

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391102 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.08.28

(51) Int. Cl. *C07D 413/04* (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.10.11

(54) СПОСОБ ПОВТОРНОЙ ОБРАБОТКИ

(31) 20201550.9

(32) 2020.10.13

(33) EP

(86) PCT/EP2021/077985

(87) WO 2022/078927 2022.04.21

(71) Заявитель:
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:

Бер Катрин, Барта Альберт Йозеф,
Боденбах Гизела (DE), Гао Джо Цзюй
(US), Гримм Юлия Регина (DE),
Нордстром Фредрик Ларс (US),
Визе Михаэль (DE), Ян Бинсю (US),
Накатани Манабу, Адати Масаси,
Эгуса Кэндзи, Мессершмид Роман
Кристиан, Шрёдер Даниэла Мария
(DE)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Изобретение описывает способ повторной обработки продукта кристаллизации, включающий сушку и гомогенизацию. Продукт кристаллизации представляет собой кристаллический [5-(метилсульфонил)-2-{{(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}фенил] {{(1R,5R)-1-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил}метанон. Продукт сушат в лотковой сушилке или в тарельчатой сушилке и затем гомогенизируют.

A1

202391102

202391102

A1

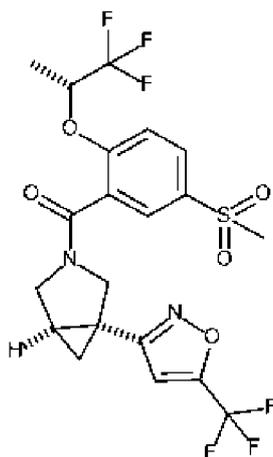
СПОСОБ ПОВТОРНОЙ ОБРАБОТКИ

5 Настоящее изобретение относится к повторной обработке кристаллического соединения, ингибирующего переносчик глицина-1 (GlyT1), для получения фармацевтической композиции, т.е. изобретение относится к способу, включающему сушку кристаллического соединения с помощью лотковой сушилки и гомогенизацию полиморфа в миксере-сушилке.

10 Данное изобретение также относится к высушенному и гомогенизированному кристаллическому веществу или соединению, полученному или получаемому в процессе сушки и гомогенизации, и его применению в качестве модулятора GlyT1.

15 В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей высушенное и гомогенизированное кристаллическое вещество или соединение, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями. В более конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим гранулам и таблеткам, содержащим высушенное и гомогенизированное кристаллическое
20 вещество или соединение.

В одном аспекте кристаллическое вещество или соединение, ингибирующее GlyT1, представляет собой кристаллическую форму [5-(метилсульфонил)-2-
25 {[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил]{(1R,5R)-1-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил}метанола (“Соединение”), и его структура представляет собой:



Синтез Соединения, которое также может называться ([5-метилсульфонил-2-((R)-2, 2, 2-трифтор-1-метил-этокси)-фенил]-[(1R,5R)-1-(5-трифторметил-изоксазол-3-ил)-3-аза-бицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-метанон, описан в
5 WO 2013/017657 и оно получено в аморфной форме. Кристаллические формы не раскрыты и не упомянуты.

Способ по данному изобретению, описанный в настоящем документе, касается повторной обработки (например, сушки и гомогенизации) Соединения после того, как оно получено в процессе кристаллизации и выделено
10 центрифугированием или фильтрованием (“**продукт(ы) кристаллизации**”). Способ позволяет повторно обрабатывать Соединение в многокилограммовом масштабе и подходит для применения в промышленных масштабах.

WO 2020/223419 раскрывает три полиморфа Соединения (полиморф I, II и III) и соответствующие способы их получения. Раскрытые полиморфы,
15 полученные в соответствии со способами (полиморфы I, II и III), являются подходящими продуктами кристаллизации и как таковые могут быть использованы для раскрытого в данном описании способа повторной обработки.

Соответственно, в одном аспекте продукт кристаллизации представляет собой кристаллический полиморф Соединения, например, полиморф I, II или III
20 (или их различные смеси), как описано в WO 2020/223419. Описание WO 2020/223419 включено в настоящий документ посредством ссылки.

В более конкретных аспектах продукт кристаллизации представляет собой полиморф I или II или их смеси.

Дополнительные аспекты настоящего изобретения относятся к
25 высушенному и гомогенизированному кристаллическому Соединению и

фармацевтической композиции, содержащей высушенное и гомогенизированное Соединение, и его применению в профилактике и/или лечении неврологического или психического расстройства.

Соответственно, еще один аспект настоящего изобретения относится к высушенным и гомогенизированным полиморфам I, II или их смесям или к фармацевтической композиции, содержащей высушенные и гомогенизированные полиморфы I, II или их смеси, для применения в профилактике и/или лечении неврологического или психического расстройства.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к высушенному и гомогенизированному полиморфу II Соединения или к фармацевтической композиции, содержащей указанный высушенный и гомогенизированный полиморф II Соединения, для применения в профилактике и/или лечении заболеваний или состояний, на которые может влиять ингибирование GlyT1, таких как состояния, связанные с положительными и отрицательными симптомами шизофрении, а также когнитивные нарушения, связанные с шизофренией, и другие неврологические и психические расстройства. Применение включает производство лекарственных средств для лечения соответствующих заболеваний.

Таким образом, настоящее изобретение раскрывает кристаллическую форму [5-(метилсульфонил)-2-{{(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}фенил]{{(1R,5R)-1-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил}метанола,

- высушенную в лотковой сушилке или тарельчатой сушилке, а затем
- гомогенизированную.

В еще одном аспекте кристаллическая форма Соединения представляет собой полиморф II.

Полиморф II Соединения может быть получен в форме, практически не содержащей других полиморфов, где «практически не содержит» означает, что твердое Соединение содержит по меньшей мере около 75% кристаллического полиморфа II в пересчете на общее молярное количество Соединения.

Предпочтительно Соединение содержит по меньшей мере 80% Полиморфа II в пересчете на общее молярное количество Соединения. В другом предпочтительном варианте осуществления кристаллическое Соединение по данному изобретению содержит по меньшей мере 90% полиморфа II в пересчете

на общее молярное количество Соединения. В еще одном предпочтительном варианте осуществления кристаллическое Соединение содержит по меньшей мере 95% полиморфа II в пересчете на общее молярное количество Соединения.

Кристаллическая форма соединения может также включать смесь различных полиморфных форм, таких как форма I и форма II. Если не указано иное, она также может включать комбинации аморфной формы Соединения и кристаллического полиморфа II Соединения.

Различные полиморфные формы Соединения, ингибирующего GlyT1, могут быть охарактеризованы способами, описанными ниже.

10 Рентгеновская порошковая дифрактометрия (РПД)

Рентгеновские порошковые дифрактометрические анализы образцов различных полиморфов могут проводиться на рентгеновском порошковом дифрактометре Bruker AXS модель D8 Advance, с использованием CuK α -излучения (1,54 Å) в режиме парафокусировки с графитовым монохроматором и сцинтилляционным детектором. Каждый шаблон получается сканированием в 15 диапазоне от 2 градусов до 35 градусов 2 θ , размер шага 0,05 градуса 2 θ , время шага 4 секунды на шаг. Значения, представленные в таблицах, имеют стандартное отклонение $\pm 0,2$ 2 θ .

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

20 ДСК анализ можно выполнить с помощью дифференциального сканирующего калориметра (Q2000, TA instruments, New Castle, DE), используя общую процедуру 002-GP-00343. Образцы нагревают от 25°C до 200°C и определяют тепловые явления.

Сорбция воды

25 Изотермы сорбции воды можно определить с помощью системы динамической сорбции паров (Advantage, DVS, London, UK). Образцы подвергают воздействию относительной влажности (ОВ) от 0 до 90% поэтапно с размером шага 10% при 25°C. Каждый образец уравнивается на каждом этапе ОВ в течение не менее 60 минут, и предполагается, что равновесие 30 установлено, если увеличение массы составляет менее 0,1% в течение одной минуты, а максимальная продолжительность каждого этапа ОВ составляет 6 часов. Поэтому каждый образец выдерживают при заданной относительной влажности от 1 до 6 часов в зависимости от того, как быстро достигается равновесие.

Твердотельная спектроскопия ЯМР (ТТЯМР)

Данные ^{13}C ЯМР твердого тела (ТТЯМР) для Полиморфа II можно получить на ЯМР-спектрометре Bruker Avance III (Bruker Biospin, Inc., Billerica, MA) при 9,4Т ($^1\text{H} = 400,46$ МГц, $^{13}\text{C} = 100,70$ МГц). Образцы упаковывают в циркониевые роторы с наружным диаметром 4 мм с приводными наконечниками Kel-F(R). Датчик Bruker модели 4BL CP BB WVT используют для сбора данных и вращения образца вокруг магического угла (54,74 градуса).

Для сбора выборочного спектра используют частоту вращения 12 кГц. Стандартную последовательность кросс-поляризационных импульсов используют с линейно изменяющимся совместимым импульсом Хартмана-Хана в протонном канале при температуре и давлении окружающей среды.

Последовательность импульсов использует 3-миллисекундный контактный импульс и 5-секундное время ожидания восстановления. В последовательности импульсов также используется двухимпульсная фазово-модулированная (т.д.) развязка. Экспоненциальное уширение линии не используется до преобразования Фурье затухания свободной индукции. Химические сдвиги указаны с использованием вторичного стандарта адамантана, при этом резонанс в сильном поле установлен на 29,5 м.д. (миллионные доли). Магический угол устанавливается с помощью сигнала ^{79}Br от порошка KBr при частоте вращения 5 кГц. В Таблицах 2а, 4а и 6 приведены химические сдвиги, полученные из спектров ^{13}C ТТЯМР, полученных для полиморфа I, II и III соответственно. Представленные значения имеют стандартное отклонение $\pm 0,2$ м.д.

Данные твердотельного ЯМР ^{19}F (ТТЯМР) для полиморфов можно получить на ЯМР-спектрометре Bruker Avance III (Bruker Biospin, Inc., Billerica, MA) при 9,4Т ($^1\text{H} = 400,46$ МГц, $^{19}\text{F} = 376,76$ МГц). Образцы упаковывают в циркониевые роторы с наружным диаметром 3,2 мм с приводными наконечниками Kel-F®. Зонд Bruker модели 3.2BL BB используют для сбора данных и вращения образца вокруг магического угла (54,74 градуса). Образцы спектров получают с частотой вращения 22 кГц. Используется стандартная последовательность импульсов спинового эха с 12-секундным временем ожидания восстановления. Также используется развязка SPINAL-64 1H. Экспоненциальное уширение линии не используется до преобразования Фурье затухания свободной индукции. Химические сдвиги указаны с использованием наиболее интенсивного сигнала от поливинилиденфторида (ПВДФ) с

резонансом, установленным на -91 м.д. Магический угол устанавливают с помощью сигнала ^{79}Br от порошка KBr при частоте вращения 5 кГц. Таблицы 2b и 4b включают химические сдвиги, полученные из спектров ТТЯМР ^{19}F , полученных для полиморфа I и II соответственно. Представленные значения имеют стандартное отклонение $\pm 0,2$ м.д.

Рамановские спектры

Рамановские спектры (спектры комбинационного рассеяния) для образцов различных полиморфов были получены на спектрометре Nicolet 6700 FT-Raman Module AEU0900515. Форма II демонстрирует пик комбинационного рассеяния при 901 1/см , который не наблюдается в Формах I и III. Относительную интенсивность этого пика можно использовать для оценки относительного количества Формы II, присутствующей в кристаллических формах Соединения.

Характеристики полиморфа I (Форма I)

Рентгеновская порошковая дифрактограмма (РПД) Формы I Соединения приведена в Таблице 1.

Профиль термического анализа полиморфа I можно определить с помощью измерения ДСК.

Характеристические пики РПД, пики твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C и пики твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{19}F для Формы I представлены в Таблице 1, Таблице 2a и Таблице 2b соответственно.

Таблица 1. Характеристики рентгеновской порошковой дифрактометрии (РПД) для Формы I.

2Θ , [°]	Интенсивность I/I, [%]
4,6	5
7,9	1
8,5	4
9,2	6
9,5	6
10,0	11
12,2	12
13,8	6
15,2	6
15,7	6
16,7	40
17,2	11
17,5	5
18,0	3
18,5	8
19,0	59
20,0	100
20,8	4
21,5	6
22,7	80
23,2	12
24,1	2
24,7	2
25,2	1
25,9	4
26,4	2
27,0	2
27,9	6
28,7	6
29,7	4
33,3	2

Таблица 2а. Химические сдвиги ^{13}C ЯМР для Формы I.

Пик	Химический сдвиг (м.д.)
1	167,2
2	166,6
3	165,8
4	165,3
5	160,5
6	159,4
7	158,8
8	158,3
9	156,9
10	134,6
11	132,5
12	132,0
13	131,5
14	130,2
15	129,1
16	128,7
17	127,9
18	127,2
19	126,6
20	126,1
21	123,3
22	120,4
23	119,4
24	117,4
25	115,4
26	113,8
27	102,4
28	101,6
29	72,0
30	49,0
31	46,8
32	45,7
33	28,7
34	27,7
35	26,9
36	25,7
37	25,1
38	23,6
39	18,8
40	18,4
41	14,0
42	13,7

Таблица 2b. Химические сдвиги ^{19}F ЯМР для Формы I.

Пик	Химический сдвиг (м.д.)
1	-64,3
2	-64,8
3	-65,9
4	-66,8
5	-78,0
6	-78,5
7	-79,3
8	-80,0

В одном варианте осуществления изобретения Форма I Соединения имеет характеристики РПД, показанные в Таблице 1.

В другом варианте осуществления изобретения Форма I Соединения характеризуется по крайней мере тремя РПД пиками при 2Θ углах, выбранных из $4,6^\circ$, $10,0^\circ$, $16,7^\circ$ и $18,0^\circ$.

В другом варианте осуществления изобретения Форма I Соединения характеризуется РПД пиками при 2Θ углах, выбранных из $4,6^\circ$, $10,0^\circ$, $16,7^\circ$, $19,0^\circ$, $20,0^\circ$ и $22,7^\circ$.

В другом варианте осуществления изобретения Форма I Соединения характеризуется РПД пиками при 2Θ углах, выбранных из $4,6^\circ$, $9,2^\circ$, $10,0^\circ$, $12,2^\circ$, $16,7^\circ$, $17,2^\circ$, $18,5^\circ$, $19,0^\circ$, $20,0^\circ$, $22,7^\circ$.

В еще одном другом варианте осуществления изобретения Форма I Соединения характеризуется пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C , показанными в Таблице 2а.

В другом варианте осуществления изобретения Форма I Соединения характеризуется по крайней мере тремя пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C с химическими сдвигами, выбранными из 131,5 м.д., 127,2 м.д., 28,7 м.д. и 25,7 м.д.

В другом варианте осуществления изобретения Форма I Соединения характеризуется пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C с химическими сдвигами, выбранными из 131,5 м.д., 127,2 м.д., 28,7 м.д. и 25,7 м.д.

В другом варианте осуществления изобретения Форма I Соединения характеризуется пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C с химическими сдвигами, выбранными из 167,2 м.д., 159,4 м.д., 156,9 м.д., 131,5 м.д., 115,4 м.д., 127,2 м.д., 46,8 м.д., 45,7 м.д., 28,7 м.д., 25,7 м.д. и 13,7 м.д.

В другом варианте осуществления изобретения Форма I Соединения характеризуется пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{19}F , показанными в Таблице 2b.

В другом варианте осуществления изобретения Форма I Соединения характеризуется по крайней мере тремя пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{19}F с химическими сдвигами, выбранными из $-64,3$, $-64,8$, $-65,9$, $-66,8$, $-78,0$, $-78,5$, $-79,3$ и $-80,0$ м.д.

В другом варианте осуществления изобретения Форма I Соединения характеризуется по крайней мере пятью пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{19}F с химическими сдвигами, выбранными из $-64,3$, $-64,8$, $-65,9$, $-66,8$, $-78,0$, $-78,5$, $-79,3$ и $-80,0$ м.д.

5 В другом варианте осуществления изобретения Форма I Соединения характеризуется пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{19}F с химическими сдвигами, выбранными из $-64,3$, $-64,8$, $-65,9$, $-66,8$, $-78,0$, $-78,5$, $-79,3$ та $-80,0$ м.д.

10 В другом варианте осуществления изобретения Форма I Соединения имеет характеристики РПД, показанные в Таблице 1; или пики твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C , показанные в Таблице 2a; или пики твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{19}F , показанные в Таблице 2b.

15 В другом варианте осуществления изобретения, Форма I Соединения характеризуется по крайней мере тремя РПД пиками при 2Θ углах, выбранных из $4,6^\circ$, $10,0^\circ$, $16,7^\circ$ и $18,0^\circ$; по крайней мере тремя пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C с химическими сдвигами, выбранными из $131,5$ м.д., $127,2$ м.д., $28,7$ м.д. та $25,7$ м.д.; или по крайней мере тремя пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{19}F с химическими сдвигами, выбранными из $-64,3$, $-64,8$, $-65,9$, $-66,8$, $-78,0$, $-78,5$, $-79,3$ и $-80,0$ м.д.

20 В другом варианте осуществления изобретения Форма I Соединения характеризуется РПД пиками при 2Θ углах, выбранных из $4,6^\circ$, $10,0^\circ$, $16,7^\circ$ и $18,0^\circ$; пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C с химическими сдвигами, выбранными из $131,5$ м.д., $127,2$ м.д., $28,7$ м.д. и $25,7$ м.д.; или пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{19}F с химическими сдвигами, выбранными из $-64,3$, $-64,8$, $-65,9$, $-66,8$, $-78,0$, $-78,5$, $-79,3$ и $-80,0$ м.д.

Характеристики полиморфа II (Форма II)

Характеристики рентгеновской порошковой дифрактометрии (РПД) полиморфа II Соединения представлены в Таблице 3.

30 Профиль термического анализа полиморфа II можно определить с помощью измерения ДСК.

Характеристические РПД пики, пики твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C и пики твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{19}F для полиморфа II представлены в Таблице 3, Таблице 4a и Таблице 4b.

Таблица 3. Характеристики рентгеновской порошковой дифрактометрии (РПД) полиморфа II.

2 Θ , [°]	Интенсивность I/I, [%]	2 Θ , [°]	Интенсивность I/I, [%]	2 Θ , [°]	Интенсивность I/I, [%]
3,3	16	15,8	19	24,0	9
4,1	16	16,7	36	24,7	13
4,6	11	16,9	37	25,2	9
5,8	5	17,6	8	25,9	8
6,9	5	18,0	27	26,5	10
8,1	7	18,5	18	27,1	9
8,6	6	19,1	61	27,9	11
9,2	8	20,0	100	28,8	12
9,5	7	20,9	25	29,6	10
10,0	13	21,5	12	30,2	7
12,2	10	22,7	70	32,2	7
13,8	7	23,3	25	33,2	8
15,3	16				

Таблица 4а. Химические сдвиги ¹³C ЯМР полиморфа II.

Пик	Хим. сдвиг (м.д.)						
1	167,3	12	130,1	23	101,7	34	27,2
2	166,8	13	129,2	24	72,2	35	26,5
3	165,9	14	128,0	25	49,8	36	25,5
4	160,5	15	127,3	26	49,2	37	25,0
5	159,6	16	126,3	27	48,6	38	24,0
6	158,9	17	123,5	28	47,9	39	19,3
7	157,1	18	120,2	29	47,6	40	18,4
8	134,7	19	117,5	30	46,9	41	14,2
9	132,7	20	115,6	31	46,6	42	13,6
10	132,1	21	113,8	32	45,9	43	12,9
11	131,6	22	102,6	33	28,3		

5

Таблица 4б. Химические сдвиги ¹⁹F ЯМР полиморфа II.

Пик	Химический сдвиг (м.д.)	Пик	Химический сдвиг (м.д.)
1	-64,0	4	-78,2
2	-65,6	5	-79,1
3	-66,6		

В одном варианте осуществления изобретения полиморф II Соединения имеет РПД характеристики, показанные в Таблице 3.

