



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121203** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)
C07J 5/00
A61K 31/573 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2016 06521**
(22) Дата подання заявки: **12.12.2014**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **27.04.2020**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/915,589**
(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: **12.09.2016, Бюл.№ 17**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **27.04.2020, Бюл.№ 8**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2014/070147, 12.12.2014**

(72) Винахідник(и):
**Фен Шаосінь (US),
Сміт Скотт В. (US),
Ламберт Олів'є М. Г. (GB),
Буттар Сюзанн (GB)**
(73) Власник(и):
АЛЛЕРГАН, ІНК.,
2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612,
United States of America (US)
(74) Представник:
Кислиця Тетяна Олегівна, реєстр. №425
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
GB 1 202 626 A, 19.08.1970
WO 2013/071009 A1, 16.05.2013
WO 2013/071010 A1, 16.05.2013
SOTA, KAORU ET AL, "Synthesis and antiinflammatory activity of hydrocortisone 17,21-diester", CA, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, Database accession no. 1982:492625, URL: STN, XP002736772 [X] 1,9,11 * abstract * [I] 2-8,13,15,17
KAORU SOTA ET AL, "Synthesis and antiinflammatory activity of hydrocortisone 17,21-diester", YAKUGAKU ZASSHI, (1982-01-01), vol. 102, no. 4, ISSN 0031-6903, pages 365 - 370, XP055173019, page 368, paragraph 7, page 369; table V; compound 30
TACHI, YASUhide ET AL, "17.alpha.-Acyloxy-21-hydroxypregnene(or diene)-3,20-diones", CA, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, Database accession no. 1980:472097, URL: STN, XP002736773 [X] 1,9,11 * abstract * [I] 13,15,17
KAMANO, NORIAKI ET AL, "Steroid 17-esters", CA, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, Database accession no. 1978:121548, URL: STN, XP002736774 [X] 1-9,11 * abstract * [I] 13,15,17

UA 121203 C2

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ПОЛІМОРФНОЇ ФОРМИ СТЕРОЇДОПОДІБНОЇ СПОЛУКИ

(57) Реферат:

В цьому документі запропоновано різні тверді форми певної стероїдоподібної сполуки і способи їх отримання і використання. В одному аспекті запропоновано кристалічну форму вказаної стероїдоподібної сполуки і способи її отримання і використання. В іншому аспекті запропоновано по суті аморфну форму вказаної стероїдоподібної сполуки і способи її отримання 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 та/або композиції, які містять їх.

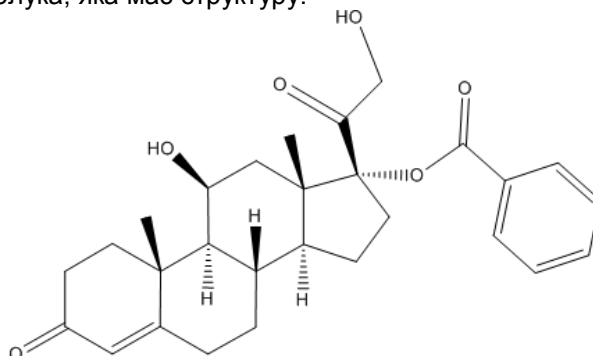
Дана заявка заявляє перевагу за попередньою заявкою на патент США 61/915589 (номер справи 19334PROV (AP)) під найменуванням "Polymorphic Forms Of A Steroid-Like Compound And Methods For The Preparation And Use Thereof", що подана 13 грудня 2013 року, повний зміст якої включено в цей документ за допомогою посилання та слугує основою для претензії цієї заявки на пріоритет.

Галузь техніки

Даний винахід відноситься до твердих форм стероїдоподібної сполуки і до способів їх отримання та застосування. В одному аспекті цей винахід відноситься до кристалічних форм стероїдоподібної сполуки і до способів їх отримання та застосування. В іншому аспекті цей винахід відноситься до, по суті, аморфним формам стероїдоподібної сполуки і до способів їх отримання та застосування.

Рівень техніки

Стероїдоподібна сполука, яка має структуру:



являє собою сполуку, що має inter alia протизапальні властивості (див., наприклад, Британський патент GB1202626).

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.

Відповідно, існує потреба у нових кристалічних формах сполук, таких як стероїдоподібна сполука, що описана в цьому документі.

Суть винаходу

Відповідно до цього винаходу запропоновано різноманітні тверді форми стероїдоподібної сполуки і способи її отримання та застосування.

В одному аспекті запропоновано кристалічні форми стероїдоподібної сполуки і способи її отримання та застосування. В іншому аспекті запропоновано, по суті, аморфні форми стероїдоподібної сполуки і способи її отримання та застосування.

Відповідно до іншого аспекту цього винаходу запропоновано композиції, які містять вказану стероїдоподібну сполуку. В деяких аспектах такі композиції підходять для доставляння вказаної стероїдоподібної сполуки суб'єкту, який потребує цього. В деяких аспектах запропоновано способи лікування різних показань, включаючи глаукому, хворобу сухості очей, очну гіпертензію і т.п.

Відповідно до додаткового аспекту цього винаходу, запропоновано набори, які містять вказану стероїдоподібну сполуку та/або композиції, які містять її.

