



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 101326

(13) C2

(51) МПК

C07D 239/48 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2010 00543	(72) Винахідник(и):	Лай Тай Вей (US)
(22) Дата подання заявки:	18.06.2008	(73) Власник(и):	АКТИМІС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., 10835 Road to the Cure, Suite 200, San Diego, CA 92121, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.03.2013	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	60/936,736	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2004096777 (A1), 11.11.2004
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	21.06.2007		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	26.04.2010, Бюл.№ 8		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.03.2013, Бюл.№ 6		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2008/007590, 18.06.2008		

(54) АМІНОВІ СОЛІ АНТАГОНІСТА CRTN2

(57) Реферат:

Винахід стосується амінових солей {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил)піримідин-5-іл}оцтової кислоти, способів їх одержання, їх фармацевтичних композицій і застосування їх для лікування, запобігання або полегшення одного або декількох симптомів CRTN 2-опосередкованого розладу або захворювання.

UA 101326 C2

ОПИС

ГАЛУЗЬ ВИНАХОДУ

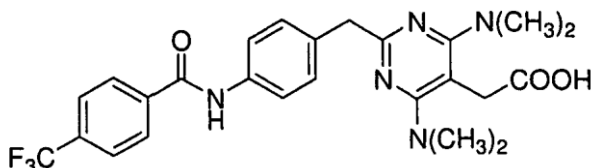
У даному описі надані амінові солі {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-
 5 (трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти, способи їхнього одержання й
 фармацевтичні композиції. Також надані способи їхнього застосування для лікування,
 попередження або полегшення одного або декількох симптомів захворювань або порушень,
 опосередкованих CRTH2.

ПЕРЕДУМОВИ ВИНАХОДУ

CRTH2 являє собою рецептор хемоаттрактанту, сполучений з G білком, який експресований
 10 на клітинах Th2, еозинофілах і базофілах (Nagata et al., J. Immunol. 1999, 162, 1278-1286; Hirai et
 al., J. Exp. Med., 2001, 193, 255-261). Простагландин D₂ (PGD₂), основний медіатор запалення,
 утворений тучними клітинами, є природним лігандом для CRTH2. Нещодавно було показано,
 що активація CRTH2 за допомогою PGD₂ індукує міграцію й активацію клітин Th2 і еозинофілів,
 15 що вказує на те, що CRTH2 може грати прозапальну роль в алергійних захворюваннях (Hirai et
 al., J. Exp. Med. 2001, 193, 255-261; Gervais et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2001, 108, 982-988).
 Також було показано, що в пацієнтів з atopічним дерматитом підвищена кількість циркулюючих
 Т-клітин, експресуючих CRTH2, що корелює з тяжкістю захворювання (Cosmi et al., Eur. J.
 Immunol., 2000, 30, 2972-2979; Iwazaki et al., J. Investigative Dermatology, 2002, 119, 609-616).
 Роль PGD₂ у запуску й підтримці алергійного запалення додатково була показана на мишачих
 20 моделях астми, демонструючи, що підвищений синтез PGD₂ in vivo за допомогою PGD₂-синтази
 загострює запалення дихальних шляхів (Fujitani et al., J. Immunol. 2002, 168, 443-449). Отже,
 антагоністи CRTH2 потенційно корисні для лікування CRTH2-опосередкованих захворювань і
 розладів, таких як алергійний риніт, алергічна астма, бронхоконстрикція, atopічний дерматит
 або системні запальні захворювання.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Надані амінові солі {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил)
 25 піримідин-5-іл}оцтової кислоти формули I:



(I)

30 або їх фармацевтично прийнятні гідрати й сольвати. Сполука формули I була
 ідентифікована як антагоніст CRTH2 (WO 2004/096777).

В одному з варіантів здійснення амінові солі, що містять кислоту формули I і фармацевтично
 прийнятний амін, є кристалічними.

35 В іншому варіанті здійснення амінові солі являють собою солі кислоти формули I і
 фармацевтично прийнятного аміну, за винятком етаноламіну, триетиламіну й
 трис(гідроксиметил)амінометану.

У ще одному варіанті здійснення амінові солі {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-
 40 (трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти являють собою діамінові солі,
 кожна з яких містить приблизно два молярних еквіваленти кислоти формули I і приблизно один
 молярний еквівалент діаміну.

У ще одному варіанті здійснення діамінові солі {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-
 (трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти є кристалічними.

45 У ще одному варіанті здійснення амінові солі {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-
 (трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти є моноаміновими солями,
 кожна з яких містить приблизно один молярний еквівалент кислоти формули I і приблизно один
 молярний еквівалент моноаміну.

В іншому варіанті здійснення моноамінові солі {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-
 (трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти є кристалічними.

50 Також наданий спосіб одержання амінової солі 4, 6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-
 (трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти або її фармацевтично
 прийнятного гідрату або сольвату.

В одному з варіантів здійснення способів включає взаємодію {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти з аміном у розчиннику при першій визначеній температурі.

В іншому варіанті здійснення способів додатково включає осадження амінової солі при другій визначеній температурі.

У ще одному варіанті здійснення способів включає стадії: (а) одержання амінової солі шляхом взаємодії {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти з аміном у розчиннику при першій визначеній температурі; і (b) осадження амінової солі при другій визначеній температурі.

Більше того, надана фармацевтична композиція, що містить амінову сіль {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти або її фармацевтично прийнятний гідрат або сольват, і один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв або ексципієнтів.

Додатково наданий спосіб лікування, попередження або полегшення одного або декількох симптомів CRTH2-опосередкованого захворювання або розладу, що включає введення ссавцеві терапевтично ефективної кількості амінової солі {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти або її фармацевтично прийнятного гідрату або сольвату.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

На фіг. 1 зображений фрагмент спектра ядерного магнітного резонансу (^1H ЯМР) кристалічної етилендіамінової солі {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти формули I.

На фіг. 2 зображена рентгенівська порошкова (XRP) дифрактограма кристалічної етилендіамінової солі кислоти формули I.

На фіг. 3 зображена диференціальна скануюча калориметрична (DSC) термограма кристалічної етилендіамінової солі кислоти формули I.

На фіг. 4 зображена термогравіметрична (TG) термограма кристалічної етилендіамінової солі кислоти формули I.

На фіг. 5 зображені отримані скануючим електронним мікроскопом (SEM) фотографії кристалічної етилендіамінової солі кислоти формули I.

На фіг. 6 зображений ^1H ЯМР спектр кристалічної піперазинової солі кислоти формули I.

На фіг. 7 зображена XRP дифрактограма кристалічної піперазинової солі кислоти формули I.

На фіг. 8 зображена DSC термограма кристалічної піперазинової солі кислоти формули I.

На фіг. 9 зображена TG термограма кристалічної піперазинової солі кислоти формули I.

На фіг. 10 зображені SEM фотографії кристалічної піперазинової солі кислоти формули I.

На фіг. 11 зображений ^1H ЯМР спектр кристалічної бензатінової солі кислоти формули I.

На фіг. 12 зображена XRP дифрактограма кристалічної бензатінової солі кислоти формули I.

На фіг. 13 зображена DSC термограма кристалічної бензатінової солі кислоти формули I.

На фіг. 14 зображені SEM фотографії кристалічної бензатінової солі кислоти формули I.

На фіг. 15 зображений ^1H ЯМР спектр кристалічної холінової солі кислоти формули I.

На фіг. 16 зображена XRP дифрактограма кристалічної холінової солі кислоти формули I.

На фіг. 17 зображена DSC термограма кристалічної холінової солі кислоти формули I.

На фіг. 18 зображена TG термограма кристалічної холінової солі кислоти формули I.

На фіг. 19 зображені SEM фотографії кристалічної холінової солі кислоти формули I.

На фіг. 20 зображена крива "доза-відповідь" для {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти формули I, отримана аналізом конкуруючого радіолігандного зв'язування з використанням CRTH2-трансфікованих клітин.

На фіг. 21 зображена крива "доза-відповідь" для {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти формули I (\blacktriangle), поряд з DP1-вибірковим антагоністом BWA 868C (\blacksquare) для порівняння, отримана аналізом конкуруючого радіолігандного зв'язування з використанням DP1-трансфікованих клітин.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС

Для полегшення розуміння розкриття, наведеного в даному описі, нижче визначена велика кількість термінів.

Як правило, використана в даному описі номенклатура й лабораторні процедури в органічній хімії, медичній хімії й фармакології, описувані в даному описі, являють собою процедури, які добре відомі й звичайно використовуються в даній галузі. Поки не визначене зворотне, всі технічні й наукові терміни, використані в даному описі, в основному, мають таке ж значення, у якому їх звичайно розуміє фахівець в галузі, до якої належить дане розкриття. У

випадку якщо в даному описі має місце велика кількість визначень для терміна, визначення в цьому розділі мають пріоритетне значення доти, поки не буде встановлене інше.

Термін "антирозчинник" належить до рідини, що додають до розчинника для зниження розчинності сполуки в розчиннику, що приводить до осадження сполуки.

5 Термін "суб'єкт" належить до тварини, включаючи як необмежуючі приклади примата (наприклад, людину), корову, вівцю, козу, коня, собаку, кішку, кролика, щура або мишу. Звичайно в даному описі терміни "суб'єкт" і "пацієнт" використовують взаємозамінно у відношенні, наприклад, до ссавця суб'єкта, зокрема, до людського суб'єкта.

10 Значення термінів "лікувати", "лікування" і "терапія" включає полегшення або знищення захворювання або розладу, або одного або декількох симптомів, пов'язаних із захворюванням або розладом; або ослаблення або викорінювання причини (причин) самого захворювання або розладу.

15 Терміни "запобігати", "запобігання" належить до способу відстрочення або попередження спалаху захворювання і/або супроводжуючих його симптомів, захищаючи суб'єкта від набування захворювання або знижуючи ризик для суб'єкта набутти захворювання.

20 Термін "терапевтично ефективна кількість" належить до кількості сполуки, що при введенні є достатньою для запобігання розвитку, або полегшення певною мірою, одного або декількох симптомів захворювання, стани або розлади, що підлягають лікуванню. Термін "терапевтично ефективна кількість" також належить до кількості сполуки, що буде викликати біологічну або медичну відповідь у тканині, системі, тварині або людині, якої домагався дослідник, ветеринар, лікар або клініцист.

25 Термін "фармацевтично прийнятний носій", "фармацевтично прийнятний ексципієнт", "фізіологічно прийнятний носій" або "фізіологічно прийнятний ексципієнт" належить до фармацевтично прийнятного матеріалу, композиції або носія, такого як рідкий або твердий наповнювач, розріджувач, ексципієнт, розчинник або інкапсулюючий матеріал. Кожний компонент повинен бути "фармацевтично прийнятним" у тому розумінні, що він повинен бути сполучний з іншими інгредієнтами фармацевтичного складу. Він також повинен бути придатний для використання в контакт з тканиною або органом людини й тварини без підвищеної токсичності, подразнення, алергійної відповіді, імуногенності або інших проблем або ускладнень, відповідно до розумного співвідношення користь/ризик.

30 Термін "який зустрічається в природі" або "нативний" при використанні у зв'язку з біологічними матеріалами, такими як молекули нуклеїнової кислоти, поліпептиди, клітини-хазяї й т. п., належить до матеріалів, які знайдені в природі й не піддавалися впливу людини. Подібним чином, "не зустрічається в природі" або "ненативний" належить до матеріалу, що не був знайдений у природі або який був структурно модифікований або синтезований людиною.

35 Термін "CRTH2" належить до рецепторного білка CRTH2 або його варіанту, який здатний опосередковувати клітинну відповідь на PGD_2 in vitro або in vivo. Варіанти CRTH2 включають білки, у значній мірі гомологічні нативному CRTH2, тобто білки, що мають одну або декілька природних або таких, які не зустрічаються в природі амінокислотних делецій, вставок або замінів (наприклад, похідні, гомологи й фрагменти CRTH2) у порівнянні з амінокислотною послідовністю нативного CRTH2. Амінокислотна послідовність варіанта CRTH2, щонайменше, приблизно на 80 % ідентична, щонайменше, приблизно на 90 % ідентична або, щонайменше, приблизно на 95 % ідентична нативному CRTH2.

40 Термін "інший рецептор PGD_2 " належить до рецепторного білка простаноїдів, який відрізняється від CRTH2 або його варіанту, який здатний опосередковувати клітинну відповідь на PGD_2 in vivo або in vitro. "Інший рецептор PGD_2 " може бути вибірковою до PGD_2 , наприклад, DP, або до одного іншого або декількох інших простаноїдів. Варіанти "іншого рецептора PGD_2 " включають білки, у значній мірі гомологічні відповідні нативному рецептору простаноїдів, який відрізняється від CRTH2, тобто білки, які мають одну або декілька природних або таких, які не зустрічаються в природі амінокислотних делецій, вставок або замінів (наприклад, похідні, гомологи й фрагменти нативного рецептора простаноїдів, який відрізняється від CRTH2). Амінокислотна послідовність варіантів нативного "іншого рецептора PGD_2 ", щонайменше, приблизно на 80 % ідентична, щонайменше, приблизно на 90 % ідентична або, щонайменше, приблизно на 95 % ідентична відповідний нативному "іншому PGD_2 рецептору".

50 Термін "антагоніст CRTH2" належить до сполуки, що, наприклад, частково або повністю блокує, знижує, запобігає, інгібує або знижує рівень активності CRTH2 і/або активності одного або декількох інших рецепторів PGD_2 . Термін "антагоніст CRTH2" також належить до сполуки, що зв'язується, відстрочує активацію, інактивує або зменшує чутливість CRTH2 або одного або декількох інших рецепторів PGD_2 . Антагоніст CRTH2 може діяти за допомогою втручання у взаємодію PGD_2 з CRTH2 або одним або декількома іншими рецепторами PGD_2 .

Терміни "CRTH 2-опосередкований розлад або захворювання" і "стан, розлад або захворювання, опосередковане за допомогою CRTH2" належить до стану, розладу або захворювання, що відрізняється невідповідною, наприклад, вище або нижче нормальної, активністю CRTH2. Невідповідна функціональна активність CRTH2 може виникати в результаті експресії CRTH2 у клітинах, які в нормі не експресують CRTH2, збільшеної експресії CRTH2 або деякої внутрішньоклітинної активації, що приводить, наприклад, до запальних і пов'язаних з імунитетом розладів або захворювань; або зниженої експресії CRTH2. CRTH2-опосередкований стан, розлад або захворювання може бути повністю або частково опосередковане невідповідною активністю CRTH2. Зокрема, CRTH2-опосередкований стан, розлад або захворювання являє собою стан, розлад або захворювання, у якому модуляція CRTH2 або одного або декількох інших рецепторів PGD₂ приводить до деякого впливу на вихідний стан або розлад, наприклад, антагоніст CRTH2 або агоніст приводять до деякого поліпшення, щонайменше, у деяких підлягаючих лікуванню пацієнтів.

Амінові солі

У даному описі надані амінові солі {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти і їхні сольвати; і спосіб їхнього одержання. Також надані фармацевтичні композиції цих амінових солей або їхніх сольватів, і способи їхнього застосування для лікування, запобігання або полегшення одного або декількох симптомів CRTH2-опосередковані розлади або захворювання.

Відповідно до одного з варіантів здійснення представлена фармацевтично прийнятна амінова сіль {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти, що містить кислоту формули I і фармацевтично прийнятний амін. В іншому варіанті здійснення наданий сольват фармацевтично прийнятної кристалічної амінової солі {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти, що містить кислоту формули I, фармацевтично прийнятні амін і розчинник.

У певних варіантах здійснення молярне відношення кислоти формули I до аміну в аміновій солі або її сольваті становить приблизно від 0,5 приблизно до 10, від 0,5 приблизно до 5, приблизно від 0,5 приблизно до 3, приблизно від 0,5 приблизно до 2, або приблизно від 0,8 приблизно до 1,2, або приблизно 1.

У певних варіантах здійснення молярне відношення кислоти формули I до розчинника в сольваті амінової солі, наданої в даному описі, становить приблизно від 0,1 приблизно до 2, приблизно від 0,2 приблизно до 1, або приблизно від 0,3 приблизно до 0,5, або приблизно 0,1, приблизно 0,2, приблизно 0,3, приблизно 0,4, приблизно 0,5, приблизно 0,6, приблизно 0,7, приблизно 0,8, приблизно 0,9 або приблизно 1.

Придатні аміни для використання в амінових солях або їхніх сольватах, надані в даному описі, включають як необмежуючі приклади первинні аміни, включаючи метиламін, етиламін, етаноламін, трис(гідроксиметил)амінометан і етилендіамін; вторинні аміни, включаючи диметиламін, діетиламін, діізопропіламін, дибутиламін, ди-втор-бутиламін, дициклогексиламін, діетаноламін, меглумін, піролідін, піперидин, піперазин і бензатин; третинні аміни, включаючи триметиламін, триетиламін, триетаноламін і 1-(2-гідроксіетил)піролідін; четвертинні сполуки амонію, включаючи холін, тетраметиламоній і тетраетиламоній. Огляд про додаткові аміни, див. в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl і Wermuth, Wiley-VCH, 2002.

В одному з варіантів здійснення фармацевтично прийнятний амін являє собою діамін. Фармацевтично прийнятний діамін містить першу й другу аміногрупу, кожна з яких незалежно являє собою первинну, вторинну або третинну аміногрупу або четвертинну амонієву групу. Придатні діаміни для використання в діаміновій солі включають як необмежуючі приклади етилендіамін, піперазин і бензатин. Діамінова сіль {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти містить приблизно від 1 приблизно до 3, приблизно від 1,5 приблизно до 2,5, приблизно від 1,75 приблизно до 2,25, або приблизно 2 молярних еквіваленти кислоти формули I на один молярний еквівалент діаміну.

В одній групі діамінових солей цього варіанта здійснення перша аміногрупа діаміну являє собою первинну аміногрупу, і друга аміногрупа незалежно являє собою первинну, вторинну або третинну аміногрупу або четвертинний амоній. В іншій групі діамінових солей перша аміногрупа незалежно являє собою вторинну аміногрупу й друга аміногрупа являє собою первинну, вторинну або третинну аміногрупу або четвертинний амоній. У ще одній іншій групі діамінових солей перша аміногрупа незалежно являє собою третинну аміногрупу й друга аміногрупа являє собою первинну, вторинну або третинну аміногрупу або четвертинний амоній. У ще одній іншій групі діамінових солей перша аміногрупа являє собою четвертинний амоній і друга аміногрупа незалежно являє собою первинну, вторинну або третинну аміногрупу або четвертинний амоній.

У ще одному варіанті здійснення фармацевтично прийнятний амін являє собою діамін із двома первинними аміногрупами. Первинна діамінова сіль кислоти формули I містить приблизно від 1 приблизно до 3, приблизно від 1,5 приблизно до 2,5, приблизно від 1,75 приблизно до 2,25 або приблизно 2 молярних еквіваленти кислоти формули I на один молярний еквівалент первинного діаміну.

У ще одному варіанті здійснення первинний діамін являє собою етилендіамін. Етилендіамінова сіль {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил)піримідин-5-іл}оцтової кислоти містить приблизно два молярних еквіваленти кислоти формули I і приблизно один молярний еквівалент етилендіаміну, як встановлено на підставі її ^1H ЯМР спектра (фіг. 1).

У ще одному варіанті здійснення етилендіамінова сіль кислоти формули I є кристалічною. Кристалічна етилендіамінова сіль характеризується спектром XRP дифракції, у значній мірі співпадаючим із зображенням на фіг. 2. Зокрема, кристалічна етилендіамінова сіль має характеристичний XRP дифракційний пік в області приблизно $5,9^\circ$ два-тета кути. Крім того, кристалічна етилендіамінова сіль має DSC термограму, у значній мірі співпадаючу з показаною на фіг. 3. Кристалічна етилендіамінова сіль має ендотерму при піковій температурі приблизно 123°C і температуру початку розкладання 114°C , або при піковій температурі приблизно 216°C і температурі початку розкладання приблизно 212°C . Альтернативно, кристалічна етилендіамінова сіль має ендотермами при піковій температурі приблизно 123°C і температурі початку розкладання 114°C і піковій температурі приблизно 216°C і температурі початку розкладання приблизно 212°C .

У ще одному варіанті здійснення в даному описі надана кристалічна етилендіамінова сіль кислоти формули I. Сольват характеризується спектром XRP дифракції, у значній мірі подібним до показаного на фіг. 2. Зокрема, сольват має характеристичний XRP дифракційний пік в області приблизно $5,9^\circ$ два-тета кути. Крім того, сольват має DSC термограму, у значній мірі схожу з показаною на фіг. 3. Сольват має ендотерму при піковій температурі приблизно 123°C і температурі початку розкладання 114°C , або при піковій температурі приблизно 216°C і температурі початку розкладання приблизно 212°C . Альтернативно, сольват має ендотермами при піковій температурі приблизно 123°C і температурі початку розкладання 114°C і піковій температурі приблизно 216°C і температурі початку розкладання приблизно 212°C .

В одному з варіантів здійснення сольват проявляє втрату маси приблизно від 1 % приблизно до 10 %, включаючи як необмежуючі приклади приблизно 1 %, приблизно 2 %, приблизно 3 %, приблизно 4 %, приблизно 5 %, приблизно 6 %, приблизно 7 %, приблизно 8 %, приблизно 9 % і приблизно 10 % між 125°C і 150°C . В іншому варіанті здійснення сольват проявляє втрату маси від 2 %, приблизно 3 %, приблизно 4 % або приблизно 5 % між 125°C і 150°C .

В одному з варіантів здійснення сольват містить приблизно від 0,1 приблизно до 2, приблизно від 0,2 приблизно до 1, або приблизно від 0,3 приблизно до 0,5; або приблизно 0,1, приблизно 0,2, приблизно 0,3, приблизно 0,4, приблизно 0,5, приблизно 0,6, приблизно 0,7, приблизно 0,8, приблизно 0,9 або приблизно 1 молярний еквівалент розчинника на кожний молярний еквівалент амінової солі. В іншому варіанті здійснення сольват містить приблизно від 0,3 приблизно до 0,5 молярного еквівалента розчинника на кожний молярний еквівалент амінової солі. У ще одному варіанті здійснення сольват містить приблизно 0,3 молярні еквіваленти розчинника на кожний молярний еквівалент амінової солі. У ще одному варіанті здійснення сольват містить приблизно 0,4 молярні еквіваленти розчинника на кожний молярний еквівалент амінової солі. В іншому варіанті здійснення сольват містить приблизно 0,5 молярного еквівалента розчинника на кожний молярний еквівалент амінової солі.

В одному з варіантів здійснення розчинник у сольваті є спиртом, включаючи як необмежуючі приклади метанол, етанол, ізопропанол (IPA), 1-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутанол, 3-метил-1-бутанол, 1-пентанол, 2-метоксіетанол, 2-етоксіетанол і етиленгліколь. В іншому варіанті здійснення розчинник являє собою етанол.