10 В другом варианте осуществления изобретения полиморф II характеризуется по крайней мере тремя РПД пиками при 2 Θ углах, выбранных из 4,1°, 4,6°, 10,0°, 16,7° и 18,0°.

В еще одном другом варианте осуществления изобретения полиморф II характеризуется по крайней мере четырьмя РПД пиками при 2Θ углах, выбранных из $4,1^\circ$, $4,6^\circ$, $10,0^\circ$, $16,7^\circ$ и $18,0^\circ$.

В дополнительном варианте осуществления изобретения, полиморф II характеризуется РПД пиками при 2Θ углах, выбранных из $4,1^\circ$, $4,6^\circ$, $10,0^\circ$, $16,7^\circ$ и $18,0^\circ$.

В еще одном другом варианте осуществления изобретения полиморф II характеризуется РПД пиками при 2Θ углах, выбранных из $4,1^\circ$, $4,6^\circ$, $10,0^\circ$, $15,8^\circ$, $18,0^\circ$, $18,5^\circ$, $19,1^\circ$, $20,0^\circ$, $20,9^\circ$, $22,7^\circ$ и $23,3^\circ$.

Полиморф II Соединения также может характеризоваться наличием характеристик твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C , показанных в Таблице 4а.

Полиморф II также может характеризоваться пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C с химическими сдвигами, выбранными из 130,1 м.д., 46,6 м.д. и 25,0 м.д.

В еще более детальном варианте полиморф II характеризуется пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C с химическими сдвигами, выбранными из 167,3 м.д., 157,1 м.д., 130,1 м.д., 115,6 м.д., 72,2 м.д., 47,9 м.д., 46,6 м.д., 45,9 м.д., 25,0 м.д. и 12,9 м.д.

Полиморф II Соединения также может характеризоваться наличием характеристик твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{19}F , показанных в Таблице 4б.

Полиморф II также может характеризоваться по крайней мере тремя пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{19}F с химическими сдвигами, выбранными из $-64,0$, $-65,6$, $-66,6$, $-78,2$ и $-79,1$ м.д.

В еще более детальном варианте полиморф II характеризуется пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{19}F с химическими сдвигами, выбранными из $-64,0$, $-65,6$, $-66,6$, $-78,2$ и $-79,1$ м.д.

Полиморф II Соединения может также характеризоваться

- РПД характеристиками, показанными в Таблице 3; или
- пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C , показанными в Таблице 4а; или
- пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{19}F , показанными в Таблице 4б.

Полиморф II Соединения может также характеризоваться

- по меньшей мере тремя РПД пиками при 2Θ углах, выбранных из $4,1^\circ$, $4,6^\circ$, $10,0^\circ$, $16,7^\circ$ и $18,0^\circ$;

- пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C с химическими сдвигами, выбранными из 130,1 м.д., 46,6 м.д. и 25,0 м.д.; или

- по меньшей мере тремя пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{19}F с химическими сдвигами, выбранными из $-64,0$, $-65,6$, $-66,6$, $-78,2$ и $-79,1$ м.д.

Полиморф II Соединения может также характеризоваться

- по меньшей мере четырьмя РПД пиками при 2Θ углах, выбранных из $4,1^\circ$, $4,6^\circ$, $10,0^\circ$, $16,7^\circ$ и $18,0^\circ$;

- пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C с химическими сдвигами, выбранными из 130,1 м.д., 46,6 м.д. и 25,0 м.д.; или

- пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{19}F с химическими сдвигами, выбранными из $-64,0$, $-65,6$, $-66,6$, $-78,2$ и $-79,1$ м.д.

Полиморф II Соединения может также характеризоваться

- РПД пиками при 2Θ углах, выбранных из $4,1^\circ$, $4,6^\circ$, $10,0^\circ$, $16,7^\circ$ и $18,0^\circ$;

- пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C с химическими сдвигами, выбранными из 130,1 м.д., 46,6 м.д. и 25,0 м.д.; или

- пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{19}F с химическими сдвигами, выбранными из $-64,0$, $-65,6$, $-66,6$, $-78,2$ и $-79,1$ м.д.

Водопоглощение полиморфа II Соединения при 25°C составляет около 0,04% при выдерживании при относительной влажности 90% в течение 6 часов при продувке влажным азотом. (Напротив, водопоглощение аморфной формы Соединения при 25°C составляет 1,4% при выдерживании при относительной влажности 90% в течение 6 часов при продувке влажным азотом).

Характеристики полиморфа III (Форма III)

Характеристики рентгеновской порошковой дифрактометрии (РПД) полиморфа III Соединения представлены в Таблице 5.

Профиль термического анализа формы III определяли измерением ДСК.

Характеристические РПД пики и пики твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C для Формы III представлены в Таблице 5 и Таблице 6, соответственно.

5 Таблица 5. Характеристики рентгеновской порошковой дифрактометрии (РПД) Формы III.

2 Θ , [°]	Интенсивность I/I, [%]
4,2	5
4,8	22
5,1	5
7,6	4
8,1	28
9,7	38
10,3	37
11,3	10
11,9	6
12,0	8
12,8	5
13,7	8
13,9	28
15,2	19
15,3	21
15,6	11
15,9	9
16,2	8
16,5	9
16,8	21
17,1	19
17,5	9
17,9	11
18,2	13
18,4	13
19,0	28
19,3	34
19,6	100
19,9	30
21,0	9
21,4	11
21,6	10
21,8	5
22,1	8
22,6	12
22,8	14
23,3	91
23,6	8
24,2	15
24,6	50
25,7	9
26,5	6
27,5	6
28,1	14
28,6	8
29,4	8
30,0	5
31,0	6
32,1	5
33,3	5
34,2	4

Таблица 6. Химические сдвиги ^{13}C ЯМР Формы III.

Пик	Химический сдвиг (м.д.)
1	168,4
2	167,6
3	166,6
4	166,1
5	160,5
6	157,8
7	156,6
8	156,0
9	134,2
10	132,5
11	129,8
12	128,7
13	127,4
14	127,0
15	125,9
16	114,7
17	113,5
18	103,4
19	101,8
20	71,9
21	70,5
22	48,7
23	48,3
24	47,6
25	46,0
26	44,6
27	28,5
28	27,9
29	25,5
30	25,1
31	19,4
32	18,5
33	14,3
34	13,0

В другом варианте осуществления изобретения Форма III Соединения имеет РПД характеристики, показанные в Таблице 5.

В другом варианте осуществления изобретения Форма III характеризуется по крайней мере тремя РПД пиками при 2Θ углах, выбранных из $4,8^\circ$, $9,7^\circ$, $10,3^\circ$,
5 $13,9^\circ$ и $24,6^\circ$.

В другом варианте осуществления изобретения Форма III характеризуется по меньшей мере четырьмя РПД пиками при 2Θ углах, выбранных из $4,8^\circ$, $9,7^\circ$, $10,3^\circ$, $13,9^\circ$ и $24,6^\circ$.

В другом варианте осуществления изобретения Форма III характеризуется
10 РПД пиками при 2Θ углах, выбранных из $4,8^\circ$, $9,7^\circ$, $10,3^\circ$, $13,9^\circ$ и $24,6^\circ$.

В другом варианте осуществления изобретения Форма III характеризуется РПД пиками при 2Θ углах, выбранных из $4,8^\circ$, $8,1^\circ$, $9,7^\circ$, $10,3^\circ$, $13,9^\circ$, $19,3^\circ$, $19,6^\circ$, $23,3^\circ$ и $24,6^\circ$.

В другом варианте осуществления изобретения Форма III имеет
15 характеристики твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C , показанные в Таблице 6.

В другом варианте осуществления изобретения Форма III характеризуется по меньшей мере двумя пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C с химическими сдвигами, выбранными из 156,6 м.д., 134,2 м.д., 46,0 м.д.,
20 25,5 м.д. и 14,3 м.д.

В другом варианте осуществления изобретения Форма III характеризуется по крайней мере тремя пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C с химическими сдвигами, выбранными из 156,6 м.д., 134,2 м.д., 46,0 м.д.,
25 25,5 м.д. и 14,3 м.д.

В другом варианте осуществления изобретения Форма III характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C с химическими сдвигами, выбранными из 156,6 м.д., 134,2 м.д., 46,0 м.д., 25,5 м.д. и 14,3 м.д.

В другом варианте осуществления изобретения Форма III характеризуется
30 пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C с химическими сдвигами, выбранными из 156,6 м.д., 134,2 м.д., 46,0 м.д., 25,5 м.д. и 14,3 м.д.

В другом варианте осуществления изобретения Форма III характеризуется пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C с химическими

сдвигами, выбранными из 156,6 м.д., 156,0 м.д., 134,2 м.д., 132,5 м.д., 47,6 м.д., 46,0 м.д., 44,6 м.д., 25,5 м.д., 14,3 м.д. и 13,0 м.д.

В другом варианте осуществления изобретения Форма III характеризуется по крайней мере тремя РПД пиками при 2Θ углах, выбранных из $4,8^\circ$, $9,7^\circ$, $10,3^\circ$, $13,9^\circ$ и $24,6^\circ$; или по меньшей мере тремя пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C с химическими сдвигами, выбранными из 156,6 м.д., 134,2 м.д., 46,0 м.д., 25,5 м.д. и 14,3 м.д.

В другом варианте осуществления изобретения Форма III характеризуется по меньшей мере четырьмя РПД пиками при 2Θ углах, выбранных из $4,8^\circ$, $9,7^\circ$, $10,3^\circ$, $13,9^\circ$ и $24,6^\circ$; или по меньшей мере четырьмя пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C с химическими сдвигами, выбранными из 156,6 м.д., 134,2 м.д., 46,0 м.д., 25,5 м.д. и 14,3 м.д.

В другом варианте осуществления изобретения Форма III характеризуется РПД пиками при 2Θ углах, выбранных из $4,8^\circ$, $9,7^\circ$, $10,3^\circ$, $13,9^\circ$ и $24,6^\circ$; или по меньшей мере четырьмя пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C с химическими сдвигами, выбранными из 156,6 м.д., 134,2 м.д., 46,0 м.д., 25,5 м.д. и 14,3 м.д.

В другом варианте осуществления изобретения Форма III характеризуется РПД пиками при 2Θ углах, выбранных из $4,8^\circ$, $9,7^\circ$, $10,3^\circ$, $13,9^\circ$ и $24,6^\circ$; или пиками твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C с химическими сдвигами, выбранными из 156,6 м.д., 134,2 м.д., 46,0 м.д., 25,5 м.д. и 14,3 м.д.

В другом варианте осуществления изобретения Форма III имеет РПД характеристики, показанные в Таблице 5 или пики твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{13}C , показанные в Таблице 6.

Способы получения твердых форм Соединения

Различные твердые формы, включая полиморфы I, II, III и смеси различных полиморфов, могут быть получены растворением Соединения в подходящем растворителе («этап растворения»), предпочтительно при температуре выше комнатной, например, 25°C , более предпочтительно от примерно 45°C до примерно 80°C . Затем нагретый раствор можно охладить («этап охлаждения»), чтобы получить твердое вещество/жидкость, содержащее твердую форму, такую как полиморф I, II или III, или смесь различных твердых форм. Нагретые растворы могут быть отфильтрованы перед охлаждением или могут быть сконцентрированы до или во время этапа охлаждения («этап

концентрирования»). Нагретые растворы также можно обрабатывать соразстворителем («этап обработки соразстворителем»), и возможно, что соразстворитель (если он используется) добавляют на этапе охлаждения. Этап охлаждения включает ступенчатое линейное охлаждение, и во время этапа охлаждения можно добавлять затравочные кристаллы или затравочную суспензию («этап добавления затравки»). Любые комбинации вышеперечисленных этапов могут быть использованы для получения различных твердых форм, включая полиморфы I, II, III и их смеси. После охлаждения полученные твердые вещества можно собрать, промыть подходящим растворителем и высушить с получением различных твердых форм, включая полиморф I, II, III или их смеси.

Способы получения смеси Формы I и Формы II

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу получения смеси полиморфа II и другой твердой формы (Формы I) Соединения, включающему:

- (a) нагревание смеси твердых форм или аморфной формы Соединения в 2-пропаноле до 70°C с получением раствора;
- (b) обработку раствора, полученного на этапе (a), водой, при этом поддерживая температуру от 50°C до 70°C;
- (c) охлаждение водной смеси этапа (b) до 20°C; и
- (d) сбор полученных твердых веществ в виде смеси Формы I и полиморфа II Соединения.

Способы получения Формы I

Форму I Соединения можно получить способом, включающим:

- (a) нагревание Соединения и трет-бутил-метилового эфира (ТВМЕ) или воды при 50°C с получением суспензии;
- (b) охлаждение суспензии этапа (a); и
- (c) сбор полученного твердого вещества в виде Формы I Соединения.

В одном варианте осуществления аморфная форма Соединения используется на этапе (a) варианта осуществления, непосредственно приведенного выше.

Другой вариант осуществления относится к двум вариантам осуществления, описанным непосредственно выше, но дополнительно включает концентрирование суспензии на этапе (b) перед охлаждением этой суспензии.

Способы получения Формы II

Полиморф II Соединения можно получить способом, включающим:

(a) нагревание смеси Соединения и 2-пропанола до 70 °С с получением раствора;

5 (b) фильтрование раствора с этапа (a);

(c) охлаждение фильтрата с этапа (b) до 55°С;

(d) обработку охлажденного раствора с этапа (c) водой;

(e) охлаждение обработанной водой смеси с этапа (d) до 20°С; и

(f) сбор полученного твердого вещества в виде полиморфа II Соединения.

10 В другом способе, способ, описанный непосредственно выше,

дополнительно включает введение затравки в обработанный водой раствор на этапе (d); дальнейшее перемешивание раствора с затравкой при 55°С; и обработку затравленного раствора водой перед охлаждением до 20°С.

15 В любом из двух вариантов осуществления, описанных непосредственно выше, на этапе (a) можно использовать аморфную форму Соединения или смесь его полиморфа II с другой его твердой формой.

Другой способ получения полиморфа II Соединения включает:

(a) нагревание аморфной формы или смеси Соединения (смесь Формы I и полиморфа II), 2-пропанола и воды до 55-60°С с получением раствора;

20 (b) фильтрование раствора с этапа (a);

(c) нагревание фильтрата с этапа (b) до 68-70°С;

(d) нагревание фильтрата с этапа (c) с водой, при этом поддерживая температуру 68-70°С;

(e) охлаждение обработанного водой фильтрата с этапа (d) до 62-66°С;

25 (f) введение затравки в обработанный водой раствор с этапа (d) с помощью суспензии затравки, содержащей Форму II Соединения, воду и изопропанол с получением затравленной смеси;

(g) охлаждение затравленной смеси с этапа (f) до 55°С;

(h) смешивание затравленного раствора с этапа (e) при 55°С;

30 (i) обработку водой затравленного раствора с этапа (h) с получением смеси;

(j) охлаждение смеси с этапа (i) до 55°С;

(k) охлаждение охлажденной смеси с этапа (j) до 20°С; и

(l) сбор полученного твердого вещества в виде полиморфа II Соединения.

Способы получения Формы III

Форму III Соединения можно получить способом, включающим:

(a) нагревание смеси соединения (Форма II) и метанола до 50-55°C с получением раствора;

5 (b) концентрирование раствора с этапа (a) при 40-45°C;

(c) охлаждение концентрированного раствора с этапа (b) до 25°C; и

(d) сбор полученного твердого вещества в виде Формы III Соединения.

Другой вариант осуществления идентичен варианту осуществления, описанному непосредственно выше, за исключением того, что Форма I Соединения используется на этапе (a).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИРУР

На Фигуре 1 показана рентгенограмма РПД Соединения (аморфная форма), полученного в соответствии с процедурой WO 2013017657.

15 На Фигуре 2 показана рентгенограмма рентгеновской порошковой дифрактометрии (РПД) Формы I Соединения.

На Фигуре 3 показан профиль термического анализа Формы I Соединения, определенный с помощью измерения ДСК.

На Фигуре 4А показан спектр твердотельного ^{13}C ЯМР Формы I Соединения.

20 На Фигуре 4В показан спектр твердотельного ^{19}F ЯМР Формы I Соединения.

На Фигуре 5 показана рентгенограмма РПД Формы II Соединения.

На Фигуре 6 показан профиль термического анализа Формы II Соединения, определенный с помощью измерения ДСК.

25 На Фигуре 7А показан спектр твердотельного ^{13}C ЯМР Формы II Соединения.

На Фигуре 7В показан спектр твердотельного ^{19}F ЯМР Формы II Соединения.

На Фигуре 8 показана рентгенограмма РПД Формы III Соединения.

30 На Фигуре 9 показан профиль термического анализа Формы III Соединения, определенный с помощью измерения ДСК.

На Фигуре 10 показан спектр твердотельного ^{13}C ЯМР Формы III Соединения.

На Фигуре 11 представлена изотерма сорбции воды, показывающая поглощение воды Формой II Соединения и аморфным Соединением при хранении при 25 °С и различной относительной влажности.

5 На Фигуре 12А показан спектр комбинационного рассеяния Формы I Соединения.

На Фигуре 12В показан спектр комбинационного рассеяния Формы II Соединения.

На Фигуре 12С показан спектр комбинационного рассеяния Формы III Соединения.

10 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

Как упоминалось выше, основным аспектом настоящего изобретения является кристаллическая форма Соединения, высушенная с помощью лотковой сушилки или тарельчатой сушилки и впоследствии гомогенизированная.

15 Для того чтобы высушить и гомогенизировать кристаллические формы, которые могут быть получены описанными выше способами, специалист в данной области техники может выбрать различные варианты сушки и соответствующее оборудование, такое как универсальная сушилка, миксер-сушилка, тарельчатая сушилка, коническая сушилка, лотковая сушилка, вращающаяся конусная сушилка или сушилка с фильтром.

20 Универсальная сушилка представляет собой горизонтальную вакуумную сушилку с двумя лопастями. На одной из двух лопастей находится измельчитель.

Процессы сушки в универсальной сушилке не получились надежными. Качество высушенного и гомогенизированного продукта, полученного с 25 помощью универсальной сушилки, варьировалось (см. Примеры 5 и 6), и характер растворения таблеток, содержащих переработанный продукт, показал высокую изменчивость (см. измерения растворения в Примере 9 и в Таблице 11).

Как видно из Примера 5 (например, партии 17101 и 17102), процесс сушки в универсальной сушилке приводит к изменению кристаллической структуры 30 Соединения и переходу в аморфные формы. Такие превращения приводят к увеличению размера частиц из-за агломерации и, наконец, к комкованию.

Для фармацевтической композиции существуют критерии высокого качества, и обычно необходимо гарантировать одинаковую кристаллическую морфологию, поскольку разные морфологии могут иметь разную скорость

растворения, что, в свою очередь, приводит к изменению фармакокинетических свойств и, возможно, к разной биодоступности.

Несмотря на исследования по улучшению условий повторной обработки с использованием универсальной сушилки (см. Пример 6, Таблица 8), определение 5 важнейших параметров процесса, контроль которых позволил бы обеспечить высокую воспроизводимость процесса, обеспечивающего постоянную скорость растворения (Пример 9, Таблица 10), остается труднодостижимым.

Однако неожиданно было обнаружено, что сушка на лотках в лотковой сушилке под вакуумом и последующая гомогенизация (Пример 7) является 10 надежной и обеспечивает получение продукта постоянного качества в отношении кристалличности и скорости растворения таблеток, полученных с повторно обработанным Соединением (Пример 9, Таблица 10).

Таблетки, приготовленные с использованием кристаллической формы Соединения, повторно обработанного в соответствии с изобретением (см., 15 например, Пример 8), постоянно демонстрируют высокую скорость растворения. Соответственно, таблетки, приготовленные из повторно обработанного Соединения по данному изобретению, постоянно демонстрируют растворение (DP-растворение) через 45 минут более чем на 80%, например, более 85%, предпочтительно более 90%, т.е. от 90% до 99% или от 95% до 99%.

