

**УКРАЇНА****(19) UA (11) 106759 (13) C2**
(51) МПК (2014.01)**C07D 401/10 (2006.01)****C07D 213/64 (2006.01)****A61K 31/4412 (2006.01)****A61P 9/00****ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ****(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2011 15405	(72) Винахідник(и): Радхакрішнан Рамачандран (US), Сір Майк (US), Буте Сабін Марі-Франсуаз Бріжитт (US)
(22) Дата подання заявки: 02.06.2010	(73) Власник(и): ІНТЕРМ'ЮН, ІНК., 3280 Bayshore Boulevard, Brisbane, CA 94005-1021, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.10.2014	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/183,588	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: KR 10-2004-0022232 A, 11.03.2004 CN 1817862 A, 16.08.2006 WO 2008/147170 A1, 04.12.2008 WO 02/085858 A1, 31.10.2002 WU ET AL.: "Tissue distribution and plasma binding of a novel antifibrotics drug pirfenidone in rats", ASIAN JOURNAL OF PHARMADYNAMIS AND PHARMACOKINETICS, vol. 6, no. 4, 2006, pages 351-356, XP002684997 WO 03/014087 A1, 20.02.2003
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 03.06.2009	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.02.2012, Бюл.№ 3	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.10.2014, Бюл.№ 19	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/US2010/037090, 02.06.2010	

(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ ПІРФЕНІДОНУ**(57) Реферат:**

Описано спосіб синтезу пірфенідону із бромбензолу, що містить менше ніж приблизно 0,15 % за масою дибромбензолу.

Також описані способи синтезу: пірфенідону без використання етилацетату або н-бутанолу, і пірфенідон, що містить: контрольовані рівні етилацетату, н-бутанолу, ди(2-піридинон)бензолів, і інших домішок, що мають зазначені часи втримання.

Також описані складені в композиції лікарські форми, що містять описаний пірфенідон.

UA 106759 C2

[0001] Цим заявляється пріоритет попередньої заявки США № 61/183,588, поданої 3 червня 2009 р., повний опис якої включено в дану заявку шляхом посилання.

Рівень техніки

Галузь техніки

5 [0002] Даний винахід, загалом, стосується способів синтезу пірфенідону. Більш конкретно, даний винахід стосується способу одержання пірфенідону за допомогою бромбензольного реагенту, що містить менш ніж приблизно 0,15 % за масою дібромбензолу, і з використанням оксиду міді (I) як каталізатор, замість галіду міді (I) або (II).

Рівень техніки

10 [0003] Пірфенідон являє собою непептидну синтетичну молекулу з молекулярною масою 185,23 дальтон. Його хімічна формула представлена як $C_{12}H_{11}NO$, а її структура відома. Був розроблений синтез пірфенідону. Пірфенідон роблять і оцінюють клінічно як протифіброзний лікарський засіб широкого спектра дії. Пірфенідон має протифіброзні властивості за рахунок зменшеної експресії ФНО- α , зменшеної експресії ФРТ і зменшеної експресії колагену. Кілька нових досліджуваних препаратів (НІП) пірфенідону в цей час подані на реєстрацію в Управління з контролю за продуктами й лікарськими засобами США. Для легеневого фіброзу, ниркового гломерулосклерозу й цирозу печінки були початі або завершені дослідження Фази II на людях. Існують інші дослідження Фази II, у яких використовували пірфенідон для лікування доброякісної гіпертрофії простати, гіпертрофічного рубцювання (келоїдів), і ревматоїдного артриту.

20 [0004] Відомо, що одне з важливих застосувань пірфенідону полягає в тому, що він забезпечує терапевтичний корисний ефект для пацієнтів, що страждають від фіброзних станів, наприклад, синдрому Німецького-Пудлака (СГП), пов'язаного з легеневим фіброзом і ідіопатичним легеневим фіброзом (ІЛФ). Пірфенідон демонструє фармакологічну здатність до запобігання або видалення надлишкової рубцевої тканини, знайденої у фіброзі, пов'язаному з ураженими тканинами, включаючи тканини фіброзу легенів, шкіри, суглобів, бруньок, передміхурової залози, і печінки. Опубліковані й неопубліковані основні й клінічні дослідження припускають, що пірфенідон може безпечно сповільнювати або інгібувати збільшення фіброзних поразок, що прогресують, видаляти фіброзні поразки, що раніше існували, й попереджати утворення нових фіброзних поразок після ушкодження тканин.

25 [0005] Зрозуміло, що один з механізмів, відповідно до якого пірфенідон проявляє терапевтичний ефект, складається в моделюванні дії цитокінів. Пірфенідон є ефективним інгібітором фіброгенних цитокінів і ФНО- α . Добре задокументовано, що пірфенідон інгібує надлишковий біосинтез або вивільнення різних фіброгенних цитокінів, наприклад ТФР- β 1, оФРФ, ФРТ, і ЕФР. Zhang S et al., Australian New Eng. J. Ophthal., 26:S74-S76 (1998). В експериментальних звітах також показано, що пірфенідон блокує синтез і вивільнення надлишкових кількостей ФНО- α з макрофагів і інших клітин. Cain et al., Int. J. Immunopharm., 20:685-695 (1998).

30 [0006] Пірфенідон був вивчений при клінічних дослідженнях для застосування при лікуванні ІЛФ. Тому існує потреба в схемі синтезу, що забезпечує пірфенідон, що має достатній ступінь чистоти, у якості активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) і включає ефективні й економічні процеси. Показано, що більше ранні партії пірфенідону містили залишкові сліди розчинника - етилацетату (наприклад, приблизно 2 ppm) і бутанолу.

Сутність винаходу

45 [0007] У даній заявці описані способи одержання пірфенідону. У даній заявці, зокрема, описаний спосіб синтезу пірфенідону, що включає змішування бромбензола, 5-метил-2-піридола, закису міді, і органічного розчинника в умовах, достатніх для утворення пірфенідону, де бромбензол містить менш ніж приблизно 0,15 % за масою дібромбензолу. Змішування може бути виконане при підвищених температурах, що становлять, наприклад, щонайменше приблизно 100 °C. Органічний розчинник може включати діметилформамід.

