



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **98845**

(13) **U**

(51) МПК

C07D 277/36 (2006.01)

C07D 277/32 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 12435**

(22) Дата подання заявки: **19.11.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **12.05.2015**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **12.05.2015, Бюл.№ 9**

(72) Винахідник(и):

**Калофонос Ізабель (US),
Сталі Г. Патрік (US),
Мартін-Дойл Вільям (US),
Калофонос Дімітріс (US),
Сталтс Джефрі С. (US),
Хьюстон Тревіс Л. (US)**

(73) Власник(и):

**БІОНЕВІЯ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК,
1 Nichols Place, Cambridge, MA 02138,
United States of America (US)**

(74) Представник:

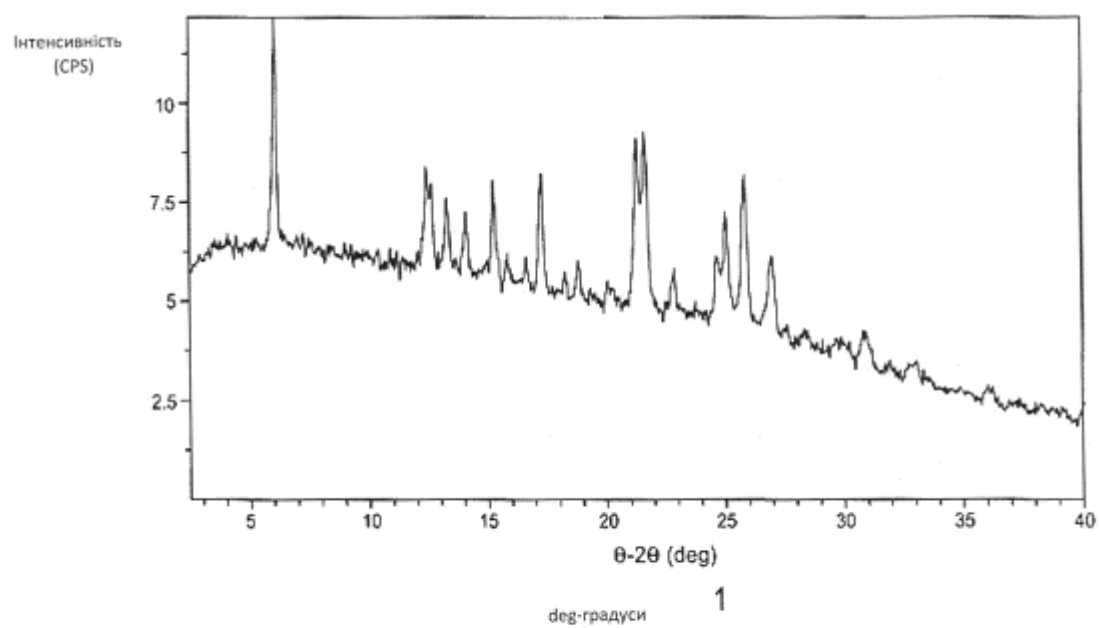
Лісна Тетяна Леонідівна, реєстр. №286

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ВКЛЮЧАЄ ХОЛІНОВИЙ СПІВКРИСТАЛ ЕПАЛРЕСТАТУ

(57) Реферат:

Фармацевтична композиція включає холін водневий двокислотний співкристал 5-[(1Z,2E)-2-метил-3-фенілпропеніліден]-4-оксо-2-тіоксо-3-тіазолідиноцтовоої кислоти.

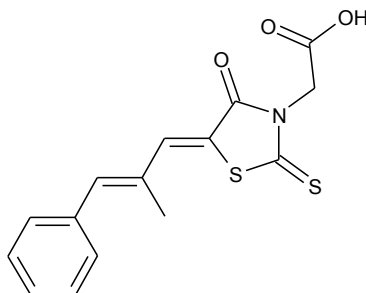
UA 98845 U



Фіг. 1

Корисна модель пов'язана з фармацевтичною композицією, що включає співкристал 5-[(1Z, 2E)-2-метил-3-фенілпропеніліден]-4-оксо-2-тіоксо-3-тіазолідиноцтової кислоти.

Речовина 5-[(1Z, 2E)-2-метил-3-фенілпропеніліден]-4-оксо-2-тіоксо-3-тіазолідиноцтова кислота (показано нижче), побутова назва "епалрестат" є відомою активною фармацевтичною субстанцією ("API"), що має корисну терапевтичну дію, при використанні, наприклад, як інгібітора альдози-редуктази:



Отримання та фармакологічна активність епалрестату описуються в патенті США № 4,831,045. Епалрестат може використовуватися для профілактики та/або лікування різних захворювань, наприклад, таких як ускладнення діабету, а також для забезпечення кардіопротекторного ефекту у пацієнтів без діабету. Наприклад, епалрестат показаний для лікування та/або профілактики діабетичної нейропатії, різних інших діабетичних ускладнень, включаючи, наприклад, діабетичної ретинопатії, діабетичної нефропатії, діабетичної кардіоміопатії, діабетичного гастропарезу, діабетичної мікроангіопатії, а також діабетичної макроангіопатії у ссавців. Епалрестат також може використовуватися для створення кардіопротекторного ефекту у пацієнтів без діабету, його також можна застосовувати як нейропротектор або як засіб лікування неврологічних або нейродегенеративних захворювань. Терапевтична активність епалрестату при різних захворюваннях була описана в клінічній літературі, включаючи роботи з наведеного нижче переліку, але не обмежуючись ними:

Machii H. et al, Gendai Iryo, 1996; 28:1273; Miyamoto S. et al., Gendai Iryo, 1986; 18 (Extra Issue III):82; Goto Y. et al, Journal of Clinical and Experimental Medicine, 1990; 152:405; Nakano K. et al., Journal of Clinical and Experimental Medicine, 1990; 152:137; Okamoto H. et al., Internal Medicine, 2003; 42:655-664; Hamada Y. et al., Diabetes Care 2000;23:1539-44.; Goto Y. et al., Diabet Med 1993; 10 (suppl 2):S39-43; Goto Y. et al., Biomed Pharmacother 1995;49:269-77; Uchida K. et al, Clin Ther 1995; 17:460-6; Hotta N. et al, J Diabetes Complications 1996; 10:168-72; Hotta N. et al, Diabetes Care 2006; 29:1538-44; Matsuoka K. et al, Diabetes Res Clin Pract 2007; 77 (suppl 1):S263-8; Nakayama M. et al, Diabetes Care 2001; 24:1093-8; Baba M., Journal of the Peripheral Nervous System 2003; 8:170; Yasuda H. et al, Diabetes Care 2000;23:705; Ikeda T et al., Diabetes Research и Clinical Practice 1999; 43:193-198; Katayama M. et al, Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control 1995; 97:81; and Misawa S. et al, Neurology 2006; 66:1545-9.

Хоча терапевтична ефективність - це перше, на що необхідно звертати увагу у випадку використання терапевтичного засобу, такого як епалрестат, форма даного лікарського препарату, наприклад сіль або тверда форма (наприклад, кристалічна або аморфна) може бути важливою умовою, що визначає фармакологічні властивості, а також процес розробки API, придатної до застосування. Наприклад, кожна сіль або кожна тверда форма даного лікарського препарату може мати різні властивості (фізичні та хімічні). Відмінності у фізичних властивостях тієї чи іншої твердої форми API, таких як співкристал, сіль або поліморфна модифікація вихідної речовини, можуть впливати на фармацевтичні параметри API, наприклад, такі як стабільність при зберіганні, стисненість і щільність. Всі зазначені показники можуть мати велике значення для складу формули лікарського препарату і процесу виробництва продукту. Крім цього, вони можуть впливати на розчинність і швидкість розчинення, які є важливими факторами, що визначають біодоступність. Оскільки ці фізичні властивості часто визначаються твердою формою API, вони можуть істотною мірою впливати на багато аспектів, включаючи вибір речовини для використання як API, кінцеву лікарську форму, оптимізацію виробничих процесів, а також всмоктування API в організмі. Крім цього, визначення форми, найбільшою мірою придатної для подальшої розробки лікарського засобу, може скоротити час і витрати на отримання лікарського продукту.

