



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113512** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00
C07D 401/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2013 11937	(72) Винахідник(и): Мюллер Джордж В. (US), Ман Хон-Вах (US), Коен Бенджамін М. (US), Лі Ін (US), Сюй Джин (US), Леонг Уїлльям В. (US)
(22) Дата подання заявки: 09.03.2012	(73) Власник(и): СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН, 86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.02.2017	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/451,806	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: CAIRA M R, "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, (19980101), vol. 198, PAGE 163 - 208 US 7635700 B2, 22.12.2009
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 11.03.2011	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.01.2014, Бюл.№ 1	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.02.2017, Бюл.№ 3	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/US2012/028419, 09.03.2012	

(54) ТВЕРДА ФОРМА 3-(5-АМІНО-2-МЕТИЛ-4-ОКСО-4Н-ХІНАЗОЛІН-3-ІЛ)ПІПЕРИДИН-2,6-ДІОНУ І ЇЇ ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується твердої форми 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону або його гідрохлоридної солі, композиції, яка містить тверду форму, способу її застосування.

UA 113512 C2

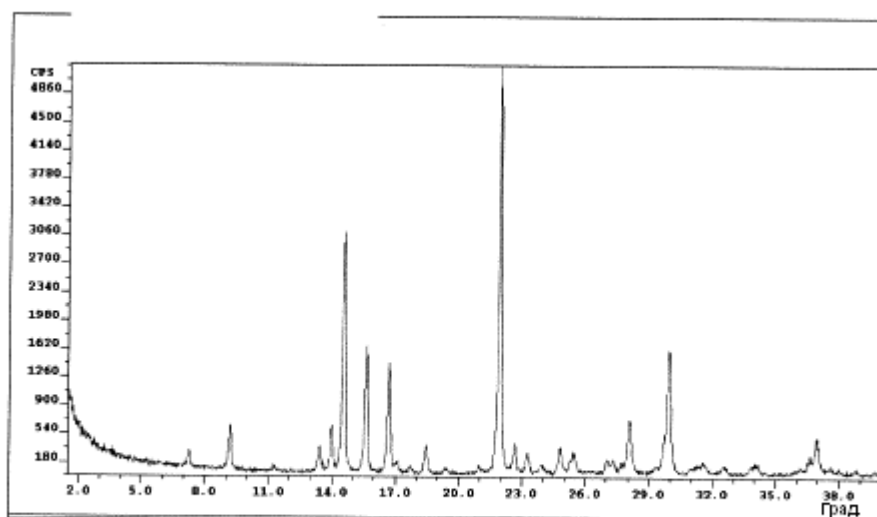


Fig. 1

Дана заявка вимагає пріоритет попередньої патентної заявки США № 61/451806, поданої 11 березня 2011 року, повний зміст якої включено в даний опис шляхом посилання.

1. ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід стосується твердих форм 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону, їх фармацевтичних композицій і способів їх застосування для лікування захворювань або розладів.

2. ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

2.1 ПАТОБІОЛОГІЯ РАКУ І ІНШИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Рак характеризується насамперед збільшенням числа аномальних клітин, які походять із даної здорової тканини, проникненням цих аномальних клітин у оточуючі тканини або поширенням через лімфатичну або кровоносну системи злоякісних клітин у регіонарних лімфатичних вузлах і у віддалених ділянках організму (метастазування). Клінічні дані і молекулярно-біологічні дослідження показують, що рак являє собою багатостадійний процес, який починається із незначних пренеопластичних змін, які за певних умов можуть прогресувати в неоплазію. Неопластичне ураження може еволюціонувати клонально і розвиватися із збільшенням здатності до інвазії, росту, метастазування і гетерогенності, особливо в умовах, коли пухлинні клітини уникають імунного нагляду хазяїна. Roitt, I., Brostoff, J. and Kale, D., Immunology, 17.1-17.12 (3rd ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

Існує величезна кількість різних видів раку, які докладно описані в медичній літературі. Приклади включають рак легень, товстої кишки, прямої кишки, простати, молочних залоз, головного мозку і кишечнику. Захворюваність раком продовжує рости в міру росту загального віку населення, виникнення нових видів раку, а також сприйнятливих груп населення (наприклад, хворих на СНІД або підданих надлишковому впливу сонячного світла). Однак можливості лікування раку обмежені. Наприклад, у випадку різних видів раку крові (наприклад, множинної мієломи), доступна невелика кількість варіантів лікування, особливо коли традиційна хіміотерапія не дає результатів і немає можливості проведення трансплантації кісткового мозку. Тому існує величезна потреба в нових способах і композиціях, які можна використовувати для лікування ракових пацієнтів.

Багато видів раку пов'язані із утворенням нових кровоносних судин, процесом, відомим як ангіогенез. Виявлено деякі із механізмів, які беруть участь в індукованому пухлиною ангіогенезі. Найбільш прямий із цих механізмів являє собою секрецію пухлинними клітинами цитокінів із ангіогенними властивостями. Приклади таких цитокінів включають кислотний і основний фактор росту фібробластів (a, b-FGF), ангіогенін, фактор росту ендотелію судин (VEGF) і TNF-α. В альтернативному варіанті пухлинні клітини можуть вивільняти ангіогенні пептиди шляхом експресії протеаз і наступного розщеплення позаклітинного матриксу, у якому містяться деякі цитокіни (наприклад, b-FGF). Ангіогенез також можна індукувати непрямим чином шляхом залучення запальних клітин (зокрема, макрофагів) і наступного вивільнення ними ангіогенних цитокінів (наприклад, TNF-α, b-FGF).

Множина інших захворювань і розладів також пов'язані із небажаним ангіогенезом або характеризуються ним. Наприклад, посилений або нерегульований ангіогенез бере участь у ряді захворювань і патологічних станів, включаючи, але не обмежені ними, очні неоваскулярні захворювання, хоріоїдальні неоваскулярні захворювання, неоваскулярні захворювання сітківки, рубеоз (неоваскуляризацію райдужки), вірусні захворювання, генетичні захворювання, запальні захворювання, алергічні захворювання і аутоімунні захворювання. Приклади таких захворювань і станів включають, але не обмежені ними, діабетичну ретинопатію, ретинопатію недоношених, відторгнення трансплантата рогівки, неоваскулярну глаукому, ретролентальну фіброплазію, артрит і проліферативну вітреоретинопатію.

Відповідно, сполуки, які можуть регулювати ангіогенез або інгібувати продукцію деяких цитокінів, включаючи TNF-α, можуть бути корисні в лікуванні і запобіганні різних захворювань і станів.

2.2 СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ РАКУ

Сучасна протиракова терапія для видалення пухлинних клітин із організму пацієнта може включати хірургічне втручання, хіміотерапію, гормональну терапію і/або променеву терапію (див., наприклад, Stockdale, 1998, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Chapter 12, Section IV). Останнім часом протиракова терапія може також включати біологічну терапію або імунотерапію. Усі ці підходи мають значні недоліки для пацієнтів. Хірургічне втручання, наприклад, може бути протипоказаним за станом здоров'я пацієнта або може бути неприйнятним для пацієнта. Крім того, операція не може цілком видалити неопластичну тканину. Променева терапія ефективна тільки тоді, коли неопластична тканина виявляє більш високу чутливість до опромінення, ніж здорова тканина. Променева терапія також може часто

викликати важкі побічні ефекти. Гормональна терапія рідко застосовується у вигляді монотерапії. Хоча гормональна терапія може бути ефективною, її часто застосовують, щоб попередити або відстрочити рецидив раку після того, як більшість ракових клітин були видалені за допомогою інших методів лікування. Кількість варіантів біологічної терапії і імунотерапії обмежена, і вони можуть викликати побічні ефекти, такі як висип або набряк, грипозні симптоми, включаючи лихоманку, озноб і втому, проблеми із травним трактом або алергічні реакції.

Що стосується хіміотерапії, то існує множина хіміотерапевтичних засобів для лікування раку. Більшість протиракових хіміотерапевтичних препаратів діють шляхом інгібування синтезу ДНК, безпосередньо або побічно шляхом інгібування біосинтезу попередників дезоксирибонуклеотидтрифосфатів, щоб запобігти реплікації ДНК і супровідний поділ клітин. Gilman et al., Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Ed. (McGraw Hill, New York).

Незважаючи на наявність різних хіміотерапевтичних агентів, хіміотерапія має багато недоліків. Stockdale, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., ch. 12, sect. 10, 1998. Майже всі хіміотерапевтичні препарати є токсичними, і хіміотерапія викликає значні і часто небезпечні побічні ефекти, включаючи сильну нудоту, пригнічення функції кісткового мозку і імуносупресію. Крім того, навіть при введенні комбінацій хіміотерапевтичних агентів, багато пухлинних клітин стійкі або розвивають стійкість до хіміотерапевтичних агентів. Фактично, ці клітини, стійкі до конкретних хіміотерапевтичних агентів, які використовуються у протоколі лікування, часто виявляються стійкими до інших лікарських засобів, навіть, якщо ці агенти діють за іншим механізмом, ніж лікарські засоби, які використовуються в конкретному методі лікування. Це явище називається плейотропною лікарською або мультилікарською резистентністю. Через лікарську резистентність багато видів раку стійкі або стають несприйнятливими до стандартних протоколів хіміотерапевтичних методів лікування.

Інші захворювання або стани, асоційовані із або відмінним небажаним ангіогенезом, також важко піддаються лікуванню. Однак деякі сполуки, такі як протамін, гепарини і стероїди, були запропоновані як придатні для лікування деяких конкретних захворювань. Taylor et al., Nature 297:307 (1982); Folkman et al., Science 221:719 (1983); і патенти США № 5001116 і 4994443.

Проте, існує значна потреба в безпечних і ефективних методах лікування, попередження і контролю раку і інших захворювань і станів, у тому числі хвороб, які не сприйнятливі до стандартних методів лікування, таких як хірургічне втручання, променева терапія, хіміотерапія і гормональна терапія, із одночасним зниженням або повним виключенням токсичності і/або побічних ефектів, пов'язаних із звичайними методами лікування.

2.3 ТВЕРДІ ФОРМИ

Одержання і вибір твердої форми фармацевтичної сполуки є складним процесом, зважаючи на те, що зміна твердої форми може вплинути на різні фізичні і хімічні властивості, які можуть забезпечити переваги і недоліки в одержанні, введенні в рецептуру, стабільності і біодоступності серед інших важливих фармацевтичних характеристик. Потенційні фармацевтичні тверді форми включають кристалічні тверді речовини і аморфні тверді речовини. Аморфні тверді речовини відрізняються відсутністю протяжної структурної упорядкованості, тоді як кристалічні тверді речовини відрізняються структурною періодичністю. Переважаючий клас фармацевтичних твердих форм залежить від конкретного застосування: аморфні тверді речовини іноді вибирають, виходячи, наприклад, із кращого профілю розчинності, у той час як кристалічні тверді речовини можуть бути переважаними через такі властивості, як, наприклад, фізична або хімічна стабільність (див., наприклад, S. R. Vippagunta et al., Adv. Drug. Deliv. Rev., (2001) 48:3-26; L. Yu, Adv. Drug. Deliv. Rev., (2001) 48:27-42).

Кристалічні або аморфні, потенційні тверді форми фармацевтичної сполуки включають однокомпонентні і багатокомпонентні тверді речовини. Однокомпонентні тверді речовини складаються по суті із фармацевтичної сполуки за відсутності інших сполук. Розмаїтість серед однокомпонентних кристалічних речовин потенційно може виникнути, наприклад, внаслідок явища поліморфізму, коли для конкретної фармацевтичної сполуки існує кілька варіантів тривимірної структури (див., наприклад, S. R. Byrn et al., Solid State Chemistry of Drugs, (1999) SSCI, West Lafayette). Важливість вивчення поліморфних форм підкреслив випадок із ритонавіром, інгібітором ВІЛ-протеази, який виготовляли у вигляді м'яких желатинових капсул. Приблизно через два роки після випуску продукту в продаж, непередбачене випадання в осад нової, менш розчинної поліморфної форми у фармацевтичній сполуці вимагало виведення продукту із ринку до розробки більш однорідної сполуки (див. S. R. Chemburkar et al., Org. Process Res. Dev., (2000) 4:413-417).

Додаткова розмаїтість серед потенційних твердих форм фармацевтичної сполуки може виникнути, наприклад, через можливість використання багатокомпонентних твердих речовин.

Кристалічні тверді речовини, які містять два або декілька видів іонів, можна назвати солями (див., наприклад, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, Eds., (2002), Wiley, Weinheim). Додаткові типи багатокомпонентних твердих речовин, які потенційно можуть забезпечити додаткове поліпшення властивостей

5 фармацевтичної сполуки або її солі, включають, наприклад у числі інших, гідрати, сольвати, співкристали і клатрати (див., наприклад, S. R. Byrn et al., Solid State Chemistry of Drugs, (1999) SSCI, West Lafayette). Більш того, багатокомпонентні кристалічні форми можуть потенційно бути чутливими до поліморфізму, коли дана багатокомпонентна композиція може існувати більше ніж в одній тривимірній кристалічній структурі. Одержання твердих форм має велике значення при

10 розробці безпечної, ефективної, стабільної і фармацевтичної сполуки, яка користується попитом.

У даному документі наведені варіанти здійснення винаходу, які вирішують проблему потреби у твердих формах 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону ("сполуки А"). Сполуку А було описано в патенті США № 7635700, повний зміст якого включено в даний документ шляхом посилання.

15

3. КОРОТКИЙ ВИКЛАД СУТІ ВИНАХОДУ

Даний винахід стосується способів лікування захворювань і розладів із використанням твердої форми 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону або його стереоізомера, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, гідрату, співкристала, клатрату

20 або поліморфу.

Даний винахід стосується твердих форм 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону або його стереоізомера, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, гідрату, співкристала, клатрату або поліморфу. В одному із варіантів здійснення винаходу тверда форма є кристалічною формою А. В іншому варіанті здійснення винаходу

25 тверда форма є кристалічною формою В. У ще одному варіанті здійснення винаходу тверда форма є кристалічною формою С. У ще одному варіанті здійснення винаходу тверда форма є формою D. У ще в одному варіанті здійснення винаходу твердою формою є кристалічна форма Е. У ще одному варіанті здійснення винаходу твердою формою є кристалічна форма F. У ще одному варіанті здійснення винаходу твердою формою є тверда форма гідрохлориду 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону. У ще одному варіанті здійснення

30 винаходу твердою формою є кристалічна форма А1.

Крім того, винахід стосується фармацевтичних композицій, стандартних лікарських форм, режимів дозування і наборів, які включають тверду форму 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону або його стереоізомера, або їх фармацевтично прийнятної

35 солі, сольвату, гідрату, співкристала, клатрату або поліморфу і фармацевтично прийнятний носій.

Додатково, винахід стосується способів лікування і контролю різних захворювань або розладів, які включають уведення пацієнту терапевтично ефективної кількості твердої форми 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону або його стереоізомера, або їх

40 фармацевтично прийнятної солі, сольвату, гідрату, співкристала, клатрату або поліморфу.

Також, винахід стосується способів попередження різних захворювань і розладів, які включають введення пацієнту профілактично ефективної кількості твердої форми 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону або його стереоізомера, або їх

45 фармацевтично прийнятної солі, сольвату, гідрату, співкристала, клатрату або поліморфу.

У деяких варіантах здійснення винаходу твердими формами є однокомпонентні кристалічні форми 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону. У деяких варіантах здійснення винаходу твердими формами є багатокомпонентні кристалічні форми 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону, у тому числі, але без обмеження, солі, співкристали і/або сольвати (включаючи гідрати), які містять 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон. У деяких варіантах здійснення винаходу твердими формами є

50 однокомпонентні аморфні форми 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону. У деяких варіантах здійснення винаходу твердими формами є багатокомпонентні аморфні форми 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону. Без обмеження якою-небудь конкретною теорією, деякі тверді форми за даним винаходом мають конкретні

55 переважуючі фізичні і/або хімічні властивості, що робить їх придатними, наприклад, для виробництва, одержання, введення в рецептуру і/або зберігання, одночасно маючи особливо переважуючі біологічні властивості, такі як, наприклад, біодоступність і/або біологічна активність.

У деяких варіантах здійснення винаходу тверді форми, наведені в даному документі,

60 включають тверді форми, які містять 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-

діон, включаючи, але без обмеження, однокомпонентні і багатоконпонентні тверді форми, які містять 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон. У деяких варіантах здійснення винаходу тверді форми, наведені в даному документі, включають солі, поліморфи, сольвати (включаючи гідрати) і співкристали, які містять 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон. Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються способів виготовлення, виділення і/або опису твердих форм за даним винаходом.

Тверді форми, наведені в даному документі, придатні як активні фармацевтичні інгредієнти для одержання фармацевтичних сполук для застосування в пацієнтів. Таким чином, варіанти здійснення даного винаходу охоплюють застосування цих твердих форм як кінцевого лікарського продукту. Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються твердих форм, придатних для виготовлення кінцевих лікарських форм із поліпшеними властивостями, наприклад, серед інших - плинністю порошку, пресованістю, таблетованістю, стабільністю і сумісністю із допоміжними речовинами, які необхідні для виготовлення, одержання, введення в рецептуру і/або зберігання кінцевих лікарських засобів. Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються фармацевтичних композицій, які містять одноконпонентну кристалічну форму, багатоконпонентну кристалічну форму, одноконпонентну аморфну форму і/або багатоконпонентну аморфну форму, які містять 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон і фармацевтично прийнятний розріджувач, допоміжну речовину або носій. Тверді форми і кінцеві лікарські засоби, наведені в даному документі, придатні, наприклад, для лікування, попередження або лікування захворювань і розладів, зазначених у даному документі.

3.1. КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

На фіг. 1 представлена порошкова рентгенограма ("XRPD") форми А 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.

На фіг. 2 представлений графік, отриманий диференціальною скануючою калориметрією ("DSC") форми А 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.

На фіг. 3 представлений графік, отриманий термогравіметричним аналізом ("TGA") форми А 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.

На фіг. 4 представлена порошкова рентгенограма форми В 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.

На фіг. 5 представлений графік, отриманий DSC форми В 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.

На фіг. 6 представлений графік, отриманий TGA форми В 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.

На фіг. 7 представлена порошкова рентгенограма форми С 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.

На фіг. 8 представлений графік, отриманий DSC форми С 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.

На фіг. 9 представлений графік, отриманий TGA форми С 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.

На фіг. 10 представлена порошкова рентгенограма форми D 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.

На фіг. 11 представлений графік, отриманий DSC форми D 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.

На фіг. 12 представлений графік, отриманий TGA форми D 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.

На фіг. 13 представлена порошкова рентгенограма форми Е 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.

На фіг. 14 представлений графік, отриманий DSC форми Е 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.

На фіг. 15 представлений графік, отриманий TGA форми Е 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.

На фіг. 16 представлена порошкова рентгенограма форми F 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.

На фіг. 17 представлений графік, отриманий DSC форми F 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.

На фіг. 18 представлена порошкова рентгенограма форми А1 гідрохлориду 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.

На фіг. 19 представлений графік, отриманий DSC форми А1 гідрохлориду 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.

На фіг. 20 представлений графік, отриманий TGA форми A1 гідрохлориду 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.

На фіг. 21 представлений графік динамічної сорбції парів ("DVS") форми A1 гідрохлориду 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.

5 Фіг. 22 являє собою отримане під мікроскопом зображення кристалів форми A1 гідрохлориду 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.

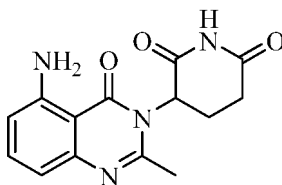
На фіг. 23 зображені взаємоперетворення між різними твердими формами 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.

3.2. ВИЗНАЧЕННЯ

10 У контексті даного документа термін "сполука А" стосується 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону. ^1H -ЯМР-спектр сполуки А по суті є наступним: δ (DMSO- d_6): 2,10-2,17 (мультиплет, 1H), 2,53 (синглет, 3H), 2,59-2,69 (мультиплет, 2H), 2,76-2,89 (мультиплет, 1H), 5,14 (подвійний дублет, $J=6,11$ Гц, 1H), 6,56 (дублет, $J=8$ Гц, 1H), 6,59 (дублет, $J=8$ Гц, 1H), 7,02 (синглет, 2H), 7,36 (триплет, $J=8$ Гц, 1H), 10,98 (синглет, 1H). ^{13}C -ЯМР-спектр

15 сполуки А по суті є наступним: δ (DMSO- d_6): 20,98, 23,14, 30,52, 55,92, 104,15, 110,48, 111,37, 134,92, 148,17, 150,55, 153,62, 162,59, 169,65, 172,57.

Не обмежуючи якою-небудь теорією, думають, що сполука А є 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діоном, що має наступну структуру:



У контексті даного документа термін "пацієнт" стосується ссавця, зокрема людини.

У контексті даного документа термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солі, отриманої із фармацевтично прийнятних нетоксичних кислоти або основи, включаючи

25 неорганічні кислоти і основи і органічні кислоти і основи.

У контексті даного документа термін "побічні ефекти" включає, але без обмеження, шлунково-кишкову, ниркову і печінкову токсичність, лейкопенію, збільшення часу кровотечі внаслідок, наприклад, тромбоцитопенії, і збільшення терміну вагітності, нудоту, блювання, сонливість, астенію, запаморочення, тератогенність, симптоми екстрапірамідних розладів, акатизію, кардіотоксичність, включаючи серцево-судинні порушення, запалення, чоловічу сексуальну дисфункцію і підвищення рівня печінкових ферментів. Термін "шлунково-кишкова токсичність" включає, але без обмеження, шлункові і кишкові виразки і ерозії. Термін "ниркова токсичність" включає, але без обмеження, такі стани, як папілярний некроз і хронічний інтерстиціальний нефрит.

