



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110696** (13) **C2**  
(51) МПК (2016.01)  
**C07C 405/00**  
**A61K 31/5575** (2006.01)  
**A61P 27/06** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2012 07505</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Амбрус Дьйорді Ф. (US), Карамі Кімарс (SE/US), Ву Ке (CN/US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>19.11.2010</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>АЛЛЕРГАН, ІНК., 2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612, United States of America (US)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>10.02.2016</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Тузюк Галина Олександрівна, реєстр. №394</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/263,471</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>US 2005/209337 A1, 22.09.2005 US 2009/163596 A1, 25.06.2009</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>23.11.2009</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>25.07.2012, Бюл.№ 14</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>10.02.2016, Бюл.№ 3</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/US2010/057494, 19.11.2010</b>		

**(54) 7-[3,5-ДИГІДРОКСИ-2-(3-ГІДРОКСИ-5-ФЕНІЛПЕНТ-1-ЕНІЛ)ЦИКЛОПЕНТИЛ]-N-ЕТИЛГЕПТ-5-ЕНАМІД (БІМАТОПРОСТ) У КРИСТАЛІЧНІЙ ФОРМІ ІІ, СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ Й СПОСІБ ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ**

**(57) Реферат:**

У даному винаході представлена нова кристалічна форма біматопросту, позначена як кристалічна форма ІІ.

Ця нова кристалічна форма є найбільш стійкою з відомих на сьогоднішній день форм біматопросту.

Більше того, було виявлено, що біматопрост у кристалічній формі ІІ легко може бути отриманий із кристалічної форми І.

UA 110696 C2



## ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА РОДИННІ ЗАЯВКИ

Дана заявка заявляє про пріоритет попередньої заявки на патент США серійного № 61/263,471, поданої 23 листопада 2009 року, що включена в даний документ шляхом посилання в повному обсязі.

## 5 ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід стосується, в основному, кристалічних форм 7-[3, 5-дигідрокси-2-(3-гідрокси-5-феніл-пент-1-енил)-циклопентил]- N-етил- гепт-5-Енамиду (біматопроста) і, зокрема, нової ідентифікованої кристалічної форми біматопросту. Даний винахід додатково стосується способів його одержання й способів лікування порушень, пов'язаних з очною гіпертензією.

## 10 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Гіпотензивні очні засоби корисні для лікування ряду різних очних гіпертензивних станів, таких як гіпертензивні стану очей після хірургічного втручання й після лазерної трабекулектомії, глаукома, а також як допоміжний засіб перед хірургічним втручанням.

Глаукома є захворюванням очей, що характеризується підвищеним внутрішньоочним тиском. За своєю етіологією глаукома класифікується на первинну або вторинну. Наприклад, первинна глаукома в дорослих (уроджена глаукома) може бути як відкритокутова або гостра, так і хронічна закритокутова. Вторинна глаукома є результатом уже наявних очних захворювань, таких як увеїт, внутріочна пухлина або збільшена катаракта.

Основні причини первинної глаукоми дотепер не відомі. Збільшений внутрішньоочний тиск обумовлений утрудненням витікання водянистої вологи. При хронічній відкритокутовій глаукомі передня камера ока і його анатомічні структури виглядають нормальними, але вихід водянистої вологи утруднений. При гострій або хронічній закритокутовій глаукомі передня камера ока є дрібною, кут фільтрації звужений, і райдужна оболонка ока може блокувати трабекулярну мережу на вході в канал Шлемма. Розширення зіниці може зрушити основу райдужної оболонки вперед проти цього кута й може викликати зіничний блок, і в такий спосіб прискорювати гострий напад. Ока з вузькими кутами передньої камери схильні до нападів гострої закритокутової глаукоми різних ступенів складності.

Вторинна глаукома обумовлена будь-яким втручанням у потік водянистої вологи із задньої камери ока в передню камеру й потім у канал Шлемма. Запальне захворювання переднього сегмента може заважати виходу рідини, викликаючи повну задню синехію у "бомбованій" радужці, і може перекивати канал стоку ексудатами. Іншими загальними причинами є внутріочні пухлини, збільшені катаракти, центральна оклюзія ретинального судини, травма ока, оперативні процедури й внутрішньоочний крововилив.

З огляду на всі типи, глаукома виникає в близько 2% пацієнтів у віці понад 40 років і може безсимптоматично протікати кілька років перед розвитком швидкої втрати зору. У випадках, коли хірургічне втручання не показане, місцеві антагоністи b-адренорецепторів традиційно використовуються як ліки для лікування глаукоми.

Раніше в якості потенційних очних гіпертензивних засобів розглядалися простагландини; однак дані, накопичені за останні два десятиліття, показали, що деякі простагландини є високо ефективними очними гіпотензивними засобами й ідеально підходять для довгострокового медичного лікування глаукоми. (Див., напр., Starr, M. S. Exp. Eye Res. 1971, 11, стор. 170-177; Bito, L. Z. Biological Protection with Prostaglandins Cohen, M. M., ed., Boca Raton, Fla. CRC Press Inc., 1985, стор. 231-252; і Bito, L. Z., Applied Pharmacology in the Medical Treatment of Glaucomas Drance, S. M. and Neufeld, A. H. eds., New York, Grune & Stratton, 1984, стор. 477-505). Такі простагландини включають PGF<sub>2α</sub>, PGF<sub>1α</sub> PGE<sub>2</sub> і деякі жиророзчинні ефіри, такі як C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> алкілові ефіри, напр., 1-ізопропіловий ефір, таких сполук.

Відомо, однак, що багато лікарських сполук існують у двох або більше кристалічних формах, що згадуються як поліморфи. Ці поліморфи однієї й тієї ж молекули мають однакові хімічні властивості, але можуть проявляти різні фізичні властивості, такі як температура плавлення, розчинність, твердість і т.п. У таких випадках існує небезпека меншої розчинності поліморфних форм, осаджених з розчину, отриманого з іншої, більше розчинної, але менш стабільної форми. Утворення кристалів в офтальмологічному розчині може викликати серйозне ушкодження очей. Крім того, випадання в осад лікарської речовини може викликати помітне зниження дії й біодоступності продукту.

За цих причин інтерес являють собою поліморфні форми біматопросту (у цей час продаваного як Люмиган<sup>TM</sup>). У публікації патентної заявки США № 2009/0163596 описаний біматопрост у кристалічній формі I. У даному винаході описана нова поліморфна форма біматопросту.

## СУТНІСТЬ ВІНАХОДУ

У даному винаході представлена нова кристалічна форма 7-[3, 5-дигідрокси-2-(3-гідрокси-5-

феніл-пент-1-енил)-циклопентил]- N-етил- гепт-5-енаміду (біматопроста), позначена як кристалічна форма II. Ця нова кристалічна форма є найбільш стійкою з відомих на сьогоднішній день форм біматопросту. Більше того, було виявлено, що кристалічна форма II біматопросту легко може бути отримана із кристалічної форми I або може бути отримана безпосередньо з аморфного біматопросту.

В іншому варіанті втілення даного винаходу представлені фармацевтичні композиції, що включають терапевтично ефективну кількість 7-[3, 5-дигідроксі-2-(3-гідроксі-5-феніл-пент-1-енил)-циклопентил]- N-етил- гепт-5-енаміду в кристалічній формі II в офтальмологічно прийнятному носії.

В іншому варіанті втілення представлені способи лікування очної гіпертензії. Такі способи можуть бути здійснені, наприклад, введенням пацієнтові, який цього потребує, 7-[3, 5-дигідроксі-2-(3-гідроксі-5-феніл-пент-1-енил)-циклопентил]- N-етил- гепт-5-енаміду в кристалічній формі II в офтальмологічно прийнятному носії..