У зв'язку з цим отримання чистих кристалічних форм надзвичайно важливе для розробки лікарського засобу. Отримання такої форми може забезпечити вищі показники хімічних і фізичних властивостей передбачуваного лікарського засобу. Наприклад, кристалічні форми

часто мають кращі хімічні та фізичні властивості, ніж аморфні. Додатковим підтвердженням переваги кристалічної форми є той факт, що така форма може мати більш сприятливий фармакологічний профіль, ніж аморфна форма, або може бути простішою для отримання кінцевої лікарської речовини. Кристалічна форма також може забезпечувати більш високі показники стабільності при зберіганні.

Однією з таких фізичних властивостей, яка може впливати на процес отримання лікарського засобу, є сипучість твердої речовини до і після подрібнення. Сипучість визначає, наскільки просто можна буде оперувати з речовиною в процесі отримання фармацевтичної композиції. Якщо частки подрібненої в порошок речовини не можуть вільно переміщатися відносно одна одної, фахівець з фармацевтики повинен буде взяти до уваги цей факт при розробці лікарської форми препарату (таблетки або капсули), для чого може знадобитися застосування додаткових компонентів, таких як гліданти, включаючи, наприклад, колоїдний силіконовий діоксид, тальк, крохмаль або триосновний фосфат кальцію.

Іншою важливою властивістю твердого стану фармацевтичної речовини є швидкість розчинення у водному розчині. Швидкість розчинення активного інгредієнта в рідині шлунка пацієнта може впливати на результати лікування, так як цей показник може визначати швидкість, з якою перорально застосовувана діюча речовина може досягти кровотоку пацієнта.

Ще однією потенційно важливою властивістю твердого стану фармацевтичної речовини є теплова поведінка, включаючи точку плавлення. Точка плавлення твердої форми лікарської речовини повинна бути достатньо високою, щоб не відбувалося плавлення або пластична деформація при стандартних операціях у процесі виробництва або ж затвердіння лікарського препарату через пластичну деформацію при зберіганні (див., наприклад, Gould, P. L. *Int. J. Pharmaceutics* 1986 33 201-217). У деяких випадках може виявитися необхідність нагріти тверду речовину до температури вище 100 °C. Наприклад, одна з фармацевтичних компаній віддає перевагу точкам плавлення m_p , зазначеним далі за категоріями в порядку переваги: $+(m_p > 120\text{ }^{\circ}\text{C})$, $0\text{ } (m_p\text{ } 80\text{--}120\text{ }^{\circ}\text{C})$, а також $-(m_p < 80\text{ }^{\circ}\text{C})$ (Balbach, S.; Korn, C *Int. J. Pharmaceutics* 2004 275 1-12).

Активні молекули лікарського препарату можуть бути перетворені на солі, прийнятні для терапевтичного застосування з фармацевтичної точки зору. Кристалічні солі лікарського препарату можуть мати переваги перед неструктурованою формою речовини (поліпшення розчинності, стабільності; оптимізація процесів приготування тощо). Крім цього, різні кристалічні форми солі можуть мати ті чи інші переваги одна перед одною. Однак утворення кристалічної солі непередбачуване і фактично не завжди можливе. Крім цього, немає ніякого способу передбачити властивості окремої кристалічної солі речовини, поки ця форма не утворилася.

Пошук необхідних умов для отримання специфічної кристалічної форми солі речовини, що має необхідні фармацевтичні властивості, може потребувати значного часу і зусиль.

Можна отримати бажані властивості API за рахунок утворення співкристала API безпосередньо з API або її солі. Співкристали - це кристали, які містять дві або більше молекул, що відрізняються одна від одної. Приклади співкристалів представлені в Базі даних зі структур Кембриджу. Приклади співкристалів також описані в наступних роботах: Etter, M.C., and Adson, D.A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1990 589-591; Etter, M.C., MacDonald, J.C., and Bernstein, J., *Acta Crystallogr., Sect. B, Struct. Sci.* 1990 B46 256-262; and Etter, M.C., Urbanczyk-Lipkowska, Z., Zia-Ebrahimi, M., and Panunto, T.W., *J. Am. Chem. Soc.* 1990 112 8415-8426. Зазначені статті представлені в даній роботі як довідкова

За рахунок формування співкристала самої API або солі API з попередником (який є ще одним компонентом співкристала) можна створити нову форму твердого стану API, що має унікальні властивості в порівнянні з існуючими твердими формами API або її солями. Наприклад, співкристал може мати інші показники розчинення і/або розчинності в порівнянні з самою діючою речовиною або його сіллю. Співкристали, що містять активні діючі інгредієнти (APIs), можуть використовуватися для їх доставки в різні відділи організму з певною терапевтичною метою. Нові формули лікарського засобу, що містять співкристали APIs - інтерфейси з попередниками, використання яких допустимо з фармацевтичної точки зору, можуть, в деяких випадках, перевершувати за властивостями існуючі формули лікарського засобу. Однак процес утворення співкристала непередбачуваний і фактично не завжди можливий. Крім цього, не існує жодного способу передбачити властивості окремого співкристала речовини, поки він не утвориться. Крім цього, пошук необхідних умов для отримання специфічної співкристалічної форми речовини, що має прийнятні фармацевтичні властивості, може потребувати значного часу, зусиль і ресурсів.

Кристалічна форма речовини, кристалічна форма солі речовини або співкристал, що містить саму речовину або її сіль, в цілому мають різні кристалографічні і спектральні властивості, в

порівнянні з іншими кристалічними формами, що мають той же самий хімічний склад. Кристалографічні і спектральні властивості окремої форми можуть бути виміряні за допомогою різних методів, зокрема, для цього використовують способи дифракції в рентгенівських променях (XRPD), кристалографії окремого кристала в рентгенівських променях, ЯМР спектроскопії твердого речовини, наприклад ^{13}C CP/MAS ЯМР або спектроскопії комбінаційного розсіювання Raman. Конкретна кристалічна форма речовини, її солі або співкристал також часто мають характерні теплові властивості. Теплові властивості можуть бути виміряні в лабораторії за допомогою, наприклад, визначення точки плавлення капілярним методом, TGA і DSC.

Далі наводиться докладний опис, який роз'яснює різні аспекти і варіанти застосування корисної моделі. У самому широкому сенсі корисна модель може використовувати без вказівки особливостей цих аспектів і варіантів застосування. Крім цього, ці аспекти і варіанти застосування являють собою приблизні узагальнення. Додаткові об'єкти застосування та переваги корисної моделі будуть частково вказані в описі далі, а в окремих аспектах будуть логічним наслідком опису. Ці відомості також можуть бути отримані в процесі безпосереднього використання корисної моделі. Об'єкти і переваги корисної моделі будуть роз'яснені і описані за допомогою елементів і сполучень, зазначених, зокрема, у документах заявки, що додаються.

Вивчивши різні форми корисної моделі, в результаті проведення великої кількості експериментів, винахідники отримали фармацевтичну композицію на основі співкристала холіну епалрестату.

Корисна модель пов'язана з процесами отримання фармацевтичної композиції, що містить співкристал холіну епалрестату, а також її використанням для лікування та/або профілактики різних захворювань, таких як діабетичні ускладнення. Ця фармацевтична композиція також має кардіопротекторну дію при лікуванні пацієнтів без діабету.

Терміном "XRPD" в даному тексті позначається метод порошкової рентгенівської дифракції. Представлені в даному документі дані XRPD були отримані за допомогою дифрактометра Інелъ XRG-3000 з CPS датчиком, чутливим до різних положень (Curved Position Sensitive - вигнутий позиційно - чутливий), для якого межа 2θ становить 120° . Дані в режимі реального часу були отримані за допомогою Си-К α -випромінювання в межах $0,03^\circ$ 2θ . Напруга рентгенівської трубки і сила струму становили 40 кВ і 30 мА, відповідно. Цилиндрний отвір монохроматора був 5 мм на 160 μm . Проби були підготовлені для аналізу і поміщені всередину тонкостінних скляних капілярів. Кожен капіляр був встановлений в головку гоніометра, який є пристроєм, що обертає капіляри в процесі отримання і запису даних. Калібрування приладу було виконано за допомогою силіконового стандарту порівняння.

У даному документі термін "DSC" належить до способу диференціальної скануючої калориметрії. Представлені тут дані DSC були отримані за допомогою диференціального скануючого калориметра TA Instruments Q2000. Пробу поміщали в алюмінієвий тигель DSC і точно записували вагу проби. Тигель завальцьовували, а вміст нагрівали в азоті при умовах, показаних на кресленнях. Як стандарт при калібруванні використовувався метал індій.