35 У контексті даного документа і якщо не зазначено інше, фрази "знижити або виключити побічні ефекти" і "що знижує або виключає побічні ефекти" означає зниження тяжкості одного або декількох побічних ефектів, зазначених у даному документі.

Слід зазначити, що, якщо існує розбіжність між зображеною структурою і назвою, даною цій структурі, зображена структура повинна відповідати більшій вазі. Крім того, якщо стереохімія

40 структури або ділянки структури не зазначена, наприклад, напівжирним шрифтом або пунктирними лініями, то структуру або ділянку структури варто інтерпретувати як такі, що охоплюють усі стереоізмери.

У контексті даного документа і якщо не зазначено інше, терміни "тверда форма" і споріднені терміни стосуються фізичної форми, яка переважно не знаходиться в рідкому або газоподібному стані. У контексті даного документа і, якщо не зазначено інше, термін "тверда форма" і споріднені терміни, коли вони використовуються в даному документі відносно сполуки А, стосуються фізичної форми, що містить сполуку А, яка переважно не знаходиться в рідкому або газоподібному стані. Тверді форми можуть бути кристалічними, аморфними або їх сумішами. У конкретних варіантах здійснення винаходу тверді форми можуть бути рідкими

55 кристалічна багатокомпонентна тверда форма, яка містить сполуку А, додатково містить одну

або декілька сполук, нековалентно зв'язаних у регулярних положеннях у кристалічній решітці. Багатокомпонентні тверді форми, які містять сполуку А, включають співкристали, сольвати (наприклад, гідрати) і клатрати сполуки А. У конкретних варіантах здійснення винаходу термін "тверда форма, яка містить сполуку А" і споріднені терміни включають однокомпонентні і

5 багатокомпонентні тверді форми, які містять сполуку А. У конкретних варіантах здійснення винаходу термін "тверді форми, які містять сполуку А" і споріднені терміни включають кристалічні форми, які містять сполуку А, аморфні форми, які містять сполуку А, і їх суміші.

У контексті даного документа і якщо не зазначено інше, термін "кристалічний" і споріднені терміни, які використовують в даному документі, при їх використанні для опису сполуки, речовини, модифікації, матеріалу, компонента або продукту, якщо не зазначено інше,

10 означають, що сполука, речовина, модифікація, матеріал, компонент або продукт є по суті кристалічними, як визначено за допомогою рентгенівської дифракції. Див., наприклад, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005); The United States Pharmacopeia, 23rd ed., 1843-1844 (1995).

У контексті даного документа і якщо не зазначено інше, термін "форми кристалів", "кристалічні форми" і споріднені терміни в даному документі стосуються твердих форм, які є кристалічними. Кристалічні форми включають однокомпонентні кристалічні форми і багатокомпонентні кристалічні форми, і вони включають, але без обмеження, солі (наприклад, гідрохлориди), поліморфи, сольвати, гідрати і/або інші молекулярні комплекси. У деяких

20 варіантах здійснення винаходу кристалічна форма речовини може бути по суті вільна від аморфних форм і/або інших кристалічних форм. У деяких варіантах здійснення винаходу кристалічна форма речовини може містити менше ніж приблизно 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % або 50 % однієї або декількох аморфних форм і/або інших кристалічних форм за вагою. У деяких варіантах здійснення

25 винаходу кристалічна форма речовини може бути фізично і/або хімічно чистою. У деяких варіантах здійснення винаходу кристалічна форма речовини може бути приблизно на 99 %, 98 %, 97 %, 96 %, 95 %, 94 %, 93 %, 92 %, 91 % або 90 % фізично і/або хімічно чистою.

У контексті даного документа і якщо не зазначено інше, терміни "поліморфи", "поліморфні форми" і споріднені терміни в даному документі стосуються двох або декількох кристалічних

30 форм, які складаються по суті із однієї і тієї ж молекули, молекул і/або іонів. Як різні кристалічні форми, різні поліморфні форми можуть мати різні фізичні властивості, такі як, наприклад, температура плавлення, теплота плавлення, розчинність, властивості при розчиненні і/або коливальний спектр, у результаті організації або конформації молекули і/або іонів у кристалічній решітці. Розходження у фізичних властивостях можуть вплинути на фармацевтичні параметри, такі як стабільність при зберіганні, пресованість і щільність (важливо при введенні в рецептуру і

35 виробництві продукту), а також швидкість розчинення (важливий фактор для біодоступності). Розходження в стабільності можуть бути результатом змін у хімічній реакційній здатності (наприклад, неоднакового окиснення, так що лікарська форма знебарвлюється швидше, коли складається із однієї поліморфної форми, ніж коли складається із іншої поліморфної форми) або механічних змін (наприклад, таблетки кришаться при зберіганні, тому що кінетично

40 переважаюча поліморфна форма перетворюється в термодинамічно більш стабільну поліморфну форму), або їх обох (наприклад, таблетки із однієї поліморфної форми більше піддані руйнуванню при високій вологості). У крайньому випадку, у результаті розходжень у розчинності/розчиненні деякі твердофазні переходи можуть привести до відсутності активності або, навпаки, до токсичності. Крім того, фізичні властивості можуть бути важливі для одержання

45 (наприклад, одна поліморфна форма може із більшою імовірністю утворювати сольвати, або її може бути важко фільтрувати і відмивати від домішок, а також форма частинок і розподіл за розмірами можуть розрізнятися між поліморфними формами).

У контексті даного документа і якщо не зазначено інше, терміни "сольват" і "сольватований" стосуються кристалічної форми речовини, яка містить розчинник. Терміни "гідрат" і "гідратований" стосуються сольвату, у якому розчинник містить воду. Термін "поліморфи сольватів" стосується існування більше однієї кристалічної форми для конкретної композиції сольватів. Аналогічним чином, термін "поліморфи гідратів" стосується існування більше однієї кристалічної форми для конкретної композиції гідратів. Термін "десольватований сольват" у

50 контексті даного документа стосується кристалічної форми речовини, яка може бути отримана видаленням розчинника із сольвату.

У контексті даного документа і якщо не зазначено інше, терміни "аморфний", "аморфна форма" і пов'язані із ними терміни, які використовуються в даному документі, означають, що речовина, компонент або продукт, про який іде мова, по суті не є кристалічним, як визначено рентгенівською дифракцією. Зокрема, термін "аморфна форма" описує неупорядковані тверді

60

форми, тобто тверді форми, у яких відсутня протяжна кристалічна упорядкованість. У деяких варіантах здійснення винаходу аморфна форма речовини може бути по суті вільна від інших аморфних форм і/або кристалічних форм. В інших варіантах здійснення винаходу аморфна форма речовини може містити приблизно менше 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % або 50 % однієї або декількох інших аморфних форм і/або кристалічних форм за вагою. У деяких варіантах здійснення винаходу аморфна форма речовини може бути фізично і/або хімічно чистою. У деяких варіантах здійснення винаходу аморфна форма речовини може бути приблизно на 99 %, 98 %, 97 %, 96 %, 95 %, 94 %, 93 %, 92 %, 91 % або 90 % фізично і/або хімічно чистою.

Методики характеристики кристалічних форм і аморфних форм включають, але без обмеження, термогравіметричний аналіз (TGA), диференціальну скануючу калориметрію (DSC), порошкову рентгенівську дифрактометрію (XRPD), рентгенівську дифрактометрію монокристалів, коливальну спектроскопію, наприклад, інфрачервону (IR) спектроскопію і Раманівську спектроскопію, ядерну магнітно-резонансну спектроскопію (ЯМР) твердого тіла і у розчині, оптичну мікроскопію, високотемпературну оптичну мікроскопію, скануючу електронну мікроскопію (SEM), електронну кристалографію і кількісний аналіз, аналіз розміру частинок (PSA), аналіз площі поверхні, дослідження розчинності, дослідження розчинення, елементний аналіз і аналіз Карла Фішера. Характеристичні параметри елементарної комірки можуть бути визначені із використанням одного або декількох методів, таких як, але без обмеження, рентгенівська дифракція і нейтронна дифракція, включаючи дифракцію на монокристалах і порошкову дифракцію. Методи, придатні для аналізу даних порошкової дифракції, включають уточнення профілю, таке як уточнення методом Рітвельда, який можна використовувати, наприклад, для аналізу дифракційних піків, асоційованих із однією фазою в зразку, який містить більше однієї твердої фази. Інші способи, придатні для аналізу даних порошкової дифракції, включають індексацію елементарних комірок, що дозволяє фахівцю в даній галузі визначити параметри елементарної комірки із зразка, який містить кристалічний порошок.

У контексті даного документа і якщо не зазначено інше, терміни "примірно" і "приблизно" при використанні в зв'язку із числовим або значенням діапазоном значень, які наведені для опису конкретної твердої форми, наприклад, конкретної температури або діапазону температур, таких як, наприклад, що описують DSC або TGA термічну подію, включаючи, наприклад, плавлення, дегідратацію, десольватацію або склування; зміни маси, такої як, наприклад, зміна маси в залежності від температури або вологості; вмісту розчинника або води, наприклад, масовим або процентним; або положення піків, таких як, наприклад, в аналізі методами ІЧ-спектроскопії або Раманівської спектроскопії, або XRPD; указують, що значення або діапазон значень можуть відхилятися в такій мірі, що фахівцем у даній галузі вважається розумною, при цьому усе ще описуючи конкретну тверду форму. Наприклад, терміни "приміром" і "приблизно" при використанні в даному контексті і якщо не зазначено інше, указують, що числове значення або діапазон значень може варіювати в межах 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1,5 %, 1 %, 0,5 % або 0,25 % від зазначеного значення або діапазону значень.

У контексті даного документа і якщо не зазначено інше, зразок, який містить конкретну кристалічну форму або аморфну форму, яка є "по суті чистою", наприклад, по суті вільною від інших твердих форм і/або інших хімічних сполук, містить, у окремих варіантах здійснення винаходу, приблизно менше 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,75 %, 0,5 %, 0,25 % або 0,1 % (за вагою) однієї або декількох інших твердих форм і/або інших хімічних сполук.

У контексті даного документа і якщо не зазначено інше, або зразок композиція які "по суті вільні" від однієї або декількох інших твердих форм і/або інших хімічних сполук, означає, що композиція містить, у приватних варіантах здійснення винаходу, приблизно менше 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,75 %, 0,5 %, 0,25 % або 0,1 % за вагою однієї або декількох інших твердих форм і/або інших хімічних сполук.

У контексті даного документа і якщо не зазначено інше, терміни "лікувати", "лікуючий" і "лікування" стосуються усунення або ослаблення захворювання або розладу, або одного або декількох симптомів, асоційованих із захворюванням або розладом. У деяких варіантах здійснення винаходу терміни стосуються мінімізації поширення або погіршення захворювання або розладу в результаті введення одного або декількох профілактичних або терапевтичних засобів пацієнту із таким захворюванням або розладом. У деяких варіантах здійснення винаходу терміни стосуються введення сполуки, наведеної в даному документі, спільно або без іншого додаткового активного засобу після появи симптомів конкретного захворювання.

У контексті даного документа і якщо не зазначено інше, терміни "попередити", "попереджувачий" і "попередження" стосуються запобігання появи, рецидиву або поширення

захворювання або розладу одного або декількох їх симптомів. У деяких варіантах здійснення винаходу терміни стосуються лікування сполукою або введення сполуки, наведеної в даному документі, спільно або без іншої додаткової активної сполуки до появи симптомів, особливо пацієнтам, які мають ризик захворювань або розладів, зазначених у даному документі. Терміни охоплюють придушення або зменшення симптому конкретного захворювання. Зокрема, у деяких варіантах здійснення винаходу пацієнти із захворюванням у сімейному анамнезі є кандидатами для застосування профілактичних схем. Крім того, пацієнти, які мають в анамнезі рецидив симптомів, також є потенційними кандидатами для профілактики. У цьому значенні термін "попередження" може використовуватися взаємозамінно із терміном "профілактика".

У контексті даного документа і якщо не зазначено інше, терміни "контролювати", "контролюючий" і "контроль" стосуються попередження або уповільнення розвитку, поширення або погіршення захворювання або розладу або одного або декількох його симптомів. Часто корисні ефекти, які пацієнт одержує від профілактичного і/або терапевтичного засобу, не приводять до лікування захворювання або розладу. У зв'язку із ним термін "контролюючий" охоплює лікування пацієнта, який мав конкретне захворювання, для того, щоб спробувати попередити або мінімізувати рецидив захворювання.

У контексті даного документа і якщо не зазначено інше, "терапевтично ефективна кількість" сполуки являє собою кількість, достатню для забезпечення терапевтичної користі при лікуванні або контролі захворювання або розладу, або для уповільнення або мінімізації одного або декількох симптомів, асоційованих із захворюванням або розладом. Терапевтично ефективна кількість сполуки означає кількість терапевтичного засобу, окремо або в сполученні із іншими терапевтичними засобами, що забезпечує терапевтичну користь при лікуванні або контролі захворювання або розладу. Термін "терапевтично ефективна кількість" може охоплювати кількість, що поліпшує загальну терапію, або знижує усуває симптоми або причини захворювання або розладу, або підсилює терапевтичну ефективність іншого терапевтичного засобу.

У контексті даного документа і якщо не зазначено інше, "профілактично ефективна кількість" сполуки являє собою кількість, достатню для попередження захворювання або розладу або попередження його рецидиву. Профілактично ефективна кількість сполуки означає кількість терапевтичного засобу, окремо або в сполученні із іншими засобами, що забезпечує профілактичну користь відносно попередження захворювання. Термін "профілактично ефективна кількість" може охоплювати кількість, яка поліпшує загальну профілактику або підсилює профілактичну ефективність іншого профілактичного засобу.

Передбачається, що термін "композиція" у контексті даного документа охоплює продукт, який містить зазначені інгредієнти (і в зазначених кількостях, якщо зазначено), а також продукт, який прямо або опосередковано є результатом сполучення зазначених інгредієнтів у зазначених кількостях. Під "фармацевтично прийнятним" мають на увазі, що розріджувач, допоміжні речовини або носій повинні бути сумісними із іншими інгредієнтами препарату і не повинні бути небезпечними для його реципієнта.

4. ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід стосується твердих форм сполуки А, яка являє собою 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон і її стереоізомери, і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, співкристали, клатрати і поліморфи, а також способів застосування і композицій, які містять тверду форму сполуки А або його стереоізомера, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, гідрату, співкристала, клатрату або поліморфу. Наприклад, даний винахід охоплює *in vitro* і *in vivo* застосування твердої форми сполуки А і включення твердої форми сполуки А у фармацевтичні композиції і стандартні лікарські форми, придатні для лікування і попередження різних захворювань і розладів.

4.1. ТВЕРДІ ФОРМИ СПОЛУКИ А

В одному варіанті здійснення винахід стосується твердих форм сполуки А або його стереоізомера, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, гідрату, співкристала, клатрату або поліморфу.

Сполуку А легко одержують із використанням способів, описаних у патенті США № 7635700, повний зміст якого включено в даний документ шляхом посилання.

Тверді форми, які містять сполуку А, включають однокомпонентні і багатокомпонентні форми, у тому числі кристалічні форми і аморфні форми, включаючи, але без обмеження ними, солі, поліморфи, сольвати, гідрати, співкристали і клатрати. Конкретні варіанти здійснення даного винаходу стосуються однокомпонентних аморфних твердих форм сполуки А. Конкретні варіанти здійснення даного винаходу стосуються однокомпонентних кристалічних твердих форм сполуки А. Конкретні варіанти здійснення даного винаходу стосуються багатокомпонентних

аморфних форм, які містять сполуку А. Конкретні варіанти здійснення даного винаходу стосуються багатокомпонентних кристалічних твердих форм, які містять сполуку А. Багатокомпонентні тверді форми, представлені в даному документі, включають тверді форми, які можуть бути описані термінами "сіль", "співкристал", "гідрат", "сольват", "клатрат" і/або "поліморф", і включають тверді форми, які можуть бути описані одним або декількома із цих термінів.

Тверді форми, які містять сполуку А, можуть бути отримані способами, описаними в даному документі, включаючи способи, описані нижче в прикладах, або за методиками, відомими у даній галузі, включаючи нагрівання, охолодження, сушіння при заморожуванні, ліофілізацію, різке охолодження розплаву, швидке випаровування розчинника, повільне випаровування розчинника, перекристалізацію із розчинника, додавання антирозчинника, перекристалізацію із суспензії, кристалізацію із розплаву, десольватацію, перекристалізацію в обмеженому просторі, наприклад, у нанопорах або капілярах, перекристалізацію на поверхні носія, наприклад, на полімерах, перекристалізацію в присутності добавок, таких як, наприклад, протимолекули в співкристалі, десольватацію, дегідратацію, швидке охолодження, повільне охолодження, контакт із розчинником і/або водою, сушіння, включаючи, наприклад, вакуумне сушіння, дифузії парів, сублімацію, подрібнювання (у тому числі, наприклад, кріоподрібнювання, подрібнювання в мінімальній кількості або розчинника подрібнювання за допомогою рідини), осадження, яке викликається мікрохвильовим випромінюванням, осадження, яке викликається ультразвуковим випромінюванням, осадження, яке викликається лазерним випромінюванням, і осадження із надкритичних рідин. Розмір частинок отриманих твердих форм, який може варіювати, наприклад, від нанометрового до міліметрового діапазону, можна контролювати, наприклад, за допомогою зміни умов кристалізації, таких як, наприклад, швидкість кристалізації і/або система розчинників для кристалізації, або за допомогою методик зменшення розмірів частинок, наприклад, за допомогою подрібнювання, перемелювання, мікронізації або обробки ультразвуком.

Без зв'язку із якою-небудь конкретною теорією, деякі тверді форми відрізняються фізичними властивостями, наприклад, стабільністю, розчинністю і швидкістю розчинення, які придатні для фармацевтичних і терапевтичних лікарських форм. Крім того, хоч і без зв'язку із якою-небудь конкретною теорією, деякі тверді форми відрізняються фізичними властивостями (наприклад, щільністю, пресованістю, твердістю, морфологією, розпаданям, липкістю, розчинністю, поглинанням води, електричними властивостями, температурними властивостями, реакційною здатністю у твердому стані, фізичною стабільністю і хімічною стабільністю), що впливають на конкретні процеси (наприклад, вихід продукту, фільтрацію, промивання, сушіння, подрібнювання, змішування, таблетування, плинність, розчинення, введення в рецептуру і ліофілізацію), які роблять деякі тверді форми придатними для виготовлення твердої лікарської форми. Такі властивості можуть бути визначені із використанням конкретних методів аналітичної хімії, включаючи методи аналізу твердої речовини (наприклад, рентгенівську дифракцію, мікроскопію, спектроскопію і термічний аналіз), описані в даному документі і відомі в даній галузі.

Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються композицій, які містять одну або кілька твердих форм. Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються композицій однієї або декількох твердих форм у комбінації із іншими діючими інгредієнтами. Деякі варіанти здійснення стосуються способів застосування цих композицій для лікування, запобігання або контролю захворювань і розладів, включаючи, але без обмеження, захворювання і порушення, наведені в даному документі.

Тверді форми за даним винаходом можуть також містити неприродні співвідношення ізотопів одного або декількох атомів у сполуці А. Наприклад, сполука може бути радіоактивно міченим радіоактивними ізотопами, такими як, наприклад, тритій (^3H), йод-125 (^{125}I), сірка-35 (^{35}S) або вуглець-14 (^{14}C). Радіоактивно мічені сполуки придатні як терапевтичні засоби, наприклад, протиракові терапевтичні засоби, аналітичні реагенти, наприклад, реагенти для методів аналізу зв'язування, і діагностичні засоби, наприклад, контрастні речовини. Передбачається, що всі ізотопні варіанти сполуки А, незалежно від того, радіоактивні вони чи ні, входять в обсяг варіантів здійснення винаходу, наведених у даному документі.

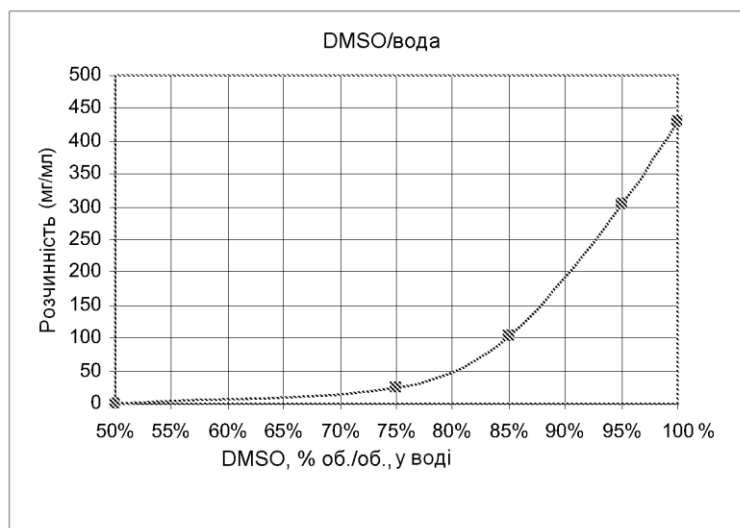
4.1.1. ФОРМА А СПОЛУКИ А

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються кристалічної форми А сполуки А. Форма А може бути отримана кристалізацією із суміші DMSO:вода при кімнатній температурі шляхом розчинення сполуки А в суміші DMSO:вода в співвідношенні 95:5 (за об'ємом) і кристалізації шляхом додавання води до об'ємного співвідношення DMSO:вода 50:50. Велике дослідження розчинників привело до вибору системи DMSO:вода, причому вода є

антирозчинником. У таблиці 1 показана розчинність форми А в системі DMSO:вода в міру збільшення відносної кількості DMSO.