В іншому варіанті втілення представлені способи лікування глаукоми. Такі способи можуть бути здійснені, наприклад, введенням пацієнтові, який цього потребує, 7-[3, 5-дигідроксі-2-(3-гідроксі-5-феніл-пент-1-енил)-циклопентил]- N-етил- гепт-5-енаміду в кристалічній формі II в офтальмологічно прийнятному носії..

В іншому варіанті втілення даного винаходу представлені способи перетворення 7-[3, 5-дигідроксі-2-(3-гідроксі-5-феніл-пент-1-енил)-циклопентил]- N-етил- гепт-5-енаміду із кристалічної форми I у кристалічну форму II. Такі способи можуть бути здійснені, наприклад, шляхом

а. нагрівання 7-[3, 5-дигідроксі-2-(3-гідроксі-5-феніл-пент-1-енил)-циклопентил]- N-етил- гепт-5-енаміду в кристалічній формі I у твердому стані від близько 55 °C до близько 72 °C при швидкості нагрівання близько 2 °C у хвилину;

б. охолодження кристалічного 7-[3, 5-дигідроксі-2-(3-гідроксі-5-феніл-пент-1-енил)-циклопентил]- N-етил- гепт-5-енаміду від близько 72 °C до близько 55 °C при швидкості охолодження близько 0,2-0,5 °C у хвилину;

в. повторення етапів а. і б. від 9 до близько 9 разів;

таким чином, перетворюючи кристалічну форму I у кристалічну форму II.

#### КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

На Фігурі 1 представлений характеристичний профіль DSC біматопросту в кристалічній формі II.

На Фігурі 2 представлена характеристична діаграма порошкової рентгенівської дифракції (XRPD) біматопросту в кристалічній формі II.

На Фігурі 3 відображені термограми двох партій біматопросту (партія X10510 представляє всі партії, крім партії 08-A-014-3).

На Фігурі 4 представлена термограма зразкового циклу обробки, що складається із часткового плавлення й контрольованого охолодження партії 08-A-014-3.

На Фігурі 5 представлена термограма партії 08-A-014-3 після часткового плавлення й контрольованого охолодження, що показує присутність чистого поліморфу II.

На Фігурі 6 представлена термограма стійкості до напруги зразка 1 партії X10510, нагрітого до 40°C, під атмосферою повітря й при впливі світла.

На Фігурі 7 представлена термограма стійкості до напруги зразка 2 партії X10510, нагрітого до 40°C, під атмосферою повітря й захищеного від впливу світла.

#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Варто розуміти, що викладений вище загальний опис і наступний докладний опис є лише зразковими і пояснювальними, і не обмежують заявлений винахід. При використанні в даному документі, застосування однини включає множину, якщо спеціально не застережене інше. При використанні в даному документі, «або» означає «і/або», якщо не зазначене інше. Крім того, використання терміну «включаючи», а також інших форм, таких як «включає» і «включений», не є обмежувачим. Заголовки розділів, використовувані в даному документі, призначені тільки для організаційних цілей, і їх не слід тлумачити як обмеження описуваного предмета обговорення.

Варто розуміти, що «7-[3, 5-дигідроксі-2-(3-гідроксі-5-феніл-пент-1-енил)-циклопентил]- N-етил- гепт-5-енаміду» і «біматопрост» стосуються тої самої сполуки й можуть використовуватися в тексті взаємозамінно.

Крім того, варто розуміти також, що «кристалічна форма» і «поліморфна форма» можуть використовуватися взаємозамінно в тексті даного опису. «Кристалічна форма I» або «кристалічна форма II» можуть також згадуватися як «поліморф I» або «поліморф II».

Якщо не представлені конкретні визначення, то використовувана номенклатура й лабораторні методи й способи аналітичної хімії, синтетичної органічної й неорганічної хімії,

описані в даному документі, є відомими в даній галузі. Стандартні хімічні символи використовуються взаємозамінно з повними назвами, представленими такими символами. Так, наприклад, варто розуміти, що терміни «водень» і «Н» мають однакове значення. Стандартні способи можуть використовуватися для хімічного синтезу, хімічного аналізу й складання композицій.

У даному винаході представлений біматопрост у новій поліморфній формі, позначений як поліморф II. Цей новий, більше стійкий поліморф, був відкритий при впливі на поліморф I підвищеними температурами й вологістю. Під час цих досліджень було виявлено, що поліморф I кількісно перетворюється в поліморф II при використанні контрольованих циклів нагрівання й охолодження, представлених далі в даному документі.

Біматопрост у кристалічній формі II був охарактеризований з використанням порошкової рентгенівської дифракції (XRPD), диференціальної скануючої калориметрії (DSC) і інфрачервоної спектроскопії.

Кристалічна форма II біматопросту демонструє чіткий спектр XRPD, що представлений далі на Фігурі 1. Діаграма має характеристичні піки, спостережувані ( $2\theta$ ): 3,60, 5,31, 7,09, 10,55, 12,24, 13,29, 14,55, 15,85, 17,60, 18,49, 19,00, 19,65, 21,10, 22,20, 22,69, 24,75 і 28,65.

Установлено, що поліморф II має екзотермічний підйом близько 70,9 °C і пік при 74,5 °C на діаграмі диференціальної скануючої калориметрії.

В іншому варіанті втілення даного винаходу представлений спосіб перетворення поліморфу I біматопросту в поліморф II біматопросту.

Звичайні способи одержання заданого поліморфу включають: модифікацію умов кристалізації (температура, розчинник і т.п.), перемішування суспензії поліморфу I у різних органічних розчинниках (суспензійний спосіб); і додавання затравочних кристалів поліморфу II у суспензію поліморфу I. Розчинники, використовувані в цих способах, забезпечують достатній молекулярний рух для прискорення нуклеації різних поліморфів. При проведенні суспензійних досліджень із поліморфом I біматопросту з використанням води, етилацетату або циклогексану для одержання поліморфу II, кінцевий продукт являв собою маслянистий залишок. Такий же результат був отриманий при додаванні затравочних кристалів поліморфу II у суспензію. У випадках, коли суспензії, що містять поліморф I, повторно нагрівалися й охолоджувалися, що є звичайним способом, використовуваним для прискорення кристалізації, не спостерігалось утворення кристалів поліморфу II.

Спосіб даного винаходу включає нагрівання й охолодження чистої лікарської речовини у твердій формі. Цей спосіб є унікальним, оскільки не використовуються розчинники для прискорення молекулярної рухливості й наступної нуклеації. Поліморф I біматопросту у твердому стані (20 мг) нагрівали від 55 °C до 72 °C при швидкості нагрівання 2 °C у хвилину з наступним охолодженням від 72 °C до 55 °C зі швидкістю 0,2-0,5 °C у хвилину. Цикл повторили 3-9 разів. Поліморф I перетворився в поліморф II. Утворення поліморфу II підтвердили по DSC і XRPD (див. Приклади).

Фармацевтичні композиції можуть бути отримані шляхом змішування терапевтично ефективною кількістю поліморфу II біматопросту за цим винаходом або її фармацевтично прийнятною солі як активний компонент зі звичайними офтальмологічно прийнятними фармацевтичними носіями, і шляхом готування одиничної лікарської форми, придатної для місцевого очного застосування. Терапевтично ефективна кількість звичайно знаходиться в діапазоні від близько 0,0001 до близько 5% (в./об.), переважно від близько 0,001 до близько 1,0% (в./об.) у рідких композиціях.