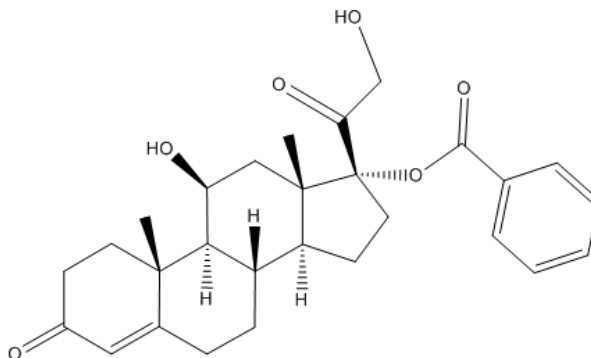
Короткий опис графічних матеріалів

На Фігурі 1 представлена ілюстративна діаграма порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) для кристалічної Форми 1 стероїдоподібної сполуки, яка описана в цьому документі. Основні піки, унікальні для Форми 1, включають піки при близько 7,4, 10,2, 11,4, 12,4, 14,3, 14,7, 17,4, 20,2, 22,4 і 31,6 градусів 2θ. Вертикальна шкала має значення від 0 до 11300, а горизонтальна шкала має значення від 2 до 42.

На Фігурі 2 представлені криві термогравіметричного аналізу/диференціальної сканувальної калориметрії (ТГА/ДСК) для кристалічної твердої Форми 1 стероїдоподібної сполуки, яка описана в цьому документі. Топлення Форми 1 починається при близько 219 °C з піком при близько 221 °C. Невдовзі після цього починається розкладання сполуки (при близько 225 °C).

На Фігурі 3 представлена молекулярна модель молекулярних конфігурацій А і В кристалічної Форми 1 стероїдоподібної сполуки, яка описана в цьому документі.

Детальний опис суті винаходу
Відповідно до цього винаходу запропоновано тверді форми стероїдоподібної сполуки, яка має структуру:



В деяких варіантах реалізації винаходу тверда форма вказаної стероїдоподібної сполуки є кристалічною (Форма 1). Така кристалічна форма може бути додатково описана її діаграмою порошкової рентгенівської дифракції (ПРД). Ілюстративна діаграма ПРД для кристалічної Форми 1 має піки щонайменше при близько 7,4, 10,2, 11,4, 12,4, 14,3, 14,7, 17,4, 20,2, 22,4 і 31,6 градусах 2 θ .

Ілюстративна діаграма ПРД для кристалічної Форми 1 є по суті такою, як показано на Фігурі 1. 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 (2 θ) 7,4, 10,2, 11,4, 12,4, 14,3, 14,7, 17,4, 20,2, 22,4 і 31,6, де термін "близько" значить піки при (2 θ) 7,4 \pm 0,1, 10,2 \pm 0,1, 11,4 \pm 0,1, 12,4 \pm 0,1, 14,3 \pm 0,1, 14,7 \pm 0,1, 17,4 \pm 0,1, 20,2 \pm 0,1, 22,4 \pm 0,1 і 31,6 \pm 0,1 на діаграмі ПРД. Спеціалістам в цій галузі техніки зрозуміло також, що аналогічні варіації відносяться до інших піків 2 θ на Фігурі 1, які також можуть варіюватися на близько 0,1.

В деяких варіантах реалізації цього винаходу кристалічна Форма 1 має ендотерму топлення, яка починається при близько 219 °C (з піком при близько 221 °C), і ендотерму розкладання, яка починається при близько 225 °C.

Кристалічна Форма 1 може бути додатково описана як форма, яка залишається, по суті, незмінною при впливі підвищених температур та/або вологості. Дійсно, такі умови прискорюють утворення кристалічної Форми 1 з аморфної форми стероїдоподібної сполуки, яка описана в цьому документі.

Кристалічна Форма 1 може бути додатково описана як форма, яка залишається, по суті, незмінною при зберіганні за кімнатної температури або близько кімнатної температури на протязі тривалих періодів часу (наприклад, щонайменше 6 місяців, щонайменше 1 рік, щонайменше 2 роки).

В цьому контексті "по суті незмінна" значить, що ознаки, які демонструє зразок в кристалічній Формі 1 (наприклад, наявність унікальних піків ПРД, що вказані в цьому документі), залишаються чітко розрізненими.

Кристалічна Форма 1 також може бути описана з посиланням на її профіль диференціальної сканувальної калориметрії (ДСК); ілюстративний профіль ДСК зазначеної форми представлено на Фігурі 2.

В альтернативному варіанті кристалічна Форма 1 може бути описана з посиланням на структурні особливості її монокристалу, тобто кристалів, які мають орторомбічну просторову групу P2₁2₁2₁ з розмірами елементарної комірки:

$$a=10,1122(5) \text{ \AA},$$

$$b=10,2108(4) \text{ \AA},$$

$$c=47,7048(13) \text{ \AA},$$

$$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ,$$

$$V=4925,7(3) \text{ \AA}^3, Z=8, \text{ щільність} = 1,258 \text{ г/см}^3 \text{ і } T=100(2) \text{ К}.$$

В деяких варіантах реалізації кристалічна Форма 1 може бути описана з посиланням на рентгенівські атомні координати кожного її елементу. Див., наприклад, Таблицю 1.

