



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2017123762, 23.12.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

23.12.2014 US 62/096,352;

13.10.2015 US 62/240,611

(43) Дата публикации заявки: 24.01.2019 Бюл. № 03

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 24.07.2017

(86) Заявка РСТ:
IL 2015/051246 (23.12.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/103262 (30.06.2016)

Адрес для переписки:

190000, Санкт-Петербург, ВОХ-1125,
"ПАТЕНТИКА"

(71) Заявитель(и):

НЕЙРОДЕРМ ЛТД (IL)

(72) Автор(ы):

ЯКОБИ-ЦЕЕВИ Орон (IL),**НЕМАС Мара (IL),****КАММИНС Джонатан (GB),****ДИТРИХ Петра (GB)**(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ АПОМОРФИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(57) Формула изобретения

1. Твердая кристаллическая форма свободного основания апоморфина или его гидрата, сольвата или сокристалла.

2. Твердая кристаллическая форма свободного основания апоморфина или его сольвата по п. 1.

3. Твердая кристаллическая форма сольвата апоморфина по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что растворитель, образующий сольват, выбран из (C₁-C₃)алкил-, диалкил- или триалкилбензола, пиридина, пиррола, (C₁-C₃)алкил-CN, (C₁-C₃)алкил-NO₂, (R)₂NC(O)H, где R представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₅)алкил-C(O)O-сложных эфиров, (C₁-C₈)алканола, (C₂-C₈)алкил-O-(C₁-C₈)алкила, (C₃-C₈)циклического простого эфира, (C₃-C₇)циклического простого диэфира, (C₂-C₆)гликоля или их смеси.

4. Твердая кристаллическая форма по п. 3, отличающаяся тем, что указанный растворитель, образующий сольват, выбран из формамида, ацетона, метил-трет-бутилового эфира, тетрагидрофурана, ацетонитрила, нитрометана, пиридина, этиленгликоля, кумола, MeOAc, EtOAc, изопропилацетата, MeOH, EtOH, изопропилового спирта, n-пропанола, n-BuOH, 1,4-диоксана или их смеси.

5. Твердая кристаллическая форма по п. 4, отличающаяся тем, что указанный растворитель, образующий сольват, представляет собой смесь IPA (изопропиловый

спирт) и кумола.

6. Твердая кристаллическая форма по п. 4, содержащая от примерно 0,1 до примерно 1,1, предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 1,0 моль формамида, ацетона, метил-трет-бутилового эфира, тетрагидрофурана, ацетонитрила, нитрометана, пиридина, этиленгликоля, кумола, MeOAc, EtOH, изопропилового спирта или 1,4-диоксана примерно на 1 моль свободного основания апоморфина.

7. Твердая кристаллическая форма по любому из пп. 1-5, имеющая дифрактограмму XRPD, эквивалентную тем, что показаны на ФИГ. 33, ФИГ. 34, ФИГ. 35, ФИГ. 36, ФИГ. 37, ФИГ. 38, ФИГ. 40, ФИГ. 41, ФИГ. 42, ФИГ. 43, ФИГ. 44, ФИГ. 45, ФИГ. 47, ФИГ. 48, ФИГ. 49, ФИГ. 50, ФИГ. 51, ФИГ. 52, ФИГ. 56 или ФИГ. 57.

8. Твердая кристаллическая форма по п. 3, отличающаяся тем, что указанный растворитель, образующий сольват, представляет собой (C₁-C₈)алканол.

9. Твердая кристаллическая форма по п. 8, отличающаяся тем, что указанный растворитель, образующий сольват, представляет собой изопропиловый спирт.

10. Твердая кристаллическая форма по п. 9, отличающаяся тем, что изопропиловый спирт составляет от примерно 15% до примерно 25%, от примерно 16% до примерно 20%, от примерно 17% до примерно 19%, от примерно 18% до примерно 19% или примерно 18,2% по массе кристалла.