Для офтальмологічних застосувань, кращі розчини одержують із використанням фізіологічного сольового розчину як основний носій. pH таких офтальмологічних розчинах повинен переважно підтримуватися між 4,5 і 8,0 за допомогою відповідної буферної системи, нейтральний pH є кращим, але не принциповим. Композиції можуть також містити звичайні, фармацевтично прийнятні консерванти, стабілізатори й поверхнево-активні речовини.

Кращі консерванти, які можуть використовуватися у фармацевтичних композиціях даного винаходу, включають, але не обмежуючись цим, бензалконію хлорид, хлорбутанол, тимерозал, фенолртуті ацетат і фенолртуті нітрат. Кращою поверхнево-активною речовиною є, наприклад, Твін 80. Точно також, різні придатні носії можуть використовуватися в офтальмологічних композиціях даного винаходу. Ці носії включають, але не обмежуючись цим, полівініловий спирт, повідон, гідроксіпропілметил целюлозу, поллоксамери, карбоксіметил целюлозу, гідроксіетил целюлозу й очищену воду.

Регулятори тонічності можуть бути додані по необхідності або для зручності. Вони включають, але не обмежуючись цим, солі, зокрема, хлорид натрію, хлорид калію, манніт і гліцерин, або інші придатні офтальмологічно прийнятні регулятори тонічності.

Різні буфери й середовища для регулювання рН можуть використовуватися в тих межах, у яких отримана композиція залишається офтальмологічно прийнятною. Відповідно, буфери включають ацетатні буфери, цитратні буфери, фосфатні буфери й боратні буфери. Для регулювання рН ці композиції за необхідності можуть використовуватися кислоти або основи.

Таким чином, офтальмологічно прийнятні антиоксиданти для застосування в даному винаході включають, але не обмежуючись цим, метабісульфіт натрію, тіосульфат натрію, ацетилцистеїн, бутильований гідроксіанізол і бутильований гідроксітолуол.

Іншими компонентами носіїв, які можуть бути включені в офтальмологічні композиції, є хелатуючі агенти. Кращим хелатируючим агентом є едетат дінатрія, хоча можуть використовуватися також інші хелатуючі агенти замість нього або разом з ним.

Компоненти звичайно використовуються в наступних кількостях:

Кількість компонента (в./в. %): активний компонент близько 0,001-5, консервант 0-0,10, носій 0-40, регулятор тоничності 0-10, буфер 0,01-10, регулятор рН - необхідна кількість до 4,5-7,5, антиоксидант - за необхідності, поверхнево-активна речовина – за необхідності, очищена вода - за необхідності до 100%.

Фактична доза активних сполук даного винаходу залежить від конкретної сполуки й від стану, що підлягає лікуванню; вибір відповідної дози знаходиться в межах знань досвідченого фахівця.

Офтальмологічні композиції даного винаходу зручно впаковані у форми, придатні для дозованого застосування, такі як контейнери, оснащені піпеткою для полегшення введення в око. Контейнери, придатні для покрпельного введення, звичайно виконані з підходящого інертного, нетоксичного пластикового матеріалу, і звичайно містять від близько 0,5 до близько 15 мл розчину. Одне впакування може містити одну або більше одиничних доз.

Спеціальні розчини, що не містять консервантів, звичайно впаковуються в одноразові контейнери, що містять до біля десяти, переважно до біля п'яти одиничних доз, де стандартна одинична доза містить від однієї до близько 8 крапель, переважно від однієї до близько 3 крапель. Об'єм однієї краплі звичайно становить близько 20-35 мол.

Представлені нижче приклади призначені лише для ілюстрації даного винаходу, і їх не слід тлумачити як обмежуючий предмет винаходу.

#### ПРИКЛАДИ

Відбір партій біматопросту для поліморфів

Двадцять одну (21) партію біматопросту, що представляє три окремих виробничих процеси, відібрали для поліморфів за допомогою диференціальної скануючої калориметрії (Perkin Elmer Thermal Analysis DSC-7). Кожну партію проаналізували в одному температурному діапазоні, від 30°C до 85°C, при швидкості нагрівання 1,0°C і 2,0°C у хвилину. Результати включають обмірювану теплоту плавлення ( $\Delta H$ ), початок плавлення й температуру піка. Всі партії показали стійкі результати, за винятком однієї партії, що показала другий термічний перехід (пік DSC) при більш високій температурі (див. Фігуру 3).

У Таблиці 1 представлені отримані результати, включаючи партію (08-A-014-3), що показала результат, відмінний від інших партій.

Таблиця 1:

Показові партії біматопросту, проаналізовані по  
DSC від 30°C до 85° °C при швидкості нагрівання 2°C у хвилину

№ партії біматопросту	Виробничий процес	$\Delta H$ (Дж/г)	Початок (°C)	Пік (°C)
91110	1	53,0	61,1	65,0
X10510	2	62,4	64,8	66,3
X11192	3	61,2	65,1	66,8
08-A-014-3	3	27,7	64,9	66,3
08-A-014-3	3	48,4	71,1	73,7

Партія №X11192 є поточним вторинним стандартним зразком. Всі проаналізовані партії показали порівнянні результати з біматопростом у кристалічній формі I, за винятком однієї, котра дала два термічних переходи. Партія №08-A-014-3 показала два термічних піки, при 66,3°C і 73,7°C. Пік при 66,3°C був таким же, як і в інших 20 партіях біматопросту, і згадується як поліморф I. Пік при 73,7°C (термічний перехід) не спостерігався в інших партіях. Кристалічна форма, що обумовила другий термічний перехід, згадується як поліморф II. Дійсність поліморфу

II підтвердили додатковими експериментами.

Підтвердження дійсності поліморфу II

Підтвердження дійсності поліморфу II виконали за допомогою наступних експериментів:

Репрезентативну частину партії 08-A-014-3 піддали контрольованому плавленню в закритій кюветі DSC зі слабко закритою кришкою (щоб уникнути підвищення тиску). Зразок нагрівали зі швидкістю 2,0°C у хвилину до 72°C (де весь поліморф I розплавився, а поліморф II частково розплавився, так що розплавлена частина контактувала із чистим твердим поліморфом II). У цій крапці частково розплавлений зразок піддали контрольованому охолодженню зі швидкістю 0,5°C і 1,0°C у хвилину (див. Фігуру 4).

Коли температура зразка досягла 30°C, у фазі охолодження, матеріал приблизно повинен був повністю кристалізуватися у вигляді поліморфу II. Для підтвердження цієї гіпотези свіжий охолоджений зразок знову сканували при нагріванні зі швидкістю 2,0°C у хвилину, від 30°C до 85°C (див. Фігуру 5). Використовуючи температурну програму 2, був виявлений тільки один термічний перехід у зразку партії 08-A-014-3, що був оброблений при температурній програмі 1. Підвищена температура плавлення показує, що поліморф I перетворився в кристалічну структуру з більш високою температурою плавлення (і приблизно більш стійку), поліморф II. Температурні програми, описані в цьому розділі, представлені нижче:

Температурна програма 1 (часткове плавлення):

1. Утримання протягом 1,0 хвилини при 30°C
  2. Нагрівання від 30°C до 72°C зі швидкістю 2,0°C у хвилину
  3. Утримання протягом 1,0 хвилини при 72°C
- (примітка: 73-74°C є вершиною піка, що представляє плавлення поліморфу II)
4. Охолодження від 72°C до 55°C зі швидкістю 0,5°C у хвилину
  5. Охолодження від 55°C до 30°C зі швидкістю 1,0°C у хвилину

Температурна програма 2 (повне плавлення):

1. Утримання протягом 1,0 хвилини при 30°C
2. Нагрівання від 30°C до 85°C зі швидкістю 2,0°C у хвилину

Результати представлені в Таблиці 2.

