

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393504 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.24

(22) Дата подачи заявки
2022.07.14

(51) Int. Cl. C07C 231/24 (2006.01)
C07C 235/60 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(54) ПОЛИМОРФНАЯ ФОРМА А N-(8-(2-ГИДРОКСИБЕНЗОИЛ)АМИНО)КАПРИЛАТА
НАТРИЯ

(31) 21186179.4

(32) 2021.07.16

(33) EP

(86) PCT/EP2022/069705

(87) WO 2023/285581 2023.01.19

(71) Заявитель:
НОВО НОРДИСК А/С (DK)

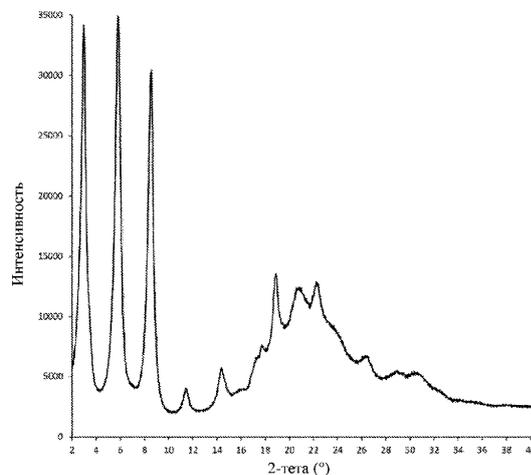
(72) Изобретатель:

Вильгельмсен Томас Квистгорд,
Дамхольт Закариас Бримнес Висби
(DK)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способу получения формы А N-(8-2-гидроксibenzoил)аминокаприлата натрия, полиморфной формы А SNAC, характеризующейся улучшенной стабильностью, и применению указанной полиморфной формы А SNAC в твердой фармацевтической лекарственной форме.



A1

202393504

202393504

A1

ПОЛИМОРФНАЯ ФОРМА А N-(8-(2-ГИДРОКСИБЕНЗОИЛ)АМИНО)КАПРИЛАТА НАТРИЯ

Настоящее изобретение относится к способу получения формы А N-(8-2-гидроксибензоил)аминокаприлата натрия, полиморфной формы А SNAC, характеризующейся улучшенной стабильностью, и применению указанной полиморфной формы А SNAC в твердой фармацевтической лекарственной форме.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Существует значительная фармацевтическая потребность в улучшении биодоступности при пероральном введении многих активных соединений. Существует множество факторов, присущих либо активному соединению, либо всасывающей поверхности, которые ограничивают скорость и степень всасывания вещества после перорального приема.

Фармацевтические вспомогательные вещества представляют собой неактивные вещества, отличные от активного фармацевтического ингредиента (API), которые включены в лекарственный состав для достижения нескольких целей. Фармацевтические вспомогательные вещества могут модифицировать всасывание, фармакокинетику лекарственного средства и стабильность лекарственного средства, а также могут помочь преодолеть ограничения API в отношении возможности получения.

Например, пероральному введению терапевтических пептидов препятствует плохое всасывание через желудочно-кишечный барьер и значительное разрушение протеолитическими ферментами. Усилители всасывания могут повышать проницаемость мембран и улучшать биодоступность при пероральном введении. N-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлат натрия (SNAC) является примером такого усилителя всасывания, который характеризуется хорошей безопасностью и, как сообщалось, повышает способность к проникновению у разнообразного спектра молекул, включая пептиды, такие как семаглутид (например, WO 2012/080471), и белки, такие как инсулин (Abbas et al., 2002), кальцитонин (Vuclin et al., 2002), и другие макромолекулы, такие как гепарин (нефракционированный гепарин и два различных низкомолекулярных варианта гепарина) (Brayden et al., 1997, Leone-Bay et al., 1998a, Leone-Bay et al., 1998b, Money, 2001, Pineo et al., 2001). Общие

протоколы получения SNAC представлены в WO 2000/46182 и WO 2000/59863. В WO 2008/028859 описаны улучшенные способы синтеза N-(8-[2-гидроксibenзоил]амино)каприловой кислоты и ее натриевых солей.

5 Компоненты фармацевтических твердых лекарственных форм должны быть стабильными в различных условиях окружающей среды, во время получения и в готовой медицинской композиции, такой как упакованный лекарственный продукт, чтобы можно было гарантировать стабильность во время длительного хранения. Необходимо, чтобы компоненты фармацевтической лекарственной композиции характеризовались низкой гигроскопичностью. Обычно фармацевтические
10 лекарственные композиции, не характеризующиеся низкой гигроскопичностью и достаточной стабильностью, не являются оптимальными для работы с ними в промышленном масштабе, поскольку во время изготовления для них будут требоваться условия низкой относительной влажности и/или температуры ниже комнатной температуры, и это также могло бы ограничивать масштаб изготовления.
15 Недостаточная стабильность также может приводить к необходимости хранения фармацевтической лекарственной композиции в охлажденном или даже замороженном виде и может повышать потребности в дорогих влагонепроницаемых системах упаковки. Термин «стабильность» применительно к фармацевтической твердой лекарственной формы, такой как форма готового упакованного
20 лекарственного продукта, подразумевает физическую и химическую целостность API, вспомогательных веществ и целостность упаковки. Любое непреднамеренное изменение природы и физико-химических характеристик фармацевтических вспомогательных веществ могло бы привести к потенциальной нестабильности состава, что могло бы привести к нарушению качества и функциональных свойств
25 продукта. Например, физическая нестабильность может включать фазовый переход вспомогательных веществ, который может быть обусловлен, например, полиморфными переходами, гидратацией и дегидратацией, осаждением или изменениями аморфной или кристаллической природы. Полиморфизм представляет собой хорошо известное явление, которое описывает способность твердотельной
30 молекулярной структуры периодически располагаться в по меньшей мере двух различных положениях в трехмерном пространстве. Эти различные расположения могут приводить к появлению различных наборов физико-химических свойств одной и той же молекулярной структуры, что может существенно влиять на поведение материала во время работы с ним, обработки и хранения. Иными словами, различия
35 в полимерных формах могли бы в некоторых случаях влиять на качество или

функционирование лекарственного продукта. Более подробную информацию см. в руководстве ICH Q6A. Следовательно, полиморфизм необходимо принимать во внимание на каждой стадии обработки, начиная с ранних стадий, таких как предварительное составление и разработка состава, через обработку, изготовление и хранение, и в конечном итоге до использования у людей.

Как описано в WO 2005/107462, SNAC кристаллизуется в нескольких различных полиморфных формах, каждая из которых обладает конкретными свойствами.

Учитывая предпочтительные свойства SNAC в отношении повышения биодоступности биологических препаратов, доставляемых перорально, таких как пептиды и белки, все еще существует настоятельная необходимость в разработке способов эффективного получения SNAC в требуемой полиморфной форме, демонстрирующей низкую гигроскопичность.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение в первом аспекте относится к способу снижения гигроскопичности формы A N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлата моонатрия (SNAC), при этом способ включает следующие стадии:

a) получение полиморфной формы A SNAC;

b) нагревание, необязательно при пониженном давлении, полиморфной формы A SNAC, полученной на стадии a), при температуре выше 90°C, например при температуре приблизительно 105–140°C, в течение по меньшей мере приблизительно 5 минут, как, например, по меньшей мере приблизительно 15 минут.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ получения формы A N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлата моонатрия, при этом способ включает стадии:

a) суспендирования или растворения N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]-каприловой кислоты в подходящем растворителе, таком как изопропанол;

b) добавления молярного избытка натрийсодержащей соли, такой как гидроксид натрия, в виде водного раствора с образованием N-[8-(2-гидроксibenзоил)-амино]каприлата моонатрия;

с) выделения образовавшегося таким образом N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]-каприлата монoнатрия;

5 d) нагpeвания, необязательно при пониженном давлении, N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлата монoнатрия при температуре выше 90°C, например при температуре приблизительно 105–140°C, в течение по меньшей мере приблизительно 5 минут, как, например, в течение по меньшей мере приблизительно 15 минут.

10 Во втором аспекте настоящее изобретение относится к полиморфной форме A SNAC, где указанная полиморфная форма A SNAC характеризуется тем, что демонстрирует повышение массы на 1,5% или меньше под воздействием повышения относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 65% относительной влажности (RH) при 25°C, как определено посредством DVS, и/или где пик при углах дифракции 2-тета (2θ) $8,7 \pm 0,2^\circ$, измеренных с использованием излучения CuK α , характеризуется FWHM, составляющей менее 15 $0,9^\circ$ (2θ).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к полиморфной форме A SNAC, которую можно получить посредством способа в соответствии с первым или альтернативным первому аспектом.

20 В третьем аспекте настоящее изобретение относится к применению полиморфной формы A SNAC, которую можно получить посредством способа в соответствии с первым или альтернативным первому аспектом, для изготовления SNAC в виде гранул и/или твердой лекарственной формы. Также или альтернативно третий аспект относится к применению полиморфной формы A SNAC в соответствии со вторым или альтернативным второму аспектом для изготовления SNAC в виде 25 гранул и/или твердой лекарственной формы.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к твердой фармацевтической композиции, содержащей полиморфную форму A SNAC в соответствии со вторым или альтернативным второму аспектом настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления полиморфная форма A SNAC может быть в форме гранул. В некоторых вариантах осуществления полиморфная форма A SNAC может быть в форме порошка. В некоторых вариантах осуществления полиморфная форма A SNAC может быть в форме частиц. 30

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

- На фиг. 1 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма, «XRPD», полиморфной формы А SNAC, демонстрирующая повышение массы на менее 1,0% под воздействием повышения относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 65% RH при 25°C, как определено посредством DVS.
- 5
- На фиг. 2 показана дифрактограмма XRPD полиморфной формы А SNAC, демонстрирующая повышение массы на приблизительно 1,3% под воздействием повышения относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 65% RH при 25°C, как определено посредством DVS.
- 10
- На фиг. 3 показана дифрактограмма XRPD полиморфной формы А SNAC, демонстрирующая повышение массы на приблизительно 2,9% под воздействием повышения относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 65% RH при 25°C, как определено посредством DVS.
- На фиг. 4 показана дифрактограмма XRPD полиморфной формы Е SNAC.
- 15
- На фиг. 5 показана дифрактограмма XRPD смеси полиморфных форм А и Е SNAC.
- На фиг. 6 показана дифрактограмма XRPD полиморфной формы F SNAC.
- На фиг. 7 показана дифрактограмма XRPD смеси полиморфных форм А и F SNAC.
- На фиг. 8 показана дифрактограмма XRPD полиморфной формы В SNAC.
- На фиг. 9 показана дифрактограмма XRPD смеси полиморфных форм А и В SNAC.
- 20
- На фиг. 10 показана дифрактограмма XRPD аморфного SNAC.
- На фиг. 11 приведен пример расчета FWHM ($^{\circ} 2\theta$) для пика XRPD $8,7 \pm 0,2^{\circ}$ (2θ) с использованием автоматического режима установления исходного уровня.
- На фиг. 12 приведен пример расчета FWHM ($^{\circ} 2\theta$) для пика XRPD $8,7 \pm 0,2^{\circ}$ (2θ) с использованием ручного режима установления исходного уровня.
- 25
- На фиг. 13 показаны графики изотермы DVS полиморфной формы А SNAC с различной гигроскопичностью.

ОПИСАНИЕ

Полиморфная форма А SNAC может быть получена в соответствии с примером 2 из WO 2008/028859. Полиморфная форма А SNAC демонстрирует рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики при углах дифракции 2θ (2 θ) 3,0 \pm 0,2°, 6,0 \pm 0,2, 8,7 \pm 0,2°, 11,6 \pm 0,2°, 14,6 \pm 0,2° и 18,9 \pm 0,2°, измеренных с использованием излучения CuK α . Как описано в WO 2008/028859, N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприловую кислоту вводят в реакцию с молярным избытком натриевой соли с образованием SNAC. При проведении реакции в водном растворителе образуется тригидратная форма SNAC, а затем превращается в форму А путем высушивания при пониженном давлении. Стадию высушивания можно осуществлять в печи под вакуумом, как описано в WO 2008/028859. Стадию высушивания можно осуществлять в печи под вакуумом, как описано в WO 2005/107462. Однако такой способ высушивания может оказаться недостаточным для эффективного массового высушивания большого количества материала, такого как количество, обычно используемое для получения в промышленном масштабе. Получение SNAC в промышленном масштабе обычно предусматривает диапазон не более нескольких тонн. Обычно для осуществления способа изготовления в промышленном масштабе требуются вакуумные сушилки, с помощью которых можно осуществлять вращение и/или перемешивание. Неограничивающими примерами подходящих сушилок являются конусные, двухконусные, сферические, лопастные сушилки и полочная сушилка.

В ходе осуществления работ по увеличению масштаба способа получения полиморфной формы А SNAC авторы настоящего изобретения наблюдали заметные различия в качестве полиморфной формы А SNAC. Например, было отмечено, что некоторые партии полиморфной формы А SNAC были более гигроскопичными, чем другие. Авторы настоящего изобретения также наблюдали, что стабильность при хранении полиморфной формы А SNAC различалась от партии к партии и это может быть связано с различиями в гигроскопичности. После тщательного анализа соответствующая дифрактограмма XRPD указала на наличие различных степеней дефектов кристаллической решетки в полиморфной форме А SNAC, что объясняет повышенную гигроскопичность.

Во время тестирования и разработки способа для увеличенного масштаба авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что нагревание полиморфной формы А SNAC при температуре выше 90°C, как, например, при температуре

приблизительно 105–140°C, в течение по меньшей мере приблизительно 5 минут, как, например, в течение по меньшей мере приблизительно 15 минут, приводит к заметному уменьшению дефектов кристаллической решетки. Уменьшение дефектов кристаллической решетки в полиморфной форме А SNAC приводит к значительному снижению гигроскопичности полиморфной формы А SNAC, а следовательно к улучшенной стабильности при хранении. Это дает возможность более эффективно применять полиморфную форму А SNAC в изготовлении фармацевтических твердых лекарственных форм, поскольку относительная влажность и температура во время изготовления необязательно должны быть низкими и могут даже обеспечивать изготовление в условиях окружающей среды. Кроме того, улучшенная полиморфная форма А SNAC дает возможность применять системы упаковки, которые являются проницаемыми для влаги. Преимущество такой упаковки состоит в том, что она проще и дешевле, но при этом обеспечивает приемлемый или даже длительный срок хранения, что следовательно повышает удобство для пользователя.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к способу снижения гигроскопичности формы А N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлата мононатрия (SNAC), при этом способ включает следующие стадии:

а) получение полиморфной формы А SNAC;

б) нагревание, необязательно при пониженном давлении, полиморфной формы А SNAC, полученной на стадии а), при температуре выше 90°C, например, при температуре приблизительно 105–140°C, в течение по меньшей мере приблизительно 5 минут, как, например, в течение по меньшей мере приблизительно 15 минут.

В некоторых вариантах осуществления полиморфная форма А SNAC, полученная на стадии а), демонстрирует повышение массы на более 1,5% под воздействием повышения относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 65% относительной влажности (RH) при 25°C, как определено посредством DVS.

В некоторых вариантах осуществления полиморфная форма А SNAC характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей пики при 3,0°, 6,0°, 8,7°, 11,6°, 14,6° и 18,9° ($2\theta \pm 0,2^\circ$), как, например, 2,9°, 5,8°, 8,6°, 11,4°, 14,4° и 18,8° ($2\theta \pm 0,1^\circ$), при измерении с использованием излучения CuK α . В некоторых вариантах осуществления полиморфная форма А SNAC характеризуется

рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей пики при $2,94 \pm 0,06^\circ$, $5,82 \pm 0,05^\circ$, $8,55 \pm 0,08^\circ$, $11,45 \pm 0,15^\circ$, $14,4 \pm 0,2^\circ$ и $18,87 \pm 0,08^\circ$, при измерении с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$.

5 В некоторых вариантах осуществления полиморфная форма А SNAC в соответствии с настоящим изобретением характеризуется типичной рентгеновской порошковой дифрактограммой, как представлено на фиг. 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления полиморфная форма А SNAC, полученная на стадии а), характеризуется типичной рентгеновской порошковой дифрактограммой, как представлено на фиг. 3.