У ще одному варіанті здійснення фармацевтично прийнятний амін являє собою діамін із двома вторинними аміногрупами. Вторинна діамінова сіль кислоти формули I містить приблизно від 1 приблизно до 3, приблизно від 1,5 приблизно до 2,5, приблизно від 1,75 приблизно до 2,25 або приблизно 2 молярних еквіваленти кислоти формули I на один молярний еквівалент вторинного діаміну.

У ще одному варіанті здійснення вторинний діамін являє собою піперазин. Піперазинова сіль {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил)піримідин-5-іл}оцтової кислоти містить приблизно два молярних еквіваленти кислоти формули I і приблизно один молярний еквівалент піперазину, як встановлено на основі її ^1H ЯМР спектра (фіг. 6).

У ще одному варіанті здійснення піперазинова сіль є кристалічною. Кристалічна піперазинова сіль характеризується спектром XRP дифракції, у значній мірі схожим з показаним на фіг. 7. В одному з варіантів здійснення піперазинова сіль має характеристичні XRP дифракційні піки в області приблизно 10,7, 15,9, 22,3 і 24,0° два тета-кути. В іншому варіанті здійснення піперазинова сіль має характеристичний XRP дифракційний пік в області приблизно 10,7, 15,9, 22,3 або 24,0° два тета-кути. У ще одному варіанті здійснення кристалічна піперазинова сіль має DSC термограму, у значній мірі схожу з показаною на фіг. 8. В іншому варіанті здійснення кристалічна піперазинова сіль має ендотерму при піковій температурі приблизно 203 °C і температурі початку розкладання приблизно 197 °C, або при піковій температурі приблизно 223 °C і температурі початку розкладання приблизно 219 °C. В альтернативному варіанті здійснення кристалічна піперазинова сіль має ендотермами при піковій температурі приблизно 203 °C і температурі початку розкладання приблизно 197 °C і піковій температурі приблизно 223 °C і температурі початку розкладання приблизно 219 °C.

У ще одному варіанті здійснення вторинний діамін являє собою бензатин. Бензатінова сіль {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти містить приблизно два молярних еквіваленти кислоти формули (I) і приблизно один молярний еквівалент бензатину, як встановлено на основі її ¹H ЯМР спектра (фіг. 11).

У ще одному варіанті здійснення бензатінова сіль є кристалічною й характеризується спектром XRP дифракції, у значній мірі схожим з показаним на фіг. 12. В одному з варіантів здійснення бензатінова сіль має характеристичні XRP дифракційні піки в області приблизно 8,0, 11,5, 16,0, 17,5 і 23,4° два-тета кути. В іншому варіанті здійснення бензатінова сіль має характеристичний XRP дифракційний пік в області приблизно 8,0, 11,5, 16,0, 17,5 або 23,4° два-тета кути. У ще одному варіанті здійснення кристалічна бензатінова сіль має DSC термограму, у значній мірі схожу з показаною на фіг. 13. В альтернативному варіанті здійснення кристалічна бензатінова сіль має ендотерму при піковій температурі приблизно 156 °C і температурі початку розкладання приблизно 154 °C.

У ще одному варіанті здійснення амін являє собою моноамін. Моноамінова сіль {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти містить приблизно від 0,5 приблизно до 1,5, приблизно від 0,75 приблизно до 1,25 або приблизно 1 молярний еквівалент(и) кислоти формули I на молярний еквівалент моноаміну.

В одній групі моноамінових солей цього варіанта здійснення моноамін моноамінових солей містить первинну аміногрупу. В іншій групі моноамінових солей моноамін містить вторинну аміногрупу. У ще одній іншій групі моноамінових солей моноамін містить третинну аміногрупу. У ще одній іншій групі моноамінових солей моноамін містить четвертинну амонієву групу.

В альтернативному варіанті здійснення амін являє собою холін. Холінова сіль {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти містить приблизно один молярний еквівалент кислоти формули I і приблизно один молярний еквівалент холіну, як встановлено на основі її ¹H ЯМР спектра (фіг. 15).

В іншому варіанті здійснення холінова сіль кислоти формули I є кристалічною й характеризується спектром XRP дифракції, у значній мірі схожим з показаним на фіг. 16. В одному з варіантів здійснення холінова сіль має характеристичні XRP дифракційні піки в області приблизно 6,5, 19,6, 20,0, 21,9 і 26,4° два-тета кути. В іншому варіанті здійснення холінова сіль має характеристичний XRP дифракційний пік в області приблизно 6,5, 19,6, 20,0, 21,9 або 26,4° два-тета кути. В іншому варіанті здійснення кристалічна холінова сіль має DSC термограму, у значній мірі схожу з показаною на фіг. 17. В альтернативному варіанті здійснення кристалічна холінова сіль має ендотерму при піковій температурі приблизно 195 °C і температурі початку розкладання приблизно 193 °C.

Варто розуміти, що числові значення піків рентгенівських порошкових дифракційних спектрів можуть небагато відрізнятися від одного приладу до іншого або від одного зразка до іншого, і тим самим зазначені значення не повинні розглядатися як абсолютні, але із припустимою варіацією, такою як 0,1°, що рекомендована в United State Pharmacopeia, 2007, 387-389.

Спосіб одержання

Також наданий спосіб одержання амінової солі кислоти формули (I). В одному з варіантів здійснення спосіб включає взаємодію {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти з аміном у розчиннику при першій визначеній температурі. В іншому варіанті здійснення спосіб додатково включає осадження амінової солі при другій визначеній температурі.

В альтернативному варіанті здійснення процес містить стадії: (а) одержання амінової солі шляхом взаємодії {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-

іл)оцтової кислоти з аміном у розчиннику при першій визначеній температурі; і (b) осадження амінової солі при другій визначеній температурі.

Придатні розчинники для використання в одержанні амінових солей кислоти формули I включають як необмежуючі приклади вуглеводні, включаючи петролейний ефір, пентан, 5 гексан(и), гептан, октан, ізооктан, циклопентан, циклогексан, метилциклогексан, бензол, толуол, ксилол, тетралін і кумол; хлоровані вуглеводні, включаючи дихлорметан (DCM), 1, 2-дихлоретан, 1, 1-дихлоретен, 1, 2-дихлоретен, хлороформ, трихлоретан, трихлоретен, тетрахлорид вуглецю, хлорбензол і трифторметилбензол; спирти, включаючи метанол, етанол, 10 ізопропанол (IPA), 1-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутанол, 3-метил-1-бутанол, 1-пентанол, 2-метоксіетанол, 2-етоксіетанол і етиленгліколь; прості ефіри, включаючи діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, метил трет-бутиловий ефір (MTBE), дифеніловий ефір, 1, 2-диметоксіетан, бі(2-метоксіетил)ефір, 1,1-диметоксиметан, 2,2-диметоксипропан і анізол; кетони, включаючи ацетон, бутанон, метилетилкетон (MEK), метилізопропілкетон, метилбутилкетон і метилізобутилкетон (MIBK); складні ефіри, включаючи метилацетат, 15 етилформіат, етилацетат, пропілацетат, ізопропілацетат, ізобутилацетат і бутилацетат; карбонати, включаючи етиленкарбонат і пропіленкарбонат; аміді, включаючи формамід, N, N-диметилформамід (DMF) і N, N-диметилацетамід; нітрили, включаючи ацетонітрил (ACN); сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид (DMSO); сульфони, як сульфолан; нітросполуки, такі як нітрометан і нітробензол; гетероцикли, такі як N-метилпіролідон, 2-метилтетрагідрофуран, 20 тетрагідрофуран (ТГФ), діоксан і піридин; карбонові кислоти, такі як оцтова кислота, трихлороцтова кислота й трифтороцтова кислота; фосфораміді, такі як гексаметилфосфорамід; карбонсульфід; вода і їхні суміші.

У певних варіантах здійснення реакцію утворення амінової солі (тобто стадію а) проводили при температурі приблизно від -10 приблизно до 150 °С, приблизно від 10 приблизно до 110 °С, 25 або приблизно від 20 приблизно до 100 °С. В одному з варіантів здійснення розчинником є ацетонітрил, ацетон, метилетилкетон, метилізобутилкетон, N, N-диметилформамід, диметилсульфоксид, нижчий алканол (наприклад, метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, втор-бутанол або 2-метоксіетанол), метилацетат, етилацетат, етилформіат, ізопропілацетат, ізобутилацетат, хлороформ, дихлорметан, метил трет-бутиловий ефір, тетрагідрофуран, 1, 4-діоксан, петролейний ефір, гексани, гептан, толуол, вода або їхня суміш. В іншому варіанті здійснення розчинником є нижчий алканол від 1 до 5 атомів вуглецю, такий як метанол, етанол, 30 пропанол, ізопропанол, втор-бутанол, 2-метоксіетанол або їхня суміш.

У певних варіантах здійснення реакцію утворення амінової солі проводили в присутності надлишкової кількості аміну, щоб максимізувати вихід реакції. Молярне відношення аміногрупи в аміні до кислоти формули I становить приблизно не менше ніж 1,01, приблизно не менше ніж 1,05, приблизно не менше ніж 1,1, приблизно не менше ніж 1,2, приблизно від 1,05 приблизно до 10, приблизно від 1,1 приблизно до 5, або приблизно від 1,2 приблизно до 2,5.

У певних варіантах здійснення реакцію утворення солі здійснювали в розчині, тобто, як кислота формули I, так і амін розчиняли в розчиннику. У певних варіантах здійснення реакцію 40 утворення солі здійснювали у вигляді суспензійної суміші кислоти формули I і аміну в розчиннику. У цьому випадку кислота формули I розчинена не повністю, тоді як амін розчинений повністю.

У певному варіанті здійснення амінова сіль, утворена на стадії реакції утворення аміну, може бути обложена з реакційного розчину або суспензійної суміші із застосуванням 45 традиційних способів, включаючи як необмежуючі приклади, охолодження, заморожування, випарювання розчинника, додавання антирозчинника або, навпаки, додавання в антирозчинник. Стадія осадження може бути виконана при температурі приблизно від -50 приблизно до 100 °С, приблизно від -30 приблизно до 50 °С, або приблизно від -10 приблизно до 30 °С. Для прискорення стадії преципітації (кристалізації) процес додатково може містити стадію 50 затравлювання реакційного розчину або суміші. Процес також може містити стадію виділення, у якій преципітат може бути виділений за допомогою традиційного способу, такого як фільтрація й центрифугування, з наступним промиванням розчинником і потім висушуванням.

В одному з варіантів здійснення амінову сіль одержують шляхом (а) взаємодії {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти з 55 аміном у нижчому алканолі, такому як етанол, при підвищеній температурі, для одержання прозорого реакційного розчину. Коли амін являє собою діамін, молярне відношення молекул діаміну до кислоти формули I у реакційному розчині становить приблизно не менше ніж 0,505, приблизно не менше ніж 0,525, приблизно не менше ніж 0,55 або приблизно не менше ніж 0,60; але приблизно не більш ніж 10 або приблизно 100. Коли амін являє собою моноамін, молярне 60 відношення молекул моноаміну до кислоти формули I у реакційному розчині становить

приблизно не менше ніж 1,01, приблизно не менше ніж 1,05, приблизно не менше ніж 1,1; але приблизно не більш ніж 10 або приблизно 100.

Амінову сіль можна осадити охолодженням реакційного розчину до або нижче кімнатної температури або випарюванням розчинника. Преципітат амінової солі також можна одержати додаванням антирозчинника до реакційного розчину або додаванням реакційного розчину до антирозчинника.

Придатні антирозчинники включають як необмежуючі приклади вуглеводні, включаючи петролейний ефір, пентан, гексан(и), гептан, октан, ізооктан, циклопентан, циклогексан, метилциклогексан, бензол, толуол, ксилол, тетралін і кумол; хлоровані вуглеводні, включаючи дихлорметан, 1, 2-дихлоретан, 1, 1-дихлоретен, 1, 2-дихлоретен, хлороформ, трихлоретан, трихлоретен, тетрахлорид вуглецю, хлорбензол і трифторметилбензол; спирти, включаючи ізопропанол, 1-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол, трет-бутанол, 3-метил-1-бутанол, 1-пентанол, 2-етоксіетанол і етиленгліколь; прості ефіри, включаючи діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, метил трет-бутиловий ефір, дифеніловий ефір, 1, 2-диметоксіетан, бі(2-метоксіетил)ефір, 1, 1-диметоксиметан, 2, 2-диметоксипропан і анізол; кетони, включаючи бутанол, метилізопропілкетон, метилбутилкетон і метилізобутилкетон; складні ефіри, включаючи метилацетат, етилформіат, етилацетат, пропілацетат, ізопропілацетат, ізобутилацетат і бутилацетат; карбонати, включаючи етиленкарбонат і пропіленкарбонат; нітросполуки, включаючи нітрометан і нітробензол; гетероцикли; карбонсульфід; воду і їхні суміші.

Коли як пару розчинник/антирозчинник використовують два розчинники, амінова сіль кислоти формули I має більш високу розчинність у розчиннику, ніж в антирозчиннику. Необов'язково, розчинник і антирозчинник у парі розчиннику/антирозчинник, щонайменше, частково змішуються.

В іншому варіанті здійснення амінову сіль одержували за допомогою (а) реакції в суспензії з {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти з аміном у розчиннику, такому як етанол, при кімнатній температурі або при підвищеній температурі. Після реакції амінову сіль можна виділити у вигляді твердої речовини за допомогою охолодження, випарювання розчинника або додавання антирозчинника до суспензійної реакційної суміші.

Щоб прискорити стадію преципітації (кристалізації), процес може додатково містити стадію затравлювання реакційного розчину або суміші, перед або під час початку стадії преципітації. Кількість доданих затравкових кристалів перевищує насичуючу кількість у використаному розчиннику для того, щоб у реакційному розчині були присутні нерозчинені затравкові кристали.

Інші способи одержання солі також можуть застосовуватися в даному винаході. Наприклад, амінова сіль кислоти формули I може бути виготовлена перетворенням солі кислоти, наприклад, натрієвої солі або калієвої солі, в амінову сіль за допомогою катіонообміну з використанням катіонообмінної колонки. Амінову сіль кислоти формули I також можна одержати за допомогою фізичного подрібнювання твердої {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти й аміну разом під час відсутності розчинника.

На додаток до преципітації й кристалізації, тверді амінові солі, надані в даному описі, також можуть бути виготовлені з використанням традиційних способів, відомих фахівцям у даній галузі, включаючи розпилювальне сушіння, вальцьове сушіння, ліофілізацію й кристалізацію з розплаву.

Фармацевтичні композиції

Також надана фармацевтична композиція, яка містить амінову сіль {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти, або її фармацевтично прийнятний гідрат або сольват, як активний фармацевтичний інгредієнт, у сполученні з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями або ексципієнтами. Вибір ексципієнта багато в чому залежить від факторів, таких як конкретний спосіб введення, вплив ексципієнта на розчинність і стабільність активного інгредієнта й характер лікарської форми.

Фармацевтичні композиції, надані в даному описі, можуть бути надані у вигляді лікарських форм для однократного або багаторазового прийому. Лікарські форми для однократного прийому, як використовують у даному описі, належить до фізично розділених одиниць, придатних для введення людському й тваринному суб'єкту й упакованих окремо, як відомо в даній галузі. Кожна однократна доза містить певну кількість активного інгредієнта(ів), достатню для того, щоб зробити бажаний терапевтичний ефект, разом з необхідними фармацевтичними носіями або ексципієнтами. Приклади лікарських форм для однократного прийому включають ампули, шприци й окремо впаковані таблетки й капсули. Лікарські форми для однократного прийому можуть бути уведені частинами або в кратній кількості. Лікарська форма для

багаторазового прийому являє собою множину ідентичних лікарських форм із однократним дозуванням, упакованих в один контейнер, що підлягає введенню окремою лікарською формою з однократним дозуванням. Приклади лікарських форм для багаторазового прийому включають флакони, пляшки з таблетками або капсулами або пляшки в пінтах або галонах.

Надані в даному описі амінові солі кислоти формули I можуть бути уведені окремо або в сполученні з одним або декількома іншими сполуками, наданими в даному описі, одним або декількома іншими активними інгредієнтами. Фармацевтичні композиції, які містять амінову сіль, надану в даному описі, можуть входити до складу різних лікарських форм для перорального, парентерального й місцевого введення. Фармацевтичні композиції також можуть входити до складу лікарської форми з модифікованим вивільненням, включаючи лікарські форми з відстроченим, пролонгованим, уповільненим, імпульсним, контрольованим, прискореним і швидким, спрямованим, запрограмованим вивільненням і з утриманням у шлунку. Ці лікарські форми можуть бути виготовлені відповідно до традиційних способів і прийомів відомими фахівцям у даній галузі (див., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, вище; Modified-Release Drug Deliver Technology, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2002; Vol. 126).

Надані в даному описі фармацевтичні композиції можуть вводитися один раз або багато разів через проміжки часу. Зрозуміло, що точне дозування й тривалість терапії можуть відрізнятися залежно від віку, ваги й стану пацієнта, що підлягає лікуванню, і можуть бути визначені експериментальним шляхом з використанням відомих протоколів тестування або за допомогою екстраполявання тесту або діагностичних даних *in vivo* або *in vitro*. Також зрозуміло, що для кожного конкретного індивідуума, спеціальна схема прийому препарату повинна регулюватися із часом відповідно до індивідуальних потреб і професійного рішення людини, що вводить або спостерігає за введенням складів.

А. Пероральне введення

Надані в даному описі фармацевтичні композиції можуть бути надані у твердій, напівтвердій або рідкій лікарській формі для перорального введення. Як використовують у даному описі, пероральне введення також включає букальне, лінгвальне й сублінгвальне введення. Придатні пероральні лікарські форми включають як необмежуючі приклади таблетки, капсули, пігулки, пастилки, таблетки для розсмоктування, коржі, крохмальні капсули, пелети, жувальну гумку, що містить лікарський засіб, гранули, нефасовані порошки, шипучі або нешипучі порошки або гранули, розчини, емульсії, суспензії, розчини, пластинки, обприскування, еліксири й сиропи. На додаток до активного інгредієнта(ів), фармацевтичні композиції можуть містити один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв або ексципієнтів, включаючи як необмежуючі приклади, зв'язувальні речовини, наповнювачі, розріджувачі, дезінтегранти, зволожувальні речовини, ковзні речовини, речовину, що сприяє ковзанню, барвники, інгібітори рухливості фарби, підсолоджувачі й ароматизатори.

Зв'язувальні речовини або гранулятори надають цілісності таблетці, щоб гарантувати, що таблетка залишиться незмінною після спресовування. Придатні зв'язувальні речовини або гранулятори включають як необмежуючі приклади крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль і прежелатинізований крохмаль (наприклад, STARCH 1500); желатин, цукри, такі як сахароза, глюкоза, декстроза, меласса й лактоза; природні й синтетичні смоли, такі як аравійська камедь, альгінова кислота, альгірати, екстракти ірландських мохів, Panwar камедь, ghatti камедь, mucilage of isabgol husks, карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, полівінілпіролідон (ПВП), вігум, арабогалактан модрина, порошкоподібний трагакант і гуарову камедь; целюлози, такі як етилцелюлоза, ацетат целюлози, карбоксиметилцелюлоза кальцію, карбоксиметилцелюлоза натрію, метилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза (ГЕЦ), гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ), гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC); мікрокристалічні целюлози, такі як AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); і їхні суміші. Придатні наповнювачі включають як необмежуючі приклади тальк, карбонат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, порошкоподібну целюлозу, декстрати, каолін, маніт, кремнієву кислоту, сорбіт, крохмаль, прежелатинізований крохмаль і їхні суміші. Зв'язувальна речовина або наповнювач може бути присутньою у кількості приблизно від 50 приблизно до 99 % по масі у фармацевтичних композиціях, наданих у даному описі.

Придатні змащувальні речовини включають як необмежуючі приклади фосфат дикальцію, сульфат кальцію, лактозу, сорбіт, сахарозу, інозитол, целюлозу, каолін, маніт, хлорид натрію, сухий крохмаль і цукрову пудру. Певні розріджувачі, такі як маніт, лактоза, сорбіт, сахароза й інозитол, коли вони присутні в достатній кількості, можуть надавати деяким спресованим таблеткам властивості, які допускають розпадання в роті при розжовуванні. Такі спресовані таблетки можна використовувати як жувальні таблетки.

Придатні дезінтегранти включають як необмежуючі приклади агар; бентоніт; целюлози, такі як метилцелюлоза й карбоксиметилцелюлоза; продукти лісу; натуральну губку; катіонообмінні смоли; альгінову кислоту; смоли, такі як гуарова камедь і вігум HV; цитрусову пульпу; зшиті целюлози, такі як кроскармелоза; зшиті полімери, такі як кросповідон; зшиті крохмалі; карбонат кальцію; мікрокристалічну целюлозу, таку як крахмалгліколят натрію; полакрилін калію; крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, тапіоковий крохмаль і прежелатинізований крохмаль; глини; aligns; і їхні суміші. Кількість дезінтегранта у фармацевтичних композиціях, наданих у даному описі, змінюється залежно від типу складу й легко визначається фахівцями в даній галузі. Фармацевтичні композиції, надані в даному описі, можуть містити дезінтегрант у кількості приблизно від 0,5 приблизно до 15 % або приблизно від 1 приблизно до 5 % по масі.

Придатні лубриканти включають як необмежуючі приклади, стеарат кальцію; стеарат магнію; мінеральне масло; легке мінеральне масло; гліцерин; сорбіт; маніт; гліколі, такі як гліцеринбегенат і поліетиленгліколь (ПЕГ); стеаринову кислоту; лаурилсульфат натрію; тальк; гідрогенізовану рослинну олію, включаючи арахісове масло, бавовняну олію, соняшникову олію, кунжутну олію, оливкову олію, кукурудзяну олію й соєву олію; стеарат цинку; етилолеат; етиллауреат; агар; крохмаль; лікоподій; діоксид кремнію або гелі з діоксиду кремнію, такі як AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) і CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA); і їхні суміші. Фармацевтичні композиції, надані в даному описі, можуть містити лубрикант у кількості приблизно від 0,1 приблизно до 5 % по масі.