Не желая быть связанными какой-либо теорией, может быть важно, чтобы 20 Соединение было повторно обработано при минимальном механическом воздействии, чтобы получить лекарственное вещество и, следовательно, лекарственный продукт, который проявляет желаемые свойства растворения. Могут быть предпочтительными способы сушки и/или гомогенизации, которые 25 оказывают лишь ограниченное механическое воздействие на Соединение. Однако, как упоминалось выше, улучшенные условия повторной обработки с использованием универсальной сушилки (Пример 6, Таблица 8), обеспечивающие снижение механического напряжения (например, меньшее перемешивание и измельчение), не привели к однородным результатам в 30 эксперименте по растворению (Пример 9, Таблица 10).

Предпочтительным сушильным оборудованием является лотковая сушилка или тарельчатая сушилка. В более конкретном варианте осуществления сушильное оборудование представляет собой лотковую сушилку.

Под лотком специалист в данной области техники понимает вставной лист металла для большого стеллажа для хранения на полках, стеллажных тележках или лотковых тележках, соответственно, и сушильных шкафах.

5 Подходящими сушилками являются сушилки, температура кожуха которых может быть задана в пределах от 40°C до 80°C. Предпочтительной является температура кожуха в пределах 50-70°C. Особенно предпочтительной является температура кожуха 60-70°C.

10 Сушку можно проводить в присутствии газа-носителя. Подходящим газом-носителем является аргон, неон, азот или ксенон. Предпочтительным газом-носителем является аргон или азот. Особенно предпочтительным является азот.

15 В другом аспекте предпочтительными могут быть сушилки, которые могут работать при пониженном давлении (вакуумные сушилки). Соответственно предпочтительными являются вакуумная лотковая сушилка или вакуумная тарельчатая сушилка. В более конкретном аспекте сушилка представляет собой вакуумную лотковую сушилку.

Сушку прекращают, если в галогенном анализаторе влажности (галогенной сушилке) констатируют потери в образце при сушке $\leq 0,5\%$ при 110°C. Продолжительность сушки составляет 10-20 часов, при этом продолжительность может быть сокращена за счет повторной промывки центрифугированного продукта кристаллизации n-гептаном. Продолжительность сушки также можно 20 сократить, если процесс сушки разделить на отдельные процессы сушки с уменьшенной загрузкой сушилки.

25 Гомогенизация сухого продукта необходима для обеспечения однородного смешивания и измельчения кристаллических игл, полученных в процессе кристаллизации. Гомогенизацию можно проводить в миксере-сушилке.

Под миксером-сушилкой специалист в данной области техники понимает сушилку, которая может использоваться как для сушки, так и для смешивания веществ.

30 Подходящими миксерами-сушилками для гомогенизации в соответствии с настоящим изобретением являются сушилки, для которых может быть задана температура кожуха от 10°C до 40°C. Предпочтительной является температура кожуха в пределах 20-30°C. Особенно предпочтительна температура кожуха 20-25°C, т.е. около 25°C.

Подходящий миксер-сушилка также позволяет перемешивать и измельчать сухой продукт. Сухой продукт можно перемешивать со скоростью от 1 до 10 об/мин (начиная со скорости перемешивания 4 об/мин, возможно постоянное движение перемешивающей лопасти, при более низкой скорости возможна задержка работы лопасти, чтобы сохранить более низкую скорость перемешивания), предпочтительно от 4 до 6 об/мин, например, 4 об/мин. Кроме того, сухой продукт может быть измельчен или гомогенизирован измельчителем со скоростью 100-800 об/мин, предпочтительно 200-400 об/мин и особенно предпочтительно 300 об/мин. Универсальная сушилка представляет собой подходящий миксер-сушилку для гомогенизации высушенного Соединения.

В результате сушки на лотках или полках в лотковой сушилке под вакуумом и последующей гомогенизации в универсальной сушилке получают мелкокристаллические иглы.

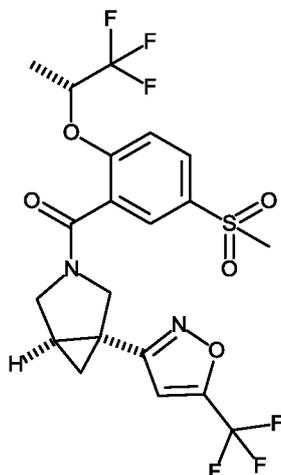
Процесс гомогенизации требует адаптации к используемым инструментам, особенно к настройкам мешалки и измельчителя. Кроме того, продолжительность гомогенизации может варьироваться в зависимости от используемых инструментов. Однако гомогенизация предпочтительно длится менее 4 часов, т.е. от 2 до 3 часов.

Неожиданно было обнаружено, что объемная плотность высушенного соединения, по-видимому, коррелирует со скоростью растворения. Обычно для проверки стабильности процесса используются более сложные параметры, такие как распределение частиц по размерам (PSD). Однако в настоящей ситуации выяснилось, что простые измерения объемной плотности являются более предсказуемыми в отношении предсказуемости растворения.

В этом отношении продукт, полученный в результате процесса повторной обработки, может характеризоваться тем, что Соединение высушивают и поддерживают высокую степень кристалличности, и указанное Соединение имеет объемную плотность 0,20 г/мл или меньше, т.е. 0,15 г/мл или меньше, т.е. $\leq 0,15$ г/мл и $\geq 0,10$ г/мл, например, $\leq 0,14$ г/мл и $\geq 0,10$ г/мл.

Следует также отметить, что технологичность Соединения ограничена, так как измельчение приводит к слипанию и аморфизации соединения. Не удалось определить ни одной надежной и технически осуществимой процедуры измельчения в коммерчески значимом масштабе.

Как указано выше, Соединение (т.е. [5-(метилсульфонил)-2-{{(2R)-1,1,1-трифтор-пропан-2-ил}окси}фенил]{{(1R,5R)-1-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил}метанон) описано в примере 50 в WO 2013/017657, как имеющее формулу



5

и подходит для лечения неврологического или психического расстройства.

Соответственно, повторно обработанное соединение по данному изобретению можно использовать в лекарственном средстве или в качестве лекарственного средства. Соединение селективно ингибирует переносчик глицина-1 (GlyT1), что представляет интерес, например, в отношении когнитивных нарушений, связанных с шизофренией или болезнью Альцгеймера. Его можно использовать для лечения заболеваний, которые доступны при ингибировании GlyT1, в частности, нарушений сна, таких как бессонница или нарколепсия, депрессии, расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ / злоупотреблением психоактивными веществами, нарушений слуха, синдрома дефицита внимания (гиперактивности), воспалительной боли, невропатической боли, расстройств аутистического спектра или расстройств импульсного контроля. Предпочтительно его можно использовать для лечения таких заболеваний, как психозы, нарушения памяти и обучения и шизофрения (положительные и отрицательные симптомы шизофрении и когнитивные нарушения, связанные с шизофренией).

20

Лечение включает введение терапевтически эффективного количества повторно обработанного Соединения нуждающемуся в этом человеку.

ДАЛЬНЕЙШАЯ ОБРАБОТКА ВЫСУШЕННОГО ПРОДУКТА

В другом аспекте изобретение относится к дальнейшей обработке высушенного продукта в смесь, гранулы и таблетки или ядра таблеток.

Сухая грануляция

Соединение доставляется на производство лекарственного препарата в неизмельченном, непросеянном, агломерированном виде, так как измельчение приводит к слипанию и аморфизации соединения. Для планируемого качества целевого лекарственного препарата решающее значение имеют показатели растворимости (см. выше) и единообразии единиц дозирования, согласно фармакопеям. Поскольку на эффективность растворения влияют вышеописанные варианты сушки, на единообразии единиц дозирования влияет производственный процесс.

При желаемом уровне лекарственной нагрузки (приблизительно 7% (масс./масс.)) стабильная и гомогенная дисперсия соединения и вспомогательных веществ является важным аспектом качества. Стандартный процесс для достижения однородной дисперсии твердых веществ в фармацевтике заключается в просеивании и деагломерации всего сырья до приблизительно сравнимых размеров частиц и затем смешивании просеянных материалов в подходящем фармацевтическом блендере (с высоким или низким усилием сдвига). Стандартный процесс для соединения был невозможен, так как соединение полностью прилипает к сеткам стандартных фармацевтических мельниц и блокирует процесс. Чтобы преодолеть склонность соединения к слипанию и аморфизации во время просеивания и измельчения, был разработан двухэтапный подход к приготовлению смеси.

На первом этапе предварительно взвешенное сырье, Соединение, моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и кроскармеллозу натрия помещают в подходящий контейнер и предварительно смешивают с использованием подходящего гравитационного блендера для получения первой технической предварительной смеси. В этой предварительной смеси агломераты соединения грубо отделяют друг от друга и покрывают также добавленными другими сырьевыми материалами. (Это разделение позволяет сначала осторожно просеивать и деагломерировать соединения и другие материалы). Предварительную смесь просеивают с помощью подходящей просеивающей мельницы, используя

крупное сито размером, например, 3,2 мм (2,5–4,0 мм). В результате 100% технической предварительной смеси проходит сито без блокировки.

На втором этапе к просеянной предварительной смеси добавляют стеарат магния. Эту комбинацию затем снова просеивают с использованием подходящей просеивающей мельницы с более узким размером сита, например, 1,3 мм (0,8–2,0 мм). В результате 100% предварительной смеси, включающей стеарат магния, проходит через сито без блокировки.

Просеянную комбинацию стеарата магния/предварительной смеси смешивают в подходящем гравитационном блендере с получением полностью деагломерированной, гомогенно диспергированной фармацевтической смеси.

Чтобы зафиксировать гомогенную дисперсию соединения и наполнителей, смесь прессуют с помощью подходящего роликового пресса (например, Hosokawa или Gerteis или другого) в ленты, которые сразу же перемалывают в гранулы на встроенной просеивающей мельнице с размером сита, например, 1,0 мм (0,8–1,2 мм).

Полученные гранулы можно либо использовать в качестве промежуточного технологического материала для дальнейшего смешивания, либо ими можно заполнять капсулы, саше или аналогичные дозирующие приспособления для использования в качестве самого лекарственного препарата.

Окончательное смешивание перед прессованием в таблетки

Чтобы сделать возможным прессование в таблетки, дополнительное количество стеарата магния и гранулы (из указанного выше гранулирования) просеивают с помощью подходящей просеивающей мельницы с размером сита, например, 1,3 мм (0,8 – 2,0 мм).

Просеянную комбинацию стеарата магния/гранул смешивают в подходящем гравитационном блендере для получения конечной смеси.

Прессование

Окончательную смесь прессуют в ядра таблеток с помощью стандартного ротационного таблеточного пресса.

Нанесение пленочного покрытия

Смесь пленочного покрытия диспергируют в воде, очищают с использованием подходящей мешалки и сосуда. Ядра таблеток покрывают суспензией пленочного покрытия в подходящей барабанной установке для нанесения покрытий.

В соответствии с описанной выше процедурой были приготовлены таблетки с качественным и количественным составом в соответствии с DF1, как показано ниже.

Соответственно, дополнительный аспект относится к способу получения деагломерированной, гомогенно диспергированной фармацевтической смеси, содержащей Соединение,

при этом способ включает следующие этапы:

i) смешивание Соединения с одним или несколькими другими ингредиентами, такими как разбавители и инертные носители,

ii) просеивание предварительной смеси с этапа i) в подходящем оборудовании, например, ситовой мельнице с размером сита от 2,5 до 4,0 мм,

iii) необязательное добавление смазывающего вещества, предпочтительно стеарата магния, к просеянной предварительной смеси, полученной после этапа ii),

iv) просеивание смеси с этапа iii) в ситовой мельнице с использованием сита размером от 0,8 до 2,0 мм,

v) необязательное смешивание просеянной комбинации смазочного вещества /предварительной смеси.

В еще одном варианте осуществления вышеуказанный способ дополнительно включает следующие этапы (для получения гранул):

vi) прессование смеси с этапа v) в ленты, и

vii) измельчение этих лент в гранулы с использованием подходящего оборудования, например, ситовой мельницы с размером сита от 0,8 до 1,2 мм.

В другом варианте осуществления вышеуказанный способ дополнительно включает следующие стадии (для получения таблеток или ядер таблеток):

viii) просеивание гранул, полученных на этапе vii), необязательно вместе со смазывающим веществом, например, стеаратом магния, с использованием просеивающей мельницы с размером сита от 0,8 до 2,0 мм,

ix) необязательное смешивание комбинации смазывающее вещество/гранулы,

x) прессование смеси с этапа ix) в таблетки.

Более конкретные варианты осуществления способа определены ниже:

Размер сита на этапе ii) составляет от 3,0 до 3,4 мм.

Размер сита на этапе iv) составляет от 1,1 до 1,4 мм.

Размер сита на этапе vii) составляет от 0,9 до 1,1 мм.

Размер сита на этапе viii) составляет от 1,1 до 1,4 мм.

Другие ингредиенты на этапе i) выбирают из группы, включающей моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу.

Другие ингредиенты на этапе i) выбирают из группы, состоящей из моногидрата лактозы, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и кроскармеллозы натрия.

Дополнительные аспекты относятся к смеси, полученной в результате способа или вариантов осуществления, как описано выше.

Дополнительные аспекты относятся к гранулам, полученным способом или вариантами осуществления, как описано выше.

Дополнительные аспекты относятся к гранулам, полученным способом или вариантами осуществления, как описано выше, где гранулы содержат моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и кроскармеллозу натрия.

Дополнительные аспекты относятся к таблетке или ядру таблетки, полученному способом или вариантами осуществления, как описано выше.

Дополнительные аспекты относятся к таблетке или ядру таблетки, полученному способом или вариантами осуществления, как описано выше, где таблетка или ядро таблетки содержат разбавители и инертные носители, выбранные из группы, состоящей из моногидрата лактозы, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и кроскармеллозы натрия.

Дополнительные аспекты относятся к таблетке или ядру таблетки, полученному способом или вариантами осуществления, как описано выше, где таблетка или ядро таблетки содержат от 2 до 8 % Соединения, от 50 до 70 % моногидрата лактозы, от 20 до 30 % микрокристаллической целлюлозы, от 2 до 10 % гидроксипропилцеллюлозы, от 1 до 5 % кроскармеллозы натрия и от 0,8 до 2 % стеарата магния.

Дополнительные аспекты относятся к таблетке или ядру таблетки, полученному способом или вариантами осуществления, как описано выше, где таблетка или ядро таблетки содержат от 6 до 7 % Соединения, от 55 до 60 % моногидрата лактозы, от 22 до 27 % микрокристаллической целлюлозы, от 4 до

6% гидроксипропилцеллюлозы, от 2 до 4% кроскармеллозы натрия и от 1,0 до 1,5% стеарата магния.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

5 Подходящие препараты для введения повторно обработанного Соединения по данному изобретению будут очевидны специалистам в данной области и включают, например, гранулы, таблетки, пилюли и капсулы. Содержание повторно обработанного Соединения должно быть в диапазоне от 0,05 до 90% масс., предпочтительно от 0,1 до 50% масс. от всей композиции.

10 Повторно обработанное Соединение для использования в производстве фармацевтических композиций, как описано в настоящем документе, может быть в форме полиморфа I или II, включая их смеси.

15 Подходящие таблетки могут быть получены, например, путем смешивания повторно обработанного Соединения с известными эксципиентами, например, инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, фосфат кальция, лактоза/моногидрат лактозы или микрокристаллическая целлюлоза; разрыхлители, такие как кукурузный крахмал, альгиновая кислота или кроскармеллоза натрия; связующие вещества, такие как крахмал или желатин; смазывающие вещества, такие как стеарат магния или тальк; и/или агенты для замедления высвобождения, такие как карбоксиметилцеллюлоза, ацетатфталат 20 целлюлозы или поливинилацетат. Таблетки также могут содержать несколько слоев.

25 Таблетки с покрытием могут быть изготовлены соответствующим образом путем покрытия ядер, полученных аналогично таблеткам, веществами, обычно используемыми для покрытия таблеток, например, коллидоном или шеллаком, гуммиарабиком, тальком, диоксидом титана или сахаром. Для обеспечения отсроченного высвобождения или предотвращения несовместимости ядро также может состоять из нескольких слоев. Точно так же покрытие таблетки может состоять из нескольких слоев для достижения отсроченного высвобождения, возможно, с использованием наполнителей, упомянутых выше для таблеток.

30 Таблетки для перорального введения могут содержать добавки, такие как цитрат натрия, карбонат кальция и дикальцийфосфат вместе с различными добавками, такими как крахмал, предпочтительно картофельный крахмал, желатин и т.п. Кроме того, в процессе таблетирования можно одновременно использовать смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат

натрия и тальк. В случае водных суспензий Соединение можно комбинировать с различными усилителями вкуса или красителями в дополнение к вспомогательным веществам, упомянутым выше.

Капсулы, содержащие активное вещество по данному изобретению, могут быть, например, приготовлены путем смешивания Соединения с инертными носителями, такими как лактоза или сорбит, и упаковывания их в желатиновые капсулы.

Наполнители, которые можно использовать, включают, например, воду, фармацевтически приемлемые органические растворители, такие как парафины (например, нефтяные фракции), растительные масла (например, арахисовое или кунжутное масло), моно- или полифункциональные спирты (например, этанол или глицерин), носители, такие как, например, природные минеральные порошки (например, каолины, глины, тальк, мел), синтетические минеральные порошки (например, высокодисперсная кремниевая кислота и силикаты), сахара (например, тростниковый сахар, лактоза и глюкоза), эмульгаторы (например, лигнин, отработанные сульфитные щёлочи, метилцеллюлоза, крахмал и поливинилпирролидон) и смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк, стеариновая кислота и лаурилсульфат натрия).

Изобретение также предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере два различных полиморфа повторно обработанного Соединения, например, полиморф I и полиморф II и фармацевтически приемлемый наполнитель.

Следующие конкретные примеры фармацевтических лекарственных форм (DF1 и DF2) иллюстрируют настоящее изобретение, не ограничивая его объем:

DF1:

Ингредиенты	Количество [%]	10 мг дозировка масса [мг]	Функция
Соединение	6,90	10,00	Активный ингредиент
Лактозы моногидрат	58,33	84,58	Наполнитель
Целлюлоза микрокристаллическая	25,52	37,00	Наполнитель
Гидроксипропил целлюлоза	5,00	7,25	Связывающее вещество
Кроскармеллоза натрия	3,00	4,35	Дезинтегрант
Стеарат магния (внутригранулярный)	0,50	0,73	Смазывающее вещество
Стеарат магния (экстрагранулярный)	0,75	1,09	Смазывающее вещество
Всего в %	100	100	--

Ингредиенты	Количество [%]	10 мг дозировка масса [мг]	Функция
Общая масса ядра таблетки [мг]		145,00	--
Смесь для пленочного покрытия	2,42	4,40	Агент пленочного покрытия
Очищенная вода	по необходимости	по необходимости	Растворитель для суспензии пленочного покрытия
Всего в %	100%	100%	--
Общая масса покрытой пленкой таблетки [мг]		149,40	--

Смесь для пленочного покрытия, например:

Экципиент	Количество	Функция
Гипромеллоза	50,000%	Пленкообразователь
Макрогол 400	5,000%	Пластификатор
Тальк	15,000%	Антиадгезив
Диоксид титана	25,000%	Пигмент
Оксид железа желтый	2,500%	Пигмент
Оксид железа красный	2,500%	Пигмент

DF2:

Ингредиенты		1 мг		25 мг	
Гранулирование (внутригранулярное)		мг/на таблетку	% (масс./масс.)	мг/на таблетку	% (масс./масс.)
(1)	Соединение	1,0	1,25	25,0	6,25
(2)	Лактозы моногидрат NF, модифицированный агломерированный	26,20	32,75	121,80	30,45
(3)	Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102 SCG	24,80	31,00	118,60	29,65
(4)	Кросскармеллоза натрия	2,40	3,00	12,0	3,00
(5)	Стеарат магния, растительного происхождения	0,40	0,50	2,0	0,50
Смешивание (экстрагранулярное)					
(6)	Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102 SCG	24,80	31,00	118,60	29,65
(7)	Стеарат магния, растительного происхождения	0,40	0,50	2,0	0,50
Всего		80 мг	100%	400 мг	100%

5

ПРИМЕРЫ

Пример 1А: Получение смеси полиморфа I и II Соединения

В реактор загружают аморфную форму Соединения (20 г) и 2-пропанол (75 мл) и нагревают содержимое до 70°C. Полученный раствор обрабатывают водой (111 мл) при поддержании температуры замеса не ниже 50°C. Затем содержимое

10

реактора охлаждают до 20°C в течение 1,5 часов. Твердые вещества собирают фильтрованием, промывают водой и сушат при пониженном давлении при 40°C, получая смесь Формы I и Формы II Соединения (15,4 г, выход 77%), имеющую молярное соотношение 61:39 (Форма I: Форма II).

