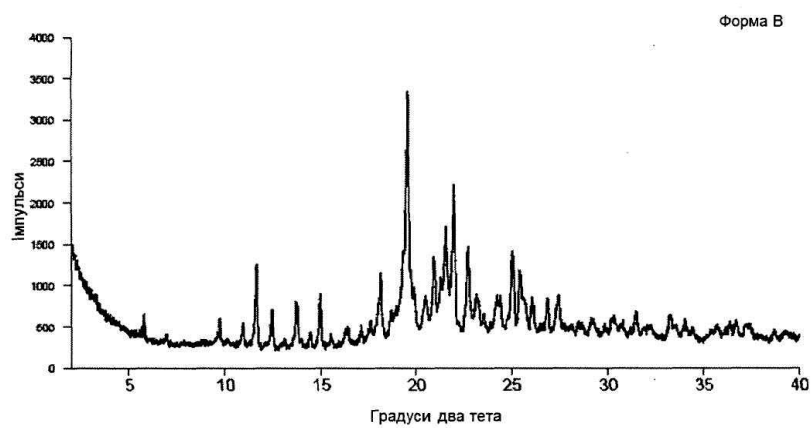
Фіг. 1А



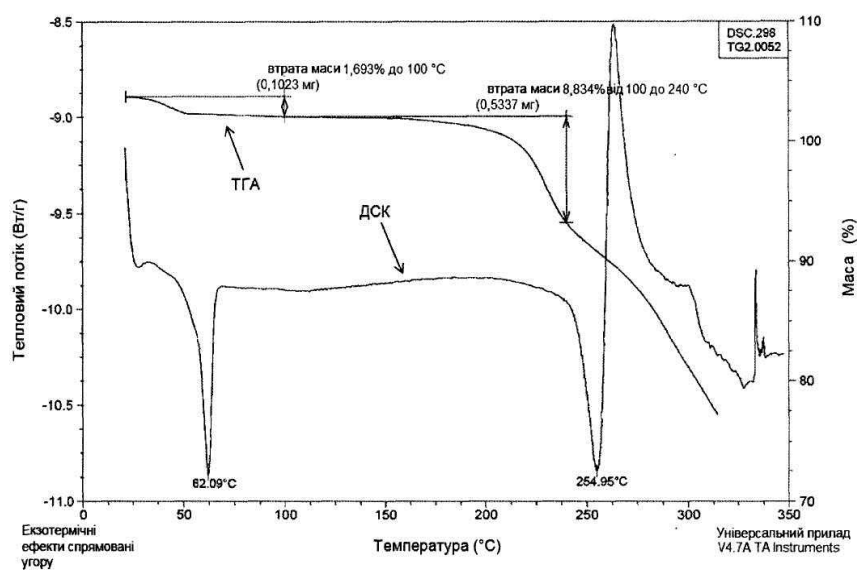
Фиг. 1В



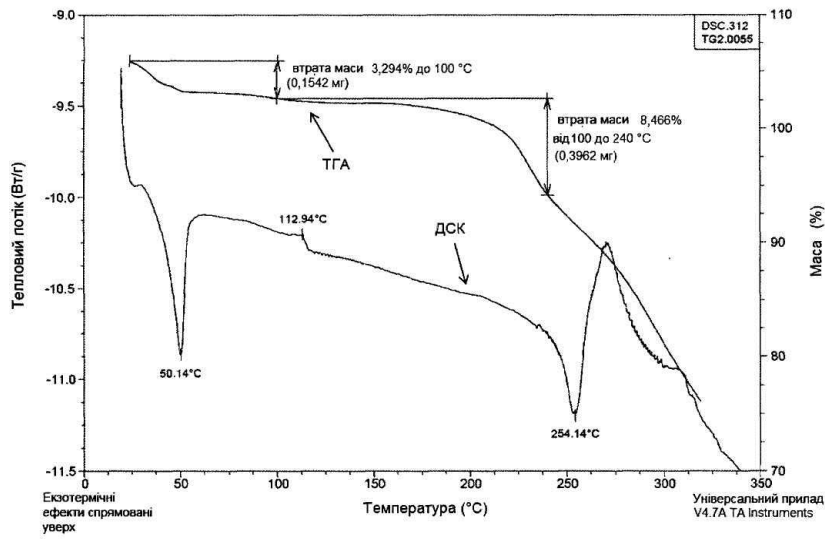