Придатна речовина, що сприяє ковзанню, включає колоїдний діоксид кремнію, CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA), і безазбестовий тальк. Барвники включають будь-які зі схвалених, сертифікованих, водорозчинних барвників для харчової й хімічної промисловості й водонерозчинних барвників для харчової й хімічної промисловості, суспендованих у гідраті алюмінію, і кольорові лаки і їхні суміші. Кольоровий лак являє собою сполучення, отримане адсорбцією водорозчинного барвника на водному оксиді важкого металу, що приводить до утворення нерозчинних форм барвника. Ароматизатори включають натуральні ароматизуючі речовини, екстраговані з рослин, таких як фрукти, і синтетичні суміші сполук, які дають приємне смакове відчуття, такі як перцева м'ята й метилсаліцилат. Підсолоджувачі включають сахарозу, лактозу, маніт, сиропи, гліцерин і штучні підсолоджувачі, такі як сахарин і аспартам. Придатні емульгуючі речовини включають желатин, аравійську камедь, трагакант, бентоніт, і поверхнево-активні речовини, такі як поліоксіетиленсорбітан моноолеат (TWEEN® 20), поліоксіетиленсорбітан моноолеат 80 (TWEEN® 80), і триетаноламін олеат. Суспендуєчі й диспергуючі речовини включають карбоксиметилцелюлозу натрію, пектин, трагакант, вігум, аравійську камедь, карбометилцелюлозу натрію, гідроксипропілметилцелюлозу й полівінілпіролідон. Консерванти включають гліцерин, метил і пропілпарабен, бензойну кислоту, бензоат натрію й спирт. Зволожувальні речовини включають моностеарат пропіленгліколю, сорбітан моноолеат, діетиленгліколь монолаурат і поліоксіетилен лауриловий ефір. Розчинники включають гліцерин, сорбіт, етиловий спирт і сироп. Приклади неводних рідин, що використовувалися в емульсіях, включають мінеральне масло й бавовняну олію. Органічні кислоти включають лимонну й винну кислоту. Джерела діоксиду вуглецю включають бікарбонат натрію й карбонат натрію.

Варто розуміти, що багато носіїв і ексципієнти можуть виконувати кілька функцій, навіть у тому самому складі.

Надані в даному описі фармацевтичні композиції можуть бути надані як спресовані таблетки, таблетовані порошки, жувальні таблетки для розсмоктування, швидкорозчинні таблетки, багаторазово спресовані таблетки або таблетки з ентросолюбільним покриттям, покриті цукром або плівкою таблетки. Таблетки з ентросолюбільним покриттям являють собою спресовані таблетки, покриті субстанціями, які протистоять дії шлункової кислоти, але розчиняються або руйнуються в кишечнику, таким чином, захищаючи активні інгредієнти від кислого середовища шлунка. Ентросолюбільні покриття включають як необмежуючі приклади жирні кислоти, жири, фенілсаліцилат, воски, шелак, амонійний шелак і фталати ацетатцелюлози. Покриті цукром таблетки являють собою спресовані таблетки, оточені цукровою оболонкою, що може бути корисна при маскуванні неприємних смаків і заходів і при запобіганні таблеток від окислювання. Покриті плівкою таблетки являють собою спресовані таблетки, покриті тонким шаром або плівкою водорозчинного матеріалу. Плівкові покриття включають як необмежуючі приклади гідроксіетилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу натрію, поліетиленгліколь 4000 і фталат ацетатцелюлози. Плівкове покриття забезпечує такі ж основні властивості, як і цукрова оболонка. Багаторазово спресовані таблетки являють собою спресовані таблетки, виготовлені за допомогою більш ніж одного циклу спресовування,

включаючи багат шарові таблетки й покриті пресуванням або покриті при висушуванні таблетки.

5 Таблетовані лікарські форми можуть бути виготовлені з активного інгредієнта в порошкоподібній, кристалічній або гранульованій формах, окремо або в сполученні з одним або декількома носіями або ексципієнтами, описуваними в даному описі, включаючи зв'язувальні речовини, дезінтегранти, полімери з контрольованим вивільненням, лубриканти, розріджувачі i/або барвники. Ароматизатори й підсолоджувачі особливо корисні при створенні жувальних таблеток і таблеток для розсмоктування.

10 Надані в даному описі фармацевтичні композиції можуть бути надані у вигляді м'яких або твердих капсул, які виконані з желатину, метилцелюлози, крохмалю або альгілату кальцію. Тверда желатинова капсула, також відома як капсула із сухим наповнювачем (DFC), складається із двох частин, одна одягається на іншу, таким чином, повністю захищаючи активний інгредієнт. М'яка еластична капсула (SEC) являє собою м'яку, глобулярну оболонку, наприклад, желатинову оболонку, яка пластифікована за рахунок додавання гліцерину, сорбіту або схожого поліолу. М'які желатинові оболонки можуть містити консервант для запобігання 15 росту мікроорганізмів. Придатні консерванти являють собою консерванти, описані в даному описі, включаючи метил- і пропілпарабени й сорбінову кислоту. Надані в даному описі рідкі, напівтверді й тверді лікарські форми можуть бути інкапсульовані в капсулу. Придатні рідкі й напівтверді лікарські форми включають розчини й суспензії в пропіленкарбонаті, рослинні олії або тригліцериди. Капсули, що містять такі розчини, можуть бути виготовлені, як описано в патентах США № 4328245; 4409239 і 4410545. Капсули також можуть бути покриті способами, відомими фахівцям у даній галузі для того, щоб модифікувати або підтримувати розчинення 20 активного інгредієнта.

Надані в даному описі фармацевтичні композиції можуть бути надані в рідкій або 25 напівтвердій лікарських формах, включаючи емульсії, розчини, суспензії, еліксири й сиропи. Емульсія являє собою двофазову систему, у якій одна рідина диспергована у формі маленьких кульок на всьому протязі іншої рідини і яка може являти собою масло-в-воді й вода-у-маслі. Емульсії можуть містити фармацевтично прийнятні неводні рідини або розчинник, емульгуючу речовину й консервант. Суспензії можуть містити фармацевтично прийнятну суспендуючу речовину й консервант. Водні спиртові розчини можуть містити фармацевтично прийнятний ацеталь, такий як ді(нижчий алкіл)ацеталь альдегіду нижчого алкілу (термін "нижчий" означає алкіл, що має від 1 до 6 вуглецевих атомів), наприклад, ацетальдегід діетил ацеталь; і змішуваний з водою розчинник, що має одну або декілька гідроксильних груп, таких як пропіленгліколь і етанол. Еліксири являють собою прозорі, підсолоджені й водно-спиртові 30 розчини. Сиропи являють собою концентровані водні розчини цукру, наприклад, сахарози, і також можуть містити консервант. Для рідкої лікарської форми, наприклад, розчин у поліетиленгліколі може бути розведений достатньою кількістю фармацевтично прийнятного рідкого носія, наприклад, води, для зручного вимірювання при введенні.

Інші придатні рідкі й напівтверді лікарські форми включають як необмежуючі приклади 40 лікарські форми, що містять активний інгредієнт(и), наданий у даному описі, і діалкілований моно- або поліалкіленгліколь, включаючи, 1, 2-диметоксиметан, простий диметилловий ефір діетиленгліколю, triglyme, tetraglyme, поліетиленгліколь-350-диметилловий ефір, поліетиленгліколь-550-диметилловий ефір, поліетиленгліколь-750-диметилловий ефір, де 350, 550 і 750 указують на приблизну середню молекулярну масу поліетиленгліколю. Ці склади можуть 45 додатково містити один або кілька антиоксидантів, таких як бутильований гідрокситолуол (БГТ), бутильований гідроксіанізол (БГА), пропілгалат, вітамін Е, гідрохінон, гідроксикумарини, етаноламін, лецитин, цефалин, аскорбінова кислота, яблучна кислота, сорбіт, фосфорна кислота, бісульфіт, матабісульфіт натрію, тіодипропіонова кислота і їхні складні ефіри й дитіокарбамати.

50 Надані в даному описі фармацевтичні композиції для перорального введення також можуть бути надані у формі ліпосом, міцел, мікросфер або наносистем. Міцелярні лікарські форми можуть бути виготовлені, як описано в патенті США № 6350458.

Надані в даному описі фармацевтичні композиції можуть бути надані у вигляді нешипучих або шипучих гранул і порошоків, що підлягають відновленню в рідкій лікарській формі. 55 Фармацевтично прийнятні носії й ексципієнти, використані в нешипучих гранулах або порошках, можуть містити розріджувачі, підсолоджувачі й зволожувальні речовини. Фармацевтично прийнятні носії й ексципієнти, використані в шипучих гранулах або порошках, можуть містити органічні кислоти й джерело діоксиду вуглецю.

60 Підфарбовування й ароматизатори можна використовувати у всіх вищевказаних лікарських формах.

Надані в даному описі фармацевтичні композиції можуть входити до складу лікарських форм із негайним або модифікованим вивільненням, включаючи форми з відстроченим, уповільненим, імпульсним, контрольованим, спрямованим і запрограмованим вивільненням.

Надані в даному описі фармацевтичні композиції можуть входити до складу разом з іншими активними інгредієнтами, які не привносять бажаної терапевтичної дії, або із субстанціями, які додають бажану дію, такими як антациди, інгібітори протонної помпи й антагоністи H_2 -рецептори.

В. Парентеральне введення

Надані в даному описі фармацевтичні композиції можуть бути введені парентерально за допомогою ін'єкції, інфузії або імплантації для місцевого або системного введення. Парентеральне введення, як використовують у даному описі, включає внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, інтраперитонеальне, інтратекальне, внутрішньошлуночкове, внутрішньоуретральне, надчеревне, внутрішньочерепне, внутрішньом'язове, внутрішньосуглобне й підшкірне введення.

Надані в даному описі фармацевтичні композиції можуть входити до складу будь-яких лікарських форм, які придатні для парентерального введення, включаючи розчини, суспензії, емульсії, міцели, ліпосоми, мікросфери, наносистеми й тверді форми, придатні для готування розчинів або суспензій у рідині перед ін'єкцією. Такі лікарські форми можуть бути виготовлені відповідно до традиційних способів, відомих фахівцям у даній галузі фармацевтичної науки (див., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, вище).

Фармацевтичні композиції, призначені для парентерального введення, можуть містити один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв і ексципієнтів, включаючи як необмежуючі приклади водні носії, водорозчинні носії, неводні носії, протимікробні речовини або консерванти, що протистоять росту мікроорганізмів, стабілізатори, речовини, що збільшують розчинність, ізотонічні речовини, буферні речовини, антиоксиданти, місцеві анестетики, суспендуючі й диспергуючі речовини, зволожувальні або емульгуючі речовини, комплексоутворювальні речовини, стабілізуючі або хелатуючі речовини, кріопротектори, ліопротектори, загусники, регулятори рН і інертні гази.

Придатні водні носії включають як необмежуючі приклади воду, розчин солі, фізіологічний розчин або фосфатно-сольовий буфер (PBS), хлорид натрію для ін'єкцій, розчин Рінгера для ін'єкцій, ізотонічний розчин декстрази для ін'єкцій, стерильну воду для ін'єкцій, розчин декстрази й Рінгера-Лактата для ін'єкцій. Неводні носії включають як необмежуючі приклади нелеткі масла рослинного походження, касторове масло, кукурудзяну олію, бавовняну олію, оливкову олію, арахісове масло, олію перцевої м'яти, сафлорову олію, кунжутну олію, соєву олію, гідрогенізовану рослинну олію, гідрогенізовану соєву олію й середньоланцюжкові тригліцериди кокосової олії й олію пальмового насіння. Водорозчинні носії включають як необмежуючі приклади етанол, 1, 3-бутандіол, рідкий поліетиленгліколь (наприклад, поліетиленгліколь 300 і поліетиленгліколь 400), пропіленгліколь, гліцерин, N-метил-2-піролідон, диметилацетамід і диметилсульфоксид.

Придатні протимікробні речовини або консерванти включають як необмежуючі приклади феноли, крезолі, препарати, що містять ртуть, бензиловий спирт, хлорбутанол, метил і пропіл п-гідроксибензати, тимеросал, хлорид бензалконію, бензетоній хлорид, метил- і пропілпарабени й сорбінову кислоту. Придатні ізотонічні речовини включають як необмежуючі приклади хлорид натрію, гліцерин і декстозу. Придатні буферні речовини включають як необмежуючі приклади фосфат і цитрат. Придатні антиоксиданти являють собою антиоксиданти, описані в даному описі, включаючи бісульфіт і метабісульфіт натрію. Придатні місцеві анестетики включають як необмежуючі приклади прокаїну гідрохлорид. Придатні суспендуючі й диспергуючі речовини являють собою суспендуючі й диспергуючі речовини, описані в даному описі, включаючи карбоксиметилцелюлозу натрію, гідроксипропілметилцелюлозу й полівінілпіролідон. Придатні емульгуючі речовини включають емульгуючі речовини, описувані в даному описі, включаючи поліоксіетиленсорбітан монолаурат, поліоксіетиленсорбітан моноолеат 80 і триетаноламін олеат. Придатні стабілізуючі або хелатуючі речовини включають як необмежуючі приклади ЕДТА. Придатні регулятори рН включають як необмежуючі приклади гідроксид натрію, соляну кислоту, лимонну кислоту й молочну кислоту. Придатні комплексоутворювальні речовини включають як необмежуючі приклади циклодекстрини, включаючи альфа-циклодекстрин, бета-циклодекстрин, гідроксипропіл-бета-циклодекстрин, сульфобутилефір-бета-циклодекстрин, і сульфобутилефір бета-циклодекстрин (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

Надані в даному описі фармацевтичні композиції можуть входити до складу лікарської форми для однократного або багаторазового прийому. Лікарські форми для однократного прийому впаковані до ампул, посудини або шприци. Лікарські форми для багаторазового

прийому для парентерального введення повинні містити протимікробний засіб у бактеріостатичних або фунгістатичних концентраціях. Всі парентеральні склади повинні бути стерильними, що відомо й практикується в даній галузі.

В одному з варіантів здійснення фармацевтичні композиції надані у вигляді готових до використання стерильних розчинів. В іншому варіанті здійснення фармацевтичні композиції надані у вигляді стерильних сухих розчинних продуктів, включаючи ліофілізовані порошки й гіподермічні таблетки, що підлягають відновленню в носії перед використанням. У ще одному варіанті здійснення фармацевтичні композиції надані у вигляді готових до використання стерильних суспензій. У ще одному варіанті здійснення фармацевтичні композиції надані у вигляді стерильних сухих нерозчинних продуктів, що підлягають відновленню в носії перед застосуванням. В іншому варіанті здійснення фармацевтичні композиції надані у вигляді готових до використання стерильних емульсій.

Надані в даному описі фармацевтичні композиції можуть входити до складу лікарських форм із негайним або модифікованим вивільненням, включаючи форми з відстроченим, уповільненим, імпульсним, контрольованим, спрямованим і запрограмованим вивільненням.

Фармацевтичні композиції можуть входити до складу суспензій, твердих, напівтвердих форм або тиксотропної рідини для введення у вигляді імплантованого депо. В одному з варіантів здійснення надані в даному описі фармацевтичні композиції дисперговані у твердій внутрішній матриці, що оточена зовнішньою полімерною мембраною, яка нерозчинна в рідинах організму, але дозволяє активному інгредієнту у фармацевтичних композиціях дифундувати назовні.

Придатні внутрішні матриці включають поліметилметакрилат, полібутилметакрилат, пластифікований або неластифікований полівінілхлорид, пластифікований нейлон, пластифікований поліетилентерефталат, природний каучук, поліізопрен, поліізобутилен, полібутадієн, поліетилен, етилен-вінілацетатні співполімери, силіконовий каучук, полідиметилсилоксани, силікон-карбонатні співполімери, гідрофільні полімери, такі як гідрогелі складних ефірів акрилової й метакрилової кислот, колаген, зшитий полівініловий спирт і зшитий частково гідролізований полівінілацетат.

Придатні зовнішні полімерні мембрани включають поліетилен, поліпропілен, етилен/пропіленові співполімери, етилен/етилакрилатні співполімери, етилен/вінілацетатні співполімери, силіконовий каучук, полідиметилсилоксани, неопренову гуму, хлорований поліетилен, полівінілхлорид, вінілхлоридні співполімери з вінілацетатом, вініліденхлорид, етилен і пропілен, іономер поліетилентерефталат, бутиловий каучук, епіхлоргідринові каучуки, співполімер етилену/вінілового спирту, терполімер етилену/вінілацетату/вінілового спирту й етилен/вінілоксіетаноловий співполімер.

С. Місцеве введення

Надані в даному описі фармацевтичні композиції можуть бути введені місцево на шкіру, в отвори або на слизову. Місцеве введення, як використовують у даному описі, включає (через)шкірне, кон'юнктивальне, внутрішньорігівкове, внутрішньоочне, очне, вушне, черезшкірне, назальне, вагінальне, уретральне, респіраторне й ректальне введення.

Надані в даному описі фармацевтичні композиції можуть входити до складу будь-яких лікарських форм, які придатні для місцевого введення для досягнення локального або системного ефекту, включаючи емульсії, розчини, суспензії, креми, гелі, гідрогелі, мазі, присипки, пов'язки, еліксири, примочки, суспензії, настойки, пасти, піни, плівки, аерозолі, промивання, спреї, супозиторії, перев'язні матеріали, шкірні пластири. Місцева лікарська форма фармацевтичних композицій, наданих у даному описі, також може містити ліпосоми, міцели, мікросфери, наносистеми і їхні суміші.

Надані в даному описі фармацевтично прийнятні носії й ексципієнти, придатні для використання в лікарських формах для місцевого введення, включають як необмежуючі приклади водні носії, водорозчинні носії, неводні носії, протимікробні речовини або консерванти, що протистоять росту мікроорганізмів, стабілізатори, речовини, що збільшують розчинність, ізотонічні речовини, буферні речовини, антиоксиданти, місцеві анестетики, суспендуючі й диспергуючі речовини, зволожувальні або емульгуючі речовини, комплексоутворювальні речовини, стабілізуючі або хелатуючі речовини, речовини, що сприяють проникненню, кріопротектори, ліопротектори, загусники й інертні гази.

Фармацевтичні композиції також можуть бути введені місцево за допомогою електропорації, іонтофорезу, фонофорезу, сонофорезу й мікроголкової або безголкової ін'єкції, такої як POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA) і BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

Надані в даному описі фармацевтичні композиції можуть бути надані у формі мазей, кремів і гелів. Придатні носії для мазей включають маслянисті або вуглеводневі основи, включаючи

жир, benzoinated жир, оливкову олію, бавовняну олію, медичний вазелін і Plastibase; емульгуючі або абсорбуючі основи, такі як гідрофільний вазелін, гідроксистеарин сульфат і безводний ланолін; змивані водою основи, такі як гідрофільна мазь; водорозчинні основи для мазей, включаючи поліетиленгліколі з різною молекулярною масою; емульсійні основи, або

5 емульсії вода-в-маслі (W/O) або емульсії масло-в-воді (O/W), включаючи цетиловий спирт, гліцерилмоностеарат, ланолін і стеаринову кислоту (див., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, вище). Ці носії є пом'якшувачами, але, як правило, вимагають додавання антиоксидантів і консервантів.

Придатна основа для крему може являти собою суспензію вода-в-маслі або масло-у-воді.

10 Кремові носії можуть змиватися водою й містити масляну фазу, емульсифікатор і водну фазу. Масляна фаза також називається "внутрішньою" фазою, яка, як правило, містить вазелін і жирний спирт, наприклад, цетиловий або стеариловий спирт. Водна фаза звичайно, хоча необов'язково, переважає над масляною фазою по об'єму, і, як правило, містить зволожувач. Емульсифікатор у кремовій лікарській формі може являти собою неіонну, аніонну, катіонну або

15 амфотерну поверхнево-активну речовину.

Гелі являють собою напівтверді системи, схожі на суспензію. Однофазові гелі містять органічні макромолекули, розподілені в значній мірі рівномірно на всьому протязі рідкого носія. Придатні гелеутворювачі включають зшиті полімери акрилової кислоти, такі як карбомери, карбоксиполіалкілени, Carbopol®; гідрофільні полімери, такі як поліетиленоксиди,

20 поліоксіетилен-поліоксіпропіленові співполімери й полівініловий спирт; целюлозні полімери, такі як гідроксипропілцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, фталат гідроксипропілметилцелюлози й метилцелюлоза; смоли, такі як трагакант і ксантанова камедь; альгінат натрію; і желатин. Для того щоб виготовити однорідний гель, можуть бути додані диспергатори, такі як спирт або гліцерин, або гелеутворювач може бути диспергований за

25 допомогою гомогенізації, механічного перемішування і/або струшування.

Надані в даному описі фармацевтичні композиції можуть бути введені ректально, уретрально, вагінально або навколопідково у формі супозиторіїв, песаріїв, паличок, компресів або припарок, паст, порошоків, пов'язок, кремів, пластрів, контрацептивів, мазей, розчинів, емульсій, суспензій, тампонів, гелів, пін, спреїв або клізм. Ці лікарські форми можуть бути

30 зроблені з використанням традиційних процесів, як описано в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, вище.

Ректальні, уретральні й вагінальні супозиторії являють собою тверді тіла для введення в отвори тіла, які є твердими при звичайній температурі, але плавляться або розм'якшуються при температурі тіла для вивільнення активного інгредієнта(ів) усередині отворів. Фармацевтично прийнятні носії, використовувані в ректальних й вагінальних супозиторіях включають носії, такі як загусники, які роблять температуру плавлення близькою до температури тіла, коли входять до складу фармацевтичних композицій, наданих у даному описі; і антиоксиданти, як описано в даному описі, включаючи бісульфіт і метабісульфіт натрію. Придатні носії включають як

40 необмежуючі приклади кокосове масло (масло какао), гліцерин-желатин, карбовакс (поліоксіетиленгліколь), спермацет, парафін, білий і жовтий віск і прийнятні суміші моно-, ди- і тригліцеридів жирних кислот, гідрогелі, такі як полівініловий спирт, гідроксіетил метакрилат, поліакрилова кислота; гліцеринований желатин. Можна використовувати сполучення різних носіїв. Ректальні й вагінальні супозиторії можуть бути виготовлені пресувальним способом або формуванням. Звичайна вага ректального й вагінального супозиторію становить приблизно від

45 2 до 3 г.

Надані в даному описі фармацевтичні композиції можуть бути введені офтальмічно у формі розчинів, суспензій, мазей, емульсій, гелеутворювальних розчинів, порошоків для розчинення, гелів, очних вкладок і імплантатів.

Надані в даному описі фармацевтичні композиції можуть бути введені в дихальні шляхи інтраназально або за допомогою інгаляції. Фармацевтичні композиції можуть бути надані у формі аерозолі або розчину для доставки з використанням аерозольного контейнера, насоса, спрею, аерозольного інгалятора, такого як аерозольний інгалятор, що використовує електрогідродинаміку для утворення дрібного туману, або небулайзер, окремо або в сполученні із придатним пропелентом, таким як 1,1,1,2-тетрафторетан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Фармацевтичні композиції також можуть бути надані у вигляді сухого порошку для інсуфляції, окремо або в сполученні з інертним носієм, таким як лактоза або фосфоліпіди; і краплі для носа. Для інтраназального застосування порошок може містити біоадгезивну речовину, включаючи хітозан або циклодекстрин.

Розчини або суспензії для використання в аерозольному контейнері, насосі, спреї, аерозольному інгаляторі або небулайзері можуть входити до складу, що містить етанол, водний

60

етанол або придатну альтернативну речовину для диспергування, підвищення розчинності або пролонгування вивільнення активного інгредієнта, наданий у даному описі, пропелент як розчинник; і/або поверхнево-активна речовина, така як сорбітан триолеат, олеїнова кислота або олігомолочна кислота.