5 Пример 1В: Получение полиморфа I (Форма I) Соединения

Аморфное соединение (50 мг) обрабатывают 4 мл трет-бутилметилового эфира (ТВМЕ) и полученную суспензию перемешивают в течение 2 ч при 50°C. Около 2 мл растворителя удаляют при пониженном давлении. Затем смесь фильтруют и твердые вещества сушат в течение ночи в вакуумной печи при 10 40°C, получая Форму I Соединения.

Форма I Соединения также может быть приготовлена в соответствии с описанной выше процедурой с использованием воды вместо ТВМЕ.

Пример 2А: Получение полиморфа II (Форма II) Соединения

В реактор загружают смесь Формы I и Формы II Соединения (37 г, 0,072 15 моль) и 140 мл изопропанола и нагревают содержимое реактора примерно до 70°C. Полученный раствор фильтруют под вакуумом (воронка Бюхнера с фильтровальной бумагой) и фильтрат охлаждают примерно до 55°C. Затем раствор обрабатывают водой (111 мл) и вносят затравку 0,74 г Формы II Соединения при тщательном перемешивании при 55°C в течение по меньшей 20 мере 4 часов. К перемешиваемой смеси в течение не менее 6 часов добавляют дополнительное количество воды (95,14 г), перемешивание прекращают и содержимое реактора охлаждают до 20°C в течение не менее 4 часов. Полученные твердые вещества затем собирают фильтрованием, промывают 25 водой, а затем гептаном и сушат на воздухе с получением Формы II Соединения.

Пример 2В: Получение полиморфа II (Форма II) Соединения

В реактор загружают смесь Формы I и Формы II Соединения (100 г, 0,195 30 моль), изопропанола (500 мл) и воды (100 мл). Содержимое реактора нагревают при перемешивании до 55-60°C и полученный раствор фильтруют под вакуумом (воронка Бюхнера с фильтровальной бумагой) при 55-60°C. Перемешиваемый фильтрат нагревают до 68-70°C, обрабатывают 600 мл воды при поддержании 30 температуры при 68-70°C и охлаждают до 62-66°C в течение 30 мин. В раствор вносят затравочную суспензию Формы II Соединения (2 г) в смеси 20 г воды и 4 г изопропилового спирта, выдерживают при 62-66°C в течение 0,5 ч и охлаждают до 55°C в течение 2-3 часов. Полученную смесь перемешивают при

55°C в течение 2 ч, охлаждают до 20°C в течение 4-6 ч и фильтруют. Твердые вещества промывают водой (200 мл) и сушат при 50-70°C в течение по меньшей мере 8 часов с получением **Формы II Соединения**.

Пример 3: Получение полиморфа III Соединения

5 В реактор загружают **Форму II Соединения** (20 г, 39 ммоль) и метанол (200 мл) и нагревают содержимое реактора до 50-55°C. Содержимое реактора затем концентрируют при пониженном давлении при 40-45°C примерно до 80 мл, охлаждают до комнатной температуры в течение не менее 1 часа и перемешивают еще 2 часа при комнатной температуре. Твердые вещества
10 собирают фильтрованием, промывают гептаном и сушат при пониженном давлении при 50°C в течение 10 часов с получением 19,46 г **Формы III Соединения**.

Пример 4: Перекристаллизация соединения

20,0 г Соединения суспендируют в смеси 98,7 г изопропанола и 167,7 г
15 воды. Затем суспензию растворяют при 70-80°C, перемешивают в течение 15-30 минут при этой температуре и затем фильтруют под вакуумом. Полученный раствор доводят до 54-60°C. Добавляют 600 мг затравочных кристаллов и перемешивают в течение 4 часов при 54-60°C. Затем температуру снижают до 30-40°C в течение 90-110 минут и полученную суспензию перемешивают в
20 течение 30-45 минут при этой температуре. Для созревания кристаллов материал снова нагревают до 54-60°C, перемешивают в течение 30-45 минут и затем охлаждают в течение 90-110 минут до 30-40°C. Суспензию фильтруют и полученный продукт кристаллизации промывают 58,0 г воды и 82,0 г н-гептана.

Пример 5: Сушка партий 17102-17204 в универсальной сушилке

25 Партию 17102 получали добавлением затравки в раствор Соединения в изопропаноле/воде. Осажденный продукт выделяют в виде влажного продукта центрифугированием и промывают теплой водой с температурой 35°C.

Партии 17103 и 17104 получали добавлением затравки в раствор Соединения в изопропаноле/воде. Осажденный продукт выделяют в виде
30 влажного продукта центрифугированием, промывают сначала очищенной водой, а затем н-гептаном.

Партии 17101, 17102, 17103 и 17104 (продукт кристаллизации) Соединения повторно обрабатывали в лопастной сушилке, как показано в Таблице 7. В

качестве сушильного устройства использовалась универсальная сушилка производителя Rosemund.

Настройки используемой универсальной сушилки:

- Температура кожуха: 50°C
- Лопастная мешалка: 4 об/мин.
- Газ-носитель: выкл.
- Вакуум: вкл. (в результате чего эффективное давление составляет от 30 до 70 мбар.)

- Измельчитель: в начале выключен

- для партии 17101 измельчитель был включен через 12 часов сушки при 300 об/мин.

- для партии 17102 измельчитель был включен через 1 час сушки при 300 об/мин.

- для партии 17103 измельчитель был включен дважды на 10 минут

- для партии 17103 измельчитель был включен один раз на 10 минут

- Сушку прекращали, если в галогенной сушилке констатировали потери при сушке $\leq 0,5\%$ в образце, взятом при 110°C. Для сокращения времени сушки партий 17103 и 17104 продукт кристаллизации повторно промывали после центрифугирования н-гептаном. Кроме того, процесс сушки был разделен на отдельные процессы с уменьшенной загрузкой сушилки.

Таблица 7: Условия сушки партий 17101 - 17104 в универсальной сушилке

Партия	17101	17102	17103	17104
Количество выделенного продукта	31,0 кг	40,6 кг	18,0 кг	13,3 кг
Растворитель для промывания	Вода	Вода	Вода / н-гептан	Вода / н-гептан
Объемная плотность	280 г/л			
Продолжительность сушки	23 ч	32 ч	19 ч	7,5 ч
Температура кожуха	50°C			
Лопастная мешалка	Вкл.			
Измельчитель	вкл. через 12 ч 300 об./мин.	вкл. через 1 ч 300 об./мин.	вкл. 2 x 10 мин. 300 об./мин.	вкл. 1 x 10 мин. 300 об./мин.
Газ-носитель	выкл.			
Объемная плотность [г/мл]	п/а	0,35	0,50	0,23

Первые две партии (17101, 17102) промывали исключительно водой, а процесс сушки продолжался до 32 часов. Материал демонстрировал сильную агломерацию, и сканирующий электронный микроскоп выявил расплавленные ядра агломератов.

5 Чтобы уменьшить нагрузку на сушилку, центрифугирование и сушка третьей партии были разделены на два отдельных выделения. После центрифугирования первой половины партии (17103) материал все еще оставался достаточно влажным. В процессе сушки образовались более крупные агломераты, которые, однако, не имели расплавленного ядра. После
10 центрифугирования и сушки второй половины партии (17104) образовались только рыхлые агломераты, которые можно было легко измельчить.

Все партии перерабатывали в таблетки в соответствии с Примером 8. Результаты тестов на растворение (Пример 9) были ниже растворения, достигнутого с материалом, высушенным в лотковой сушилке (см. Таблицу 11).

15 Пример 6: Сушка партий 1-4ТА и 1-4 ТВ в универсальной сушилке

При добавлении затравки в раствор Соединения в изопропанол/воде выпавший в осадок продукт выделяли (Пример 4) в виде влажного продукта путем центрифугирования, сначала промывали очищенной водой, а затем н-гептаном и повторно обрабатывали в миксере-сушилке, как указано в Таблице 8.

20 Улучшение процесса кристаллизации продукта кристаллизации приводит к лучшему отжиму продукта кристаллизации, что снижает остаточную влажность после центрифугирования. Пониженная остаточная влажность сокращает продолжительность процесса сушки.

Сушку проводили в универсальной сушилке сначала при 65°C без
25 перемешивания (лопастную мешалку включали только для заполнения сушилки и забора образца) до достижения потерь при сушке $\leq 5\%$. Затем температуру кожуха универсальной сушилки снижали до 50°C и включали лопастную мешалку до достижения потерь при сушке $\leq 0,5\%$. Наконец, температура кожуха универсальной сушилки была снижена до 20°C перед началом гомогенизации
30 при перемешивании (4 об/мин.) и измельчении (300 об/мин).

Партии 1-4ТА и 1-4 ТВ продукта кристаллизации повторно обрабатывали в миксере-сушилке, как указано в Таблице 8.

Этап сушки 1 (DS1):

- Температура кожуха: 65° С

- Лопастная мешалка: включали только для заполнения сушилки и отбора пробы

- Наполнение до пониженной степени наполнения

- После заполнения лопастную мешалку выключают

5 - Измельчитель: выкл.

- Газ-носитель: вкл.

- Вакуум: вкл. (результатирующее эффективное давление примерно от 30 до 70 мбар)

10 - Для отбора проб лопастная мешалка должна быть кратковременно включена, а затем выключена

- Как только в отобранном образце определяется потеря при сушке $\leq 5\%$ при температуре 110°C в галогенной сушилке, включают лопастную мешалку и измельчитель и снижают температуру кожуха (50°C).

Этап сушки 2 (DS2):

15 - Температура кожуха: 50°C

- Лопастная мешалка: 4 об/мин.

- Измельчитель: выкл.

- Газ-носитель: вкл.

20 - Вакуум: вкл. (результатирующее эффективное давление примерно от 30 до 70 мбар)

- Этап сушки 2 прекращают, один раз для взятого образца определяют потерю при сушке $\leq 0,5\%$ в галогенной сушилке при температуре 110°C .

- Наконец, выключают обогрев кожуха и материал охлаждают до $\leq 25^{\circ}\text{C}$, после чего материал гомогенизируют при перемешивании и измельчении.

25 Гомогенизация (H):

- Температура кожуха: 20°C

- Лопастная мешалка: 4 об/мин.

- Измельчитель: 300 об/мин.

- Газ-носитель: выкл.

30 - Продолжительность: 2-3 часа

Четыре партии (1-4) были приготовлены с использованием двух отдельных процессов сушки (ТА и ТВ) и высушены в универсальной сушилке с использованием улучшенных условий.

Таблица 8: Улучшенные условия сушки в универсальной сушилке

Партия	1ТА	1ТВ	2ТА	2ТВ	3ТА	3ТВ	4ТА	4ТВ
Количество выделенного продукта	17,6 кг	24,4 кг	29,7 кг	25,2 кг	27,4 кг	25,9 кг	22,8 кг	29,7 кг
Растворитель для промывания	вода / н-гептан							
Температура кожуха: Продолжительность сушки	DS1. 65°C: 251 мин. DS2. 50°C: 136 мин. Н. 20°C: 180 мин.	DS1. 65°C: 273 мин. DS2. 50°C: 149 мин. Н. 20°C: 180 мин.	DS1. 65°C: 447 мин. DS2. 50°C: 230 мин. Н. 20°C: 180 мин.	DS1. 65°C: 350 мин. DS2. 50°C: 230 мин. Н. 20°C: 180 мин.	DS1. 65°C: 494 мин. DS2. 50°C: 203 мин. Н. 20°C: 180 мин.	DS1. 65°C: 448 мин. DS2. 50°C: 212 мин. Н. 20°C: 180 мин.	DS1. 65°C: 1120 мин. DS2. 50°C: 254 мин. Н. 20°C: 177 мин.	DS1. 65°C: 372 мин. DS2. 50°C: 293 мин. Н. 20°C: 172 мин.
Лопастная мешалка вкл./выкл. и об/мин	DS1: включен только при наполнении и отборе проб DS2: вкл., 4 об/мин. Н: вкл., 4 об/мин.							
Скорость измельчителя	Включен только при гомогенизации, при 300 об/мин							
Вакуум	вкл.							
Газ-носитель	вкл.							
Объемная плотность [г/мл]	0,17	0,16	0,17	0,2	0,18	0,17	0,22	0,17

DS1: Этап сушки 1; DS2: Этап сушки 2; Н: гомогенизация

Процесс сушки проводили для всех 8 партий в одинаковых условиях. (Время высыхания определяли остаточным содержанием воды.) Вещество не перемешивали во влажном состоянии (за исключением случаев заполнения или отбора проб). Однако данные о растворении ДР партий показали высокую изменчивость, и не было достоверных результатов для всех восьми партий. Таким образом, процесс сушки в универсальной сушилке не считается надежным.

Пример 7-1: Сушка на стеллажах в вакуумной лотковой сушилке с последующей гомогенизацией в универсальной сушилке

Настройки вакуумной лотковой сушилки:

Температура кожуха: 65°C

Газ-носитель: вкл.

Вакуум: вкл.

Прекращение сушки: при обнаружении в образце потерь при сушке при 110°C ≤ 0,5% с галогенной сушилкой

Настройки универсальной сушилки для гомогенизации:

Температура кожуха: 20°C

Лопастная мешалка: 4 об/мин

Измельчитель: 200 - 400 об/мин

Газ-носитель: выкл.

Продолжительность гомогенизации: 2-3 ч.

Таблица 9: Условия сушки на лотках в вакуумной лотковой сушилке и последующей гомогенизации в универсальной сушилке

Партия	18105	18106	18107	5	6
Количество выделенного продукта	15,9 кг	23,0 кг	21,9 кг	43,2 кг	43,1 кг
Растворитель для промывания	вода / н-гептан				
Продолжительность сушки	14 ч	20 ч	10,5 ч	12,75 ч	12,5 ч
Температура кожуха	65°C				
Газ-носитель	вкл.				
Продолжительность гомогенизации	180 мин.	143 мин.	215 мин.	170 мин.	145 мин.
Объемная плотность [г/мл]	0,12	0,15	0,14	0,14	0,15

Сушка различных партий на полках лотковой сушилки и последующая гомогенизация в универсальной сушилке дали повторно обработанное Соединение в виде мелких кристаллических игл. Изготовленные из них таблетки показали хорошую и постоянную растворимость. Растворение ДР через 45 минут постоянно составляло 95-99% (см. Таблицу 10).

Пример 7-2: Сушка на стеллажах в вакуумной лотковой сушилке с последующей гомогенизацией в универсальной сушилке и просеиванием

Настройки вакуумной лотковой сушилки:

Температура кожуха: 60°C

Вакуум: вкл.

Прекращение сушки: при обнаружении в образце потерь при сушке при 110°C ≤ 0,5% с галогенной сушилкой

Настройки универсальной сушилки для гомогенизации:

Температура кожуха: 20°C

Лопастная мешалка: 4 об/мин.

Измельчитель: 200-400 об/мин.

Газ-носитель: выкл.

Продолжительность гомогенизации: 2 ч 30 мин. - 3 ч 20 мин.

Параметры просеивания с помощью конической ситовой мельницы

(“ConiWitt 150” от Frewitt)

Ситовые вставки: квадратные отверстия 5 мм и круглые отверстия 4 мм

Партия 109-	8942	8943	9100	8955	9101	9102	9103	9104	8954
Количество выделенного продукта [кг]	52,6	67,7	82,6	81,6	52,1	44,7	53,5	50,5	76,7
Растворитель для промывания	вода / н-гептан								
Продолжительность сушки	22 ч	21 ч	22 ч	21 ч	13 ч	11 ч	12 ч	13 ч	21 ч
Температура кожуха	60°C								
Продолжительность гомогенизации	2 ч 30 мин – 3 ч 20 мин								
просеивание	да	да	да	да	да	да	да	да	да
Объемная плотность [г/мл]	0,16	0,14	0,15	0,15	0,14	0,15	0,15	0,15	0,15

Пример 8: Переработка высушенного продукта в таблетки

Производство гранул (этап 1)

• Соединение, моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и кроскармеллозу натрия предварительно смешивают в подходящем гравитационном блендере для получения предварительной смеси (этап 1.1).

• Предварительную смесь просеивают на соответствующей просеивающей мельнице с размером сита 3,2 мм (этап 1.2).

• Затем стеарат магния и просеянную предварительную смесь (с этапа 1.2) просеивают с использованием подходящей просеивающей мельницы с размером сита 1,3 мм (этап 1.3).

• Комбинацию просеянного стеарата магния/предварительной смеси смешивают в подходящем гравитационном блендере для получения смеси (этап 1.4).

• Смесь прессуют подходящим роликовым прессом в ленты, которые просеиваются на встроенной просеивающей мельнице с размером сита 1,0 мм в гранулы (этап 1.5).

Производство конечной смеси (этап 2)

• Стеарат магния и гранулы (с этапа 1.5) просеивают на подходящей просеивающей мельнице с размером сита 1,3 мм (этап 2.1).

• Комбинацию просеянного стеарата магния/гранул смешивают в подходящем гравитационном блендере для получения конечной смеси (этап 2.2).

Производство ядер таблетки (этап 3)

• Конечную смесь (с этапа 2.2) прессуют в ядро таблетки, используя стандартный роторный таблеточный пресс.

Производство таблеток с пленочным покрытием (этап 4)

• Смесь для пленочного покрытия диспергируют в очищенной воде путем перемешивания в подходящем сосуде для смешивания (этап 4.1).

• Ядра таблеток покрывают суспензией пленочного покрытия (с этапа 4.1) в подходящей барабанной установке для нанесения покрытий для получения таблеток с пленочным покрытием, содержащих Соединение.

В соответствии с описанной выше процедурой были приготовлены таблетки с качественным и количественным составом в соответствии с DF1, как показано

выше, в партиях от 5 до 120 кг. Этот процесс кажется подходящим для еще больших размеров партии.

Пример 9: Измерение характеристик высвобождения/растворения высушенного продукта кристаллизации (Растворение лекарственного препарата) из таблеток, полученных в соответствии с Примером 8

Таблетки в течение 90 минут растворяют в 900 мл среды, состоящей из 0,1М HCl с 0,25% додецилсульфатом натрия (SDS) с помощью лопастной мешалки ("Испытание на растворение твердых лекарственных форм", Аппарат 2), при скорости перемешивания 75 об/мин. Пробы отбирают в определенные моменты времени с использованием фильтров тонкой очистки Toyoama Fine Filters F-25. В течение последних 30 минут теста скорость перемешивания увеличивают до 1590 об/мин. Высвобождение Соединения количественно определяют методом ВЭЖХ/УФ.

В Таблицах 10 показано, что сушка на полках в лотковой сушилке приводит к улучшению характеристик растворения (DP), т.е. в повышенной скорости растворения или обеспечении стабильно высоких скоростей растворения независимо от небольших изменений процесса во время сушки и гомогенизации.