Таблиця 2:

Результати партії 08-A-014-3 після обробки при температурних програмах 1 і 2

Зразок	Початок (°C)	Пік (°C)
Поліморф I (08-A-014-3)	65,4	66,8
Поліморф II (08-A-014-3)	71,9	74,4

Партію (08-A-014-3), що обробили температурними програмами DSC, представленими вище, проаналізували за допомогою ВЕРХ, і результати хроматографії зрівняли з результатами, отриманими для контрольного зразка (що зберігався при -20°C) з тієї ж партії. Хроматографічне порівняння показало, що зразок, підданий частковому плавленню з наступним повним плавленням був незмінним біматопростом, що має по суті таку ж кількість домішок, як і контрольний (заморожений) зразок.

Оскільки поліморф II був підтверджений і ідентифікований як біматопрост, то виділені пізніше партії біматопросту також проаналізували за допомогою DSC. Результати показали, що в цих партіях утримується тільки поліморф I.

Зразки біматопросту, що представляють чотирнадцять (14) партій, піддали аналізу порошкової рентгенівської дифракції в SSCI, Inc. (3065 Kent Avenue, West Lafayette, IN 47906). Відповідно до аналізу SSCI, результати показали, що характеристики всіх зразків, за винятком партії 08-A-014-3, були подібними відносно положення піків, що дозволяє припустити, що ці зразки були однієї морфологічної форми. Характеристика партії 08-A-014-3 містила додаткові сигнали, дозволяючи припустити, що цей зразок був або сумішшю форм, або другою кристалічною формою. Результати DSC і ВЕРХ підтвердили висновок про те, що партія 08-A-014-3 була сумішшю двох поліморфних форм біматопросту.

Перекристалізація біматопросту

Партію біматопросту №X11113 використовували в дослідженні перекристалізації. Її перекристалізували з використанням семи систем розчинників:

- 1 дихлорметан/гексан
- 2 хлороформ
- 3 хлороформ/толуол

- 4 хлороформ/гексан  
5 етилацетат  
6 діхлорметан  
хлороформ/пентан
- 5 Зразок, виділений з кожної системи розчинників, проаналізували за допомогою DSC. Результати показали присутність тільки поліморфу I у всіх зразках. Також для кожного перекристалізованого зразка минулого виконані аналізи ВЕРХ, і результати цих аналізів представлені в Таблиці 3.

Таблиця 3

## Результати аналізу ВЕРХ перекристалізованих зразків біматопросту

Зразок, перекристалізований із зазначеної системи	Бимато-Простий (в./в. %)	Загальна кількість не установлених	Домішки 15-β ізомер	( площа %) 5, 6-транс ізомер	15-кето аналог
контрольний Х11113	98,17	0,04	0,44	0,28	0,22
діхлорметан/гексан	97,76	0,16	0,20	0,21	0,40
Хлороформ	97,06	0,40	0,27	0,25	0,76
хлороформ/толуол	97,63	0,50	0,32	0,16	0,41
хлороформ/гексан	97,56	0,43	0,24	0,23	0,81
Етилацетат	97,44	0,22	0,25	0,22	0,53
Діхлорметан	97,78	0,24	0,21	0,21	0,40
хлороформ/пентан	97,39	0,29	0,29	0,22	0,55

10

Хроматографічні результати перекристалізованих зразків були порівнянні з результатами відповідних контрольних зразків (до перекристалізації). Збільшення вмісту 15-кето, імовірно, було результатом впливу на зразки навколишнього повітря в ході експериментів перекристалізації. Не було зроблено спроб захистити зразки від впливу навколишніх умов (температури, повітря, вологості, світла) у ході експериментів перекристалізації. Аналітичні значення біматопросту залишалися на рівні вище 97% в./в., і загальні результати показали, що процес перекристалізації не погіршив зразки значно.

15

Твердофазне поліморфне перетворення в зразках програми формальної стійкості

20

При звичайному візуальному огляді один зі зразків біматопросту (партія Х10510) у дослідженні формальної стійкості продемонстрував частки бурштинового кольору, включені в більший шматок білого активного фармацевтичного компонента (API). Аналізи DSC і ІК підтвердили, що зразок Х10510, що зберігався 18 місяців при 25°C/60% відн. вол., містить значна кількість поліморфу II. Пофарбовані частки відокремили від білої лікарської речовини й виконали DSC для обох зразків. Результати представлені в Таблиці 4.

25

Таблиця 4

## Калориметричні результати білих і пофарбованих часток біматопросту, виявлених у партії Х10510 при 25°C/60% відн. вол. (18 місяців)

Частки	ΔH (Дж/г)	Початок (°C)	Пік (°C)
Білі	75,6	70,2	73,0
Пофарбовані	73,3	70,4	73,4

30

Частки проаналізували за допомогою ВЕРХ, і результати підтвердили, що вони є незмінним біматопростом. Ті ж зразки піддали твердофазному ІК спектральному аналізу. Результати спектроскопічного дослідження підтвердили, що білі й пофарбовані частки не мають істотних хімічних або морфологічних розходжень. Порівняння спектрів цих зразків зі спектром контрольного зразка показало деякі явні розходження в особливостях кристалів.

35

Для визначення факту спонтанного перетворення біматопросту з поліморфу I у поліморф II при підвищених температурах (тобто вище, ніж запропонована температура зберігання), ряд інших партій у програмі формальної стійкості також проаналізували за допомогою DSC. Результати представлені в Таблиці 5.



Таблиця 5

Калориметричні результати репрезентативних зразків програми формальної стійкості

Партія зразків	Умови стійкості	Момент часу (місяці)	Тип часток	ΔH (Дж/г)	Початок (°C)	Пік (°C)
X10510	40°C/75% відн.вол.	3	білі	69,2	67,4	71,5
X11113	40°C/75% відн.вол.	3	білі	67,0	69,3	72,5
X10554	25°C/60% відн.вол.	18	білі	79,8	70,6	73,1
			напівпрозорі	78,5	70,9	73,9

Всі зразки, досліджені на формальну стійкість, складалися з поліморфу II. Оскільки контрольні (заморожені) зразки з тих же партій раніше аналізувалися за допомогою DSC з результатами, що показали, що жоден з них не містить поліморфу II, то це є ясним показником того, що поліморфічне перетворення відбулося у використаних умовах стійкості.

Твердофазне поліморфне перетворення в зразках у лабораторному випробуванні в екстремальних умовах

Спонтанне твердофазне поліморфне перетворення спостерігали в лабораторному дослідженні в екстремальних умовах. Дві партії біматопросту (X11192 і X10510) піддали різним екстремальним стресовим умовам при 40°C (див. Таблицю 6). Експериментальний план включав навколишнє повітря й атмосферу аргону, вплив флуоресцентного світла й різних співвідношень поверхні до об'єму. Зразки в момент часу на 70 день проаналізували за допомогою ВЕРХ і DSC. Результати DSC показали, що всі зразки були поліморфом I, за винятком двох зразків партії X10510, на які діяли атмосферою навколишнього середовища (незалежно від дії світла). Ці зразки піддалися частковому морфологічному перетворенню, у якому обидва поліморфи I і II були присутні одночасно (див. Фігури 6 і 7).