Надані в даному описі фармацевтичні композиції можуть бути мікронізовані до розміру, придатного для доставки за допомогою інгаляції, наприклад, до 50 мікрометрів або менше, або 10 мікрометрів або менше. Частинки таких розмірів можуть бути виготовлені з використанням способу подрібнювання, відомого фахівцям у даній галузі, наприклад, спірально-струминний помел, розмелювання псевдозріженого шару на струминному млині, обробка надкритичної рідини для утворення наночастинок, гомогенізація під високим тиском або розпилювальне сушіння.

Капсули, блістери й картриджі для використання в інгаляторі або інсуфляторі можуть входити до складу, що містить порошкову суміш фармацевтичних композицій, наданих у даному описі; придатну порошкову основу, таку як лактоза або крохмаль; і модифікатор ефективності, такий як І-лейцин, маніт або стеарат магнію. Лактоза може бути безводною або у формі моногідрату. Інші придатні ексципієнти включають декстран, глюкозу, мальтозу, сорбіт, ксиліт, фруктозу, сахарозу й трегалозу. Надані в даному описі фармацевтичні композиції для інгаляційного/інтраназального введення можуть додатково містити придатний ароматизатор, такий як ментол і левоментол, або підсолоджувачі, такі як сахарин або сахарин натрію.

Надані в даному описі фармацевтичні композиції для місцевого введення можуть входити в складі з негайним вивільненням або модифікованим вивільненням, включаючи форми з відстроченим, уповільненим, імпульсним, контрольованим, спрямованим і запрограмованим вивільненням.

D. Модифіковане вивільнення

Надані в даному описі фармацевтичні композиції можуть входити до складу лікарської форми з модифікованим вивільненням. Як використовують у даному описі, термін "модифіковане вивільнення" належить до лікарської форми, у якій швидкість або місце вивільнення активного інгредієнта(ів) відрізняються від швидкості й місця вивільнення лікарської форми з негайним вивільненням при введенні через той самий шлях. Лікарські форми з модифікованим вивільненням включають лікарські форми з відстроченим, збільшеним, пролонгованим, уповільненим, імпульсним або пульсуючим, контрольованим, прискореним і швидким, спрямованим, запрограмованим вивільненням і не розпадаються в шлунку. Фармацевтичні композиції в лікарські форми з модифікованим вивільненням можуть бути виготовлені з використанням множини прийомів і способів модифікованого вивільнення, відомих фахівцям у даній галузі, включаючи як необмежуючі приклади прийоми з матрицею з контрольованим вивільненням, прийоми з осмотичним контролем вивільнення, прийоми з багаточастковим контрольованим вивільненням, іонообмінні смоли, ентеросолюбільні покриття, багаточасткові покриття, мікросфери, ліпосоми і їхні сполучення. Швидкість вивільнення активного інгредієнта(ів) також може бути модифікована за допомогою зміни розмірів частинок і поліморфізму активного інгредієнта(ів).

Приклади з модифікованим вивільненням як необмежуючі приклади включають приклади, описані в патентах США № 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; 4008719; 5674533; 5059595; 5591767; 5120548; 5073543; 5639476; 5354556; 5639480; 5733566; 5739108; 5891474; 5922356; 5972891; 5980945; 5993855; 6045830; 6087324; 6113943; 6197350; 6248363; 6264970; 6267981; 6376461; 6419961; 6589548; 6613358 і 6699500.

1. Пристрої з матрицею з контрольованим вивільненням

Надані в даному описі фармацевтичні композиції в лікарській формі з модифікованим вивільненням можуть бути виготовлені із застосуванням пристрою з матрицею з контрольованим вивільненням, відомого фахівцям у даній галузі (див., Takada et al. в "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery", Vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999).

В одному з варіантів здійснення надані в даному описі фармацевтичні композиції в лікарській формі з модифікованим вивільненням формують із використанням пристрою, який містить матрицю, яка піддається ерозії, що являє собою полімери, які набухають у воді, еродовані або розчинні полімери, включаючи синтетичні полімери, і полімери, що зустрічаються в природі, і їхні похідні, такі як полісахариди й білки.

Матеріали, придатні для утворення матриці, що піддається ерозії, включають як необмежуючі приклади хітин, хітозан, декстран і пулулан; gum aaga, аравійську камедь, камедь карайї, смолу плодворіжкового дерева, трагакантову камедь, карагенани, гхатті камедь, гуарову камедь, ксантанову камедь і склероглюкан; крохмалі, такі як декстрин і мальтодекстрин; гідрофільні колоїди, такі як пектин; фосфатиди, такі як лецитин; альгірати; альгірат

пропіленгліколю; желатин; колаген; і целюлозні полімери, такі як етилцелюлоза (ЕЦ), метилетилцелюлоза (МЕЦ), карбоксиметилцелюлоза (КМЦ), КМЕЦ, гідроксietилцелюлоза (ГЕЦ), гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ), ацетат целюлози (ЦА), пропіонат целюлози (ЦП), бутират целюлози (ЦБ), ацетобутират целюлози (ЦАБ), САР, ЦАТ, гідроксипропілметилцелюлоза (НРМС), НРМСР, НРМСАС, гідроксипропілметилцелюлози ацетотримеллітат (НРМСАТ) і етилгідроксietилцелюлоза (ЕГЕЦ); полівінілпіролідон; полівініловий спирт; полівінілацетат; складні ефіри гліцерину й жирної кислоти; поліакриламід; поліакрилову кислоту; співполімери етакрилової кислоти або метакрилової кислоти (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); полі(2-гідроксietилметакрилат); полілактиди; співполімери L-глутамінової кислоти й етил-L-глутамату; деградовані співполімери молочної кислоти й гліколевої кислоти; полі-D-(-)- 3-гідроксимасляну кислоту; і інші похідні акрилової кислоти, такі як гомополімери й співполімери бутилметакрилату, метилметакрилату, етилметакрилату, етилакрилату, (2-диметиламіноетил)метакрилату й (триметиламіноетил)метакрилату хлориду.

В іншому варіанті здійснення фармацевтичної композиції формують із пристроєм, що являє собою матрицю, яка не піддається ерозії. Активний інгредієнт(и) розчинений або диспергований в інертній матриці й вивільняється насамперед за рахунок дифузії через інертну матрицю при введенні. Матеріали, придатні для використання як матриця, що не піддається ерозії, включають, але без обмежень, нерозчинні пластмаси, такі як поліетилен, поліпропілен, поліізопрен, поліізобутилен, полібутадієн, поліметилметакрилат, полібутилметакрилат, хлорований поліетилен, полівінілхлорид, метилакрилат-метилметакрилатні співполімери, етилен-вінілацетатні співполімери, етилен/пропіленові співполімери, етилен/етилакрилатні співполімери, співполімери вінілхлориду з вінілацетатом, вініліденхлорид, етилен і пропілен, іономер поліетилентерефталат, бутиловий каучук, епіхлоргідринові каучуки, співполімер етилену/вінілового спирту, терполімер етилену/вінілацетату/вінілового спирту, і етилен/вінілоксietаноловий співполімер, полівінілхлорид, пластифікований нейлон, пластифікований поліетилентерефталат, натуральний каучук, силіконовий каучук, полідиметилсилоксани, силікон карбонатні співполімери, і гідрофільні полімери, такі як етилцелюлоза, ацетат целюлози, кросповідон, і зшитий частково гідролізований полівінілацетат; жирні сполуки, такі як карнаубський віск, мікрокристалічний віск і тригліцериди.

У системі з матрицею з контрольованим вивільненням бажана кінетика вивільнення може контролюватися, наприклад, за рахунок використовуваного типу полімеру, в'язкості полімеру, розмірів частинок полімеру і/або активного інгредієнта(ів), відношення активного інгредієнта(ів) до полімеру й інших ексципієнтів у композиціях.

Надані в даному описі фармацевтичні композиції в лікарській формі з модифікованим вивільненням можуть бути виготовлені за допомогою способів, відомих фахівцям у даній галузі, включаючи пряме пресування, сухе або вологе гранулювання з наступним пресуванням, гранулювання з розплаву з наступним пресуванням.

2. Пристрої з осмотичним контролем вивільнення

Надані в даному описі фармацевтичні композиції в лікарській формі з модифікованим вивільненням можуть бути виготовлені з використанням пристрою з осмотичним контролем вивільнення, включаючи однокамерну систему, двокамерну систему, технологію асиметричної мембрани (АМТ) і систему екструдуювання ядра (ЕКС). В основному, такі прийоми містять щонайменше два компоненти: (а) ядро, що містить активний інгредієнт(и); і (b) напівпроникна мембрана щонайменше з одним вихідним отвором, що інкапсулює ядро. Напівпроникна мембрана контролює приплив води до ядра з використовуваного водного середовища для того, щоб викликати вивільнення лікарського засобу за допомогою екструдуювання через вихідний отвір(и).

На додаток до активного інгредієнта(ів), ядро осмотичного пристрою необов'язково містить осмотичну речовину, що створює рушійну силу для перенесення води з використовуваного навколишнього середовища в ядро пристосування. Один клас осмотичних речовин являє собою полімери, які набухають у воді, які також позначають як "осмополімери" і "гідрогелі", включаючи як необмежуючі приклади гідрофільні вінілові й акрилові полімери, полісахариди, такі як альгінат кальцію, поліетиленоксид (ПЕО), поліетиленгліколь (ПЕГ), поліпропіленгліколь (ППГ), полі(2-гідроксietилметакрилат), полі(акрилову) кислоту, полі(метакрилову) кислоту, полівінілпіролідон (ПВП), зшитий ПВП, полівініловий спирт (ПВС), ПВС/ПВП співполімери, ПВС/ПВП співполімери з гідрофобними мономерами, такими як метилметакрилат і вінілацетат, гідрофільні поліуретани, що містять більші ПЕО блоки, кроскармелозу натрію, карагенан, гідроксietилцелюлозу (ГЕЦ), гідроксипропілцелюлозу (ГПЦ), гідроксипропілметилцелюлозу (НРМС), карбоксиметилцелюлозу (КМЦ) і карбоксietилцелюлозу (КЕЦ), альгінат натрію, полікарбофіл, желатин, ксантанову камедь і крохмальгліколют натрію.

Інші класи осмотичних речовин являють собою осмогени, які здатні усмоктувати воду, щоб впливати на градієнт осмотичного тиску через бар'єр оточуючої оболонки. Придатні осмогени включають як необмежуючі приклади неорганічні солі, такі як сульфат магнію, хлорид магнію, хлорид кальцію, хлорид натрію, хлорид літію, сульфат калію, фосфати калію, карбонат натрію, сульфат натрію, сульфат літію, хлорид калію, і сульфат натрію; цукри, такі як декстроза, фруктоза, глюкоза, інозит, лактоза, мальтоза, маніт, рафіноза, сорбіт, сахароза, трегалоза й ксиліт; органічні кислоти, такі як аскорбінова кислота, бензойна кислота, фумарова кислота, лимонна кислота, малеїнова кислота, себацінова кислота, сорбінова кислота, адипінова кислота, едетова кислота, глутамінова кислота, п-толуолсульфонова кислота, бурштинова кислота й винна кислота; сечовина; і їхні суміші.

Осмотичні речовини з різними швидкостями розчинення можна використовувати для того, щоб впливати на швидкість початкової доставки активного інгредієнта(ів) з лікарської форми. Наприклад, аморфні цукри, такі як Mannogeme EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) можна використовувати для забезпечення більш швидкої доставки протягом першої пари годин для швидкого створення бажаного терапевтичного ефекту й поступового й безперервного вивільнення кількості, що залишилася, для підтримки бажаного рівня терапевтичного або профілактичного ефекту протягом тривалого періоду часу. У цьому випадку активний інгредієнт(и) вивільняється з такою швидкістю, щоб замінити кількість метаболізованого й екскретованого активного інгредієнта.

Ядро також може включати широкий спектр ексципієнтів і носіїв, як описано в даному описі, для збільшення ефективності лікарської форми або для підтримки стабільності або обробки.

Матеріали, придатні для створення напівпроникної мембрани, включають різні види акрилових полімерів, вінілових полімерів, простих ефірів, поліамідів, складних поліефірів і похідних целюлозних полімерів, які є водонепроникними й водонерозчинними при фізіологічно значимих рН або здатні ставати водонерозчинними за допомогою хімічної модифікації, такої як зшивання. Приклади полімерів, придатних для утворення покриття, включають пластифіковані, непластифіковані, і посилені ацетат целюлози (ЦА), діацетат целюлози, триацетат целюлози, ЦА пропіонат, нітрат целюлози, ацетобутират целюлози (ЦАБ), ЦА етилкарбамат, CAP, ЦА метилкарбамат, ЦА сукцинат, ацетотримелітат целюлози (ЦАТ), ЦА диметиламіноацетат, ЦА етилкарбонат, ЦА хлорацетат, ЦА етилоксалат, ЦА метилсульфонат, ЦА бутилсульфонат, ЦА п-толуолсульфонат, агар ацетат, триацетат амілози, бета глюкан ацетат, бета глюкан триацетат, ацетальдегід диметилацетат, триацетат смоли плодворіжкового дерева, гідроксильований етилен-вінілацетат, ЕЦ, ПЕГ, ППГ, ПЕГ/ППГ співполімери, ПВП, ГЕЦ, ГПЦ, КМЦ, КМЕЦ, НРМС, НРМСР, НРМСАС, НРМСАТ, полі(акрилові) кислоти й складні ефіри й полі(метакрилові) кислоти й складні ефіри і їх співполімери, крохмаль, декстран, декстрин, хітозан, колаген, желатин, поліалкени, прості поліефіри, полісульфони, прості поліефірсульфони, полістироли, полівінілгаліди, складні й прості полівінілові ефіри, натуральні воски й синтетичні воски.

Напівпроникна мембрана також може являти собою гідрофобну мікропористу мембрану, де пори в значній мірі заповнені газом і не зволожені водним середовищем, але проникні для водяної пари, як розкрито в патенті США № 5798119. Така гідрофобна, але проникна для водяної пари мембрана звичайно складається з гідрофобних полімерів, таких як поліалкени, поліетилен, поліпропілен, політетрафторетилен, похідні поліакрилової кислоти, прості поліефіри, полісульфони, прості поліефірсульфони, полістироли, полівінілгаліди, полівініліденфторид, складні й прості полівінілові ефіри, природні воски й синтетичні воски.

Вихідний отвір(и) у напівпроникній мембрані може бути утворений після нанесення покриття за допомогою механічного або лазерного висвердлювання. Вихідний отвір(и) також може бути утворений *in situ* за допомогою ерозії пробки з водорозчинного матеріалу або за допомогою проламу в найтоншій частині мембрани над вдавненням у ядрі. Крім того, вихідні отвори можуть бути утворені в ході процесу нанесення покриття, як у випадку покриття асиметричною мембраною такого типу, що розкритий у патентах США № 5612059 і 5698220.

Загальна кількість активного інгредієнта(ів), що вивільняється, і швидкість вивільнення значного ступеня можуть модулюватися за рахунок товщини й пористості напівпроникної мембрани, складу ядра й кількості, розміру й розташування вихідних отворів.

Фармацевтичні композиції в лікарській формі з осмотичним контролем вивільнення додатково можуть містити додаткові традиційні ексципієнти, як описано в даному описі, для підтримки ефективності або обробки складу.

Лікарські форми з осмотичним контролем вивільнення можуть бути виготовлені відповідно до традиційних способів і технологій, відомих фахівцям у даній галузі (див., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, вище; Santus and Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21;

Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708; Verma et al., J. Controlled Release 2002, 79, 7-27).

У певних варіантах здійснення надані в даному описі фармацевтичні композиції входять до складу лікарської форми з АМТ контрольованим вивільненням, яка містить асиметричну осмотичну мембрану, що покриває ядро, яке містить активний інгредієнт(и) і інші фармацевтично прийнятні експієнти. Див. патент США № 5612059 і WO 2002/17918. Лікарські форми з АМТ контрольованим вивільненням можуть бути виготовлені відповідно до традиційних способів і технологій, відомих фахівцям у даній галузі, включаючи пряме пресування, сухе гранулювання, вологе гранулювання й спосіб нанесення покриття зануренням.

У певному варіанті здійснення надані в даному описі фармацевтичні композиції входять до складу лікарської форми з ESC контрольованим вивільненням, що містить осмотичну мембрану, яка покриває ядро, що містить активний інгредієнт(и), гідроксилетилцелюлозу й інші фармацевтично прийнятні експієнти.

3. Пристрої з контрольованим вивільненням окремих частинок

Надані в даному описі фармацевтичні композиції в лікарській формі з модифікованим вивільненням можуть бути виготовлені у вигляді пристрою з контрольованим вивільненням окремих частинок, що містить множину частинок, гранул або пелет, у діапазоні приблизно від 10 мкм приблизно до 3 мм, приблизно від 50 мкм приблизно до 2,5 мм або приблизно від 100 мкм до 1 мм у діаметрі. Така множина частинок може бути створена за допомогою процесів, відомих фахівцям у даній галузі, включаючи вологе й сухе гранулювання, екструзію/сферонізацію, спресовування котком, плавлення-заморожування й напилування покриття на затравкові ядра. Див., наприклад, Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994; і Pharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989.

Інші експієнти, описані в даному описі, можуть бути змішані з фармацевтичними композиціями, щоб сприяти обробці й формуванню множини частинок. Отримані частинки самі можуть скласти багаточастинкове пристосування або можуть бути покриті різними плівкоутворювальними матеріалами, такими як ентросолубільні полімери, полімери, які набухають у воді, й водорозчинні полімери. Множина частинок може бути додатково оброблена у вигляді капсули або таблетки.

4. Спрямована доставка

Надані в даному описі фармацевтичні композиції також можуть входити до складу, спрямованого на конкретну тканину, рецептор або іншу ділянку в організмі суб'єкта, що підлягає лікуванню, включаючи системи доставки, основані на ліпосомах, повторно запечатаних еритроцитах і антитілах. Приклади включають як необмежуючі приклади патенти США № 6316652; 6274552; 6271359; 6253872; 6139865; 6131570; 6120751; 6071495; 6060082; 6048736; 6039975; 6004534; 5985307; 5972366; 5900252; 5840674; 5759542 і 5709874.

Способи застосування

В одному з варіантів здійснення наданий спосіб лікування, запобігання або полегшення одного або декількох симптомів розладу або захворювання, пов'язаного з CRTH2 і/або одним або декількома іншими рецепторами PGD₂, за допомогою введення суб'єкту, що має такий стан або захворювання або підозрюється в їхній наявності, терапевтично ефективної кількості амінової солі {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти або її фармацевтично прийнятного гідрату або сольвату; або їхньої фармацевтичної композиції.

В інших варіантах здійснення наданий спосіб лікування, запобігання або полегшення одного або декількох симптомів захворювання або розладу, відповідального за модуляцію CRTH2 і/або одного або декількох інших рецепторів PGD₂, що включає введення суб'єкту, що має такий стан або захворювання або підозрюється в їхній наявності, терапевтично ефективної кількості однієї або декількох амінових солей або складів, наданих у даному описі.

У ще одному варіанті здійснення наданий спосіб лікування, запобігання або полегшення одного або декількох симптомів захворювання або розладу, опосередкованого CRTH2 і/або одним або декількома іншими рецепторами PGD₂, що включає введення суб'єкту, що має такий стан або захворювання або підозрюється в їхній наявності, терапевтично ефективної кількості однієї або декількох амінових солей або складів, наданих у даному описі.

У ще одному варіанті здійснення наданий спосіб лікування, запобігання або полегшення одного або декількох симптомів захворювання, пов'язаного з еозинофілами, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості амінової солі {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти або її фармацевтично прийнятного гідрату або сольвату; або їхньої фармацевтичної композиції.

У ще одному варіанті здійснення наданий спосіб лікування, запобігання або полегшення одного або декількох симптомів захворювання, пов'язаного з базофілами, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості амінової солі {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти або її фармацевтично прийнятного гідрату або сольову; або їхньої фармацевтичної композиції.

В іншому варіанті здійснення наданий спосіб лікування, запобігання або полегшення одного або декількох симптомів запального захворювання, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості амінової солі, {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти або її фармацевтично прийнятного гідрату або сольову; або їхньої фармацевтичної композиції.

Розлади й захворювання, що піддаються лікуванню однією або декількома аміновими солями, наданими в даному описі, включають як необмежуючі приклади, (1) запальні або алергійні захворювання, включаючи системні анафілактичні й гіперсенситивні розлади, atopічний дерматит, кропивницю, алергії на лікарські засоби, алергії на укуси комах, алергії на їжу (включаючи глютеїнову хворобу й т.п.), і мастоцитоз; (2) запальні захворювання кишечника, включаючи хворобу Крона, виразковий коліт, ілеїт і ентерит; (3) васкуліт і синдром Бехчета; (4) псоріаз і запальні дерматози, включаючи дерматит, екзему, atopічний дерматит, алергійний контактний дерматит, кропивницю, вірусні шкірні патології, включаючи патології, що розвиваються при інфекції папіломавірусом, ВІЛ або ВЛР, бактеріальних, грибкових і інших паразитарних шкірних патологіях і шкірну форму червоного вовчака; (5) астму й респіраторні алергійні захворювання, включаючи алергічну астму, алергійний риніт, отит середнього вуха, астму напруження, алергійний кон'юнктивіт, гіперсенситивні легеневі захворювання й хронічне обструктивне захворювання легенів; (6) аутоімунні захворювання, включаючи артрит (включаючи ревматоїдний і псоріатичний), системний червоний вовчак, діабет I типу, міастенію, розсіяний склероз, хворобу Грейвса й гломерулонефрит; (7) відторгнення трансплантата (включаючи відторгнення алотрансплантата й реакцію "трансплантат-проти-хазяїна"), наприклад, відторгнення трансплантата шкіри, відторгнення трансплантата солідного органа, відторгнення трансплантата кісткового мозку; (8) лихоманку; (9) серцево-судинні розлади, включаючи гостру серцеву недостатність, гіпотензію, гіпертензію, стенокардію, інфаркт міокарда, кардіоміопатію, застійну серцеву недостатність, атеросклероз, хворобу коронарних артерій, рестеноз і васкулярний стеноз; (10) цереброваскулярні розлади, включаючи черепно-мозкову травму, інсульт, ішемічне реперфузійне ушкодження й аневризму; (11) ракові пухлини молочної залози, шкіри, простати, шийки матки, матки, яєчника, яєчка, сечового міхура, легені, печінки, глотки, ротової порожнини, товстої кишки й шлунково-кишкового тракту (наприклад, стравоходу, шлунка, підшлункової залози), мозку, щитовидної залози, крові й лімфатичної системи; (12) фіброз, захворювання сполучної тканини й саркоїдоз, (13) генітальні й репродуктивні стани, включаючи еректильну дисфункцію; (14) шлунково-кишкові розлади, включаючи гастрит, виразки, нудоту, панкреатит і блювання; (15) неврологічні розлади, включаючи хворобу Альцгеймера; (16) розладу сну, включаючи безсоння, нарколепсію, синдром апное в сні й синдром Піквіка; (17) біль; (18) ниркові розлади; (19) очні порушення, включаючи глаукому; і (20) інфекційні захворювання, включаючи ВІЛ.