Таблица 10-1: Результаты, касающиеся растворения (DP) лекарственного продукта:

	iGlyT1 DS	DP lot #	Раств.% 5 мин	Раств.% 10 мин	Раств.% 15 мин	Раств.% 20 мин	Раств.% 30 мин	Раств.% 45 мин	Раств.% 60 мин	Раств.% 90 мин (бескон.)
Сушка с перемешиванием в универсальной сушилке	17101	X180121	63	72	76	79	82	85	87	91
	17102	X180102	50	58	62	65	70	74	77	83
	17103	X180122	64	72	76	78	81	83	85	88
	17104	X180104	70	77	80	82	85	88	89	93
	1TA	X180207	72	80	84	86	88	90	91	93
	1 TB	X180208	69	83	87	89	92	94	95	96
	2 TA	X180209	72	80	85	87	89	92	93	94
	2 TB	X180210	60	71	76	78	82	84	86	89
	3 TA	X180211	73	82	86	89	91	93	94	95
	3 TB	X180212	75	86	91	94	96	98	99	100
	4 TA	X180213	63	72	75	78	81	83	85	88
	4 TB	X180214	74	83	87	90	93	95	96	97
Сушка на стеллажах в вакуумной лотковой сушилке с последующей гомогенизацией	18105	X180081	78	87	91	93	96	97	98	99
	18106	X180082	74	84	89	91	94	96	96	98
	18107	X180083	76	86	91	94	96	98	98	100
	5	X180227	81	89	92	94	96	97	97	98
	6	X180228	80	88	91	93	95	96	96	97

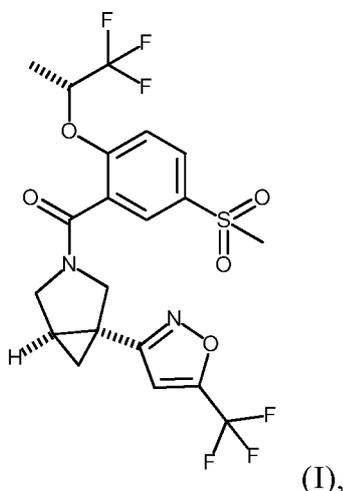
Таблица 10-2: Результаты, касающиеся растворения (DP) лекарственного продукта:

	iGlyT1 DS	DP lot #	Раств.% 5 мин	Раств.% 10 мин	Раств.% 15 мин	Раств.% 20 мин	Раств.% 30 мин	Раств.% 45 мин	Раств.% 60 мин	Раств.% 90 мин (бескон.)
Сушка на стеллажах в лотковой вакуумной сушилке с последующей гомогенизацией и просеиванием	1098942	X200190	77	85	89	90	93	94	95	96
	1098943	X200191	74	85	90	92	94	96	96	97
	1099100	X200188	74	83	87	89	91	93	93	95
	1098955	X200193	76	84	88	89	91	93	94	96
	1099101	X200194	70	81	86	89	92	93	94	97
	1099102	X200197	77	87	91	93	95	97	98	98
	1099103	X200195	77	87	91	93	96	97	98	99
	1099104	X200196	77	86	90	91	93	95	96	97
	1098954	X200192	74	84	88	90	93	95	95	96

Были получены тонкие кристаллические иглы. Изготовленные из них таблетки показали хорошую и постоянную растворимость. Растворение DP через 45 минут составляло 93-97%.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ повторной обработки кристаллического соединения формулы



5 где способ включает этапы

i) сушки кристаллического соединения (I) в лотковой сушилке или в тарельчатой сушилке с получением сухой формы кристаллического соединения (I), а затем

10 ii) гомогенизации сухой формы кристаллического соединения (I) с этапа (i) с получением повторно обработанной формы кристаллического соединения (I).

2. Способ по п. 1, в котором повторно обработанная форма кристаллического соединения (I), полученная на этапе ii), присутствует в форме полиморфа I, II или смеси полиморфа I и II.

15

3. Способ по п. 1, в котором повторно обработанная форма кристаллического соединения (I) присутствует в форме полиморфа II, практически не содержащего других полиморфов.

20

4. Способ по п. 1, в котором повторно обработанная форма кристаллического соединения (I) присутствует в виде полиморфа II, имеющего характеристические рентгеновские пики отражения при следующих значениях d :
4,1°, 4,6°, 10,0°, 16,7° и 18,0° (2-тета); или
характеристические химические сдвиги твердотельного ЯМР ^{13}C ,
25 выбранные из:

130,1 м.д., 46,6 м.д. и 25,0 м.д.; или

по меньшей мере три характеристических пика твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{19}F с химическими сдвигами, выбранными из $-64,0$, $-65,6$, $-66,6$, $-78,2$ и $-79,1$ м.д.

5

5. Способ по любому из пп. 1 - 4, в котором этап сушки i) проводят при температуре кожуха 80°C или меньше, например, от 50 до 80°C .

10

6. Способ по любому из пп. 1 - 5, в котором этап сушки i) и/или гомогенизации ii) проводится при пониженном давлении.

7. Способ по любому из пп. 1 - 6, в котором этап сушки i) проводят в присутствии газа-носителя, например, аргона или азота.

15

8. Способ по любому из пп. 1 - 7, в котором этап сушки i) заканчивают, когда остается $\leq 0,5\%$ остаточных растворителей, т.е. при определении потерь при сушке $\leq 0,5\%$ с помощью галогенной сушилки при 110°C .

20

9. Способ по любому из пп. 1 - 8, в котором гомогенизацию на этапе ii) проводят в миксере-сушилке, например, универсальной сушилке.

10. Способ по п. 9, в котором гомогенизацию на этапе ii) проводят при измельчении со скоростью измельчителя $100-800$ об/мин.

25

11. Способ по любому из пп. 1 - 10, в котором гомогенизацию на этапе ii) проводят при температуре кожуха $10-40^\circ\text{C}$.

30

12. Способ по любому из пп. 1 - 11, включающий следующие этапы для получения кристаллического полиморфа II соединения (I), используемого на этапе i):

- (a) нагревание смеси соединения до 70° с получением раствора;
- (b) фильтрование раствора с этапа (a);
- (c) охлаждение фильтрата с этапа (b) до 55°C ;
- (d) обработку водой охлажденного раствора с этапа (c);

(e) охлаждение обработанной водой смеси с этапа (d) до 20°C; и
(f) сбор полученного кристаллического соединения (I) в форме полиморфа II.

- 5 13. Способ по п. 12, дополнительно включающий этапы
(d1) добавления затравки к обработанному водой раствору с этапа (d);
(d2) перемешивания затравленного раствора при 55°C; и
(d3) обработки затравленного раствора водой перед охлаждением до 20°C.
- 10 14. Способ по любому из пп. 1 – 13, дополнительно включающий этапы
iii) смешивания повторно обработанной формы кристаллического
соединения (I) с этапа ii) с одним или несколькими другими ингредиентами,
такими как разбавители и инертные носители;
iv) просеивания предварительной смеси с этапа iii) в подходящем
15 оборудовании, например, ситовой мельнице, используя размер сита от 2,5 до 4,0
мм,
v) необязательного добавления смазывающего вещества, предпочтительно
стеарата магния, к просеянной предварительной смеси, полученной после этапа
iv),
20 vi) просеивания смеси с этапа iv) или v) в ситовой мельнице с
использованием сита размером от 0,8 до 2,0 мм,
vii) необязательного смешивания просеянной комбинации смазочного
вещества /предварительной смеси
с получением деагломерированной, гомогенно диспергированной
25 фармацевтической смеси.
15. Способ по п. 14, дополнительно включающий этапы
viii) прессования смеси с этапа vii) в ленты, и
ix) измельчения этих лент в гранулы с использованием подходящего
30 оборудования, например, ситовой мельницы с размером сита от 0,8 до 1,2 мм, с
получением гранул.
16. Способ по п. 15, дополнительно включающий этапы

х) просеивания гранул, полученных на этапе ix), необязательно вместе со смазывающим веществом, например, стеаратом магния, с использованием просеивающей мельницы с размером сита от 0,8 до 2,0 мм,

xi) необязательного смешивания комбинации смазывающее
5 вещество/гранулы,

xii) прессования смеси с этапа х) или xi) в таблетки или ядра таблеток.

17. Гомогенизированная и сухая форма кристаллического соединения (I),
полученная способом по любому из пп. 1 – 13.

10

18. Гомогенизированная и сухая форма кристаллического соединения (I)
по п. 17, отличающаяся тем, что соединение (I) присутствует в виде полиморфа
I, II или смеси полиморфа I и II, например, соединение присутствует в виде
полиморфа II, практически не содержащего других полиморфов.

15

19. Гомогенизированная и сухая форма кристаллического соединения (I)
по п. 17, отличающаяся тем, что соединение (I) присутствует в виде полиморфа
II, имеющего характеристические рентгеновские пики отражения при
следующих значениях d :

20

$4,1^\circ$, $4,6^\circ$, $10,0^\circ$, $16,7^\circ$ и $18,0^\circ$ (2-тета); или

характеристические химические сдвиги твердотельного ЯМР ^{13}C ,
выбранные из:

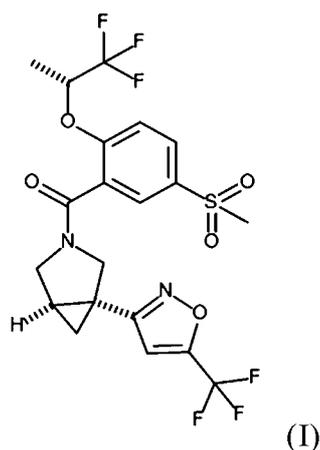
130,1 м.д., 46,6 м.д. и 25,0 м.д.; или

по меньшей мере три характеристических пика твердотельного ядерного
25 магнитного резонанса ^{19}F с химическими сдвигами, выбранными из $-64,0$, $-65,6$,
 $-66,6$, $-78,2$ и $-79,1$ м.д.

20. Гомогенизированная и сухая форма кристаллического соединения (I)
по п. 17, отличающаяся тем, что соединение (I) присутствует в виде полиморфа
30 II, характеризующегося по меньшей мере четырьмя РПД пиками при 2Θ углах,
выбранных из $4,1^\circ$, $4,6^\circ$, $10,0^\circ$, $16,7^\circ$ и $18,0^\circ$.

21. Гомогенизированная и сухая форма кристаллического соединения (I) по любому из п.п. 17 - 20, отличающаяся тем, что потеря массы при сушке при 110°C в галогенной сушилке составляет $\leq 1,0\%$, например, $\leq 0,5\%$.

5 22. Гомогенизированная и сухая форма кристаллического соединения формулы

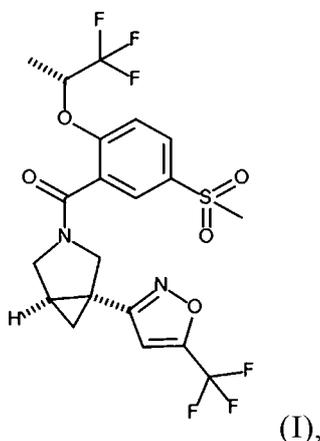


получаемая способом по любому из п.п. 1 - 13.

10 23. Гомогенизированная и сухая форма кристаллического соединения (I) по п. 22, отличающаяся тем, что соединение (I) присутствует в виде полиморфа I, полиморфа II или смеси полиморфов I и II.

15 24. Гомогенизированная и сухая форма кристаллического соединения (I) по п. 22, отличающаяся тем, что соединение (I) присутствует в виде полиморфа II, практически не содержащего других полиморфов.

25. Кристаллическое соединение формулы



отличающееся тем, что объемная плотность соединения (I) составляет $\leq 0,20$ г/мл, или $\leq 0,15$ г/мл, или $\leq 0,15$ г/мл, или $\geq 0,10$ г/мл.

26. Кристаллическое соединение (I) по п. 25, отличающееся тем, что
5 соединение (I) присутствует в форме полиморфа I, полиморфа II или смеси полиморфа I и II.

27. Кристаллическое соединение по п. 25, отличающееся тем, что
10 соединение (I) присутствует в виде полиморфа II, имеющего характеристические рентгеновские пики отражения при следующих значениях d:

4,1°, 4,6°, 10,0°, 16,7° и 18,0° (2-тета); или

характеристические химические сдвиги твердотельного ЯМР ^{13}C ,
выбранные из:

130,1 м.д., 46,6 м.д. и 25,0 м.д.; или

15 по меньшей мере три характеристических пика твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{19}F с химическими сдвигами, выбранными из -64,0, -65,6, -66,6, -78,2 и -79,1 м.д.

28. Кристаллическое соединение по любому из п.п. 25 - 27, отличающееся
20 тем, что соединение (I) присутствует в сухой и/или гомогенизированной форме, необязательно отличающееся тем, что соединение (I) показывает $\leq 1,0\%$, т.е. $\leq 0,5\%$, потерю массы при сушке при 110°C в галогенной сушилке.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая гомогенизированную и
25 сухую форму кристаллического соединения (I) по любому из п.п. 17 - 24 или кристаллического соединения по любому из п.п. 25 - 28, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

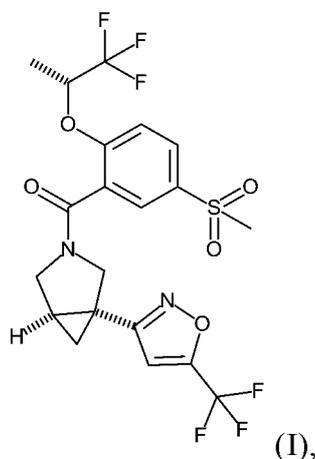
30. Фармацевтическая композиция по п. 29, отличающаяся тем, что
30 композиция имеет форму таблетки.

31. Фармацевтическая композиция по п. 29 или 30, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит моногидрат лактозы,

микрoкpисталлическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия и стеарат магния.

32. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 29 - 31,
5 отличающаяся тем, что профиль растворения таблетки показывает скорость растворения через 45 мин. более 80%, или более 90%, или равную или более 95%, или от 95 до 99%.

33. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы



10

моногидрат лактозы, микрoкpисталлическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия и стеарат магния и, необязательно, где композиция имеет форму таблетки.

15 34. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая

от 2 до 8 % соединения (I),
от 50 до 70% моногидрата лактозы,
от 20 до 30% микрoкpисталлической целлюлозы,
20 от 2 до 10% гидроксипропилцеллюлозы,
от 1 до 5% кроскармеллозы натрия и
от 0,8 до 2% стеарата магния.

35. Фармацевтическая композиция по п. 33, содержащая

25 от 6 до 7 % соединения (I),
от 55 до 60% моногидрата лактозы,

от 22 до 27% микрокристаллической целлюлозы,
от 4 до 6% гидроксипропилцеллюлозы,
от 2 до 4% кроскармеллозы натрия и
от 1,0 до 1,5% стеарата магния.

5

36. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 29 - 35 для лечения или профилактики неврологического или психического расстройства, например, шизофрении или когнитивного нарушения, связанного с шизофренией.

10

37. Соединение по любому из п.п. 17 - 28 для лечения или профилактики неврологического или психического расстройства, например, шизофрении или когнитивного нарушения, связанного с шизофренией.

15

38. Применение соединения по любому из п.п. 17 - 28, или фармацевтической композиции по любому из п.п. 29 - 35, для лечения или профилактики неврологического или психического расстройства, например, шизофрении или когнитивного нарушения, связанного с шизофренией.

20

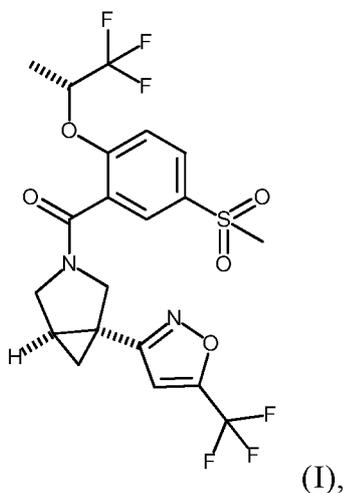
39. Способ лечения или профилактики неврологического или психического расстройства, например, шизофрении или когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, включающий введение фармацевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 17 - 28 пациенту, которому это необходимо.

25

40. Применение соединения по любому из п.п. 17 - 28, или фармацевтической композиции по любому из п.п. 29 - 35, для производства лекарственного средства для лечения неврологического или психического расстройства, например, шизофрении или когнитивного нарушения, связанного с шизофренией.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ повторной обработки кристаллического соединения формулы



(I),

5 где способ включает этапы

i) сушки кристаллического соединения (I) в лотковой сушилке или в тарельчатой сушилке с получением сухой формы кристаллического соединения (I), а затем

10 ii) гомогенизации сухой формы кристаллического соединения (I) с этапа (i) с получением повторно обработанной формы кристаллического соединения (I).

2. Способ по п. 1, в котором повторно обработанная форма кристаллического соединения (I), полученная на этапе ii), присутствует в форме полиморфа I, II или смеси полиморфа I и II.

15

3. Способ по п. 1, в котором повторно обработанная форма кристаллического соединения (I) присутствует в форме полиморфа II, практически не содержащего других полиморфов.

20 4. Способ по п. 1, в котором повторно обработанная форма кристаллического соединения (I) присутствует в виде полиморфа II, имеющего характеристические рентгеновские пики отражения при следующих значениях d :

4,1°, 4,6°, 10,0°, 16,7° и 18,0° (2-тета); или

характеристические химические сдвиги твердотельного ЯМР ¹³C,

25 выбранные из:

130,1 м.д., 46,6 м.д. и 25,0 м.д.; или

по меньшей мере три характеристических пика твердотельного ядерного магнитного резонанса ^{19}F с химическими сдвигами, выбранными из $-64,0$, $-65,6$, $-66,6$, $-78,2$ и $-79,1$ м.д.

5

5. Способ по любому из пп. 1 - 4, в котором этап сушки i) проводят при температуре кожуха 80°C или меньше, например, от 50 до 80°C .

10

6. Способ по любому из пп. 1 - 5, в котором этап сушки i) и/или гомогенизации ii) проводится при пониженном давлении.

7. Способ по любому из пп. 1 - 6, в котором этап сушки i) проводят в присутствии газа-носителя, например, аргона или азота.

15

8. Способ по любому из пп. 1 - 7, в котором этап сушки i) заканчивают, когда остается $\leq 0,5\%$ остаточных растворителей, т.е. при определении потерь при сушке $\leq 0,5\%$ с помощью галогенной сушилки при 110°C .

20

9. Способ по любому из пп. 1 - 8, в котором гомогенизацию на этапе ii) проводят в миксере-сушилке, например, универсальной сушилке.

10. Способ по п. 9, в котором гомогенизацию на этапе ii) проводят при измельчении со скоростью измельчителя $100-800$ об/мин.

25

11. Способ по любому из пп. 1 - 10, в котором гомогенизацию на этапе ii) проводят при температуре кожуха $10-40^\circ\text{C}$.

30

12. Способ по любому из пп. 1 - 11, включающий следующие этапы для получения кристаллического полиморфа II соединения (I), используемого на этапе i):

- (a) нагревание смеси соединения до 70° с получением раствора;
- (b) фильтрование раствора с этапа (a);
- (c) охлаждение фильтрата с этапа (b) до 55°C ;
- (d) обработку водой охлажденного раствора с этапа (c);

(e) охлаждение обработанной водой смеси с этапа (d) до 20°C; и
(f) сбор полученного кристаллического соединения (I) в форме полиморфа II.

- 5 13. Способ по п. 12, дополнительно включающий этапы
(d1) добавления затравки к обработанному водой раствору с этапа (d);
(d2) перемешивания затравленного раствора при 55°C; и
(d3) обработки затравленного раствора водой перед охлаждением до 20°C.
- 10 14. Способ по любому из пп. 1 – 13, дополнительно включающий этапы
iii) смешивания повторно обработанной формы кристаллического
соединения (I) с этапа ii) с одним или несколькими другими ингредиентами,
такими как разбавители и инертные носители;
iv) просеивания предварительной смеси с этапа iii) в подходящем
15 оборудовании, например, ситовой мельнице, используя размер сита от 2,5 до 4,0
мм,
v) необязательного добавления смазывающего вещества, предпочтительно
стеарата магния, к просеянной предварительной смеси, полученной после этапа
iv),
20 vi) просеивания смеси с этапа iv) или v) в ситовой мельнице с
использованием сита размером от 0,8 до 2,0 мм,
vii) необязательного смешивания просеянной комбинации смазочного
вещества /предварительной смеси
с получением деагломерированной, гомогенно диспергированной
25 фармацевтической смеси.
15. Способ по п. 14, дополнительно включающий этапы
viii) прессования смеси с этапа vii) в ленты, и
ix) измельчения этих лент в гранулы с использованием подходящего
30 оборудования, например, ситовой мельницы с размером сита от 0,8 до 1,2 мм, с
получением гранул.