10 В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют при температуре приблизительно $105\text{--}140^\circ\text{C}$, как, например, при температуре приблизительно $105\text{--}135^\circ\text{C}$.

15 В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют при температуре приблизительно $110\text{--}140^\circ\text{C}$, как, например, при температуре приблизительно $110\text{--}135^\circ\text{C}$, как, например, при температуре приблизительно $111\text{--}130^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют при температуре приблизительно $115\text{--}124^\circ\text{C}$, как, например, при приблизительно 120°C . В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют при температуре приблизительно 111°C , или при температуре приблизительно 112°C , или при
20 температуре приблизительно 113°C , или при температуре приблизительно 114°C , или при температуре приблизительно 115°C , или при температуре приблизительно 116°C , или при температуре приблизительно 117°C , или при температуре приблизительно 118°C , или при температуре приблизительно 119°C , или при температуре приблизительно 120°C , или при температуре приблизительно 121°C ,
25 или при температуре приблизительно 122°C , или при температуре приблизительно 123°C .

В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют при температуре приблизительно $105\text{--}114^\circ\text{C}$, как, например, при приблизительно 110°C .

30 В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют при температуре приблизительно $125\text{--}134^\circ\text{C}$, как, например, при приблизительно 130°C .

В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют в течение по меньшей мере 20 минут, или по меньшей мере 30 минут, или по меньшей мере 45

В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют в течение приблизительно 1–24 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют в течение приблизительно 3–24 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют в течение приблизительно 6–24 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют в течение приблизительно 12–24 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют в течение приблизительно 18–36 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют в течение приблизительно 18–24 часов.

В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют при температуре приблизительно 105–140°C и в течение по меньшей мере 15 минут, но не более 72 часов, и при условии, что если температура составляет приблизительно 100°C, нагревание осуществляют в течение по меньшей мере 24 часов.

В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют при температуре приблизительно 105–140°C и в течение по меньшей мере 15 минут, но не более 72 часов, и при условии, что если температура составляет приблизительно 110°C, нагревание осуществляют в течение по меньшей мере 30 минут.

В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют при температуре приблизительно 105–140°C и в течение по меньшей мере 15 минут, но не более 72 часов, и при условии, что если температура составляет приблизительно 120°C, нагревание осуществляют в течение не более 24 часов.

В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют при температуре приблизительно 105–140°C и в течение по меньшей мере 15 минут, но не более 72 часов, и при условии, что если температура составляет приблизительно 130°C, нагревание осуществляют в течение не более 5 часов, как, например, не более 3 часов, как, например, не более 2 часов, как, например, не более 1 часа.

В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют при температуре приблизительно 105–140°C и в течение по меньшей мере 15 минут, но не более 72 часов, и при условии, что если температура составляет приблизительно 130°C, нагревание осуществляют в течение менее 1 часа.

В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют в печи и необязательно при пониженном давлении. Нагревание можно осуществлять в люлочной печи.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ получения N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлата моонатрия (SNAC), при этом способ включает следующие стадии:

- а) суспендирование или растворение N-[8-(2-гидроксibenзоил)-амино]каприловой кислоты в растворителе, таком как изопропанол;
- б) добавление молярного избытка натрийсодержащей соли, такой как гидроксид натрия, в виде водного раствора к суспензии или раствору из стадии (а) с образованием N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлата моонатрия;
- в) выделение образовавшегося таким образом N-[8-(2-гидроксibenзоил)-амино]каприлата моонатрия;
- г) высушивание N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлата моонатрия и
- е) нагревание N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлата моонатрия при температуре выше 90°C, как, например, при температуре приблизительно 105–140°C, в течение по меньшей мере приблизительно 5 минут, как, например, в течение по меньшей мере приблизительно 15 минут, и необязательно в течение не более 72 часов, как, например, не более 24 часов.

Стадия а

N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприловую кислоту растворяют или суспендируют в подходящем растворителе. Подходящий растворитель может представлять собой спирт, такой как этанол или изопропанол.

Стадия б

Натрийсодержащую соль можно добавлять к раствору или суспензии, получаемым на стадии а). Натрийсодержащая соль может представлять собой гидроксид натрия. Натрийсодержащая соль может быть в форме водного раствора или суспензии, получаемых на стадии а), как, например, 10% водного раствора или суспензии, 20% водного раствора или суспензии, 30% водного раствора или суспензии, 40% водного раствора или суспензии, 50% водного раствора или суспензии, 60% водного раствора или суспензии или 70% водного раствора или суспензии. Натрийсодержащую соль можно добавлять в эквимольных количествах к раствору или суспензии, получаемым на стадии а). Натрийсодержащая соль может быть

добавлена к раствору или суспензии, получаемым на стадии а), в количестве, составляющем приблизительно 1,02 эквивалента, приблизительно 1,04 эквивалента, приблизительно 1,06 эквивалента, приблизительно 1,08 эквивалента или приблизительно 1,10 эквивалента.

- 5 Натрийсодержащая соль может быть добавлена к раствору или суспензии, получаемым на стадии а), при приблизительно 25°C, при приблизительно 30°C, при приблизительно 35°C, при приблизительно 40°C, при приблизительно 45°C или при приблизительно 50°C.

- 10 После завершения добавления реакционную смесь можно нагревать, например до приблизительно 50°C, и охлаждать, например до приблизительно 35°C, а затем в нее можно загружать затравочный кристалл. После перемешивания при приблизительно 35°C в течение приблизительно 1 часа должна образоваться суспензия, которую можно медленно охладить, например до приблизительно 30°C, и выдерживать при температуре приблизительно 30°C в течение приблизительно 1
- 15 часа с получением густой суспензии. Можно добавить дополнительное количество 2-пропанола при приблизительно 30°C, а затем полученную взвесь можно медленно охладить до приблизительно 0°C и выдерживать в течение по меньшей мере приблизительно 4 часов.

Стадия с

- 20 Взвесь, содержащую SNAC, получаемый после стадии b), можно отфильтровать и необязательно промыть. Можно использовать смесь изопропанола и воды (приблизительно 10:1, об./об.).

Стадия d

- Отфильтрованный и выделенный SNAC, получаемый на стадии с), можно высушить.
- 25 SNAC можно высушивать при пониженном давлении и/или при повышенной температуре. Например, SNAC можно высушивать в вакууме при приблизительно 70°C, приблизительно 80°C или приблизительно 90°C. Температуру можно повышать ступенчато (например, продвигаясь от начальной температуры до 60°C, до 70°C, до 90°C) или за одну стадию (например, продвигаясь от начальной
- 30 температуры до требуемой температуры, например 90°C, непосредственно).

Стадию высушивания можно осуществлять с использованием печи, люлечной печи, конусной сушилки, сферической сушилки, двухконусной сушилки или псевдооживленного слоя с получением полиморфной формы A SNAC.

Стадия e

- 5 Высушенную полиморфную форму A SNAC, полученную после стадии d, можно нагревать.

- В некоторых вариантах осуществления полиморфную форму A SNAC, получаемую после стадии d, нагревают при температуре приблизительно 105–135°C. В некоторых вариантах осуществления полиморфную форму A SNAC, получаемую
- 10 после стадии d, нагревают при температуре приблизительно 110–140°C, как, например, при температуре приблизительно 110–135°C, как, например, при температуре приблизительно 111–130°C. В некоторых вариантах осуществления полиморфную форму A SNAC, получаемую после стадии d, нагревают при температуре приблизительно 115–124°C, как, например, при приблизительно 120°C.
- 15 В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют при температуре приблизительно 111°C или при температуре приблизительно 112°C, при температуре приблизительно 113°C, при температуре приблизительно 114°C, или при температуре приблизительно 115°C, или при температуре приблизительно 116°C, или при температуре приблизительно 117°C, или при температуре
- 20 приблизительно 118°C, или при температуре приблизительно 119°C, или при температуре приблизительно 120°C, или при температуре приблизительно 121°C, или при температуре приблизительно 122°C, или при температуре приблизительно 123°C.

- В некоторых вариантах осуществления полиморфную форму A SNAC, получаемую
- 25 после стадии d, нагревают при температуре приблизительно 105–114°C, как, например, при приблизительно 110°C.

В некоторых вариантах осуществления полиморфную форму A SNAC, получаемую после стадии d, нагревают при температуре приблизительно 115–124°C, как, например, при приблизительно 120°C.

- 30 В некоторых вариантах осуществления полиморфную форму A SNAC, получаемую после стадии d, нагревают при температуре приблизительно 125–134°C, как, например, при приблизительно 130°C.

В некоторых вариантах осуществления нагревание полиморфной формы A SNAC, получаемой после стадии d, осуществляют в течение по меньшей мере 30 минут, или по меньшей мере 45 минут, или по меньшей мере 1 часа, или по меньшей мере 2 часов, или по меньшей мере 3 часов, или по меньшей мере 4 часов, или по меньшей мере 5 часов, или по меньшей мере 6 часов, или по меньшей мере 7 часов, или по меньшей мере 8 часов, или по меньшей мере 9 часов, или по меньшей мере 10 часов, или по меньшей мере 11 часов, или по меньшей мере 12 часов, или по меньшей мере 18 часов, или по меньшей мере 24 часов.

В некоторых вариантах осуществления нагревание полиморфной формы A SNAC, получаемой после стадии d, осуществляют в течение менее 72 часов, как, например, менее 66 часов, как, например, менее 60 часов, как, например, менее 54 часов, как, например, менее 48 часов, как, например, менее 42 часов, как, например, менее 36 часов, как, например, менее 30 часов.

В некоторых вариантах осуществления нагревание полиморфной формы A SNAC, получаемой после стадии d, осуществляют в течение от приблизительно 15 минут до 24 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют в течение от приблизительно 20 минут до 24 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют в течение от приблизительно 30 минут до 24 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют в течение от приблизительно 45 минут до 24 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют в течение приблизительно 1–24 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют в течение приблизительно 6–24 часов.

В некоторых вариантах осуществления нагревание полиморфной формы A SNAC, получаемой после стадии d, осуществляют в течение приблизительно 1–72 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют в течение приблизительно 6–72 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют в течение приблизительно 12–72 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют в течение приблизительно 18–72 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют в течение приблизительно 24–72 часов.

В некоторых вариантах осуществления нагревание полиморфной формы A SNAC, получаемой после стадии d, осуществляют в течение приблизительно 1–60 часов. В

- получаемой после стадии d, осуществляют в течение приблизительно 0,2–24 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание полиморфной формы A SNAC, получаемой после стадии d, осуществляют в течение приблизительно 0,3–24 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание полиморфной формы A SNAC, получаемой после стадии d, осуществляют в течение приблизительно 0,4–24 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание полиморфной формы A SNAC, получаемой после стадии d, осуществляют в течение приблизительно 0,5–24 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание полиморфной формы A SNAC, получаемой после стадии d, осуществляют в течение приблизительно 0,6–24 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание полиморфной формы A SNAC, получаемой после стадии d, осуществляют в течение приблизительно 0,7–24 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание полиморфной формы A SNAC, получаемой после стадии d, осуществляют в течение приблизительно 0,8–24 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание полиморфной формы A SNAC, получаемой после стадии d, осуществляют в течение приблизительно 0,9–24 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют в течение приблизительно 1–24 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют в течение приблизительно 3–24 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют в течение приблизительно 6–24 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют в течение приблизительно 12–24 часов. В некоторых вариантах осуществления нагревание осуществляют в течение приблизительно 18–24 часов.

В соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения предусмотрена полиморфная форма A SNAC, демонстрирующая повышение массы на 1,5% или меньше под воздействием повышения относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 65% RH при 25°C, как определено посредством DVS, и/или предусматривающая пик XRDP при углах дифракции 2-тета (2θ) $8,7 \pm 0,2^\circ$, измеренных с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, характеризующаяся FWHM, составляющей менее $0,9^\circ$ (2θ), как, например, менее $0,85^\circ$ (2θ).

- В некоторых вариантах осуществления предусмотрена полиморфная форма A SNAC, демонстрирующая повышение массы на 1,3% или меньше, как, например, на 1,2% или меньше, как, например, на 1,1% или меньше, как, например, на 1,0% или меньше, под воздействием повышения относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 65% RH при 25°C, как определено посредством DVS. В некоторых вариантах осуществления полиморфная форма A

SNAC, демонстрирующая повышение массы на 1,3% или меньше под воздействием повышения относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 65% RH при 25°C, как определено посредством DVS, характеризуется типичной рентгеновской порошковой дифрактограммой, представленной на фиг. 1 или 2.

- 5 В другом аспекте настоящее изобретение относится к полиморфной форме A SNAC, которую можно получить посредством способа в соответствии с первым аспектом.

В некоторых вариантах осуществления полиморфную форму A SNAC получают посредством способа в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения или способа в соответствии с первым альтернативным аспектом настоящего изобретения, при этом полиморфная форма A SNAC демонстрирует повышение массы на 1,5% или меньше, как, например, на 1,3% или меньше, как, например, на 1,0% или меньше, под воздействием повышения относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 65% RH при 25°C, как определено посредством DVS.

- 15 В третьем аспекте настоящее изобретение относится к применению полиморфной формы A SNAC в соответствии со вторым или альтернативным второму аспектом для изготовления SNAC в виде гранул и/или твердой лекарственной формы.

В настоящем изобретении также описан способ изготовления фармацевтической твердой лекарственной формы. В некоторых вариантах осуществления способ изготовления твердой фармацевтической композиции или лекарственной формы включает стадии:

- а) получения полиморфной формы A SNAC в соответствии с первым или альтернативным первому аспектом настоящего изобретения;
- б) перемешивания или смешивания указанной полиморфной формы A SNAC со смазывающим веществом, таким как стеарат магния, и необязательно с активным фармацевтическим ингредиентом, таким как пептид, и необязательно с одним или более дополнительными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами;
- необязательно в) гранулирования указанного продукта перемешивания или смеси, получаемых на стадии б);

необязательно d) смешивания гранулятов или гранул, получаемых на стадии с), с дополнительными вспомогательными веществами и

е) получения твердой фармацевтической композиции или лекарственной формы, такой как таблетка.

- 5 В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к твердой или сухой фармацевтической композиции, подходящей для перорального введения, содержащей полиморфную форму А SNAC. В некоторых вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция дополнительно содержит активный фармацевтический ингредиент и необязательно по меньшей мере одно
- 10 фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Используемый в данном документе термин «вспомогательное вещество» в широком смысле относится к любым компонентам, отличным от активного терапевтического ингредиента(ингредиентов) или активного фармацевтического ингредиента(ингредиентов) (API). Вспомогательное вещество может представлять
- 15 собой фармацевтически инертное вещество, неактивное вещество и/или вещество, неактивное с терапевтической или медицинской точки зрения. Вспомогательные вещества могут служить для различных целей, например в качестве носителя, среды-носителя, наполнителя, связующего, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, разрыхлителя, средства контроля потока,
- 20 ингибиторов кристаллизации, солюбилизатора, стабилизатора, красящего средства, ароматизатора, поверхностно-активного вещества, эмульгатора или их комбинаций, и/или для улучшения введения и/или всасывания терапевтически активного вещества(веществ) или активного фармацевтического ингредиента(ингредиентов). Количество каждого используемого вспомогательного вещества может варьировать
- 25 в диапазонах, типичных для уровня техники. Методики и вспомогательные вещества, которые можно применять для составления лекарственных форм для перорального введения, описаны в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 8th edition, Sheskey et al., Eds., American Pharmaceuticals Association and the Pharmaceutical Press, publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain
- 30 (2017) и Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 22nd edition, Remington and Allen, Eds., Pharmaceutical Press (2013).