Таблица 1

Элементы	x	y	z	U (екв.) (\AA^2)
C1A	0,3927(6)	0,4038(4)	0,90360(8)	0,0305(10)
C2A	0,5098(6)	0,4810(4)	0,91511(8)	0,0350(11)
C3A	0,6469(6)	0,4187(4)	0,91282(9)	0,0359(11)
C4A	0,3854(5)	0,4046(4)	0,87080(8)	0,0299(10)
C5A	0,3987(6)	0,5490(4)	0,86166(9)	0,0365(11)
C6A	0,4804(5)	0,3152(4)	0,85491(8)	0,0308(10)
C7A	0,4476(5)	0,3047(5)	0,82350(8)	0,0314(10)
C8A	0,3008(5)	0,2669(4)	0,81863(8)	0,0292(10)
C9A	0,2612(5)	0,2573(4)	0,78686(8)	0,0321(10)
C10A	0,2487(6)	0,3909(5)	0,77191(9)	0,0386(12)
C11A	0,3625(5)	0,1700(5)	0,77191(8)	0,0354(11)
C12A	0,3155(6)	0,1224(5)	0,74322(9)	0,0402(13)
C13A	0,1834(6)	0,0582(5)	0,74481(9)	0,0369(12)
C14A	0,0947(6)	0,0978(5)	0,76737(9)	0,0396(12)
C15A	0,1254(5)	0,1931(5)	0,78564(9)	0,0343(11)
C16A	0,0217(6)	0,2511(5)	0,80431(9)	0,0390(11)
C17A	0,0657(6)	0,2731(4)	0,83448(9)	0,0347(11)
C18A	0,1993(5)	0,3448(4)	0,83610(8)	0,0316(10)
C19A	0,2423(5)	0,3523(4)	0,86668(8)	0,0294(10)
C20A	0,1611(6)	0,4342(4)	0,88738(9)	0,0359(11)
C21A	0,2545(6)	0,4549(4)	0,91258(9)	0,0374(12)
C22A	0,4171(5)	0,2420(4)	0,93904(8)	0,0299(10)
C23A	0,4177(5)	0,0991(4)	0,94539(9)	0,0311(10)
C24A	0,4404(6)	0,0626(5)	0,97293(10)	0,0394(12)
C25A	0,4396(7)	-0,0689(5)	0,98016(10)	0,0471(14)
C26A	0,4173(6)	-0,1625(4)	0,95984(11)	0,0440(13)
C27A	0,3949(6)	-0,1264(5)	0,93241(10)	0,0429(13)
C28A	0,3951(6)	0,0044(4)	0,92496(9)	0,0355(11)
H2AA	0,7464	0,4621	0,9442	0,058
H3AA	0,6424	0,328	0,9201	0,043
H3AB	0,672	0,4138	0,8928	0,043
H3AC	0,5436	0,4582	0,8162	0,061
H5AA	0,3656	0,559	0,8425	0,055
H5AB	0,492	0,575	0,8624	0,055
H5AC	0,3472	0,6047	0,8743	0,055
H6AA	0,4776	0,2267	0,8633	0,037
H6AB	0,5716	0,3492	0,857	0,037
H7AA	0,5034	0,2329	0,8155	0,038
H8AA	0,2937	0,1751	0,8258	0,035
H10A	0,2155	0,3774	0,7528	0,058
H10B	0,3356	0,4332	0,7711	0,058
H10C	0,187	0,4467	0,7823	0,058
H11A	0,4458	0,2197	0,7695	0,043
H11B	0,3818	0,0931	0,7839	0,043
H12A	0,3106	0,1978	0,7302	0,048
H12B	0,3806	0,0594	0,7356	0,048
H14A	0,012	0,0545	0,7692	0,047
H16A	-0,0563	0,1924	0,8044	0,047
H16B	-0,0066	0,3361	0,7963	0,047
H17A	0,0733	0,1874	0,8441	0,042
H17B	-0,0023	0,3252	0,8444	0,042
H18A	0,1899	0,4352	0,8283	0,038
H19A	0,2417	0,2605	0,874	0,035
H20A	0,0801	0,3869	0,8931	0,043

Таблица 1

Элементы	x	y	z	U (екв.) (\AA^2)
H20B	0,1355	0,5191	0,879	0,043
H21A	0,222	0,4057	0,9291	0,045
H21B	0,2592	0,5489	0,9175	0,045
H24A	0,4563	0,1274	0,9868	0,047
H25A	0,4545	-0,0944	0,999	0,056
H26A	0,4174	-0,2526	0,9648	0,053
H27A	0,3793	-0,1916	0,9186	0,051
H28A	0,38	0,0295	0,9061	0,043
O1A	0,4978(4)	0,5901(3)	0,92428(6)	0,0381(8)
O2A	0,7455(4)	0,4867(3)	0,92739(6)	0,0386(8)
O3A	0,4785(4)	0,4213(4)	0,80862(6)	0,0409(9)
O4A	0,1454(4)	-0,0203(4)	0,72694(6)	0,0470(10)
O5A	0,4062(4)	0,2655(3)	0,91140(5)	0,0299(7)
O6A	0,4261(4)	0,3279(3)	0,95646(6)	0,0389(8)
C1B	-0,1701(5)	-0,1821(5)	0,84613(9)	0,0308(10)
C2B	-0,2410(5)	-0,3045(5)	0,83526(8)	0,0346(11)
C3B	-0,1713(6)	-0,4353(5)	0,83828(9)	0,0367(11)
C4B	-0,1757(5)	-0,1676(5)	0,87881(9)	0,0315(10)
C5B	-0,3207(5)	-0,1870(5)	0,88767(9)	0,0370(11)
C6B	-0,0830(5)	-0,2524(4)	0,89594(8)	0,0283(9)
C7B	-0,0780(6)	-0,2121(4)	0,92717(8)	0,0322(10)
C8B	-0,0474(5)	-0,0643(4)	0,93082(8)	0,0287(10)
C9B	-0,0437(5)	-0,0192(4)	0,96223(8)	0,0307(10)
C10B	-0,1800(6)	-0,0137(5)	0,97660(10)	0,0408(13)
C11B	0,0514(6)	-0,1093(4)	0,97818(8)	0,0346(11)
C12B	0,0931(6)	-0,0529(5)	1,00660(9)	0,0395(12)
C13B	0,1502(6)	0,0813(5)	1,00393(9)	0,0393(12)
C14B	0,1045(6)	0,1608(5)	0,98076(9)	0,0358(11)
C15B	0,0129(6)	0,1214(4)	0,96235(9)	0,0326(11)
C16B	-0,0537(6)	0,2158(4)	0,94286(9)	0,0357(11)
C17B	-0,0689(6)	0,1637(4)	0,91281(9)	0,0346(11)
C18B	-0,1317(5)	0,0267(4)	0,91212(9)	0,0307(10)
C19B	-0,1308(5)	-0,0249(4)	0,88190(8)	0,0295(10)
C20B	-0,2149(5)	0,0480(4)	0,86025(9)	0,0337(10)
C21B	-0,2271(6)	-0,0500(5)	0,83569(9)	0,0371(11)
C22B	-0,0016(5)	-0,2054(4)	0,81147(8)	0,0301(10)
C23B	0,1417(5)	-0,2001(5)	0,80573(9)	0,0331(10)
C24B	0,1836(6)	-0,2288(6)	0,77854(10)	0,0441(13)
C25B	0,3164(7)	-0,2237(6)	0,77198(11)	0,0506(15)
C26B	0,4072(7)	-0,1907(6)	0,79199(12)	0,0507(14)
C27B	0,3688(6)	-0,1628(5)	0,81919(11)	0,0429(12)
C28B	0,2343(5)	-0,1661(5)	0,82600(9)	0,0353(11)
H2BA	-0,2191	-0,5468	0,8089	0,06
H3BA	-0,0827	-0,4294	0,8295	0,044
H3BB	-0,1588	-0,4547	0,8584	0,044
H3BC	-0,2176	-0,3223	0,9374	0,06
H5BA	-0,3337	-0,1515	0,9066	0,055
H5BB	-0,3419	-0,2806	0,8876	0,055
H5BC	-0,3788	-0,1411	0,8745	0,055
H6BA	0,0071	-0,2466	0,8879	0,034
H6BB	-0,1121	-0,3448	0,8946	0,034
H7BA	-0,0035	-0,2615	0,936	0,039
H8BA	0,0453	-0,0534	0,9239	0,034
H10D	-0,1707	0,0247	0,9953	0,061
H10E	-0,2159	-0,1026	0,9782	0,061