50 [0008] У деяких варіантах втілення, спосіб додатково включає промивання пірфенідону сольовим розчином. Сольовий розчин може містити приблизно від 10 мас. % до приблизно 15 мас. % хлориду натрію. У різних варіантах втілення, спосіб додатково включає екстрагування пірфенідону екстрагуючим розчинником. Екстрагуючий розчинник може включати толуол.

55 [0009] У різних варіантах втілення, спосіб додатково включає змішування основи із бромбензолом, 5-метил-2-піридоном, окисом міді й органічним розчинником. Основою може бути неорганічна основа. У конкретному варіанті втілення, неорганічна основа включає карбонат, і більш конкретно, карбонат калію.

60 [0010] У деяких варіантах втілення, спосіб додатково включає кристалізацію пірфенідону із суміші розчинників, що містять гептан і толуол, з утворенням очищеного пірфенідону. Спосіб

може додатково включати перекристалізацію очищеного пірфенідону шляхом розчинення щонайменше частини очищеного пірфенідону в кислотному водному розчиннику при підвищеній температурі з утворенням розчину пірфенідону; додавання основного розчину до розчину пірфенідону до досягнення значення рН, що становить щонайменше приблизно 11; і охолодження основного розчину пірфенідону до температури, що становить менш ніж приблизно 20 °С, з утворенням перекристалізованого пірфенідону. У деяких випадках, підвищена температура становить щонайменше приблизно 40 °С. У різних випадках, кислотний водяний розчин містить соляну кислоту. У деяких випадках, розчин основи містить гідроксид натрію. У різних випадках, розчин основи пірфенідону проохолоджують до температури, що становить менш ніж приблизно 10 °С. У деяких випадках, очищення пірфенідону виконують під час відсутності етилацетату й бутанолу. У конкретному випадку, пірфенідон, отриманий способами, описаними в даній заявці, має чистоту, що складає щонайменше 98 % за масою або молярним співвідношенням, і в істотному ступені не містить або взагалі не містить етилацетату і бутанолу, де термін "в істотному ступені не містить" описує продукт, у який не додають спеціально ні етилацетату, ні бутанолу під час процесу синтезу, як описано в даній заявці. Композиція пірфенідону, що не містить в істотному ступені етилацетату і/або бутанолу, може дозволити присутність слідових кількостей етилацетату й/або бутанолу, які є стерпними домішками, наприклад, присутніми в реагентах або вихідних речовинах, які використовували в синтетичному процесі, наприклад, як описано в даній заявці. Отриманий пірфенідон може мати чистоту, що складає щонайменше 99 %, і більш переважно, щонайменше 99,9 % за масою або молярним співвідношенням.

[0011] В іншому аспекті, у даній заявці описано пірфенідон, що містить менш ніж приблизно 0,1 % за масою або молярним співвідношенням ді(5-метил-2-пирідон)бензольної домішки, і переважно менш ніж приблизно 0,05 % за масою або молярним співвідношенням ді(5-метил-2-пирідон)бензольної домішки.

[0012] У ще одному аспекті, у даній заявці описано пірфенідон, що містить менш ніж приблизно 0,1 % за масою або молярним співвідношенням домішки, що елює при відносному часі втримання, що становить 1,95, у порівнянні з часом утримання пірфенідона, при проведенні аналізу за допомогою рідинної хроматографії. Переважно, пірфенідон містить менш ніж приблизно 0,05 % за масою або молярним співвідношенням домішки з відносним часом утримання, що становить 1,95.

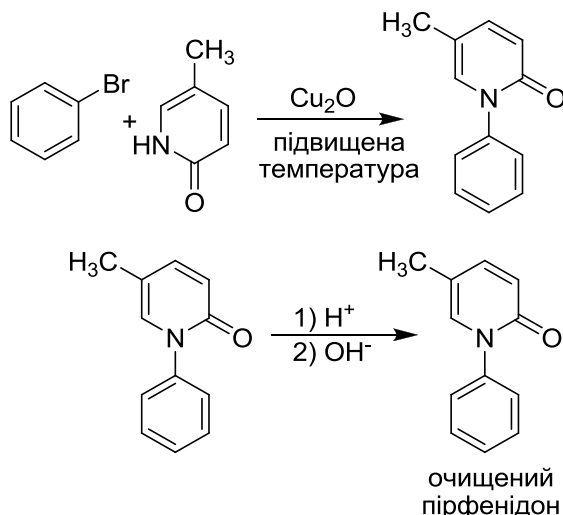
[0013] У ще одному аспекті, у даній заявці описано пірфенідон, що містить менш ніж приблизно 0,1 % за масою або молярним співвідношенням домішки, що елює при часі втримання, що становить приблизно 1,24, у порівнянні з часом утримання пірфенідону, при проведенні аналізу за допомогою рідинної хроматографії. Переважно, пірфенідон містить менш ніж приблизно 0,05 % за масою або молярним співвідношенням домішки з відносним часом утримання, що становить 1,24.

[0014] В іншому аспекті, описані фармацевтичні композиції, що містять пірфенідон, як описано в даній заявці, і фармацевтично прийнятний ексципієнт.

Докладний опис винаходу

[0015] У даній заявці описаний удосконалений спосіб одержання пірфенідону. Даний спосіб включає застосування каталізатора на основі окису міді для сполучення 5-метил-2-пирідона й бромбензола в органічному розчиннику. Не маючи наміру бути обмеженими якою-небудь конкретною теорією, вважають, що чистота бромбензола є важливою, оскільки кількості дібромбензольної домішки в бромбензолі можуть привести до утворення побічних продуктів димерного типу, які можуть ускладнити очищення отриманого в результаті пірфенідону. Такі побічні продукти димерного типу не можуть утримуватися в продукті, що призначений для висновку на ринок у якості активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ), і їх складно видалити із цільового пірфенідонового продукту. Тому, бромбензол, що використовують в описаних способах, переважно містить кількість дібромбензолу, що становить менш ніж приблизно 0,15 % за масою або молярним співвідношенням, і більш переважно, менш ніж приблизно 0,1 % за масою або молярним співвідношенням, або менш, ніж 0,05 % за масою або молярним співвідношенням. Синтез пірфенідону показано на Схемі 1, нижче.