В некоторых вариантах осуществления вспомогательные вещества могут быть выбраны из связующих, таких как поливинилпирролидон (повидон) и т. д.; наполнителей, таких как порошок целлюлозы, микрокристаллическая целлюлоза,

производные целлюлозы, такие как гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, двухосновный фосфат кальция, кукурузный крахмал, прежелатинизированный крахмал и т. д.; смазывающих веществ и/или

5 веществ, способствующих скольжению, таких как стеариновая кислота, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, глицеринтрибегенат и т. д.; средств контроля потока, таких как коллоидный диоксид кремния, тальк и т. д.; ингибиторов кристаллизации, таких как повидон и т. д.; солюбилизаторов, таких как плюроник, повидон и т. д.; красящих средств, включая красители и пигменты, такие как оксид

10 железа красный или желтый, диоксид титана, тальк и т. д.; средств контроля pH, таких как лимонная кислота, винная кислота, фумаровая кислота, цитрат натрия, двухосновный фосфат кальция, двухосновный фосфат натрия и т. д.; поверхностно-активных веществ и эмульгаторов, таких как плюроник, полиэтиленгликоли, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиэтокселированное и гидрогенизированное

15 касторовое масло и т. д.; и смесей двух или более таких вспомогательных веществ и/или вспомогательных средств. Композиция может содержать связующее, такое как повидон; разновидности крахмала; разновидности целлюлозы и их производные, такие как микрокристаллическая целлюлоза, например Avicel PH от FMC (Филадельфия, Пенсильвания, США), гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза METHOCEL от Dow

20 Chemical Corp. (Мидленд, Мичиган, США); сахароза; декстроза; кукурузная патока; полисахариды и желатин. Связующее может быть выбрано из группы, состоящей из сухих связующих и/или связующих для влажной грануляции. Подходящие сухие связующие представляют собой, например, порошок целлюлозы и

25 микрокристаллическую целлюлозу, такую как Avicel PH 102 и Avicel PH 200. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит Avicel, такую как Avicel PH 102. Подходящие связующие для влажной грануляции или сухой грануляции представляют собой кукурузный крахмал, поливинилпирролидон (повидон), сополимер винилпирролидона и винилацетата (коповидон) и производные

30 целлюлозы, такие как гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит повидон.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит наполнитель, который может быть выбран из лактозы, маннита, эритрита, сахарозы, сорбита, фосфата

35 кальция, такого как гидрофосфат кальция, микрокристаллической целлюлозы,

порошкообразной целлюлозы, кондитерского сахара, прессованного сахара, декстратов, декстрина и декстрозы. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит микрокристаллическую целлюлозу, такую как Avicel PH 102 или Avicel PH 200. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит

5 смазывающее вещество и/или вещество, способствующее скольжению. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит смазывающее вещество и/или вещество, способствующее скольжению, такие как тальк, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, глицерилбегенат, глицерилдибегенат, бегеноилполиоксил-8-глицериды, полимеры полиэтиленоксида, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат

10 магния, олеат натрия, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота, гидрогенизированные растительные масла, диоксид кремния и/или полиэтиленгликоль и т. д. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стеарат магния или глицерилдибегенат (такой как продукт Compritol® 888 АТО, который состоит из сложных моно-, ди- и триэфиров бегеновой кислоты (C22),

15 при этом фракция сложных диэфиров является преобладающей). В некоторых вариантах осуществления композиция содержит разрыхлитель, такой как крахмалгликолят натрия, полакрилин калия, крахмалгликолят натрия, кросповидон, кроскармеллоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия или высушенный кукурузный крахмал. Композиция может содержать одно или более поверхностно-активных

20 веществ, например, поверхностно-активное вещество, по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество или два различных поверхностно-активных вещества. Термин «поверхностно-активное вещество» относится к любым молекулам или ионам, которые состоят из водорастворимой (гидрофильной) части и жирорастворимой (липофильной) части. Например, поверхностно-активное

25 вещество может быть выбрано из группы, состоящей из анионных поверхностно-активных веществ, катионных поверхностно-активных веществ, неионогенных поверхностно-активных веществ и/или цвиттерийных поверхностно-активных веществ. Как показано в примерах, представленных в данном документе, композиции по настоящему изобретению характеризуются очень высоким

30 содержанием средства доставки. Такое очень высокое содержание может быть определено относительно полного содержания таблеток с включением также активного фармацевтического ингредиента (например, агониста GLP-1) или, в качестве альтернативы, относительно общего содержания вспомогательных веществ, исключая активный фармацевтический ингредиент. Описание,

35 приведенное ниже, также относится к композициям, состоящим из конкретных ингредиентов, активного фармацевтического ингредиента и вспомогательных

веществ, при этом термин «состоящий» следует понимать как все же охватывающий следовые количества любого вещества, не оказывающего какого-либо эффекта в отношении функции композиции, что может также обозначаться как «состоящий по сути из». Такие вещества могут представлять собой примеси, оставшиеся при
5 получении активного фармацевтического ингредиента, или минимальные количества (менее 1%) любого фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, которые не влияют на качество или всасывание состава.

В некоторых вариантах осуществления активный фармацевтический ингредиент представляет собой агонист GLP-1, такой как семаглутид.

10 В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит агонист GLP-1 и полиморфную форму A SNAC в соответствии с настоящим изобретением, где полиморфная форма A SNAC присутствует в количестве по меньшей мере 60% вес/вес композиции.

15 В дополнительных вариантах осуществления полиморфная форма A SNAC в соответствии с настоящим изобретением составляет более 71% вес/вес, например более 72% вес/вес, например более 73% вес/вес, например более 74% вес/вес, например более 75% вес/вес указанной композиции.

20 В дополнительных вариантах осуществления полиморфная форма A SNAC в соответствии с настоящим изобретением составляет более 81% вес/вес, например более 82% вес/вес, например более 83% вес/вес, например более 84% вес/вес, например более 85% вес/вес указанной композиции.

25 В дополнительных вариантах осуществления полиморфная форма A SNAC в соответствии с настоящим изобретением составляет более 91% вес/вес, например более 92% вес/вес, например более 93% вес/вес, например более 94% вес/вес, например более 95% вес/вес указанной композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит агонист GLP-1 и полиморфную форму A SNAC в соответствии с настоящим изобретением, где полиморфная форма A SNAC составляет по меньшей мере 90% вес/вес вспомогательного вещества композиции.

30 **Определения**

Используемые в данном документе термины «**приблизительно**» или «**примерно**», если они используются вместе с числовым значением (например, 5, 10%, 1/3), относятся к диапазону числовых значений, которые могут быть меньше или больше определенного числа. В некоторых вариантах осуществления используемый в
5 данном документе термин «приблизительно» означает $\pm 10\%$ от указанного значения и включает это значение. Например, «приблизительно 5» относится к диапазону числовых значений, которые на 10%, 5%, 2% или 1% меньше или больше 5, например диапазону от 4,5 до 5,5, или от 4,75 до 5,25, или от 4,9 до 5,1, или от 4,95 до 5,05.

10 Если контекст не требует иного, то все диапазоны, указанные в данном документе, следует интерпретировать как включающие их конечные точки, и открытые диапазоны следует интерпретировать как включающие только значения, целесообразные с коммерческой точки зрения. Аналогичным образом, все перечни значений следует рассматривать как включающие промежуточные значения, если
15 из контекста не следует обратное.

Используемый в данном документе термин «вспомогательное вещество» в широком смысле относится к любому компоненту, отличному от активного терапевтического ингредиента(ингредиентов) или активного фармацевтического ингредиента (ингредиентов) (API).

20 Вспомогательное вещество может представлять собой фармацевтически инертное вещество, вещество, неактивное с терапевтической или медицинской точки зрения. Вспомогательное вещество может служить для различных целей, например в качестве носителя, среды-носителя, наполнителя, связующего, смазывающего
25 вещества, вещества, способствующего скольжению, разрыхлителя, средства контроля потока, ингибиторов кристаллизации, солюбилизатора, стабилизатора, красящего средства, ароматизатора, поверхностно-активного вещества, эмульгатора или их комбинаций, и/или для улучшения введения и/или всасывания терапевтически активного вещества(веществ) или активного фармацевтического
30 ингредиента(ингредиентов). Количество каждого используемого вспомогательного вещества может варьировать в диапазонах, типичных для уровня техники. Методики и вспомогательные вещества, которые можно применять для составления лекарственных форм для перорального введения, описаны в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 8th edition, Sheskey et al., Eds., American Pharmaceuticals Association and the Pharmaceutical Press, publications department of the Royal

Pharmaceutical Society of Great Britain (2017) и Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 22nd edition, Remington and Allen, Eds., Pharmaceutical Press (2013).

Используемый в данном документе «медианный размер частиц (D50)» относится к значению размера частиц, при котором 50% частиц имеют меньший размер, а 50% частиц имеют больший размер.

Термины «гранулят» и «гранулы» используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения частиц материала композиции, которые могут быть получены, как описано выше.

Выражение «нагревание осуществляют при температуре» означает, что нагретая полиморфная форма А SNAC имеет указанную температуру. Иными словами, температура относится не к температуре печи, а к фактической температуре полиморфной формы А SNAC. Температуру можно, например, контролировать с использованием термометра в твердой массе при нагревании полиморфной формы А SNAC.

Термин «дефекты кристаллической решетки» используется для обозначения нарушений, вызванных различными дефектами в регулярной периодической кристаллической структуре полиморфной формы А SNAC, т. е. создающих дефекты в кристаллической структуре. Нарушение кристаллической структуры этими дефектами может приводить к уменьшению размера кристаллитов, что следовательно может влиять на дифрактограмму XRPD, расширяя дифракционные пики. Типичные дифрактограммы XRPD полиморфной формы А SNAC, характеризующиеся возрастающими степенями дефектов кристаллической решетки, показаны на фиг. 1–3 соответственно.

Термин «полиморф» или «полиморфная форма» относится к формам вещества с определенной кристаллографической структурой.

Термин «полиморфная форма А» относится к SNAC с определенной периодической кристаллической структурой, позволяющей получить дифрактограмму XRPD, показанную на фиг. 1–3. Наличие всех шести характерных пиков при углах дифракции 2θ $3,0 \pm 0,2^\circ$, $6,0 \pm 0,2^\circ$, $8,7 \pm 0,2^\circ$, $11,6 \pm 0,2^\circ$, $14,6 \pm 0,2^\circ$ и $18,9 \pm 0,2^\circ$ отличает полиморфную форму А SNAC от других полиморфных форм SNAC, таких как Е (см. фиг. 4), F (см. фиг. 6) и В (см. фиг. 8), как продемонстрировано на фиг. 5, 7 и 9, на которых показаны смеси полиморфной

формы А с Е, F или В. Термин «полиморфная форма А» также относится к SNAC с температурой фазового перехода первого рода 195–199°C, такой как приблизительно 197°C, и без каких-либо других значительных тепловых явлений до этого момента, как определено посредством дифференциальной сканирующей калориметрии при скоростях сканирования до 10°C/мин и начиная с комнатной температуры.

Все заголовки и подзаголовки используются в данном документе только в целях удобства и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

10 Использование всех возможных примеров или вводных выражений перед приведением примера (например, «такой как»), представленных в данном документе, предназначено только для лучшего освещения настоящего изобретения и не предполагает ограничения объема настоящего изобретения, если не заявлено иное. Ни одно выражение в настоящем описании не следует толковать как

15 указывающее на какой-либо незаявленный элемент в качестве необходимого для осуществления настоящего изобретения на практике.

Цитирование и включение патентных документов в данном документе сделано исключительно для удобства и не отражает какого-либо мнения о юридической силе, патентоспособности и/или возможности принудительного исполнения таких патентных документов.

Настоящее изобретение включает все модификации и эквиваленты объекта, указанного в прилагаемой к нему формуле изобретения, разрешенные действующим законодательством.

Перечень вариантов осуществления

25 1. Способ получения N-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлата мононатрия, демонстрирующего рентгеновские порошковые дифрактограммы, являющиеся по сути такими, как показано на фигуре 1 или фигуре 2, при этом способ включает следующие стадии:

а) суспендирование или растворение N-[8-(2-гидроксибензоил)амино]-каприловой кислоты в подходящем растворителе;

30

b) добавление натрийсодержащей соли, такой как гидроксид натрия, с образованием N-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлата мононатрия;

c) выделение образовавшегося таким образом N-[8-(2-гидроксибензоил)-амино]каприлата мононатрия;

5 d) высушивание N-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлата мононатрия и

e) нагревание, необязательно под повышенным давлением, N-[8-(2-гидрокси-бензоил)амино]каприлата мононатрия при температуре выше 90°C, как, например, при температуре приблизительно 105–140°C, в течение по меньшей мере приблизительно 5 минут, как, например, в течение по меньшей мере

10 приблизительно 15 минут, и необязательно в течение не более 72 часов, как, например, не более 24 часов.

2. Способ получения N-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлата мононатрия, демонстрирующего рентгеновские порошковые дифрактограммы, содержащие пики при углах дифракции 2-тета (2θ) $3,0 \pm 0,2^\circ$, $6,0 \pm 0,2^\circ$, $8,7 \pm 0,2^\circ$, $11,6 \pm 0,2^\circ$, $14,6 \pm 0,2^\circ$
15 и $18,9 \pm 0,2^\circ$, измеренные с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, при этом способ включает следующие стадии:

a) суспендирование или растворение N-[8-(2-гидроксибензоил)-амино]каприловой кислоты в подходящем растворителе;

b) добавление натрийсодержащей соли, такой как гидроксид натрия, с
20 образованием N-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлата мононатрия;

c) выделение образовавшегося таким образом N-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлата мононатрия;

d) высушивание N-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлата мононатрия и

e) нагревание, необязательно при пониженном давлении, N-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлата мононатрия при температуре выше 90°C,
25 например при температуре приблизительно 105–140°C, в течение по меньшей мере приблизительно 5 минут, как, например, в течение по меньшей мере приблизительно 15 минут.

3. Способ получения полиморфной формы А N-[8-(2-гидроксибензоил)-амино]каприлата мононатрия, при этом способ включает следующие стадии:
30

- a) суспендирование или растворение N-[8-(2-гидроксibenзоил)-амино]каприловой кислоты в подходящем растворителе;
- b) добавление натрийсодержащей соли, такой как гидроксид натрия, с образованием N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлата мононатрия;
- 5 c) выделение образовавшегося таким образом N-[8-(2-гидроксibenзоил)-амино]каприлата мононатрия;
- d) высушивание N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлата мононатрия и
- e) нагревание, необязательно при пониженном давлении, N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлата мононатрия при температуре выше 90°C, например при температуре приблизительно 105–140°C, в течение по меньшей мере приблизительно 5 минут, как, например, в течение по меньшей мере приблизительно 15 минут.
- 10 4. Способ в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где подходящий растворитель представляет собой спирт.
- 15 5. Способ в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где подходящий растворитель представляет собой изопропанол или этанол.
6. Способ в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где подходящий растворитель представляет собой изопропанол.
7. Способ в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где натрийсодержащая соль может быть в форме водного раствора или суспензии, получаемых на стадии а), как, например, 10% водного раствора или суспензии, 20% водного раствора или суспензии, 30% водного раствора или суспензии, 40% водного раствора или суспензии, 50% водного раствора или суспензии, 60% водного раствора или суспензии или 70% водного раствора или суспензии.
- 20 8. Способ в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где натрийсодержащую соль можно добавлять в эквимольных количествах к раствору или суспензии, получаемым на стадии а).
- 25 9. Способ в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где натрийсодержащую соль можно добавлять в молярном избытке к раствору или
- 30 суспензии, получаемым на стадии а).

10. Способ в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где натрийсодержащая соль может быть добавлена к раствору или суспензии, получаемым на стадии а), в количестве, составляющем приблизительно 1,00 эквивалента, приблизительно 1,02 эквивалента, приблизительно 1,04 эквивалента, приблизительно 1,06 эквивалента, приблизительно 1,08 эквивалента или приблизительно 1,10 эквивалента.

11. Способ в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где высушивание осуществляют с использованием вакуумной сушилки.

12. Способ в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где высушивание осуществляют с использованием двухконусной сушилки, конусной сушилки или сферической сушилки.

13. Способ в соответствии с вариантом осуществления 11 или вариантом осуществления 12, где вакуумная сушилка представляет собой вакуумную сушилку с перемешиванием, например сферическую сушилку с мешалками или коническую сушилку с мешалками.

14. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 11–14, где вакуумная сушилка представляет собой вращающуюся сушилку, такую как барабанная сушилка.

15. Способ уменьшения количества дефектов кристаллической решетки в полиморфной форме A SNAC, при этом способ включает следующие стадии:

а) получение полиморфной формы A SNAC и

б) нагревание, необязательно при пониженном давлении, полиморфной формы A SNAC, полученной на стадии а), при температуре выше 90°C, как, например, при температуре приблизительно 105–140°C, в течение по меньшей мере приблизительно 5 минут, как, например, в течение по меньшей мере приблизительно 15 минут, и необязательно в течение не более 72 часов, как, например, не более 24 часов.

16. Способ повышения стабильности полиморфной формы A SNAC, при этом способ включает следующие стадии:

а) получение полиморфной формы A SNAC и

b) нагревание, необязательно при пониженном давлении, полиморфной формы А SNAC, полученной на стадии а), при температуре выше 90°C, как, например, при температуре приблизительно 105–140°C, в течение по меньшей мере приблизительно 5 минут, как, например, в течение по меньшей мере
5 приблизительно 15 минут, и необязательно в течение не более 72 часов, как, например, не более 24 часов.

17. Способ снижения гигроскопичности формы А N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлата мононатрия (SNAC), при этом способ включает следующие стадии:

10 а) получение полиморфной формы А SNAC;

b) нагревание, необязательно при пониженном давлении, полиморфной формы А SNAC, полученной на стадии а), при температуре выше 90°C, как, например, при температуре приблизительно 105–140°C, в течение по меньшей мере приблизительно 5 минут, как, например, в течение по меньшей мере
15 приблизительно 15 минут, и необязательно в течение не более 72 часов, как, например, не более 24 часов.

18. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 15–17, где полиморфная форма А SNAC, получаемая на стадии b), демонстрирует рентгеновскую порошковую дифрактограмму, являющуюся по сути такой, как
20 показано на фигуре 1 или фигуре 2.

19. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 15–18, где полиморфная форма А SNAC, полученная на стадии а), демонстрирует повышение массы на более 1,3%, как, например более 1,4%, под воздействием повышения относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 65%
25 относительной влажности (RH) при 25°C, как определено посредством DVS.

20. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 15–19, где полиморфную форму А SNAC, полученная на стадии а), демонстрирует повышение массы на более 1,5% под воздействием повышения относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 65% относительной влажности (RH) при
30 25°C, как определено посредством DVS.

21. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 15–20, где полиморфная форма А SNAC, полученная на стадии а), характеризуется тем, что

пик при углах дифракции 2-тета (2θ) $8,7\pm 0,2^\circ$, измеренных с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, характеризуется FWHM, составляющей более $0,9^\circ$ (2θ).

22. Способ в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, где указанную полиморфную форму А SNAC нагревают при температуре
5 приблизительно $110\text{--}135^\circ\text{C}$.
23. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–21, где нагревание осуществляют при температуре приблизительно $105\text{--}114^\circ\text{C}$, как, например, при приблизительно 110°C .
24. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–21, где
10 нагревание осуществляют при температуре приблизительно $115\text{--}124^\circ\text{C}$, как, например, при приблизительно 120°C .
25. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–21, где нагревание осуществляют при температуре приблизительно $125\text{--}134^\circ\text{C}$, как, например, при приблизительно 130°C .
- 15 26. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–11, где нагревание осуществляют при температуре приблизительно $111\text{--}135^\circ\text{C}$, при температуре приблизительно $118\text{--}135^\circ\text{C}$.
27. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–11 или вариантом осуществления 26, где нагревание осуществляют при температуре
20 приблизительно $113\text{--}130^\circ\text{C}$, при температуре приблизительно $119\text{--}135^\circ\text{C}$.
28. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–27, где нагревание осуществляют в течение по меньшей мере 20 минут, или по меньшей мере 30 минут, или по меньшей мере 45 минут, или по меньшей мере 1 часа, или по меньшей мере 2 часов, или по меньшей мере 3 часов, или по меньшей мере 4
25 часов, или по меньшей мере 5 часов, или по меньшей мере 6 часов, или по меньшей мере 7 часов, или по меньшей мере 8 часов, или по меньшей мере 9 часов, или по меньшей мере 10 часов, или по меньшей мере 11 часов, или по меньшей мере 12 часов, или по меньшей мере 18 часов, или по меньшей мере 24 часов.
29. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 28, где нагревание
30 осуществляют в течение менее 72 часов, как, например, менее 66 часов, как, например, менее 60 часов, как, например, менее 54 часов, как, например, менее 48

часов, как, например, менее 42 часов, как, например, менее 36 часов, как, например, менее 30 часов, как, например, менее 26 часов.

30. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–29, где нагревание осуществляют в течение приблизительно 0,1–24 часов, как, например, в течение приблизительно 0,2–24 часов.
5
31. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–30, где нагревание осуществляют в течение приблизительно 0,3–24 часов, как, например, в течение приблизительно 0,4–24 часов.
32. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–31, где нагревание осуществляют в течение приблизительно 0,5–24 часов, как, например, в течение приблизительно 0,6–24 часов.
10
33. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–32, где нагревание осуществляют в течение приблизительно 1–24 часов, как, например, в течение приблизительно 0,8–24 часов.
34. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–30, где нагревание осуществляют в течение приблизительно 3–72 часов.
15
35. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–30 или вариантом осуществления 34, где нагревание осуществляют в течение приблизительно 6–72 часов, как, например, в течение приблизительно 12–72 часов.
36. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–30 или вариантом осуществления 34, где нагревание осуществляют в течение приблизительно 12–72 часов.
20
37. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–30, где нагревание осуществляют в течение приблизительно 1–60 часов, как, например, в течение приблизительно 6–60 часов.
25
38. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–30, где нагревание осуществляют в течение приблизительно 12–60 часов, нагревание осуществляют в течение приблизительно, как, например, в течение приблизительно 18–60 часов, как, например, в течение приблизительно 24–60 часов.

39. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–27, где нагревание осуществляют в течение приблизительно 1–48 часов, как, например, в течение приблизительно 6–48 часов, как, например, в течение приблизительно 12–48 часов.
- 5 40. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–30, где нагревание осуществляют в течение приблизительно 18–48 часов, как, например, в течение приблизительно 24–48 часов.
41. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–30, где нагревание осуществляют в течение приблизительно 1–36 часов, как, например, в
10 течение приблизительно 6–36 часов.
42. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–30, где нагревание осуществляют в течение приблизительно 12–36 часов, как, например, в течение приблизительно 18–36 часов.
43. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–33, где
15 нагревание осуществляют в течение приблизительно 24–36 часов.
44. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–30, где нагревание осуществляют в течение от приблизительно 30 минут до 24 часов, как, например, в течение приблизительно 1–24 часов.
45. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–30, где
20 нагревание осуществляют в течение приблизительно 2–24 часов, как, например, в течение приблизительно 3–24 часов, как, например, в течение приблизительно 4–24 часов, как, например, в течение приблизительно 5–24 часов, как, например, в течение приблизительно 6–24 часов.
46. Полиморфная форма A SNAC, получаемая посредством способа или процесса в
25 соответствии с любым из вариантов осуществления 1–45.
47. Полиморфная форма A SNAC, получаемая посредством способа или процесса в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–45, где указанная полиморфная форма A SNAC характеризуется тем, что демонстрирует повышение массы на 1,5% или меньше, как, например, на 1,4% или меньше, под воздействием
30 повышения относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 65% относительной влажности (RH) при 25°C, как определено посредством DVS.

48. Полиморфная форма А SNAC, получаемая посредством способа или процесса в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–45, где указанная полиморфная форма А SNAC характеризуется тем, что демонстрирует повышение массы на 1,3% или меньше, как, например, на 1,2% или меньше, как, например, на 1,1% или меньше, как, например, на 1,0% или меньше, под воздействием повышения относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 65% относительной влажности (RH) при 25°C, как определено посредством DVS.
- 5
49. Полиморфная форма А SNAC, получаемая посредством способа в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–45, где пик при углах дифракции 2-тета (2θ) $8,7 \pm 0,2^\circ$, измеренных с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, характеризуется FWHM, составляющей менее $0,9^\circ$ (2θ), как, например, менее $0,85^\circ$ (2θ).
- 10
50. Полиморфная форма А SNAC в соответствии с вариантом осуществления 49, характеризующаяся тем, что пик при углах дифракции 2-тета (2θ) $8,7 \pm 0,2^\circ$, измеренных с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, характеризуется FWHM, составляющей приблизительно $0,58\text{--}0,9^\circ$ (2θ), как, например, составляющей приблизительно $0,60\text{--}0,80^\circ$ (2θ).
- 15
51. Полиморфная форма А SNAC в соответствии с вариантом осуществления 49 или вариантом осуществления 50, характеризующаяся тем, что пик при углах дифракции 2-тета (2θ) $8,7 \pm 0,2^\circ$, измеренных с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, характеризуется FWHM, составляющей приблизительно $0,50\text{--}0,68^\circ$ (2θ), как, например, составляющей приблизительно $0,51\text{--}0,62^\circ$ (2θ).
- 20
52. Полиморфная форма А SNAC в соответствии с вариантами осуществления 49–51, где FWHM измеряется в ручном режиме в соответствии со способом 1.
53. Полиморфная форма А SNAC в соответствии с вариантами осуществления 49–51, где FWHM измеряется в автоматическом режиме в соответствии со способом 1.
- 25
54. Полиморфная форма А SNAC, демонстрирующая повышение массы на 1,5% или меньше под воздействием повышения относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 65% относительной влажности (RH) при 25°C, как определено посредством DVS.
- 30
55. Полиморфная форма А SNAC в соответствии с вариантом осуществления 54, демонстрирующая повышение массы на 1,3% или меньше, как, например, на 1,2% или меньше, как, например, на 1,1% или меньше, под воздействием повышения

относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 65% относительной влажности (RH) при 25°C, как определено посредством DVS.

56. Полиморфная форма A SNAC в соответствии с вариантом осуществления 54, демонстрирующая повышение массы на 1,0% или меньше под воздействием
5 повышения относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 65% относительной влажности (RH) при 25°C, как определено посредством DVS.

57. Полиморфная форма A SNAC, характеризующаяся тем, что пик при углах дифракции 2-тета (2θ) $8,7 \pm 0,2^\circ$, измеренных с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, характеризуется FWHM, составляющей менее $0,9^\circ$ (2θ), как, например, менее $0,85^\circ$
10 (2θ).

58. Полиморфная форма A SNAC в соответствии с вариантом осуществления 57, характеризующаяся тем, что пик при углах дифракции 2-тета (2θ) $8,7 \pm 0,2^\circ$, измеренных с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, характеризуется FWHM, составляющей приблизительно $0,58\text{--}0,9^\circ$ (2θ), как, например, составляющей
15 приблизительно $0,60\text{--}0,80^\circ$ (2θ).

59. Полиморфная форма A SNAC в соответствии с вариантом осуществления 57 или вариантом осуществления 58, характеризующаяся тем, что пик при углах дифракции 2-тета (2θ) $8,7 \pm 0,2^\circ$, измеренных с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, характеризуется FWHM, составляющей приблизительно $0,50\text{--}0,68^\circ$ (2θ), как,
20 например, составляющей приблизительно $0,51\text{--}0,62^\circ$ (2θ).

60. Полиморфная форма A SNAC в соответствии с вариантами осуществления 57–59, где FWHM измеряется в ручном режиме, как описано в способе 1 – рентгеновская порошковая дифрактометрия.

61. Полиморфная форма A SNAC в соответствии с вариантами осуществления 57–
25 59, где FWHM измеряется в автоматическом режиме, как описано в способе 1 – рентгеновская порошковая дифрактометрия.

62. Полиморфная форма A SNAC, содержащая менее 99,5% дефектов кристаллической решетки.

63. Полиморфная форма A SNAC, содержащая менее 99% дефектов
30 кристаллической решетки, как, например, менее 98% дефектов кристаллической решетки.

64. Полиморфная форма А SNAC, содержащая менее 99% дефектов кристаллической решетки, как, например, менее 97% дефектов кристаллической решетки.
- 5 65. Полиморфная форма А SNAC, содержащая менее 99% дефектов кристаллической решетки, как, например, менее 96% дефектов кристаллической решетки.
66. Полиморфная форма А SNAC, содержащая менее 99% дефектов кристаллической решетки, как, например, менее 95% дефектов кристаллической решетки.
- 10 67. Полиморфная форма А SNAC, содержащая 0–5% дефектов кристаллической решетки, как, например, 0,01–5%, как, например, 0,1–5%, как, например, 0,5–5%.
68. Применение полиморфной формы А SNAC, получаемой посредством способа в соответствии с любым из вариантов осуществления 43–47, для изготовления SNAC в виде гранул и/или твердой лекарственной формы.
- 15 69. Применение полиморфной формы А SNAC в соответствии с любым из вариантов осуществления 48–55 для изготовления SNAC в виде гранул и/или твердой лекарственной формы.
70. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая полиморфную форму А SNAC в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.
- 20 71. Твердая фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 70, где полиморфная форма А SNAC находится в форме порошка или гранулята.
72. Твердая фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 70 или вариантом осуществления 71, где полиморфная форма А SNAC характеризуется медианным размером частиц (D50), составляющим
- 25 приблизительно 0,1–2000 мкм.
73. Твердая фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 72, где медианный размер частиц составляет приблизительно 100–1000 мкм, как, например, приблизительно 150–800 мкм, как, например,
- 30 приблизительно 200–600 мкм.

74. Твердая фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 72, где медианный размер частиц составляет приблизительно 0,1–100 мкм, как, например, приблизительно 0,5–80 мкм, как, например, приблизительно 1–50 мкм, как, например, приблизительно 5–30 мкм.

5 75. Твердая фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 70–75, дополнительно содержащая активный фармацевтический ингредиент, смазывающее вещество и необязательно одно или более дополнительных фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

10 76. Способ изготовления твердой фармацевтической композиции или лекарственной формы, включающий стадии:

а) получения полиморфной формы А SNAC в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения;

15 б) перемешивания или смешивания указанной полиморфной формы А SNAC со смазывающим веществом, таким как стеарат магния, и необязательно с активным фармацевтическим ингредиентом, таким как пептид, и необязательно с одним или более дополнительными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами;

необязательно с) гранулирования указанного продукта перемешивания или смеси, получаемых на стадии б);

20 необязательно д) смешивания гранулятов или гранул, получаемых на стадии с), с дополнительными вспомогательными веществами и

е) получения твердой фармацевтической композиции или лекарственной формы, такой как таблетка.

25 77. Полиморфная форму А SNAC в соответствии с вариантом осуществления 55, демонстрирующая рентгеновские порошковые дифрактограммы, являющиеся по сути такими, как показано на фигуре 1 или фигуре 2.

ПРИМЕРЫ

Сокращения

FWHM – полная ширина на половине высоты

XRPD – рентгеновская порошковая дифрактометрия

DVS – динамическая сорбция паров

RH – относительная влажность

SNAC – N-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлат моонатрия

5 Общие способы выявления и определения характеристик

N-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлат моонатрия (SNAC) можно получать в соответствии с процедурой, описанной в примере 2 из WO 2008/028859. Необязательно на стадии высушивания вместо печи, как описано в примере 2 из WO 2008/028859, можно использовать конусную, двухконусную или сферическую сушилку.

Способ 1 – рентгеновская порошковая дифрактометрия

XRPD осуществляли с использованием дифрактометра Malvern Panalytical Empyrean в условиях окружающей среды. Измерения для записи дифрактограммы осуществляли при комнатной температуре с использованием источника Empyrean Cu LFF HR (45 кВ/40 мА) и детектора PIXcel3D-Medipix3 1x1. Измерение осуществляли в диапазоне $2-40^\circ 2\theta$ с использованием скорости сканирования $0,067335^\circ 2\theta/\text{с}$ и размера шага $0,0262606^\circ 2\theta$. Образцы измеряли в режиме работы в проходящем свете и при значении времени одного оборота, составляющем 1 секунда. Приблизительно 200 мг образца помещали между двумя листами тонкой полиимидной пленки Kapton. Измерения осуществляли с использованием щели Соллера размером 0,04 радиана и щели с фиксированной расходимостью, составляющей $0,5^\circ$, в падающем луче, а также антирассеивающей щели размером 3 мм и щели Соллера размером 0,04 радиана в дифрагированном луче.