Таблиця 1

Елементи	x	y	z	U (екв.) (\AA^2)
H10F	-0,2403	0,0401	0,9654	0,061
H11C	0,0081	-0,1952	0,9812	0,042
H11D	0,1312	-0,1242	0,9666	0,042
H12C	0,0152	-0,0497	1,0192	0,047
H12D	0,1595	-0,1116	1,0153	0,047
H14B	0,1415	0,2457	0,9785	0,043
H16C	-0,0018	0,298	0,9423	0,043
H16D	-0,1424	0,2371	0,9504	0,043
H17C	-0,1247	0,2249	0,9019	0,041
H17D	0,0192	0,1601	0,9038	0,041
H18B	-0,2244	0,0307	0,9193	0,037
H19B	-0,0371	-0,0208	0,8752	0,035
H20C	-0,1708	0,1297	0,8541	0,04
H20D	-0,303	0,0699	0,868	0,04
H21C	-0,1766	-0,0183	0,8193	0,044
H21D	-0,3208	-0,0604	0,8302	0,044
H24B	0,1207	-0,2517	0,7646	0,053
H25B	0,3449	-0,2431	0,7535	0,061
H26B	0,4982	-0,187	0,7872	0,061
H27B	0,4329	-0,1416	0,833	0,051
H28B	0,2063	-0,1451	0,8445	0,042
O1B	-0,3533(4)	-0,2981(4)	0,82634(6)	0,0398(8)
O2B	-0,2425(4)	-0,5389(3)	0,82571(6)	0,0401(8)
O3B	-0,1943(4)	-0,2462(3)	0,94192(6)	0,0399(9)
O4B	0,2258(4)	0,1270(4)	1,02163(6)	0,0451(10)
O5B	-0,0289(3)	-0,1901(3)	0,83923(6)	0,0312(7)
O6B	-0,0865(4)	-0,2215(4)	0,79397(6)	0,0393(8)

В деяких варіантах реалізації винаходу існує дві молекули в асиметричній комірни кристалічної решітки Форми 1. На Фігурі 3 представлено молекулярні конфігурації двох молекул (молекули А і В).

5 В деяких варіантах реалізації цього винаходу кристалічна Форма 1 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 1.

10 Крім того, кристалічна форма, яка описана в цьому документі, має профіль диференціальної сканувальної калориметрії, який представлено на Фігурі 2, включаючи наявність ендотермі топлення, яка починається при близько 219 °С (з піком при близько 221 °С), і ендотермі розкладання, яка починається при близько 225 °С на профілі диференціальної сканувальної калориметрії. Вказаний профіль демонструє одну подію топлення, що вказує на те, що Форма 1 являє собою по суті чистий кристал і не містить ніяких інших кристалічних форм. Відповідно, спеціалістам в цій галузі техніки зрозуміло, що кристалічна форма, яка описана в цьому документі, може по суті не містити інших кристалічних форм, на підставі її профілю ДСК.

15 В деяких варіантах реалізації винаходу тверда форма стероїдоподібної сполуки, передбачена для використання згідно цього винаходу, 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.

Відповідно до іншого варіанта реалізації цього винаходу запропоновано фармацевтичні композиції, які містять терапевтично ефективну кількість:

- 25
- кристалічної Форми 1, яка описана в цьому документі,
 - по суті аморфні форми вказаної стероїдоподібної сполуки або
 - комбінації будь-яких двох або більше з них,

в офтальмологічно прийнятному носії для них.