У даному тексті термін $^1\text{H-NMR}$ належить до способу протонної ядерної магнітно-резонансної спектроскопії. Дані щодо розчинності $^1\text{H-NMR}$, що представлені в даному документі, були отримані за допомогою спектрометра Varian ^{UNITY} INOVA-400 (частота ^1H Larmor=399,8 МГц). Специфічні параметри кожного спектра представлені на кресленнях.

Як показано нижче (Приклад 3), дані щодо розчинності були отримані при розчиненні у воді при кімнатній температурі протягом приблизно 24 годин з використанням кругового шейкеру. Проби були отримані приблизно через 1, 3, 6 і 24 години і проаналізовані за допомогою УФ-спектрофотометрії з використанням спектрофотометра SpectraMax M2 UV-VIS. Калібрування довжини хвилі і фотометричної точності було проведено з використанням програмного забезпечення SpectraMax Pro 5, яке було внутрішнім стандартом калібрування. Детектор обнулили за допомогою заповнення референсної лунки на мікропластині водою, а потім відняли отримані порівняльні дані від експериментальних. Проби були проаналізовані в УФ-спектрі при кімнатній температурі. Для нанесення проб використовували кварцову плашку з 96 лунками.

У даному документі відносно різних аналітичних методик, описаних в ньому, а також даних, отриманих за допомогою цих методик, термін "істотною мірою" означає те ж, що і слово, яке означає, що певний набір аналітичних даних не виходить за допустимі наукові межі. Це означає, що в рамках існуючих спеціальних знань визнано, що описана форма речовини повністю тотожна даній корисній моделі. В системі області спеціальних знань визнається, що певні аналітичні способи, такі, наприклад, як XRPD, $^1\text{H-NMR}$ і DSC, не дають абсолютно однакових результатів кожного разу, з причини, наприклад, особливостей роботи приладу, приготування проби, наукової помилки і т.п. Наприклад, результати XRPD (локалізація піків, інтенсивність

та/або присутність речовини) можуть дещо відрізнятись в різних пробах, незважаючи на те, що проби не виходять за встановлені наукові межі, мають ту ж форму. Таке явище може виникати, наприклад, через вибрану орієнтацію, відмінностей у розчинниках або вмісті води.

Ці області спеціальних знань цілком здатні, при розгляді всієї сукупності даних, оцінити, чи є зазначені відмінності наслідком присутності іншої форми речовини, і, таким чином, можуть встановити, чи є аналітичні дані істотною мірою подібними з даними, представленими в даному документі, при їх зіставленні. У цьому зв'язку, а також відповідно до звичайної наукової практики, не передбачається, що характерні аналітичні дані речовини "холін водень діепалрестат", представлені тут, будуть сприйняті буквально. Тобто, дані, представлені в цьому документі, не використовуватимуться для встановлення повної тотожності з порівняльними даними, наприклад, за наявністю присутності кожного конкретного піку в результатах, отриманих за допомогою XRPD, зазначених у даному документі, по кожному положенню піку і/або ступеня інтенсивності сигналу. Навпаки, як обговорювалося вище, передбачається, що ці області спеціальних знань, засновані на використанні прийнятих наукових принципів, зможуть допомогти визначити, на підставі всієї сукупності даних, чи являють порівняльні й аналітичні дані ту ж або іншу форму речовини "холін водень діепалрестат", представленої в даному документі.

У цьому тексті терміни "холін водень діепалрестат" і "співкристал холін водень діацид епалрестату", включаючи варіанти, для яких використовується хімічна назва "5-[(1Z, 2E)-2-метил-3-фенілпропеніліден]-4-оксо-2-тіоксо-3-тіазолідиноцтова кислота" замість звичайного назви "епалрестат", використовуються як рівноправні терміни для опису співкристалу холіну епалрестату.

Необхідно розуміти, що як наведена тут характеристика, так і подальше детальне пояснення, носять лише описовий характер і не обмежуються лише описом представленої корисної моделі.

На фіг. 1 представлені результати дослідження співкристала холін водень діацид епалрестату методом XRPD відповідно до корисної моделі;

на фіг. 2 представлений типовий варіант результату дослідження термограми DSC співкристала холін водень діацид епалрестату відповідно до корисної моделі;

на фіг. 3A представлений типовий варіант результату дослідження повного спектра $^1\text{H-NMR}$ співкристала холін водень діацид епалрестату відповідно до корисної моделі;

на фіг. 3B представлений типовий варіант результату дослідження спектра $^1\text{H-NMR}$ від 7.9 до 7.0 ppm співкристала холін водень діацид епалрестату відповідно до корисної моделі;

на фіг. 3C представлений типовий варіант результату дослідження спектра $^1\text{H-NMR}$ від 4.8 до 2.2 ppm співкристала холін водень діацид епалрестату відповідно до корисної моделі;

на фіг. 3D представлений типовий варіант результату дослідження спектра $^1\text{H-NMR}$ від 2.11 до 2.00 ppm співкристалу холін водень діацид епалрестату відповідно до корисної моделі;

на фіг. 4 представлені типові результати дослідження методом XRPD проміжного продукту, що використовується в стандартному протоколі отримання співкристала холін водень діацид епалрестату, відповідно до корисної моделі;

на фіг. 5A представлений повний спектр $^1\text{H-NMR}$ проміжного продукту, що використовується в стандартному протоколі отримання співкристалу холін водень діацид епалрестату, відповідно до корисної моделі;

на фіг. 5B представлений типовий варіант результату дослідження спектра $^1\text{H-NMR}$ від 8.0 до 5.4 ppm проміжного продукту, що використовується в стандартному протоколі отримання співкристала холін водень діацид епалрестату, відповідно до корисної моделі;

на фіг. 5C показаний спектр $^1\text{H-NMR}$ від 4.6 до 2.2 ppm проміжного продукту, що використовується в стандартному протоколі отримання співкристала холін водень діацид епалрестату;

на фіг. 6A, 6B показані дані щодо розчинності холін співкристал епалрестату відповідно до корисної моделі.

Корисну модель пов'язано з фармацевтичною композицією, що включає співкристал холіну епалрестату. Зокрема співкристал являє собою співкристал холін водень діацид епалрестат, в якому присутні два моля епалрестату і один моль холіну і який використовується у фармацевтичній композиції, що є об'єктом корисної моделі. Далі в прикладах представлено опис принаймні одного типового способу отримання нового співкристала холіну епалрестату, який використовується у фармацевтичній композиції, відповідно до корисної моделі.

Співкристал, який використовується у фармацевтичній композиції, відповідно до корисної моделі - це тверда кристалічна речовина. Підтвердженням цього є результати XRPD, представлені на фіг. 1, де видно високий ступінь впорядкованості структури речовини.

Співкристал має чітко встановлені фізико-хімічні властивості. Співкристал епалрестату, описаний в даному документі, особливо сприятливий для приготування стабільних фармацевтичних препаратів.

Співкристал холіну епалрестату, який використовується у фармацевтичній композиції, відповідно до корисної моделі, істотною мірою характеризується результатами XRPD, показаними на фіг. 1, істотною мірою описується даними термограми DSC, представленими на фіг. 2, істотною мірою описується спектром $^1\text{H-NMR}$, показаним на фіг. 3A - 3D, а також істотною мірою характеризується профілем розчинності, наведеним на фіг. 6A. Типовий перелік репрезентативних піків XRPD нового співкристала холіну епалрестату відповідно до корисної моделі представлений у таблиці 1.

Таблиця 1

$^{\circ}2\theta$	d інтервал (Å)	Інтенсивність (%)
6.1±0.2	14.51±0.48	100
12.4±0.2	7.11±0.11	47
12.7±0.2	6.99±0.11	41
13.3±0.2	6.66±0.10	35
14.1±0.2	6.28±0.09	31
15.3±0.2	5.80±0.08	46
15.8±0.2	5.60±0.07	16
16.6±0.2	5.33±0.06	17
17.2±0.2	5.14±0.06	50
18.2±0.2	4.86±0.05	13
18.8±0.2	4.72±0.05	19
20.0±0.2	4.43±0.04	13
20.2±0.2	4.39±0.04	9
21.3±0.2	4.18±0.04	72
21.6±0.2	4.11±0.04	78
22.9±0.2	3.89±0.03	23
24.6±0.2	3.62±0.03	31
25.0±0.2	3.56±0.03	50
25.8±0.2	3.45±0.03	67
27.0±0.2	3.31±0.02	37
28.4±0.2	3.15±0.02	9

Типовий перелік репрезентативних даних NMR представлений у таблиці 2.