Полиморфную форму образца определяли путем сравнения дифрактограммы, полученной для образца, с эталонными дифрактограммами для полиморфов и сольватов SNAC.

Степень дефектов кристаллической решетки оценивали с использованием FWHM, поскольку большее количество дефектов кристаллической решетки может приводить к расширению пика и снижению высоты пика, что приводит к более высоким значениям FWHM вследствие меньшего количества плоскостей решетки с идентичной ориентацией, способствующих появлению дифракционного пика. И наоборот, при отсутствии дефектов кристаллической решетки число плоскостей

решетки с одинаковой ориентацией повышается и в результате этого получают более узкие и высокие дифракционные пики, что приводит к меньшим значениям FWHM. FWHM рассчитывали с использованием характеристического пика при $8,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$ путем нахождения вершины пика и измерения высоты пика с использованием оси X в качестве исходного уровня (автоматический режим) (см. 5 фиг. 11) или с использованием исходного уровня, проведенного через две соседние впадины (ручной режим) (см. фиг. 12). Затем это значение делится пополам, чтобы найти половину высоты. В дальнейшем измеряют ширину пика на этом уровне половины высоты и указывают в $^\circ 2\theta$. В качестве альтернативы пик при $6,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$ 10 также может использоваться для расчета FWHM.

Способ 2 – рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD) с использованием увлажнительной камеры

Измерения посредством XRPD в условиях, отличных от окружающей среды, с использованием увлажнительной камеры Anton Paar модели MFD 2017, тип MCH-trans, осуществляли с использованием таких же настроек, как описано в способе 1 15 для измерений XRPD. Увлажнительная камера дает возможность контролировать влажность и температуру образцов во время измерений посредством XRPD.

Способ 3 – динамическая сорбция паров (DVS)

Данные по сорбции/десорбции влаги измеряли с помощью прибора для расчета динамической сорбции паров Dynamic Vapor Sorption Advantage 1 от Surface 20 Measurement Systems. Перед анализом образцы высушивали в течение вплоть до приблизительно 48 ч в десикаторах, содержащих пентоксид фосфора. Примерно 20 мг образца помещали в чашу весов и загружали в прибор, а затем образец дополнительно высушивали в приборе в течение как минимум 500 мин при 0% RH с 25 использованием продувки азотом. Полученный вес образца после дальнейшего высушивания определяли как начальный вес 0%, и все приросты и потери веса рассчитывали относительно этого начального веса. Данные для изотерм сорбции и десорбции собирали в диапазоне от 0 до 90% относительной влажности (RH) с использованием продувки азотом при 25°C . Пороговое значение для состояния 30 равновесия, используемое для анализа, составляло от 0,002 до 0,0005 dm/dt.

Пример 1. Эффект температуры и времени нагревания

Цель заключалась в исследовании эффекта температуры и времени нагревания в отношении степени дефектов кристаллической решетки, в отношении полиморфных форм и в отношении гигроскопичности полиморфной формы A SNAC.

Образцы из партии полиморфной формы A SNAC (партия 5) с FWHM, составляющей $0,97^\circ 2\theta$ (автоматический режим), и поглощением влаги, составляющим 1,98% при 65% RH, с начального момента нагревали до 90, 100, 110, 120, 130°C и 140°C соответственно в люличной печи. Образцы подвергали воздействию соответствующих для них температур в течение вплоть до 72 ч. Размер образца был достаточно небольшим, чтобы обеспечить в течение нескольких минут полное уравнивание температуры образцов с температурой печи. Образцы отбирали в течение 72 ч воздействия повышенной температуры и подвергали измерениям посредством XRPD в соответствии со способом 1 для определения полиморфной формы и влияния на дефекты кристаллической решетки с использованием FWHM с осью x в качестве исходного уровня (автоматический режим). Результаты показаны в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. FWHM (автоматический режим) ($^\circ 2\theta$) для пика XRPD около $8,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$ для SNAC в зависимости от времени при повышенной температуре

Температура ($^\circ\text{C}$)	Время при повышенной температуре (ч)							
	0	0,25	0,5	1	6	24	48	72
90	0,97	0,95	0,95	0,92	0,92	0,89	0,89	0,89
100	0,97	1,02	0,95	0,95	0,89	0,81	0,81	0,81
110	0,97	0,92	0,84	0,87	0,71	0,66	0,60	0,58
120	0,97	0,81	0,76	0,71	0,63	0,58	0,58	0,53
130	0,97	0,81	0,74	0,66	0,50	0,50	0,50	0,50
140	0,97	0,68	0,58	0,53	0,45	0,45	0,42	0,45

Как показано в таблице 1, FWHM уменьшается, если форма A SNAC подвергается воздействию повышенных температур, что указывает на уменьшение степени дефектов кристаллической решетки, о чем свидетельствует то, что дифракционный пик становится уже и выше. Кроме того, степень дефектов кристаллической решетки снижается в наибольшей мере при более высоких температурах и более длительном воздействии. Результаты, представленные в таблице 1, показывают, что наибольшее уменьшение дефектов кристаллической решетки достигается при температурах 90–140°C через 6–24 ч, после чего достигается лишь небольшое

дальнейшее уменьшение. Значительная часть уменьшения дефектов кристаллической решетки достигается уже после приблизительно 1 ч воздействия повышенной температуры, и при этом уже через 15 мин достигается значительное уменьшение.

5 **Таблица 2. Полиморфная форма SNAC, определенная посредством XRPD в зависимости от времени при повышенной температуре**

Температура (°C)	Время при повышенной температуре (ч)							
	0	0,25	0,5	1	6	24	48	72
90	A	A	A	A	A	A	A	A
100	A	A	A	A	A	A	A	A
110	A	A	A	A	A	A	A	A
120	A	A	A	A	A	A	A и B	A и B
130	A	A	A	A	A и B	A и B	A и B	A и B
140	A	A	A	A и B	A и B	A и B	A и B	A и B

Как показано в таблице 2, полиморфная форма A SNAC начинает превращаться в полиморфную форму B под воздействием температур, начиная со 120°C. Как показано в таблице 2, чем выше температура, тем раньше наступает время начала превращения в полиморфную форму B. Превращение полиморфной формы не происходит после воздействия в течение вплоть до 72 ч температуры не более приблизительно 110°C. Например, при 120°C превращение начинается через более 24 ч, при 130°C – через 1 ч, а при 140°C – через 0,5 ч.

10

15

Кроме того, образцы отбирали после 24 ч воздействия указанных повышенных температур и подвергали измерениям посредством динамической сорбции паров в соответствии со способом 3 для определения гигроскопичности. Поглощение влаги измеряли при 65% RH. Результаты показаны в таблице 3. Гигроскопичность снижается по мере уменьшения поглощения влаги при 65% RH при воздействии на полиморфную форму A SNAC повышенных температур в течение 24 ч.

20

Таблица 3. Поглощение влаги при 65% RH (%), определенное для SNAC посредством DVS в зависимости от времени при повышенной температуре

Температура (°C)	Время при повышенной температуре (ч)
	24
90	1,73

100	1,37
110	1,21
120	0,94
130	0,81
140	0,74

В заключение следует отметить, что для формы А SNAC как степень дефектов кристаллической решетки, так и гигроскопичность заметно снижаются при воздействии на нее повышенных температур свыше 90°C в течение вплоть до 72 ч.

- 5 При температурах 120°C и выше форма А SNAC может начинать превращаться в полиморфную форму В при воздействии в течении более длительного времени. Значительное уменьшение дефектов кристаллической решетки достигается уже через 15 мин, затем через 1 ч достигается значительная часть общего уменьшения, и после этого время выдерживания от более 6 до 24 ч, в зависимости от
- 10 температуры, обеспечивает лишь незначительное дополнительное снижение.

Пример 2 – эффект термообработки в отношении различных партий полиморфной формы А SNAC

- Цель заключалась в исследовании эффекта термообработки в отношении степени дефектов кристаллической решетки, в отношении полиморфных форм и в
- 15 отношении гигроскопичности нескольких партий полиморфной формы А SNAC.

- Образцы из различных партий полиморфной формы А SNAC подвергали термообработке в люечной печи, и при этом размер образцов был достаточно небольшим, чтобы обеспечить в течение нескольких минут полное
- 20 уравнивание температуры образцов с температурой печи. Образцы отбирали из партий до термообработки и после термообработки и подвергали измерениям посредством XRPD в соответствии со способом 1 для определения полиморфной формы и влияния на дефекты кристаллической решетки с использованием FWHM с осью х в качестве исходного уровня (автоматический режим). Кроме того, образцы также подвергали измерениям посредством DVS в соответствии со способом 3 для
- 25 определения влияния термообработки на гигроскопичность.

Таблица 4. FWHM (автоматический режим) ($^{\circ}$ 2 θ) для пика XRPD около $8,7 \pm 0,2^{\circ}$ 2 θ , полиморфной формы SNAC и влаги, поглощаемой при 65% RH (%), для

различных партий полиморфной формы А SNAC в зависимости от времени при повышенной температуре

Партия SNAC	Термообработка	FWHM (автоматический режим) ($^{\circ} 2\theta$)		Полиморфная форма		Поглощение влаги при 65% RH (%)	
		До	После	До	После	До	После
Партия 1	115 $^{\circ}$ C в течение 24 ч	1,08	0,60	А	А	2,66	1,26
Партия 2	150 $^{\circ}$ C в течение 1 ч	1,21	0,42	А	А и В	2,90	1,04
Партия 4	120 $^{\circ}$ C в течение 20 ч	0,79	0,58	А	А	0,83	0,84
Партия 5	120 $^{\circ}$ C в течение 24 ч	0,97	0,58	А	А	1,98	0,94

Результаты из таблицы 4 показывают, что дефекты кристаллической решетки и гигроскопичность партий полиморфной формы А SNAC уменьшаются под воздействием оптимизированной термообработки при 115 $^{\circ}$ C и выше в течение вплоть до 24 ч. Об этом свидетельствует заметное уменьшение результатов определения FWHM, которое делает дифракционный пик уже и выше вследствие меньшего уровня неупорядоченности и разрывов в плоскостях решетки, а также заметное уменьшение в поглощении влаги при 65% RH, которое делает исследуемый материал намного менее гигроскопичным. Кроме того, термообработка при 150 $^{\circ}$ C в течение вплоть до 1 ч приводит к тому, что форма А начинает превращаться в форму В, подтверждая таким образом выводы из примера 1 о том, что слишком высокие температуры или более длительное время пребывания при повышенной температуре могут приводить к превращению из полиморфной формы А в форму В.

В заключение, термообработка формы А SNAC при температуре около 115–120 $^{\circ}$ C в течение вплоть до 24 ч приводит к заметному уменьшению дефектов кристаллической решетки и гигроскопичности. Следовательно, при температурах выше 130 $^{\circ}$ C время выдержки должно составлять менее 1 ч, чтобы избежать превращения полиморфной формы А в полиморфную форму В.

Пример 3. Пороговое значение относительной влажности для обеспечения начала превращения в тригидрат SNAC (полиморфная форма F)

Цель заключалась в оценке влияния степени дефектов кристаллической решетки и гигроскопичности на необходимую относительную влажность для инициирования превращения формы А SNAC в форму F, которая представляет собой тригидратную форму SNAC.

- Образцы из различных партий полиморфной формы А SNAC подвергали воздействию повышающихся уровней относительной влажности в условиях окружающей среды внутри камеры влажности с возможностью одновременного определения полиморфной формы в соответствии со способом 2 XRPD.
- 5 Дифрактограммы визуально проверяли в отношении появления дифракционных пиков, характерных для полиморфной формы F SNAC, для определения того, при какой относительной влажности начинается полиморфное превращение формы А в F.

10 **Таблица 5. Уровень относительной влажности, необходимый для обеспечения начала превращения полиморфной формы А SNAC в полиморфную форму F SNAC**

Партия SNAC	Термообработка	FWHM (ручной режим) ($^{\circ} 2\theta$)	Поли-морфная форма	Поглощение влаги при 65% RH (%)	Начало превращения тригидрата (% RH)
Партия 2	Отсутствует	0,84	А	2,90	70
Партия 3	Отсутствует	0,66	А	1,95	75
Партия 6	Отсутствует	0,65	А	1,81	75
Партия 7	Отсутствует	0,61	А	2,06	70
Партия 8	Отсутствует	0,82	А	2,51	70
Партия 8	115 $^{\circ}$ C в течение 24 ч	0,47	А	0,99	80
Партия 9	Отсутствует	0,60	А	1,29	80
Партия 9	115 $^{\circ}$ C в течение 24 ч	0,52	А	0,98	80
Партия X ¹⁾	Отсутствует	0,90	А	1,50	-

¹⁾ «Партия X» относится к образцу, описанному в примере 1 из WO 2005/107462. Значения были получены из примера 1 и фигур, раскрытых в WO 2005/107462.

- 15 Результаты в таблице 5 показывают, что если результаты определения FWHM являются более высокими, то начало полиморфного превращения формы А в форму F происходит при относительной влажности, являющейся на 5-10% ниже. Аналогичным образом обнаружено, что если поглощение при 65% RH является более высоким, превращение в форму F происходит при относительной влажности, являющейся на 5-10% ниже.

Таким образом, более высокая степень дефектов кристаллической решетки и повышенная гигроскопичность являются причиной более низкого порогового значения начала превращения формы А в форму F.

5 **Пример 4. Эффекты повышения степени дефектов кристаллической решетки путем измельчения**

Цель заключалась в исследовании эффекта повышения степени дефектов кристаллической решетки в партии формы А SNAC, вызванного измельчением, в отношении FWHM, полиморфной формы и поглощения влаги.

10 Приблизительно 1 г образца из партии формы А SNAC растирали вручную в ступке с помощью пестика в течение приблизительно 10 мин. Образцы брали до и после измельчения и подвергали измерениям посредством XRPD в соответствии со способом 1 для определения полиморфной формы и влияния на дефекты кристаллической решетки с использованием FWHM с осью х в качестве исходного уровня (автоматический режим). Кроме того, образцы до и после измельчения также
15 подвергали измерениям посредством DVS в соответствии со способом 3 для определения влияния термообработки на гигроскопичность.

Таблица 6. Эффект измельчения полиморфной формы А SNAC

Партия SNAC	Растирание ступке помощью пестика	в с	FWHM (автоматический режим) ($^{\circ} 2\theta$)	Полиморфная форма	Поглощение влаги при 60% RH (%)
Партия 10	Нет		0,79	А	1,19
Партия 10	Да		1,00	А	2,99

20 Результаты показывают, что поглощение влаги при 65% RH значительно повышается, если форма А SNAC измельчается вручную в ступке и, таким образом, имеет больше дефектов кристаллической решетки.

В заключение, результаты показывают, что повышенная степень дефектов кристаллической решетки при измельчении формы А SNAC приводит к заметно повышенной гигроскопичности, поскольку поглощение влаги является значительно
25 более высоким после измельчения.

Хотя определенные признаки настоящего изобретения были проиллюстрированы и описаны в данном документе, специалистам средней квалификации в данной

области техники будут очевидны многие модификации, замены, изменения и эквиваленты. Таким образом, следует понимать, что прилагаемая формула изобретения предназначена для охвата всех таких модификаций и изменений, которые находятся в пределах истинной сущности настоящего изобретения.

5 Пример 5. Дефекты кристаллической решетки для SNAC, изготовленных в соответствии с примером 2 из WO2008/028859

10 Цель заключалась в исследовании эффекта изготовления SNAC в соответствии с процедурой, описанной в примере 2 из WO 2008/028859, в отношении степени дефектов кристаллической решетки, в отношении полиморфных форм и в отношении гигроскопичности полиморфной формы А SNAC.