У певних варіантах здійснення захворювання вибране із групи, яка складається з астми, алергічної астми, астми напруження, алергічного риніту, багаторічного алергічного риніту, сезонного алергічного риніту, atopічного дерматиту, контактної гіперчутливості, контактного дерматиту, кон'юнктивіту, алергічного кон'юнктивіту, еозинофільного бронхіту, харчових алергій, еозинофільного гастроентериту, запального захворювання кишечника, виразкового коліту, хвороби Крона, мастоцитозу, гіпер IgE синдрому, системного червоного вовчака, псоріазу, акне, розсіяного склерозу, відторгнення алотрансплантата, реперфузійного ушкодження, хронічного обструктивного захворювання легенів, синдрому Чарга-Штраусса, синуситу, базофільного лейкозу, хронічної кропивниці, базофільного лейкоцитозу, псоріазу, екземи, ХОЛР (хронічного обструктивного легеневого розладу), артриту, ревматоїдного артриту, псоріатичного артриту й остеоартриту.

У певних варіантах здійснення захворювання являє собою астму, астму напруження, алергійний риніт, atopічний дерматит, хронічне обструктивне захворювання легенів або алергійний кон'юнктивіт.

У певних варіантах здійснення захворювання являє собою синдром Чарга-Штраусса або синусит.

Залежно від захворювання, що підлягає лікуванню, і стану суб'єкта, амінові солі або складі, надані в даному описі, можуть бути уведені пероральними, парентеральним (наприклад, внутрішньом'язовим, інтраперитонеальним, внутрішньовенним, усередину порожнини,

інтрацистернальним введенням або інфузією, підшкірною ін'єкцією або імплантатом), інгаляційним, назальним, вагінальним, ректальним, сублінгвальним або місцевим (наприклад, черезшкірним або місцевим) шляхом введення й можуть входити до складу окремо або разом, у прийнятній одиниці дозування з фармацевтично прийнятними носіями, ад'ювантами й носіями, що підходять для кожного шляху введення. Також надане введення амінових солей, наданих у даному описі, у депоную чому складі, у якому активний інгредієнт вивільняється через визначений період часу.

При терапії, попередженні або полегшенні одного або декількох симптомів астми, алергічного риніту, екземи, псоріазу, атопічного дерматиту, лихоманки, сепсису, системного червоного вовчаку, діабету, ревматоїдного артриту, розсіяного склерозу, атеросклерозу, відторгнення трансплантата, запального захворювання кишечника, раку або інших станів, розладів або захворювань, пов'язаних з CRTH2 і/або одним або декількома іншими рецепторами PGD₂, відповідний рівень дозування, як правило, становить приблизно від 0,001 до 100 мг на кг маси тіла пацієнта в день (мг/кг на день), приблизно від 0,01 приблизно до 75 мг/кг на день, приблизно від 0,1 приблизно до 50 мг/кг на день, приблизно від 0,5 приблизно до 25 мг/кг на день або приблизно від 1 приблизно до 20 мг/кг на день, що може бути уведений однією або декількома дозами. У межах цього діапазону дозування може становити від 0,005 до 0,05, від 0,05 до 0,5, або від 0,5 до 5,0, від 1 до 15, від 1 до 20 або від 1 до 50 мг/кг на день. У певних варіантах здійснення рівень дозування становить приблизно від 0,001 до 100 мг/кг на день. У певних варіантах здійснення рівень дозування становить приблизно від 0,01 приблизно до 75 мг/кг на день. У певних варіантах здійснення рівень дозування становить приблизно від 0,1 приблизно до 50 мг/кг на день. У певних варіантах здійснення рівень дозування становить приблизно від 0,5 приблизно до 25 мг/кг на день. У певних варіантах здійснення рівень дозування становить приблизно від 1 приблизно до 20 мг/кг на день.

Для перорального введення фармацевтичні композиції можуть бути надані у формі таблеток, що містять від 1,0 до 1000 мг активного інгредієнта, зокрема приблизно 1, приблизно 5, приблизно 10, приблизно 15, приблизно 20, приблизно 25, приблизно 50, приблизно 75, приблизно 100, приблизно 150, приблизно 200, приблизно 250, приблизно 300, приблизно 400, приблизно 500, приблизно 600, приблизно 750, приблизно 800, приблизно 900 і приблизно 1000 мг активного інгредієнта для симптоматичного підбору дозування пацієнту, що підлягає лікуванню. Композиції можна вводити при режимі від 1 до 4 разів на день, включаючи один, два, три рази й чотири рази на день.

Однак варто розуміти, що конкретний рівень дози й частота дозування для конкретного пацієнта можуть змінюватися й будуть залежати від множини факторів, включаючи активність конкретної використовуваної сполуки, метаболічної стабільності й тривалості дії тієї сполуки, віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі, дієти, способу й часу введення, швидкості екскреції, поєднання лікарських засобів, тяжкості конкретного стану й хазяїна, що підлягає терапії.

Також наданий спосіб модулювання CRTH2 і/або одного або декількох інших рецепторів PGD₂, що включає контакт рецептора(ів) з однією або декількома аміновими солями або композиціями, наданими в даному описі. В одному з варіантів здійснення рецептор(и) експресується клітиною.

Надані в даному описі амінові солі також можуть бути комбіновані або використовуватися в поєднанні з іншими речовинами, корисними при терапії, запобіганні або полегшенні одного або декількох симптомів захворювань або станів, для яких надані в даному описі амінові солі є корисними, включаючи астму, алергічний риніт, екзему, псоріаз, атопічний дерматит, лихоманку, сепсис, системний червоний вовчак, діабет, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, атеросклероз, відторгнення трансплантата, запальне захворювання кишечника, рак і відзначені вище патології.

Такі інші речовини або лікарські засоби можуть бути введені через шлях і в кількості, загальноновживаних для них, одночасно або послідовно з аміною сіллю, наданою в даному описі. Коли надана в даному описі амінова сіль використовується одночасно з одним або декількома іншими лікарськими засобами, фармацевтична композиція, що містить такі інші лікарські засоби, на додаток до наданої в даному описі амінової солі, може використовуватися, але не є необхідною. Таким чином, надані в даному описі фармацевтичні композиції включають фармацевтичні композиції, які також містять один або декілька інших активних інгредієнтів або терапевтичні засоби, на додаток до амінової солі, наданої в даному описі.

Масове відношення наданої в даному описі амінової солі до другого активного інгредієнта може змінюватися й буде залежати від ефективної дози кожного інгредієнта. Як правило, для кожного буде використовуватися ефективна доза. Таким чином, наприклад, коли надана в

даному описі амінова сіль знаходиться в сполученні із НПЗП, масове відношення наданої в даному описі амінової солі до НПЗП може знаходитися в межах приблизно від 1000:1 приблизно до 1:1000 або приблизно від 200:1 приблизно до 1:200. Сполучення наданого в даному описі аміну й інших активних інгредієнтів, як правило, також буде знаходитися в рамках зазначеної вище межі, але в кожному випадку повинна використовуватися ефективна доза кожного активного інгредієнта.

ПРИКЛАДИ

Амінові солі кислоти формули I у наступних прикладах охарактеризовані за допомогою ядерної магнітної резонансної спектроскопії (ЯМР), рентгенівської порошкової дифрактометрії (XRPD), диференціальної скануючої калориметрії (DSC), термогравіметрії (TGA) і скануючої електронної мікроскопії (SEM).

Всі ^1H ЯМР спектри записували при 300 МГц на ЯМР Bruker Instruments, якщо не зазначено інакше. Константи взаємодії (J) наведені в Герцах (Гц) і піки перераховані стосовно TMS (δ 0,00 м.ч.).

Дані рентгенівської порошкової дифракції записували на рентгенівському порошковому дифрактометрі Rigaku MiniFlex (Rigaku Americas, The Woodlands, TX). Випромінювання було CuK α (40 кВ, 40 мА). Дані збирали при кімнатній температурі від 3 до 45 градусів два тета при 0,02 градусах на стадію й 0,6 сек на стадію. Зразки підготовляли на скляних тримачах зразків у вигляді тонкого шару порошкового матеріалу без розчинника.

Диференціальну скануючу калориметрію проводили з використанням Mettler 850, TA 2920. Зразки поміщали в герметичні алюмінієві лотки для аналізу й використовували порожній алюмінієвий лоток як еталон. Швидкість нагрівання 10 °C/хв використовували для температурного діапазону від 30 °C до 280 °C.

Термогравіметричний аналіз також проводили на Mettler 850, TA 2920. Зразки поміщали в керамічний або алюмінієвий лоток для зразків. Швидкість нагрівання 20 °C/хв використовували для температурного діапазону від 20 °C до 600 °C.

Середній розмір частинок твердих амінових солей визначали з використанням скануючої електронної мікроскопії.

Приклад 1

Вибір основи для солі 4, 6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти

Проводили скринінг вільної кислоти {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти із двадцятьма двома фармацевтично прийнятними основами й результати об'єднали в таблиці 1, разом з їхньою розчинністю у воді. Із основ, які брали участь у скринінгу, етилендіамін, піперазин, бензатин і холін утворювали кристалічні тверді речовини, придатні для фармацевтичних складів, і використовувалися, як описано в даному описі.

Приклад 2

Одержання етилендіамінової солі {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти

Суміш {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти (25,2 мг, 0,05 ммоль) і етилендіаміну (1,68 мг, 0,03 ммоль) в етанолі (1,1 мл) нагрівали при температурі флегми для одержання прозорого розчину. Потім прозорому розчину давали охолонути до кімнатної температури й перемішували протягом додаткових 2 годин. Осад збирали за допомогою фільтрації, промивали в 0,5 мл EtOH/гептану (1:1, об./об.) і сушили при температурі навколишнього середовища під вакуумом з одержанням пластинчастих кристалів (20,1 мг) (фіг. 5).

Стехіометрію етаноламінової солі визначали з використанням ^1H ЯМР (фіг. 1). Етилендіамінова сіль кислоти формули I містить приблизно два молярних еквіваленти кислоти й один молярний еквівалент етилендіаміну. На два молярних еквіваленти етанолу доводиться приблизно один молярний еквівалент етанолу в кристалічній солі. Кристалічна етилендіамінова сіль містить приблизно 4 % етанолу. Рентгенівська порошкова дифрактограма етилендіамінової солі, наведена на фіг. 2, має характеристичний XRP дифракційний пік, що з'являється в області при 5,9° два-тета кути. Це підтверджує те, що етилендіамінова сіль є кристалічним матеріалом.

Диференціальна скануюча калориметрична термограма етилендіамінової солі наведена на фіг. 3. Етилендіамінова сіль дає ендотерми при піковій температурі 123,1 °C і температурі початку розкладання 114,1 °C, і піковій температурі 216,0 °C і температурі початку розкладання 212,1 °C.

ТАБЛИЦЯ 1

Скринінг основ

Основа	Результат	Розчинність у воді при 25 °C (мг/мл)
Етилендіамін	Кристалічна тверда речовина	5,8
Піперазин	Кристалічна тверда речовина	5,4
Бензатин	Кристалічна тверда речовина	0,08
Холін	Кристалічна тверда речовина	24,0
Гідроксид натрію	Низька розчинність	
Гідроксид калію	Низька розчинність	
Гідроксид кальцію	Низька розчинність	
Діетаноламін	Розчинний	
Етаноламін	Розчинний	
N-метил-D-глюкамін	Збіднена кристалічна сіль	
1- (2-гідроксіетил)піролідін	Розчинний	
L-лізин	Утворено дуже мало кристалічної солі	
L-аргінін	Низька розчинність	
Аміак	Утворено дуже мало кристалічної солі	
Деанол	Утворено дуже мало кристалічної солі	
Діетиламін	Збіднена кристалічна сіль	
2-(діетиламіно)етанол	Утворено дуже мало кристалічної солі	
Пірол	Утворено дуже мало кристалічної солі	
Гідроксид магнію	Утворено дуже мало кристалічної солі	
4- (2-гідроксіетил)морфолін	Збіднена кристалічна сіль	
Триетаноламін	Утворено дуже мало кристалічної солі	
Трометамін	Збіднена кристалічна сіль	

Термограма термогравіметричного аналізу наведена на фіг. 4. Етилендіамінова сіль показала невелику втрату маси до 75 °C, і втрату 3,951 % маси між 125 °C і 150 °C, що узгоджується зі спостереженнями з ¹H ЯМР характеристики (фіг. 1), що вказує, що кристалічна етилендіамінова сіль містить приблизно 4 % етанолу.

Інші системи розчинників також розглядали для одержання кристалічної етилендіамінової солі кислоти формули I. Результати об'єднані в таблиці 2.

ТАБЛИЦЯ 2

Скринінг розчинників для етилендіамінової солі

Система розчинників	Результати
Метилетилкетон (МЕК)	Розчинна тверда речовина
MeOH	Розчинна тверда речовина
EtOH	Кристалічна тверда речовина
Ацетон	Нерозчинна тверда речовина
Метилізобутилкетон (MIBK)	Розчинна тверда речовина

- 10 Приклад 3
 Одержання піперазинової солі {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл)оцтової кислоти
- 15 Суміш {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл)оцтової кислоти (25,0 мг, 0,05 ммоль) і піперазину (2,38 мг, 0,03 ммоль) в етанолі (1,1 мл) нагрівали при температурі флегми для одержання прозорого розчину. Потім прозорому розчину давали охолонути до кімнатної температури й перемішували протягом додаткових 2 годин. Осад збирали за допомогою фільтрації, промивали в 0,5 мл трет-бутилметилового ефіру (TBME) і сушили при температурі навколишнього середовища під вакуумом з одержанням голкоподібних кристалів (21,7 мг) (фіг. 10).
- 20 Стехіометрію піперазинової солі визначали з використанням ¹H ЯМР (фіг. 6). Піперазинова сіль кислоти формули I містить приблизно два молярних еквіваленти кислоти й один молярний еквівалент піперазину.

Рентгенівська порошкова дифрактограма піперазинової солі, наведена на фіг. 7, має характеристичні XRP дифракційні піки, що з'являються в області при 10,7, 15,9, 22,3 і 24,0° два тета-кути. Це підтверджує те, що піперазинова сіль являє собою кристалічний матеріал.

DSC термограма піперазинової солі наведена на фіг. 8. Піперазинова сіль дає сильну ендотерму при піковій температурі 223,2 °C і температурі початку розкладання 219,3 °C і слабку ендотерму при піковій температурі 202,6 °C і температурі початку розкладання 198,4 °C.

Термограма термогравіметричного аналізу піперазинової солі наведена на фіг. 9. Етилендіамінова сіль показала легку втрату маси до 75 °C і втрату 3,951 % маси між 125 і 150 °C.

Інші системи розчинників також оцінювали для одержання кристалічної піперазинової солі кислоти формули I. Результати об'єднані в таблиці 3.

ТАБЛИЦЯ 3

Скринінг розчинників для піперазинової солі

Система розчинників	Результати
EtOH	Кристалічна тверда речовина
Ацетон	Нерозчинний
ТГФ	Кристалічна тверда речовина
EtOH/H ₂ O	Кристалічна тверда речовина
Метилетилкетон (МЕК)	Нерозчинний
Ізопропанол (IPA)	Нерозчинний
Ацетонітрил	Нерозчинний

Приклад 4

Одержання бензатінової солі {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти

Суміш {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти (250,0 мг, 0,5 ммоль) і бензатину (134,4 мг, 0,56 ммоль) в етанолі (3,0 мл) нагрівали при температурі флегми з одержанням прозорого розчину. Потім прозору розчину давали охолонути до кімнатної температури й перемішували протягом додаткових 2 годин. Осад збирали за допомогою фільтрації, промивали в 2 мл IPA/гептану (1:1, об./об.) і сушили під вакуумом з одержанням твердої речовини з паличковидними кристалами (256,8 мг) (фіг. 14).

Стехіометрію бензатінової солі визначали з використанням ¹H ЯМР (фіг. 11). Бензатінова сіль кислоти формули I містить приблизно два молярних еквіваленти кислоти й один молярний еквівалент бензатину.

Рентгенівська порошкова дифрактограма бензатінової солі, наведена на фіг. 12, має характеристичні XRP дифракційні піки, що з'являються в області при 8,0, 11,5, 16,0, 17,5 і 23,4° два-тета кути. Це підтверджує те, що бензатінова сіль являє собою кристалічний матеріал.

DSC термограма бензатінової солі наведена на фіг. 13. Бензатінова сіль дає сильну ендотерму при піковій температурі 155,8 °C і температурі початку розкладання 154,2 °C.

Приклад 5

Одержання холінової солі (4, 6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти

Суміш {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл}оцтової кислоти (249,5 мг, 0,5 ммоль) і холіну (69,4 мг, 0,58 ммоль) в IPA (3,5 мл) нагрівали при температурі флегми з одержанням прозорого розчину. Потім отриманому прозору розчину давали охолонути до кімнатної температури й перемішували протягом ще 2 годин. Осад збирали за допомогою фільтрації, промивали в 2 мл IPA/гептану (1:1, об./об.) і сушили при температурі навколишнього середовища під вакуумом з одержанням твердої речовини з паличковидними й ромбовидним кристалами (232 мг) (фіг. 19).

Стехіометрію холінової солі визначали за допомогою ¹H ЯМР (фіг. 15). Холінова сіль кислоти формули I містить приблизно один молярний еквівалент кислоти й один молярний еквівалент холіну.

Рентгенівська порошкова дифрактограма холінової солі, наведена на фіг. 16, має характеристичні XRP дифракційні піки, що з'являються в області при 6,5, 19,6, 20,0, 21,9 і 26,4° два-тета кути. Це підтверджує те, що холінова сіль являє собою кристалічний матеріал.

DSC термограма холінової солі наведена на фіг. 17. Холінова сіль дає сильну ендотерму при піковій температурі 194,8 °C і температурі початку розкладання 192,6 °C.

Термограма термогравіметричного аналізу холінової солі наведена на фіг. 18. Холінова сіль майже не проявляє втрат маси до 200 °С.

Інші системи розчинників також оцінювали для одержання кристалічної холінової солі кислоти формули I. Результати об'єднані в таблиці 4.

5

ТАБЛИЦЯ 4

Скринінг розчинників для холінової солі

Система розчинників	Результати
IPA/H ₂ O	Розчинна тверда речовина
IPA	Кристалічна тверда речовина
EtOH	Розчинна тверда речовина
EtOH/H ₂ O	Розчинна тверда речовина

Приклад 6

Аналіз конкуруючого радіолігандного зв'язування

10 Афінність і вибірковість зв'язування наданих у даному описі амінових солей 4, 6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил) піримідин-5-іл]оцтової кислоти оцінювали з використанням аналізу конкуруючого радіолігандного зв'язування зі стабільно трансфікованими клітинними лініями, експресуючими CRTH2 або DP1.

15 Простагландин D₂ і 13,14-дигідро-15-кето PGD₂ одержували від Cayman Chemical (Ann Arbor, MI). Радіомічений PGD₂ (5,6,8,9,12,14,15-³H(N)) зі специфічною активністю 160 Кі/ммоль одержували від PerkinElmer (Boston, MA). Клітинне середовище для культивування RPMI 1640, HEPES буфер, фосфатно-сольовий буфер (PBS), L-глутамін і розчин пеніциліну-стрептоміцину одержували від Mediatech Inc. (Herndon, VA). Фетальну телячу сироватку (FCS) одержували від Cambrex (Walkersville, MD). Пуроміцин одержували від Invitrogen (San Diego, CA). Полі(етиленімін) (PEI) одержували з Acros Organics (Morris Plains, NJ). Очищені моноклональні щурячі антитіла проти CRTH2 людини (BM16), щурячі IgG2a, κ, (клон R35-95), і козячі протищурячі Ig-FITC одержували від Becton Dickinson Biosciences (San Diego, CA). BSA (фракція V) і азид натрію одержували від Sigma Chemical Company (St. Louis).

25 CRTH2 і DP1 стабільні клітинні лінії створювали відповідно до процедури, описаної авторами Sugimoto et al. (J. Pharm. Exp. Therap. 2003, 305, 347-352). Ці клітинні лінії підтримували в середовищі для культивування RPMI 1640, що містить HEPES буфер (25 мм), FCS (10 %), L-глутамін (2 мм), пеніцилін (10 МО/мл), стрептоміцин (100 мкг/мл) і пуроміцин (1 мкг/мл).

30 Періодично спостерігали за експресією CRTH2 на поверхнях клітин трансфікованих клітинних ліній у процесі культивування й перед кожним аналізом конкуруючого радіолігандного зв'язування. Клітини, експресуючі CRTH2, і нетрансфіковані клітини інкубували на льоді або з очищеними антитілами проти CRTH2 (клон BM 16) або з ізотиповими контрольними антитілами (щурячий IgG2a, κ) протягом 15 хв. Потім клітини промивали в 2 мл FACS буфера (PBS, що містить 1 % BSA (фракція V) і 0,1 % азиду натрію. Клітини послідовно інкубували на льоді з FITC-кон'югованими протищурячими антитілами (козячі протищурячі Ig-FITC). Потім промивали 35 холодним FACS буфером, клітини аналізували з використанням аналізатора FACScan II і програмного забезпечення CellQuest, які одержували з Becton Dickinson (Mountain View, CA).

Функціональність рецепторних трансфектантів також оцінювали за допомогою прямого вимірювання кальцієвої активації у відповідь на PGD₂, як описано (Sugimoto et al., J. Pharm. Exp. Therap. 2003, 305, 347-352; Sugimoto et al., Eur. J. Pharmacol. 2005, 524, 30-37).

40 Аналізи радіолігандного зв'язування виконували відповідно до способів Sugimoto et al. (J. Pharm. Exp. Therap. 2003, 305, 347-352; Eur. J. Pharmacol. 2005, 524, 30-37). Тестовані сполуки розчиняли в DMSO при концентрації 100 мм як основні розчини. Серійні розведення від 10 мкм виконували в зв'язувальному буфері перед аналізом. Трансфіковані клітини ресуспендували в зв'язувальному буфері (50 мм Tris-HCl, 40 мм MgCl₂ і 0,1 % бичачого сироваткового альбуміну, 45 при pH 7,4) при концентрації 4×10⁶/мл при кімнатній температурі. Потім трансфіковані клітини висівали в U-донні поліпропіленові 96-ямкові планшети (Fisher) за допомогою додавання 50 мкл клітинної суспензії, з наступним додаванням 10 мкл ³H-PGD₂, по 10 мкл розчинів тестованих сполук із серійними концентраціями або контролів, 30 мкл зв'язувального буфера, щоб довести кінцевий об'єм до 100 мкл. Кінцева концентрація ³H-PGD₂ у кожній ямці становила 1 нМ. Після 50 інкубування протягом 1 години при кімнатній температурі й постійному струшуванні, клітинну суспензію переносили у фільтрувальні планшети (Millipore, MA), які попередньо зволожували

0,5 % PEI буфером. Клітинні осади промивали три рази в зв'язувальному буфері й планшетам дозволяли сохнути на повітрі. Сцинтилятор (50 мкл; Microscint™ 20, Perkin Elmer, Boston, MA) додавали в кожну ямку й рахували радіоактивність на TopCount (Packard Bioscience, Meriden, CT). Аналіз даних виконували з використанням графічної програми Prizm™ (GraphPad Software Inc., San Diego, CA). Як показано на фіг. 20 і 21, 4, 6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил)піримідин-5-іл]оцтова кислота формули I і її фармацевтично прийнятні солі мають високу афінність й вибірковість зв'язування з CRTH2.