Спеціалісти в цій галузі техніки можуть легко визначити офтальмологічно прийнятні носії, які

підходять для введення (або виробництва лікарських засобів, які містять) стероїдоподібних сполук, які описані в цьому документі. Зокрема, ліки для системного введення можуть бути отримані у вигляді розчину, емульсії, суспензії, аерозолі або подібне.

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.

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.

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, полоксамер, карбоксиметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, очищену воду і т.п.

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

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.

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

Інші допоміжні компоненти, що можуть бути включені в офтальмологічні препарати, які розглядаються в цьому документі, являють собою хелатуючі агенти. Відповідний хелатуючий агент являє собою едетат динатрію, хоча замість нього або разом з ним можуть бути використані також інші хелатуючі агенти.

Зазначені інгредієнти зазвичай використовують в наступних кількостях:

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

Кількість введеної стероїдоподібної 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 стероїдоподібних сполук згідно цього винаходу, можуть складати від близько 0,5 або близько 1 до близько 100 мг/кг/добу.

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

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.

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

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.

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.

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

В іншому варіанті реалізації цього винаходу запропоновано спосіб лікування хвороби сухості очей, який включає введення суб'єкту, що потребує цього, композиції, яка містить стероїдоподібну сполуку в кристалічній формі 1, яка описана в цьому документі.

В іншому варіанті реалізації цього винаходу запропоновано спосіб лікування хвороби сухості очей, який включає введення суб'єкту, що потребує цього, композиції, яка містить стероїдоподібну сполуку в по суті аморфній формі, яка описана в цьому документі.

"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.

Відповідно до іншого варіанта реалізації цього винаходу запропоновано способи отримання вказаних твердих форм стероїдоподібної сполуки, яка описана в цьому документі, з використанням однієї або більше з наступних методик кристалізації, наприклад, випаровування, охолодження, суспендування, дифузії пари і т.п.

Відповідно до додаткового варіанта реалізації цього винаходу запропоновано способи отримання кристалічної форми 1 стероїдоподібної сполуки, яка описана в цьому документі, з її аморфного стану, вказаний спосіб включає вплив на за необхідності нагріту суспензію та/або розчин вказаної сполуки:

(i) умов, які підходять для випаровування з нього розріджувача,

(ii) термоциклювання/дозрівання (від кімнатної температури до 50 °C) в неполярному розчиннику в присутності кристалічних або аморфних форм стероїдоподібної сполуки, і

(iii) поступового:

зниження його температури та/або

додавання до нього достатньої кількості осаджувача для прискорення осадження із нього вказаної сполуки.

В цьому контексті "підходящий розріджувач" відноситься до середовища, в якому може бути суспендована та/або розчинена стероїдоподібна сполука. Ілюстративні розріджувачі включають кетони (наприклад, ацетон, метилетилкетон і т.п.), спирти (наприклад, метанол, етанол, пропанол, бутанол і т.п.), естери (наприклад, етилацетат), нітрили (наприклад, ацетонітрил), етери (наприклад, діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, 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.

В цьому контексті "умови, які підходять для випаровування з нього розріджувача" відносяться до комбінації температури та/або атмосферного тиску, 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 стероїдоподібну сполуку згідно цього винаходу.

В цьому контексті "підходящий неполярний розчинник" відноситься до розчинника з відносно низькою полярністю для ініціації утворення кристалів вказаної стероїдоподібної сполуки.

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.

В цьому контексті "осаджувач" відноситься до середовища, в якому стероїдоподібна сполука, описана в цьому документі, не має помітної розчинності; отже, застосування

"достатньої" кількості осаджувача має на увазі додавання деякої кількості осаджувача достатньої для ініціації осадження та/або кристалізації більшої частини вказаної сполуки із розчину або суспензії, яка її містить.

Відповідно до додаткового варіанта реалізації цього винаходу запропоновано способи перетворення аморфної форми стероїдоподібних сполук, які описані в цьому документі, в їх кристалічну Форму 1, вказаний спосіб включає вплив на вказану сполуку підвищеної вологості (наприклад, відносної вологості $>50\%$) та/або температури (наприклад, температури щонайменше 35°C) на протязі щонайменше 72 годин.

В деяких варіантах реалізації по суті аморфна форма стероїдоподібної сполуки, передбачена для використання згідно цього винаходу, може бути перетворена на кристалічну Форму 1 за допомогою впливу на вказаний аморфний матеріал підвищених температур та/або підвищеної вологості, достатньої для прискорення потрібного перетворення. Наприклад, було встановлено, що вплив на по суті аморфний матеріал температури вище близько 110°C на протязі щонайменше 1 години є достатнім для прискорення перетворення його суттєвої частини на кристалічну Форму 1. Так само, вплив на по суті аморфний матеріал відносної вологості 97% за кімнатної температури (близько 25°C) на протязі близько 2 тижнів є достатнім для прискорення перетворення його суттєвої частини на кристалічну Форму 1. В альтернативному варіанті було виявлено, що вплив на по суті аморфний матеріал відносної вологості 75% при близько 40°C на протязі 1 тижня є достатнім для прискорення перетворення його суттєвої частини на кристалічну Форму 1.

В цьому контексті "його значна частина" відноситься до більшої частини розглянутого зразка, тобто більше 50% зразка піддається перетворенню з аморфної форми на кристалічну Форму 1; в деяких варіантах реалізації більше 60% зразка піддається перетворенню з аморфної форми на кристалічну Форму 1; в деяких варіантах реалізації більше 70% зразка піддається перетворенню з аморфної форми на кристалічну Форму 1; в деяких варіантах реалізації більше 80% зразка піддається перетворенню з аморфної форми на кристалічну Форму 1; в деяких варіантах реалізації більше 90% зразка піддається перетворенню з аморфної форми на кристалічну Форму 1.