Таблиця 1

Розчинність форми А сполуки А в суміші DMSO і води



5

У деяких варіантах здійснення винаходу форма А сполуки А може бути охарактеризована за допомогою порошкової рентгенівської дифракції. Типова XRPD-дифрактограма форми А сполуки А наведена на фіг. 1. У деяких варіантах здійснення винаходу форма А сполуки А відрізняється XRPD-піками, розташованими в одній, двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести, семи, восьми, дев'яти, десяти, одинадцяти, дванадцяти або тринадцяти із наступних приблизних позицій: 9,2, 13,4, 14,0, 14,6, 15,6, 16,7, 18,5, 21,9, 22,7, 24,8, 28,1, 30,0 і 37,0 градусів 2 θ . В одному варіанті здійснення винаходу форма А сполуки А відрізняється XRPD-піками, розташованими в наступних приблизних позиціях: 14,6, 15,6, 16,7, 21,9 і 30,0 градусів 2 θ . У деяких варіантах здійснення винаходу форма А сполуки А відрізняється XRPD-дифрактограмою, яка відповідає дифрактограмі, представленій на фіг. 1. У деяких варіантах здійснення винаходу форма А сполуки А відрізняється XRPD-дифрактограмою, що має 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 або 13 піків, які відповідають пікам на типовій дифрактограмі форми А, наведеної в даному документі.

10

15

20

25

30

35

У деяких варіантах здійснення винаходу форма А сполуки А може бути охарактеризована за допомогою термічного аналізу. Типовий DSC-графік для форми А сполуки А показаний на фіг. 2. У деяких варіантах здійснення винаходу форма А характеризується DSC-графіком, який включає ендотермічну подію із початковою температурою близько 282 °С. У деяких варіантах здійснення винаходу характеристичний DSC-графік форми А додатково містить одну або декілька додаткових подій, таких як, наприклад, ендотермічний пік при температурі приблизно 145 °С, і/або екзотермічна подія із піковою температурою близько 161 °С. Типовий TGA-графік для форми А сполуки А показаний на фіг. 3. У деяких варіантах здійснення винаходу форма А характеризується TGA-графіком, який включає втрату маси приблизно менше ніж на 10 %, приблизно менше ніж на 8 % або приблизно менше ніж на 6 %, наприклад, приблизно на 5,9 % від загальної маси зразка при нагріванні від приблизно 40 °С до приблизно 110 °С. В одному варіанті здійснення винаходу форма А характеризується TGA-графіком, який включає втрату маси від приблизно 5 % до приблизно 6 % від загальної маси зразка при нагріванні приблизно від 40 °С до 110 °С. У деяких варіантах здійснення винаходу форма А сполуки А містить або воду, або інший розчинник у кристалічній решітці. У деяких варіантах здійснення винаходу подія втрати маси в TGA включає втрату води. У деяких варіантах здійснення винаходу форма А є сольватованою. У деяких варіантах здійснення винаходу форма А є моногідратом. У деяких варіантах здійснення винаходу кристалічна решітка форми А містить приблизно один молярний еквівалент води на моль сполуки А.

40

У деяких варіантах здійснення винаходу після дегідратації форма А перетворюється у форму D сполуки А. В одному варіанті здійснення винаходу форма А перетворюється у форму D сполуки А при висушуванні при температурі приблизно 55 °С протягом 3 днів. Форма А

сполуки А може бути отримана із форми D шляхом суспендування форми D у воді при 22 °C або 50 °C протягом ночі.

В одному варіанті здійснення винаходу форма А сполуки А фізично і хімічно стабільна при 40 °C протягом 5 днів у вакуумі. В іншому варіанті здійснення винаходу форма А сполуки А фізично і хімічно стабільна при 40 °C протягом 4 днів в атмосфері азоту.

У деяких варіантах здійснення винаходу форма А сполуки А може бути охарактеризована за допомогою аналізу сорбції вологи. У деяких варіантах здійснення, коли відносна вологість ("RH") збільшується від приблизно 0 % до приблизно 95 % RH, маса форми А змінюється в діапазоні від приблизно 1 % до приблизно 10 %, від приблизно 2 % до приблизно 5 % або від приблизно 3 % до приблизно 4 % від вихідної маси зразка. У деяких варіантах здійснення винаходу маса, отримана при адсорбції, втрачається при зниженні RH назад до приблизно 0 % RH.

Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються форми А сполуки А, яка є по суті чистою. Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються форми А сполуки А, яка по суті є вільною від інших твердих форм, що містять сполуку А, включаючи, наприклад, форми В, С, D, Е і F і/або аморфну тверду форму, яка містить сполуку А за даним винаходом, а також форму А1 і аморфну тверду форму, які включають гідрохлорид сполуки А за даним винаходом. Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються форми А в вигляді суміші твердих форм, які містять сполуку А, у тому числі, наприклад, суміші, що містить одну або декілька із наступних форм: форми В, С, D, Е, F і аморфну тверду форму, які містять сполуку А за даним винаходом, а також форму А1 і аморфну тверду форму, що містять гідрохлорид сполуки А за даним винаходом.

4.1.2. ФОРМА В СПОЛУКИ А

Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються кристалічної форми В сполуки А. У деяких варіантах здійснення винаходу форма В сполуки А може бути отримана із різних розчинників, включаючи, але без обмеження, систему розчинників, яка містить ацетон, ацетонітрил, метанол і їх суміші. У деяких варіантах здійснення винаходу форма В може бути отримана із використанням способу перекристалізації із суспензії. У деяких варіантах здійснення винаходу форму В одержують із використанням способу перекристалізації із суспензії в ацетоні, ацетонітрилі, метанолі або їх сумішах, при температурі близько 50 °C.

У деяких варіантах здійснення винаходу форма В сполуки А може бути охарактеризована за допомогою порошкової рентгенівської дифракції. Типова XRPD-дифрактограма форми В сполуки А наведена на фіг. 4. У деяких варіантах здійснення винаходу форма В сполуки А відрізняється XRPD-піками, розташованими в одній, двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести, семи, восьми, дев'яти, десяти, одинадцяти, дванадцяти, тринадцяти, чотирнадцяти, п'ятнадцяти або шістнадцяти із наступних приблизних позицій: 10,6, 11,4, 12,6, 13,7, 14,7, 19,1, 20,3, 20,9, 21,2, 22,9, 24,9, 25,3, 25,9, 26,9, 29,5 і 33,8 градусів 2θ. В одному варіанті здійснення винаходу форма В сполуки А відрізняється XRPD-піками, розташованими в наступних приблизних позиціях: 10,6, 14,7, 19,1 і 25,9 градусів 2θ. У деяких варіантах здійснення винаходу форма В сполуки А відрізняється XRPD-дифрактограмою, яка відповідає дифрактограмі, представлений на фіг. 4. У деяких варіантах здійснення винаходу форма В сполуки А відрізняється XRPD-дифрактограмою, яка має 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 або 16 піків, які відповідають пікам на типовій дифрактограмі форми В, наведеної в даному документі.

У деяких варіантах здійснення винаходу форма В сполуки А може бути охарактеризована за допомогою термічного аналізу. Типовий DSC-графік для форми В сполуки А показаний на фіг. 5. У деяких варіантах здійснення винаходу форма В характеризується DSC-графіком, який включає ендотермічну подію із початковою температурою близько 279 °C. Типовий TGA-графік для форми В сполуки А показаний на фіг. 6. У деяких варіантах здійснення винаходу форма В характеризується TGA-графіком, який включає втрату маси приблизно менше ніж на 1 %, приблизно менше ніж на 0,5 %, приблизно менше ніж на 0,1 % або приблизно менше ніж на 0,05 % від загальної маси зразка при нагріванні від приблизно 25 °C до приблизно 200 °C. У деяких варіантах здійснення винаходу форма В сполуки А не містить істотної кількості води або іншого розчинника в кристалічній решітці. У деяких варіантах здійснення винаходу форма В є безводною. У деяких варіантах здійснення форма В є несольватованою.

У деяких варіантах здійснення винаходу форма В сполуки А може бути охарактеризована за допомогою аналізу сорбції вологи. У деяких варіантах здійснення, коли RH збільшується від приблизно 0 % до приблизно 95 % RH, маса форми В змінюється менше ніж приблизно на 1 %, менше ніж приблизно на 0,5 % або менше ніж приблизно на 0,2 %, наприклад, приблизно на 0,1 %, від вихідної маси зразка. У деяких варіантах здійснення винаходу маса, набрана при адсорбції, втрачається при зниженні RH назад до приблизно 0 % RH. У деяких варіантах здійснення винаходу форма В по суті негігроскопічна. У деяких варіантах здійснення винаходу

XRPD-дифрактограма речовини форми В по суті не змінюється після аналізу адсорбції/десорбції. У деяких варіантах здійснення винаходу форма В стійка до вологості.

Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються форми В сполуки А, яка є по суті чистою. Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються форми В сполуки А, яка по суті є вільною від інших твердих форм, що містять сполуку А, включаючи, наприклад, форми А, С, D, E, F і/або аморфну тверду форму, які містять сполуку А за даним винаходом, а також форму А1 і аморфну тверду форму, які містять гідрохлорид сполуки А за даним винаходом. Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються форми В у вигляді суміші твердих форм, які містять сполуку А, у тому числі, наприклад, суміші, що містять одну або декілька із наступних форм: форми А, С, D, E, F і аморфну тверду форму, які містять сполуку А за даним винаходом, а також форму А1 і аморфну тверду форму, які містять гідрохлорид сполуки А за даним винаходом.

4.1.3. ФОРМА С СПОЛУКИ А

Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються кристалічної форми С сполуки А. У деяких варіантах здійснення винаходу форма С сполуки А може бути отримана із різних розчинників, включаючи, але без обмеження, системи розчинників, які містять етилацетат, етанол, 2-пропанол, метилетилкетон, н-бутанол, тетрагідрофуран і суміші, які містять два або декілька із них. У деяких варіантах здійснення винаходу форма С може бути отримана із використанням перекристалізації із суспензії. У деяких варіантах здійснення винаходу форму С може бути одержана із використанням перекристалізації із суспензії із етилацетату, етанолу, 2-пропанолу, метилетилкетону, н-бутанолу, тетрагідрофурану або суміші, яка містить два або декілька із них, при температурі приблизно 50 °С.

У деяких варіантах здійснення винаходу форма С сполуки А може бути охарактеризована за допомогою порошкової рентгенівської дифракції. Типова XRPD-дифрактограма форми С сполуки А наведена на фіг. 7. У деяких варіантах здійснення винаходу форма С сполуки А відрізняється XRPD-піками, розташованими в одній, двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести, семи, восьми, дев'яти, десяти або одинадцяти із наступних приблизних позицій: 10,8, 11,9, 15,1, 18,8, 19,2, 19,3, 22,0, 24,9, 25,1, 26,6 і 29,2 градусів 2θ. В одному варіанті здійснення винаходу форма С сполуки А відрізняється XRPD-піками, розташованими в наступних приблизних позиціях: 10,8, 15,1, 25,1 і 26,6 градусів 2θ. У деяких варіантах здійснення винаходу форма С сполуки А відрізняється XRPD-дифрактограмою, яка відповідає дифрактограмі, представлений на фіг. 7. У деяких варіантах здійснення винаходу форма С сполуки А відрізняється XRPD-дифрактограмою, яка має 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 11 піків, що відповідають пікам на типовій дифрактограмі форми С, наведеної в даному документі.

У деяких варіантах здійснення винаходу форма С сполуки А може бути охарактеризована за допомогою термічного аналізу. Типовий DSC-графік для форми С сполуки А показаний на фіг. 8. У деяких варіантах здійснення винаходу форма С характеризується DSC-графіком, який включає ендотермічну подію із початковою температурою близько 281 °С. Типовий TGA-графік для форми С сполуки А показаний на фіг. 9. У деяких варіантах здійснення винаходу форма С характеризується TGA-графіком, який включає втрату маси приблизно менше ніж на 1 %, приблизно менше ніж на 0,5 % або приблизно менше ніж на 0,1 %, наприклад, приблизно на 0,07 % від загальної маси зразка при нагріванні від приблизно 25 °С до приблизно 150 °С. У деяких варіантах здійснення винаходу форма С сполуки А не містить суттєвої кількості або води іншого розчинника в кристалічній решітці. У деяких варіантах здійснення винаходу форма С є безводною. У деяких варіантах здійснення форми С є несольватованою.

У деяких варіантах здійснення винаходу форма С сполуки А може бути охарактеризована за допомогою аналізу сорбції води. У деяких варіантах здійснення, коли RH збільшується від приблизно 0 % до приблизно 95 % RH, маса форми С змінюється менше ніж приблизно на 1 %, менше ніж приблизно на 0,5 % або менше ніж приблизно на 0,2 %, наприклад, приблизно на 0,17 %, від вихідної маси зразка. У деяких варіантах здійснення винаходу маса, набрана при адсорбції, втрачається при зниженні RH назад до приблизно 0 % RH. У деяких варіантах здійснення винаходу форма С по суті негігроскопічна. У деяких варіантах здійснення винаходу XRPD-дифрактограма речовини форми С по суті не змінюється після аналізу адсорбції/десорбції. У деяких варіантах здійснення винаходу форма С стійка до вологості.

Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються форми С сполуки А, яка є по суті чистою. Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються форми С сполуки А, яка по суті є вільною від інших твердих форм, які містять сполуку А, включаючи, наприклад, форми А, В, D, E, F і/або аморфну тверду форму, які містять сполуку А за даним винаходом, а також форму А1 і аморфну тверду форму, які містять гідрохлорид сполуки А за даним винаходом. Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються форми С у вигляді суміші твердих форм, які містять сполуку А, у тому числі, наприклад, суміші, які містять одну або декілька із наступних форм: форми А, В, D,

Е, F і аморфну тверду форму, які містять сполуку А за даним винаходом, а також форму А1 і аморфну тверду форми, які містять гідрохлорид сполуки А за даним винаходом.

4.1.4. ФОРМА D СПОЛУКИ А

Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються форми D сполуки А. У визначених варіантах здійснення винаходу форма D сполуки А може бути отримана шляхом сушіння форми А сполуки А в печі. У деяких варіантах здійснення винаходу форму D одержують шляхом сушіння форми А в печі при температурі близько 70 °С.

У деяких варіантах здійснення винаходу форма D сполуки А може бути охарактеризована за допомогою порошкової рентгенівської дифракції. Типова XRPD-дифрактограма форми D сполуки А наведена на фіг. 10. У деяких варіантах здійснення винаходу форма D сполуки А відрізняється XRPD-піками, розташованими в одній, двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести, семи, восьми, дев'яти, десяти, одинадцяти, дванадцяти, тринадцяти або чотирнадцяти із наступних приблизних позицій: 10,6, 14,0, 14,6, 15,7, 16,3, 16,7, 18,8, 21,7, 21,9, 24,8, 25,1, 25,8, 28,1 і 28,6 градусів 2θ. В одному варіанті здійснення винаходу форма D сполуки А відрізняється XRPD-піками, розташованими в наступних приблизних позиціях: 16,7, 21,7, 21,9 і 25,8 градусів 2θ. У деяких варіантах здійснення винаходу форма D сполуки А відрізняється XRPD-дифрактограмою, яка має 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 піків, що відповідають пікам на типовій дифрактограмі форми D, наведеної в даному документі.

У деяких варіантах здійснення винаходу форма D сполуки А може бути охарактеризована за допомогою термічного аналізу. Типовий DSC-графік для форми D сполуки А показаний на фіг. 11. У деяких варіантах здійснення винаходу форма D характеризується DSC-графіком, який включає ендотермічну подію із початковою температурою близько 283 °С. У деяких варіантах здійснення винаходу характеристичний DSC-графік форми D додатково містить одну додаткову подію, таку як, наприклад, ендотермічна подія із піковою температурою приблизно 114 °С. Типовий TGA-графік для форми D сполуки А показаний на фіг. 12. У деяких варіантах здійснення винаходу форма D характеризується TGA-графіком, який включає втрату маси приблизно менше ніж на 10 %, приблизно менше ніж на 8 %, приблизно менше ніж на 6 %, приблизно менше ніж на 4 %, наприклад, приблизно на 3 % від загальної маси зразка при нагріванні від приблизно 25 °С до приблизно 150 °С. У деяких варіантах здійснення винаходу подія втрати маси в TGA включає втрату води. У деяких варіантах здійснення винаходу форма D сполуки А є сольватованою. У деяких варіантах здійснення винаходу форма D є гідратованою.

У деяких варіантах здійснення винаходу форма D сполуки А може бути охарактеризована за допомогою аналізу сорбції вологи. У деяких варіантах здійснення, коли RH збільшується від приблизно 0 % до приблизно 95 % RH, маса форми D змінюється менше ніж приблизно на 5 %, наприклад, приблизно на 4 %, від вихідної маси зразка. У деяких варіантах здійснення винаходу маса, набрана при адсорбції, втрачається при зниженні RH назад до приблизно 0 % RH.

Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються форми D сполуки А, яка є по суті чистою. Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються форми D сполуки А, яка по суті є вільною від інших твердих форм, які містять сполуку А, включаючи, наприклад, форми А, В, С, D, Е, F і/або аморфну тверду форму, яка містять сполуку А за даним винаходом, а також форму А1 і аморфну тверду форму, які містять гідрохлорид сполуки А за даним винаходом. Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються форми D у вигляді суміші твердих форм, які містять сполуку А, у тому числі, наприклад, суміші, яка містить одну або декілька із наступних форм: форми А, В, С, Е, F і аморфну тверду форму, які містять сполуку А за даним винаходом, а також форму А1 і аморфну тверду форму, які містять гідрохлорид сполуки А за даним винаходом.

4.1.5. ФОРМА Е СПОЛУКИ А

Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються кристалічної форми Е сполуки А. У деяких варіантах здійснення винаходу форма Е сполуки А може бути отримана із різних розчинників, включаючи, але без обмеження ними, системи розчинників, які включають ацетонітрил або ізопропанол, і їх суміші. У деяких варіантах здійснення винаходу форма Е може бути отримана із використанням способу перекристалізації із суспензії. У деяких варіантах здійснення винаходу форма Е може бути отримана із використанням способу перекристалізації із суспензії при кімнатній температурі. Форма Е також може бути отримана способом перекристалізації із антирозчинника шляхом розчинення сполуки А в DMF або NMP і швидкого додавання води як антирозчинника.

У деяких варіантах здійснення винаходу форма Е сполуки А може бути охарактеризована за допомогою порошкової рентгенівської дифракції. Типова XRPD-дифрактограма форми Е сполуки А наведена на фіг. 13. У деяких варіантах здійснення винаходу форма Е сполуки А відрізняється XRPD-піками, розташованими в одній, двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести, семи,

восьми, дев'яти, десяти, одинадцяти, дванадцяти або тринадцяти із наступних приблизних позицій: 7,3, 9,3, 12,2, 14,0, 14,6, 15,7, 16,8, 21,0, 22,0, 22,7, 29,4, 30,0 і 37,0 градусів 2 θ . В одному варіанті здійснення винаходу форма Е сполуки А відрізняється XRPD-піками, розташованими в наступних приблизних позиціях: 7,3, 14,6, 22,0, 30,0 і 37,0 градусів 2 θ . У деяких варіантах здійснення винаходу форма Е сполуки А відрізняється XRPD-дифрактограмою, яка відповідає дифрактограмі, представленої на фіг. 13. У деяких варіантах здійснення винаходу форма Е сполуки А відрізняється XRPD-дифрактограмою, яка має 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 або 13 піків, що відповідають пікам на типовій дифрактограмі форми Е, наведеної в даному документі.

У деяких варіантах здійснення винаходу форма Е сполуки А може бути охарактеризована за допомогою термічного аналізу. Типовий DSC-графік для форми Е сполуки А показаний на фіг. 14. У деяких варіантах здійснення винаходу форма Е характеризується DSC-графіком, який включає ендотермічну подію із початковою температурою близько 279 °С. У деяких варіантах здійснення винаходу характеристичний DSC-графік форми Е додатково містить одну додаткову подію, таку як, наприклад, ендотермічна подія із піковою температурою приблизно 146 °С. Типовий TGA-графік для форми Е сполуки А показаний на фіг. 15. У деяких варіантах здійснення винаходу форма Е характеризується TGA-графіком, який включає втрату маси приблизно менше ніж на 10 %, приблизно менше ніж на 8 %, приблизно менше ніж на 6 %, наприклад, приблизно на 5,97 % від загальної маси зразка при нагріванні від приблизно 25 °С до приблизно 150 °С. У деяких варіантах здійснення винаходу подія втрати маси в TGA включає втрату води. У деяких варіантах здійснення винаходу форма Е сполуки А є сольватованою. У деяких варіантах здійснення винаходу форма Е є гідратованою.