Схема 1



[0016] Як використовують по всьому тексті даної заявки, домішки й чистота сполук прийнято як процентний вміст (%). Якщо не зазначене інше для конкретних випадків, такий процентний вміст може бути оцінено, виходячи з маси проби або композиції (наприклад, мас. %), або виходячи з молярного співвідношення. Молярні співвідношення (наприклад, молярні процентні вмісти) можуть бути обмірювані за допомогою хроматографічних способів, таких, як рідинна хроматографія високого тиску/високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), газова хроматографія (ГХ), або капілярний електрофорез (КЕ). Молярні співвідношення являють собою молекулярні співвідношення зазначених сполук і всіх присутніх сполук.

[0017] Бромбензол переважно являє собою чистий монобромбензол. Бромбензол переважно не містить 1, 4-дібромбензол. Бромбензол переважно не містить всі дібромбензоли (наприклад, 1, 2-дібромбензол, 1, 3-дібромбензол, і 1, 4-дібромбензол). Бромбензол переважно не містить трибромбензоли (наприклад, 1,2, 3-трибромбензол, 1,2, 4-трибромбензол, і 1,3, 5-трибромбензол). Бромбензол переважно не містить тетрабромбензоли (наприклад, 1,2,3, 4-тетрабромбензол, 1,2,3, 5-тетрахлорбензол, і 1,2,4,5-тетрабромбензол). Бромбензол переважно не містить пентабромбензол і гексабромбензол.

[0018] Органічним розчинником реакції сполучення може бути будь-який сумісний органічний розчинник, наприклад, апротонний полярний розчинник. Необмежуючі приклади включають тетрагідрофуран, діетиловий ефір, діметилформамід, діметилсульфоксид, діхлорметан, діметилсульфоксид, сульфолан, і їхньої суміші. У конкретному переважному варіанті втілення, органічний розчинник включає діметилформамід. Вибір відповідного розчинника може залежати від температури, при якій проходить реакція. Переважним є розчинник, що має точку кипіння вище або приблизно рівну температурі реакції.

[0019] Реакція може бути виконана при підвищених температурах. Підвищеною температурою є будь-яка температура, що перевищує кімнатну температуру (приблизно 25 °C), і вона може становити щонайменше приблизно 50 °C, щонайменше приблизно 70 °C, щонайменше приблизно 75 °C, щонайменше приблизно 80 °C, щонайменше приблизно 85 °C, щонайменше приблизно 90 °C, щонайменше приблизно 95 °C, щонайменше приблизно 100 °C, щонайменше приблизно 105 °C, щонайменше приблизно 110 °C, щонайменше приблизно 115 °C, щонайменше приблизно 120 °C, щонайменше приблизно 125 °C, щонайменше приблизно щонайменше приблизно 130 °C, або, наприклад, щонайменше приблизно 135 °C,.

[0020] Реакція може бути виконана в присутності основи. У деяких випадках, основою може бути неорганічна основа. Неорганічні основи включають, не обмежуючись наведеним, гідроксид літію, гідроксид калію, гідроксид натрію, карбонат натрію, карбонат калію, бікарбонат натрію, бікарбонат калію і їхньої суміші. В одному варіанті втілення, основа включає карбонат калію.

[0021] Після утворення пірфенідону в реакції сполучення, пірфенідон може бути необов'язково промитий сольовим розчином. Така стадія промивання може видаляти солі, які використовують або які утворюються під час реакції сполучення. Сольовим розчином може бути розчин хлориду натрію, наприклад, насичений сольовий розчин. Висока концентрація розчину хлориду натрію забезпечує низькі втрати виходу пірфенідону у водному шарі, а низька концентрація розчину хлориду натрію забезпечує кращу сумісність із діметилформамідом. Тому, оптимальна концентрація розчину хлориду натрію є досить високою для мінімізації втрат пірфенідону у водному шарі, але досить низкою для того, щоб дозволити максимальна кількість

діметилформаміду у водному шарі. Тому, у деяких варіантах втілення, розчин хлориду натрію перебуває в діапазоні від приблизно 10мас. % до приблизно 20мас. % хлориду натрію, виходячи з маси розчину.

[0022] Пірфенідон може бути додатково або альтернативно екстрагований органічним розчинником для видалення домішок, таких як залишкова кількість органічного розчинника в реакції сполучення (наприклад, діметилформаміда). Приклади екстрагуючих органічних розчинників включають, не обмежуючись наведеним, толуол, діетиловий ефір, тетрагідрофуран, метиленхлорид, і їхньої суміші. У конкретному варіанті втілення, пірфенідон екстрагують толуолом. Екстракція толуолом може дозволити залишковій кількості діметилформаміду залишатися у водному шарі.

[0023] Пірфенідон може бути осаджений з утворенням більш очищеної форми пірфенідона. Неочищений пірфенідон може бути розчинений у мінімальній кількості толуолу й гептану й нагрітий до, наприклад, приблизно 50 °C - приблизно 100 °C. Розчин повільно охолоджують до приблизно -5 °C - приблизно 5 °C, щоб дозволити осадження пірфенідона. Отриманий у результаті твердий осад пірфенідона може бути зібраний за допомогою фільтрування й висушений.

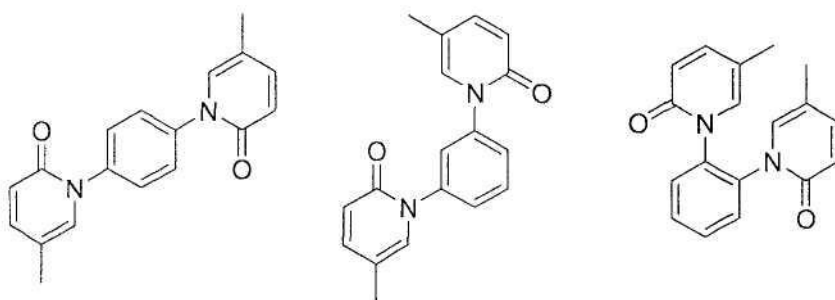
[0024] Пірфенідон може бути додатково або альтернативно кристалізований з утворенням більше очищеного пірфенідону. Для кристалізації, пірфенідон може бути розчинений або частково розчинений у кислотному розчині при підвищеній температурі, наприклад, щонайменше приблизно 35 °C, щонайменше приблизно 40 °C, або від приблизно 40 °C до приблизно 50 °C. Кислотний розчин може містити будь-яку сумісну неорганічну або органічну кислоту. Кислотний розчин переважно містить неорганічну кислоту. Необмежуючі приклади розглянутих неорганічних кислот включають сірчану кислоту, соляну кислоту, бромоводневу кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту і їхньої суміші. У конкретному варіанті втілення, кислотний розчин містить соляну кислоту.