Наведені вище приклади надані для того, щоб дати людям зі звичайними навичками в даній галузі повне розкриття й опис того, як виготовляти й використовувати варіанти здійснення, і не призначені для обмеження області розкриття. Передбачається, що модифікації вищеописаних способів виконання розкриття, які є очевидними для професіоналів у даній галузі, знаходяться у межах області наступних пунктів формули винаходу. Всі процитовані в цьому описі публікації, патенти й патентні заявки включені в даний документ як посилання, як яби для кожної такої заявки, патенту або патентної заявки спеціально й окремо було зазначено, що вона включена в даний документ як посилання.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сіль у кристалічній формі, що містить фармацевтично прийнятний амін і {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил)піримідин-5-іл]оцтову кислоту, або її фармацевтично прийнятний гідрат або сольват; де фармацевтично прийнятний амін являє собою етилендіамін, піперазин, бензатин або холін; і де сіль містить приблизно два молярних еквіваленти кислоти і приблизно один молярний еквівалент фармацевтично прийнятного аміну, або приблизно один молярний еквівалент кислоти і приблизно один молярний еквівалент фармацевтично прийнятного аміну.

2. Сіль, що містить фармацевтично прийнятний амін і {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил)піримідин-5-іл]оцтову кислоту, або її фармацевтично прийнятний гідрат або сольват; де фармацевтично прийнятний амін являє собою етилендіамін, піперазин, бензатин або холін; і де сіль містить приблизно два молярних еквіваленти кислоти і приблизно один молярний еквівалент фармацевтично прийнятного аміну, або приблизно один молярний еквівалент кислоти і приблизно один молярний еквівалент фармацевтично прийнятного аміну.

3. Сіль за п. 1 або 2, де амін являє собою етилендіамін.

4. Сіль за п. 3, що містить приблизно два молярних еквіваленти кислоти формули I і приблизно один молярний еквівалент етилендіаміну.

5. Сіль за п. 3 або 4, що характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, по суті схожою з показаною на фіг. 2.

6. Сіль за будь-яким з пп. 3-5, що характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що містить пік в області приблизно при 5,9° два-тета кута.

7. Сіль за будь-яким з пп. 3-6, що характеризується диференціальною скануючою калориметричною термограмою, по суті схожою з показаною на фіг. 3.

8. Сіль за будь-яким з пп. 3-7, що характеризується диференціальною скануючою калориметричною термограмою з ендотермою при піковій температурі приблизно 123 °C і температурі початку розкладання приблизно 114 °C.

9. Сіль за будь-яким з пп. 3-8, що характеризується диференціальною скануючою калориметричною термограмою з ендотермою при піковій температурі приблизно 216 °C і температурі початку розкладання приблизно 212 °C.

10. Сіль за будь-яким з пп. 3-9, що характеризується розчинністю у воді приблизно 6 мг/мл при 25 °C.

11. Сіль за п. 1 або 2, де амін являє собою піперазин.

12. Сіль за п. 11, що містить приблизно два молярних еквіваленти кислоти формули I і приблизно один молярний еквівалент піперазину.

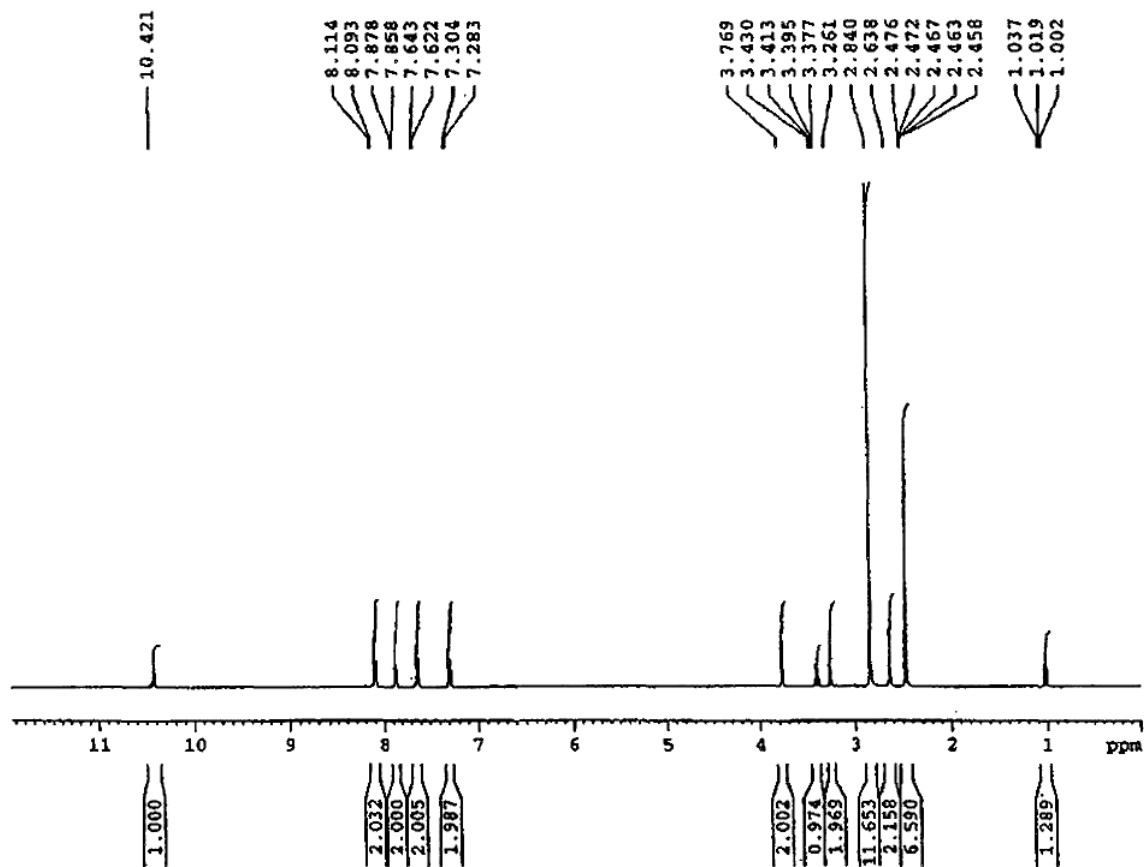
13. Сіль за п. 11 або 12, що характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, по суті схожою з показаною на фіг. 7.

14. Сіль за будь-яким з пп. 11-13, що характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що містить пік в області приблизно при 10,7, 15,9, 22,3 і 24,0° два-тета кута.

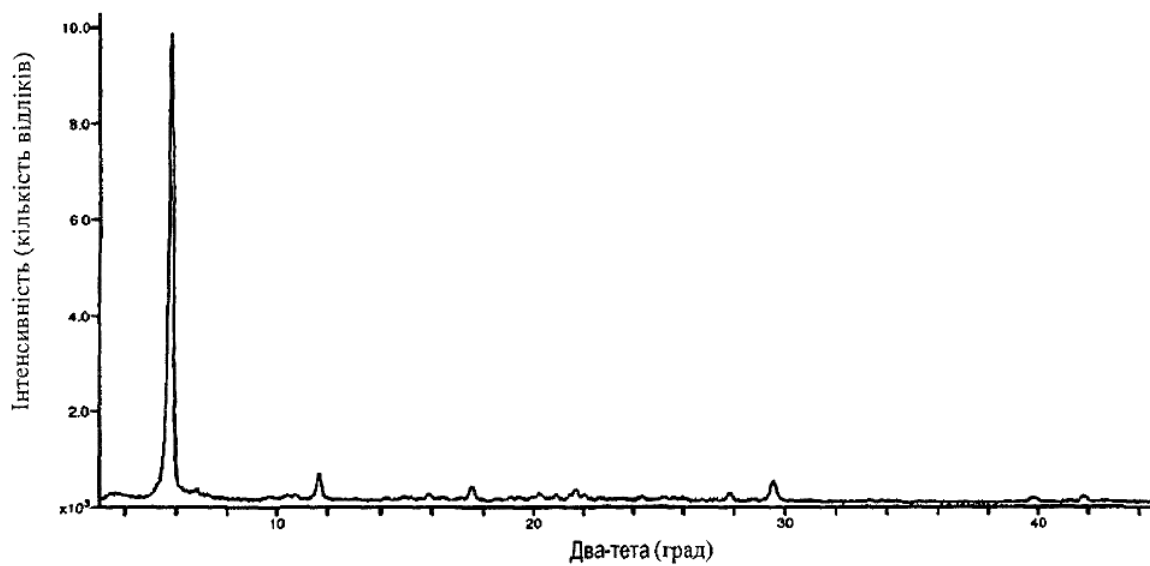
15. Сіль за будь-яким з пп. 11-13, що характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що містить один або більше піків в області приблизно при 10,7, 15,9, 22,3 або 24,0° два-тета кута.

16. Сіль за будь-яким з пп. 11-15, що характеризується диференціальною скануючою калориметричною термограмою, по суті схожою з показаною на фіг. 8.
17. Сіль за будь-яким з пп. 11-16, що характеризується диференціальною скануючою калориметричною термограмою з ендотермою при піковій температурі приблизно 203 °C і температурі початку розкладання приблизно 198 °C.
18. Сіль за будь-яким з пп. 11-17, що характеризується диференціальною скануючою калориметричною термограмою з ендотермою при піковій температурі приблизно 223 °C і температурі початку розкладання приблизно 219 °C.
19. Сіль за будь-яким з пп. 11-18, що характеризується розчинністю у воді приблизно 5 мг/мл при 25 °C.
20. Сіль за п. 1 або 2, де амін являє собою бензатин.
21. Сіль за п. 20, що містить приблизно два молярних еквіваленти кислоти формули I і приблизно один молярний еквівалент бензатину.
22. Сіль за п. 20 або 21, що характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, по суті схожою з показаною на фіг. 12.
23. Сіль за будь-яким з пп. 20-22, що характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що містить піки в області приблизно при 8,0, 11,5, 16,0, 17,5 і 23,4° два-тета кута.
24. Сіль за будь-яким з пп. 20-22, що характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що містить один або більше піків в області приблизно при 8,0, 11,5, 16,0, 17,5 або 23,4° два-тета кута.
25. Сіль за будь-яким з пп. 20-24, що характеризується диференціальною скануючою калориметричною термограмою, по суті схожою з показаною на фіг. 13.
26. Сіль за будь-яким з пп. 20-25, що характеризується диференціальною скануючою калориметричною термограмою з ендотермою при піковій температурі приблизно 156 °C і температурі початку розкладання приблизно 154 °C.
27. Сіль за будь-яким з пп. 20-26, що характеризується розчинністю у воді приблизно 0,08 мг/мл при 25 °C.
28. Сіль за п. 1 або 2, де амін являє собою холін.
29. Сіль за п. 28, що містить приблизно один молярний еквівалент кислоти формули I і приблизно один молярний еквівалент холіну.
30. Сіль за п. 28 або 29, що характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, по суті схожою з показаною на фіг. 15.
31. Сіль за будь-яким з пп. 28-30, що характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що містить піки в області приблизно при 6,5, 19,6, 20,0, 21,9 і 26,1° два-тета кута.
32. Сіль за будь-яким з пп. 28-30, що характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою, що містить один або більше піків в області приблизно при 6,5, 19,6, 20,0, 21,9 або 26,1° два-тета кута.
33. Сіль за будь-яким з пп. 28-32, що характеризується диференціальною скануючою калориметричною термограмою, по суті схожою з показаною на фіг. 16.
34. Сіль за будь-яким з пп. 28-33, що характеризується диференціальною скануючою калориметричною термограмою з ендотермою при піковій температурі приблизно 195 °C і температурі початку розкладання приблизно 193 °C.
35. Сіль за будь-яким з пп. 28-34, що характеризується розчинністю у воді приблизно 24 мг/мл при 25 °C.
36. Фармацевтична композиція, що містить сіль за будь-яким з пп. 1-35 і фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.
37. Фармацевтична композиція за п. 36, де композиція входить до складу для перорального, назального, бронхіального або місцевого введення.
38. Фармацевтична композиція за п. 36 або 37, де композицію формулюють у лікарську форму для однократного прийому.
39. Спосіб лікування, попередження або полегшення одного або декількох симптомів CRTH2-опосередкованого захворювання, що включає введення солі за будь-яким з пп. 1-35 або фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 36-38.
40. Спосіб лікування, попередження або полегшення одного або декількох симптомів пов'язаного з еозинофілами захворювання, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості солі за будь-яким з пп. 1-35 або фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 36-38.

41. Спосіб лікування, попередження або полегшення одного або декількох симптомів пов'язаного з базофілами захворювання, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості солі за будь-яким з пп. 1-35 або фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 36-38.
- 5 42. Спосіб лікування, попередження або полегшення одного або декількох симптомів запального захворювання, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості солі за будь-яким з пп. 1-35 або фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 36-38.
43. Спосіб за будь-яким з пп. 39-42, де захворювання вибране із групи, яка складається з астми, алергійної астми, астми фізичного зусилля, алергійного риніту, багаторічного алергійного риніту, сезонного алергійного риніту, atopічного дерматиту, контактної гіперчутливості, контактного дерматиту, кон'юнктивіту, алергійного кон'юнктивіту, еозинофільного бронхіту, харчової алергії, еозинофільного гастроентериту, запального захворювання кишечника, виразкового коліту, хвороби Крона, мастоцитозу, гіпер-IgE синдрому, системного червоного вовчака, псоріазу, акне, розсіяного склерозу, відторгнення аллотрансплантата, реперфузійного ураження, синдрому Чарга-Штраусса, синуситу, базофільного лейкозу, хронічної кропивниці, базофільного лейкоцитозу, екземи, ХОЛР (хронічного обструктивного легеневого розладу), артрити, ревматоїдного артрити, псоріатичного артрити й остеоартрити.
- 10 44. Спосіб за п. 43, де захворювання являє собою астму, астму фізичного зусилля, алергійний риніт, atopічний дерматит, хронічне обструктивне захворювання легень або алергійний кон'юнктивіт.
- 20 45. Спосіб за п. 43, де захворювання являє собою синдром Чарга-Штраусса або синусит.
46. Спосіб одержання солі за будь-яким з пп. 1-35, що включає взаємодію {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил)піримідин-5-іл}оцтової кислоти з аміном у розчиннику при першій визначеній температурі, де амін являє собою фармацевтично прийнятний амін, що вибраний з етилендіаміну, піперазину, бензатину або холіну; і де перша визначена температура складає приблизно від -10 приблизно до 150 °C.
- 25 47. Спосіб за п. 46, що додатково включає осадження солі при другій визначеній температурі, де друга визначена температура складає приблизно від -50 приблизно до 50 °C.
48. Спосіб одержання солі за будь-яким з пп. 1-35, в якому здійснюють стадії
- 30 (a) утворення амінової солі шляхом взаємодії {4,6-біс(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил)піримідин-5-іл}оцтової кислоти з аміном у розчиннику при першій визначеній температурі; і де амін являє собою фармацевтично прийнятний амін, що вибраний з етилендіаміну, піперазину, бензатину або холіну; і де перша визначена температура складає приблизно від -10 до 150 °C; і
- 35 (b) осадження амінової солі при другій визначеній температурі, де друга визначена температура складає приблизно від -50 приблизно до 50 °C.
49. Спосіб за будь-яким з пп. 46-48, де перша температура становить приблизно від приблизно 20 до приблизно 100 °C.
- 40 50. Спосіб за будь-яким з пп. 46-49, де друга температура становить приблизно від -23 до приблизно 35 °C.
51. Спосіб за будь-яким з пп. 46-50, де розчинник вибраний із групи, яка складається з метанолу, етанолу, ізопропанолу, пропанолу, тетрагідрофурану, води і їхніх сумішей.
52. Спосіб за будь-яким з пп. 46-51, де антирозчинник додають на стадії осадження, щоб викликати утворення осаду.
- 45 53. Спосіб за п. 52, де антирозчинник вибраний із групи, яка складається з води, алканів, простих ефірів, ароматичних вуглеводнів і їхніх сумішей.



Фіг. 1



Фіг. 2

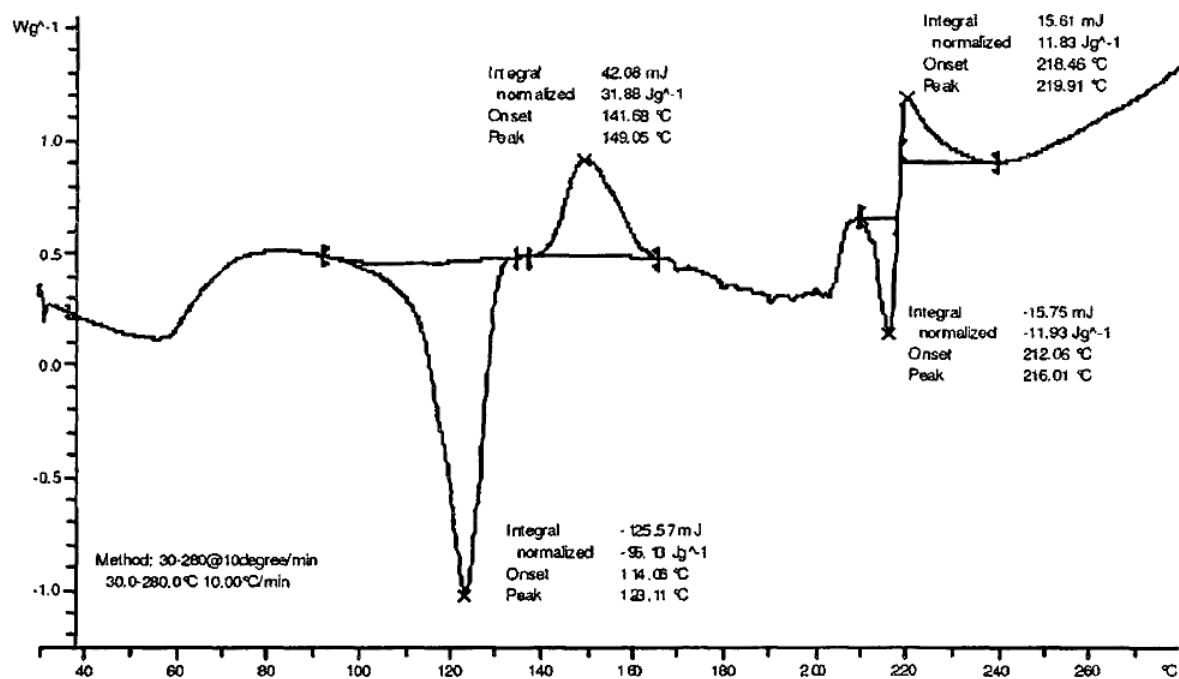


Fig. 3

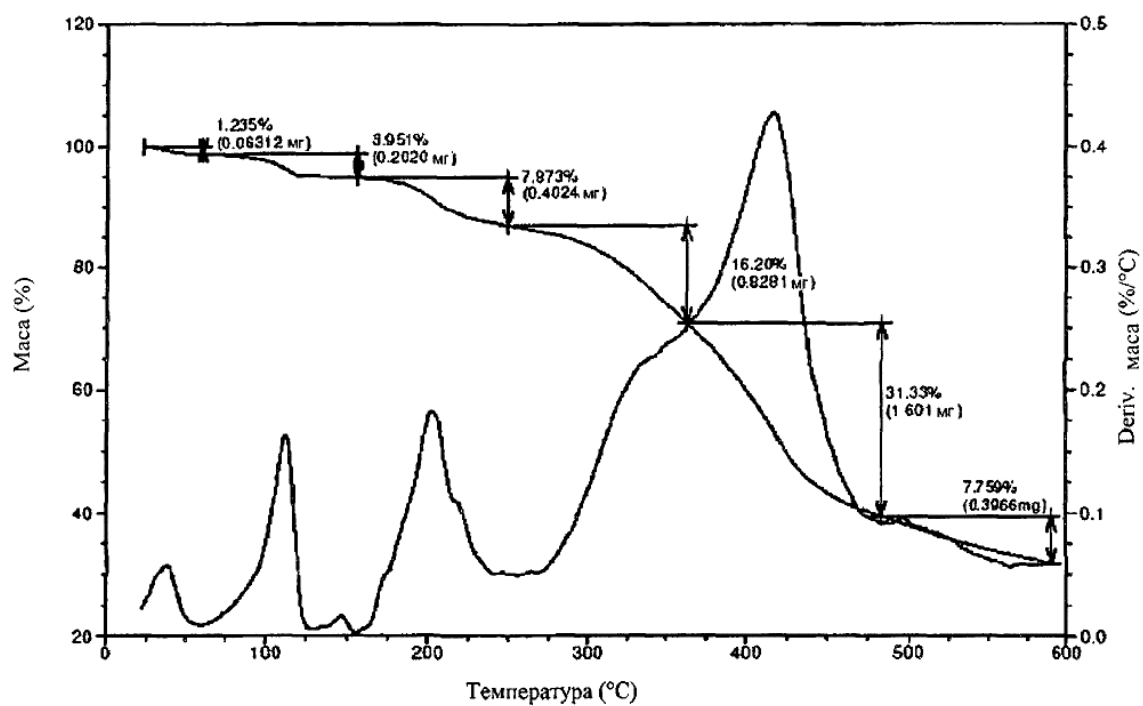


Fig. 4

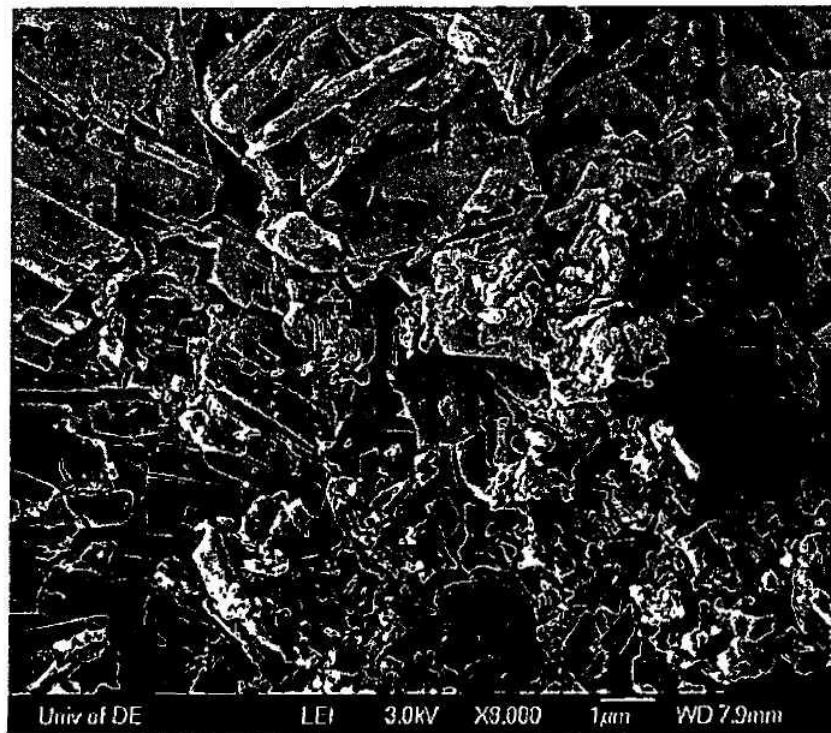
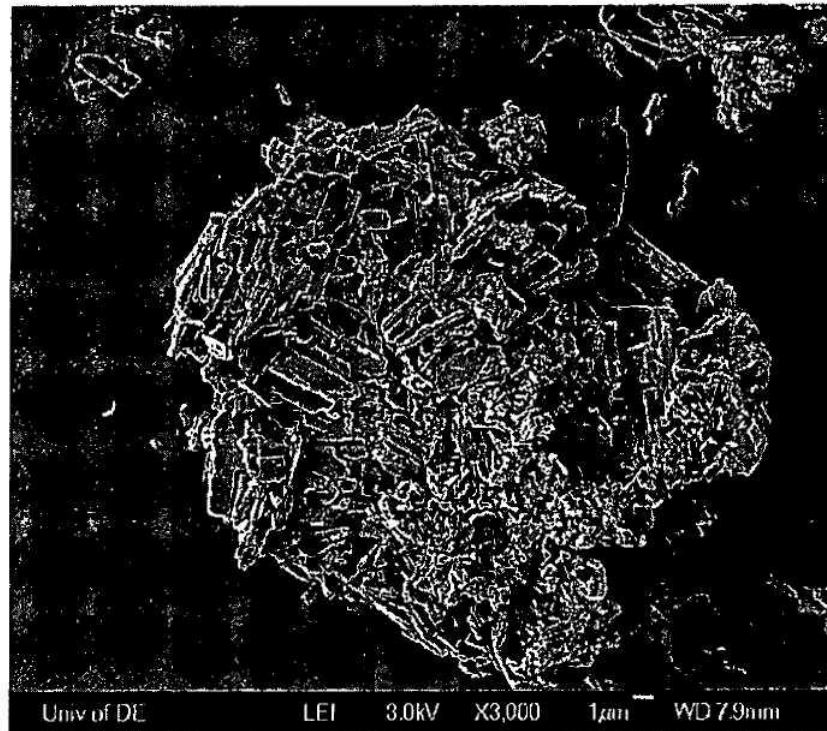