Відповідно до додаткового варіанта реалізації цього винаходу запропоновано способи перетворення Форми 1 стероїдоподібної сполуки, яка описана в цьому документі, на її аморфну форму, вказаний спосіб включає висушування за допомогою заморожування матеріалу Форми 1 з використанням підходящого розріджувача, такого як суміш трет-бутанолу/води (3/1 об./об.) і підходящого циклу заморожування-висушування такого як заморожування за температури сухого льоду/ацетону на протязі близько 10 хвилин з наступним 12-годинним циклом висушування.

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.

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.

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.

Для лікування глаукоми передбачено комбіноване лікування з наступними класами ліків:

β -Блокатори (або β -адренергічні антагоністи), включаючи картеолол, левобунолол, метипаранолол, тимолола напівгідрат, тимолола малеат, β_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 карбоангідрази, включаючи ацетазоламід, дихлорофенамід, метазоламід, бринзоламід, дорзоламід і т.п., або їхні фармацевтично прийнятні солі або проліки;

Холінергічні агоністи, включаючи

холінергічні агоністи прямої дії, такі, як карбахол, пилокарпіну 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;

Антагоністи глутамату, такі як мемантин, амантадин, римантадин, нітрогліцерин, декстрофан, детрометрофан, CGS-19755, дигідропіridини, верапаміл, емопаміл, бензотіазепіни, бепридил, дифенілбутилпиперидини, дифенілпиперазини, HOE 166 і споріднені ліки, флуспирилен, еліпродил, іфенпродил, CP-101,606, тибалозин, 2309BT, і 840S, флунаризин, нікардипін, ніфедипін, німодипін, барнідипін, верапаміл, лідофлазин, прениламіну лактат, амілорид і т.п., або їхні фармацевтично прийнятні солі або проліки;

Простаміди, 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

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.

Діаграми порошкової рентгенівської дифракції отримували на дифрактометрі Bruker D8, з використанням випромінювання Cu K α (40 кВ, 40 мА), гоніометр θ – 2θ та дивергенцію V4 і приймальна щілина, Ge монохроматор і детектор Lynxeye. Зразки випробовували в умовах оточуючого середовища в формі плоских пластин. Зразок обережно упаковували у заглиблення, яке було вирізано в відполірованій кремнієвій пластині з нульовим рівнем шуму (510). Параметри збору даних:

Кутовий діапазон: від 2 до 42° 2θ

Розмір кроку: 0,05° 2θ

Час збору: 0,5 с/крок

Дані ДСК отримували на приладі Mettler DSC 823E. Як правило, 1-3 мг кожного зразка в алюмінієвому тиглі з точковим отвором нагрівали зі швидкістю 10 °C/хв. від 25 °C до 260 °C. Над зразком підтримували потік азоту зі швидкістю 50 мл/хв.

Стероїдоподібна сполука, описана в цьому документі, може бути синтезована способами, представленими в британському патенті GB1202626. Для представлених нижче прикладів аморфну форму стероїдоподібної сполуки отримували висушуванням з заморожуванням отриманої кристалічної форми відповідно з наступною методикою: стероїдоподібну сполуку в тому вигляді, в якому вона була придбана (кристалічна), розчиняли в 40 об'ємних еквівалентах суміші трет-бутанолу/води (75/25 % об.) при 50 °C. Потім отриманий розчин фільтрували (фільтр 0,45 мкм) для гарантованого усунення кристалічних зародків та обробляли наступним способом: (партію 1,4 г) заморожували на сухому льоді/ацетоні на протязі 10 хвилин, потім висушували на протязі 12 годин під вакуумом. На стадії висушування температуру не контролювали.

Приклад 1

Теплий розчин стероїдоподібної сполуки, яка описана в цьому документі, отримували в різних розчинниках, таких як ацетонітрил, ацетон, диметилформамід, метанол, етанол, етилацетат, 1-пропанол, 2-пропанол або суміш ацетону і води (9/1 об./об.) або ацетонітрилу і води (9/1 об./об.), потім повільно охолоджували до утворення видимих кристалів. Комбінацію розчинників/умов охолодження, яка сприяє утворенню кристалічної форми 1, представлено в таблиці 2:

Таблиця 2

Розчинник	Умови
Ацетонітрил	50 °C \rightarrow 4 °C
Ацетон	50 °C \rightarrow -20 °C
Етилацетат	50 °C \rightarrow 4 °C
Метанол	50 °C \rightarrow кімнатна температура
2-пропанол	50 °C \rightarrow 4 °C
Ацетон/вода (9/1 об./об.)	50 °C \rightarrow 4 °C
Ацетонітрил/вода (9/1 об./об.)	50 °C \rightarrow -20 °C

Приклад 2

Стероїдоподібну сполуку, яка описана в цьому документі, розчиняли в підходящому розчиннику, такому як анізол, дихлорометан, діоксан, тетрагідрофуран, хлороформ, гептан або

суміші діоксану і води (9/1 об./об.). В результаті випаровування із неї розчинника отримували кристалічну Форму 1, яку визначали за допомогою ПРД.

Приклад 3

Стероїдоподібна сполука, яка описана в цьому документі, може бути також кристалізована з використанням методики дифузії парів. Зокрема, передбачається що кристалічна Форма 1 може бути отримана за допомогою розчинення вказаної сполуки в полярному розчиннику, такому як ацетонітрил, з подальшим впливом неполярного розчинника, такого як толуол, за кімнатної температури.

В альтернативному варіанті, передбачається, що кристалічна Форма 1 може бути отримана за допомогою розчинення вказаної сполуки в полярному розчиннику, такому як діоксан, з подальшим впливом неароматичного, неполярного розчинника, такого як гексан, за кімнатної температури.