Таблиця 2

Протони	Положення піку (ppm)	Множинність	Константа взаємодії (Hz)	Кількість протонів
домішка	2.06	мультиплет	-	низька інтенсивність
домішка	2.09	синглет	-	низька інтенсивність
CH_3	2.22	дублет	0.9	3
CH_3 (холін)	3.10	синглет		4.5, частково прихований водою
CH_2 (холін)	3.38-3.40	мультиплет	-	прихований водою
CH_2 (холін)	3.81-3.85	мультиплет	-	1
CH_2	4.50	синглет	-	2
олефін/ароматичне з'єднання	7.35-7.40	мультиплет	-	2
олефін/ароматичне з'єднання	7.43-7.49	мультиплет	-	4

Співкристал холіну епалрестату, який використовується у фармацевтичній композиції, відповідно до корисної моделі, має ту ж фармакологічну активність, що і епалрестат у формі вільної кислоти, і може використовуватися для лікування та/або профілактики ускладнень діабету, аналогічних тим, що вказані вище, включаючи, наприклад, діабетичну нейропатію,

діабетичну ретинопатію, а також діабетичну нефропатію. Термін "лікування" або "полегшення" означає зменшення симптомів, проявів або будь-яких несприятливих ефектів захворювання, що відзначаються будь-якою обумовленою мірою у пацієнта, страждаючого даним захворюванням, а термін "профілактика" означає повне або часткове (до певної міри) запобігання розвитку захворювання, наприклад, за рахунок затримки розвитку захворювання або зменшення ступеня, до якого може розвинутилося захворювання у пацієнта.

Відповідно практичне застосування корисної моделі належить до способів профілактики та/або лікування ішемічного захворювання серця у ссавців, включаючи застосування для лікування такого ссавця ефективною кількістю співкрystalа холіну епалрестату, як зазначено в цьому документі. Різні варіанти практичного застосування корисної моделі також включають способи лікування та/або профілактики ішемічного захворювання серця у ссавців, включаючи застосування для лікування такого ссавця фармацевтичної композиції, що містить співкрystal холіну епалрестату, а також прийнятих з фармацевтичної точки зору речовин для доставки активного інгредієнта, носія і/або розчинника. При звичайній ситуації у такого ссавця може розвинути ішемія тканини серця або виникнути ризик ішемії серця. Наприклад, представник класу ссавців з групи ризику може очікувати проведення хірургічної операції або йому може проводитися велика хірургічна операція з приводу захворювання серця, серцево-судинної системи або з іншої причини. Таким чином практичне застосування корисної моделі включає способи, що дозволяють забезпечити захист міокарда при наступних обставинах: хірургічне втручання, рецидивування симптомів з боку серця або проявів ішемії мозку, при діагнозі "ішемічна хвороба серця" на фоні постійного застосування кардіопротекторних засобів, при дисфункції або аритмії серця, або за наявності ризику розвитку цих захворювань. У даному тексті термін "ссавець" позначає біологічний таксон, що включає рід Homo (людина).

Практичне застосування корисної моделі включає способи інгібування альдози - редуктази у ссавців, яким це необхідно, включаючи застосування певної кількості співкрystalа холіну епалрестату, що інгібує альдозу-редуктазу, як зазначено в цьому документі. Практичне застосування корисної моделі також включає способи інгібування альдози-редуктази у ссавців, яким це необхідно, завдяки застосуванню фармацевтичної композиції, що включає співкрystal холіну епалрестату, відповідно з даним документом, а також прийнятий з фармацевтичною точки зору засіб доставки активної речовини, носія та/або розчинника.

Додатково практичне застосування корисної моделі включає способи лікування та/або профілактики одного або більше ускладнень діабету у представників класу ссавців, що мають одне або більше ускладнень діабету, включаючи застосування для лікування такого ссавця ефективною кількістю співкрystalа холіну епалрестату, як зазначено в цьому документі. Ускладнення діабету, які можна лікувати і/або розвиток яких можна стримувати при профілактичному втручанні, в рамках типового способу застосування корисної моделі, включають наступний перелік, але не обмежуються ним: діабетична нейропатія, діабетична нефропатія, діабетична кардіоміопатія, діабетична ретинопатія, діабетичний гастропарез, катаракта, виразки стопи, діабетична макроангіопатія, а також діабетична мікроангіопатія. Практичне застосування корисної моделі може використовуватися і у способах лікування та/або профілактики одного або більше ускладнень діабету у ссавців, що мають одне або більше ускладнень діабету, включаючи застосування для лікування такого ссавця ефективною кількістю фармацевтичної композиції, як зазначено в цьому документі.

Додатково практичне застосування корисної моделі включає способи лікування та/або профілактики гомоцистинурії, та/або зниження рівнів гомоцистеїну в сироватці крові, наприклад у пацієнтів з діабетом, при застосуванні ефективною кількістю співкрystalа холіну епалрестату або складу і/або формули, що включають ефективну кількість співкрystalа холіну епалрестату, як зазначено в цьому документі. In vivo, холін трансформується в бетаїн, відомий також як триметилгліцин або гліцин бетаїн. Як холін, так і бетаїн, являють собою речовини природного походження, які містяться в різних продуктах харчування (Olthof MR, Curr Drug Metab 2005; 6:15-22). У біологічних системах бетаїн важливий для метаболізму гомоцистеїну, він також є донором метилу. Отже, бетаїн використовується в терапевтичних цілях для того, щоб зменшити підвищені концентрації гомоцистеїну (van Guldener 3 et al, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2001; 2:1449-1460), а також схвалений для використання в США і Європі як терапевтичний засіб для лікування генетично обумовленої гомоцистинурії (Cystadane prescribing information, FDA; Cystadane product information, EMEA). Були проведені дослідження на тваринах, у процесі яких тварин позбавляли можливості отримання холіну з їжею. Було показано, що це призводить до підвищення рівня гомоцистеїну (Setoue M et al, J Nutr Sci Vitaminol 2008; 54:483-90). Збагачення їжі холіном зменшувало підвищення рівня гомоцистеїну (Setoue M et al, Biosci Biotechnol Biochem 2008; 72:1696-703). Епідеміологічні дослідження за участі людей показали, що в

популяції в цілому рівні споживання холіну з їжею нижче рекомендованого рівня споживання (Bidulescu A et al, Nutr J 2009;8:14). При проведенні пілотних досліджень збагачення їжі холіном знижувало підвищення рівня гомоцистеїну (Olthof MR et al, Am J Clin Nutr 2005;82:111-7). Підвищення рівня гомоцистеїну пов'язане з серцево-судинними захворюваннями як у осіб з діабетом 2 типу (Hoogeveen EK et al, Arterioscler Thromb Vase Biol 1998; 18:133-138), так і в осіб без діабету (Bostom AG et al, Arch Intern Med 1999;159:1077-1080). Рівень гомоцистеїну також підвищений у пацієнтів з різними ускладненнями діабету, не пов'язаними з серцево-судинною системою, включаючи діабетичну нефропатію (Bostom AG et al, Arterioscler Thromb Vase Biol 1997; 17:2554-2558), діабетичну ретинопатію (Brazionis L et al, Diabetes Care 2008; 31:50-56), а також діабетичну нейропатію (Ambrosch A et al, Diabetic Medicine 2001; 18:185-192). Отже, застосування співкристала холіну епалрестату може зумовити додатковий корисний вплив на лікування цих станів.

Різні додаткові варіанти практичного застосування корисної моделі включають способи полегшення неврологічних захворювань і профілактики їх розвитку з використанням інгібіторів альдозо-редуктази, що дозволяє змінювати нейротрофічну активність, пов'язану з дією певних факторів, особливо рівнів активності, пов'язаних з CNTF, як описано, наприклад, в патенті США № 6,696,407. Ці способи можуть бути корисні при станах або обставинах, викликаних нейротрофічною активністю, обумовленою певним чинником, наприклад, при неврологічних захворюваннях, включаючи нейродегенеративні захворювання. "Неврологічне захворювання" в термінах цього документа - це відхилення активності невральної клітини від клінічної норми (цей термін може належати до стану, що погіршує активність невральної клітини). Прикладами таких станів є нейродегенеративні захворювання (ЦНС та/або ПНС), нейропатії, викликані токсичним впливом (нейротоксичність), наприклад, внаслідок проведення хіміотерапії (тобто, моторна нейропатія, викликана вінкристином або цисплатином), споживання алкоголю, а також імунно-опосередковані неврологічні захворювання, такі як розсіяний склероз (MS) і синдром Гієна-Барре, спадкові нейропатії, такі як нейропатія Шарко-Марі-Тута [Lebo et al. (1992) Am. J. Hum. Genet. 50:42-55], захворювання, що виникли внаслідок травми, а також зниження функціональної активності через процеси старіння. Приклади нейродегенеративних захворювань представлені нижче в переліку, але не обмежуються ним: хорея Хантінгтона, аміотрофічний латеральний склероз (ALS), хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, а також синдром Шай-Драгера. Зазначені способи можуть також бути корисними з точки зору затримки розвитку неврологічного захворювання і, таким чином, можуть використовуватися у людей, що не мають явних ознак захворювання, яким однак загрожує такий ризик.