Fig. 5

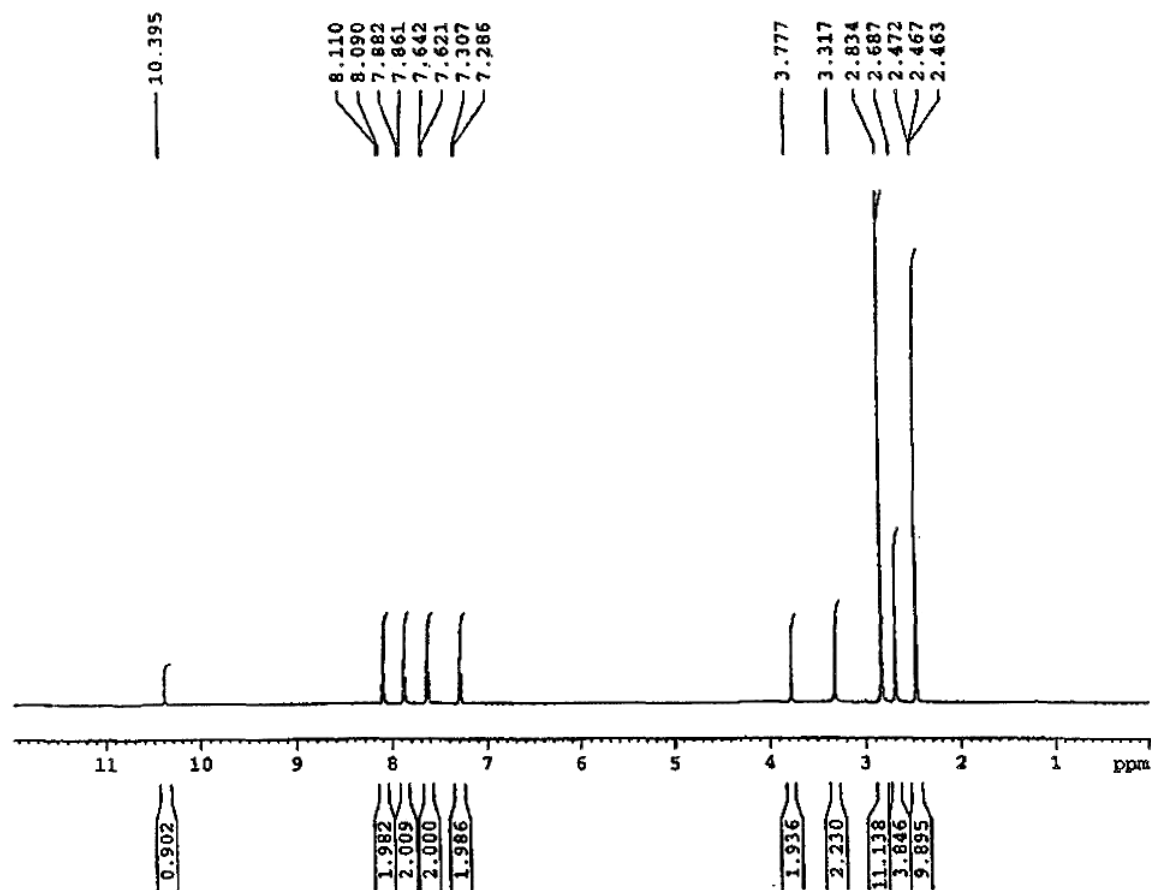


Fig. 6

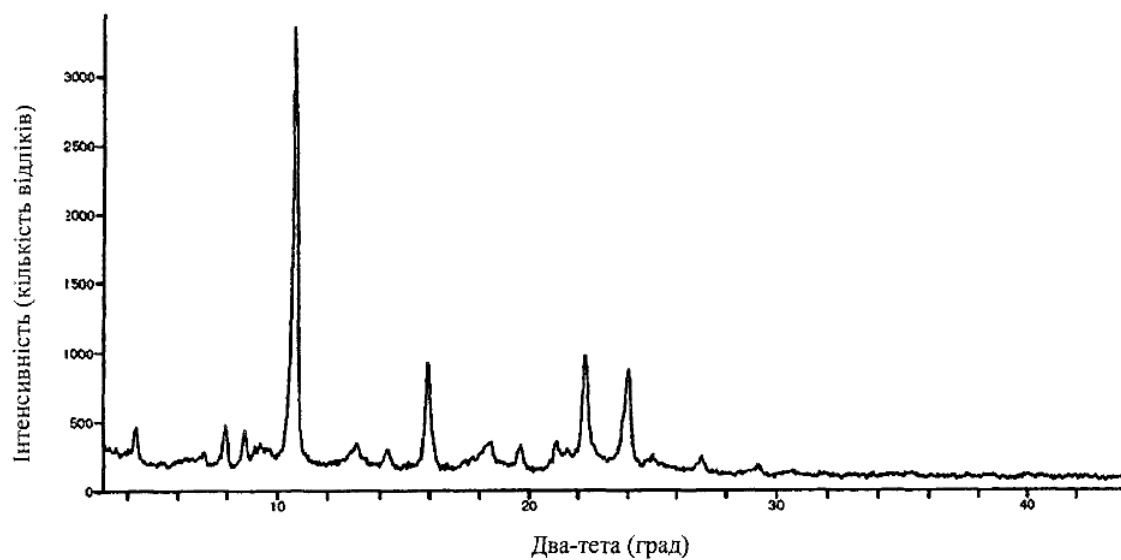


Fig. 7

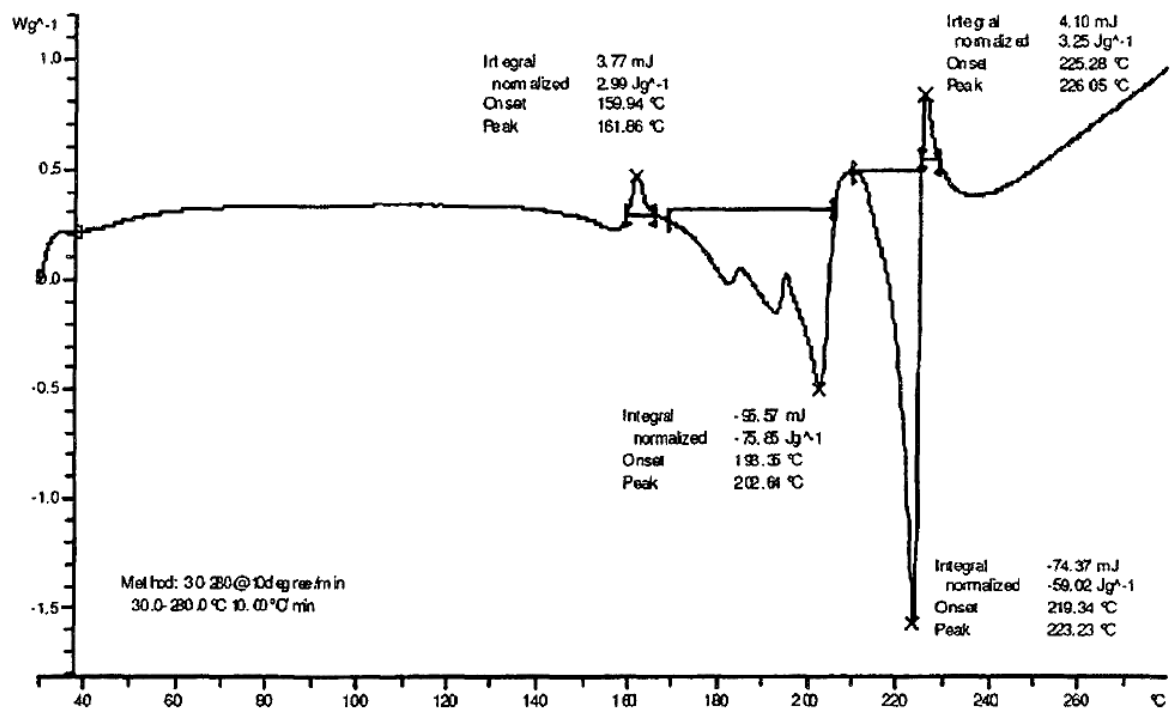


Fig. 8

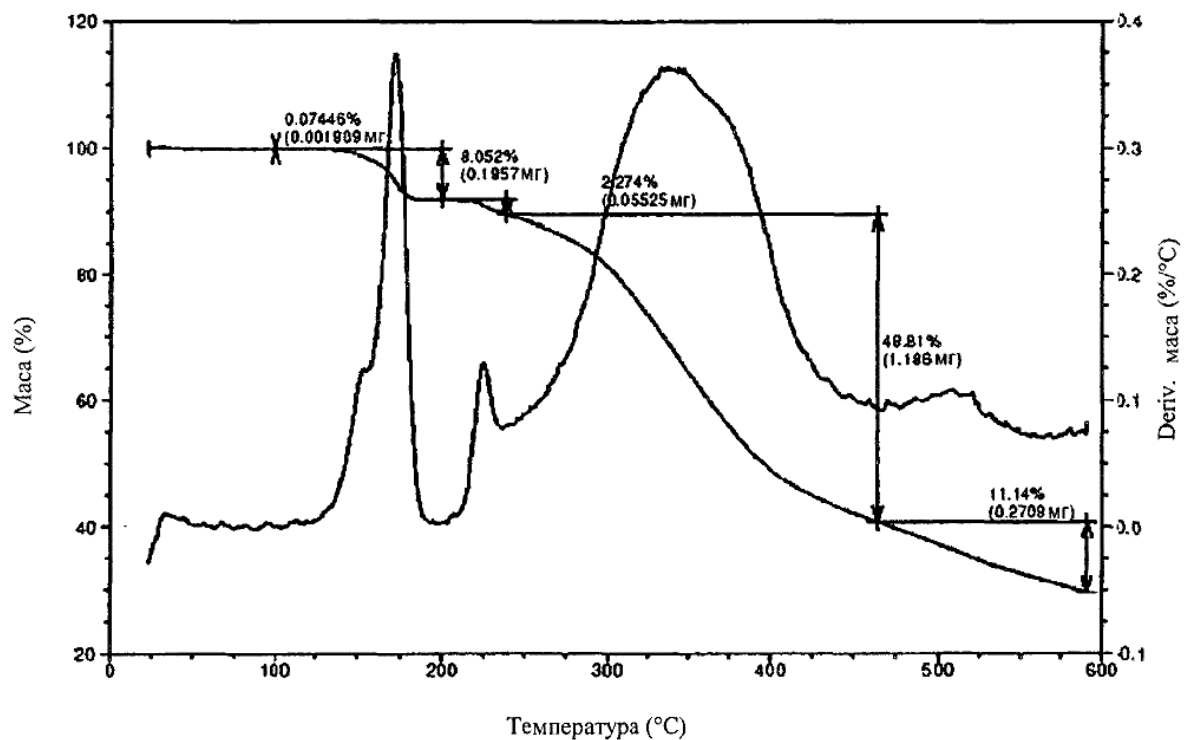


Fig. 9

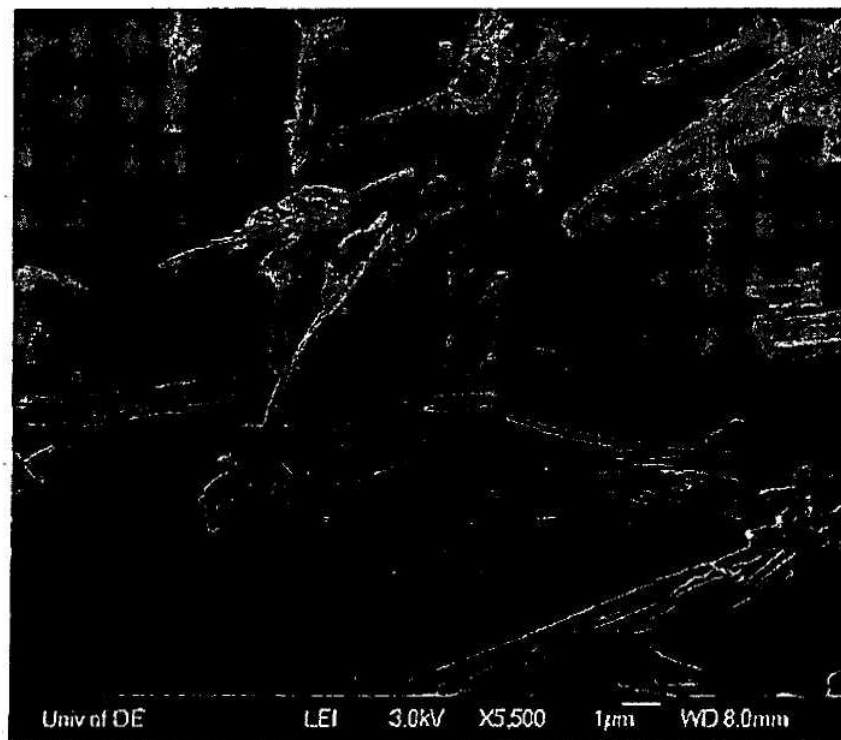
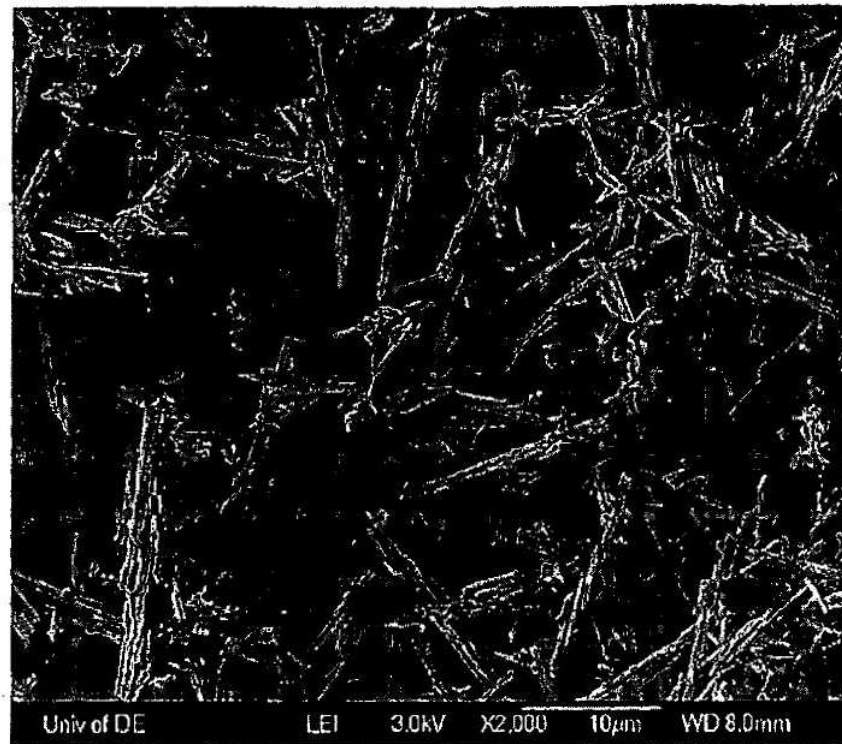
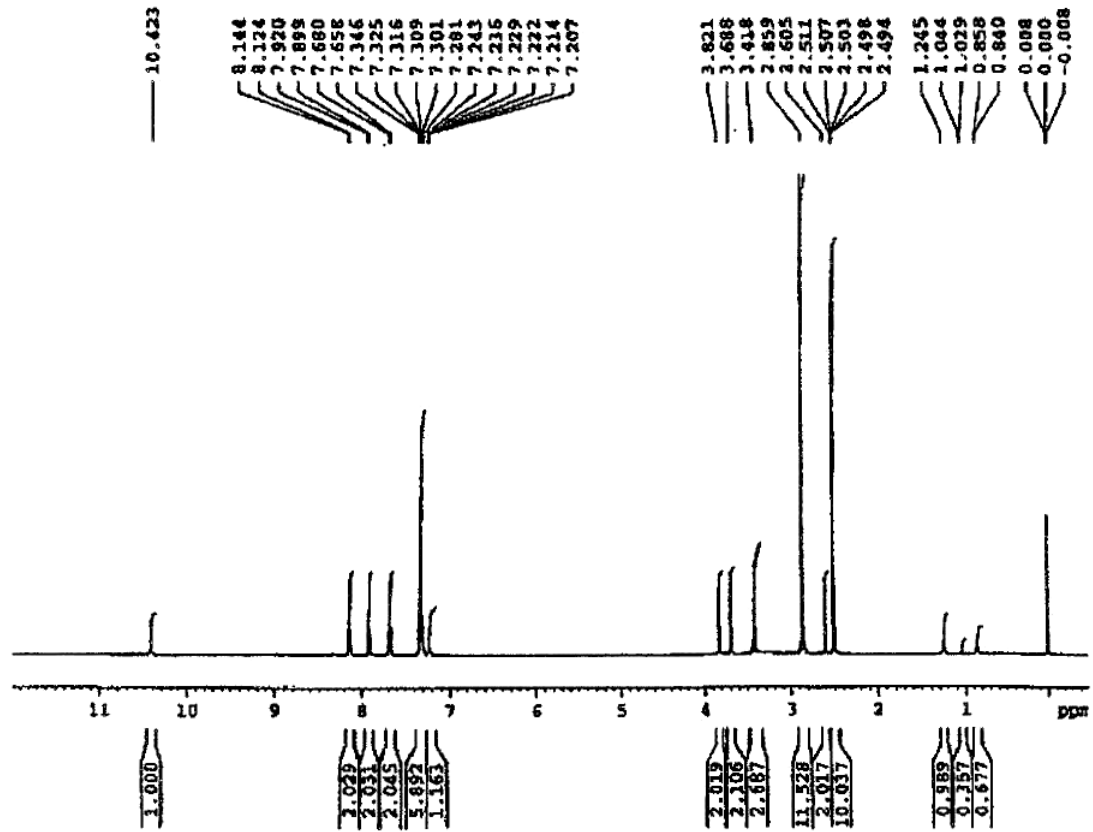
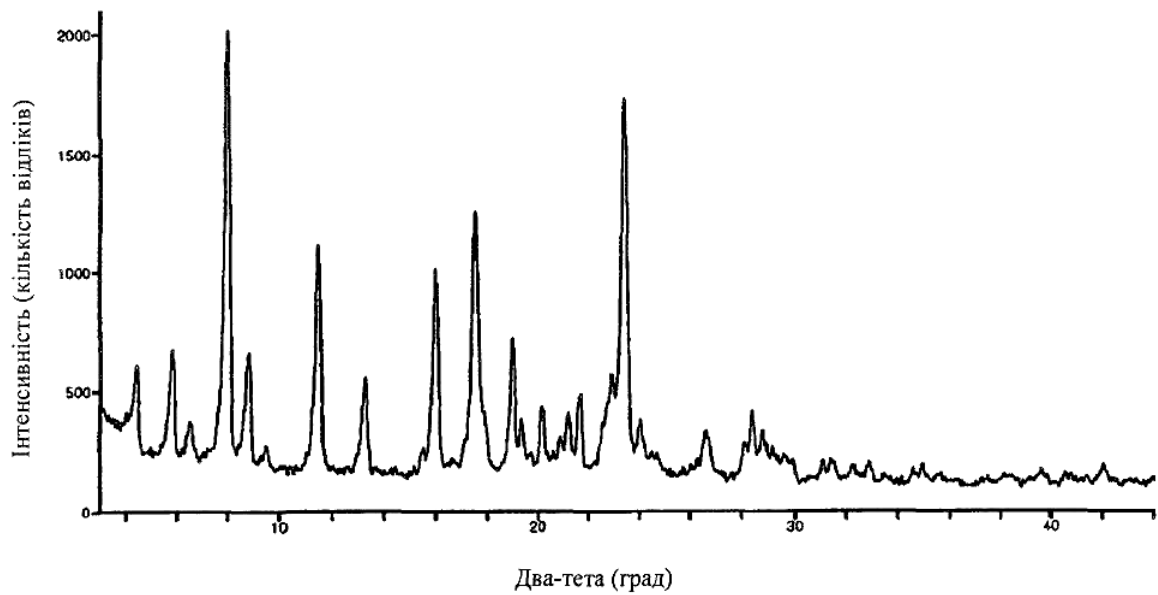