11. Твердая кристаллическая форма по п. 9, содержащая моносольват свободного основания апоморфина в изопропиловом спирте.

12. Твердая кристаллическая форма по любому из пп. 8-11, отличающаяся тем, что кристаллы имеют повышенную стабильность к изменению окраски или разложению по сравнению с аморфным свободным основанием апоморфина.

13. Твердая кристаллическая форма по любому из пп. 9-12, отличающаяся тем, что кристаллы десольватируются при температуре примерно 110°C; или кристаллы плавятся при температуре примерно 204°C.

14. Твердая кристаллическая форма по любому из пп. 8-13, отличающаяся тем, что кристаллы поглощают менее 0,1% (масс./масс.) воды из воздуха при установлении равновесия при измерении при помощи гравиметрического способа определения сорбции паров (GVS) в диапазоне от 0% до примерно 90% относительной влажности и 25±0,1°C; или кристаллы содержат примерно 0,2% (масс./масс.) воды или менее.

15. Кристаллическая форма по любому из пп. 8-14, имеющая дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), содержащую пики при:

(i) 8,44, 12,73, 15,84, 16,85, 17,24, 20,30, 21,37, 23,16, 23,70, 24,27, 24,82, 25,53 и 27,01 градуса 2-тета;

(ii) 8,48, 11,13, 12,88, 15,96, 16,85, 16,99, 23,69, 25,61, 30,38 и 34,35 градуса 2-тета;

(iii) 7,98, 8,49, 11,17, 12,03, 12,69, 12,88, 15,97, 16,83, 17,00, 17,36, 17,72, 20,31, 21,39, 22,43, 23,02, 23,71, 24,09, 24,85, 25,60, 27,04, 30,35, 32,18 и 34,38 градуса 2-тета;

(iv) 10,585, 11,980, 12,768, 13,091, 14,344, 14,526, 15,596, 15,960, 17,637, 18,446, 18,708, 19,678, 20,224, 20,689, 21,497, 22,467, 24,326, 25,437, 26,387, 27,577, 28,067, 32,313, 28,850 и 24,036 градуса 2-тета; или

(v) 7,962, 10,599, 11,952, 12,778, 14,352, 14,527, 15,608, 15,925, 17,584, 18,375, 18,693, 19,688, 20,249, 20,668, 21,480, 22,159, 22,447, 24,024, 24,365, 25,404, 25,662, 26,428, 27,535, 28,036, 28,896, 29,360, 29,860, 30,262, 31,018 и 32,308 градуса 2-тета;

где каждое значение пика включает погрешность ±0,2 градуса 2-тета.

16. Твердая кристаллическая форма по любому из пп. 8-14, имеющая дифрактограмму XRPD, эквивалентную тем, что показаны на ФИГ. 9, ФИГ. 10, ФИГ. 25, ФИГ. 29, ФИГ. 38, ФИГ. 53 или ФИГ. 54.

17. Жидкий состав, полученный путем растворения твердой кристаллической формы свободного основания апоморфина или его гидрата, сольвата или сокристалла по

любому из пп. 1-16 в растворителе.

18. Жидкий состав по п. 16, полученный путем растворения твердой кристаллической формы свободного основания апоморфина или его сольвата по любому из пп. 2-16.

19. Жидкий состав по п. 17 или 18, дополнительно содержащий антиоксидант.

20. Жидкий состав по любому из пп. 17-19, дополнительно содержащий фармацевтически приемлемый носитель.

21. Жидкий состав по п. 20, предназначенный для подкожного, чрескожного, внутрикожного, внутривенного, внутриартериального, внутримышечного, интраперитонеального, интратекального, внутриплеврального, внутритрахеального, интраназального, подъязычного или трансбуккального введения.

22. Способ лечения неврологического или двигательного заболевания или расстройства или состояния, связанного с указанным заболеванием или расстройством, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту жидкого состава по любому из пп. 17-21.