Як вказувалося вище, додаткові варіанти практичного застосування корисної моделі пов'язані з використанням фармацевтичної композиції, до складу якої входить будь-яка кількість (наприклад, терапевтично ефективна кількість) нового співкристала холіну епалрестату, описаного в даному документі, а також фармацевтично допустимі носії або наповнювач. Співкристал холіну епалрестату, який використовується у фармацевтичній композиції відповідно до корисної моделі, має ту ж саму або схожу фармацевтичну активність, яка раніше вказувалася для епалрестату у формі вільної кислоти. Фармацевтична композиція для лікування та/або профілактики різних станів або захворювань може містити деяку кількість (наприклад, терапевтично ефективну кількість) співкристала холіну епалрестату, описаного в даному документі, за відповідних умов, наприклад, для лікування пацієнта з особливим станом або захворюванням. Кількість співкристала у фармацевтичній композиції може бути менше терапевтично ефективної кількості і може бути пов'язана, наприклад, з іншою речовиною або іншою формою епалрестату, які після об'єднання становитимуть терапевтично ефективну кількість. У термінах цього документа "терапевтично ефективна кількість" - це кількість терапевтичного засобу, достатня для того, щобвилікувати, полегшити та/або забезпечити профілактику стану, що піддається лікуванню і/або профілактиці із застосуванням інноваційної композиції, будь-якою мірою. Це може бути кількість, достатня для появи об'єктивного терапевтичного або профілактичного ефекту, чи доведеного полегшення симптомів. Даний ефект може бути доведений за допомогою звичайних досліджень, прийнятих в даній галузі знань. Ефект може включати, наприклад, лікування, полегшення і/або профілактику станів, зазначених далі. Фактична кількість речовини, необхідна, наприклад, для лікування якого-небудь конкретного пацієнта, залежить від безлічі факторів, таких як: захворювання, яке підлягає лікуванню та/або профілактиці; ступінь його тяжкості; використовувана фармацевтична композиція; вік, вага тіла, загальний стан здоров'я, стать і дієта пацієнта; спосіб введення препарату; час застосування; шлях застосування; швидкість виведення епалрестату; тривалість лікування; використання будь-яких інших засобів у поєднанні зі специфічно розробленою речовиною або випадкове застосування інших засобів. Те, якою буде фактична кількість

речовини, що використовується для конкретного пацієнта, також визначається іншими факторами, відомими в медицині. Ці фактори обговорюються в роботі Гудмана і Гилмана (Goodman and Gilman "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Tenth Edition, A. Oilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001).

Фармацевтична композиція у відповідності до практичного застосування корисної моделі, може бути представлена у будь-якій фармацевтичній формі, яка містить новий співкристал холіну епалрестату, як зазначено в цьому документі. Залежно від типу лікарського продукту може бути вибраний будь-який фармацевтично допустимий носій або поєднання носіїв, відомих в даній галузі знань. Вибір фармацевтично допустимого носія залежить від фармацевтичної форми і бажаного способу застосування. Для фармацевтичної композиції із даним співкристалом холіну епалрестату, у відповідності з різними варіантами практичного застосування корисної моделі, як зазначено в цьому документі, може бути вибраний носій, який підтримує форму співкристала.

Іншими словами, в деяких варіантах практичного застосування носій не буде істотною мірою змінювати форму співкристала епалрестату, описану в даному документі.

Аналогічним чином, в деяких варіантах практичного застосування носій так само не матиме несумісність з епалрестатом і є способом, що дозволяє не допустити будь-яку небажану біологічну дію або інший наслідок внаслідок незапланованої взаємодії з будь-яким іншим компонентом (компонентами) лікарського продукту.

У відповідності із практичним застосуванням, дози інноваційної фармацевтичної композиції вибираються довільно і містять певну кількість одиниць для забезпечення тотожності доз і простоти застосування. "Одиниця дозування фармацевтичної форми" - це фізично дискретна одиниця терапевтичного засобу, відповідна стану пацієнта, який підлягає лікуванню. Однак мається на увазі, що загальна щоденна доза співкристала холіну епалрестату, описаного в цьому документі, і фармацевтична композиція на його основі, буде вибиратися лікуючим лікарем, виходячи з обґрунтованого медичного судження з використанням відомих способів діагностики.

Оскільки співкристал холіну епалрестату, який використовується у фармацевтичній композиції, відповідно до корисної моделі, є більш зручною речовиною для приготування лікарських препаратів, кращою формою для інноваційної фармацевтичної композиції є тверда форма дозування лікарського засобу. Наприклад, тверді форми дозування для перорального застосування можуть включати капсули, таблетки, драже, порошки і гранули. В одному з варіантів практичного застосування типової твердої форми для введення дози лікарської речовини є таблетка. Активний інгредієнт може міститися у твердій формі дозування, яка забезпечує швидке, уповільнене або відстрочене вивільнення діючої речовини після попадання такого препарату в організм пацієнта. У таких твердих формах дозування діюча речовина може бути змішана принаймні з одним інертним носієм, допустимим з фармацевтичної точки зору, наприклад, цитратом натрію або дикальцієвим фосфатом. Тверда форма дозування може також містити один або більше різних додаткових компонентів, включаючи, наприклад: а) наповнювачі або модифікуючі агенти, такі як крохмаль, лактоза, сахароза, глюкоза, манітол і кремнієва кислота; зв'язуючі речовини; б) такі як, карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і гуміарабік; в) зволожувачі, наприклад гліцерин; г) дезінтегруючі агенти, такі як агар, карбонат кальцію, крохмаль картоплі або тапіоки, альгінова кислота, деякі силікати, а також карбонат натрію; е) речовини, що уповільнюють розчинення, такі як парафін; ф) речовини, що прискорюють всмоктування, наприклад з'єднання четвертинного амонію; г) зволожувачі, наприклад цетиловий спирт, моностеарат гліцерину; і г) абсорбенти, такі як каолін та бентоніт; а також і) лубриканти, наприклад тальк, стеарат кальцію, магнію стеарат, твердий поліетиленгліколь, а також натрію лаурил сульфат. Тверді форми дозування можуть також включати засоби, що містять буфер. Вони можуть додатково містити рентгеноконтрастні речовини. Це можуть бути сполуки, що вивільняють тільки активний інгредієнт(и), або, що переважно, можуть починати діяти в певній частині кишечника. Ще однією додатковою можливістю є відстрочений початок дії активної речовини. У роботі Remington's Pharmaceutical Sciences (Sixteenth Edition, EW Martin, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) описані різні носії, які використовуються для виготовлення формул фармацевтичної композиції, а також відомі способи отримання цих формул. Тверді форми дозування фармацевтичної композиції у відповідності з різними варіантами практичного застосування корисної моделі можуть також мати покриття або можуть бути укладені в капсулу. Для отримання такої форми дозування можуть бути застосовані ентросолубільні або інші види покриттів, відомі в даній фармацевтичній галузі знань.

Співкристал холіну епалрестату, який використовується у фармацевтичній композиції, відповідно до корисної моделі, може використовуватися у твердій мікроінкапсульованій формі з одним або більше носіями, як вказувалося вище. Мікроінкапсульовані форми також можуть використовуватися в м'яких і твердих желатинових капсулах, при цьому можуть застосовуватися такі носії, як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколь з великою молекулярною вагою або подібні речовини.

Співкристал холіну епалрестату, який використовується у фармацевтичній композиції, відповідно до корисної моделі, може також використовуватися для отримання нетвердих форм, наприклад ін'єкційних препаратів або пластирів з епалрестатом. Ці нетверді форми відомі в даній галузі знань. У нетвердій формі співкристал може розпадатися при певних варіантах типового практичного застосування. Наприклад, руйнування співкристала може відбуватися в рідкому носії. У цьому випадку співкристал епалрестату, описаний в даному документі, може містити проміжні форми епалрестату, використововуваного для одержання нетвердої форми. Співкристал холіну епалрестату, описаний в даному документі, має переваги з точки зору стабільності і чистоти процесів створення таких форм.