Таблиця 6

Калориметричні результати стійкості зразків у лабораторному випробуванні в екстремальних умовах з більш низьким співвідношенням поверхні до об'єму (товщина шару 4 мм) для партій біматопросту X11192 і X10510

Зразок	Умови зберігання	ΔH (Дж/г)	Пік (°C)	Пік (°C)
X11192	Контрольний зразок (фризер)	61,2	66,8	--
X11192	40°C/повітря/світло	60,4	66,9	--
X11192	40°C/аргон/світло	60,2	66,9	--
X11192	40°C/повітря/темрява	61,3	67,1	--
X11192	40°C/аргон/темрява	60,8	67,2	--
X10510	Контрольний зразок (фризер)	62,4	66,3	--
X10510	40°C/повітря/світло	58,0*	~63	71,8
X10510	40°C/аргон/світло	56,6	65,0	
X10510	40°C/повітря/темрява	59,2*	65,4	73,0
X10510	40°C/аргон/темрява	58,2	63,6	--

\*Загальна теплота плавлення поліморфів I і II

Результати ВЕРХ показали, що зразки, що продемонстрували два термічних переходи, були чистим біматопростом і не були продуктом розкладання. Три зразки проаналізували за допомогою інфрачервоної спектроскопії (ИК), ЯМР і XRPD для додаткового підтвердження дійсності кожного зразка. Ці зразки були наступними:

Зразок А X10510 API, що зберігався при 40°C/75% відн.вол. протягом 3 місяців; поліморф II

Зразок В X10510 API, що зберігався при 40°C/висвітленні/атмосфері повітря протягом 70 днів

Зразок С X10510 API, контрольний зразок, що зберігався у фризери (див. Таблицю 6); поліморф I

Параметри ЯМР зразків підтвердили, що всі вони були чистим біматопростом.

Дослідження за допомогою ІК спектроскопії також підтвердило, що ці зразки були чистим біматопростом. Розходження в спектрах виявили, що зразки А і С представлені різними особливостями кристалів. ІК спектр зразка В дозволяє припустити, що його кристалічна структура є сумішшю зразків А і С. Відповідно, результати DSC показали, що зразок В є частково перетвореним у поліморф ІІ.

Визначення розчинності у воді поліморфу ІІ

Розчинність поліморфу ІІ у воді визначили шляхом підготовки у двох екземплярах 0,4% суспензії зразка формальної стійкості (партія Х10510, що зберігалася при 25°C/60% відн.вол. протягом 23 місяців, підтверджена як поліморф ІІ). Використовували температурну програму 1 (утримання протягом 1,0 хвилини при 30°C, а потім нагрівання від 30°C до 85°C зі швидкістю 2,0°C у хвилину) для тестування 23-місячного зразка стійкості за допомогою DSC для повторного підтвердження присутності тільки поліморфу ІІ (що дійсно мало місце). Суспензію залишили безупинно обертатися протягом вихідних днів. Надосадову рідину проаналізували за допомогою ВЕРХ, використовуючи вторинний стандартний зразок Х11192 для визначення вмісту ліку. Розчинність поліморфу ІІ біматопросту склала 0,3% в./в., що також збігається з розчинністю поліморфу І. Тому відносно розчинності у воді між цими двома поліморфами різниці немає. Оскільки активний фармацевтичний компонент буде використовуватися в композиціях у концентрації, що становить лише одну десяту від розчинності у воді активного фармацевтичного компонента (такого як кожен із двох поліморфів), то кристалічна структура не впливає на характеристики продукту або виробничий процес.

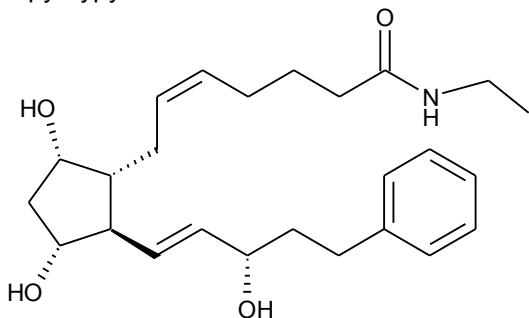
Висновки

Підтверджений поліморфізм біматопросту не впливає на фізико-хімічну стійкість рідкої композиції, лікарського продукту. Розчинність кожного із двох поліморфів у десять разів вище, ніж концентрація ліків у продукті. У жодній з партій, що зберігалися в рекомендованих умовах зберігання, не виявлено поліморфічного перетворення або розкладання.

Незважаючи на те, що даний винахід був описаний у відношенні цих конкретних прикладів, варто розуміти, що інші модифікації й варіанти є можливими без відхилення від загальної ідеї даного винаходу.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. 7-[3,5-Дигідрокси-2-(3-гідрокси-5-фенілпент-1-еніл)циклопентил]-N-етилгепт-5-енамід, що має структуру



у кристалічній формі ІІ, що має діаграму порошкової рентгенівської дифракції з піками при (2θ): 3,60, 5,31, 7,09, 10,55, 12,24, 13,29, 14,55, 15,85, 17,60, 18,49, 19,00, 19,65, 21,10, 22,20, 22,69, 24,75 і 28,65.

2. Кристалічна форма за п. 1, яка **відрізняється** тим, що має, по суті, діаграму рентгенівської дифракції, як показано на Фігурі 2.

3. Кристалічна форма за п. 1, яка **відрізняється** тим, що має ендотермічний підйом приблизно при 70,9 °C і пік при 74,5 °C на діаграмі диференціальної скануючої калориметрії.

4. Кристалічна форма за п. 1, яка **відрізняється** тим, що має профіль DSC, як показано на Фігурі 1.

5. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість 7-[3,5-дигідрокси-2-(3-гідрокси-5-фенілпент-1-еніл)циклопентил]-N-етилгепт-5-енаміду в кристалічній формі ІІ в офтальмологічно прийнятному носії.

6. Спосіб лікування очної гіпертензії, за яким вводять пацієнту, який цього потребує, 7-[3,5-дигідрокси-2-(3-гідрокси-5-фенілпент-1-еніл)циклопентил]-N-етилгепт-5-енамід в кристалічній формі ІІ в офтальмологічно прийнятному носії.

7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що офтальмологічно прийнятний носій вибирають із групи, що складається з офтальмологічно прийнятних розріджувачів, буферів, хлороводневої

кислоти, гідроксиду натрію, консервантів, стабілізаторів, регуляторів тоничності, засобів збільшення в'язкості, хелатуючих агентів, поверхнево-активних речовин і/або солюбілізаторів і їхніх комбінацій.

8. Спосіб лікування глаукоми, за яким вводять пацієнту, який цього потребує, 7-[3,5-дигідрокси-2-(3-гідрокси-5-фенілпент-1-еніл)циклопентил]-N-етилгепт-5-енамід в кристалічній формі II в офтальмологічно прийнятному носії.