15 Полиморфную форму А SNAC изготавливали в соответствии с процедурой, описанной в примере 2 из WO 2008/028859. Образцы отбирали после завершения высушивания при 90°C в течение 18 ч и подвергали измерениям посредством XRPD в соответствии со способом 1 для определения полиморфной формы и влияния на дефекты кристаллической решетки с использованием FWHM с осью х в качестве исходного уровня (автоматический режим). Кроме того, образец также подвергали измерениям посредством DVS в соответствии со способом 3 для определения гигроскопичности.

Таблица 7. Эффект измельчения полиморфной формы А SNAC

Партия SNAC	FWHM (автоматический режим) ($^{\circ} 2\theta$)	Полиморфная форма	Поглощение влаги при 65% RH (%)
Партия 11	1,12	А	2,62

20

Результаты из таблицы 7 показывают, что дефекты кристаллической решетки и гигроскопичность партий полиморфной формы А SNAC являются нежелательно высокими при изготовлении в соответствии с процедурой, описанной в примере 2 из WO2008/028859. Показано, что высушивания в течение 18 ч при 90°C недостаточно для уменьшения дефектов кристаллической решетки и гигроскопичности, как показано также в примере 1 с высушиванием при 90°C в течение вплоть до 72 ч.

25

В заключение, полиморфная форма А SNAC, изготовленная в соответствии с процедурой, описанной в примере 2 из WO2008/02889, характеризуется нежелательно высокой степенью дефектов кристаллической решетки и

гигроскопичности, и для заметного уменьшения дефектов кристаллической решетки и гигроскопичности потребуется термообработка при температуре выше 90°C.

Формула изобретения

1. Способ снижения гигроскопичности формы А N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлата мононатрия (SNAC), при этом способ включает следующие стадии:
 - 5 а) получение полиморфной формы А SNAC;
 - б) нагревание полиморфной формы А SNAC, полученной на стадии а), при температуре приблизительно 100–140°C в течение по меньшей мере 15 минут.
2. Способ по п. 1, где нагревание осуществляют при температуре приблизительно 105–140°C в течение максимум 72 часов.
- 10 3. Способ по п. 1 или п. 2, где нагревание осуществляют при температуре приблизительно 110–135°C, как, например, при температуре приблизительно 115–130°C.
4. Способ по любому из пп. 1–3, где нагревание осуществляют в течение по меньшей мере 30 минут.
- 15 5. Способ по любому из пп. 1–4, где нагревание осуществляют в течение по меньшей мере 1 часа.
6. Способ по любому из пп. 1–5, где нагревание осуществляют в течение по меньшей мере 6 часов.
7. Способ по любому из пп. 1–6, где нагревание осуществляют в течение не более
- 20 30 часов, как, например, не более 25 часов.
8. Полиморфная форма А N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлата мононатрия (SNAC), демонстрирующая рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики при углах дифракции 2-тета (2θ) $2,94 \pm 0,06^\circ$, $5,82 \pm 0,05^\circ$, $8,6 \pm 0,1^\circ$, $11,45 \pm 0,15^\circ$, $14,4 \pm 0,2^\circ$ и $18,9 \pm 0,1^\circ$, измеренных с использованием
- 25 излучения $\text{CuK}\alpha$, при этом полиморфная форма А SNAC демонстрирует повышение массы на 1,3% или меньше под воздействием повышения относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 65% относительной влажности (RH) при 25°C, как определено посредством динамической сорбции паров (DVS), и/или при этом пик при углах дифракции 2-тета (2θ) $8,7 \pm 0,2^\circ$, измеренных с использованием

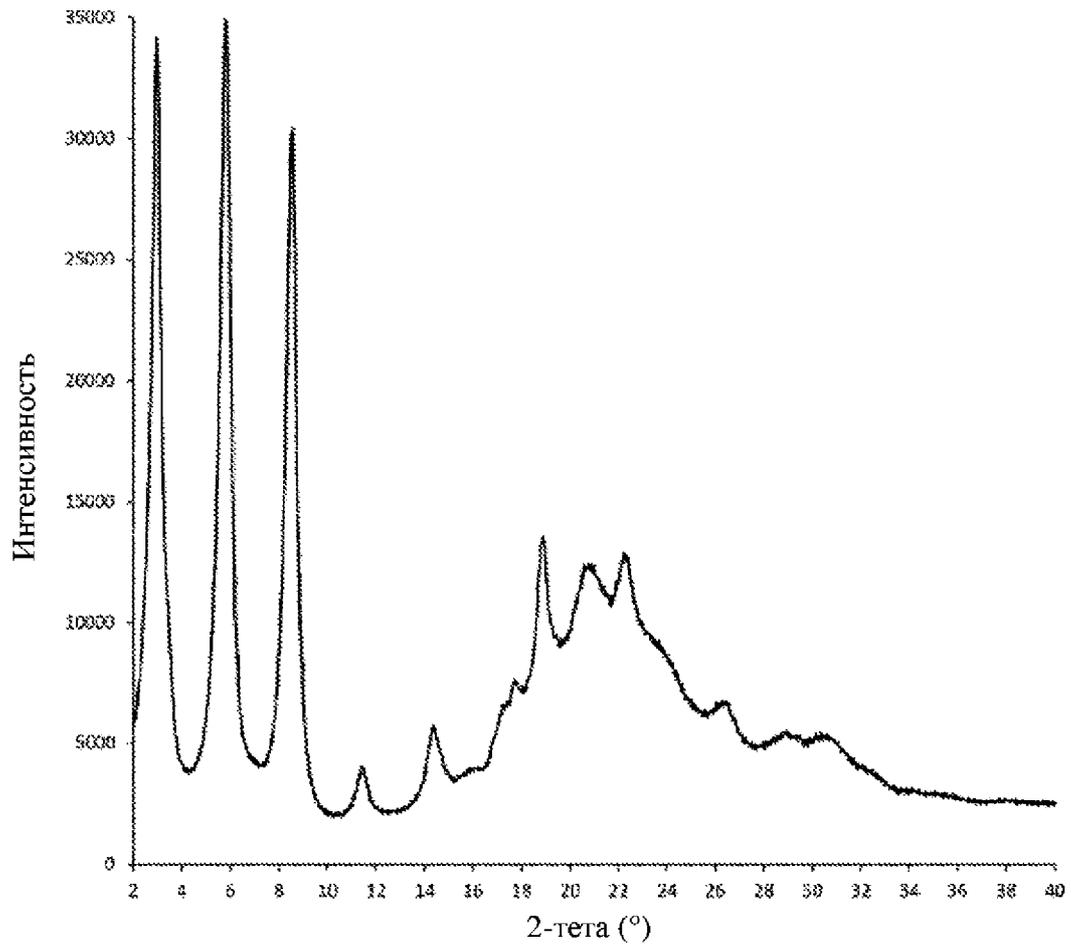
излучения $\text{CuK}\alpha$, характеризуется полной шириной на половине высоты (FWHM), составляющей менее $0,85^\circ$ (2θ).

9. Полиморфная форма A SNAC по п. 8, где указанная полиморфная форма A SNAC демонстрирует повышение массы на 1,1% или меньше под воздействием
- 5 повышения относительной влажности от приблизительно 0% до приблизительно 65% относительной влажности (RH) при 25°C , как определено посредством DVS.
10. Полиморфная форма A SNAC по п. 8 или п. 9, где пик при углах дифракции 2-тета (2θ) $8,7 \pm 0,2^\circ$, измеренных с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, характеризуется FWHM, составляющей приблизительно $0,58-0,90^\circ$ (2θ), как, например,
- 10 составляющей приблизительно $0,60-0,80^\circ$ (2θ).
11. Полиморфная форма A SNAC по п. 8 или п. 9, где пик при углах дифракции 2-тета (2θ) $8,7 \pm 0,2^\circ$, измеренных с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, характеризуется FWHM, составляющей приблизительно $0,50-0,68^\circ$ (2θ), как, например, составляющей приблизительно $0,51-0,62^\circ$ (2θ).
- 15 12. Полиморфная форма A SNAC по любому из пп. 8–11, где FWHM измеряется в ручном режиме или в автоматическом режиме.
13. Применение полиморфной формы A SNAC по любому из пп. 8–12 или получаемой посредством способа по любому из пп. 1–7 для изготовления SNAC в виде гранул и/или твердой лекарственной формы для перорального применения.
- 20 14. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая полиморфную форму A SNAC по любому из пп. 8–12.
15. Способ изготовления твердой фармацевтической композиции или лекарственной формы, включающий стадии:
- а) получения полиморфной формы A SNAC по любому из пп. 1–12;
- 25 б) перемешивания или смешивания указанной полиморфной формы A SNAC со смазывающим веществом, таким как стеарат магния, и необязательно с активным фармацевтическим ингредиентом, таким как пептид, и необязательно с одним или более дополнительными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами;

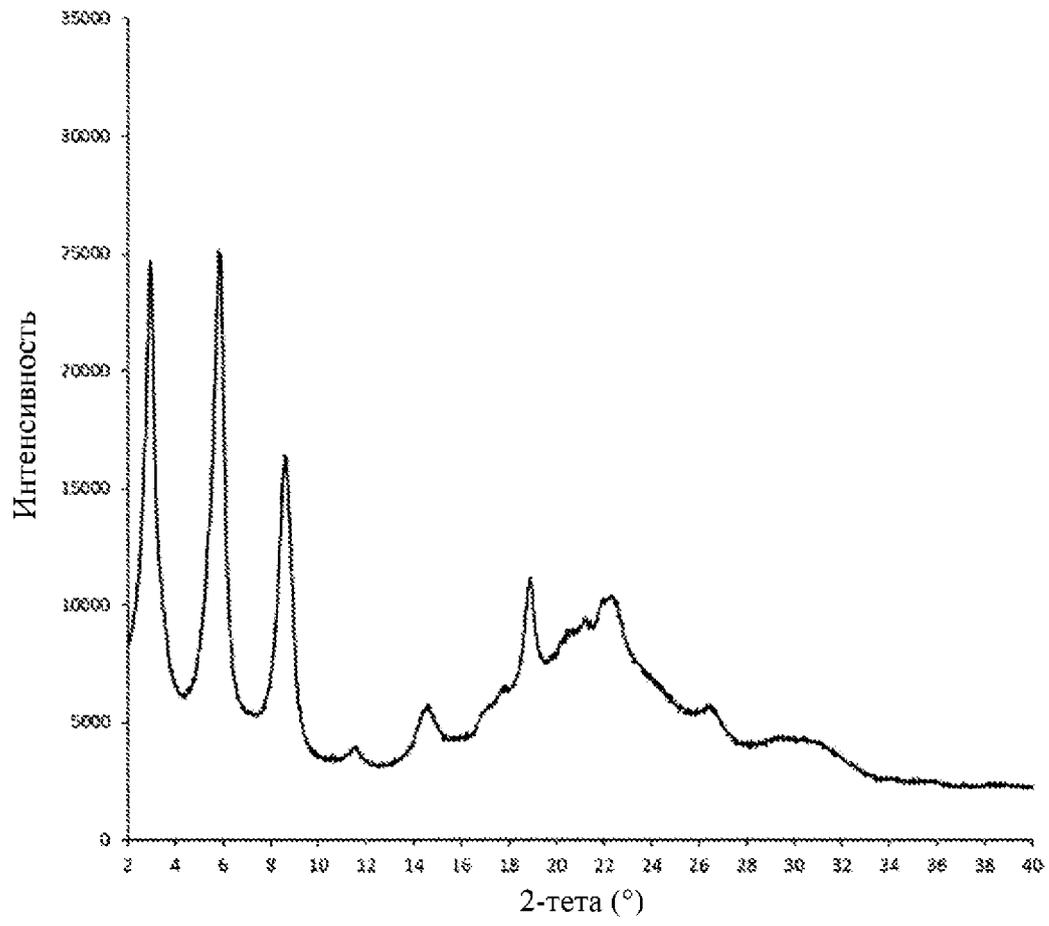
необязательно с) гранулирования указанного продукта перемешивания или смеси, получаемых на стадии b);

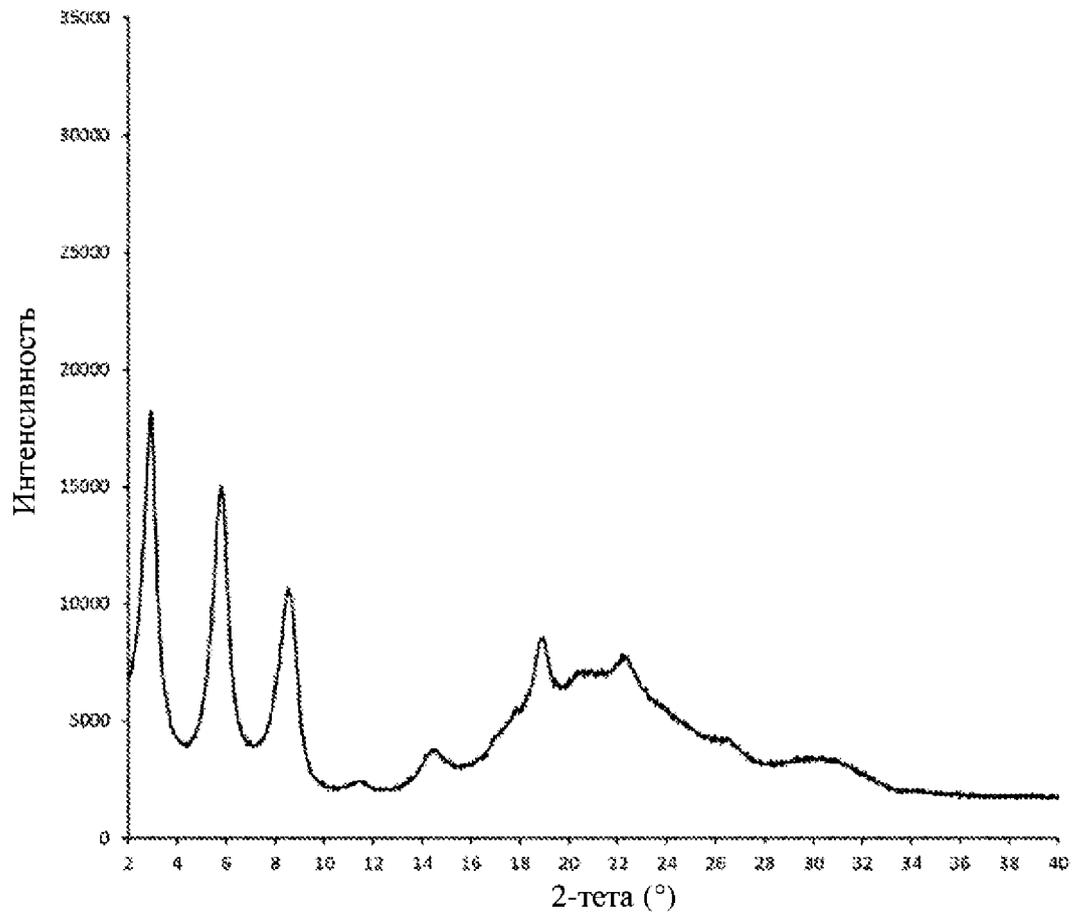
необязательно d) смешивания гранулятов или гранул, получаемых на стадии с), с дополнительными вспомогательными веществами и

5 e) получения твердой фармацевтической композиции или лекарственной формы, такой как таблетка.