Корисна модель також пов'язана з лікуванням та/або профілактикою супутніх захворювань діабету, як зазначено вище. Корисна модель дозволяє отримати спосіб лікування та/або профілактики супутніх ускладнень діабету у ссавців, при використанні для лікування співкристала холіну епалрестату, як зазначено в цьому документі, або фармацевтичної композиції, що містить ту ж саму речовину в кількості, достатній, щоб забезпечити лікування та/або профілактику стану, що піддається лікуванню і/або профілактиці при використанні інноваційної композиції. Необхідна кількість - це кількість, достатня, щоб отримати терапевтичний та/або профілактичний ефект, що піддається виявленню, або ослаблення симптомів захворювання. Ефект може включати, наприклад, лікування та/або профілактику захворювань, зазначених у даному документі. Фармацевтична композиція, одним з компонентів якої є співкристал холіну епалрестату, у відповідності з різними варіантами практичного застосування корисної моделі, може використовуватися в будь-якій кількості, будь-якій формі лікарського продукту, а також за допомогою будь-якого шляху ефективного застосування, наприклад, для лікування. При цьому всі ці обставини повинні бути встановлені для конкретної галузі знань методом звичайного наукового експерименту. Після отримання форми препарату в бажаній дозі, з вмістом відповідного фармацевтично допустимого носія, відповідно до положень даної галузі знань, фармацевтична композиція може застосовуватися для лікування людей та інших ссавців будь-яким відомим способом, наприклад, перорально, ректально або місцево (у вигляді порошків або інших засобів місцевого застосування у вигляді твердих форм). У певних варіантах практичного застосування співкристал холіну епалрестату відповідно до корисної моделі може застосовуватися для досягнення бажаного терапевтичного ефекту в дозах приблизно від 0,001 мг/кг до 50 мг/кг, від 0,01 мг/кг до 25 мг/кг, або від 0,1 мг/кг до 10 мг/кг ваги тіла пацієнта в день, один або більше разів на день. У певних варіантах практичного застосування корисної моделі також можливе використання дози менше 0,001 мг/кг або більше 50 мг/кг (наприклад, в межах від 50 мг/кг до 100 мг/кг) для лікування пацієнта. Як вказувалося вище, кількість, необхідна для конкретного пацієнта, буде залежати від безлічі факторів, включаючи наступні: захворювання, його спосіб лікування та/або профілактики; ступінь тяжкості; певна фармацевтична композиція, яка застосовується для лікування; вік, вага тіла, загальний стан здоров'я, стать і дієта пацієнта; спосіб введення; час застосування; шлях застосування; швидкість виведення епалрестату; тривалість лікування; використання будь-яких інших препаратів у поєднанні з основним лікуванням, або їх випадкове застосування; інші фактори, відомі в медицині, також можуть мати значення. Як зазначалося раніше, фармацевтична композиція, що включає співкристал холіну епалрестату, описаний в даному документі, може застосовуватися як форма одиниці дозування.

Хоча корисну модель представлено в даному документі з урахуванням різних типових практичних способів застосування, необхідно враховувати, що ці варіанти практичного застосування є лише описом принципів існуючої корисної моделі і її застосування. Фахівці, що є експертами в цій галузі знань, можуть бачити, що можливе існування безлічі модифікацій типових варіантів практичного застосування корисної моделі, що не виходять за межі корисної моделі.

Крім цього, необхідно враховувати, що різні особливості та/або характеристики різних способів практичного застосування корисної моделі можуть бути об'єднані. Отже, потрібно розуміти, що можуть існувати численні модифікації на додаток до описаних варіантів практичного застосування, і можуть бути розроблені інші способи використання, що не виходять за межі корисної моделі.

Крім цього, фахівці в конкретній галузі спеціальних знань можуть побачити інші варіанти практичного застосування корисної моделі після ознайомлення з матеріалами опису, а також після практичного використання корисної моделі, представленого в даному документі. Передбачається, що опис і приклади будуть сприйняті тільки як ілюстрація типового застосування, відповідно з даною галуззю знання.

Приклади

Приклад 1 - отримання проміжного продукту.

До 265 мг (0,83 ммоль) суспензії епалрестату у формі вільної кислоти та 20 мл абсолютного етанолу додали 0,187 мл 50 % гідроксиду холіну (0,187 мл з щільністю 1,073 г/мл = 201 мг 50 % гідроксиду холіну вагою = 101 мг, 0,83 ммоль гідроксиду холіну). При реакції всі тверді речовини розчинилися. Отриманий розчин вилили в 400 мл діетилового ефіру, осад, що утворився, профільтрували, і в результаті отримали 282 міліграм продукту. Отримані тверді компоненти висушили у вакуумному термостаті при тиску 1-5 торр, при кімнатній температурі протягом ночі. Зібрали тверді компоненти і провели аналіз проміжного продукту за складом. В результаті був отриманий характерний профіль XRPD, показаний на фіг. 4, а також ^1H - ЯМР спектр, представлений на фіг. 5A - 5C.

Приклад 2 - отримання співкристала холін водень діацид епалрестату.

Суміш з 209 мг епалрестату у формі вільної кислоти та 11 мл ацетону обробили ультразвуком протягом короткого періоду часу і профільтрували через нейлоновий фільтр з розміром пор 0,2 мікрон. Фільтрат обробили 39 мг проміжного продукту з прикладу 1 для отримання суспензії. Суспензію перенесли в пробірку з кришкою і перемішували приблизно 4 дні на роторній мішалці. Після фільтрації отримали 56 мг твердої речовини холіну водню діепалрестату. Провели аналіз продукту: характерний профіль XRPD представлений на фіг. 1, DSC термограма показана на фіг. 2, а ^1H -ЯМР спектр - на фіг. 3A - 3D. Аналіз продукту на склад елементів виявив наступне.

	1 % C	% H	% N	% S
Експериментальний (IB)	54,13	4,48	5,40	17,11
Теоретичний	56,66	5,30	5,66	17,29

Приклад 3. Одержання співкристала холінового водневого двокислотного епалрестату.

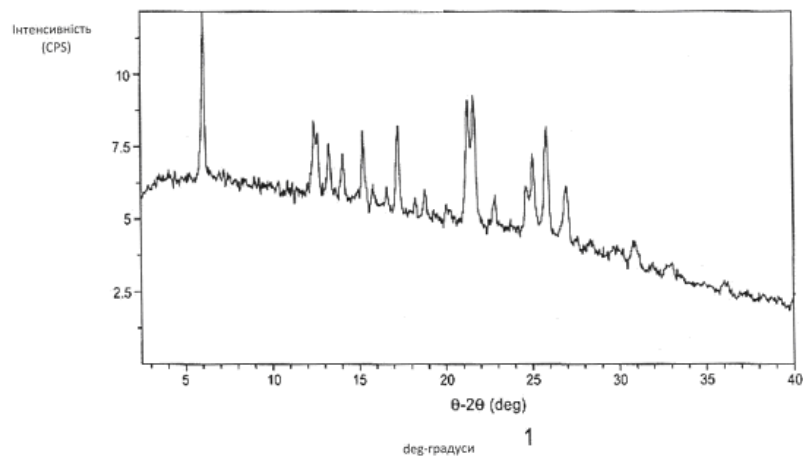
Суміш з 85 мг епалрестату у формі вільної кислоти і 20 мл абсолютного етанолу обробили ультразвуком протягом короткого періоду часу і профільтрували через нейлоновий фільтр з розміром пор 0,2 мікрон. Фільтрат обробили 26 мг проміжного продукту з прикладу 1 за допомогою ультразвуку для одержання суспензії. Суспензію перенесли в пробірку з кришкою і перемішували приблизно 4 дні на роторній мішалці. Після фільтрації отримали 36 мг твердої речовини холіну водню діепалрестату. Продукт був підданий аналізу: характерний профіль XRPD істотною мірою відповідає зображенню на фіг. 1. Дані по розчинності були отримані при розчиненні у воді готового продукту, а профіль розчинності показаний на фіг. 6A. Як видно на фіг. 6A, при розчиненні концентрація епалрестату збільшилася з часом до 249 $\mu\text{g}/\text{ml}$ приблизно через 24 години. Як показано на фіг. 6B, співкристал холіновий водневий двокислотний епалрестату має більшу розчинність при розчиненні у воді, чим епалрестат у формі вільної кислоти.