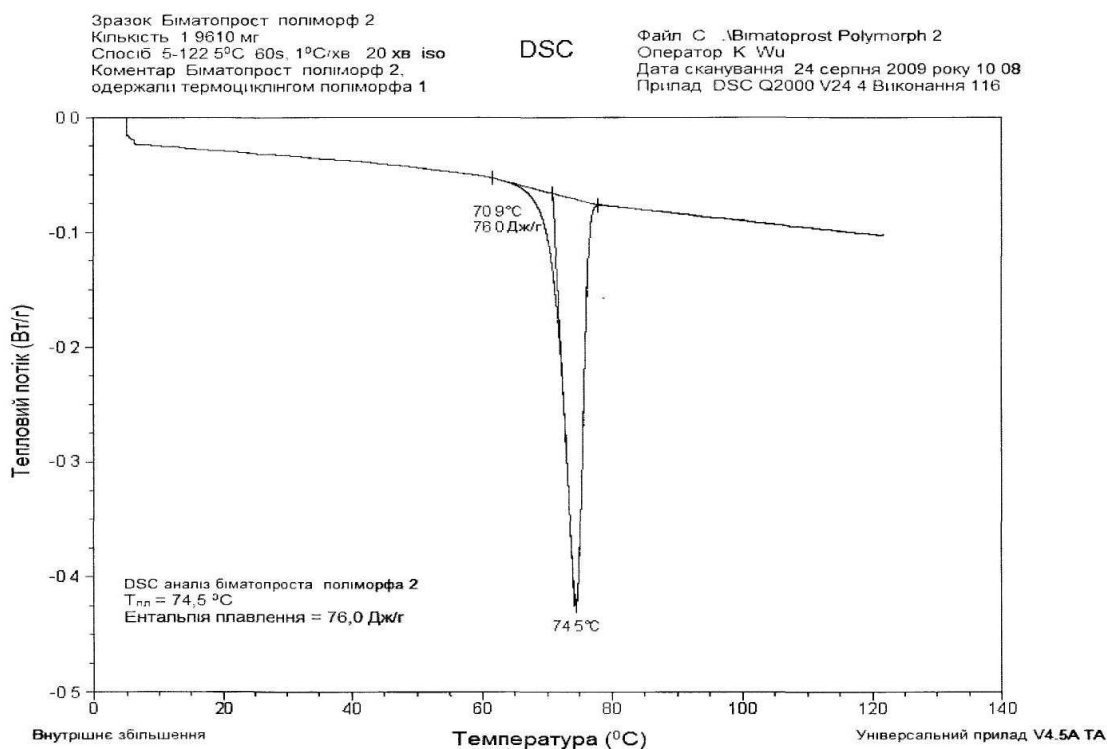
9. Спосіб перетворення 7-[3,5-дигідрокси-2-(3-гідрокси-5-фенілпент-1-еніл)циклопентил]-N-етилгепт-5-енамід з кристалічної форми I у кристалічну форму II, за яким здійснюють:

а) нагрівання 7-[3,5-дигідрокси-2-(3-гідрокси-5-фенілпент-1-еніл)циклопентил]-N-етилгепт-5-енамід в кристалічній формі I у твердому стані від близько 55 °C до близько 72 °C при швидкості нагрівання близько 2 °C у хвилину;

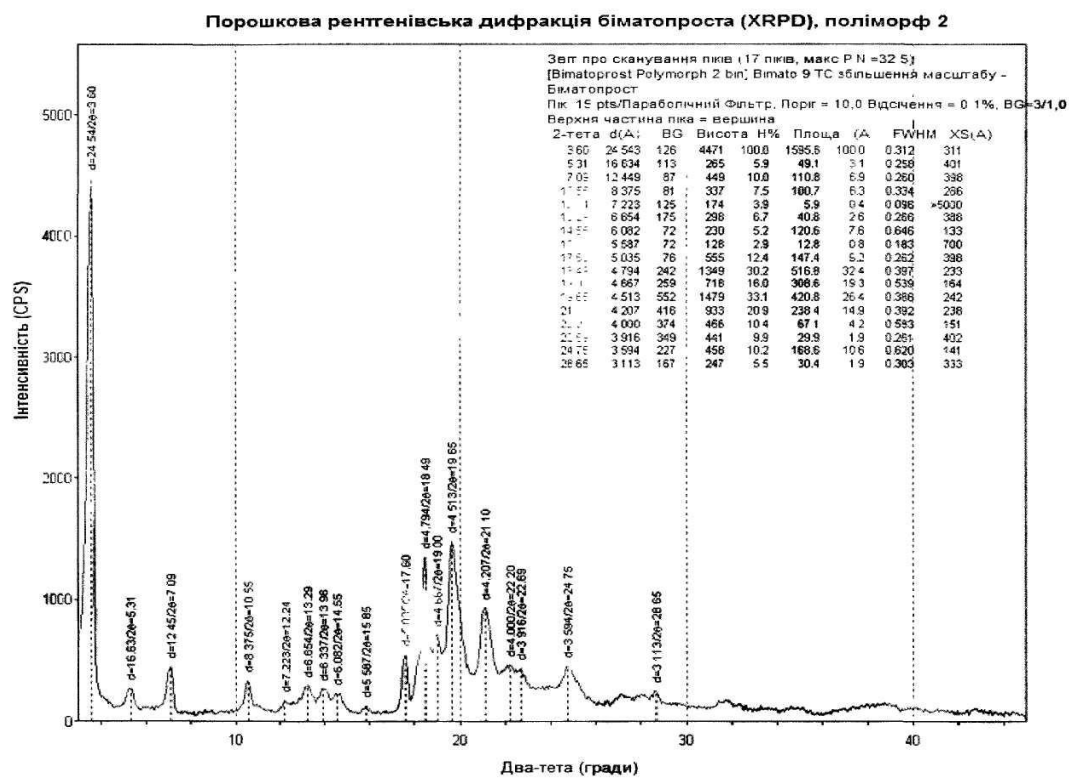
б) охолодження кристалічного 7-[3,5-дигідрокси-2-(3-гідрокси-5-фенілпент-1-еніл)циклопентил]-N-етилгепт-5-енамід від близько 72 °C до близько 55 °C при швидкості охолодження близько 0,2-0,5 °C у хвилину;

в) повторення етапів а) і б) від 3 до близько 9 разів.

ФІГ. 1

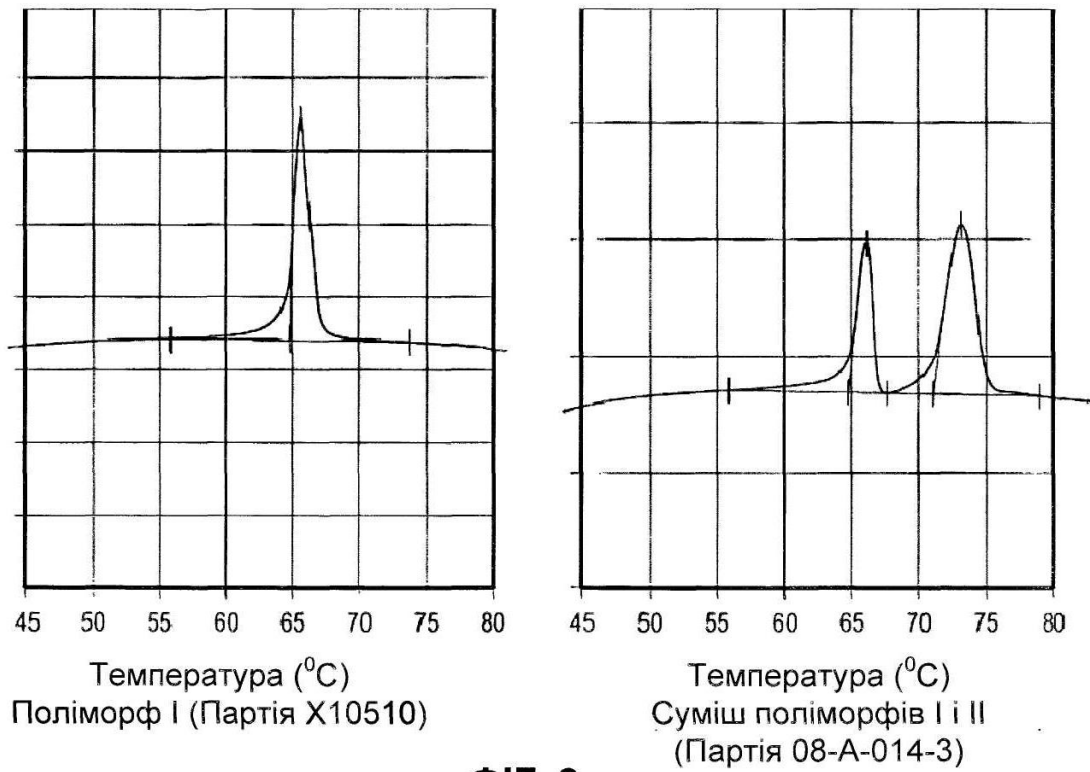


ФІГ. 2



[mrubino]&lt;c:\Windmax\Data\K. Karami\Glaucoma SR&gt;(MDI/JADE7)