У деяких варіантах здійснення винаходу форма Е сполуки А може бути охарактеризована за допомогою аналізу сорбції вологи. У деяких варіантах здійснення, коли RH збільшується від приблизно 0 % до приблизно 95 % RH, маса форми Е змінюється менше ніж приблизно на 2 %, менше ніж приблизно на 1 % або менше ніж приблизно на 0,5 %, наприклад, приблизно на 0,4 %, від вихідної маси зразка. У деяких варіантах здійснення винаходу маса, набрана при адсорбції, втрачається при зниженні RH назад до приблизно 0 % RH. У деяких варіантах здійснення винаходу форма Е по суті негігроскопічна. У деяких варіантах здійснення винаходу XRPD-дифрактограма речовини форми Е по суті не змінюється після аналізу адсорбції/десорбції. У деяких варіантах здійснення винаходу форма Е стійка до вологості.

Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються форми Е сполуки А, яка є по суті чистою. Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються форми Е сполуки А, яка по суті є вільною від інших твердих форм, які містять сполуку А, включаючи, наприклад, форми А, В, С, D, F і/або аморфну тверду форму, які містять сполуку А за даним винаходом, а також форму А1 і аморфну тверду форму, які містять гідрохлорид сполуки А за даним винаходом. Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються форми Е у вигляді суміші твердих форм, які містять сполуку А, у тому числі, наприклад, суміші, що містять одну або декілька із наступних форм: форми А, В, С, D, F і аморфну тверду форму, які містять сполуку А за даним винаходом, а також форму А1 і аморфну тверду форму, які містять гідрохлорид сполуки А за даним винаходом.

4.1.6. ФОРМА F СПОЛУКИ А

Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються кристалічної форми F сполуки А. У деяких варіантах здійснення винаходу форма F сполуки А може бути отримана із різних розчинників, включаючи, але без обмеження ними, системи розчинників, які містять воду. У деяких варіантах здійснення винаходу форма F може бути отримана із використанням способу перекристалізації із суспензії.

У деяких варіантах здійснення винаходу форма F сполуки А може бути охарактеризована за допомогою порошкової рентгенівської дифракції. Типова XRPD-дифрактограма форми F сполуки А наведена на фіг. 16. У деяких варіантах здійснення винаходу форма F сполуки А відрізняється XRPD-піками, розташованими в одній, двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести, семи, восьми, дев'яти або десяти із наступних приблизних позицій: 7,2, 9,1, 14,5, 15,7, 16,8, 18,3, 21,9, 22,7, 29,9 і 36,9 градусів 2 θ . В одному варіанті здійснення винаходу форма F сполуки А відрізняється XRPD-піками, розташованими в наступних приблизних позиціях: 14,5, 15,7, 22,7 і 29,9 градусів 2 θ . У деяких варіантах здійснення винаходу форма F сполуки А відрізняється XRPD-дифрактограмою, яка відповідає дифрактограмі, представленої на фіг. 16. У деяких варіантах здійснення винаходу форма F сполуки А відрізняється XRPD-дифрактограмою, яка має 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 піків, що відповідають пікам на типовій дифрактограмі форми F, наведеної в даному документі.

У деяких варіантах здійснення винаходу форма F сполуки А може бути охарактеризована за допомогою термічного аналізу. Типовий DSC-графік для форми Е сполуки А показаний на фіг.

17. У деяких варіантах здійснення винаходу форма F характеризується DSC-графіком, який включає ендотермічну подію із початковою температурою близько 267 °C. У деяких варіантах здійснення винаходу характеристичний DSC-графік форми F додатково містить одну додаткову подію, таку як, наприклад, екзотермічна подія із піковою температурою приблизно 170 °C. У деяких варіантах здійснення винаходу форма F сполуки A є сольватованою. У деяких варіантах здійснення винаходу форма F є гідратованою.

Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються форми F сполуки A, яка є по суті чистою. Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються форми F сполуки A, яка по суті є вільною від інших твердих форм, які містять сполуку A, включаючи, наприклад, форми A, B, C, D, E і/або аморфну тверду форму, які містять сполуку A за даним винаходом, а також форму A1 і аморфну тверду форму, які містять гідрохлорид сполуки A за даним винаходом. Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються форми F у вигляді суміші твердих форм, які містять сполуку A, у тому числі, наприклад, суміші, яка містить одну або декілька із наступних форм: форми A, B, C, D, E і аморфну тверду форму, які містять сполуку A за даним винаходом, а також форму A1 і аморфну тверду форму, які містять гідрохлорид сполуки A за даним винаходом.

4.1.7. ФОРМА A1 ГІДРОХЛОРИДУ СПОЛУКИ A

Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються кристалічної форми A1 гідрохлориду сполуки A. У деяких варіантах здійснення винаходу форма A1 може бути отримана із різних розчинників, включаючи, але без обмеження ними, системи розчинників, які містять ацетон, ацетонітрил, н-бутанол, етанол, етилацетат, гептан, метанол, метиленхлорид, метилетилкетон, метил-трет-бутиловий ефір, 2-пропанол, толуол, тетрагідрофуран, воду і їх суміші. У деяких варіантах здійснення винаходу форма A1 може бути отримана із використанням способу кристалізації швидким або повільним охолодженням. У деяких варіантах здійснення винаходу форма A1 може бути отримана із використанням способу кристалізації додаванням антирозчинника.

Форма A1 гідрохлориду сполуки A є стабільною кристалічною формою. Наприклад, знайдено, що форма A1 хімічно стабільна протягом 6 тижнів при зберіганні при кімнатній температурі, впливі повітря і світла. Також знайдено, що форма A1 хімічно стабільна при зберіганні при 40 °C у вакуумі. Також знайдено, що форма A1 хімічно стабільна при зберіганні при 40 °C в атмосфері азоту. Також знайдено, що форма A1 хімічно стабільна при зберіганні при 40 °C і відносній вологості (RH) 75 %. Також знайдено, що форма A1 хімічно стабільна при зберіганні при 60 °C у закритому контейнері. На підставі цих даних було визначено, що форма A1 сполуки A досить стабільна для великомасштабного виробництва (приклад 5.4.3.2).

У деяких варіантах здійснення винаходу форма A1 може бути охарактеризована за допомогою порошкової рентгенівської дифракції. Типова XRPD-дифрактограма форми A1 наведена на фіг. 18. У деяких варіантах здійснення винаходу форма A1 відрізняється XRPD-піками, розташованими в одній, двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести, семи, восьми, дев'яти або десяти із наступних приблизних позицій: 8,6, 11,3, 13,1, 15,3, 17,3, 20,5, 22,7, 23,6, 26,3 і 31,4 градусів 2θ. В одному варіанті здійснення винаходу форма A1 відрізняється XRPD-піками, розташованими в наступних приблизних позиціях: 8,6, 13,1, 20,5 і 26,3 градусів 2θ. У деяких варіантах здійснення винаходу форма A1 відрізняється XRPD-дифрактограмою, яка відповідає дифрактограмі, представленій на фіг. 18. У деяких варіантах здійснення винаходу форма A1 відрізняється XRPD-дифрактограмою, яка має 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 піків, що відповідають пікам на типовій дифрактограмі форми A1, наведеної в даному документі.

У деяких варіантах здійснення винаходу форма A1 гідрохлориду сполуки A може бути охарактеризована термічним аналізом. Типовий DSC-графік для форми A1 показаний на фіг. 19. У деяких варіантах здійснення винаходу форма A1 характеризується DSC-графіком, який включає ендотермічну подію із початковою температурою приблизно 276 °C. У деяких варіантах здійснення винаходу форма A1 має температуру розкладання приблизно 276 °C. Типовий TGA-графік для форми A1 сполуки A показаний на фіг. 20. У деяких варіантах здійснення винаходу форма A1 характеризується TGA-графіком, який включає втрату маси менше ніж приблизно на 1 %, менше ніж приблизно на 0,5 %, менше ніж приблизно на 0,2 %, менше ніж приблизно на 0,1 %, менше ніж приблизно на 0,05 %, менше ніж приблизно на 0,01 %, наприклад, приблизно на 0,0008 %, від загальної маси зразка при нагріванні приблизно від 25 °C до приблизно 150 °C. У деяких варіантах здійснення винаходу форма A1 сполуки A не містить суттєвої кількості або води іншого розчинника в кристалічній решітці. У деяких варіантах здійснення винаходу форма A1 є несольватованою. У деяких варіантах здійснення винаходу форма A1 є безводною.

У деяких варіантах здійснення винаходу форма A1 може бути охарактеризована за допомогою аналізу сорбції вологи. Типова ізотерма сорбції вологи показана на фіг. 21. У деяких варіантах здійснення, коли відносна вологість ("RH") збільшується від приблизно 0 % до

приблизно 95 % RH, маса форми A1 змінюється менше ніж приблизно на 1 %, менше ніж приблизно на 0,5 %, менше ніж приблизно на 0,2 % (наприклад, приблизно на 0,15 %) від вихідної маси зразка. У деяких варіантах здійснення винаходу маса, набрана при адсорбції, втрачається при зниженні RH назад до приблизно 0 % RH. Відповідно, у деяких варіантах здійснення винаходу форма A1 по суті негігроскопічна. У деяких варіантах здійснення винаходу XRPD-дифрактограма речовини форми A1 по суті не змінюється після аналізу адсорбції/десорбції. У деяких варіантах здійснення винаходу форма A1 стійка до вологості.

У деяких варіантах здійснення винаходу форма A1 гідрохлориду сполуки A може бути охарактеризована її профілем стабільності. У деяких варіантах здійснення винаходу речовина форми A1 є стабільною, наприклад, її XRPD-дифрактограма залишається по суті незмінною при впливі підвищеної температури, при впливі підвищеної вологості, при впливі одного або декількох розчинників, і/або при стисненні. Наприклад, у деяких варіантах здійснення винаходу форма A1 стабільна при приблизно 40 °C і відносній вологості 75 % протягом приблизно чотирьох тижнів. Наприклад, у деяких варіантах здійснення винаходу форма A1 стабільна при кімнатній температурі і приблизно 95 %-й відносній вологості протягом приблизно чотирьох днів. У деяких варіантах здійснення винаходу форма A1 стабільна після впливу одного або декількох розчинників, включаючи, наприклад, ацетон, ацетонітрил, н-бутанол, етанол, етилацетат, гептан, метанол, метиленхлорид, метилетилкетон, метил трет-бутиловий ефір, 2-пропанол, толуол і/або тетрагідрофуран, при температурі близько 50 °C протягом щонайменше близько 24 годин. У деяких варіантах здійснення винаходу форма A1 стабільна при тиску близько 2000 psi (13,79 МПа) протягом приблизно однієї хвилини.

У деяких варіантах здійснення винаходу форма A1 може бути охарактеризована аналізом частинок. У деяких варіантах здійснення винаходу зразок форми A1 містить частинки, які мають голчасту морфологію.

Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються форми A1 сполуки A, яка є по суті чистою. Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються форми A1 гідрохлориду сполуки A, яка є по суті вільною від інших твердих форм, які містять сполуку A, включаючи, наприклад, аморфну тверду форму, яка містить гідрохлорид сполуки A за даним винаходом, і форми A, B, C, D, E, F і/або аморфну тверду форму, які містять сполуку A за даним винаходом. Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються форми A1 як суміші твердих форм, які містять сполуку A, включаючи, наприклад, суміш, яка містить одну або декілька із наступних форм: форми A, B, C, D, E, F і аморфну тверду форму A1, які містять сполуку A за даним винаходом, і аморфну тверду форму, що містить гідрохлорид сполуки A за даним винаходом.

Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються форми A1 гідрохлориду сполуки A, причому молярне співвідношення сполуки A і гідрохлориду у формі A варіює від приблизно 0,1 до приблизно 10, від приблизно 0,2 до приблизно 5, від приблизно 0,5 до приблизно 2, від приблизно 0,6 до приблизно 1,5, від приблизно 0,7 до приблизно 1,3, від приблизно 0,8 до приблизно 1,2, від приблизно 0,9 до приблизно 1,1 або від приблизно 0,95 до приблизно 1,05. У деяких варіантах здійснення винаходу молярне співвідношення сполуки і гідрохлориду у формі A1 складає приблизно 0,5, приблизно 0,6, приблизно 0,7, приблизно 0,8, приблизно 0,9, приблизно 0,95, приблизно 1, приблизно 1,05, приблизно 1,1, приблизно 1,2, приблизно 1,3, приблизно 1,4 або приблизно 1,5.

4.2. СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ

Винахід охоплює способи лікування, попередження і/або контролю різних захворювань або розладів із використанням твердої форми сполуки A або його стереоізомера, або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, гідрату, співкристала, клатрату або поліморфу, які включають введення терапевтично або профілактично ефективної кількості однієї або декількох твердих форм, які містять сполуку A, таких як, наприклад, форма A, B, C, D, E або аморфна форма сполуки A, або форма A1 або аморфна форма гідрохлориду сполуки A за даним винаходом.

Не обмежуючи якою-небудь теорією, сполука A може контролювати ангіогенез або може інгібувати синтез деяких цитокінів, включаючи, але без обмеження ними, TNF- α , IL-1 β , IL-12, IL-18, GM-CSF і/або IL-6. Без обмеження якою-небудь конкретною теорією, сполука A може стимулювати синтез деяких інших цитокінів, у тому числі IL-10; а також може діяти як допоміжний сигнал для активації T-клітин, що приводить до підвищеного синтезу цитокінів, таких як, але без обмеження ними, IL-12 і/або IFN- γ . Крім того, сполука A може підсилювати ефекти NK-клітин і опосередковану антитілами клітинну цитотоксичність (ADCC). Крім того, сполука A може бути імуномодуючою і/або цитотоксичною і, отже, може бути придатною як хіміотерапевтичний засіб. Отже, без обмеження якої-небудь конкретної теорії, деякі або всі такі

характеристики, які має сполука А можуть зробити її корисною для лікування, контролю і/або попередження різних захворювань або розладів.

Приклади захворювань або розладів включають, але без обмеження ними, рак, захворювання, асоційовані із ангіогенезом, болю, у тому числі, але без обмеження ним, комплексний регіональний больовий синдром (CRPS), дегенерацію жовтої плями (MD) і супутні синдроми, шкірні захворювання, легеневі захворювання, пов'язані із азбестом захворювання, паразитарні захворювання, імунодефіцитні розлади, розлади ЦНС, ураження ЦНС, атеросклероз і супутні розлади, порушення сну і супутні розлади, гемоглобінопатію і супутні розлади (наприклад, анемію), TNF- α -зв'язані розлади і інші різні захворювання і розлади.

Приклади раку і предракових станів включають, але без обмеження ним, рак і предракові стани, описані в патентах США № 6281230 і 5635517, Muller et al., у різних патентних публікаціях на ім'я Zeldis, включаючи публікації № 2004/0220144A1, опубліковану 4 листопада 2004 р. (Treatment of Myelodysplastic Syndrom), 2004/00298332A1, опубліковану 12 лютого 2004 р. (Treatment of Various Types of Cancer); і 2004/0087546, опубліковану 6 травня 2004 р. (Treatment of Myeloproliferative Diseases). Приклади також включають рак і предракові стани, описані в WO 2004/103274, опублікованій 2 грудня 2004 р. Повний зміст зазначених посилань включено в даний документ шляхом посилання.

Конкретні приклади раку включають, але без обмеження ним, ракові захворювання шкіри, наприклад, меланому; лімфатичних вузлів; молочних залоз; шийки матки; матки; шлунково-кишкового тракту; легень; яєчників; простати; товстої кишки; прямої кишки; ротової порожнини; головного мозку; голови і шиї; горла; сім'яників; нирок; підшлункової залози; кістки; селезінки; печінки; сечового міхура; гортані; носових проходів і ракові захворювання, пов'язані із СНІДом. Сполуки також можуть бути придатні для лікування ракових захворювань крові і кісткового мозку, таких як множинна мієлома, і гостра і хронічна лейкемія, наприклад лімфобластна, мієлогенна, лімфоцитарна і мієлоцитарна лейкемія. Сполуки за винаходом можуть використовуватися для лікування, попередження або контролю або первинних, або метастатичних пухлин.

Інші конкретні види ракових захворювань включають, але без обмеження ними, злоякісні новоутворення на пізній стадії, амілоїдоз, нейробластоми, менінгіоми, гемангіоперицитому, множинні метастази мозку, мультиформну гліобластоми, гліобластоми, гліому стовбура мозку, погано прогнозовану злоякісну пухлину мозку, злоякісну гліому, рецидивуючу злоякісну гліому, анапластичну астроцитому, анапластичну олігодендрогліому, нейроендокринну пухлину, ректальну аденокарциному, колоректальний рак на стадіях Dukes C і D, неоперовану колоректальну карциному, метастатичну гепатоцелюлярну карциному, саркому Капоші, каріотипну гостру нейробластну лейкемію, хронічну лімфоцитарну лейкемію (CLL), ходжкінську лімфому, неходжкінську лімфому, Т-клітинну лімфому шкіри, В-клітинну лімфому шкіри, дифузійну велико-В-клітинну лімфому, високодиференційовану фолікулярну лімфому, метастатичну меланому (локалізовану меланому, включаючи, але без обмеження ним, очну меланому), злоякісну мезотеліому, синдром плеврального випоту при злоякісній мезотеліомі, перитонеальну карциному, папілярну серозну карциному, гінекологічну саркому, саркому м'яких тканин, склеродерму, васкуліт шкіри, гістіоцитоз клітин Лангерганса, лейоміосаркому, прогресивну осифікуючу фібродисплазію, стійкий до гормонів рак простати, видалену саркому м'якої тканини високого ризику, неоперабельну печінковоклітинну карциному, макроглобулінемію Вальденстрема, в'ялоплинну мієлому, мієлому, яка повільно росте, рак фалопієвих труб, андрогеннезалежний рак простати, андрогензалежний неметастазуючий рак простати IV стадії, стійкий до гормонів рак простати, несприйнятливий до хіміотерапії рак простати, папілярну карциному щитовидної залози, фолікулярну карциному щитовидної залози, медулярну карциному щитовидної залози і лейоміому. У конкретному варіанті здійснення винаходу рак є метастатичним. У іншому варіанті здійснення винаходу рак є несприйнятливим або стійким до хіміотерапії або променевої терапії.

В одному із варіантів здійснення винаходу запропоновані способи лікування, попередження або контролю різних форм лейкемії, таких як хронічна лімфоцитарна лейкемія, хронічна мієлоцитарна лейкемія, гостра лімфобластна лейкемія, гостра мієлогенна лейкемія і гостра мієлобластна лейкемія, включаючи лейкемії, які є рецидивуючими, несприйнятливими або стійкими, які описані в публікації США 2006/0030594, опублікованій 9 лютого 2006 р., повний зміст якої включено в даний документ шляхом посилання.

Термін "лейкемія" стосується злоякісних новоутворень кровотворних тканин. Термін "лейкемія" включає, але без обмеження ними, хронічну лімфоцитарну лейкемію, хронічну мієлоцитарну лейкемію, гостру лімфобластну лейкемію, гостру мієлогенну лейкемію і гостру мієлобластну лейкемію. Лейкемія може бути рецидивуючою, несприйнятною або стійкою до

звичайної терапії. Визначення "рецидивуюча" стосується ситуації, коли у пацієнтів із лейкемією, які знаходяться в ремісії після терапії, спостерігається повторна поява лейкемічних клітин у кістковому мозку і зниження кількості нормальних клітин крові. Термін "несприйнятливий або стійкий" стосується ситуації, коли пацієнти, навіть після інтенсивного лікування, мають

5 залишкові лейкемічні клітини в кістковому мозку.

В інших варіантах здійснення винаходу запропоновані способи лікування, попередження або контролю різних типів лімфом, включаючи неходжкінську лімфому (NHL). Термін "лімфома" стосується гетерогенної групи новоутворень, які виникають у ретикулоендотеліальній і лімфатичній системах. "NHL" стосується злоякісної моноклональної проліферації лімфоїдних

10 клітин у тканинах імунної системи, включаючи лімфовузли, кістковий мозок, селезінку, печінку і шлунково-кишковий тракт. Приклади NHL включають, але без обмеження ними, лімфому із клітин мантийної зони (MCL), лімфоцитарну лімфому проміжного ступеня диференціювання, проміжну лімфоцитарну лімфому (ILL), дифузійну низькодиференційовану лімфоцитарну лімфому (PDL), центроцитарну лімфому, дифузійну дрібноклітинну лімфому із розщепленими

15 ядрами (DSCCL), фолікулярну лімфому і будь-який тип лімфом клітин мантийної зони, який можна побачити під мікроскопом (нодулярну, дифузійну, бластну і мантийну зони).

Приклади захворювань і розладів, асоційованих із або відмінним небажаним ангіогенезом, включають, але без обмеження ними, запальні захворювання, аутоімунні захворювання, вірусні захворювання, генетичні захворювання, алергічні захворювання, бактеріальні захворювання, очні неоваскулярні захворювання, хоріоїдальні неоваскулярні захворювання, неоваскулярні захворювання чутливої оболонки ока і рубеоз (неоваскуляризацію кута передньої камери). Конкретні приклади захворювань і розладів, асоційованих із або відмінним небажаним ангіогенезом, включають, але без обмеження ними, артрит, ендометріоз, хворобу Крона, серцеву недостатність, важку серцеву недостатність, ниркову недостатність, ендотоксемию,

25 синдром токсичного шоку, остеоартрит, ретровірусну реплікацію, зашлакованість, менінгіт, індукований діоксидом кремнію фіброз, індукований азбестом фіброз, ветеринарні порушення, зв'язану із злоякісною пухлиною гіперкальціємію, інсульт, циркуляторний шок, періодонтит, гінгівіт, макроцитарну анемію, несприятливу анемію і синдром 5q-делеції.