23. Жидкий состав по любому из пп. 17-21 для применения для лечения неврологического или двигательного заболевания или расстройства или состояния, связанного с указанным заболеванием или расстройством.

24. Способ по п. 22 или жидкий состав по п. 23, отличающиеся тем, что указанное неврологическое или двигательное заболевание или расстройство представляет собой болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера или акинезию, и состояние, связанное с указанным неврологическим заболеванием или расстройством, представляет собой алкоголизм, опиатную зависимость или эректильную дисфункцию.

25. Способ получения твердой кристаллической формы свободного основания апоморфина или его сольвата по п. 2, включающий

(а) растворение гидрохлорида апоморфина и необязательно антиоксиданта в растворителе, выбранном из (C₁-C₃)алкил-, диалкил- или триалкилбензола, пиридина, пиррола, (C₁-C₃)алкил-CN, (C₁-C₃)алкил-NO₂, (R)₂NC(O)H, где R представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₅)алкил-C(O)O-сложных эфиров, (C₁-C₈)алканола, (C₂-C₈)алкил-O-(C₁-C₈)алкила, (C₃-C₈)циклического простого эфира, (C₃-C₇)циклического простого диэфира, (C₂-C₆)гликоля или их смеси;

(b) приведение в контакт раствора, полученного на стадии (а), с основанием, количество которого является достаточным для получения свободного основания апоморфина или его сольвата; и

(с) обработку раствора в условиях, обеспечивающих кристаллизацию свободного основания апоморфина или его сольвата, для получения таким образом указанной кристаллической формы свободного основания апоморфина или его сольвата.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что указанный растворитель выбран из формамида, ацетона, метил-трет-бутилового эфира, тетрагидрофурана, ацетонитрила, нитрометана, пиридина, этиленгликоля, кумола, MeOAc, EtOAc, изопропилацетата, MeOH, EtOH, изопропилового спирта, n-пропанола, n-BuOH, 1,4-диоксана или их смеси.

27. Способ по п. 25, отличающийся тем, что указанное основание представляет собой (C₁-C₈)аминоспирт.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что указанное основание выбрано из пирролидина, пиперидина, 2,2,6,6-тетраметилпиперидина, диэтиламина, этаноламина, 2-(метиламино)этанола, этаноламина, 2-амино-1-пропанола, 3-амино-1-пропанола, аланинола, серинола, 2-амино-1-бутанола, 4-амино-1-бутанола, аргинина или N-метилдициклогексиламина.

29. Способ по п. 25, отличающийся тем, что стадия (а) включает растворение гидрохлорида апоморфина и указанного антиоксиданта в указанном растворителе,

образующем сольват.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что указанный антиоксидант представляет собой антиоксидант на основе аскорбата, такой как 6-пальмитат аскорбиновой кислоты.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанный антиоксидант составляет от примерно 0,001% до примерно 6%, от примерно 0,001% до примерно 3% или от примерно 0,005% до примерно 1,5% по массе относительно массы гидрохлорида апоморфина.

32. Способ по п. 25, отличающийся тем, что

(i) по меньшей мере отчасти способ проводят в токе инертного газа; или

(ii) стадия (a) включает нагревание компонентов; или

(iii) перед стадией (c) проводят фильтрацию раствора; или

(iv) стадия (c) включает постепенное охлаждение в течение 1-24 часов для инициирования кристаллизации.

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что

(i) стадия (a) включает растворение гидрохлорида апоморфина и необязательно указанного антиоксиданта в изопропиловом спирте, после чего раствор помещают в ток азота; или

(ii) стадия (a) включает нагревание компонентов до температуры от примерно 55°C до примерно 83°C; или

(iii) стадия (c) включает постепенное охлаждение от примерно 82°C до 68-72°C в течение 1-2 часов и затем примерно до 18-23°C в течение 3-10 часов и необязательно внесение в раствор затравочных кристаллов для инициирования кристаллизации раствора.