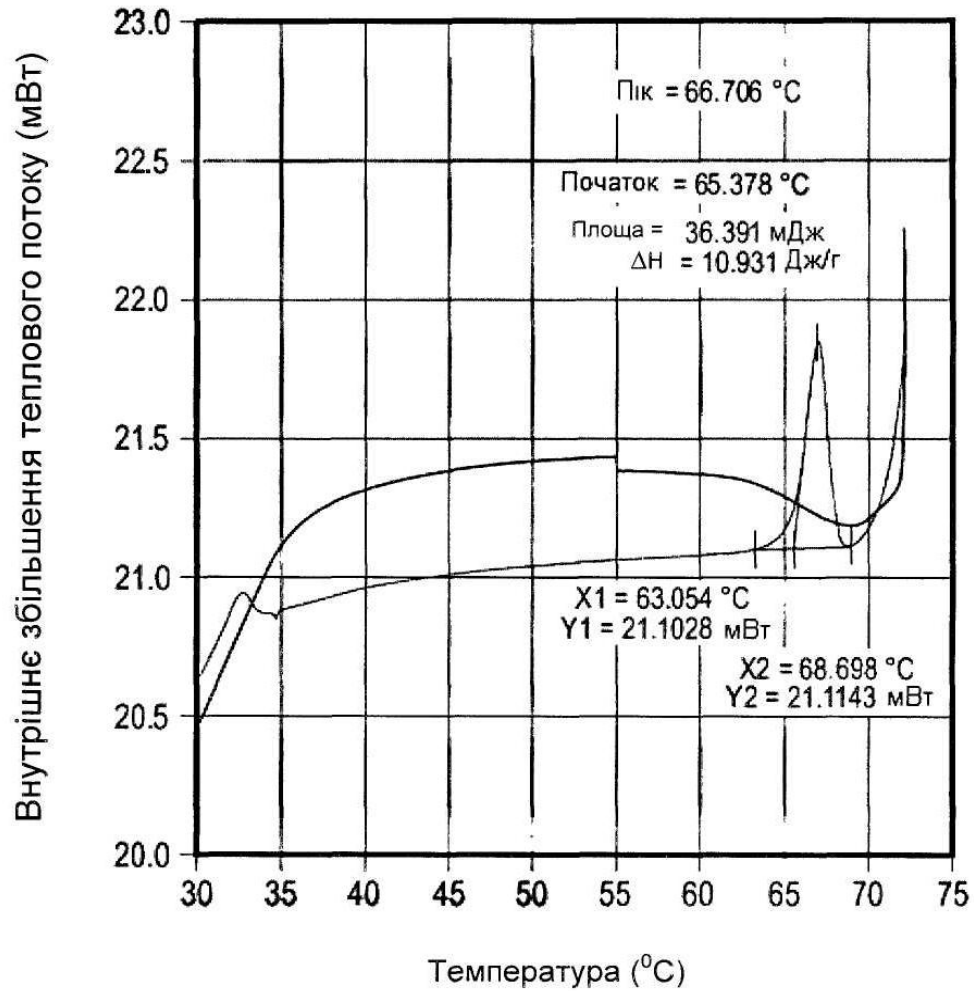
Термограми двох партій біматопроста (партія X10510 представляє  
всі партії, крім партії 08-A-014-3)



**ФІГ. 3**

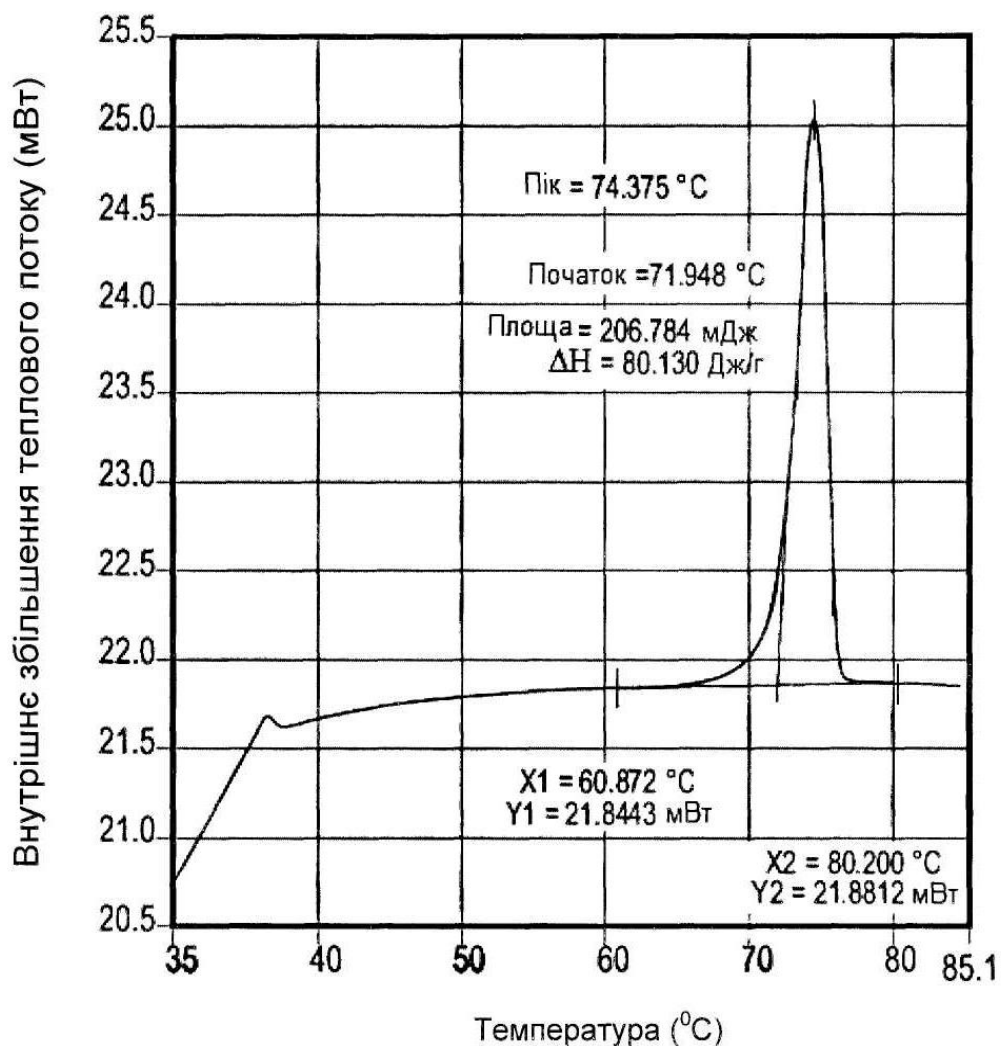
Термограма розглянутого циклу обробки зразка, що складається  
із часткового плавлення і контрольованого охолодження  
партії 08-A-014-3