Фиг. 1С



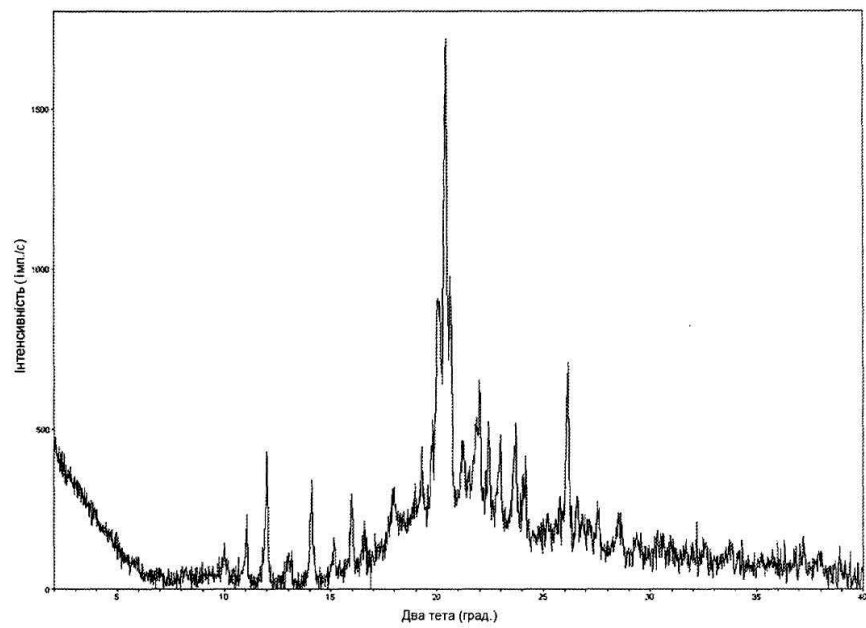
Фіг. 1D



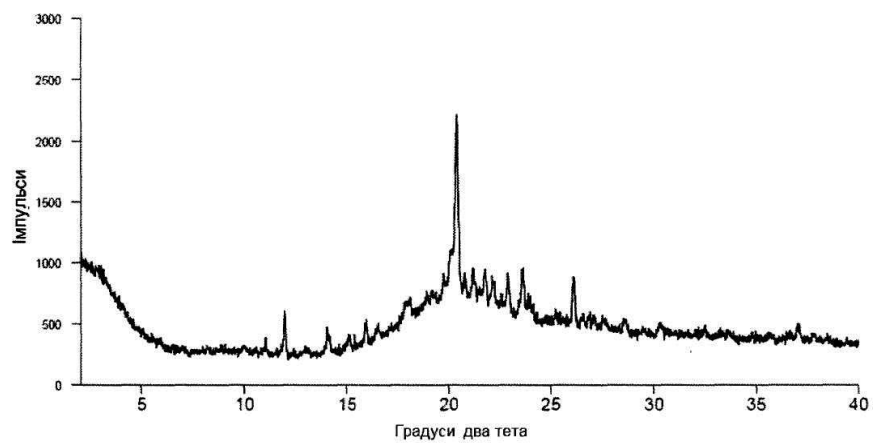
Фіг. 2



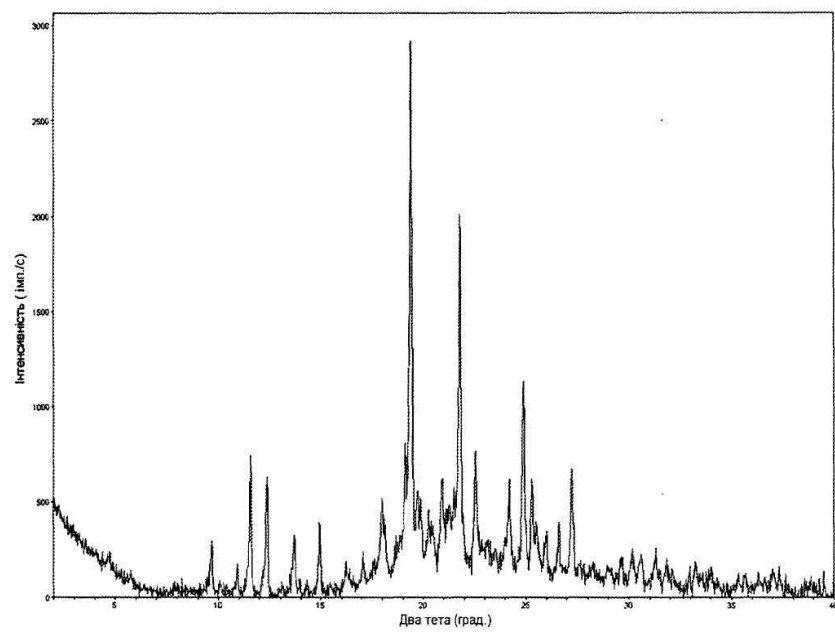