[0025] Отриманий у результаті кислотний розчин пірфенідону може бути потім оброблений шляхом додавання основного розчину до досягнення значення рН пірфенідону, що становить, щонайменше приблизно 11. Розчин основи може містити будь-яку сумісну неорганічну або органічну основу. Розчин основи являє собою переважно неорганічну основу. Необмежуючі приклади розглянутих неорганічних основ включають гідроксид літію, гідроксид калію, гідроксид натрію, карбонат натрію, карбонат калію, бікарбонат натрію, бікарбонат калію і їхні суміші. У конкретному варіанті втілення, розчин основи містить гідроксид натрію.

[0026] Розчин основи пірфенідону може бути потім повільно охолоджений до менш ніж приблизно 10 °C, або від приблизно 0 °C до приблизно 9 °C. Отриманий у результаті кристалізований пірфенідон може бути потім зібраний за допомогою фільтрування й висушений.

[0027] Для пірфенідона, що використовують у клінічних дослідженнях у якості АФІ, є важливим для мінімізації слідових рівнів розчинника, наприклад, через нормативні вимоги. Тому, в одному аспекті, пірфенідон в істотному ступені не містить або не містить взагалі етилацетату або бутанолу, наприклад, через те, що його одержували без використання етилацетату й/або бутанолу на будь-якій стадії. У деяких випадках, пірфенідон містить менш ніж приблизно 30 частин на мільйон толуолу, гептану або їх обох, і переважно містить менш ніж приблизно 20 частин на мільйон толуолу, гептану або їх обох. Отриманий пірфенідон має чистоту, що складає щонайменше 98 % за масою або молярним співвідношенням, і може мати чистоту, що складає переважно щонайменше 99 % за масою або молярним співвідношенням або щонайменше 99,5 % за масою або молярним співвідношенням або щонайменше 99,6 % за масою або молярним співвідношенням, щонайменше 99,7 % за масою або молярним співвідношенням, щонайменше 99,8 % за масою або молярним співвідношенням, або щонайменше 99,9 % за масою або молярним співвідношенням.

[0028] Пірфенідон відповідно до даного винаходу, наприклад, отриманий за допомогою способу, описаного в даній заявці, може додатково або альтернативно містити менш ніж приблизно 0,1 % за масою або молярним співвідношенням, менш ніж приблизно 0,05 % за масою або молярним співвідношенням, менш ніж приблизно 0,04 % за масою або молярним співвідношенням, менш ніж приблизно 0,03 % за масою або молярним співвідношенням, менш ніж приблизно 0,02 % за масою або молярним співвідношенням, або менш ніж приблизно 0,01 % за масою або молярним співвідношенням, ді (2-піридинон)бензольної домішки. Приклади таких ді (2-піридинон)бензольних домішок включають одне або більше з



[0029] Пірфенідон може додатково або альтернативно містити менш ніж приблизно 0,1 % за масою або молярним співвідношенням, менш ніж приблизно 0,05 % за масою або молярним співвідношенням, менш ніж приблизно 0,04 % за масою або молярним співвідношенням, менш ніж приблизно 0,03 % за масою або молярним співвідношенням, менш ніж приблизно 0,02 % за масою або молярним співвідношенням, або менш ніж приблизно 0,01 % за масою або молярному співвідношенню домішки, що має відносний час утримання (ВЧУ), що становить приблизно 1,95, у порівнянні з часом утримання пірфенідону, при проведенні аналізу за допомогою рідинної хроматографії. Пірфенідон може додатково або альтернативно містити менш ніж приблизно 0,1 % за масою або молярним співвідношенням, менш ніж приблизно 0,05 % за масою або молярним співвідношенням, менш ніж приблизно 0,04 % за масою або молярним співвідношенням, менш ніж приблизно 0,03 % за масою або молярним співвідношенням, менш ніж приблизно 0,02 % за масою або молярним співвідношенням, або менш ніж приблизно 0,01 % за масою або молярним співвідношенням домішки, що має відносний час утримання (ВЧУ), що становить приблизно 1,24, у порівнянні з часом утримання пірфенідону, при проведенні аналізу за допомогою рідинної хроматографії.

[0030] Ілюстративний спосіб аналізу за допомогою рідинної хроматографії (РХ) пірфенідон складається з застосування рідинного хроматографа Hewlett-Packard 11000, оснащеного УФ-Детектором, що функціонує при 220 нм і 310 нм, і стовпчика ZORBAX SB-Aq C-18, 5,0 мкм, 250 мм x 4,6 мм. Рухливими фазами є Рухлива фаза А (РФ) (200 мкл фосфорної кислоти в 1000 мол води) і Рухлива фаза В (ПФ) (ацетонітрил), які прокачують крізь колонку за швидкості потоку, що становить 1,0 мол/хв. і температурі колонки, що становить 35 °С. Суміш ЯРФА й РФВ була профілем градієнта протягом 25-хвилинного курсу часу реєстрації хроматограми, у такий спосіб:

Час (хвилин)

	% РФА	% РФВ
0	80	20
20	10	90
21	80	20
25	80	20

Фармацевтичні композиції

[0031] Незважаючи на можливість введення пірфенідону, описаного в даній заявці, індивідуально, може бути переважним виготовлення складу пірфенідону у вигляді фармацевтичних композицій. Зокрема, фармацевтичні композиції можуть використовуватися для лікування або профілактики запальних станів, наприклад, станів, пов'язаних з активністю р38 або активністю цитокінів, або будь-якої їхньої комбінації. Фармацевтична композиція являє собою будь-яку композицію, що може бути введена суб'єктові *in vitro* або *in vivo*, або як *in vitro*, так і *in vivo*, для лікування або поліпшення стану. У переважному варіанті втілення, фармацевтична композиція може бути введена *in vivo*. Суб'єкт може включати одну або більше клітин або тканин, або організмів. Переважним суб'єктом є ссавець. Ссавець включає будь-якого ссавця, наприклад, як необмежувачий приклад, велику рогату худобу, свиней, овець, кіз, коней верблюдів, буйволів, котів, собак, пацюків, мишей і людей. Високо переважним суб'єктом-ссавцем є людина.