Джерела інформації: У цьому матеріалі також зазначені наступні роботи: Gorbots C.H., and Hersleth, H.P. Acta Cryst. 2000 B56 625-534; and Senthil Kumar, V.S., Nangia, A., Kate, A.K., and Carrell, H.L., Crystal Growth & Design, 2002 2 313-318.

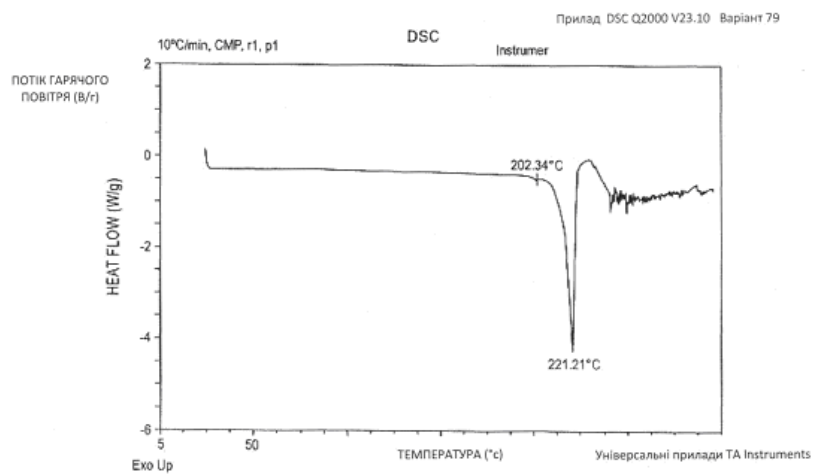
ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Фармацевтична композиція, що включає холін водневий двокислотний співкристал 5-[(1Z,2E)-2-метил-3-фенілпропенілден]-4-оксо-2-тіоксо-3-тіазолідиноцтової кислоти.

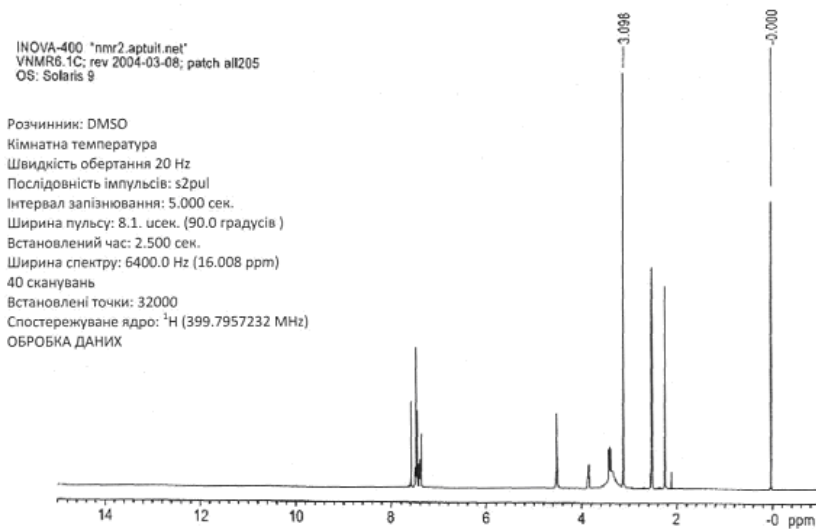
2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що включає холін водневий двокислотний співкристал 5-[(1Z,2E)-2-метил-3-фенілпропенілден]-4-оксо-2-тіоксо-3-тіазолідиноцтової кислоти, який має профіль XRPD, що показаний на фіг. 1.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3А

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

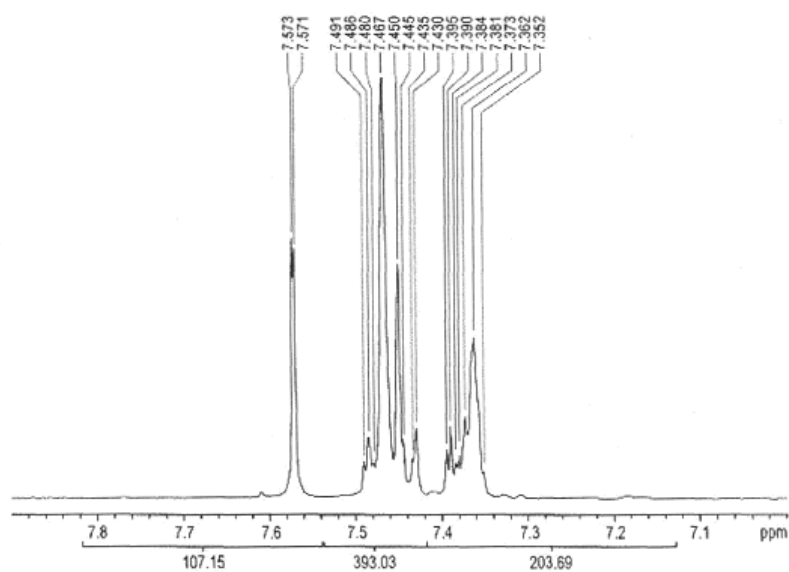


Fig. 3B

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

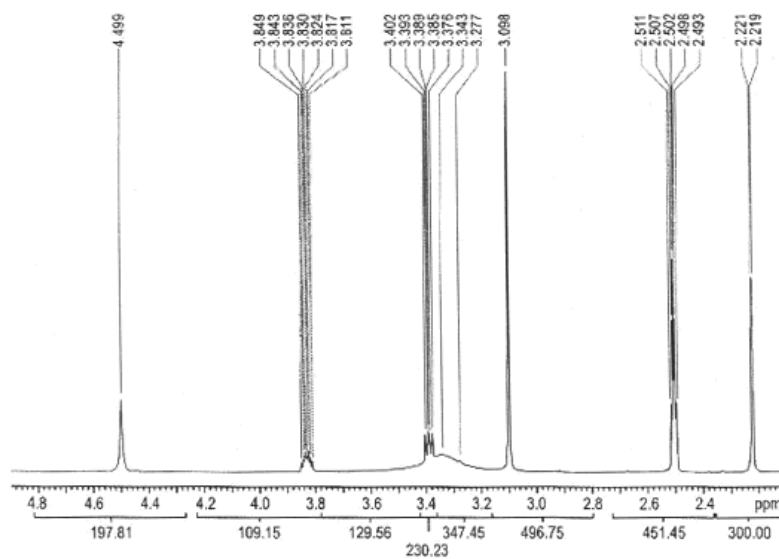
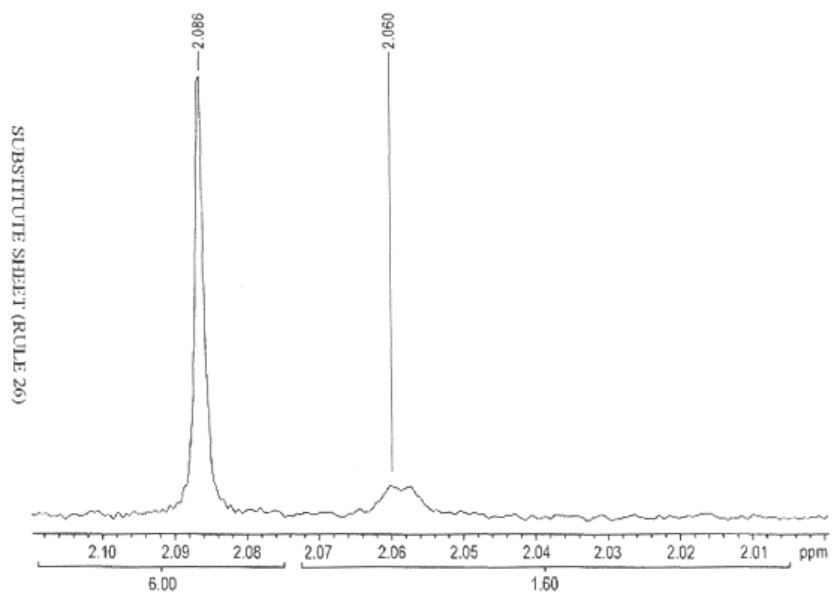
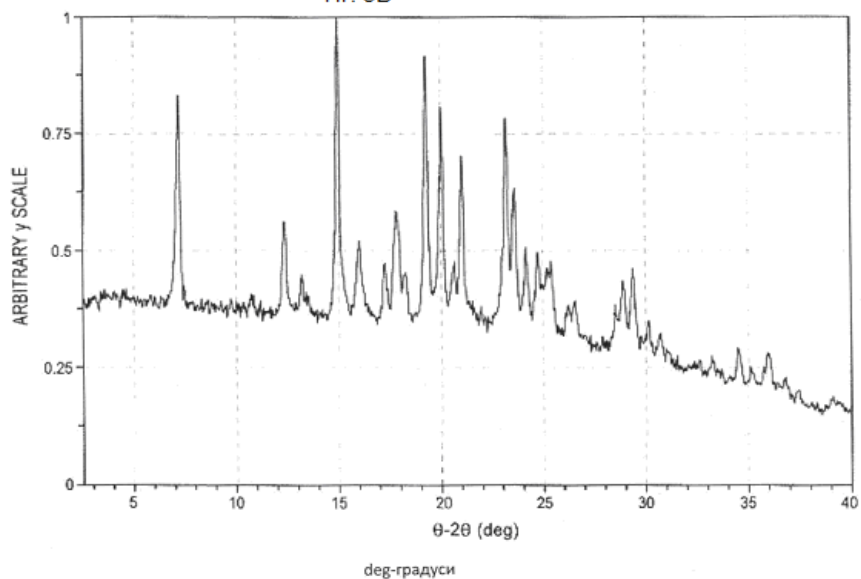