Приклад 4

В альтернативному варіанті, передбачається, що кристалічна Форма 1 може бути отримана за допомогою термоциклювання/дозрівання (від кімнатної температури до 50 °C) в неполярному розчиннику, такому як толуол, в присутності кристалічних або аморфних форм стероїдоподібної сполуки, передбаченого для використання згідно цього винаходу.

Приклад 5

Зразок стероїдоподібної сполуки в кристалічній Формі 1 зберігали на протязі 7 днів при 40 °C і відносній вологості 75 %. Через вказаний час записали спектр ПРД та порівняли зі спектром ПРД зразка до зберігання за підвищеної температури і вологості. Помітних змін в спектрі ПРД не виявлено. Таким же чином, інший зразок стероїдоподібної сполуки в кристалічній Формі 1 зберігали на протязі 1 року за кімнатної температури (21 °C і відносна вологість, яка не контролювалась). Порівняння спектру ПРД після зберігання за кімнатної температури зі спектром ПРД до зберігання за кімнатної температури також не виявило змін. Отримані результати вказують, що стероїдоподібна сполука в кристалічній Формі 1 залишається в кристалічній Формі 1 навіть після зберігання на протязі тривалих періодів часу за підвищеної температури і вологості, а також за кімнатної температури.

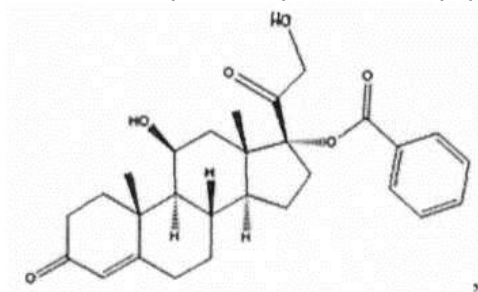
Спеціалістам в тій галузі техніки, до якої відноситься викладений вище опис, зрозумілі різні модифікації цього винаходу, на додаток до тих, які представлено та описано в цьому документі. Вказані модифікації також передбачаються як і ті, що входять в об'єм прикладеної формули винаходу.

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.

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 ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання кристалічної форми 1 сполуки:



яка має діаграму порошкової рентгенівської дифракції з піками щонайменше при близько 7,4, 10,2, 11,4, 12,4, 14,3, 14,7, 17,4, 20,2, 22,4 і 31,6 градусах 2θ, який включає:

розчинення сполуки у придатному розріджувачі, вибраному із групи, яка складається з анізолу, дихлорметану, діоксану, тетрагідрофурану, хлороформу, гептану і суміші діоксану і води 9/1 (об./об.), і

вплив на розчин вказаної сполуки в придатному розріджувачі умов, придатних для випаровування з нього розріджувача, причому умови, придатні для випаровування з розчину

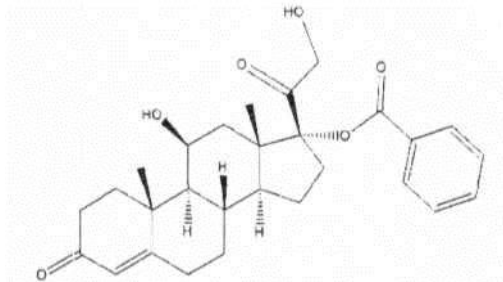
розріджувача, вибрані із групи, яка складається з підвищених температур при атмосферному тиску, кімнатної температури при зниженому тиску і комбінації підвищеної температури і зниженого тиску.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що умови, придатні для випаровування розріджувача, включають підвищені температури при атмосферному тиску.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що умови, придатні для випаровування розріджувача, включають кімнатну температуру при зниженому тиску.

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що умови, придатні для випаровування розріджувача, включають комбінацію підвищеної температури і зниженого тиску.

5. Спосіб перетворення аморфної форми сполуки



на кристалічну форму 1, яка має діаграму порошкової рентгенівської дифракції з піками щонайменше при близько 7,4, 10,2, 11,4, 12,4, 14,3, 14,7, 17,4, 20,2, 22,4 і 31,6 градусах 2θ , який включає вплив на вказану сполуку підвищеної вологості та/або температури протягом щонайменше 72 годин.

6. Спосіб за п. 5, який **відрізняється** тим, що підвищена вологість являє собою відносну вологість більше 50 %.

7. Спосіб за п. 5, який **відрізняється** тим, що підвищена температура становить щонайменше 35 °C.