[0032] У варіанті втілення, фармацевтичні композиції можуть бути складені з фармацевтично прийнятними ексципієнтами, такими, як носії, розчинники, стабілізатори, допоміжні речовини, розріджувачі, і т.д., залежно від конкретного режиму введення й лікарської форми. Фармацевтичні композиції повинні бути в загальному складені таким чином, щоб досягати фізіологічно сумісних значень рН, і можуть перебувати в діапазоні від значення рН, що

становить 3, до значення рН, що становить 11, переважно приблизно від рН 3 до приблизно рН 7, залежно від композиції й маршруту введення. В альтернативних варіантах втілення, може бути переважним, щоб значення рН було відрегульовано в діапазоні від приблизно рН 5,0 до приблизно рН 8. Більш конкретно, фармацевтичні композиції можуть містити терапевтично або

профілактично ефективну кількість щонайменше однієї сполуки, як описано в даній заявці, разом з одним або більше фармацевтично прийнятним ексципієнтом. Необов'язково, фармацевтичні композиції можуть містити другий активний інгредієнт, корисний при лікуванні або профілактиці бактеріальної інфекції (наприклад, консервант, такий, як антибактеріальні або протимікробні агенти).

[0033] Композиції, наприклад, для парентерального або перорального введення, найбільше типово являють собою тверді речовини, рідкі розчини, емульсії або суспензії, у той час як композиції, що інгалюються при легеновому введенні являють собою в загальному рідини або порошки, де порошкоподібні композиції є в загальному переважними. Переважна фармацевтична композиція може бути також складена у вигляді ліофілізованої твердої

речовини, що відновлюють фізіологічно сумісним розчинником перед введенням. Альтернативні фармацевтичні композиції можуть бути складені у вигляді сиропів, кремів, мазей, таблеток і т.п.

[0034] Термін "фармацевтично прийнятний ексципієнт" стосується ексципієнту для введення фармацевтичного агента, такого, як сполуки, описані в даній заявці. Термін стосується будь-якого фармацевтичного ексципієнту, що може бути введений без неналежної токсичності.

[0035] Фармацевтично прийнятні ексципієнти визначають частково за допомогою конкретної композиції, що вводять, а також за допомогою конкретного способу, що використовують для введення композиції. Відповідно, існує широка розмаїтість прийнятних складів фармацевтичних композицій (див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences).

[0036] Прийнятні ексципієнти можуть бути молекулами носія, які включають більші макромолекули з повільним метаболізмом, такі, як білки, полісахариди, полілактонові кислоти, полігліколеві кислоти, полімерні амінокислоти, амінокислотні сополімери й інактивовані вірусні частки. Інші ілюстративні ексципієнти включають антиоксиданти (наприклад, аскорбінову кислоту), хелатори (наприклад, ЕДТК), вуглеводи (наприклад, декстрин, гідроксиалкілцелюлозу, і/або гідроксиалметилцелюлозу), стеаринову кислоту, змочувальні рідини (наприклад, масла, воду, сольовий розчин, гліцерин і/або етанол) або емульгатори, рН буферні речовини, і т.п... Також включені ліпосоми в рамках визначення фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

[0037] Фармацевтичні композиції, описані в даній заявці, можуть бути складені в будь-якій формі, прийнятній для цільового способу введення. Якщо цільовим є пероральне застосування, можуть бути отримані, наприклад, таблетки, корж, водні або масляні суспензії, неводні розчини, диспергуючі порошки або гранули (включаючи мікронізовані частки або наночастки), емульсії, тверді або м'які капсули, сиропи або еліксири. Композиції, призначені для перорального застосування, можуть бути отримані відповідно до будь-якого способу, відомого з рівня техніки, для виготовлення фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть містити один або більше агентів, включаючи підсолоджувачі, ароматизатори, барвники й консерванти, для забезпечення приємного на смак препарату.

[0038] Фармацевтично прийнятні ексципієнти, особливо прийнятні для застосування в з'єднанні з таблетками, включають, наприклад, інертні розріджувачі, такі, як целюлози, карбонат кальцію або натрію, лактозу, фосфат кальцію або натрію; агенти розпаду, такі, що як перехресно-зшитий повідон, кукурудзяний крохмаль, або альгінова кислота; агенти зв'язування, такі, як повідон, крохмаль, желатин або гуміарабік; і змашувальні агенти, такі, як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк.

[0039] Таблетки можуть бути непокритими або можуть бути покритими за допомогою відомих методів, включаючи мікрокапсулювання для вповільнення розпаду й поглинання в шлунково-кишковому тракті й таким чином, забезпечення безперервної дії протягом більш тривалого періоду часу. Наприклад, такий затримуючий час речовина, як гліцерил моностеарат або гліцерил дістеарат, може бути застосовані як покриття або як матрицю, індивідуально або з воском.

[0040] Композиції для перорального застосування можуть бути також представлені у вигляді твердих желатинових капсул, де активний інгредієнт змішують із інертним твердим розріджувачем, наприклад целюлозами, лактозою, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, де активний інгредієнт змішують із неводним або масляним середовищем, такий, як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, кокосове масло, рідкий парафін або маслинове масло.

[0041] В іншому варіанті втілення, фармацевтичні композиції можуть бути складені у вигляді суспензій, що містять сполуки відповідно до варіантів втілення, у суміші із щонайменше одним

фармацевтично прийнятним ексципієнтом, прийнятним для виготовлення суспензії.