Fig. 10



Фіг. 11



Фіг. 12

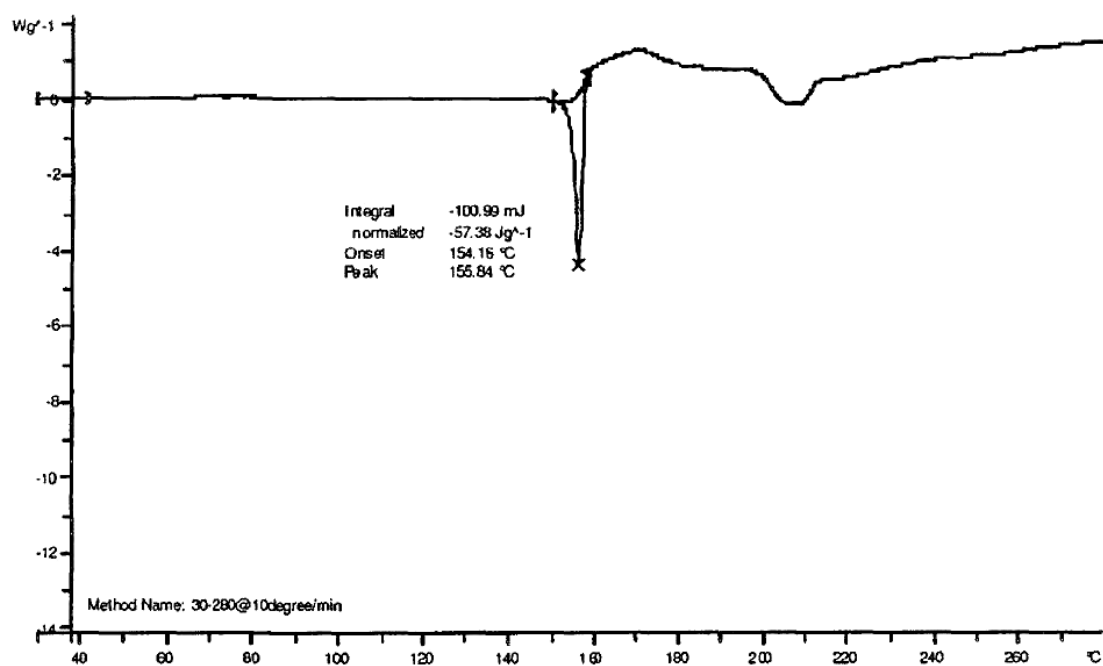


Fig. 13

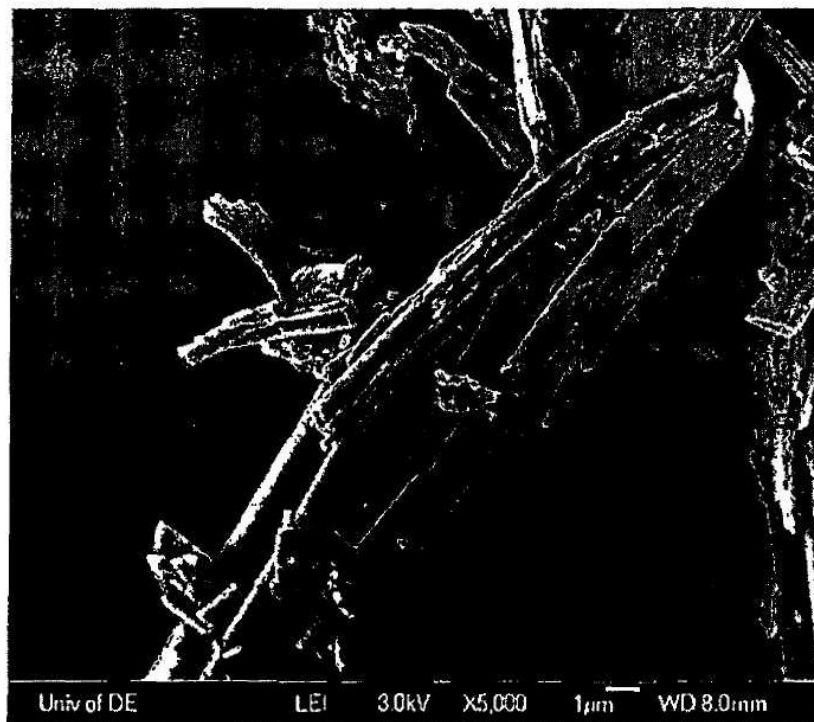
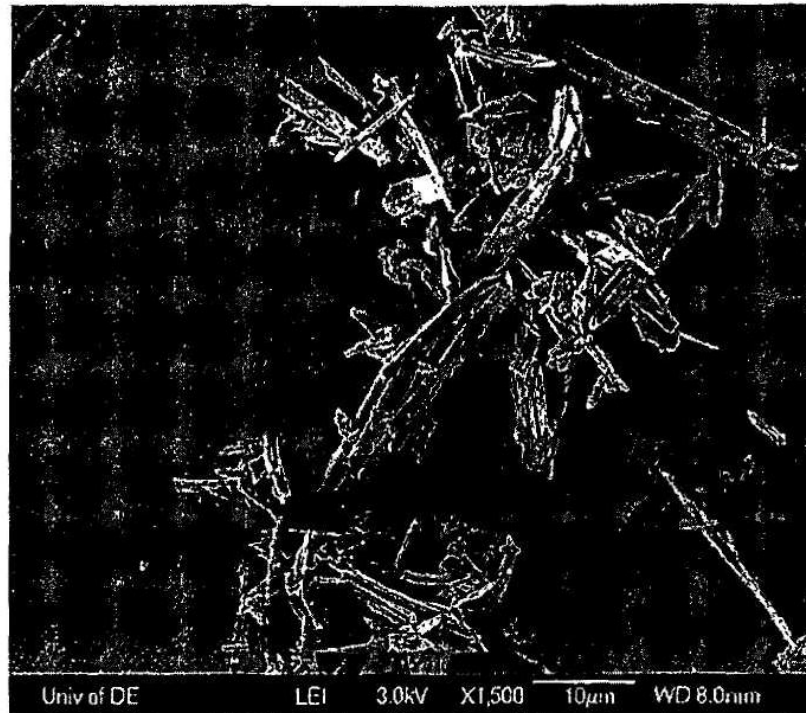
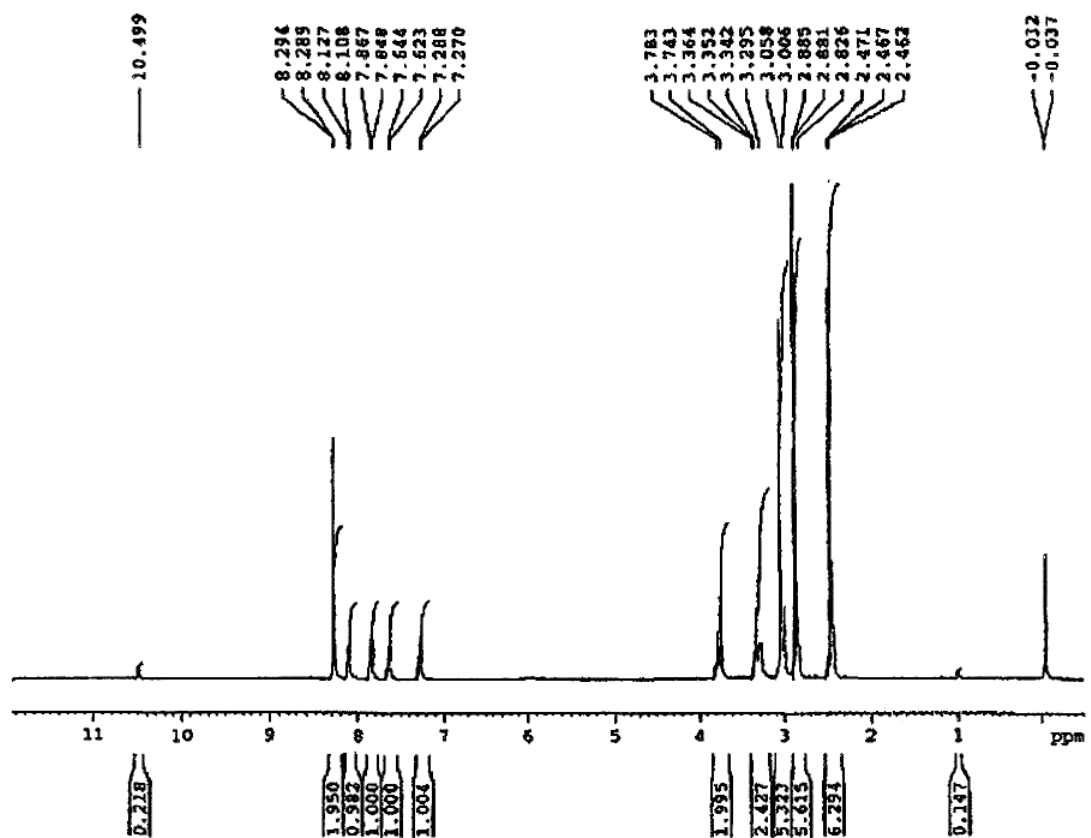
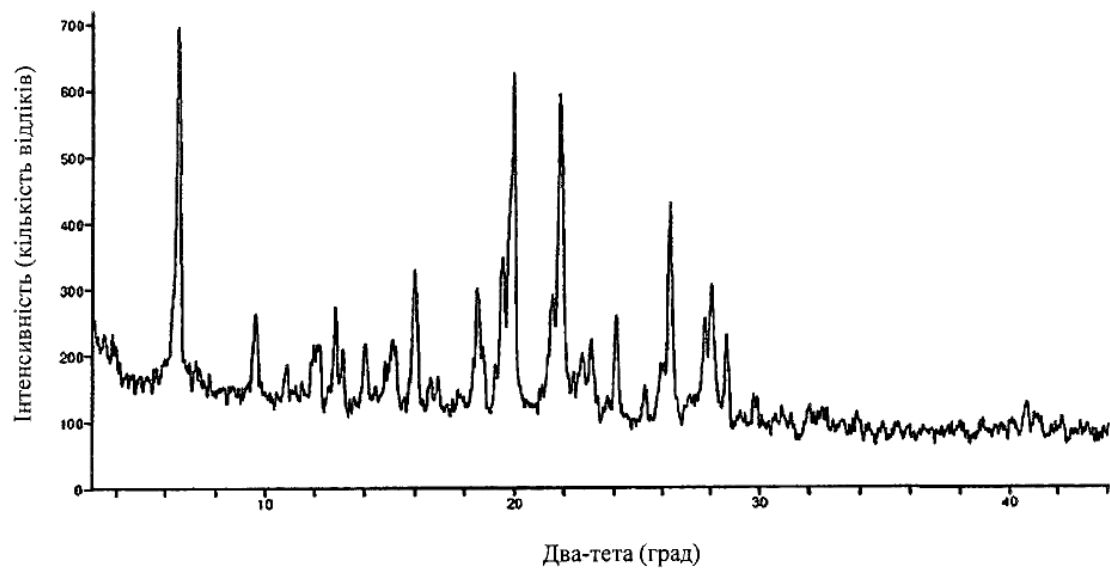


Fig. 14



Фіг. 15



Фіг. 16

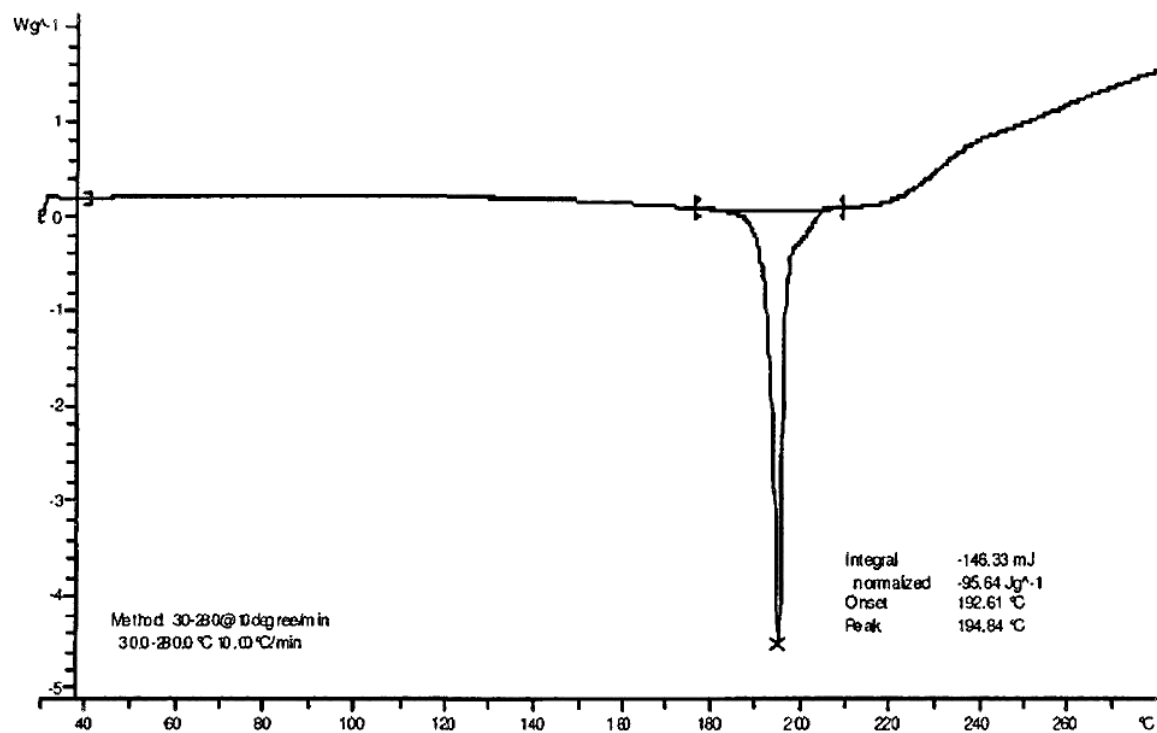


Fig. 17

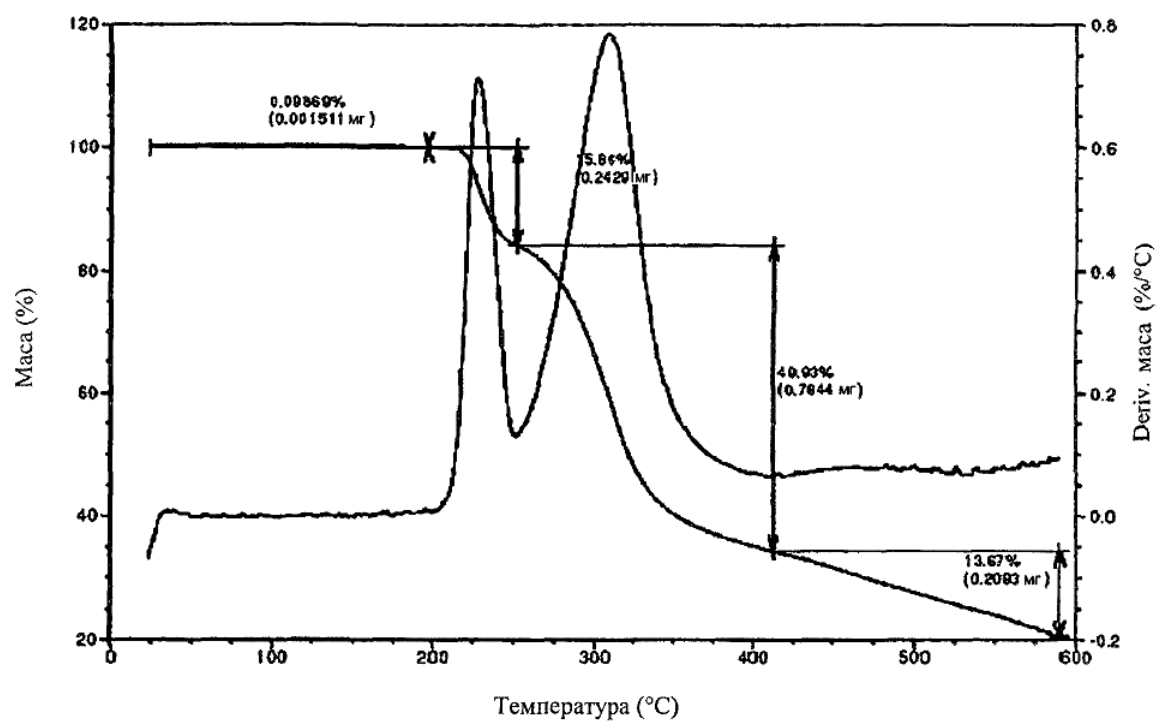
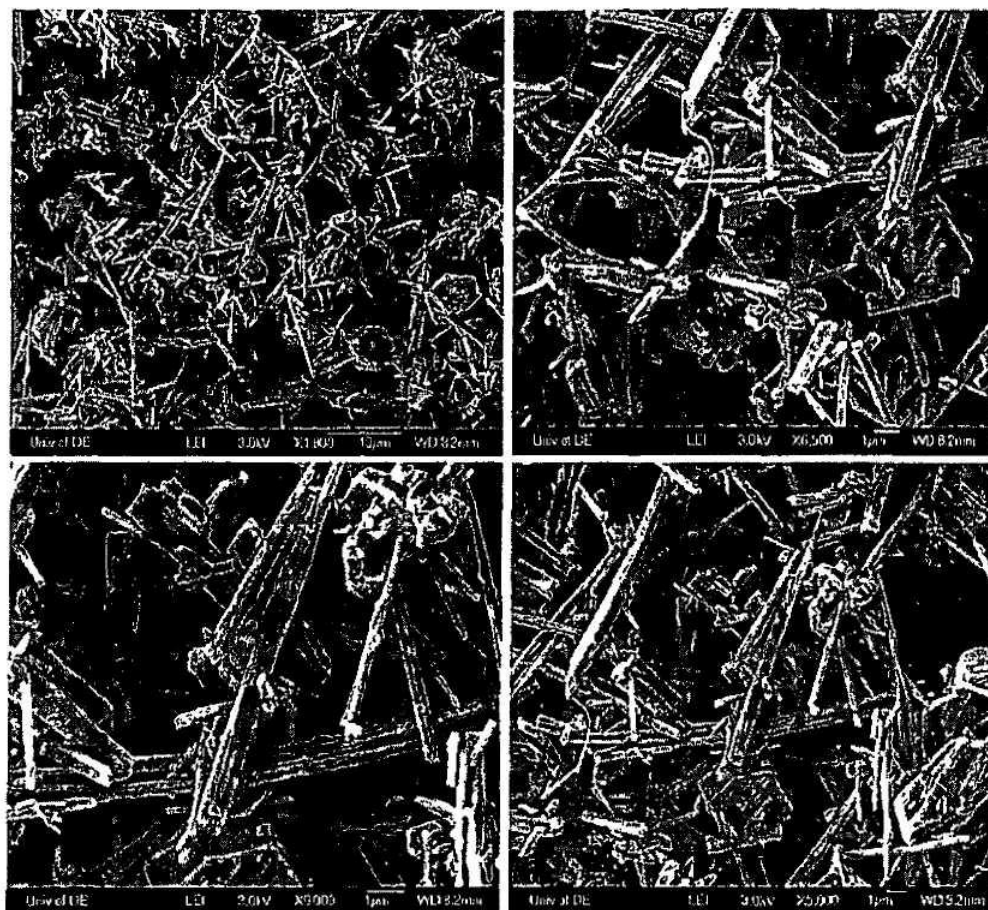
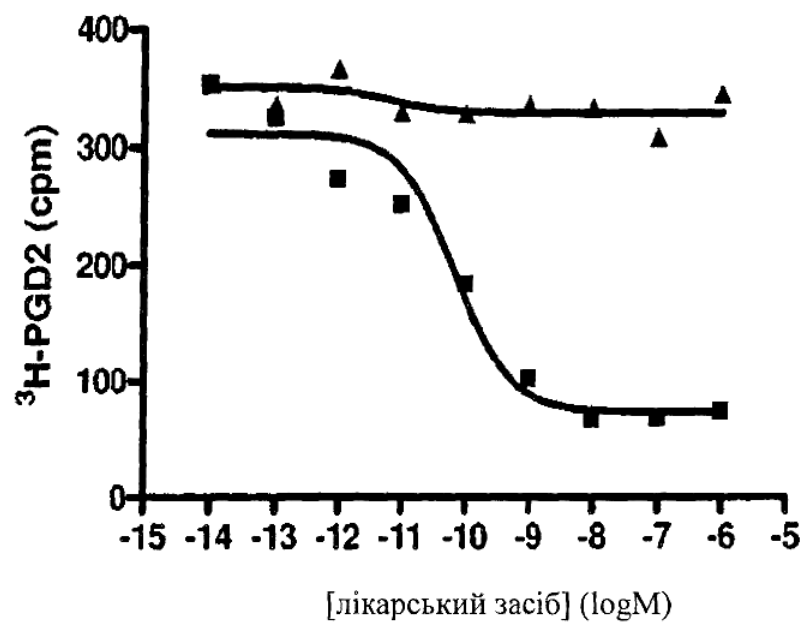


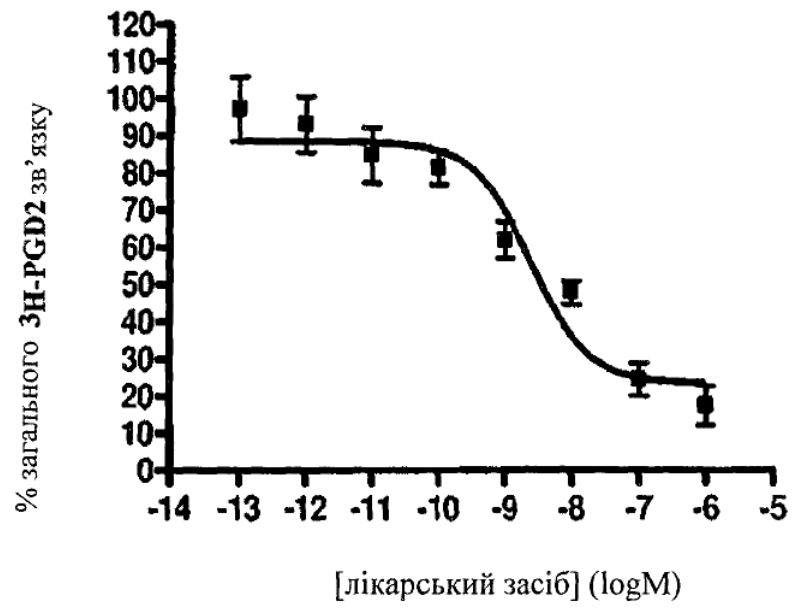
Fig. 18



Фіг. 19



Фіг. 20



Фіг. 21

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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

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