Термічний аналіз Perkin Elmer



ФІГ. 4

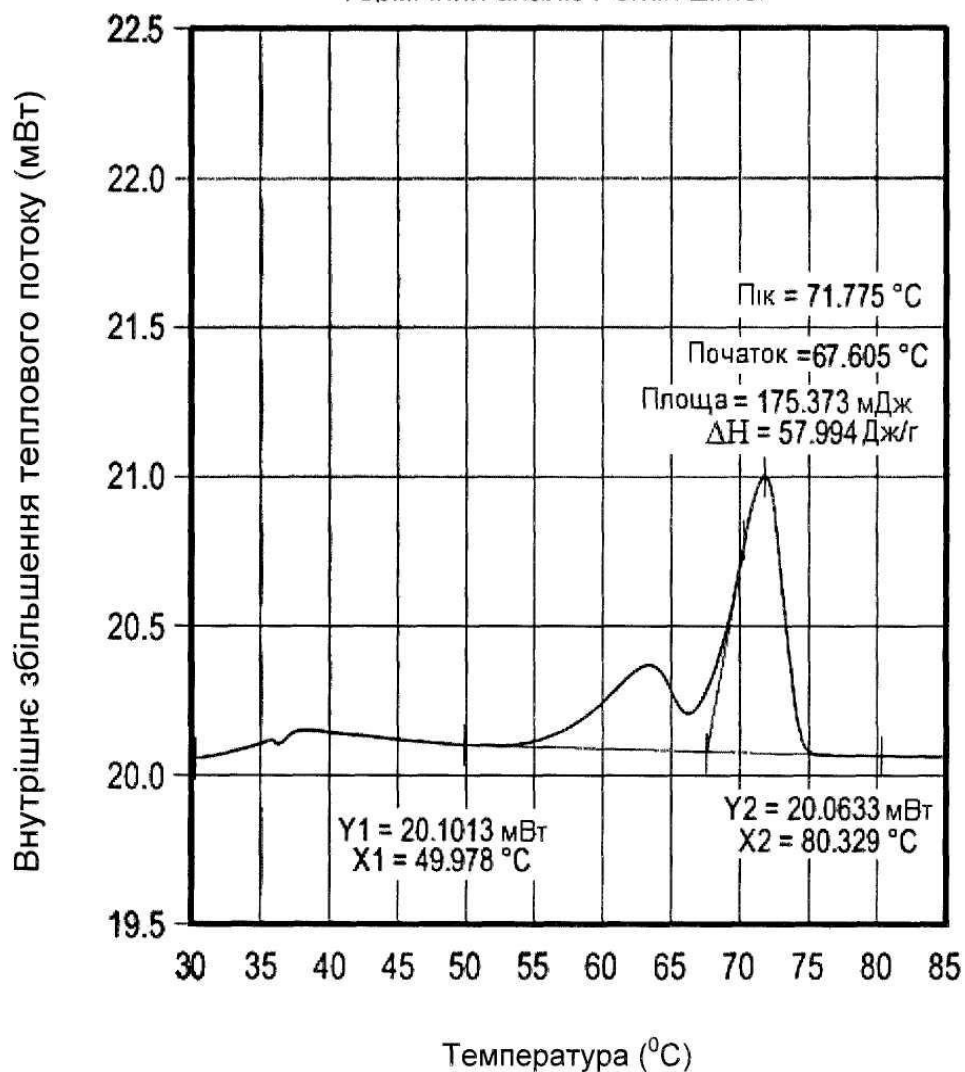
Термограма стійкості в екстремальних умовах зразка 1 партії X10510,  
підданого впливу температури 40<sup>0</sup>С, під атмосферою навколишнього  
повітря і під дією світла  
Термічний аналіз Perkin Elmer



ФІГ. 5

Термограма стійкості в екстремальних умовах зразка 2 партії X10510,  
підданого впливу температури 40<sup>0</sup>С, під атмосферою навколишнього  
повітря і захищеного від світла

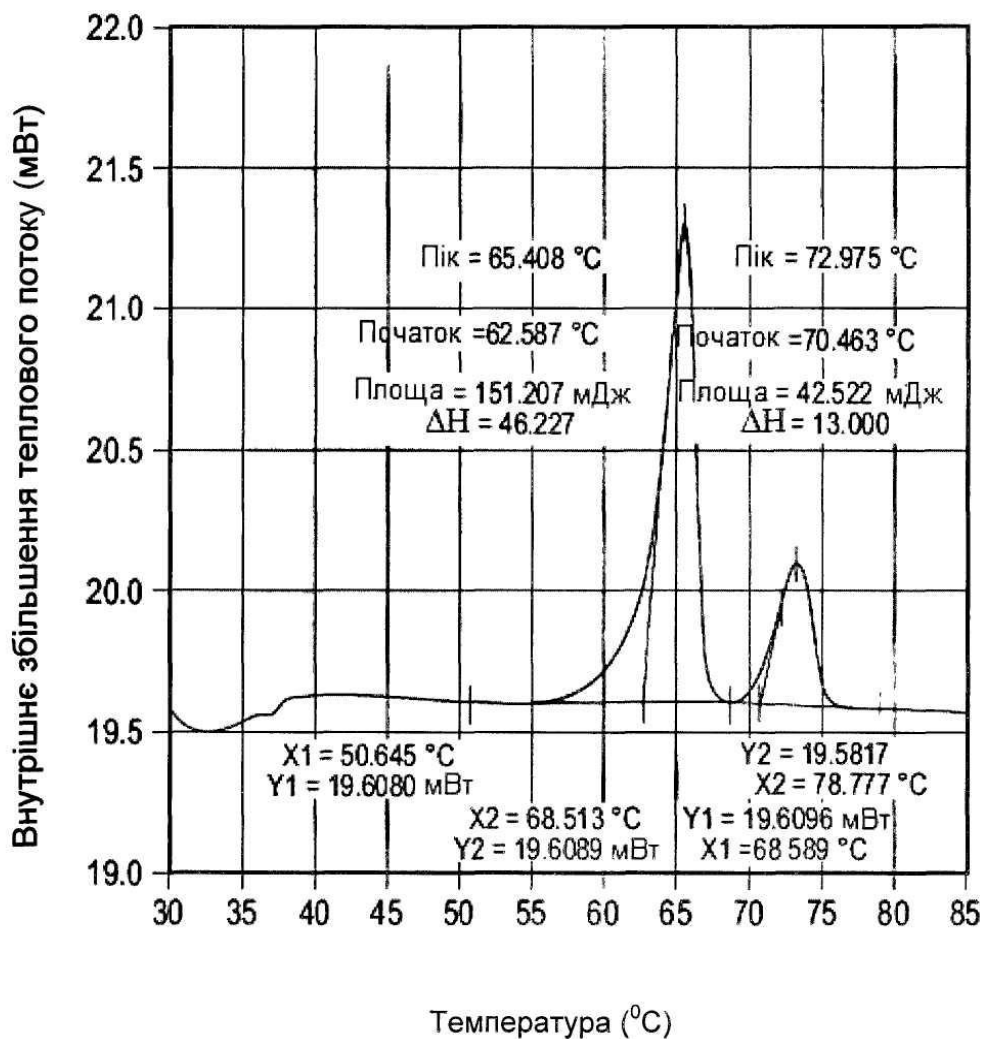
Термічний аналіз Perkin Elmer



ФІГ. 6



Термограма стійкості в екстремальних умовах зразка 2 партії X10510,  
підданого впливу температури 40°C, під атмосферою навколишнього  
повітря і захищеного від світла  
Термічний аналіз Perkin Elmer



ФІГ. 7

Комп'ютерна верстка О. Рябо

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

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