Приклади болів включають, але без обмеження ними, болі, описані в патентній публікації США 2005/0203142, опублікованій 15 вересня 2005 р., яка включена в даний документ шляхом посилання. Конкретні типи болів включають, але без обмеження ними, ноцицептивний біль, нейропатичний біль, змішаний біль із ноцицептивного болю і нейропатичного болю, вісцеральний біль, мігрень, головний біль і післяопераційний біль.

30 Приклади ноцицептивного болю включають, але без обмеження ними, біль, який супроводжує хімічні або термічні опіки, порізи шкіри, забиті місця шкіри, остеоартрит, ревматоїдний артрит, тендоніт і міофасціальний біль.

Приклади нейропатичного болю включають, але без обмеження ними, CRPS I типу, CRPS II типу, рефлекторну симпатичну дистрофію (RSD), рефлекторну нейроваскулярну дистрофію, рефлекторну дистрофію, утримувану симпатичною частиною нервової системи больовий синдром, каузалгію, кісткову атрофію Зудека, алгонейродистрофію, плечовий синдром, посттравматичну дистрофію, тригемінальну невралгію, постгерпетичну невралгію, біль, який супроводжує рак, помилкове відчуття ампутованої кінцівки, фіброміалгію, синдром хронічної втоми, біль від травми спинного мозку, центральний післяшкоковий біль, радикулопатію, діабетичну невропатію, післяшкоковий біль, люетичну невропатію і інші причиняючі біль

45 невропатичні стани, наприклад стани, викликані лікарськими засобами, такими як вінкрестин і велкейд.

У контексті даного документа терміни "комплексний регіональний больовий синдром", "CRPS" і "CRPS і пов'язані синдроми" означають хронічні болючі розлади, які відрізняються однією або декількома наступними ознаками: біль, або спонтанний або спровокований, у тому числі, алодинія (зухвалий біль реакція на стимул, який звичайно не є хворобливим) і гіпералгезія (перебільшена реакція на стимул, який звичайно є тільки помірно хворобливим); біль, який є непропорційним для провокуючого події (наприклад, роки сильного болю після розтягнення зв'язок гомілковостопного суглоба); регіональний біль, який не обмежений поширенням в одному периферичному нерві; і розлад вегетативної нервової системи (наприклад, набряк, альтерація кров'яного потоку і гіпергідроз), асоційований із трофічними змінами шкіри (ненормальність росту волосся і нігтів і шкірне укривання виразками).

50 Приклади MD і супутніх синдромів включають, але без обмеження ними, приклади, описані в патентній публікації США 2004/0091455, опублікованій 13 травня 2004 р., яка включена в даний документ шляхом посилання. Конкретні приклади включають, але без обмеження ними, атрофічну (суху) MD, ексудативну (вологу) MD, вікову макулопатію (ARM), хоріоїдальну

60

неоваскулізацію (CNVM), відшарування пігментного епітелію сітківки (PED) і атрофію пігментного епітелію сітківки (RPE).

Приклади шкірних захворювань включають, але без обмеження ними, приклади, описані в публікації США 2005/0214328A1, опублікованій 29 вересня 2005 р., яка включена в даний документ шляхом посилання. Конкретні приклади включають, але без обмеження ними, кератоз і супутні симптоми, шкірні захворювання і розлади, що характеризуються надмірним ростом епідермісу, вугри і зморшки.

У контексті даного документа термін "кератоз" стосується будь-якого пошкодження епідермісу, відзначеному присутністю осередкового надмірного росту ороговілого шару, включаючи, але без обмеження ним, актинічний кератоз, себореїний кератоз, кератоакантому, фолікулярний кератоз (хвороба Дар'є), ретроградний фолікулярний кератоз, долонно-підшовний кератоз (PPR, кератоз долонь і підшов), кератоз волоссяний і штукатурний кератоз. Термін "актинічний кератоз" також стосується старечого кератозу, сенільного кератозу, старечої кератоми, юнацької кератоми, старечої бородавки, кератодермії або кератоми. Термін "себореїний кератоз" також стосується себорейної бородавки, старечої бородавки або базальноклітинної папіломи. Кератоз характеризується одним або декількома наступними симптомами: неприємний зовнішній вигляд, еритематозні папули, бляшки, спікули або нарости на відкритих поверхнях (наприклад, на обличчі, руках, вухах, шиї, ногах і грудній клітці), патологічне розростання кератину, називане шкірними рогами, гіперкератоз, телангіектазія, еластоз, пігментований лентігіноз, акантоз, паракератоз, дискератоз, папіломатоз, гіперпігментація базальних клітин, клітинна атипія, мітотичні фігури, аномальна міжклітинна адгезія, щільні запальні інфільтрати і невелика перевага сквамозноклітинних карцином.

Приклади шкірних захворювань або розладів, які характеризуються надмірним ростом епідермісу, включають, але без обмеження ними, будь-які стани, захворювання або розлади, відзначені присутністю епідермісу, який надмірно розрісся, включаючи, але без обмеження ними, інфекції, пов'язані із папіломавірусом, миш'яковистий кератоз, симптом Лезера-Трелата, бородавкову дискератому (WD), волосся пучкоподібне (trichostasis spinulosa, TS), фігурну варіабельну еритрокератодермію (EKV), вроджений іхтіоз (арлекіновий іхтіоз), вроджену вузлуватість пальців кисті, шкірну меланоакантому, порокератоз, псоріаз, сквамозноклітинну карциному, зливальний і ретикулярний папіломатоз (CRP), акрохордон, шкірний ріг, хвороба Каудена (синдром множинної гамартоми), дерматичний папульозний висип (dermatosis papulosa nigra, DPN), синдром епідермального невису (ENS), простий іхтіоз, контагіозний моллюск, вузликовий свербіть і акантокератодермію (AN).

Приклади легеневих захворювань включають, але без обмеження ними, приклади, описані в публікації патентної заявки США 2005/0239842A1, опублікованій 27 жовтня 2005 р., яка включена в даний документ шляхом посилання. Конкретні приклади включають легеневу гіпертензію і супутні розлади. Приклади легеневої гіпертензії і супутніх розладів включають, але не обмежені ними, первинну легеневу гіпертензію (PPH); вторинну легеневу гіпертензію (SPH); сімейну PPH; спорадичну PPH; прекапілярну легеневу гіпертензію; легеневу артеріальну гіпертензію (PAH); легеневу системну гіпертензію; ідіопатичну легеневу гіпертензію; тромботичну легеневу артеріопатію (TPA); плексогенну легеневу артеріопатію; легеневу гіпертензію функціональних класів I-IV і легеневу гіпертензію, пов'язану з, супутню або вторинну відносно дисфункції лівого шлуночка, мітрального пороку серця, констриктивного перикардиту, стенозу устя аорти, кардіоміопатії, медіастинального фіброзу, аномального легеневого венозного відтоку, легеневої венооклюзійної хвороби, судинного колагенозу, уродженого пороку серця, інфікування ВІЛ, лікарських засобів і токсинів, таких як фенфлураміни, вродженого пороку серця, легеневої венозної гіпертензії, хронічного обструктивного легеневого захворювання, інтерстиціального захворювання легень, порушеного у сні дихання, альвеолярної гіповентиляції, хронічного впливу високого положення над рівнем моря, хвороби легень немовляти, альвеолярно-капілярної дисплазії, серпоподібноклітинної хвороби, інших порушень згортання крові, хронічної тромбоемболії, хвороби сполучних тканин, вовчака, включаючи системний і шкірний вовчак, шистосомозу, саркоїдозу або легеневого капілярного гемангіоматозу.

Приклади захворювань, пов'язаних із азбестом, включають, але без обмеження ними, приклади, описані в публікації патентної заявки США 2005/0100529, опублікованій 12 травня 2005 р., яка включена в даний документ шляхом посилання. Типові приклади включають, але без обмеження ними, мезотеліому, азбестоз, злоякісний плевральний випіт, доброякісний ексудативний випіт, плевральні бляшки, кальциноз плеври, дифузійне плевральне нашарування, округлий ателектаз, фіброзні маси і рак легень.

Приклади паразитарних захворювань включають, але без обмеження ними, приклади, описані в публікації патентної заявки США 2006/0154880, опублікованій 13 липня 2006 р., яка включена в даний документ шляхом посилання. Паразитарні захворювання включають захворювання і розлади, викликані внутрішньоклітинними паразитами людини, такими як, але
 5 без обмеження ними, *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. aethiopica*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *T. Gondii*, *B. microti*, *B. divergens*, *B. coli*, *C. parvum*, *C. cayetanensis*, *E. histolytica*, *I. belli*, *S. mansonii*, *S. haematobium*, *Trypanosoma* ssp., *Toxoplasma* ssp. і *O. volvulus*. Також охоплені інші захворювання і порушення, викликані внутрішньоклітинними паразитами інших біологічних видів, крім людини, такими як, але без
 10 обмеження ними, *Babesia bovis*, *Babesia canis*, *Babesia gibsoni*, *Besnoitia darlingi*, *Cytauxzoon felis*, *Eimeria* ssp., *Hammondia* ssp. і *Theileria* ssp. Конкретні приклади включають, але без обмеження ними, малярію, бабезіоз, сонну хворобу, лейшманіоз, токсоплазмоз, менінгоенцефаліт, кератит, амебіоз, гіардіоз, криптоспориоз, ізоспориоз, циклоспоріоз, мікроспориоз, аскаридоз, трихіуріаз, анкілостомоз, стронгілоїдоз, токсокароз, трихінельоз,
 15 лімфатичний філяріатоз, онхоцеркоз, філяріатоз, шистосомоз і дерматит, викликаний шистосомами тварин.

Приклади порушень імунodefіциту включають, але без обмеження ними, приклади, описані в патентній заявці США 11/289723, зареєстрованій 30 листопада 2005 р. Конкретні приклади включають, але без обмеження ними, недостатність аденозиндезамінази, недостатність антитіл
 20 із нормальним або підвищеним рівнем імуноглобулінів, атаксію-телеангіектазію, синдром "голих" лімфоцитів, загальну варіабельну імунну недостатність, недостатність імуноглобулінів із синдромом підвищених IgM, делеції важких ланцюжків Ig, недостатність IgA, імунodefіцит із тимомою, ретикулярну дисгенезію, синдром Незелофа, селективний дефіцит підкласу IgG, немовлячу гіпогаммаглобулінемію, синдром Віскотта-Олдріджа, зчеплену із X-хромосою агаммаглобулінемію, зчеплену із X-хромосою тяжку комбіновану агаммаглобулінемію.
 25

Приклади розладів ЦНС включають, але без обмеження ними, приклади, описані в патентній публікації США 2005/0143344, опублікованій 30 червня 2005 р., яка включена в даний документ шляхом посилання. Конкретні приклади включають, але не обмежені ними, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона,
 30 розсіяний склероз і інші нейроімунологічні розлади, такі як синдром Туретта, делірій або порушення свідомості, які відбуваються протягом короткого періоду часу, і амнестичний розлад, або розрізнене порушення пам'яті, яке відбувається під час відсутності інших порушень центральної нервової системи.

Приклади уражень ЦНС і супутніх синдромів включають, але без обмеження ними, приклади, описані в патентній публікації США 2006/0122228, опублікованій 8 червня 2006 р., що включена в даний документ шляхом посилання. Конкретні приклади включають, але без
 35 обмеження ними, ураження/ушкодження ЦНС і супутні синдроми, що включають, але без обмеження ними, первинну травму головного мозку, вторинну травму головного мозку, травматичне ушкодження мозку, фокальне ушкодження мозку, дифузійне аксональне ушкодження, травму голови, постконтузійний синдром, струс і розрив головного мозку,
 40 субдуральну гематому, епідуральну гематому, посттравматичну епілепсію, хронічний вегетативний стан, повну травму спинного мозку, неповну травму спинного мозку, гостру травму спинного мозку, підгостру травму спинного мозку, хронічну травму спинного мозку, центральний спінальний синдром, синдром Броун-Секара, синдром переднього хорда, синдром мозкового конуса, синдром ураження кінського хвоста, нейрогенний шок, спінальний шок, змінені рівні свідомості, головний біль, нудоту, блювання, втрату пам'яті, запаморочення, диплопію, розмитий зір, емоційну нестійкість, порушення сну, дратівливість, нездатність до концентрації, нервозність, поведінкові порушення, порушення пізнавальної здатності і припадки.
 45

Інші захворювання і порушення включають, але не обмежені ними, вірусні, генетичні, алергічні і аутоімунні захворювання. Конкретні приклади включають, але не обмежені ними, ВІЛ, гепатит, респіраторний дистрес-синдром у дорослих, резорбцію кістки, хронічні легеневі запальні захворювання, дерматити, кістозний фіброз, септичний шок, сепсис, ендотоксичний шок, гемодинамічний шок, септичний синдром, постішемичне реперфузійне ушкодження, менінгіт, псоріаз, фіброзне захворювання, кахексію, реакцію трансплантат-проти-хазяїна,
 50 відторгнення трансплантата, аутоімунне захворювання, ревматоїдний спондиліт, хворобу Крона, виразковий коліт, запальне захворювання кишечника, розсіяний склероз, системний червоний вовчак, ENL (лепрозну вузлову еритему) при проказі, радіаційне ураження, рак, астму або альвеолярну гіпоксію.
 55

Приклади атеросклерозу і супутніх станів включають, але без обмеження ними, приклади, описані в патентній публікації США 2002/0054899, опублікованій 9 травня 2002 р., яка включена
 60

в даний документ шляхом посилання. Конкретні приклади включають, але без обмеження ними, усі форми станів, що включають атеросклероз, у тому числі рестеноз після судинного втручання, такого як ангіопластика, ендопротезування, атеректомія і трансплантація. У даному документі передбачені усі форми судинного втручання, включаючи втручання при серцево-судинних і ниркових захворюваннях, такі як, але без обмеження ними, ангіопластика ниркових артерій, підшкірне коронарне втручання (PCI), підшкірна транслумінальна коронарна ангіопластика (PTCA), транслумінальна коронарна ангіопластика сонної артерії (PTA), коронарне шунтування, ангіопластика із імплантацією стента, периферична підшкірна транслумінальна інтервенція здухвинної, стегової або підколінної артерії і хірургічне втручання із використанням імпрегнованих штучних трансплантатів.

Приклади порушень сну і супутніх синдромів включають, але не обмежені ними, приклади, описані в патентній публікації США 2005/0222209A1, опублікованій 6 жовтня 2005 р., яка включена в даний документ шляхом посилання. Конкретні приклади включають, але не обмежені ними, храп, апное у сні, безсоння, нарколепсію, синдром утомлених ніг, жахи під час сну, лунатизм, синдром нічного апетиту, а також порушений сон, який супроводжується хронічним неврологічним або запальним станами. Хронічні неврологічні або запальні стани включають, але не обмежені ними, синдром комплексного регіонального болю, хронічний поперековий біль, скелетно-м'язовий біль, артрит, радикулопатію, біль, який супроводжує ракове захворювання, фіброміалгію, синдром хронічної втоми, вісцеральний біль, біль у сечовому міхурі, хронічний панкреатит, невротії (діабетичну, постгерпетичну, травматичну або запальну) і нейродегенеративні розлади, такі як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, бічний аміотрофічний склероз, розсіяний склероз, хвороба Хантінгтона, брадиканія; м'язова ригідність; паркінсонів тремор; паркінсонова хода; затримка руху; депресія; порушена довгострокова пам'ять, синдром Рубінштейна-Тейбі (RTS); деменція; постуральна нестабільність; гіпокінетичні розлади; синуклеїнові розлади; множинна системна атрофія; стріатонігральна дегенерація; оливопонтocereбелярна атрофія; синдром Шая-Дрейджера; захворювання моторних нервів із ознаками паркінсонізму; деменція із тільцями Леві; патологічні розлади Тау; прогресуючий супрануклеарний параліч; кортико-базальна дегенерація; лобно-скронева деменція; амілоїдні патологічні розлади; середні порушення пізнавальної здатності; хвороба Альцгеймера із паркінсонізмом; хвороба Вільсона; хвороба Галлервордена-Шпатца; хвороба Чедіака-Хігасі; спиноцеребелярна атаксія 3 (SCA-3); дистонія-паркінсонізм, зчеплені із Х-хромосомою; пріонна інфекція; гіперкінетичні порушення; хорея; балізм (розмашистий гіперкінез кінцівок (ballismus); дистонічний тремор; бічний аміотрофічний склероз (ALS); травма ЦНС і міоклонус.

Приклади гемоглобінопатії і супутніх розладів включають, але не обмежені ними, приклади, описані в публікації США 2005/0143420A1, опублікованій 30 червня 2005 р., яка включена в опис як посилання. Конкретні приклади включають, але не обмежені ними, гемоглобінопатію, серпоподібноклітинну анемію і будь-які інші розлади, пов'язані із диференціюванням CD34+ клітин.

Приклади TNF- α -зв'язаних розладів включають, але не обмежені ними, приклади, описані в WO 98/03502 і WO 98/54170, повний зміст яких включено в даний документ шляхом посилання. Конкретні приклади включають, але не обмежені ними, ендотоксемию або синдром токсичного шоку; кахексію; респіраторний дистрес-синдром у дорослих; резорбцію кісток, таку як артрит; гіперкальціємію; реакцію трансплантат-проти-хазяїна; мозкову форму малярії; запалення; ріст пухлини; хронічні легеневі запальні захворювання; реперфузне ушкодження; інфаркт міокарда; удар; циркуляторний шок; ревматоїдний артрит; хвороба Крона; ВІЛ-інфекцію і СНІД; інші розлади, такі як ревматоїдний артрит, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит, псоріатичний артрит і інші артритні стани, септичний шок, сепсис, ендотоксичний шок, реакцію трансплантат-проти-хазяїна, зашлакованість, хворобу Крона, виразковий коліт, розсіяний склероз, системний червоний вовчак, ENL (лепрозну вузлову еритему) при проказі, ВІЛ, СНІД і опортуністичні інфекції при ВІЛ; розлади, такі як септичний шок, сепсис, ендотоксичний шок, гемодинамічний шок і септичний синдром, постішемичне реперфузне ураження, малярія, мікобактеріальна інфекція, менінгіт, псоріаз, застійна серцева недостатність, фіброзні захворювання, кахексія, відторгнення трансплантата, онкогенні або канцерогенні стани, астма, аутоімунне захворювання, променеві ураження і альвеолярні ушкодження, викликані гіпероксією; вірусні інфекції, такі як інфекції, викликані вірусом герпесу; вірусні кон'юнктивіти; або atopічний дерматит.

В інших варіантах здійснення винаходу охоплено також застосування сполуки А в імунології, зокрема, як вакцинних ад'ювантів, особливо, протиракових вакцинних ад'ювантів, які розкриті в попередній заявці США № 60/712823, зареєстрованій 1 вересня 2005 р., повний зміст якої

включено в даний документ шляхом посилання. Такі варіанти здійснення винаходу також стосуються застосування сполуки А у комбінації із вакцинами для лікування або попередження ракових або інфекційних захворювань і інших різних варіантів застосування імуномодуючих сполук, таких як зниження або десенсибілізація алергійних реакцій.

Дози сполуки А варіюють у залежності від таких факторів, як конкретні показання для лікування, попередження або контролю; вік і стан пацієнта; а також кількість використовуваного другого активного засобу, якщо він використовується. Загалом, сполука А може використовуватися в кількості від приблизно 0,1 мг до приблизно 500 мг у день, і її кількість може коректуватися стандартним чином (наприклад, однакову кількість вводять щодня протягом часу лікування, попередження або контролю), циклами (наприклад, один тиждень прийому, один тиждень без прийому) або в кількості, яка підвищується або знижується по ходу курсу лікування, попередження або контролю. В інших варіантах здійснення винаходу доза може складати від приблизно 1 мг до приблизно 300 мг, від приблизно 0,1 мг до приблизно 150 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 200 мг, від приблизно 10 мг до приблизно 100 мг, від приблизно 0,1 мг до приблизно 50 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 50 мг, від приблизно 10 мг до приблизно 50 мг, від приблизно 20 мг до приблизно 30 мг або від приблизно 1 мг до приблизно 20 мг.

Тверда форма сполуки А за даним винаходом може бути змішана із іншими фармакологічно активними сполуками ("другими діючими засобами") у способах і композиціях за винаходом. Деякі комбінації можуть діяти синергетично при лікуванні визначених типів захворювань або розладів, а також патологічних станів і симптомів, асоційованих із такими захворюваннями або розладами. Тверда форма сполуки А за даним винаходом також може діяти, пом'якшуючи побічні ефекти, асоційовані із деякими другими діючими засобами, і навпаки.

У способах і композиціях за винаходом можуть використовуватися один або декілька других активних інгредієнтів або засобів. Інші активні засоби можуть являти собою великі молекули (наприклад, білки) або невеликі молекули (наприклад, синтетичні неорганічні, металорганічні або органічні молекули).