Фіг. 3



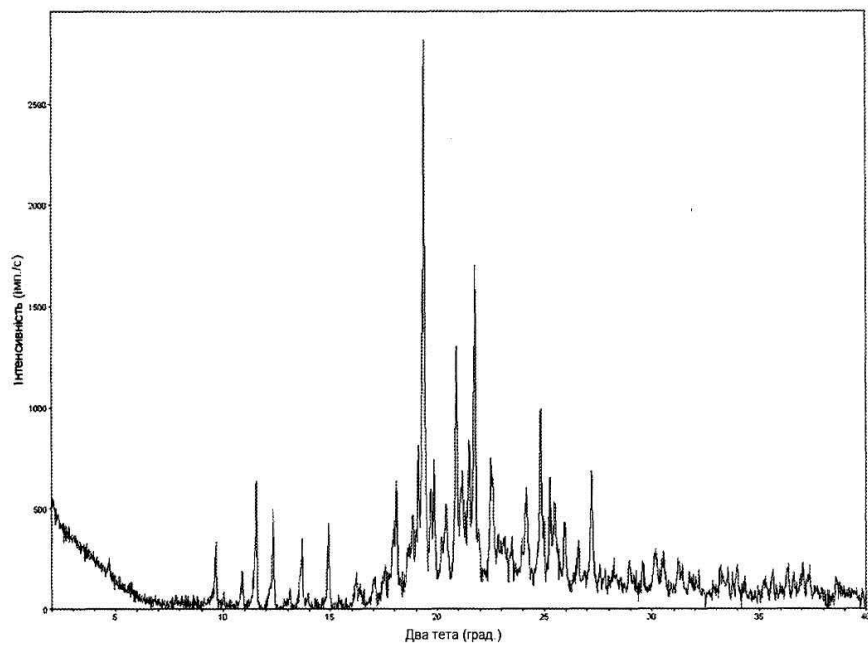
Фіг. 4А



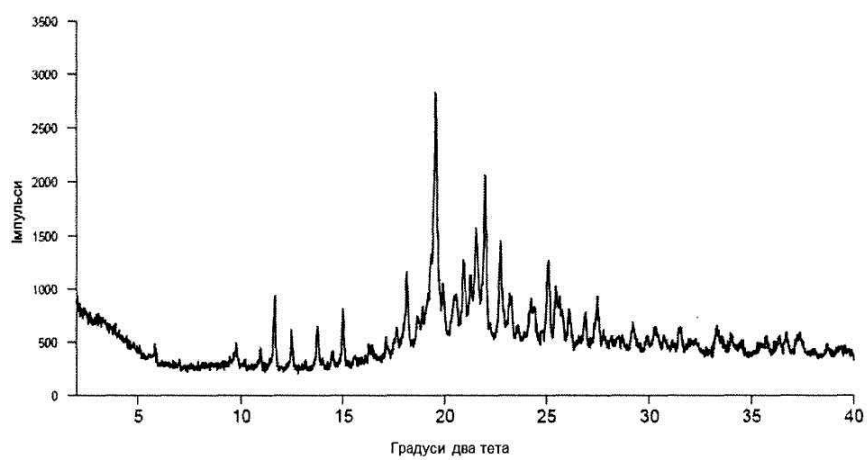
Фіг. 4В



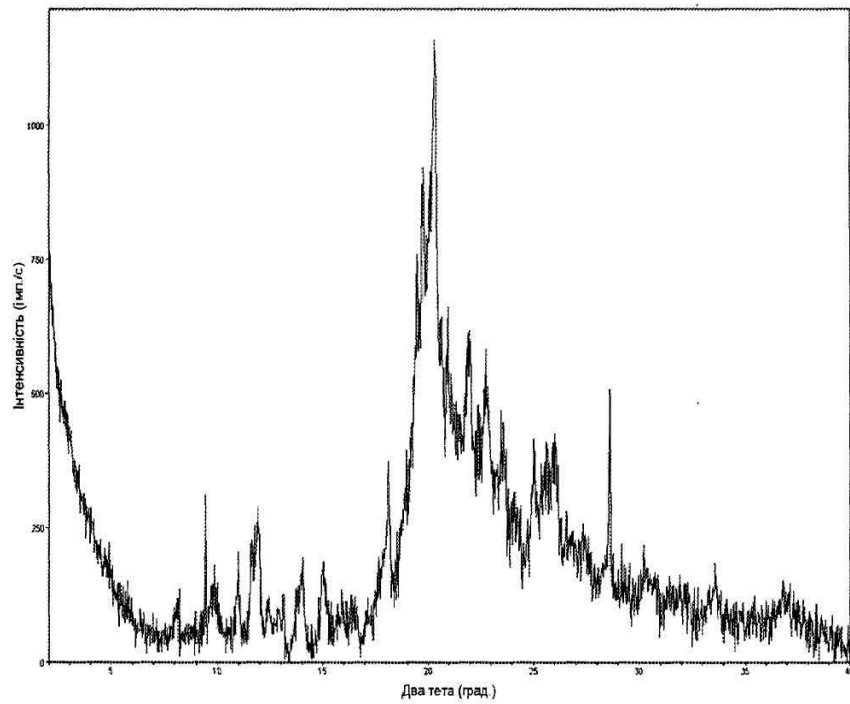