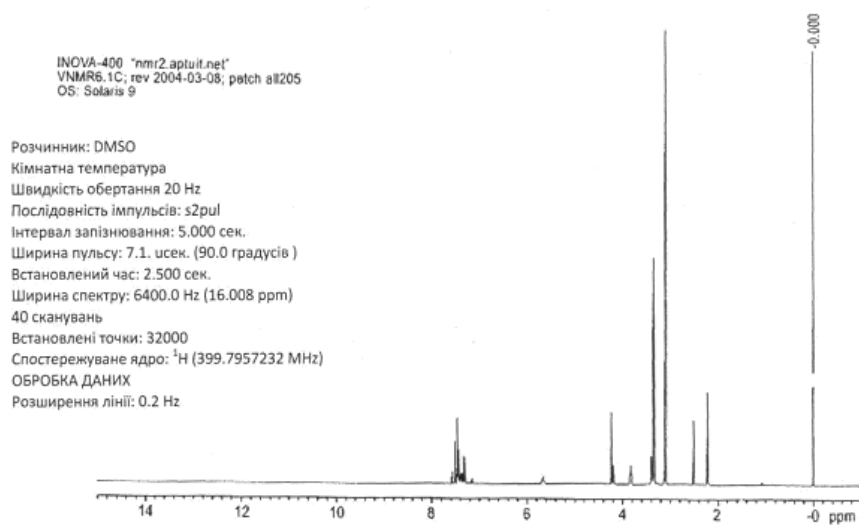
Fig. 3C



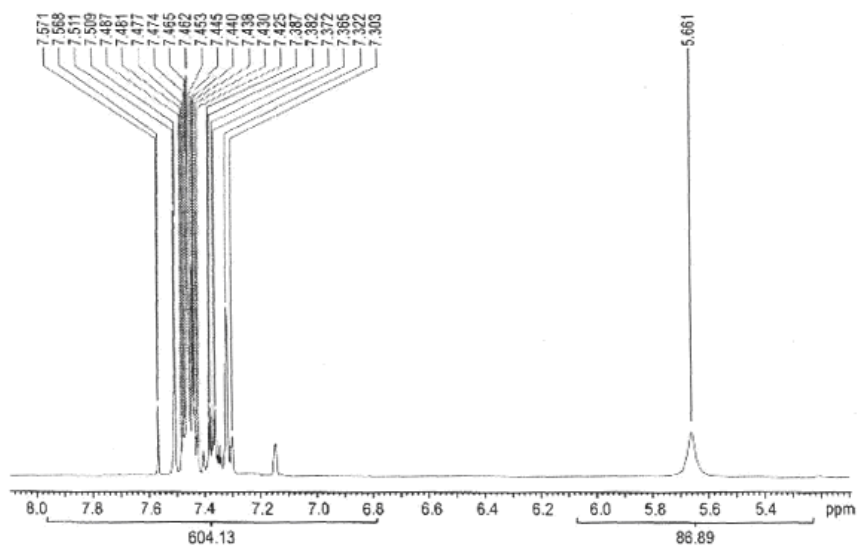
Фіг. 3D



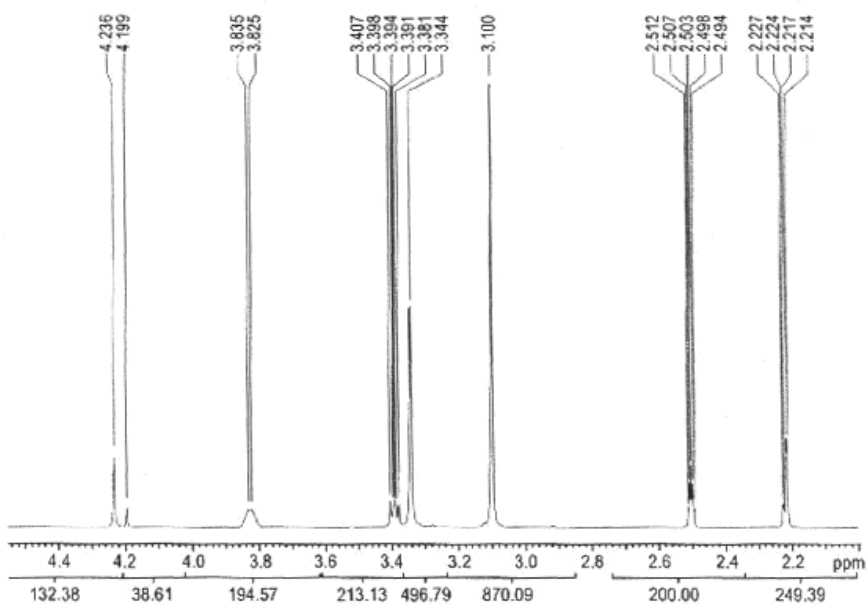
Фіг. 4



Фіг. 5A

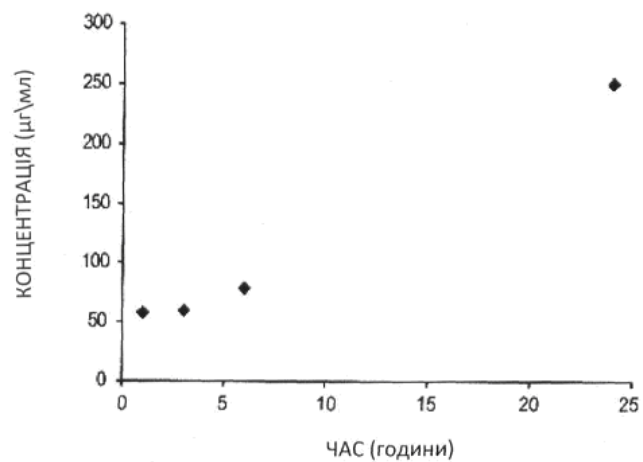


Фіг. 5В



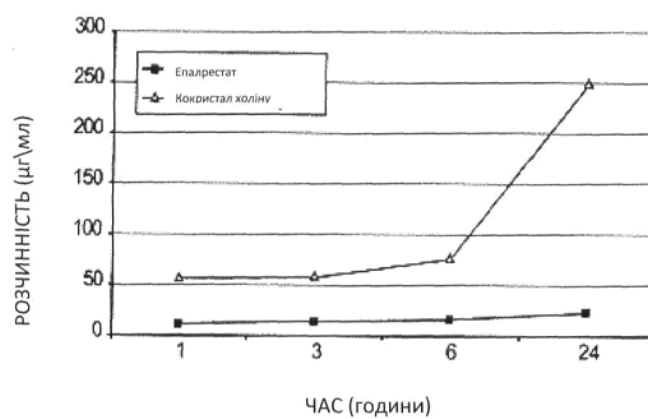
Фіг. 5С

РОЗЧИННІСТЬ СПІВКРИСТАЛУ ХОЛІН ВОДЕНЬ ДІАЦИД ЕПАЛРЕСТАТУ



Фіг. 6А

РОЗЧИННІСТЬ ЕПАЛРЕСТАТУ І СПІВКРИСТАЛУ ХОЛІНУ ЕПАЛРЕСТАТУ



Фіг. 6В

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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