Приклади активних засобів, які являють собою великі молекули, включають, але не обмежені ними, гемопоетичні ростові фактори, цитокіни і моноклональні і поліклональні антитіла. Конкретними прикладами активних засобів є моноклональні анти-CD40-антитіла (такі як, наприклад, SGN-40); інгібітори гістондеацетилази (такі як, наприклад, SAHA і LAQ 824); інгібітори білка теплового шоку 90 (такі як, наприклад, 17-AAG); інгібітори кінази рецептора інсуліноподібного фактора росту-1; інгібітори кінази судинного ендотеліального фактора росту (такі як, наприклад, PTK787); інгібітори рецептора інсулінового фактора росту; інгібітори ацилтрансферази лізофосфатидилової кислоти; інгібітори кінази IκB; інгібітори p38MAPK; інгібітори EGFR (такі як, наприклад, гефітиніб і ерлотиніб HCL); антитіла до HER-2 (такі як, наприклад, трастузумаб (Herceptin®) і пертузумаб (OmniTarg™)); антитіла до VEGFR (такі як, наприклад, бевацизумаб (Avastin™)); інгібітори VEGFR (такі як, наприклад, інгібітори кіназ, специфічні до flk-1, SU5416 і ptk787/zk222584); інгібітори PI3K (такі як, наприклад, вортманін); інгібітори C-Met (такі як, наприклад, PHA-665752); моноклональні антитіла (такі як, наприклад, ритуксимаб (Rituxan®), тозитумомаб (Bexxar®), едреколомаб (Panorex®) і G250); і анти-TNF-α антитіла. Приклади низькомолекулярних активних засобів включають, але не обмежені ними, протиракові засоби і антибіотики (наприклад, кларитроміцин).

Конкретні інші активні сполуки, які можна об'єднати із твердою формою сполуки А за винаходом, залежать від конкретного показання для лікування, попередження або контролю.

Наприклад, для лікування, попередження або контролю ракових захворювань другі активні засоби включають, але не обмежені ними, семаксаніб; циклоспорин; етанерсепт; доксициклін; бортезоміб; ацивіцин; акларубіцин; акодзол гідрохлорид; акронін; адозелецин; альдеслейкін; альтретамін; амбоміцин; аметантрон ацетат; амсакрин; анастрозол; антраміцин; аспарагіназу; асперлін; азацитидин; азетепу; азотоміцин; батимастат; бензодепу; бікалутамід; бісантрену гідрохлорид; біснафіду димезилат; бізелезин; блеоміцину сульфат; бреквінар натрій; бропіримін; бусульфан; кактиноміцин; калустерон; карацемід; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубіцину гідрохлорид; карзелезин; цедефінгол; целекоксиб; хлорамбуцил; циролеміцин; цисплатин; кладрибін; криснатола мезилат; циклофосфамід; цитарабін; дакарбазин; дактиноміцин; даунорубіцину гідрохлорид; децитабін; дексормаплатин; дезагуанін; дезагуаніну мезилат; діазиквон; доцетаксел; доксорубіцин; доксорубіцину гідрохлорид; дролоксифен; дролоксифену цитрат; дромостанолону пропіонат; дуазоміцин; едатрексат; ефлорнітину гідрохлорид; елсамітруцин; енлоплатин; енпромат; епіпропідин; епірубіцину гідрохлорид; ербулозол; езрубіцину гідрохлорид; естрамустин; естрамустин натрій фосфат; етанідазол; етопозид; етопозиду фосфат; етоприн; фадрозолу гідрохлорид; фазарабін;

фенретинід; флоксуридин; флударабіну фосфат; фторурацил; фторцитабін; фосхідон;
 фострієцин натрій; гемцитабін; гемцитабіну гідрохлорид; гідроксисечовину; ідарубіцину
 гідрохлорид; іфосфамід; ілмофозин; іпроплатин; іринотекан; іринотекану гідрохлорид;
 ланреотиду ацетат; летрозол; леупролід ацетат; ліарозолу гідрохлорид; лометрексол натрій;
 5 ломустин; лозоксантрон гідрохлорид; мазопрокол; майтанзин; мехлоретаміну гідрохлорид;
 мегестролу ацетат; меленгестролу ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат;
 метотрексат натрій; метоприн; метуредепу; мітиндомід; мітокарцин; мітокромін; мітоглілн;
 мітомалцин; мітоміцин; мітоспер; мітотан; мітоксантрон гідрохлорид; мікофенолову кислоту;
 10 нокодазол; ноґаламіцин; ормаплатин; оксисуран; паклітаксел; пегаспаргазу; пеліоміцин;
 пентамустин; пепломіцину сульфат; перфосфамід; піоброман; піпосульфат; піроксантрон
 гідрохлорид; плікаміцин; пломестан; порфімер натрій; порфіроміцин; преднімустин;
 прокарбазину гідрохлорид; пуроміцин; пуроміцину гідрохлорид; піразофури; рибоприн;
 сафінгол; сафінголу гідрохлорид; семустин; симтразен; спарфосат натрій; спарсоміцин;
 спірогерманію гідрохлорид; спіромустин; спіроплатин; стрептонігрин; стрептозоцин; сулофенур;
 15 талізоміцин; текогалан натрій; таксотер; тегафур; телоксантрон гідрохлорид; темопорфін;
 теніпозид; тероксирон; тестолактон; тіаміприн; тіогуанін; тіотепу; тіазофури; тірапазамін;
 тореміфену цитрат; трестолону ацетат; трицирибіну фосфат; триметрексат; триметрексату
 глюкуронат; трипторелін; тубулозолу гідрохлорид; урамустин; уредепу; вапреотид; вертепорфін;
 вінбластину сульфат; вінкрістину сульфат; віндезин; віндезину сульфат; вінепідину сульфат;
 20 вінгліцинату сульфат; вінлейрозину сульфат; вінорелбіну тартрат; вінрозидину сульфат;
 вінзолідину сульфат; ворозол; зеніплатин; зіностатин і зорубіцину гідрохлорид.
 Інші другі засоби включають, але не обмежені ними, 29-епі-1,25-дигідроксивітамін D₃; 5-
 етинілурацил; абіратерон; акларубіцин; ацилфульвен; адеципенол; адозелецин; альдезлейкін;
 антагоністи ALL-TK; альтретамін; амбамустин; амідокс; аміфостин; амінолевулінову кислоту;
 25 амрубіцин; амсакрин; анагрелід; анастрозол; андрографолід; інгібітори ангиогенезу; антагоніст
 D; антагоніст G; антарелікс; антидорсальний морфогенетичний білок-1; антиандроґен для
 лікування карциноми передміхурової залози; антиестроґен; антинеопластон; антисмислові
 оліґонуклеотиди; афідиколіну гліцинат; модулятори апоптотичних генів; регулятори апоптозу;
 апуринову кислоту; ага-CDP-DL-PTBA; аргініндеаміназу; асулакрин; атаместан; атримустин;
 30 аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; похідні
 бакатину III; баланол; батимастат; антагоністи BCR/ABL; бензохлорини; бензоілстауроспорин;
 бета-лактамі похідні; бета-алетин; бетакламіцин В; бетулінову кислоту; інгібітор bFGF;
 бікалутамід; бісантрен; бісазиридинілспермін; біснафід; бістратен А; бізелезин; брэфлат;
 бропірімін; будотитан; бутіоніну сульфоксимін; кальципотріол; калфостин С; похідні
 35 камптотецину; капецитабін; карбоксамідамінотріазол; карбоксіамінотріазол; CaRest M3; CARN
 700; інгібітор, отриманий із хряща; карзелезин; інгібітори казеїнкінази (ICOS); кастаноспермін;
 цекропін В; цетрорелікс; хлорини; хлорхіноксаліну сульфонамід; цикапрост; циспорфін;
 кладрибін; аналоги кломіфену; клотримазол; колісміцин А; колісміцин В; комбретастатин А4;
 аналоги комбретастатину; конаґенін; крамбесцидин 816; криснатол; криптофіцин 8; похідні
 40 криптофіцину А; курацин А; циклопентантрахінони; циклоплатам; ципеміцин; цитарабіну
 осфосфат; цитолітичний фактор; цитостатин; дакліксимаб; децитабін; дегідродидемнін В;
 деслорелін; дексаметазон; дексифосфамід; дексразоксан; дексверапаміл; діазиквон; дидемнін
 В; дидокс; діетилнорспермін; дигідро-5-азацитидин; 9-дигідротаксол; діоксаміцин;
 дифенілспіромустин; доцетаксел; докозано́л; долазетрон; доксифлуридин; доксорубіцин;
 45 дролоксифен; дронабіно́л; дуокарміцин SA; ебселен; екомустин; еделфозин; едрекломаб;
 ефлорнітин; елемене; емітефур; епірубіцин; епристерид; аналоги естрамусти́ну; аґоністи
 естроґену; антаґоністи естроґену; етанідазол; етопозиду фосфат; ексеместан; фадрозол;
 фазарабін; фенретинід; філґрастим; фінастерид; флавопіридол; флезеластин; флуастерон;
 флударабін; флуородаунорубіцину гідрохлорид; форфеніме́кс; форместан; фострієцин;
 50 фотемустин; ґадолінію тексафури́н; ґалію нітрат; ґалоцитабін; ґанірелікс; інгібітори ґелатинази;
 гемцитабін; інгібітори ґлутатіону; гепсульфам; ґереґулін; ґексаметилену бісацетамід; ґіперіцин;
 ібандронову кислоту; ідарубіцин; ідокси́фен; ідрамантон; ілмофозин; іломастат; іматині́б
 (Gleevec®), іміквімод; імуностимулюючі пептиди; інгібітори рецептора інсуліноподібного фактора
 росту 1; аґоністи інтерферону; інтерферони; інтерлейкіни; йобенгуан; йододоксорубіцин; 4-
 іпомеано́л; іропласт; ірсоґладин; ізобенґазол; ізогомоґалікондрин В; ітасетрон; джасплакіно́лід;
 55 кахалалід F; ламеларин-N-триацетат; ланреотид; леїнаміцин; леноґрастим, лентинану сульфат;
 лептолстатин; летрозол; фактор, інгібуючий активність лейкозних клітин; інтерферон-альфа
 лейкоцитів; лейпролін+естроґен+проґестерон; лейпрорелін; левамізол; ліарозол; аналоги
 лінійного поліаміну; ліпофільний дисахаридний пептид; ліпофільні сполуки платини;
 60 лісоклінамі́д 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонідамін; лозоксантрон; локсорибін;

луртотекан; тексафірин лютецію; лізофулін; літичні пептиди; майтанзин; маностатин А; маримастат; мазопрокол; маспін; інгібітори матрилізину; інгібітори матричних металопротеїназ; меногарил; мербарон; метерелін; метіоніназу; метоклопрамід; інгібітор MIF; міфепристон; мілтефозин; міримостим; мітогуазон; мітолактол; аналоги мітоміцину; мітонафід; мітотоксиновий

5 фактор росту фібробластів сапорину; мітоксантрон; мофаротен; молграмостим; ербітукс; людський хоріонічний гонадотропін; монофосфорил-ліпід А+стінка мікобактеріальних клітин sk; мопідамол; гірчичний протиканцерогенний агент; мікапероксид В; екстракт стінок мікобактеріальних клітин; міриапорон; N-ацетилдиналін; N-заміщені бензаміди; нафарелін; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавін; нафтерпін; нартограстим; недаплатин; неморубіцин;

10 неридронову кислоту; нілутамід; нізаміцин; модулятори оксиду азоту; антиоксидант нітроксиду; нітрулін; облімерсен (Genasense®); Об-бензилгуанін; октреотид; окіценон; олігонуклеотиди; онапристон; ондансетрон; орацин; пероральний цитокіновий індуктор; ормаплатин; осатерон; оксаліплатин; оксауноміцин; паклітаксел; аналоги паклітакселу; похідні паклітакселу; палауамін; пальмітоїлризоксин; памідронову кислоту; панакситріол; паноміфен; парабактин; пазеліптин;

15 пегаспаргаз; пелдесин; пентосан-натрій полісульфат; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамід; периліловий спирт; феназиноміцин; фенілацетат; інгібітори фосфатази; піцибаніл; пілокарпін-гідрохлорид; пірарубіцин; піритрексим; плацетин А; плацетин В; інгібітор активатора плазміногена; платиновий комплекс; сполуки платини; комплекс платина-триамін; порфімер натрій; порфіроміцин; преднізон; пропіл-бісакридон; простагландин J2; інгібітори протеасоми; імуномодулятор на основі білка А; інгібітор протеїнкінази С; мікроалгал; інгібітори протеїнтирозинфосфатази; інгібітори пуриннуклеозидфосфорилази; пурпурины; піразолакридин; піридоксирований гемоглобінполіоксєтиленовий кон'югат; антагоністи raf; ралтитрексед; рамосетрон; інгібітори raf фарнезилпротеїнтрансферази; інгібітори ras; інгібітор ras-GAP; ретеліптин деметильований; етидронат ренію (¹⁸⁶Re); ризоксин; рибозими; RII ретинамід;

25 рохітукін; ромуртид; роквінімекс; рубігінон В1; рубоксил; сафінгол; саїнтопін; SarCNU; саркофітол А; сарграмостин; міметики Sdi 1; семустин; інгібітор 1, отриманий із старіючих клітин; смислові олігонуклеотиди; інгібітори сигнальної трансдукції; сизофіран; собузоксан; борокапнат натрію; фенілацетат натрію; солверол; соматомедин-зв'язувальний білок; сонермін; спарфозову кислоту; спікаміцин D; спіромустин; спленопентин; спонгістатин 1; скваламін;

30 стипіамід; інгібітори стромелізину; сульфінозин; антагоністи гіперактивного вазоактивного інтестинального пептиду; сурадисту; сурамін; сваїнсонін; талімуцин; тамоксифену метіодид; тауromустин; тазаротен; текогалан натрій; тегафур; телурапірилії; інгібітори теломераз; темопорфін; теніпозид; тетрахлородекаоксид; тетразомін; талібластин; тіокоралін; тромбopoетин; тромбopoетиновий міметик; тималфазин; агоніст рецептора тимопоетину;

35 тимотринан; тиреостимулюючий гормон; олово етилєтіопурпурин; тирапазамін; титаноцену дихлорид; топсентин; тореміфен; інгібітори трансляції; третиноїн; триацетилюридин; трицирибін; триметрексад; трипторелін; тропісетрон; турсостерид; інгібітори тирозинкіназ; тирфостини; інгібітори UBC; убенімекс; отриманий із сечостатевої пазухи фактор, інгібує ріст; антагоністи рецептора урокінази; вапреотид; варіолін В; веларезол; верамін; вердини; вертепорфін;

40 вінорелбін; вінксалтин; вітаксин; ворозол; занотерон; зеніплатин; зиласкорб і зиностатин стимуламер.

Конкретні другі активні засоби включають, але не обмежені ними, 2-метоксієстрадіол, теломестатин, індуктори апоптозу в клітинах множинної мієломи (такі як, наприклад, TRAIL), статини, семаксаніб, циклоспорин, етанерсепт, доксициклін, бортезоміб, облімерсен

45 (Genasense®), ремікад, доцетаксел, целекоксиб, мелфалан, дексаметазон (Decadron®), стероїди, гемцитабін, цисплатин, темозоломід, етопозид, циклофосфамід, темодар, карбоплатин, прокарбазин, гліадел, тамоксифен, топотекан, метотрексад, Arisa®, таксол, таксотер, фторурацил, лейковорин, іринотекан, кселоду, CPT-11, інтерферон-альфа, пегильований інтерферон-альфа (наприклад, PEG INTRON-A), капецитабін, цисплатин, тіотепу,

50 флударабін, карбоплатин, ліпосомальний даунорубіцин, цитарабін, доксетаксол, паклітаксел, вінбластин, IL-2, GM-CSF, дакарбазин, вінорелбін, золедронову кислоту, палмітронат, біаксин, бусульфан, преднізон, бісфосфонат, триоксид миш'яку, вінкрисдин, доксорубіцин (Doxil®), паклітаксел, ганцикловір, адіаміцин, естрамуцин натрій фосфат (Emcyt®), суліндак і етопозид.

В іншому варіанті здійснення винаходу приклади конкретних других засобів згідно із

55 показаннями для лікування, попередження або контролю можна знайти в наведених нижче посиланнях, повний зміст яких включено в даний документ шляхом посилання: патентах США № 6281230 і 5635517; патентних публікаціях США № 2004/0220144, 2004/0190609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0154880, 2006/0122228 і 2005/0143344; і в попередній патентній заявці США № 60/631870.

Приклади других активних засобів, які можуть використовуватися для лікування, попередження і/або контролю болю, включають, але не обмежені ними, звичайні терапевтичні засоби, використовувані для лікування або попередження болю, такі як антидепресанти, антиконвульсанти, антигіпертензивні засоби, анксиолітичні засоби, блокатори кальцієвих каналів, м'язові релаксанти, ненаркотичні анальгетики, опіоїдні анальгетики, протизапальні засоби, інгібітори COX-2, імуномодулюючі агенти, агоністи або антагоністи альфа-адренергічного рецептора, імунодепресивні засоби, кортикостероїди, гіпербаричний кисень, кетамін, інші анестезуючі засоби, антагоністи NMDA і інші терапевтичні засоби, наведені, наприклад, у публікації Physician's Desk Reference 2003. Конкретні приклади включають, але не обмежені ними, ацетат саліцилової кислоти (Aspirin®), целекоксиб (Celebrex®), Enbrel®, кетамін, габапентин (Neurontin®), фенітоїн (Dilantin®), карбамазепін (Tegretol®), окскарбазепін (Trileptal®), валпроєву кислоту (Depakene®), морфіну сульфат, гідроморфон, преднізон, гризеофульвін, пентоніум, алендронат, дифенгідрамід, гуанетидин, кеторолак (Acular®), тирокальцитонін, диметилсульфоксид (DMSO), клонідин (Catapress®), бретиліум, кетансерин, резерпін, дроперидол, атропін, фентоламін, бупівакаїн, лідокаїн, ацетамінофен, нортриптилін (Pamelor®), амітриптилін (Elavil®), іміпрамін (Tofranil®), доксепін (Sinequan®), кломіпрамін (Anafranil®), флуоксетин (Prozac®), сертралін (Zoloft®), напроксен, нефазодон (Serzone®), венлафаксин (Effexor®), тразодон (Desyrel®), бупропіон (Wellbutrin®), мексилетин, ніфедипін, пропранолол, трамадол, ламотригін, віокс, зиконотид, кетамін, декстрометорфан, бензодіазепіни, баклофен, тизанідин і феноксibenзамін.

Приклади других активних засобів, які можуть використовуватися для лікування, попередження і/або контролю дегенерації жовтої плями і супутніх синдромів, включають, але не обмежені ними, стероїд, світловий сенсibilізатор, інтегрин, антиоксидант, інтерферон, похідне ксантину, гормон росту, нейротрофічний фактор, регулятор неоваскуляризації, анти-VEGF антитіло, простагландин, антибіотик, фітоестроген, протизапальна сполука або антиангіогенна сполука, або їх комбінацію. Конкретні приклади включають, але не обмежені ними, вертепорфін, пурлітин, ангіостатичний стероїд, rhuFab, інтерферон-2α, пентоксифілін, олово етіопурпурин, мотексафін, люцентис, лютецій, 9-фтор-11,21-дигідрокси-16, 17,1-метилетилідинбіс(окси)прегна-1,4-дієн-3,20-діон, латанопрост (див. патент США № 6225348), тетрациклін і його похідні, рифаміцин і його похідні, макроліди, метронідазол (патенти США № 6218369 і 6015803), геністеїн, геністин, 6'-O-Mal геністин, 6'-O-Ac геністин, даїдзеїн, даїдзин, 6'-O-Mal даїдзин, 6'-O-Ac даїдзин, гліцитеїн, гліцитин, 6'-O-Mal гліцитин, біоханін А, формононетин (патент США № 6001368), триамцинолону ацетомід, дексаметазон (патент США № 5770589), талідомід, глутатіон (патент США № 5632984), основний фактор росту фібробластів (bFGF), трансформуючий фактор росту b (TGF-b), нейротропний фактор мозку (BDNF), фактор активатора плазміногена 2 типу (PAI-2), EYE101 (Eyetechn Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant і імплант RETISERT (Bausch & Lomb). Повний зміст усіх посилань, цитованих в у даному документі, включено в нього шляхом посилання.

Приклади других активних засобів, які можуть використовуватися для лікування, попередження і/або контролю шкірних захворювань, включають, але не обмежені ними, кератолітики, ретиноїди, α-гідроксикислоти, антибіотики, колаген, ботулінічний токсин, інтерферон, стероїди і імуномодулюючі засоби. Конкретні приклади включають, але не обмежені ними, 5-фторурацил, мазопрокол, трихлороцтову кислоту, саліцилову кислоту, молочну кислоту, лактат амонію, сечовину, третіноїн, ізотретіноїн, антибіотики, колаген, ботулінічний токсин, інтерферон, кортикостероїд, транс-ретиноеву кислоту і колагени, такі як людський плацентарний колаген, тваринний плацентарний колаген, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Symetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast і Isolagen.

Приклади других активних засобів, які можуть використовуватися для лікування, попередження і/або контролю легеневої гіпертензії і супутніх розладів, включають, але не обмежені ними, антикоагулянти, діуретики, серцеві глікозиди, блокатори кальцієвих каналів, вазодилататори, аналоги простацикліну, антагоністи ендотеліну, інгібітори фосфодіестерази (наприклад, інгібітори PDE V), інгібітори ендопептидази, ліпідознижувальні засоби, інгібітори тромбосану і інші терапевтичні засоби, що знижують тиск у легеневій артерії. Конкретні приклади включають, але не обмежені ними, варфарин (Coumadin®), діуретик, серцевий глікозид, дигоксин-кисень, дилтіазем, ніфедипін, вазодилатор, такий як простациклін (наприклад, простагландин I2 (PGI2), епопростенол (EPO, Floran®), трепростиніл (Remodulin®), оксид азоту (NO), бозентан (Tracleer®), амлодипін, епопростенол (Floran®), трепростиніл (Remodulin®), простациклін, тадалафіл (Cialis®), симвастатин (Zocor®), омапатрилат (Vanlev®), ірбесартан (Avarpro®), правастатин (Pravachol®), дигоксин, L-аргінін, ілопрост, бетапрост і силденафіл (Viagra®).