[0042] У ще одному варіанті втілення, фармацевтичні композиції можуть бути складені у вигляді диспергируючих порошків і гранул, прийнятних для одержання суспензії шляхом додавання прийнятних ексципієнтів.

5 [0043] Ексципієнти, прийнятні для застосування у зв'язку із суспензіями, включають суспендируючі агенти (наприклад, натрій карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, альгінат натрію, полівінілпірролідон, трагакантну камедь, гуміарабік); диспергируючі або зволожувальні агенти (наприклад, що зустрічається в природі фосфатид (наприклад, лецитин)), продукт конденсації алкіленоксида з жирною кислотою
10 (наприклад, поліоксоетиленстеарат), продукт конденсації етиленоксида із довго ланцюговим аліфатичним спиртом (наприклад, гептадекаетиленоксидетанол), продукт конденсації етиленоксида с неповним ефіром на основі жирної кислоти й гекситолового ангідриду (наприклад, поліоксietiленсорбітанмоноолеат)); і згущувачі (наприклад, карбомер, бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт). Суспензії можуть також містити один або більше консервантів (наприклад, оцтову кислоту, мітив або n-пропіл n-гідроксі-бензоат); один або
15 більше барвників; один або більше ароматизаторів; і один або більше підсолоджувачів, таких, як сахароза або сахарин.

[0044] Фармацевтичні композиції можуть бути також у формі емульсій типу "масло у воді". Масляна фаза може бути рослинним маслом, наприклад, маслиновим маслом або арахісовим
20 маслом, мінеральним маслом, таким, як рідкий парафін, або їхньою сумішшю. Прийнятні емульгатори включають камеді, що зустрічаються в природі, наприклад, гуміарабік і трагакантну камедь; фосфатиди, що зустрічаються в природі, наприклад, соєвий лецитин, складні ефіри або неповні ефіри на основі жирних кислот; гекситолові ангідриди, наприклад, сорбітан моноолеат; і продукти конденсації таких неповних ефірів з етиленоксидом, таким, як поліоксietiлен сорбітан моноолеат. Емульсія може також містити підсолоджувачі й ароматизатори. Сиропи й еліксири
25 можуть бути складені з підсолоджувачами, такими, як гліцерин, сорбітол або сахароза. Такі композиції можуть також містити заспокійливий засіб, консервант, ароматизатор або барвник.

[0045] Додатково, фармацевтичні композиції можуть бути у формі стерильних препаратів для ін'єкцій, таких, як стерильна водна емульсія для ін'єкцій або масляниста суспензія. Така
30 емульсія або суспензія можуть бути складені середнім фахівцем у даній галузі за допомогою таких прийнятних диспергируючих або зволожуючих агентів, включаючи зазначені вище. Стерильний препарат для ін'єкцій може також бути стерильним розчином або суспензією для ін'єкцій у нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчином в 1, 2-пропандіолі.

35 [0046] Стерильний препарат для ін'єкцій може бути також отриманий у вигляді ліофілізованого порошку. Серед прийнятних наповнювачів і розчинників, які можуть бути застосовані - вода, розчин Рингера й ізотонічний розчин хлориду натрію. Додатково, стерильні нелетучі масла можуть бути застосовані як розчинник або суспендируючі середовища. Для цього може бути застосоване будь-яке полегшувальне нелетуче масло, включаючи синтетичні
40 моно- або дігліцериди. Додатково, жирні кислоти (наприклад, олеїнова кислота) можуть аналогічно бути використані при одержанні ін'єкційних лікарських засобів.

[0047] Для одержання прийнятної водорозчинної лікарської форми фармацевтичної композиції, фармацевтично прийнятна сіль сполуки, описаної в даній заявці, може бути розчинена у водяному розчині органічної або неорганічної кислоти, наприклад, в 0,3 М розчині
45 бурштинової кислоти, або більш переважно, лимонної кислоти. Якщо розчинна форма не доступна, то сполука може бути розчинена в прийнятному супровідному розріджувачі або в комбінації супровідних розріджувачів. Приклади прийнятних супровідних розріджувачів включають спирт, пропіленгліколь, поліетиленгліколь 300, полісорбат 80, гліцерин і т.п. у концентраціях, що перебувають у діапазоні від приблизно 0 до приблизно 60 % від загального
50 обсягу. В одному варіанті втілення, активну сполуку розчиняють у ДМСО й розбавляють водою.

[0048] Фармацевтична композиція може також бути у формі розчину сольової форми активного інгредієнта у відповідній водній основі, такий, як вода або ізотонічний сольовий розчин, або розчин декстрози. Також розглянуто сполуки, які були модифіковані шляхом заміщень або додавань хімічних або біохімічних фрагментів, які роблять їх більш прийнятними
55 для доставки (наприклад, підвищують розчинність, біодоступність, смакові якості, зменшують несприятливі реакції, і т.д.), наприклад шляхом етерифікації, глікозилювання, пегілювання, і т.д.

[0049] У переважному варіанті втілення, пірфенідон, описаний у даній заявці, може бути складений у композицію для перорального введення в ліпідних композиціях, прийнятних для погано розчинних сполук. Ліпідні композиції можуть у загальному підвищувати пероральну
60 біодоступність таких сполук.

[0050] Як така, переважна фармацевтична композиція містить терапевтично або профілактично ефективну кількість пірфенідону, описаного в даній заявці, разом із щонайменше одним фармацевтично прийнятним ексципієнтом, обраним із групи, що складається зі середньланцюгових жирних кислот і їх пропіленгліколевих ефірів (наприклад, пропіленгліколевих ефірів харчових жирних кислот, таких, як каприлова й капринова жирні кислоти) і фармацевтично прийнятних активних-поверхнево-активних речовин, таких, як поліоксил 40 гідрогенізоване касторове масло.