16. Способ по п. 15, дополнительно включающий этапы

х) просеивания гранул, полученных на этапе ix), необязательно вместе со смазывающим веществом, например, стеаратом магния, с использованием просеивающей мельницы с размером сита от 0,8 до 2,0 мм,

5 xi) необязательного смешивания комбинации смазывающее вещество/гранулы,

xii) прессования смеси с этапа х) или xi) в таблетки или ядра таблеток.

17. Гомогенизированная и сухая форма кристаллического соединения (I),
10 полученная способом по любому из пп. 1 – 13.

18. Гомогенизированная и сухая форма кристаллического соединения (I)
по п. 17, отличающаяся тем, что соединение (I) присутствует в виде полиморфа
I, II или смеси полиморфа I и II, например, соединение присутствует в виде
15 полиморфа II, практически не содержащего других полиморфов.

19. Гомогенизированная и сухая форма кристаллического соединения (I)
по п. 17, отличающаяся тем, что соединение (I) присутствует в виде полиморфа
II, имеющего характеристические рентгеновские пики отражения при
20 следующих значениях d :

4,1°, 4,6°, 10,0°, 16,7° и 18,0° (2-тета); или

характеристические химические сдвиги твердотельного ЯМР ^{13}C ,
выбранные из:

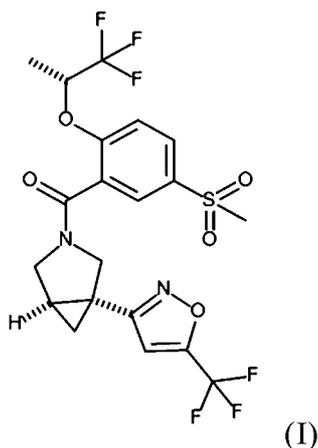
130,1 м.д., 46,6 м.д. и 25,0 м.д.; или

25 по меньшей мере три характеристических пика твердотельного ядерного
магнитного резонанса ^{19}F с химическими сдвигами, выбранными из -64,0, -65,6,
-66,6, -78,2 и -79,1 м.д.

20. Гомогенизированная и сухая форма кристаллического соединения (I)
30 по п. 17, отличающаяся тем, что соединение (I) присутствует в виде полиморфа
II, характеризующегося по меньшей мере четырьмя РПД пиками при 2θ углах,
выбранных из 4,1°, 4,6°, 10,0°, 16,7° и 18,0°.

21. Гомогенизированная и сухая форма кристаллического соединения (I) по любому из п.п. 17 - 20, отличающаяся тем, что потеря массы при сушке при 110°C в галогенной сушилке составляет $\leq 1,0\%$, например, $\leq 0,5\%$.

5 22. Гомогенизированная и сухая форма кристаллического соединения формулы

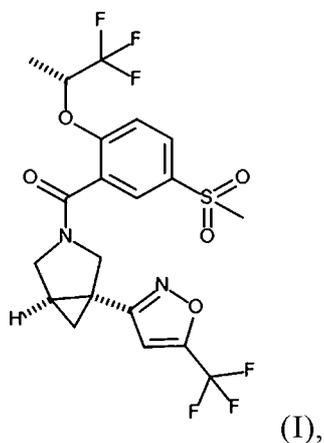


получаемая способом по любому из п.п. 1 - 13.

10 23. Гомогенизированная и сухая форма кристаллического соединения (I) по п. 22, отличающаяся тем, что соединение (I) присутствует в виде полиморфа I, полиморфа II или смеси полиморфов I и II.

15 24. Гомогенизированная и сухая форма кристаллического соединения (I) по п. 22, отличающаяся тем, что соединение (I) присутствует в виде полиморфа II, практически не содержащего других полиморфов.

25. Кристаллическое соединение формулы



в сухой и гомогенизированной форме,
отличающееся тем, что объемная плотность соединения (I) составляет $\leq 0,20$
г/мл, или $\leq 0,15$ г/мл, или $\leq 0,15$ г/мл, или $\geq 0,10$ г/мл.

5 26. Кристаллическое соединение (I) по п. 25, отличающееся тем, что
соединение (I) присутствует в форме полиморфа I, полиморфа II или смеси
полиморфа I и II.

10 27. Кристаллическое соединение по п. 25, отличающееся тем, что
соединение (I) присутствует в виде полиморфа II, имеющего характеристические
рентгеновские пики отражения при следующих значениях d :

4,1°, 4,6°, 10,0°, 16,7° и 18,0° (2-тета); или

характеристические химические сдвиги твердотельного ЯМР ^{13}C ,
выбранные из:

15 130,1 м.д., 46,6 м.д. и 25,0 м.д.; или

по меньшей мере три характеристических пика твердотельного ядерного
магнитного резонанса ^{19}F с химическими сдвигами, выбранными из -64,0, -65,6,
-66,6, -78,2 и -79,1 м.д.

20 28. Кристаллическое соединение по любому из п.п. 25 - 27, отличающееся
тем, что соединение (I) показывает $\leq 1,0\%$, т.е. $\leq 0,5\%$, потерю массы при сушке
при 110°C в галогенной сушилке.

25 29. Фармацевтическая композиция, содержащая гомогенизированную и
сухую форму кристаллического соединения (I) по любому из п.п. 17 - 24 или
кристаллического соединения по любому из п.п. 25 - 28, необязательно вместе с
одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

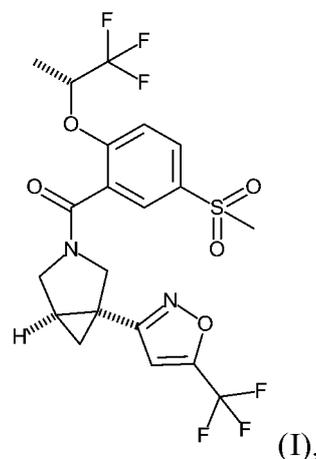
30 30. Фармацевтическая композиция по п. 29, отличающаяся тем, что
композиция имеет форму таблетки.

31. Фармацевтическая композиция по п. 29 или 30, отличающаяся тем, что
композиция дополнительно содержит моногидрат лактозы,

микrokристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия и стеарат магния.

32. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 29 - 31,
5 отличающаяся тем, что профиль растворения таблетки показывает скорость растворения через 45 мин. более 80%, или более 90%, или равную или более 95%, или от 95 до 99%.

33. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы



10

моногидрат лактозы, микrokристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия и стеарат магния и, необязательно, где композиция имеет форму таблетки.

15 34. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая

от 2 до 8 % соединения (I),
от 50 до 70% моногидрата лактозы,
от 20 до 30% микrokристаллической целлюлозы,
20 от 2 до 10% гидроксипропилцеллюлозы,
от 1 до 5% кроскармеллозы натрия и
от 0,8 до 2% стеарата магния.

35. Фармацевтическая композиция по п. 33, содержащая

25 от 6 до 7 % соединения (I),
от 55 до 60% моногидрата лактозы,

от 22 до 27% микрокристаллической целлюлозы,
от 4 до 6% гидроксипропилцеллюлозы,
от 2 до 4% кроскармеллозы натрия и
от 1,0 до 1,5% стеарата магния.

5

36. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 29 - 35 для лечения или профилактики неврологического или психического расстройства, например, шизофрении или когнитивного нарушения, связанного с шизофренией.

10

37. Соединение по любому из п.п. 17 - 28 для лечения или профилактики неврологического или психического расстройства, например, шизофрении или когнитивного нарушения, связанного с шизофренией.

15

38. Применение соединения по любому из п.п. 17 - 28, или фармацевтической композиции по любому из п.п. 29 - 35, для лечения или профилактики неврологического или психического расстройства, например, шизофрении или когнитивного нарушения, связанного с шизофренией.

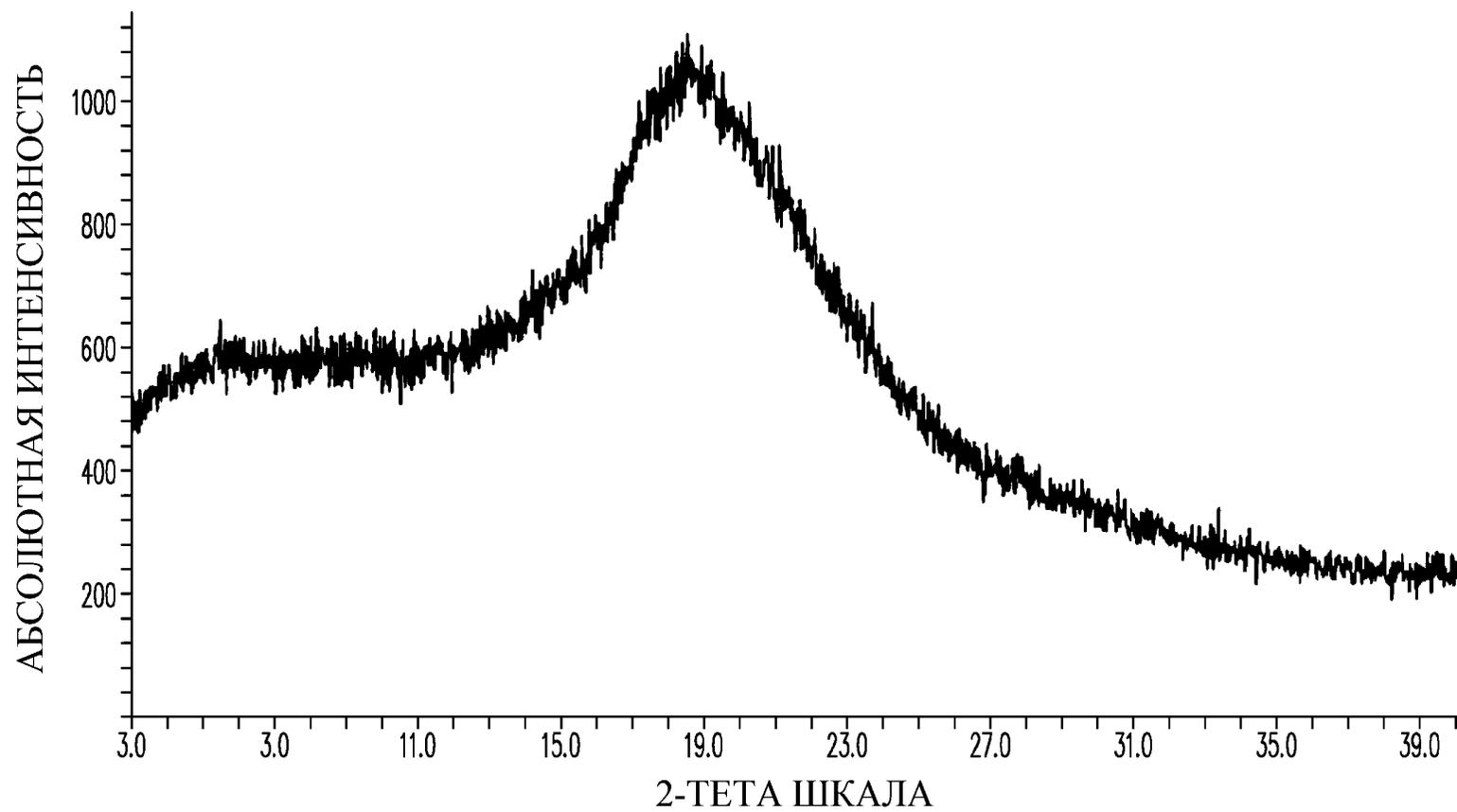
20

39. Способ лечения или профилактики неврологического или психического расстройства, например, шизофрении или когнитивного нарушения, связанного с шизофренией, включающий введение фармацевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 17 - 28 пациенту, которому это необходимо.

25

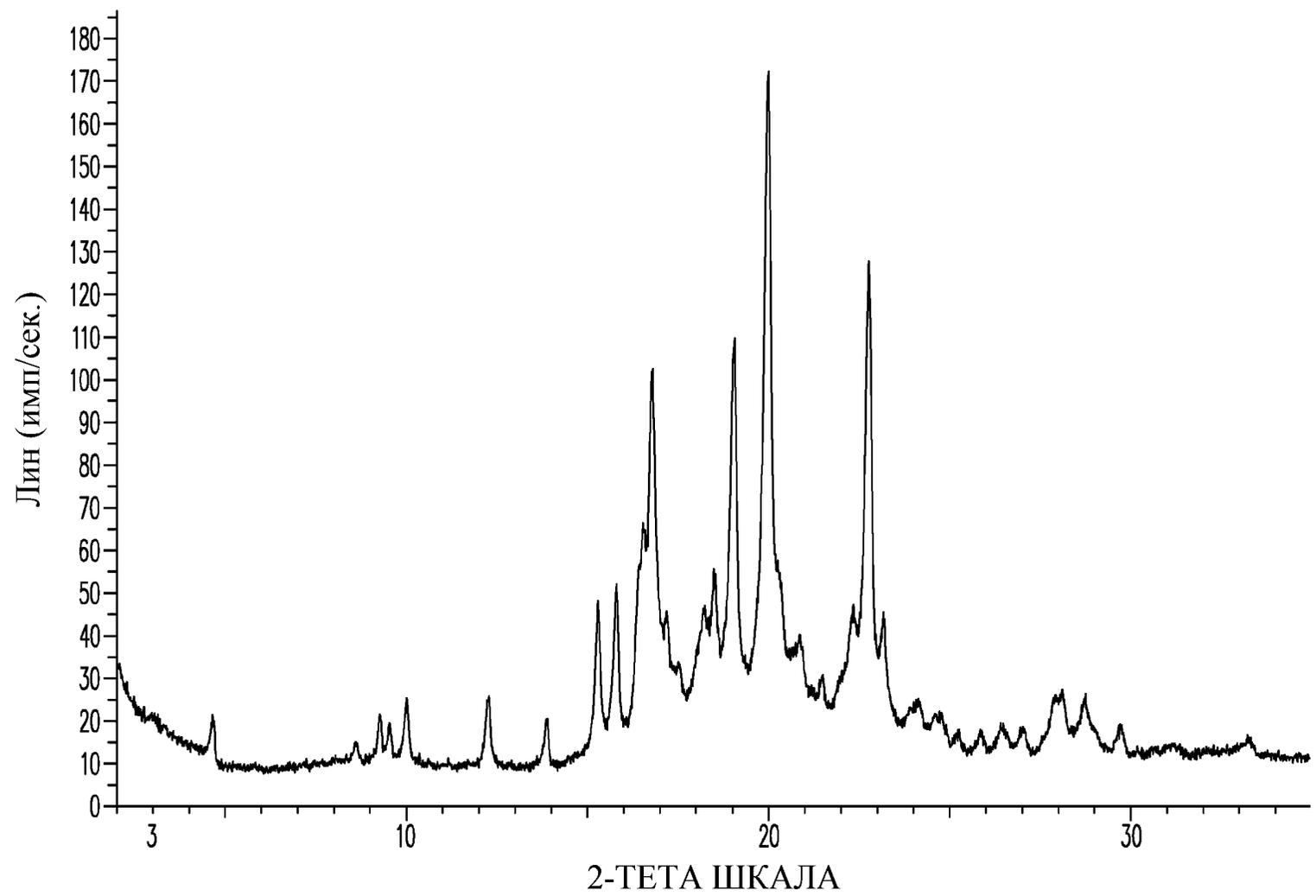
40. Применение соединения по любому из п.п. 17 - 28, или фармацевтической композиции по любому из п.п. 29 - 35, для производства лекарственного средства для лечения неврологического или психического расстройства, например, шизофрении или когнитивного нарушения, связанного с шизофренией.

30

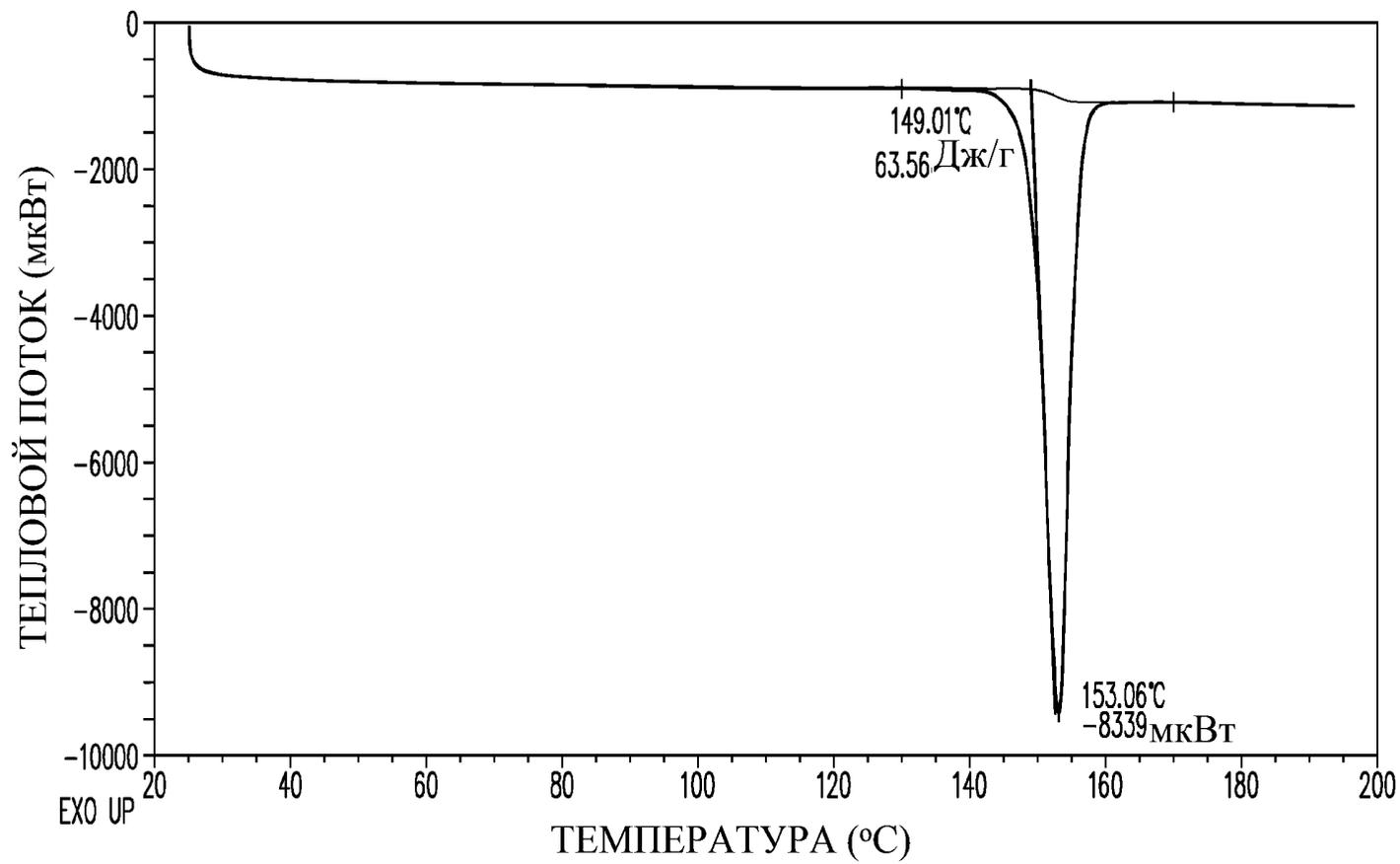


1/16

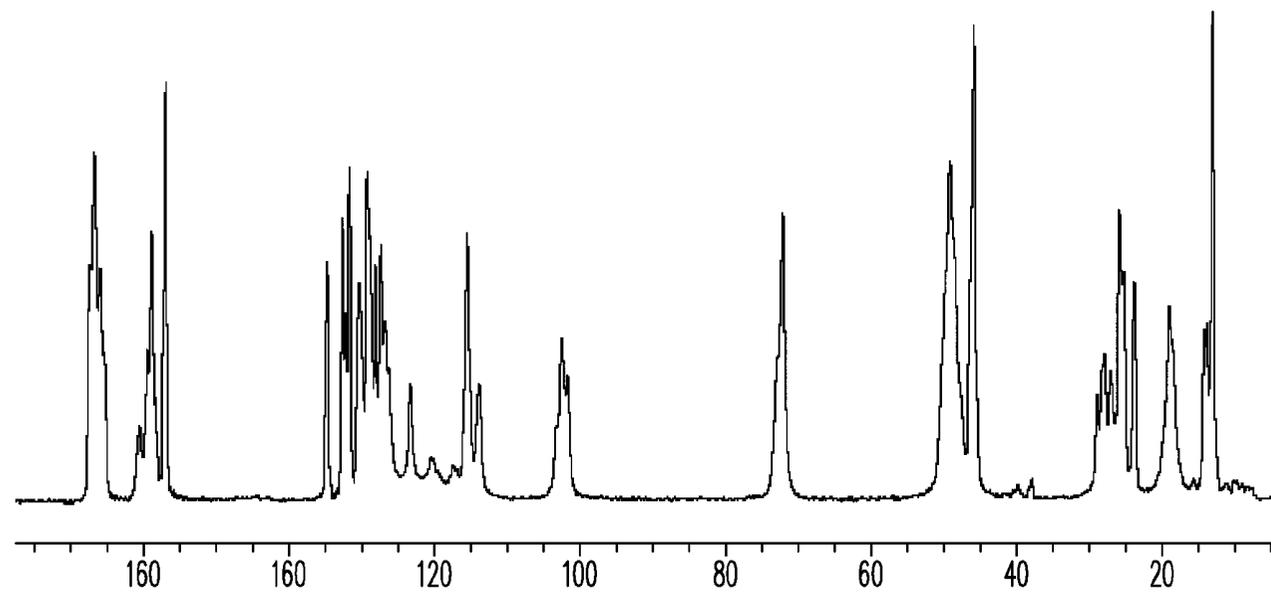
ФИГ. 1
(Предыдущий уровень техники)