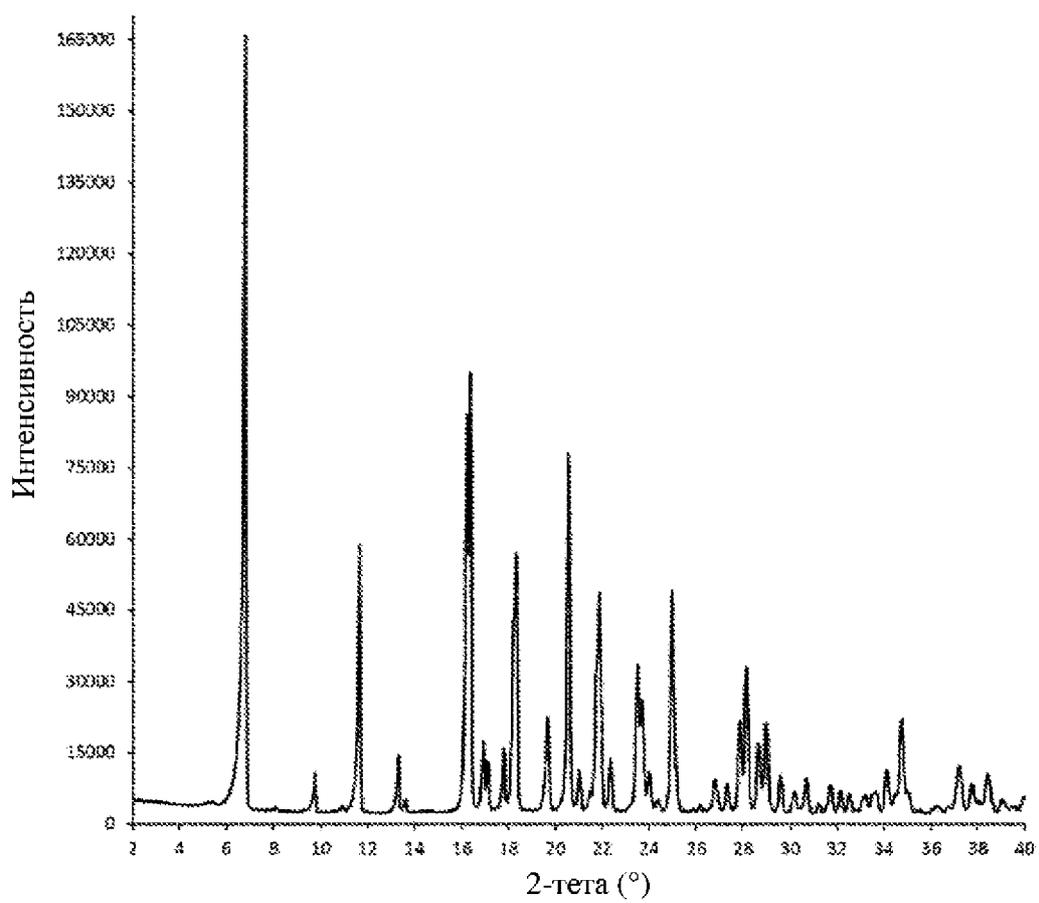


Фиг. 1

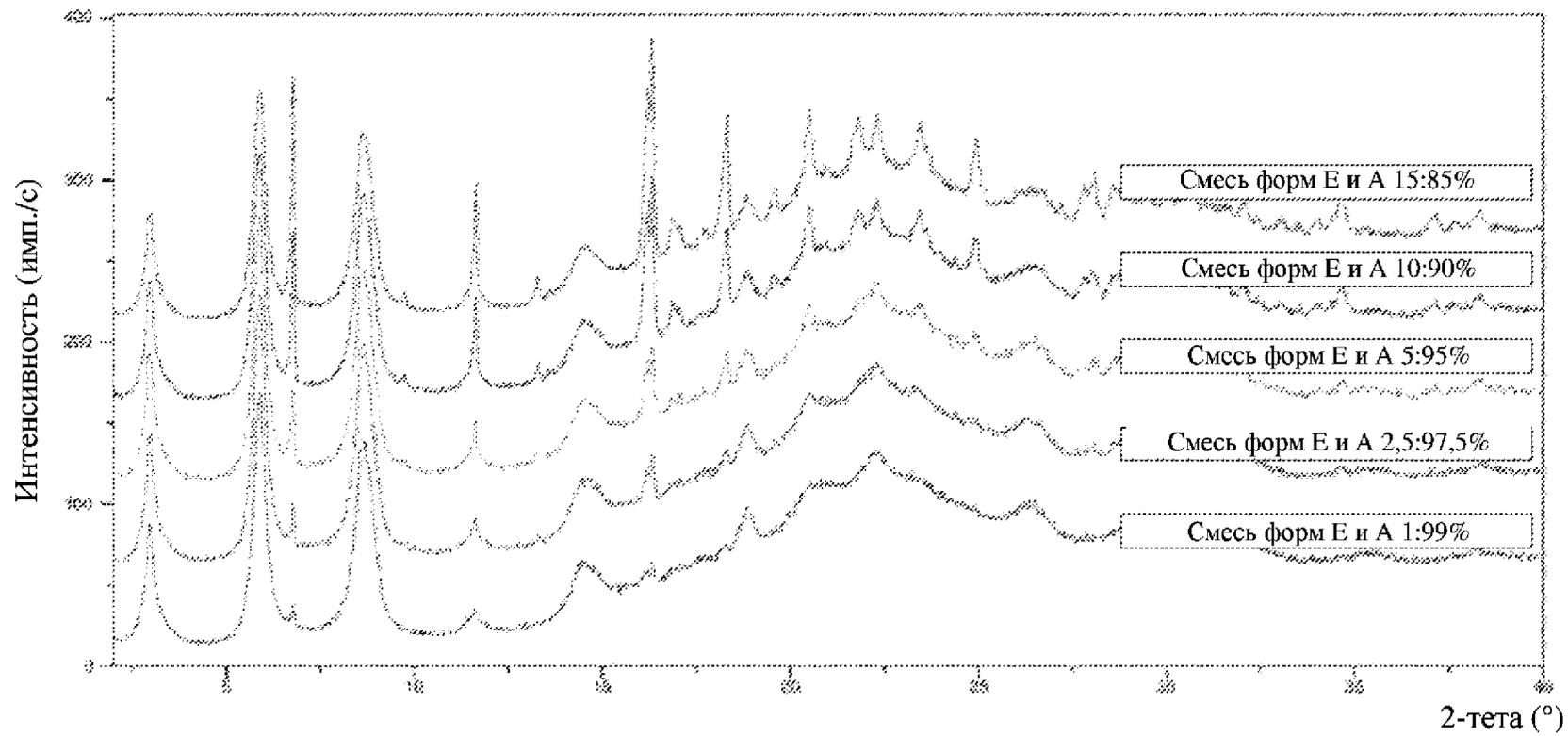
**Фиг. 2**



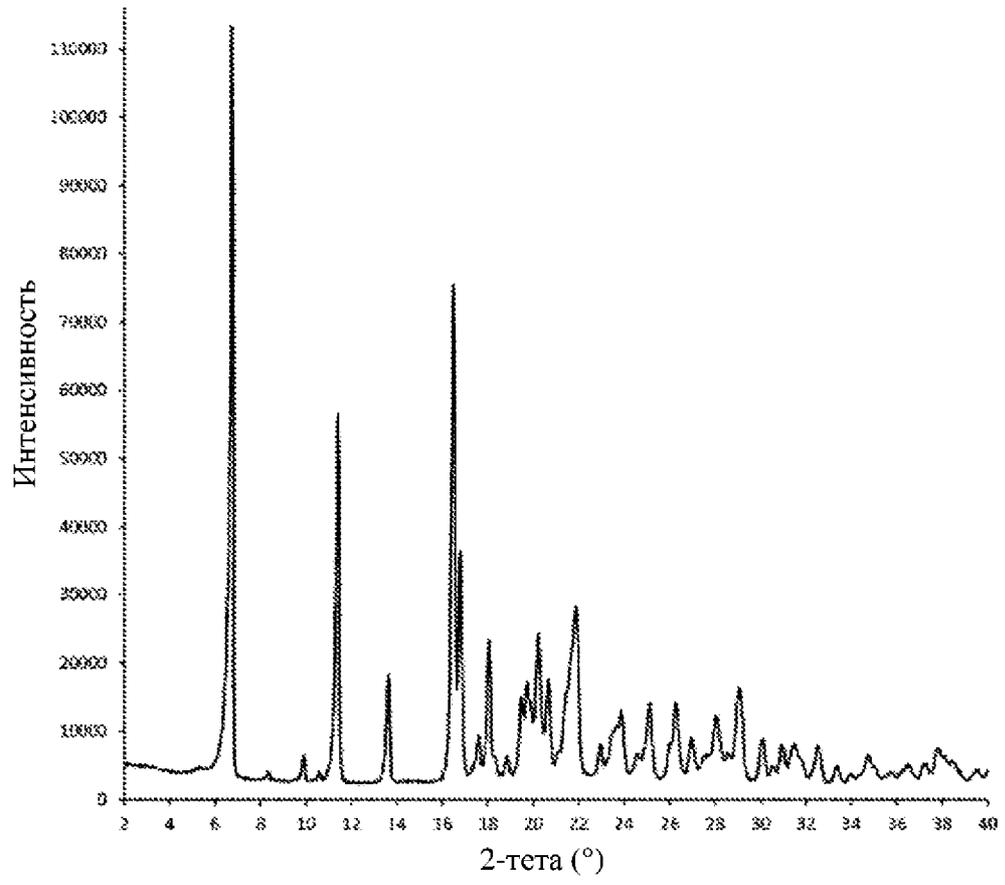
Фиг. 3

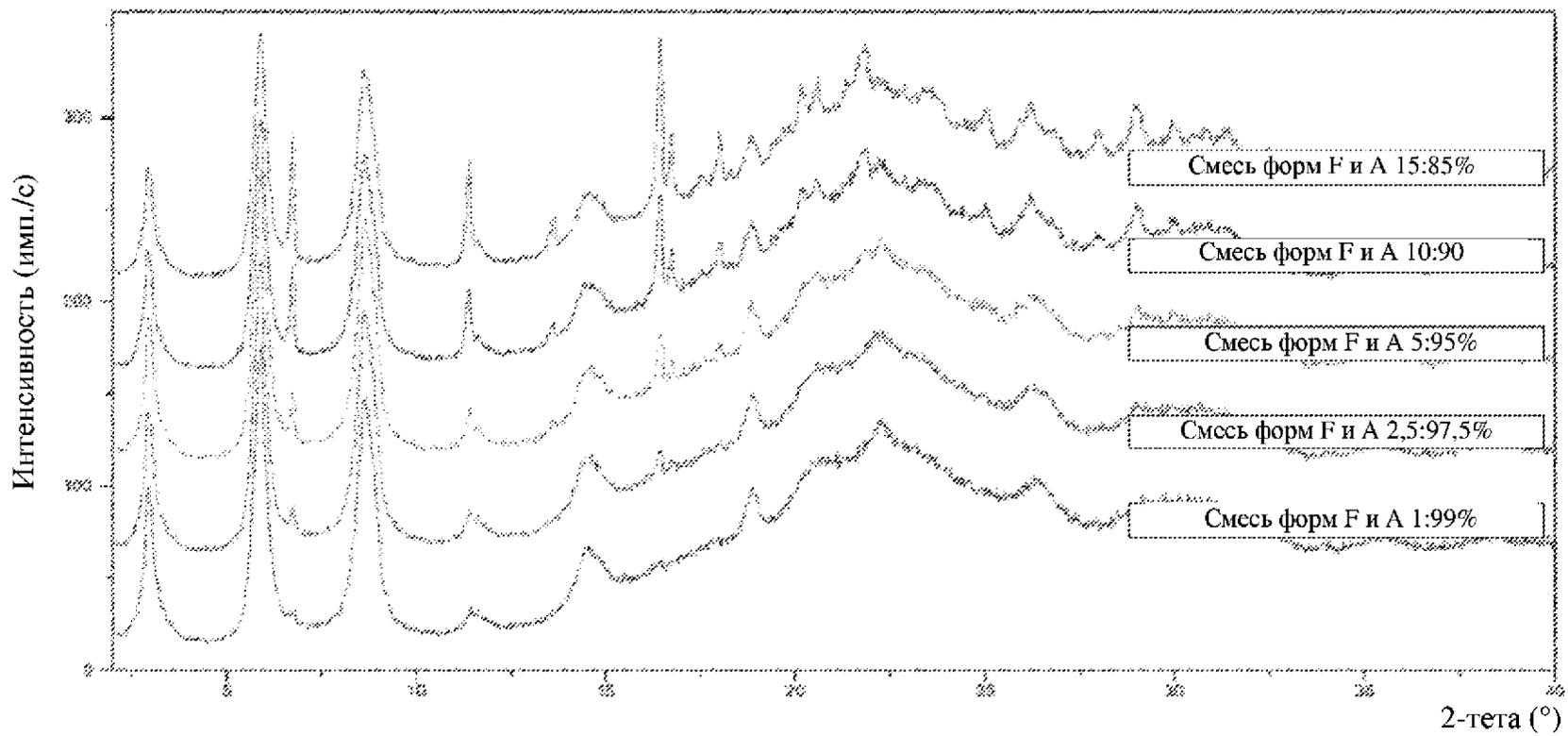


Фиг. 4

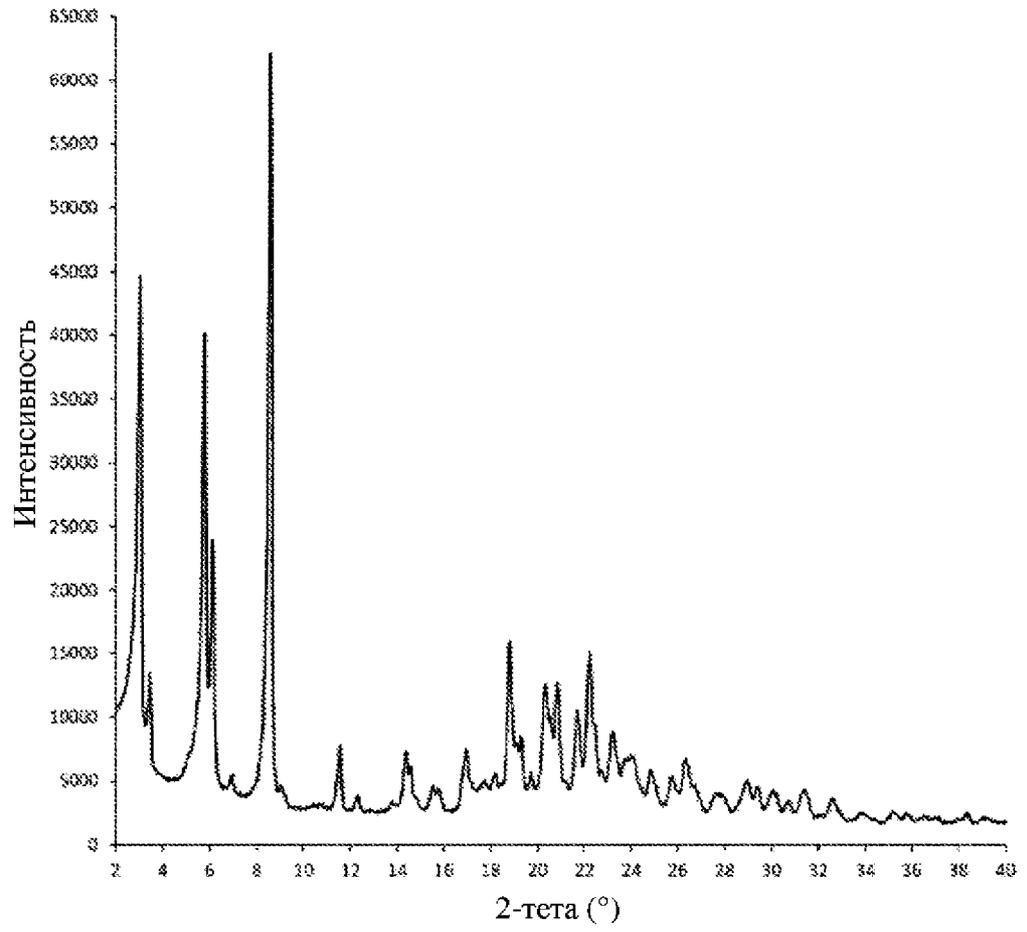


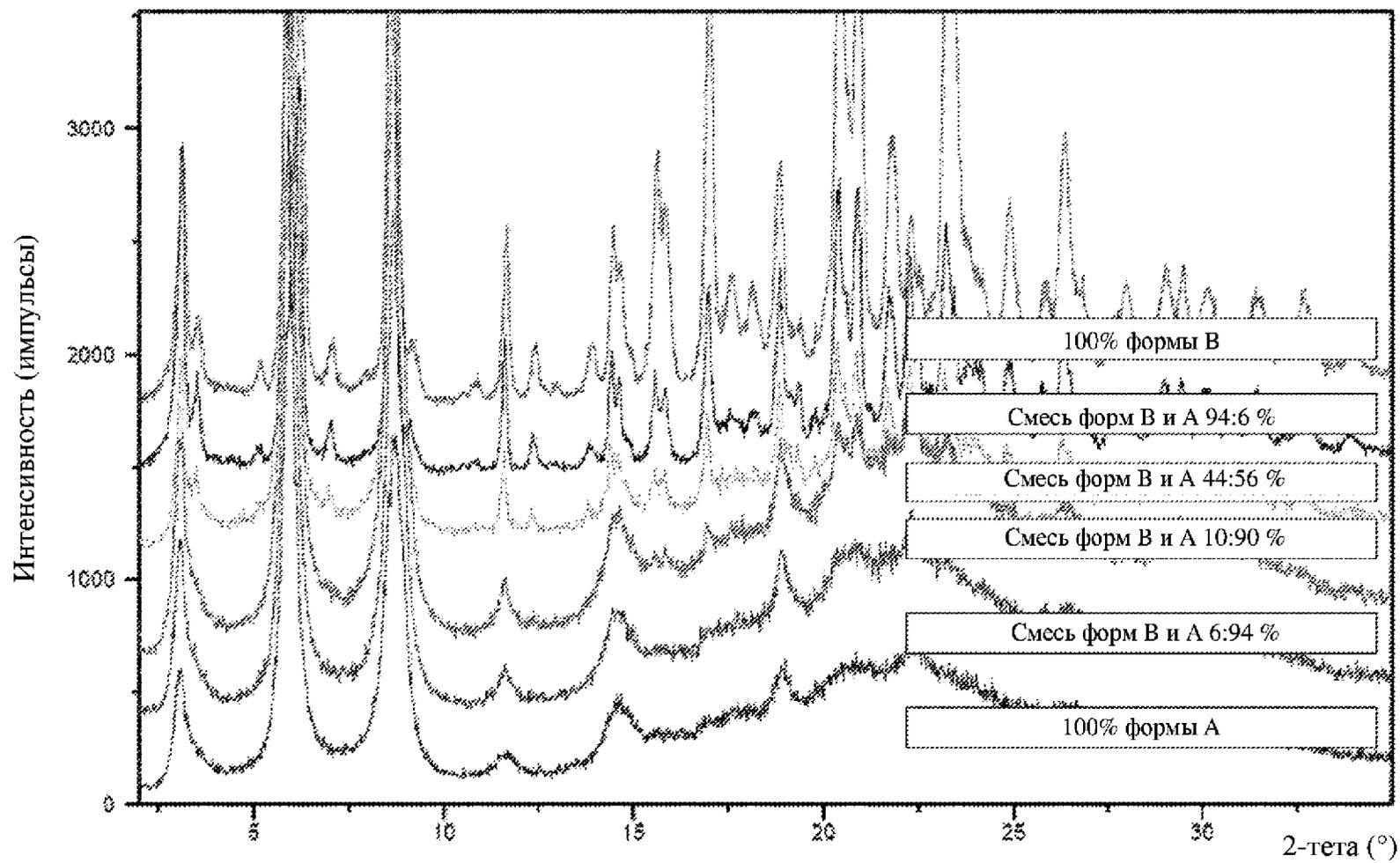