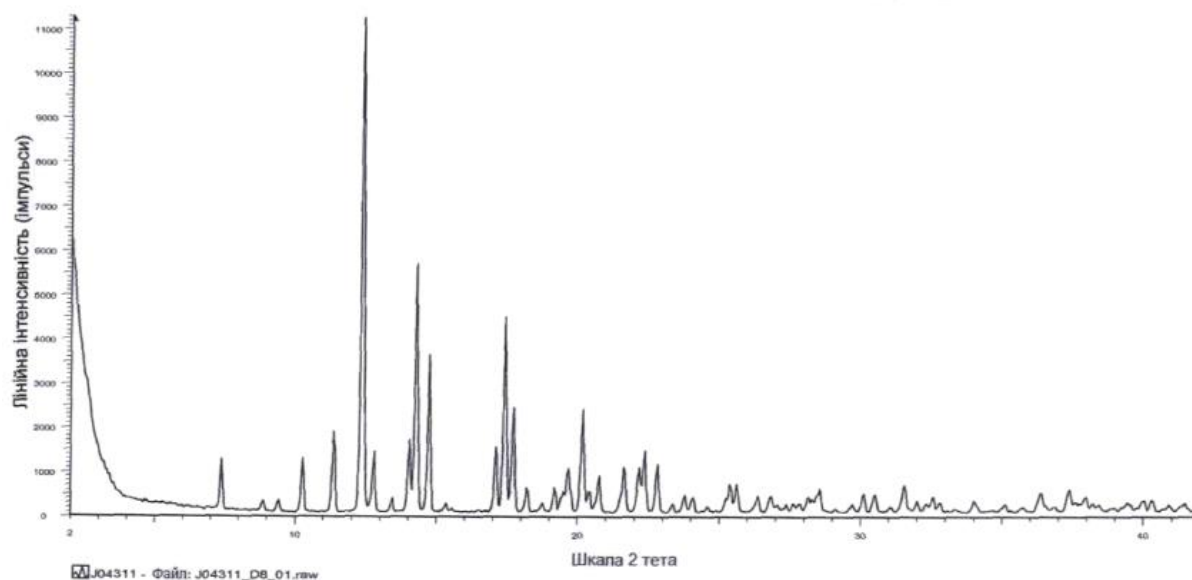
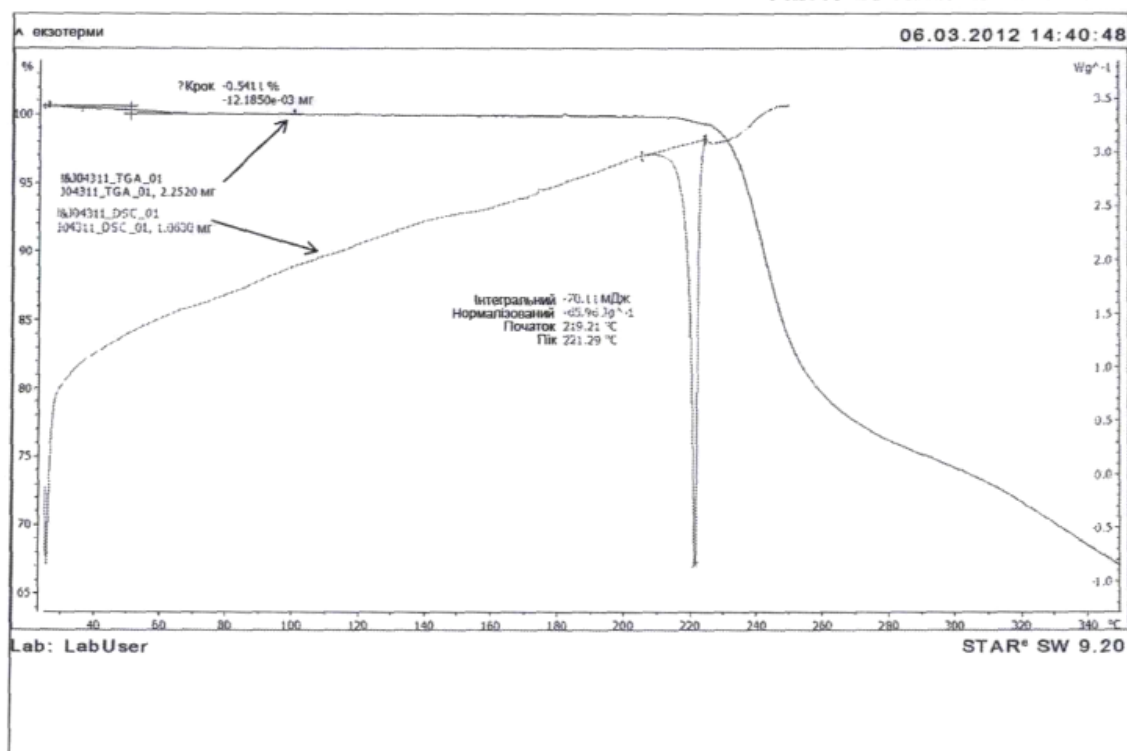
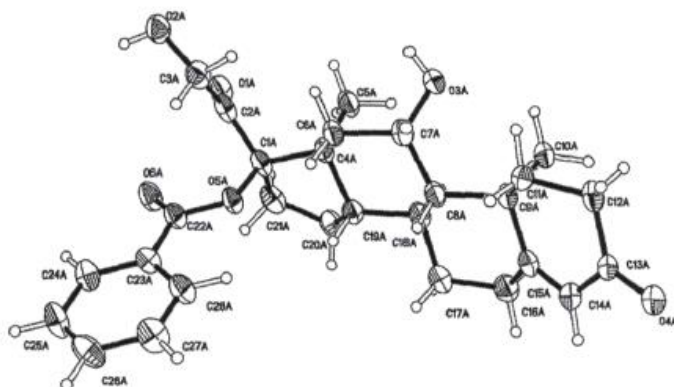


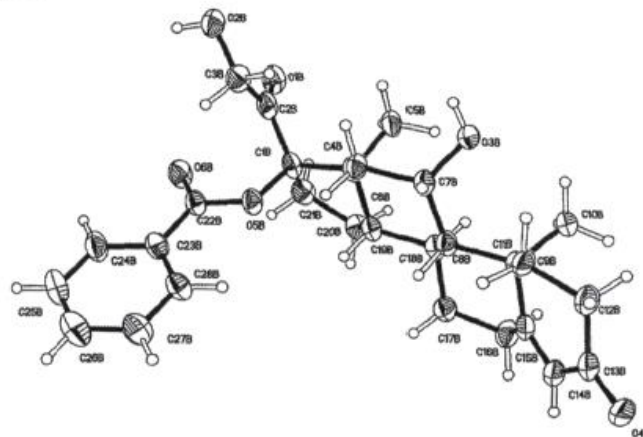
Fig.1



Фиг.2



Молекула А



Молекула В

Фиг.3

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

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