Фіг. 5



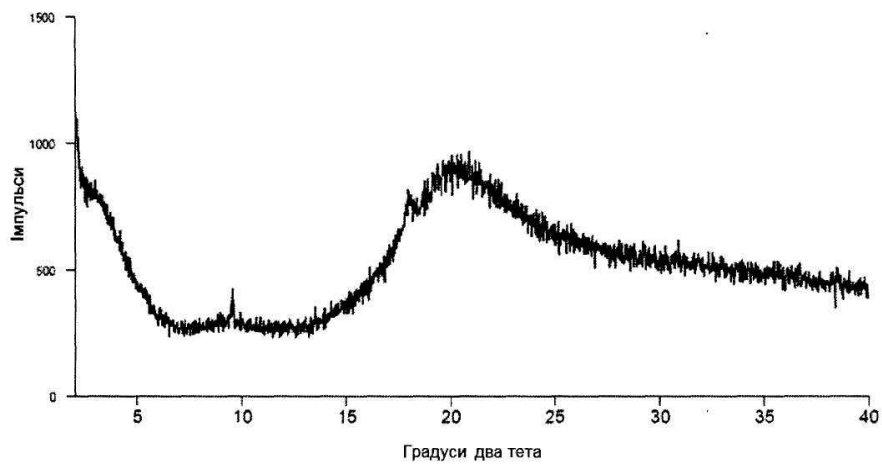
Фиг. 6A



Фиг. 6B



Фіг. 7



Фіг. 8

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601