Фиг. 5

**Фиг. 6**

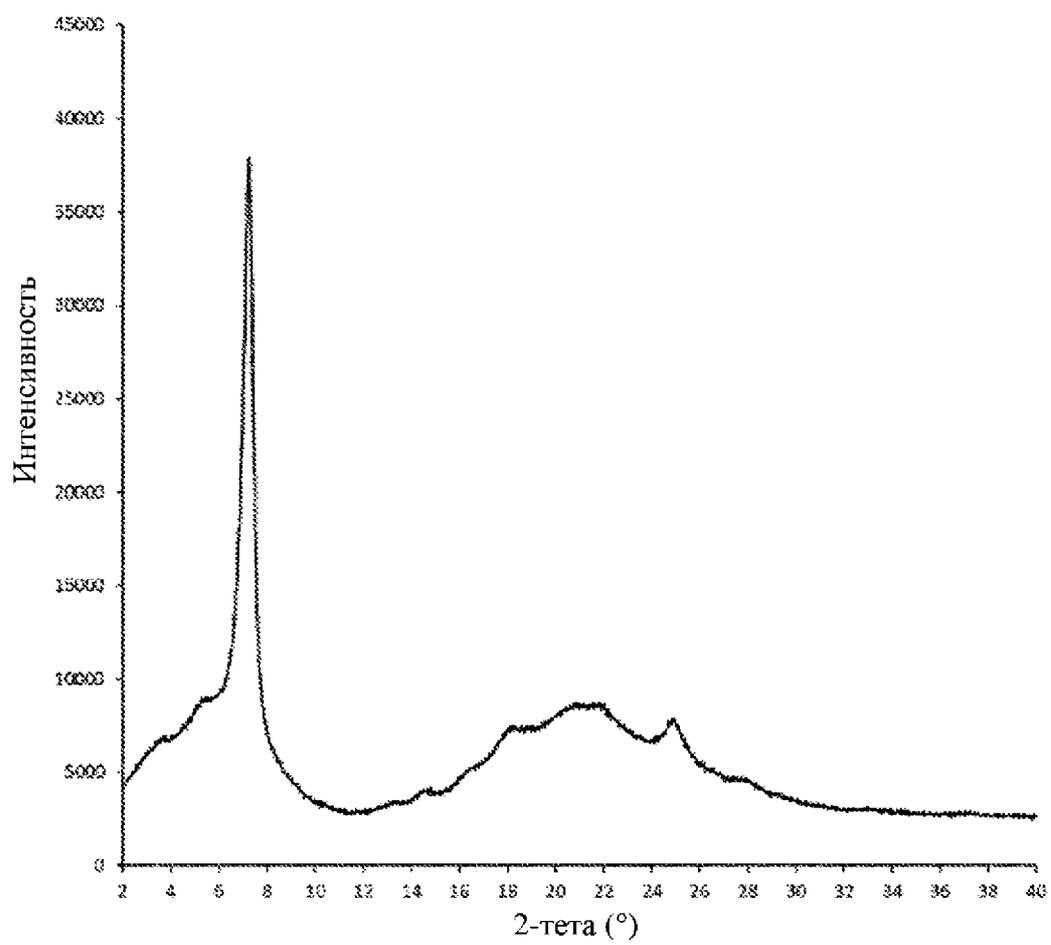


Фиг. 7

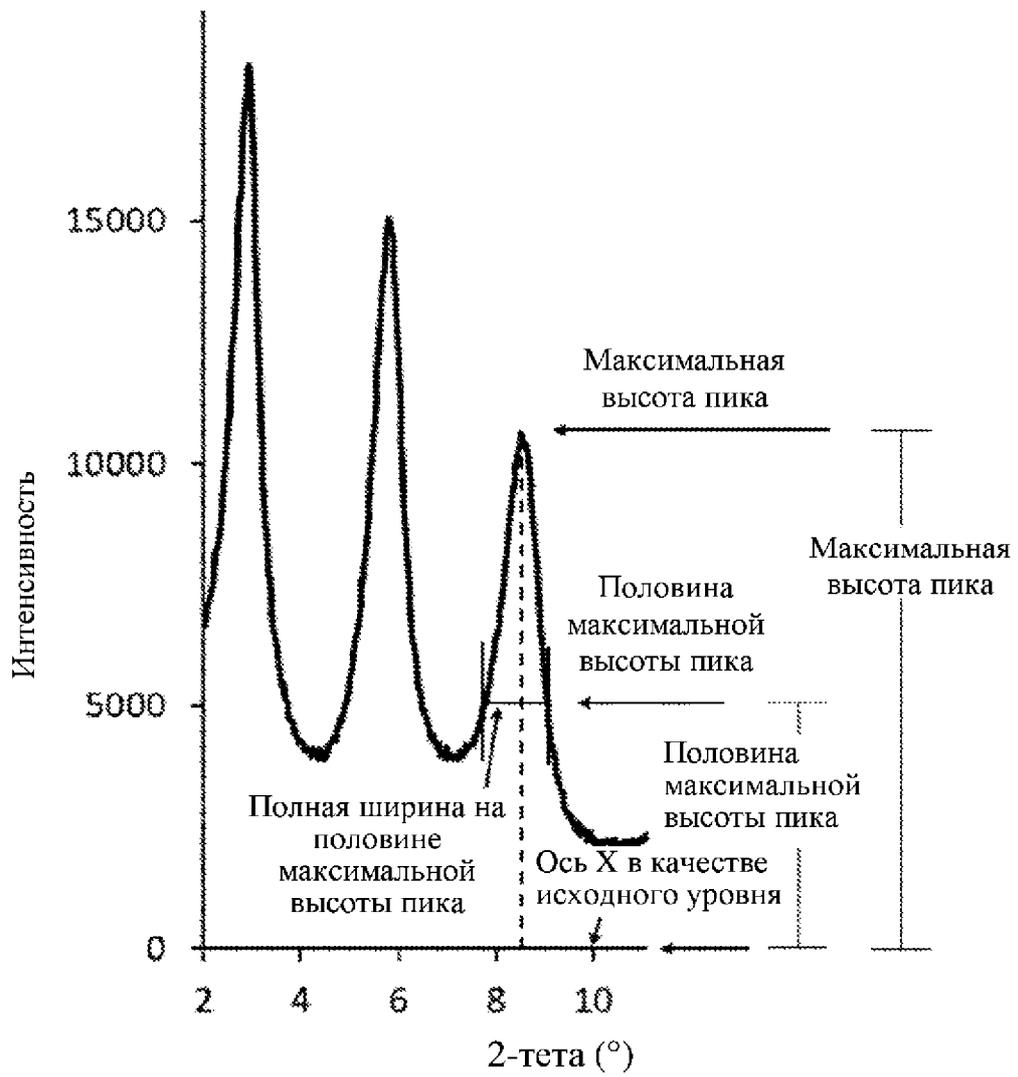
**Фиг. 8**



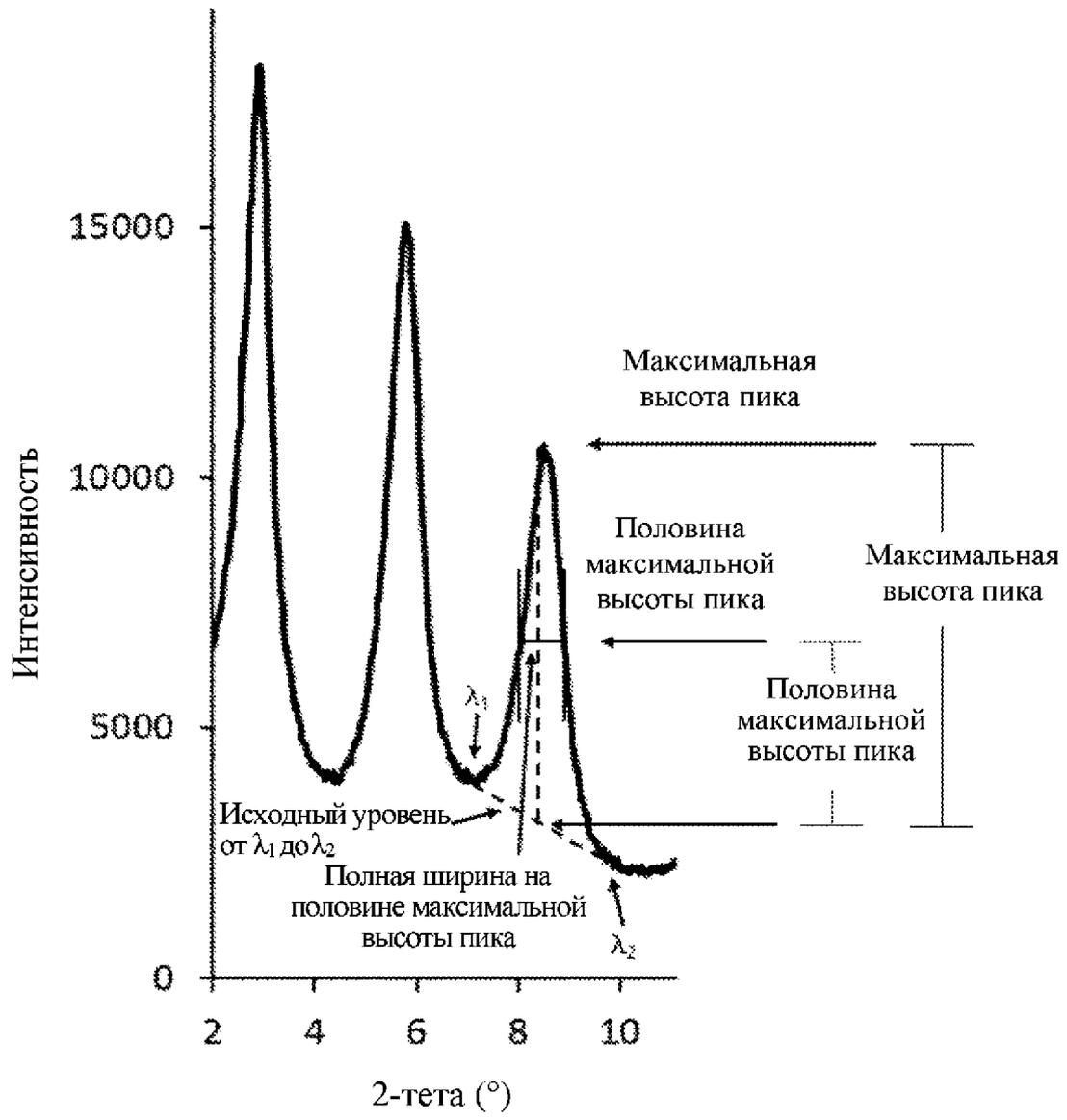
Фиг. 9



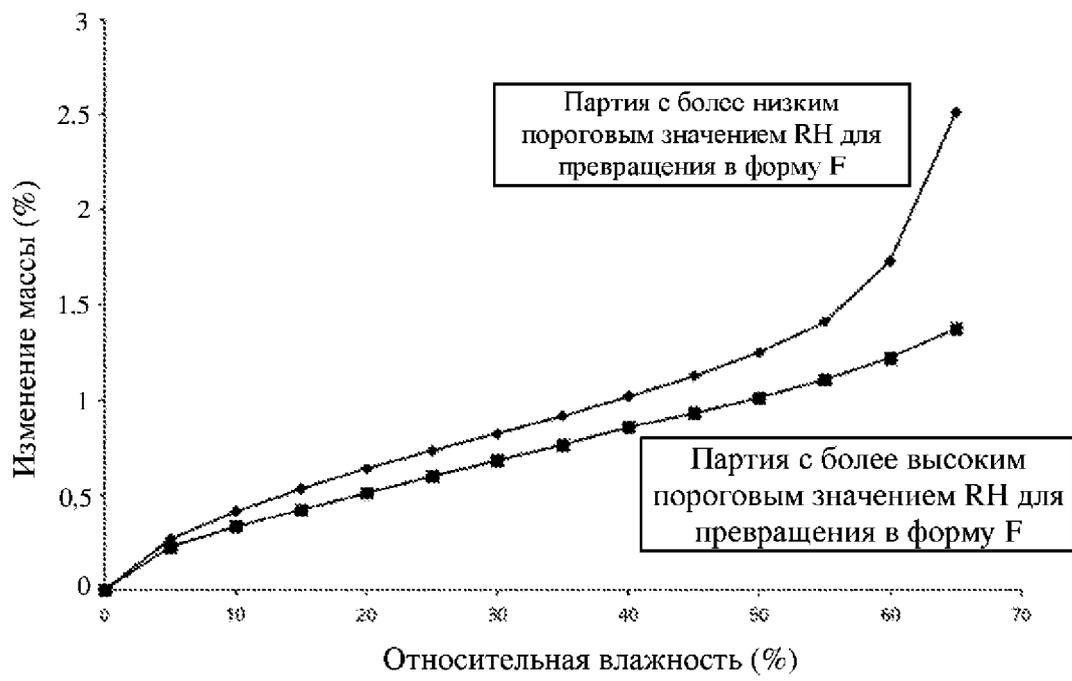
Фиг. 10



Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13