Приклади других активних засобів, які можуть використовуватися для лікування, попередження і/або контролю розладів, зв'язаних із азбестом, включають, але не обмежені ними, антрациклін, платин, алкілюючий агент, облімерсен (Genasense®), цисплатин, циклофосфамід, темодар, карбоплатин, прокарбазин, гліадел, тамоксифен, топотекан, метотрексат, таксотер, іринотекан, капецитабін, цисплатин, тіотепу, флударабін, карбоплатин, ліпосомальний даунорубіцин, цитарабін, доксетаксол, пацілітаксел, вінбластин, IL-2, GM-CSF, дакарбазин, вінорелбін, золедронову кислоту, пальмітронат, біаксин, бусульфан, преднізон, бісфосфонат, триоксид миш'яку, вінкрисдин, доксорубіцин (Doxil®), паклітаксел, ганцикловір, адріаміцин, блеоміцин, гіалуронідазу, мітоміцин С, мепакрин, тіотепу, тетрациклін і гемцитабін.

Приклади других активних засобів, які можуть використовуватися для лікування, попередження і/або контролю паразитарних захворювань, включають, але не обмежені ними, хлорохін, хінін, хінідин, піриметамін, сульфадіазин, доксициклін, кліндаміцин, мефлоквін, галофантрин, примаквін, гідроксіхлороквін, прогуаніл, атоваквон, азитроміцин, сурамін, пентамідин, меларсопрол, ніфуртимокс, бензнідазол, амфотерицин В, пентавалентні сполуки стибію (наприклад, стибоглюкуронат натрію), інтерферон-гамма, ітраконазол, комбінацію вбитих промастигот і BCG, лейковорин, кортикостероїди, сульфонамід, спіраміцин, IgG (серологія), триметоприм і сульфаметоксазол.

Приклади других активних засобів, які можуть використовуватися для лікування, попередження і/або контролю імунодефіцитних станів, включають, але не обмежені ними, антибіотики (терапевтичні або профілактичні), такі як, але не обмежені ними, ампіцилін, тетрациклін, пеніцилін, цефалоспорины, стрептоміцин, канаміцин і еритроміцин; противірусні засоби, такі як, але не обмежені ними, амантадин, римантадин, ацикловір і рибавірин; імуноглобулін; плазму; лікарські засоби, які підсилюють імунітет, такі як, але не обмежені ними, левамизол і ізопрінозин; біологічні препарати, такі як, але не обмежені ними, гаммаглобулін, фактор перенесення, інтерлейкіни і інтерферони; гормони, такі як, але без обмеження ними, тимічні гормони; і інші імунологічні засоби, такі як, але без обмеження ними, стимулятори В-клітин (наприклад, BAFF/BlyS), цитокіни (наприклад, IL-2, IL-4 і IL-5), фактори росту (наприклад, TGF- α), антитіла (наприклад, анти-CD40 і IgM), олігонуклеотиди, що містять неметировані CpG-мотиви, і вакцини (наприклад, вакцини проти вірусних і пухлинних пептидів).

Приклади других активних засобів, які можуть використовуватися для лікування, попередження і/або контролю розладів ЦНС, включають, але без обмеження ними, опіоїди, агоністи або антагоністи допаміну, такі як, але без обмеження ними, леводопу, L-DOPA, кокаїн, α -метилтирозин, резерпін, тетрабеназин, бензотропін, паргілін, фенодолпаму мезилат, каберголін, праміпексолу дигідрохлорид, ропінол, амантадину гідрохлорид, селегіліну гідрохлорид, карбідопу, перголіду мезилат, Sinemet CR і Symmetrel; інгібітори MAO, такі як, але без обмеження ними, іпроніазид, клоргілін, фенелзин і ізокарбоксамід; інгібітори COMT, такі як, але без обмеження ними, толкапон і ентакапон; інгібітори холінестерази, такі як, але без обмеження ними, фізостигміну саліцилат, фізостигміну сульфат, фізостигміну бромід, неостигміну бромід, меостигміну метилсульфат, амбенонію хлорид, едрофонію хлорид, такрин, пралідоксиму хлорид, обідоксиму хлорид, тримедоксиму бромід, діацетилмонооксим, ендروفоній, піридостигмін і демекарій; протизапальні засоби, такі як, але без обмеження ними, напроксен натрій, диклофенак натрій, диклофенак калій, целококсиб, суліндак, оксапрозин, дифлунізал, етодолак, мелоксикам, ібупрофен, кетопрофен, набуметон, рефекоксиб, метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, солі золота, Rho(D) імуноглобулін, мікофенолят мофетил, циклоспорин, азатіоприн, такролімус, базиліксимаб, даклізумаб, саліцилова кислота, ацетилсаліцилова кислота, метилсаліцилат, дифлунізал, салсалат, олсалазин, сульфасалазин, ацетамінофен, індометацин, суліндак, меклофенамат натрій, толметин, кеторолак, диклофенак, флурбінпрофен, оксапрозин, піроксикам, мелоксикам, ампіроксикам, дроксикам, півоксикам, теноксикам, фенілбутазон, оксифенбутазон, антипін, амінопін, апазон, зилейтон, ауротіоглюкоза, тіомалат золота-натрію, ауранофін, метотрексат, колхіцин, алопуринол, пробенецид, сульфінпіразон і бензбромарон або бетаметазон і інші глюкокортикоїди; і протиблювотні засоби, такі як, але без обмеження ними, метоклопромід, домперидон, прохлорперазин, прометазин, хлорпромазин, триметобензамід, ондансетрон, гранісетрон, гідроксизин, ацетиллейцину моноетаноламін, алізаприд, азасетрон, бензхінамід, біетанаутин, бромоприд, буклізин, клепоприд, циклізин, дименгідринат, дифенідол, доласетрон, меклізин, металатал, метопімазин, набілон, оксиперидил, піпамазин, скополамін, сулпірид, тетрагідроканабінол, триетилперазин, тіопроперазин, тропізетрон і їх суміші.

Приклади других активних засобів, які можуть використовуватися для лікування, попередження і/або контролю розладів ЦНС і супутніх синдромів, включають, але не обмежені ними, імуномодулюючі засоби, імунодепресивні засоби, антигіпертензивні засоби,

антиконвульсанти, фібринолітичні засоби, антитромботичні засоби, антипсихотичні засоби, антидепресанти, бензодіазепіни, бупірон, амантадин і інші відомі або звичайні засоби, які використовуються для лікування пацієнтів із травмою/ураженням ЦНС і супутніми синдромами. Конкретні приклади включають, але не обмежені ними, стероїди (наприклад, глюкокортикоїди, такі як, але без обмеження ними, метилпреднізолон, дексаметазон і бетаметазон); протизапальні агенти, включаючи, але без обмеження ними, напроксен натрій, диклофенак натрій, диклофенак калій, целекоксиб, суліндак, оксапрозин, дифлунізал, етодолак, мелоксикам, ібупрофен, кетопрофен, набуметон, рефекоксиб, метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, солі золота, Rho(D) імуноглобулін, мікофенолят мофетил, циклоспорин, азатіоприн, такролімус, базиликсимаб, даклізумаб, саліцилову кислоту, ацетилсаліцилову кислоту, метилсаліцилат, дифлунізал, салсалат, олсалазин, сульфасалазин, ацетамінофен, індометацин, суліндак, мефенамінову кислоту, меклофенамат натрію, толметин, кеторолак, диклофенак, флурбінпрофен, оксапрозин, піроксикам, мелоксикам, ампіроксикам, дроксикам, півоксикам, теноксикам, фенілбутазон, оксифенбутазон, антипірин, амінопірин, апазон, зилейтон, ауротіоглюкоза, тіомалат золота-натрію, ауранофін, метотрексат, колхіцин, алопуринол, пробенецид, сульфінпіразон і бензбромарон; аналоги цАМФ, включаючи, але без обмеження ним, db-цАМФ; засіб, який містить препарат на основі метилфенідату, що включає l-треометилфенідат, d-треометилфенідат, dl-треометилфенідат, l-еритрометилфенідат, d-еритрометилфенідат, dl-еритрометилфенідат, а також їх суміш; і діуретичний засіб, такий як, але без обмеження ним, маніт, фуросемід, гліцерин і сечовину.

Приклади других активних засобів, які можуть використовуватися для лікування, попередження і/або контролю порушень сну і супутніх синдромів, включають, але без обмеження ними, трициклічний антидепресант, селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну, протіепілептичний засіб (габапентин, прегабалін, карбамазепін, окскарбазепін, левітирацетам, топірамат), антиаритмічний засіб, блокатор натрієвих каналів, селективний інгібітор медіатора запальної відповіді, опіоїдний агент, друга імуномодуюча сполука, комбінований засіб, а також інші відомі або стандартні засоби, які використовуються в терапії сну. Конкретні приклади включають, але не обмежені ними, нейронтин, оксиконтин, морфін, топірамат, амітриптилін, нортриптилін, карбамазепін, леводопа, L-DOPA, кокаїн, α-метилтирозин, резерпін, тетрабеназин, бензотропін, паргілін, фенодолпаму мезилат, каберголін, праміпексолу дигідрохлорид, ропінол, амантадину гідрохлорид, селегіліну гідрохлорид, карбідопу, перголід-мезилат, Sinemet CR, Symmetrel, іпроніазид, клоргілін, фенелзин, ізокарбоксамід, толкапон, ентакапон, фізостигміну саліцилат, фізостигміну сульфат, фізостигміну бромід, меостигміну бромід, неостигміну метилсульфат, амбенонію хлорид, едрофонію хлорид, такрин, пралідоксиму хлорид, обідоксиму хлорид, тримедоксиму бромід, діацетилмонооксим, ендروفоній, піридостигмін, демекарій, напроксен натрій, диклофенак натрій, диклофенак калій, целекоксиб, суліндак, оксапрозин, дифлунізал, етодолак, мелоксикам, ібупрофен, кетопрофен, набуметон, рефекоксиб, метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, солі золота, Rho(D) імуноглобулін, мікофенолят мофетил, циклоспорин, азатіоприн, такролімус, базиликсимаб, даклізумаб, саліцилову кислоту, ацетилсаліцилову кислоту, метилсаліцилат, дифлунізал, салсалат, олсалазин, сульфасалазин, ацетамінофен, індометацин, суліндак, мефенамінову кислоту, меклофенамат натрій, толметин, кеторолак, диклофенак, флурбінпрофен, оксапрозин, піроксикам, мелоксикам, ампіроксикам, дроксикам, півоксикам, теноксикам, фенілбутазон, оксифенбутазон, антипірин, амінопірин, апазон, зилейтон, ауротіоглюкозу, тіомалат золото натрій, ауранофін, метотрексат, колхіцин, алопуринол, пробенецид, сульфінпіразон, бензбромарон, бетаметазон і інші глюкокортикоїди, метоклопромід, домперидон, прохлорперазин, прометазин, хлорпромазин, триметобензамід, ондансетрон, гранісетрон, гідроксизин, ацетиллейцину моноетаноламін, алізаприд, азасетрон, бензхінамід, біетанаутин, бромоприд, буклізин, клепоприд, циклізин, дименгідринат, дифенідол, доласетрон, меклізін, металатал, метопімазин, набілон, оксиперидил, піпамазин, скополамін, сульпірид, тетрагідроканабінол, тіетилперазин, тіопроперазин, тропісетрон і їх суміші.

Приклади других активних засобів, які можна застосовувати для лікування, попередження і/або контролю гемоглобінопатії і пов'язаних із нею розладів, включають, але не обмежені ними, інтерлейкіни, такі як IL-2 (включаючи рекомбінантний IL-II ("rIL2")) і канарипокс IL-2), IL-10, IL-12 і IL-18; інтерферони, такі як інтерферон альфа-2a, інтерферон альфа-2b, інтерферон альфа-n1, інтерферон альфа-n3, інтерферон бета-1a і інтерферон гамма-1b; і G-CSF; гідроксисечовину; бутирати або бутиратні похідні; оксид азоту; гідроксисечовину; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; див. патент США № 5800819); антагоністи каналів Гардоса, такі як клотримазол і триарилметанові похідні; дефероксамін; білок C; і переливання крові або заміни крові, такого як Hemospan™ або Hemospan™ PS (Sangart).

Введення твердої форми сполуки А за винаходом і других активних засобів пацієнту можна здійснювати одночасно або послідовно із використанням одного і різних шляхів введення. Прийнятність конкретного шляху введення, використовуюваного для конкретного активного засобу, буде залежати від самого активного засобу (наприклад, або може він вводитися

перорально, не деградує до надходження в кровотік) і від захворювання, проти якого проводиться лікування. Одним із шляхів введення твердої форми сполуки А за винаходом є пероральний шлях. Шляхи введення інших активних засобів або інгредієнтів відомі фахівцям у даній галузі техніки (див., наприклад, Physicians' Desk Reference (60th ed., 2006)).

В одному варіанті здійснення другий активний засіб вводять внутрішньовенно або підшкірно

і один або два рази в день у кількості від приблизно 1 до приблизно 1000 мг, від приблизно 5 до приблизно 500 мг, від приблизно 10 до приблизно 350 мг або від приблизно 50 до приблизно 200 мг. Конкретна кількість другого активного засобу буде залежати від конкретного використовуюваного засобу, типу захворювання, відносно якого проводиться лікування або здійснюється контроль, тяжкості і стадії захворювання і кількостей(і) сполук за винаходом, а також від будь-яких необов'язкових додаткових активних засобів, що одночасно вводять пацієнту.

Як вже обговорювалося в даному документі, винахід також охоплює спосіб зниження, лікування і/або попередження побічних або небажаних ефектів, пов'язаних із загальноприйнятою терапією, що включає, але без обмеження цим, хірургічне втручання, хіміотерапію, променеву терапію, гормональну терапію, біологічну терапію і імунотерапію. Сполуки за винаходом і інші активні інгредієнти можна вводити пацієнту до, під час або після виникнення побічного ефекту, асоційованого із загальноприйнятою терапією.

У деяких варіантах здійснення винаходу профілактичні або терапевтичні засоби за винаходом вводять пацієнту циклічним чином. Циклічна терапія включає введення активного засобу протягом деякого періоду часу, за яким впливає відпочинок (тобто скасування введення) протягом деякого періоду часу, і повторення такого послідовного введення. Циклічна терапія може знизити розвиток стійкості до одного або декількох видів терапії, виключити або зменшити побічні ефекти від одного із видів терапії, і/або підвищити ефективність лікування.

Отже, в одному варіанті здійснення винаходу тверду форму сполуки А за винаходом вводять щодня в разовій або дробних дозах протягом циклу, який складає від чотирьох до шести тижнів із періодом відпочинку, який складає приблизно один або два тижні. Циклічна терапія додатково дає можливість збільшення частоти, кількості і тривалості циклів лікування. Таким чином, інший варіант здійснення винаходу охоплює введення сполуки за винаходом протягом більшої кількості циклів, ніж звичайно, коли вони вводиться окремо. У ще одному варіанті здійснення сполуку за винаходом вводять протягом більшої кількості циклів, ніж кількість циклів, яка, як правило, викликала б дозопімітуючу токсичність у пацієнта, якому другий активний інгредієнт також не вводиться.

В одному варіанті здійснення винаходу тверду форму сполуки А за винаходом вводять щодня і безупинно протягом трьох або чотирьох тижнів у дозі, яка складає від приблизно 0,1 мг до приблизно 500 мг у день, із наступним відпочинком протягом одного або двох тижнів. В інших варіантах здійснення винаходу доза може складати від приблизно 1 мг до приблизно 300 мг, від приблизно 0,1 мг до приблизно 150 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 200 мг, від приблизно 10 мг до приблизно 100 мг, від приблизно 0,1 мг до приблизно 50 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 50 мг, від приблизно 10 мг до приблизно 50 мг, від приблизно 20 мг до приблизно 30 мг або від приблизно 1 мг до приблизно 20 мг із наступним відпочинком.

В одному варіанті здійснення винаходу тверду форму сполуки А за винаходом і другий активний засіб вводять перорально, причому сполуки за винаходом вводять за 30-60 хвилин до введення другого активного інгредієнта протягом циклу, який складає від чотирьох до шести тижнів. В іншому варіанті здійснення винаходу комбінацію сполуки за винаходом і другий активний інгредієнт вводять внутрішньовенним вливанням протягом приблизно 90 хвилин кожного циклу.

Як правило, кількість циклів, під час яких проводять комбіноване лікування хворого, буде складати від приблизно одного до приблизно 24 циклів, від приблизно двох до приблизно 16 циклів або від приблизно чотирьох до приблизно трьох циклів.

4.3. ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій і стандартних лікарських форм, які містять одну або кілька твердих форм, що містять сполуку А. Також винахід стосується способів одержання фармацевтичних композицій і стандартних лікарських форм, які містять одну або кілька твердих форм, що містять сполуку А. Наприклад, у деяких варіантах здійснення винаходу окремі лікарські форми, які містять тверду форму за винаходом або отримані із використанням

твердої форми за винаходом, можуть використовуватися для перорального, через слизисті (у тому числі ректального, назального або вагінального), парентерального (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове, за допомогою болюсної ін'єкції, внутрішньоартеріального або внутрішньовенного), сублінгвального, трансдермального, букального або місцевого введення.

5 У деяких варіантах здійснення винаходу фармацевтичні композиції і лікарські форми за винаходом містять одну або кілька твердих форм, які містять сполуку А. Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються фармацевтичних композицій і лікарських форм, які містять тверду форму, що містить сполуку А, таких як, наприклад, форми А, В, С, D, Е, F або аморфна тверда форма, які містять сполуку А за винаходом, або форма А1 або аморфна тверда форма, які містять гідрохлорид сполуки А за винаходом, причому тверда форма, що містить сполуку А, є по суті чистою. Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються фармацевтичних композицій і лікарських форм, які містять тверду форму, що містить сполуку А, таких як, наприклад, форми А, В, С, D, Е, F або аморфна тверда форма, які містять сполуку А за винаходом, або форма А1 або аморфна тверда форма, які містять гідрохлорид сполуки А за винаходом, що по суті вільна від інших твердих форм, що містять сполуку А, включаючи, наприклад, форми А, В, С, D, Е, F і/або аморфну тверду форму, які містять сполуку А за винаходом, або форму А1 або аморфну тверду форму, які містять гідрохлорид сполуки А за винаходом. Деякі варіанти здійснення винаходу стосуються фармацевтичних композицій і лікарських форм, які містять суміші твердих форм, що містять сполуку А, у тому числі, наприклад, суміш, яка містить одну або декілька із наступних форм: форми А, В, С, D, Е, F і аморфну тверду форму, які містять сполуку А за винаходом, і форму А1 і аморфну тверду форму, які містять гідрохлорид сполуки А за винаходом. Фармацевтичні композиції і лікарські форми за винаходом, як правило, також містять одну або декілька фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, розріджувачів або носіїв.

25 Конкретна фармацевтична композиція за даним винаходом, включає одну або декілька твердих форм, які містять сполуку А, і щонайменше один додатковий терапевтичний засіб. Приклади додаткових терапевтичних засобів включають, але не обмежені ними, протиракові лікарські засоби і протизапальні препарати, включаючи, але без обмеження ними, наведені в даному документі.

30 Стандартні лікарські форми за винаходом придатні для перорального, через слизисті (наприклад, назального, сублінгвального, вагінального, букального або ректального введення), парентерального (наприклад, підшкірного, внутрішньовенного введення, за допомогою болюсної ін'єкції, внутрішньом'язового або внутрішньоартеріального) або трансдермального введення пацієнту. Приклади лікарських форм включають, але не обмежені ними, таблетки; каплетти; капсули, такі як м'які еластичні желатинові капсули; саше; пастилки; лікарські льодяники; дисперсії; супозиторії; мазі; компреси (примочки); пасти; порошки; пов'язки; креми; пластири; розчини; наклейки; аерозолі (наприклад, назальні спреї або інгалятори); гелі; рідкі лікарські форми, які придатні для перорального введення пацієнту або введення через слизисті оболонки, включаючи суспензії (наприклад, водні або неводні рідкі суспензії, емульсії типу 40 масло-в-воді або рідкі емульсії типу вода-в-маслі), розчини і еліксири; рідкі лікарські форми, які придатні для парентерального введення пацієнту; і стерильні тверді речовини (наприклад, кристалічні або аморфні тверді речовини), які можна розчиняти, одержуючи рідкі лікарські форми, які придатні для парентерального введення пацієнту.