[0051] В альтернативному переважному варіанті втілення, циклодекстрини можуть бути додані як підсилювачі розчинності у воді. Переважні циклодекстрини включають гідроксіпропільні, гідроксіетильні, глікозильні, мальтозильні й мальтотриозильні похідні α -, β -, і γ -циклодекстринів. Особливо переважним циклодекстриновим підсилювачем розчинності є гідроксіпропіл-о-циклодекстрин (BPBC), що може бути доданий до кожної з описаних вище композицій для додаткового поліпшення характеристик розчинності у воді сполук відповідно до варіантів втілення. В одному варіанті втілення, композиція містить від приблизно 0,1 % до приблизно 20 % гідроксіпропіл-о-циклодекстрину, більш переважно від приблизно 1 % до приблизно 15 % гідроксіпропіл-о-циклодекстрину, і навіть більш переважно від приблизно 2,5 % до приблизно 10 % гідроксіпропіл-о-циклодекстрину. Кількість застосованого підсилювача розчинності буде залежати від кількості сполуки відповідно до даного винаходу в композиції.

[0052] Фармацевтична композиція містить загальну кількість активного інгредієнта (активних інгредієнтів), достатнє для досягнення цільового терапевтичного ефекту при використанні в прийнятному режимі дозувань. Більш конкретно, у деяких варіантах втілення, фармацевтична композиція містить терапевтично ефективну кількість. Загальні кількості пірфенідону, що може бути скомбінований з речовинами носія для одержання одиничної форми дозування, будуть варіюватися залежно від хазяїна, якого лікують, і конкретного режиму введення. Переважно, композиції складають із урахуванням розглянутих режимів дозувань таким чином, щоб уводити дозу від 0,01 до 100 мг/кг маси тіла/день пірфенідону пацієнтові, що приймає композиції. Загальна щоденна доза може бути забезпечена у вигляді розділених на курс лікування щоденних доз (наприклад, два рази в день, три рази в день, чотири рази в день), і її вводять у вигляді множинних лікарських форм, що містять субтерапевтичні розміри дозувань (наприклад, 267 мг на лікарську форму, які вводять у вигляді трьох лікарських форм, які приймають три рази в день для введення в сумі дев'яти лікарських форм, наприклад, 2403 мг/день пірфенідону).

Приклади

Сполучення бромбензолу й 5-метил-2-піридону

[0053] 5-метил-2-піридон (1,0 еквівалентів), карбонат калію (1,2 еквівалентів), оксид міді(I) (0,05 еквівалентів), бромбензол (1,8 еквівалентів, щонайменше 98 % чистоти, переважно, щонайменше 99 %, або щонайменше 99,8 %), і диметилформамід (2,0 об'ємних еквівалентів) завантажували в інертний реактор. Дану суміш нагрівали до 125 °C протягом приблизно 18 годин. Пробу збирали й аналізували на предмет завершення реакції. Якщо не було показано, що реакція завершена, то реакцію продовжували при 125 °C протягом ще 2 годин. Реакційну суміш потім прохолоджували до 25 °C з утворенням суспензії.

[0054] Отриману в результаті суспензію фільтрували через нутч-фільтр для видалення солей. Віджятий осад на фільтрі двічі промивали толуолом. Матковий розчин і технологічний розчин збирали в посудину (A). Розчин хлориду натрію (15 %) завантажували в розчин продукту. Значення pH регулювали таким чином, щоб воно перевищувало або було рівним 11,5, за допомогою 32 % розчину гідроксиду натрію. Потім суміш перемішували. Після закінчення перемішування, суміш залишали відстоюватися протягом щонайменше 30 хвилин для можливості поділу двох фаз. Органічний шар відокремлювали, і водний шар екстрагували толуолом. В органічний шар додавали екстракт толуолу. З'єднані органічні шари потім промивали 15 % розчином хлориду натрію й перемішували протягом щонайменше 15 хвилин. Перемішування припиняли й шари залишали відстоюватися протягом щонайменше 30 хвилин. Органічний шар відокремлювали від водного шару, і потім обробляли вугіллям шляхом пропущення через фільтри Zeta Carbon протягом 2 годин при 20-25 °C. Оброблений вугіллям розчин потім концентрували у вакуумі для видалення всієї води й більшої частини толуолу.

[0055] Потім у концентрований розчин додавали гептан, і нагрівали розчин до приблизно 80 °C. Розчин повільно прохолоджували до приблизно 0 °C протягом щонайменше 7 годин. Пірфенідон осаджували з розчину, збирали шляхом фільтрування й сушили за допомогою нутч-фільтра/фільтра-осушувача. Віджятий осад пірфенідону двічі промивали сумішшю толуолу й гептану (при 0 °C), потім сушили у вакуумі при температурі приблизно 42 °C. Вихід неочищеного пірфенідону становив приблизно 85 %.

Кристалізація пірфенідону

[0056] Пірфенідон, 32 % розчин соляної кислоти, і деіонізовану воду завантажували в інертний реактор. Потім суміш нагрівали до приблизно 45 °С, потім у суміш відтитрували 32 % розчин гідроксиду натрію до досягнення значення рН, що становить щонайменше 11. Температуру суміші під час титрування підтримували при приблизно 45 °С. Після досягнення значення рН щонайменше 11, суміш знову повільно проохолоджували до 5 °С, протягом щонайменше 2 годин. Пірфенідон кристалізували з охолодженого розчину й виділяли на нутч-фільтрі/фільтрі-осушувачі. Віджати осад пірфенідону двічі промивали деіонізованою водою (при 5 °С). Пірфенідон потім сушили у вакуумі на фільтрі/ фільтрі-осушувачі при температурі, що становить приблизно 45 °С. Пірфенідон також розмелювали на петльовому млині для зменшення розмірів часток до менш ніж 150 мкм.

[0057] Отриманий у результаті пірфенідон потім аналізували й спостерігали тільки наявність залишкових розчинників зі вмістом толуолу й гептану приблизно 10-13 частин на мільйон. У пірфенідоні не детектували етилацетат і бутанол. Кількість біс-кон'югату в очищеному пірфенідоні становила 0,03 % або менш. Всіх домішок очищеного пірфенідону становило менш ніж приблизно 0,05 %.

[0058] Наведений вище опис наданий тільки з метою ясності розуміння, і з нього не повинні випливати які-небудь неналежні обмеження, оскільки модифікації, які входять в обсяг даного винаходу, можуть бути очевидними середньому фахівцеві в даній галузі.