ФИГ. 2

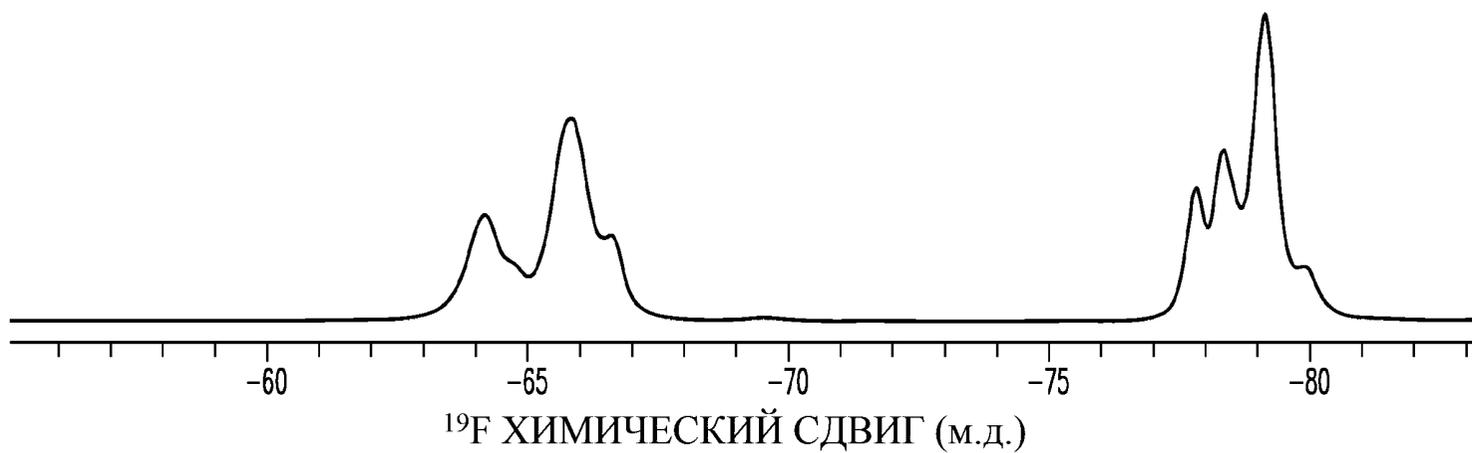


ФИГ. 3

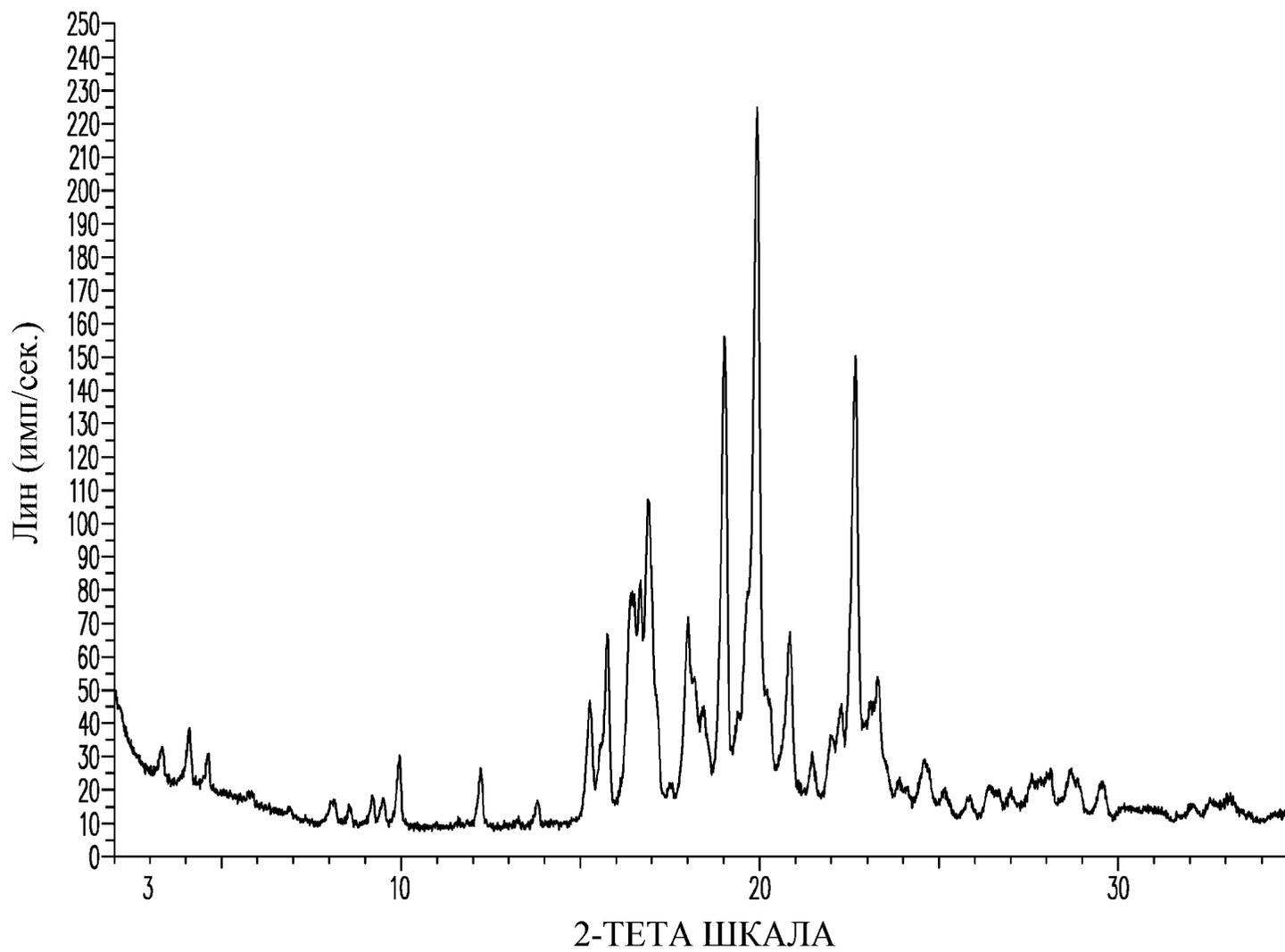


^{13}C ХИМИЧЕСКИЙ СДВИГ (м.д.)

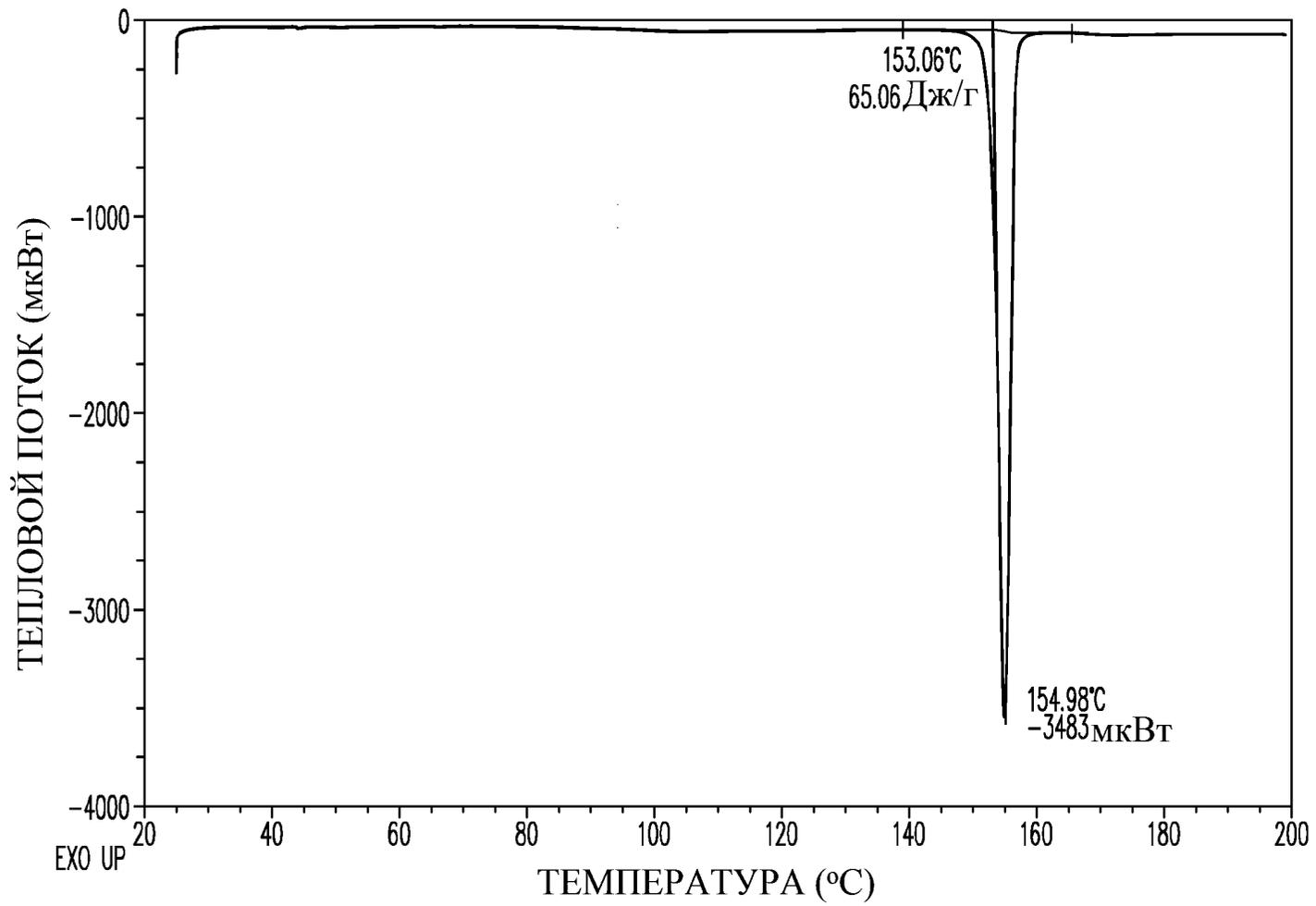
ФИГ. 4А



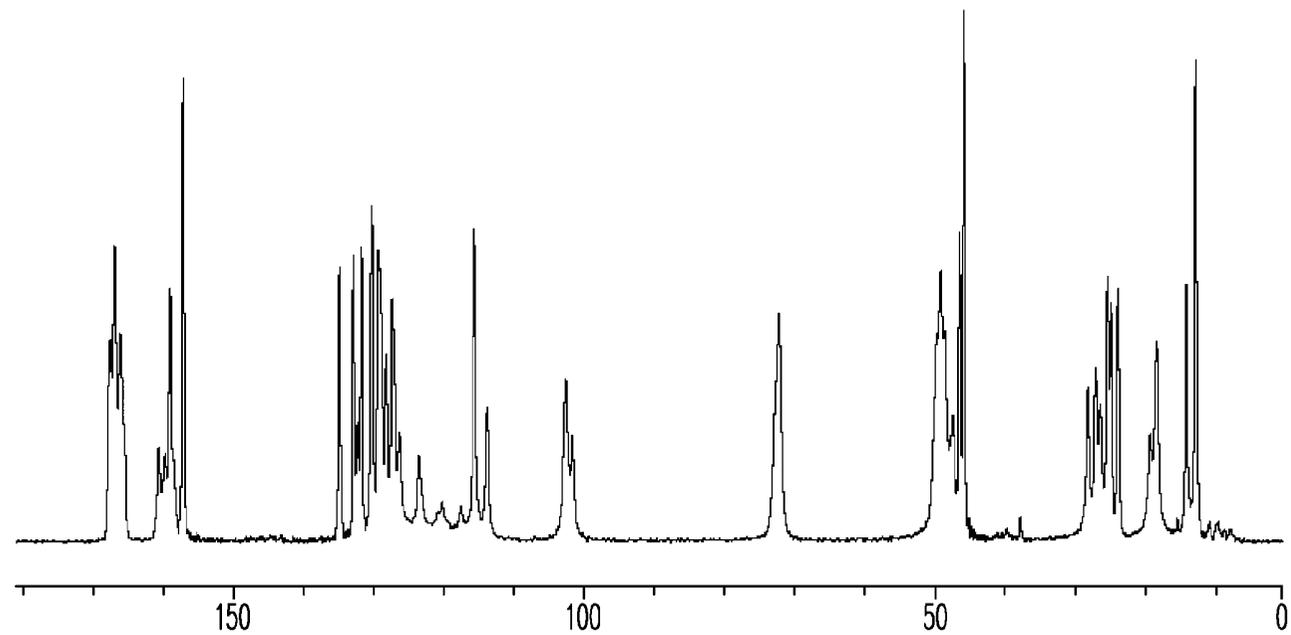
ФИГ. 4В



ФИГ. 5

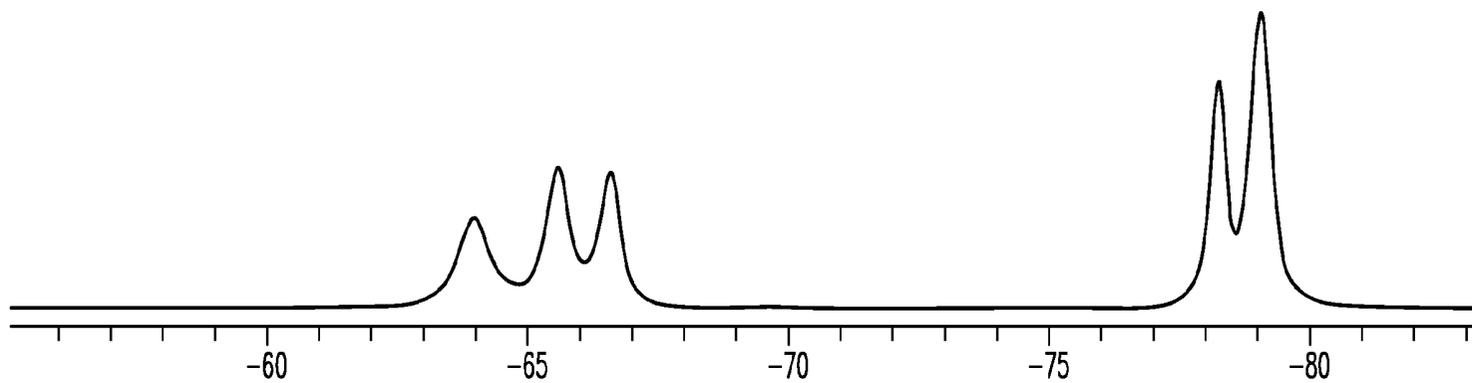


ФИГ. 6



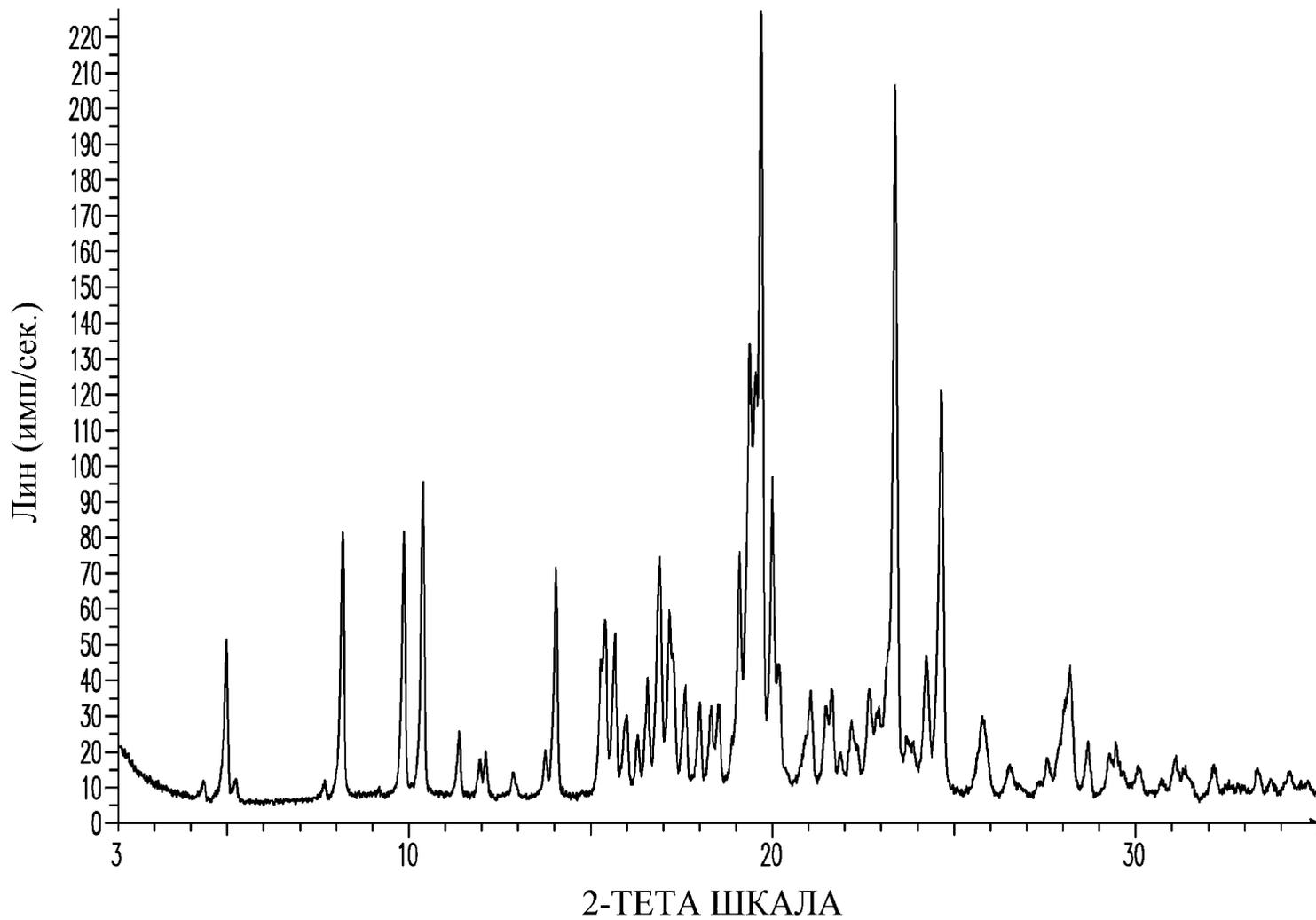
^{13}C ХИМИЧЕСКИЙ СДВИГ (м.д.)