[0059] По всій даній заявці, там, де способи описані як, що включають стадії, компоненти або речовини, розглянуто, що композиції можуть також складатися в істотному ступені, або складатися, з будь-якої комбінації зазначених стадій, компонентів або речовин, якщо не описане інше.

[0060] Реалізація способу, описаного в даній заявці, і його окремих стадій може бути виконана вручну й/або за допомогою електронного встаткування. Хоча способи були описані з посиланням на конкретні варіанти втілення, середній фахівець у даній галузі з легкістю оцінить, що можуть бути використані інші підходи до виконання дій, пов'язаних з даними способами. Наприклад, порядок виконання різних стадій може бути змінений, не виходячи за обсяг і суть даного способу, якщо не описане інше. Додатково, деякі окремі стадії можуть бути скомбіновані, пропущені або додатково підрозділені на додаткові стадії.

[0061] Всі патенти, публікації й посилання, процитовані в даній заявці, повністю включені цим у дану заявку шляхом посилання. У випадку протиріччя між даною заявкою й включеними в неї патентами, публікаціями й посиланнями, дана заявка повинна мати переважну силу.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Спосіб синтезу пірфенідону, в якому здійснюють змішування бромбензолу, 5-метил-2-піридоноу, окису міді і органічного розчинника в умовах, достатніх для утворення пірфенідону, при цьому бромбензол містить менше ніж приблизно 0,15 % за масою або молярним співвідношенням дибромбензолу.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що додатково здійснюють промивання пірфенідону сольовим розчином.

3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що використовують сольовий розчин, який містить хлорид натрію в діапазоні від приблизно 10 мас. % до приблизно 15 мас. %, виходячи із загальної маси розчину.

4. Спосіб за будь-яким із пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що додатково здійснюють екстрагування пірфенідону екстрагуючим органічним розчинником.

5. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що екстрагуючий органічний розчинник містить толуол.

6. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що змішування здійснюють при підвищених температурах.

7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що температуру підтримують щонайменше приблизно 100 °С.

8. Спосіб за будь-яким із пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що додатково здійснюють змішування основи із бромбензолом, 5-метил-2-піридоном, окисом міді і органічним розчинником.

9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що основа являє собою неорганічну основу.

10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що неорганічна основа містить карбонат.

11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що як карбонат використовують карбонат калію.

12. Спосіб за будь-яким із пп. 1-11, який **відрізняється** тим, що органічний розчинник містить диметилформамід.

13. Спосіб за будь-яким із пп. 1-12, який **відрізняється** тим, що додатково включає кристалізацію пірфенідону із суміші розчинників, що містить гептан і толуол, з утворенням очищеного пірфенідону.
14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що додатково здійснюють перекристалізацію очищеного пірфенідону шляхом розчинення щонайменше частини очищеного пірфенідону в кислотному водному розчині при підвищеній температурі з утворенням розчину пірфенідону; додавання основного розчину до розчину пірфенідону до досягнення значення рН, що становить щонайменше приблизно 11; і охолодження основного розчину пірфенідону до температури менше ніж приблизно 20 °С з утворенням перекристалізованого пірфенідону.
15. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що підвищена температура становить щонайменше приблизно 40 °С.
16. Спосіб відповідно до п. 14 або 15, який **відрізняється** тим, що кислотний водний розчин містить соляну кислоту.
17. Спосіб за будь-яким з пп. 14-16, який **відрізняється** тим, що розчин основи містить гідроксид натрію.
18. Спосіб за будь-яким з пп. 14-17, який **відрізняється** тим, що здійснюють охолодження основного розчину пірфенідону до температури, що становить менше ніж приблизно 10 °С.
19. Спосіб за будь-яким з пп. 13-18, який **відрізняється** тим, що здійснюють очищення за відсутності етилацетату і бутанолу.
20. Спосіб за будь-яким із пп. 1-19, який **відрізняється** тим, що бромбензол містить менше ніж приблизно 0,10 % за масою або молярним співвідношенням дибромбензолу.
21. Спосіб за п. 20, який **відрізняється** тим, що бромбензол містить менше ніж приблизно 0,05 % за масою або молярним співвідношенням дибромбензолу.
22. Пірфенідон, отриманий способом за п. 19, який **відрізняється** тим, що має чистоту щонайменше 98 % за масою або молярним співвідношенням і в істотному ступені не містить етилацетату і бутанолу.
23. Пірфенідон за п. 22, який **відрізняється** тим, що має чистоту щонайменше 99 % за масою або молярним співвідношенням.
24. Пірфенідон за п. 23, який **відрізняється** тим, що має чистоту щонайменше 99,9 % за масою або молярним співвідношенням.
25. Пірфенідон, який містить менше ніж приблизно 0,1 % за масою або молярним співвідношенням ди(5-метил-2-піридон)бензольної домішки.
26. Пірфенідон за п. 25, який **відрізняється** тим, що містить менше ніж приблизно 0,05 % за масою або молярним співвідношенням ди(5-метил-2-піридон)бензольної домішки.
27. Пірфенідон, який містить менше ніж приблизно 0,1 % за масою або молярним співвідношенням домішки, що елює при відносному часі втримування, що становить приблизно 1,95, у порівнянні з часом утримування пірфенідону, при проведенні аналізу за допомогою рідинної хроматографії.
28. Пірфенідон за п. 27, який **відрізняється** тим, що містить менше ніж приблизно 0,05 % за масою або молярним співвідношенням домішок, що елюють при відносному часі втримування, що становить приблизно 1,95.
29. Пірфенідон, який містить менше ніж приблизно 0,1 % за масою або молярним співвідношенням домішок, що елюють при відносному часі втримування, що становить приблизно 1,24, у порівнянні з часом утримування пірфенідону, при проведенні аналізу за допомогою рідинної хроматографії.
30. Пірфенідон за п. 29, який **відрізняється** тим, що містить менше ніж приблизно 0,05 % за масою або молярним співвідношенням домішок, що елюють при відносному часі втримування, що становить приблизно 1,24.
31. Фармацевтична композиція, яка містить пірфенідон за будь-яким із пп. 22-30 і фармацевтично прийнятний ексципієнт.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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