ФИГ. 7А

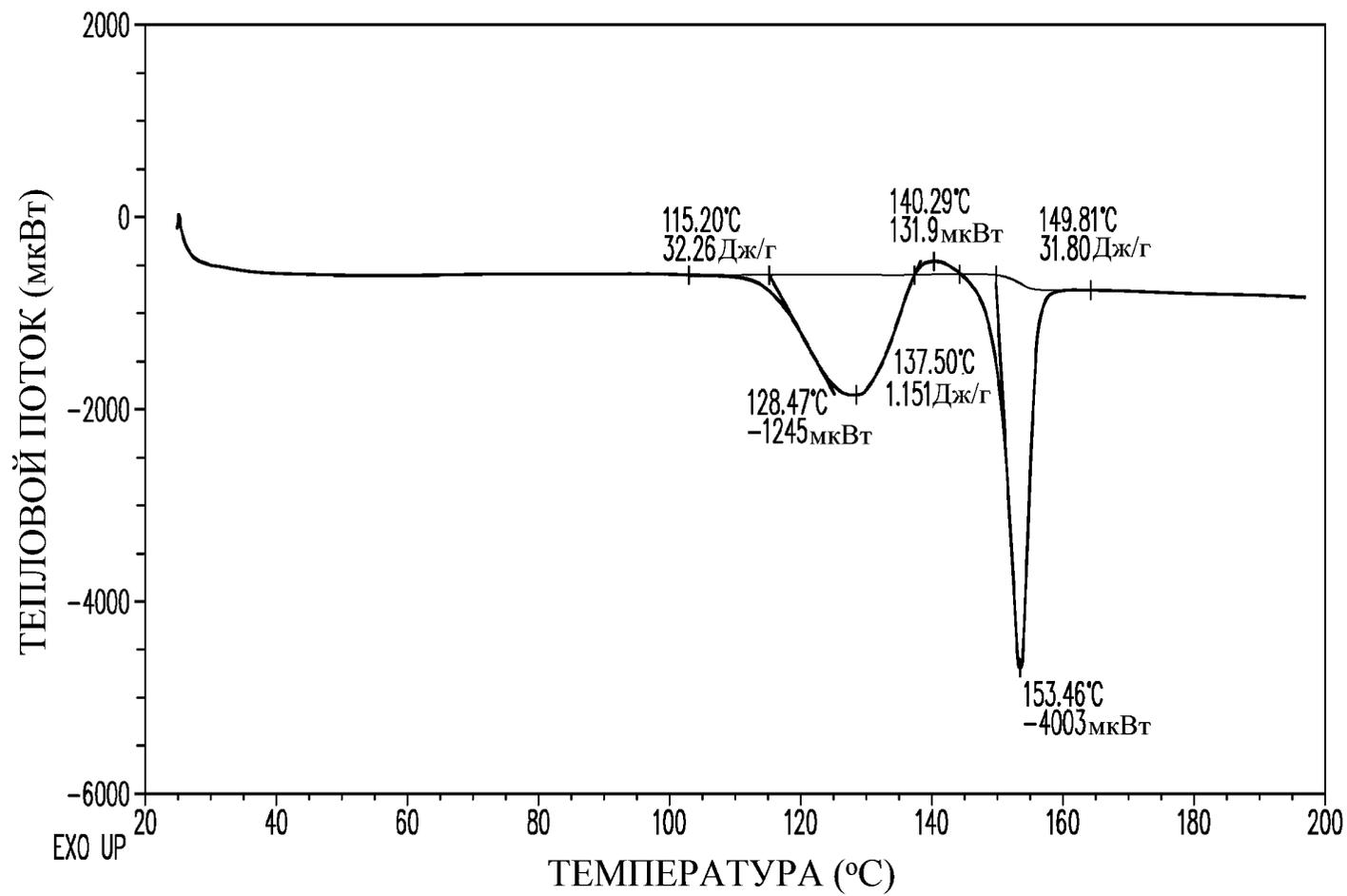


^{19}F ХИМИЧЕСКИЙ СДВИГ (м.д.)

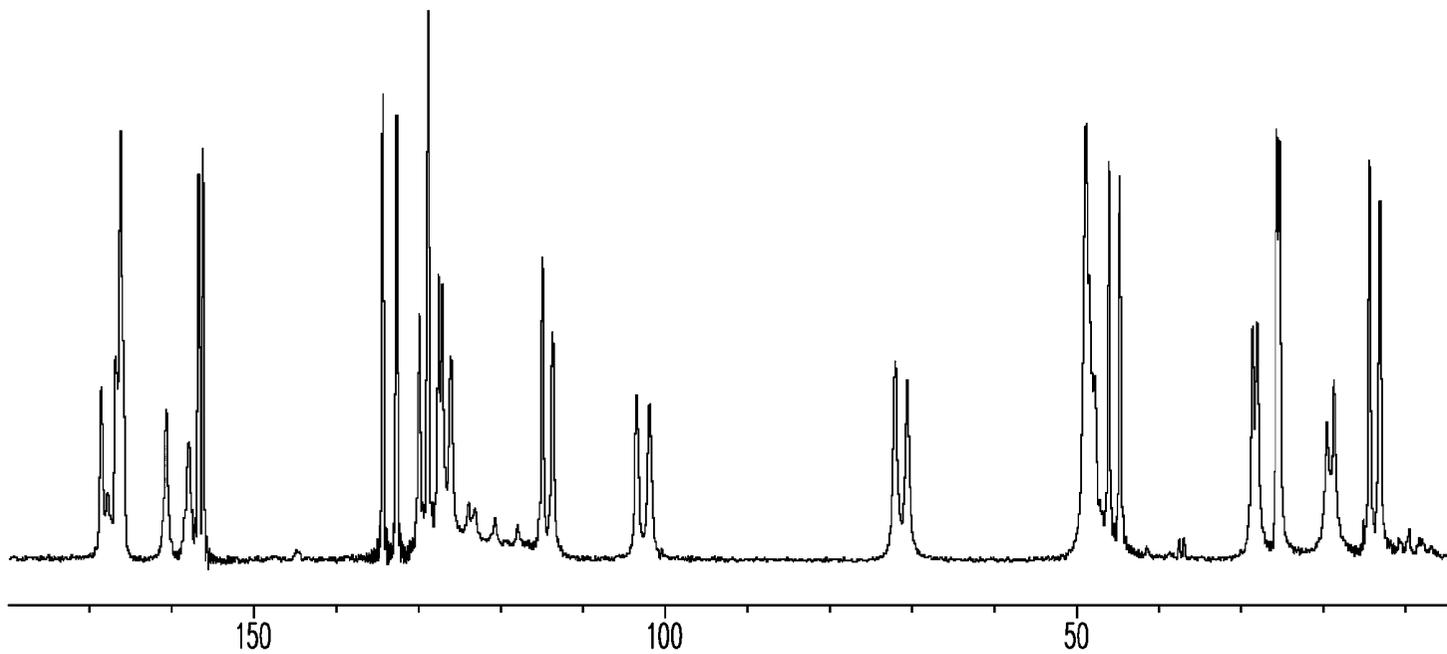
ФИГ. 7В



ФИГ. 8

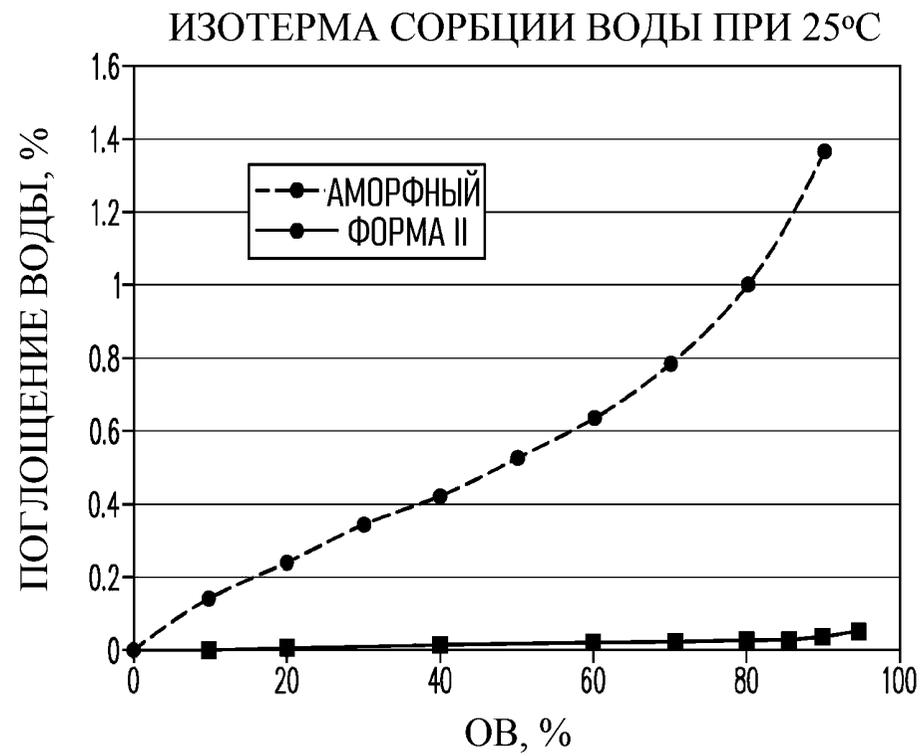


ФИГ. 9

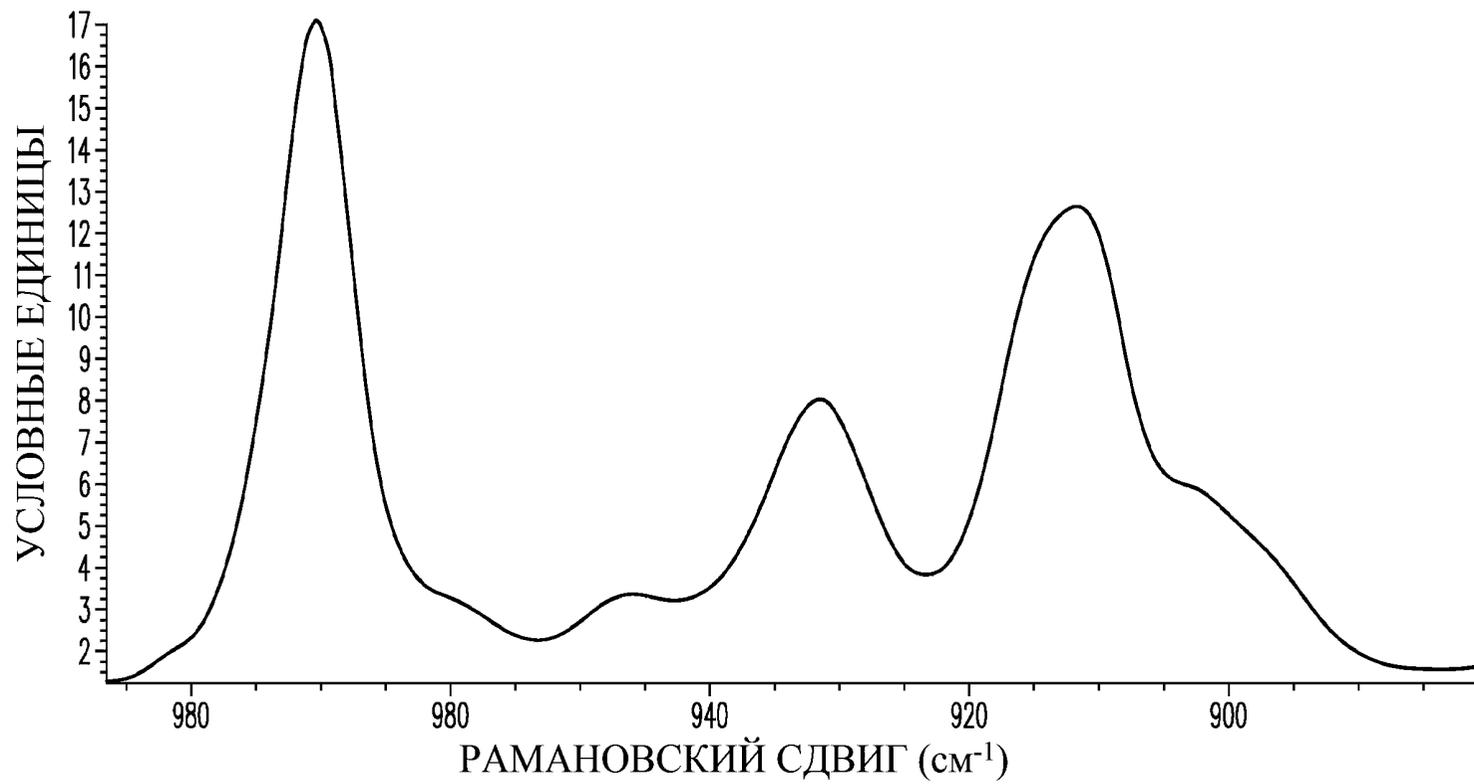


^{13}C ХИМИЧЕСКИЙ СДВИГ (м.д.)

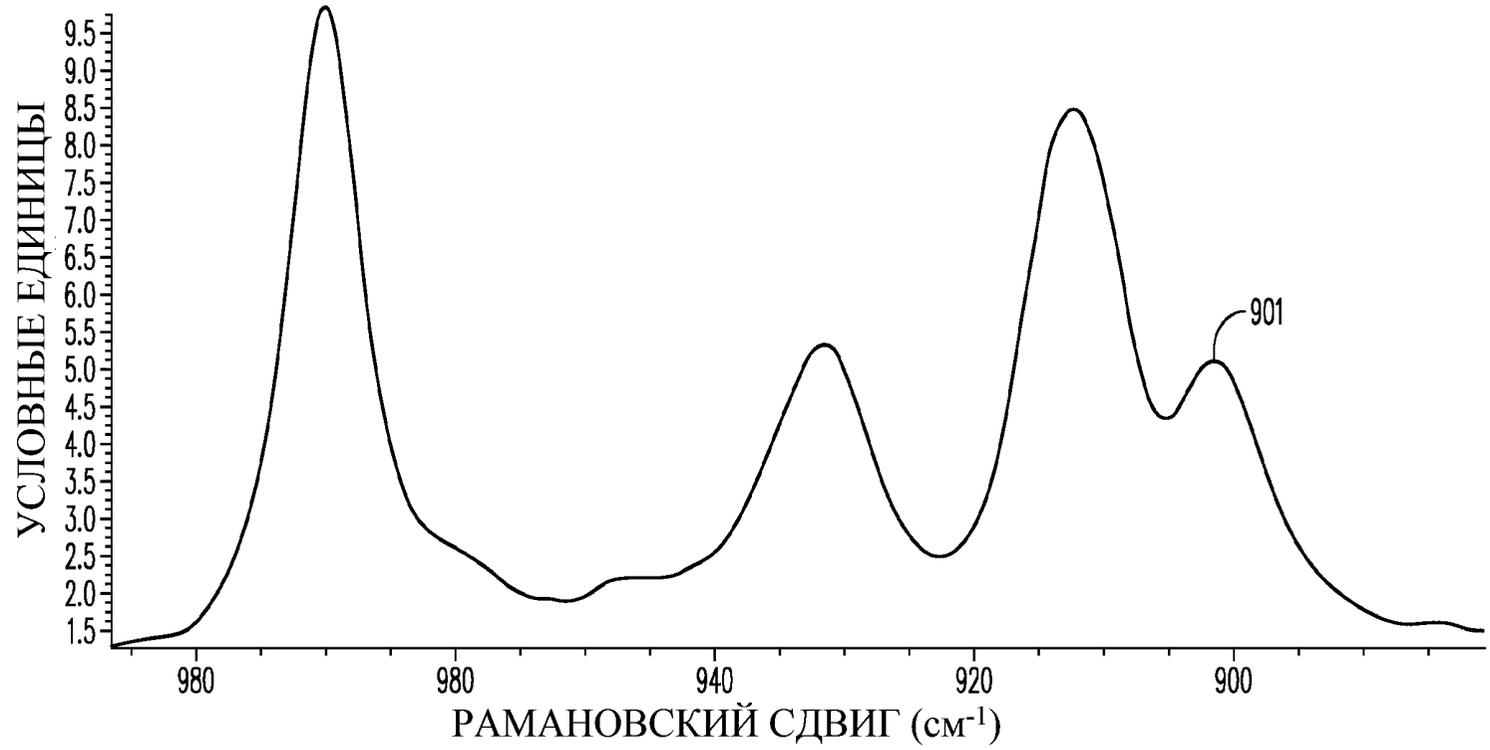
ФИГ. 10



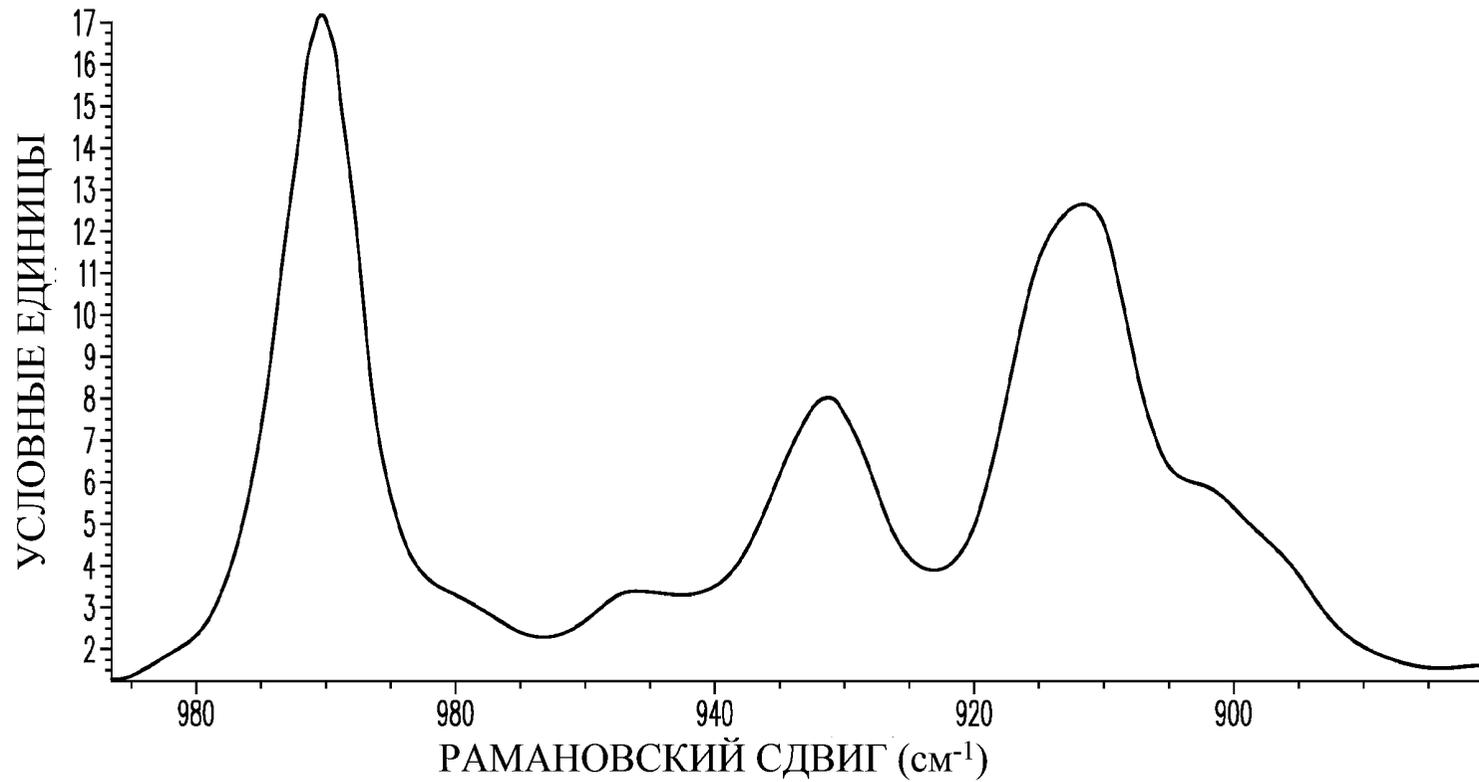
ФИГ. 11



ФИГ. 12А



ФИГ. 12В



ФИГ. 12С