Композиція, форма і тип лікарських форм за винаходом, як правило, будуть варіювати в залежності від їх застосування. Наприклад, лікарська форма, яка використовується для невідкладного лікування запалення або полегшення захворювання, може містити більшу кількість одного або декількох активних інгредієнтів, які вона містить, у порівнянні із лікарською формою, яка використовується для постійного лікування такого ж захворювання. Аналогічним чином, парентеральна лікарська форма може містити меншу кількість одного або декількох активних інгредієнтів, які вона містить, у порівнянні із пероральною лікарською формою, яка використовується для лікування такого ж захворювання або розладу. Фахівцям у даній галузі будуть очевидні ці і інші ознаки, за якими конкретні дозовані форми за винаходом будуть відрізнятися одна від одної. Див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

55 Типові фармацевтичні композиції і лікарські форми містять одну або декілька допоміжних речовин. Придатні допоміжні речовини добре відомі фахівцям в галузі фармацевтики, і необмежуючі приклади придатних допоміжних речовин наведені в даному документі. Чи придатна конкретна допоміжна речовина для введення у фармацевтичну композицію або лікарську форму, залежить від ряду факторів, добре відомих у даній галузі, включаючи, але без обмеження ними, шлях, за яким лікарська форма буде вводитися пацієнту. Наприклад, 60

пероральні лікарські форми, такі як таблетки, можуть містити допоміжні речовини, неприйнятні для використання в парентеральних дозованих формах. Прийнятність конкретної допоміжної речовини може також залежати від конкретних активних інгредієнтів у лікарській формі.

Безлактозні композиції за винаходом можуть включати допоміжні речовини, які добре відомі в даній галузі і перераховані, наприклад, у Фармакопеї США (USP) SP (XXI)/NF(XVI). Звичайно безлактозні композиції містять активні інгредієнти, зв'язуючу речовину/наповнювач і змазуючу речовину у фармацевтично сумісних і фармацевтично прийнятних кількостях. Кращі безлактозні лікарські форми містять активний інгредієнт, мікрокристалічну целюлозу, прежелатинізований крохмаль і стеарат магнію.

Цей винахід додатково охоплює безводні фармацевтичні композиції і лікарські форми, які містять активні інгредієнти, оскільки вода може прискорювати розкладання деяких сполук. Наприклад, додавання води (наприклад, 5 %) прийнято в галузі фармацевтики як засіб, який модулює довгострокове збереження, для визначення характеристик, таких як термін зберігання або стабільність рецептур у часі. Див., наприклад, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80). Дійсно, вода і тепло прискорюють розкладання деяких сполук. Отже, вплив води на рецептуру може бути досить значущим, тому що волога і/або вологість часто зустрічаються під час виробництва, обробки, упакування, збереження, транспортування і застосування препаратів.

Безводні фармацевтичні композиції і лікарські форми за винаходом можуть бути отримані із використанням безводних або, що мають низький вміст води, інгредієнтів і в умовах із низьким вмістом води або із низькою вологістю. Фармацевтичні композиції і лікарські форми, які містять лактозу і щонайменше один активний інгредієнт, який включає первинний або вторинний амін, переважно повинні бути безводними, якщо очікується істотний контакт із вологою і/або із вологими умовами під час виробництва, упакування і/або зберігання.

Безводну фармацевтичну композицію необхідно виготовляти і зберігати так, щоб зберегти її безводний стан. Відповідно, безводні композиції переважно упаковувати із використанням матеріалів, які, як відомо, запобігають впливу води так, що вони можуть бути включені в придатні рецептурні набори. Приклади придатних упаковок включають, але не обмежені ними, герметично запаяну фольгу, пластмаси, контейнери для стандартних доз (наприклад, ампули), блістерні упаковки і контурні упаковки.

Винахід додатково охоплює фармацевтичні композиції і лікарські форми, які містять одну або декілька сполук, що знижують швидкість розкладання активного інгредієнта. Такі сполуки, які у контексті даного документа називають "стабілізаторами", включають, але не обмежені ними, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, pH-буфери або сольові буфери.

Подібно кількості і типам допоміжних речовин, кількість і конкретні типи активних інгредієнтів у лікарській формі можуть змінюватися в залежності від ряду факторів, таких як, але без обмеження ними, шлях, по якому вони повинні вводитися пацієнтам. Однак типові лікарські форми за винаходом варіюють у діапазоні від приблизно 1 мг до приблизно 1000 мг у день, які вводяться у вигляді однократної щоденної дози ранком, але, переважно, дробними дозами протягом дня. Більш конкретно, щоденну дозу вводять двічі в день рівними роздільними дозами. Більш конкретно, діапазон щоденних доз може складати від приблизно 5 мг до приблизно 500 мг у день, більш конкретно, від приблизно 10 мг до приблизно 200 мг у день. При лікуванні пацієнта терапія може починатися із меншої дози, можливо, від приблизно 1 мг до приблизно 25 мг, і збільшуватися за необхідності від приблизно 200 мг до приблизно 1000 мг у день або у вигляді однократної дози, або у вигляді дробних доз, у залежності від загальної відповіді пацієнта.

4.3.1. ОРАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

Фармацевтичні композиції за винаходом, які придатні для перорального введення, можуть бути отримані у вигляді дискретних лікарських форм, таких як, але без обмеження ними, таблетки (наприклад, жувальні таблетки), каплетти, капсули і рідини (наприклад, сиропи із визначеним смаком). Такі лікарські форми містять задану кількість активних інгредієнтів і можуть бути отримані фармацевтичними способами, добре відомими фахівцям у даній галузі (див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)).

Типові пероральні лікарські форми за винаходом одержують шляхом об'єднання активних інгредієнтів в однорідну суміш із щонайменше однією допоміжною речовиною відповідно до звичайних фармацевтичних методик складання сумішей. Допоміжні речовини можуть приймати велику кількість форм у залежності від необхідної форми препарату. Наприклад, допоміжні речовини, які придатні для застосування в пероральних рідких або аерозольних лікарських формах, включають, але не обмежені ними, воду, гліколі, олії, спирти, ароматизатори,

консерванти і барвники. Приклади допоміжних речовин, які придатні для використання у твердих пероральних лікарських формах (наприклад, порошках, таблетках, капсулах і каплетках), включають, але не обмежені ними, крохмалі, цукри, мікрокристалічну целюлозу, розріджувачі, гранулюючі речовини, змазуючі речовини, зв'язуючі речовини і дезінтегруючі речовини.

Внаслідок легкості свого введення таблетки і капсули являють собою найкращі пероральні стандартні лікарські форми, у випадку яких використовуються тверді допоміжні речовини. При бажанні, на таблетки може бути нанесене покриття за допомогою стандартних водних або неводних методик. Такі лікарські форми можуть бути отримані за допомогою будь-яких фармацевтичних способів. Звичайно, фармацевтичні композиції і лікарські форми одержують, рівномірно і ретельно змішуючи активні інгредієнти із рідкими носіями, тонкоподрібненими твердими носіями або із ними обома, а потім, якщо це необхідно, додаючи продукту бажану форму.

Наприклад, таблетка може бути виготовлена шляхом пресування або формування. Пресовані таблетки можуть бути отримані шляхом пресування в придатній машині активних інгредієнтів у вільно текучій формі, такий як порошок або гранули, необов'язково змішаних із допоміжною речовиною. Формовані таблетки можуть бути отримані шляхом формування у придатній машині суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем.

Приклади допоміжних речовин, які можуть використовуватися у пероральних лікарських формах за винаходом, включають, але не обмежені ними, зв'язуючі речовини, наповнювачі, диспергуючі агенти і змазуючі речовини. Зв'язуючі речовини, які придатні для застосування у фармацевтичних композиціях і лікарських формах, включають, але не обмежені ними, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль або інші крохмалі, желатин, природні і синтетичні камеді, такі як аравійська камедь, альгінат натрію, альгінова кислота, інші альгірати, порошкоподібний трагакант, гуарова камедь, целюлозу і її похідні (наприклад, етилцелюлозу, ацетат целюлози, кальційкарбоксиметилцелюлозу, натрійкарбоксиметилцелюлозу), полівінілпіролідон, метилцелюлозу, прежелатинізований крохмаль, гідроксипропілметилцелюлозу (наприклад, № 2208, 2906, 2910), мікрокристалічну целюлозу і їх суміші.

Приклади наповнювачів, які придатні для застосування у фармацевтичних композиціях і дозованих лікарських формах за винаходом, включають, але не обмежені ними, тальк, карбонат кальцію (наприклад, гранули або порошок), мікрокристалічну целюлозу, порошкоподібну целюлозу, декстрати, каолін, маніт, кремнієву кислоту, сорбіт, крохмаль, прежелатинізований крохмаль і їх суміші. Зв'язуюча речовина або наповнювач у фармацевтичній композиції в одному із варіантів винаходу присутні в кількості від приблизно 50 до приблизно 99 % мас. із розрахунку на фармацевтичну композицію або лікарську форму.

Придатні форми мікрокристалічної целюлози включають, але не обмежені ними, матеріали, які продаються як AVICEL-PH-101™, AVICEL-PH-103™, AVICEL RC-581™, AVICEL-PH-105™ (які продаються FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), а також їх суміші. Конкретною зв'язуючою речовиною є суміш мікрокристалічної целюлози і натрійкарбоксиметилцелюлози, що продається як AVICEL RC-581™. Придатні безводні або із низьким вмістом води допоміжні речовини або добавки включають AVICEL-PH-103™ і Starch 1500 LM™.

У композиціях за винаходом використовуються дезінтегруючі речовини, щоб одержати таблетки, які розпадаються при впливі водного середовища. Таблетки, які містять занадто багато дезінтегруючої речовини, можуть розпадатися при зберіганні, тоді як таблетки, які містять занадто мало дезінтегруючої речовини, не можуть розпадатися із бажаною швидкістю або в бажаних умовах. Тому для одержання твердих пероральних лікарських форм за винаходом варто використовувати достатню кількість дезінтегруючої речовини, якої не занадто багато, не занадто мало, щоб згубно змінити вивільнення активних інгредієнтів. Кількість використовуваної дезінтегруючої речовини варіює, виходячи із типу сполуки, і легко визначається фахівцями в даній галузі. Типові фармацевтичні композиції містять від приблизно 0,5 до приблизно 15 % мас. дезінтегруючої речовини, конкретно, від приблизно 1 до приблизно 5 % мас. дезінтегруючої речовини.

Дезінтегруючі речовини, які можуть використовуватися у фармацевтичних композиціях і лікарських формах, включають, але не обмежені ними, агар-агар, альгінову кислоту, карбонат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, кроскармелозу натрію, кросповідон, полакрилін калію, натрієвокрохмальгліколят, картопляний крохмаль або крохмаль із тапіоки, прежелатинізований крохмаль, інші крохмалі, глини, інші альгіни, інші целюлози, камеді і їх суміші.

Змазуючі речовини, які можуть використовуватися у фармацевтичних композиціях і лікарських формах за винаходом, включають, але не обмежені ними, стеарат кальцію, стеарат магнію, мінеральне масло, світле мінеральне масло, гліцерин, сорбіт, маніт, поліетиленгліколь, інші гліколі, стеаринову кислоту, лаурилсульфат натрію, тальк, гідровану рослинну олію (наприклад, арахісова олія, бавовняна олія, соняшникова олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія і соєва олія), стеарат цинку, етилолеат, етиллаурат, агар і їх суміші. Додаткові змазуючі речовини включають, наприклад, силоїдний силікагель (AEROSIL 200™, який виробляється W.R. Grace Co., Baltimore, MD), коагульований аерозоль синтетичного діоксиду кремнію (що продається Degussa Co., Plano, TX), CAB-O-SIL™ (пірогенний діоксид кремнію, який продається Cabot Co., Boston, MA) і їх суміші. Якщо змазуючі речовини узагалі використовують, то їх кількість, як правило, складає менше ніж приблизно 1 % мас. із розрахунку на фармацевтичну композицію або лікарську форму, у яку вони включені.

4.3.2. ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ІЗ ВІДКЛАДЕНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ

Тверді форми, які містять сполуку А за винаходом, можуть вводитися за допомогою контролюючих вивільнення засобів або за допомогою пристроїв для доставки, які добре відомі середнім фахівцям у даній галузі. Приклади включають, але не обмежені ними, приклади, описані в патентах США № 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; 4008719; 5674533; 5059595; 5591767; 5120548; 5073543; 5639476; 5354556 і 5733566, кожний із який включений у даний документ шляхом посилання. Такі лікарські форми можуть використовуватися для забезпечення повільного або контрольованого вивільнення одного або декількох активних інгредієнтів із використанням, наприклад, гідроксипропілметилцелюлози, інших полімерних матриць, гелів, проникних мембран, осмотичних систем, багатошарових покриттів, мікрочастинок, ліпосом, мікросфер або їх комбінацій у різних пропорціях, щоб одержати бажаний профіль вивільнення. Для застосування із діючими інгредієнтами за винаходом можна легко підібрати придатні контролюючі вивільнення сполуки, відомі середнім фахівцям у даній галузі, включаючи описані в даному документі. Тому даний винахід охоплює стандартні лікарські форми, які придатні для перорального введення, такі як, але без обмеження ними, таблетки, капсули, гелькапи і каплетти, що адаптовані для контрольованого вивільнення.

Усі фармацевтичні продукти із контрольованим вивільненням мають загальну мету поліпшення лікарської терапії в порівнянні із терапією, яка досягається за допомогою аналогів без контрольованого вивільнення. В ідеальному варіанті використання препарату із контрольованим вивільненням при лікуванні характеризується мінімальною кількістю лікарської речовини, яку використовують для лікування або контролю стану, за мінімальний час. Переваги сполук із контрольованим вивільненням включають продовжену активність лікарського засобу, знижену частоту введення і поліпшене дотримання пацієнтом схеми лікування. Крім того, сполуки із контрольованим вивільненням можна використовувати, щоб вплинути на час настання ефекту або на інші характеристики, такі як рівень лікарського засобу в крові, і, таким чином, можуть впливати на прояв побічних (наприклад, негативних) ефектів.

Більшість сполук із контрольованим вивільненням створені таким чином, щоб спочатку вивільнити кількість лікарського засобу (активного інгредієнта), що відразу дає бажаний терапевтичний або профілактичний ефект, і потім поступово і постійно вивільняти інші кількості лікарського засобу для підтримки такого ж рівня терапевтичного або профілактичного ефекту протягом тривалого періоду часу. Для того, щоб зберегти цей постійний рівень лікарського засобу в крові, лікарський засіб повинен вивільнятися із лікарської форми із швидкістю, яка буде заміщати кількість ліків, що піддалися метаболізму і виведені із організму. Контрольоване вивільнення активного інгредієнта може стимулюватися різними умовами, які включають, але без обмеження ними, рН, температуру, ферменти, воду або інші фізіологічні умови або сполуки.

4.3.3. ПАРЕНТЕРАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

Парентеральні лікарські форми можуть вводитися пацієнтам різними шляхами, які включають, але без обмеження ними, підшкірний, внутрішньовенний (у тому числі, болюсну ін'єкцію), внутрішньом'язовий і внутрішньоартеріальний. Оскільки введення парентеральної лікарської форми обходить природні захисні механізми пацієнтів від інфекцій, парентеральні лікарські форми, переважно, повинні бути стерильними або повинні мати можливість стерилізації перед введенням пацієнту. Приклади парентеральних лікарських форм включають, але не обмежені ними, розчини, готові для ін'єкції, сухі продукти, готові для розчинення або суспендування у фармацевтично прийнятному носії для ін'єкцій, суспензії, готові для ін'єкцій, і емульсії.

Придатні носії, які можуть використовуватися для створення парентеральних лікарських форм за винаходом, добре відомі фахівцям у даній галузі. Приклади включають, але не обмежені ними, воду для ін'єкцій фармакопейної якості; водні носії, такі як, але без обмеження

ним, розчин хлористого натрію для ін'єкцій, розчин Рінгера для ін'єкцій, розчин декстрази для ін'єкцій, розчин декстрази і хлористого натрію для ін'єкцій і розчин Рінгера-лактат для ін'єкцій; носії, які змішуються із водою, такі як, але без обмеження ним, етиловий спирт, поліетиленгліколь і поліпропіленгліколь; і неводні носії, такі як, але без обмеження ним, кукурудзяна олія, бавовняна олія, арахісова олія, кунжутна олія, етилолеат, ізопропілміристат і бензилбензоат.

Сполуки, які підвищують розчинність одного або декількох активних інгредієнтів, розкритих у даному документі, також можуть бути включені в парентеральні лікарські форми за винаходом.

4.3.4. ТРАНСДЕРМАЛЬНІ І МІСЦЕВІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ, А ТАКОЖ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ДЛЯ ВВЕДЕННЯ ЧЕРЕЗ СЛИЗИСТІ

Трансдермальні і місцеві лікарські форми, а також лікарські форми для введення через слизисті за винаходом включають, але не обмежені ними, офтальмічні розчини, спреї, аерозолі, креми, лосьйони, мазі, гелі, розчини, емульсії, суспензії або інші форми, відомі фахівцям у даній галузі. Див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th & 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); і Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Лікарські форми, які придатні для лікування слизовистих тканин у порожнині рота можуть бути складені у вигляді полоскань для рота або оральних гелів. Крім того, трансдермальні лікарські форми включають пластири "резервуарного типу" або "матричного типу", які можна наносити на шкіру і носити протягом визначеного періоду часу, щоб дозволити проникнути в організм заданій кількості активних інгредієнтів.

Придатні допоміжні речовини (наприклад, носії і розріджувачі) і інші матеріали, які можуть використовуватися для створення трансдермальних і місцевих лікарських форм, а також лікарських форм для слизовистих, охоплюваних даним винаходом, добре відомі у фармацевтичній галузі і залежать від конкретної тканини, на яку дана фармацевтична композиція або лікарська форма будуть наноситися. Із врахуванням вищесказаного, для створення лосьйонів, настоек, кремів, емульсій, гелів або мазей, які нетоксичні і фармацевтично прийнятні, допоміжні речовини включають, але не обмежені ними, воду, ацетон, етанол, етиленгліколь, пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, ізопропілміристат, ізопропілпальмітат, мінеральне масло і їх суміші. Зволожувачі або змочуючі речовини також можуть бути додані до фармацевтичних композицій або лікарських форм, якщо це доцільно. Приклади таких додаткових інгредієнтів добре відомі в даній галузі. Див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th & 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).

У залежності від конкретної тканини, яка підлягає лікуванню, можуть використовуватися додаткові компоненти для лікування діючими інгредієнтами за винаходом, разом із ними або після них. Наприклад, для посилення доставки активних інгредієнтів у тканину можуть використовуватися підсилювачі проникнення. Придатні підсилювачі проникнення включають, але не обмежені ними, ацетон; різні спирти, такі як етанол, олеїл або тетрагідрофурил; алкільні сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид; диметилацетамід; диметилформамід; поліетиленгліколь; піролідони, такі як полівінілпіролідон; види колідону (повідон, полівідон); сечовину і різні водорозчинні і нерозчинні складні ефіри цукрів, такі як Tween 80™ (полісорбат 80) і Span 60™ (моностеарат сорбітану).

Значення рН фармацевтичної композиції або лікарської форми, або тканини, на яку наносяться фармацевтична композиція або лікарська форма, також може бути скоректовано, для того, щоб поліпшити доставку одного або декількох активних інгредієнтів. Аналогічним способом, для поліпшення доставки можна коректувати полярність розчинника-носія, його іонну силу або тонічність. Сполуки, такі як стеарати, також можуть бути додані до фармацевтичних композицій або лікарських форм для зміни гідрофільності або ліпофільності одного або декількох активних інгредієнтів для того, щоб поліпшити доставку. У цьому відношенні стеарати можуть служити як ліпідний носій для сполуки, як емульгуючий агент або поверхнево-активна речовина, або як поліпшувач доставки або посилюючий проникнення засіб. Для того, щоб додатково скорегувати властивості кінцевої композиції можна використовувати інші тверді форми, які містять активні інгредієнти.

4.3.5. НАБОРИ

Даний винахід охоплює набори, які при використанні медичними працівниками, можуть спростити введення пацієнту відповідних кількостей активних інгредієнтів.

Типовий набір за винаходом включає стандартну лікарську форму сполуки А або її фармацевтично прийнятну тверду або форму проліків, і стандартну лікарську форму другого активного інгредієнта. Приклади других активних інгредієнтів включають, але не обмежені ними, перераховані в даному документі.

Набори за винаходом додатково можуть включати пристрої, які використовують для введення активного інгредієнта (активних інгредієнтів). Прикладами таких пристроїв є, але без обмеження ними, шприци, краплинні пакети, пластири і інгалятори.

Набори за винаходом можуть додатково включати фармацевтично прийнятні носії, які можуть використовуватися для введення одного або декількох активних інгредієнтів. Наприклад, якщо активний інгредієнт представлений у твердій формі, яка повинна бути відновлена для парентерального введення, набір може містити герметичний контейнер із придатним носієм, у якому активний інгредієнт може бути розчинений із утворенням придатного для парентерального введення стерильного розчину, що не містить матеріал у формі частинок. Приклади фармацевтично прийнятних носіїв включають, але не обмежені ними, воду для ін'єкцій по USP; водні носії, такі як, але без обмеження ними, розчин хлористого натрію для ін'єкцій, розчин Рінгера для ін'єкцій, розчин декстрази для ін'єкцій, розчин декстрази і хлористого натрію для ін'єкцій і Рінгера-лактат розчин для ін'єкцій; носії, які змішуються із водою, такі як, але без обмеження ними, етиловий спирт, поліетиленгліколь і поліпропіленгліколь; і неводні носії, такі як, але без обмеження ними, кукурудзяна олія, бавовняна олія, арахісова олія, кунжутна олія, етилолеат, ізопропілмірикат і бензилбензоат.

5. ПРИКЛАДИ

5.1. ПРИКЛАД 1: МЕТОДИ АНАЛІЗУ

5.1.1. АНАЛІЗ ІНГІБУВАННЯ TNF- α У PBMC

Мононуклеарні клітини периферичної крові (PBMC) від здорових донорів одержували центрифугуванням у градієнті щільності Ficoll Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NJ, USA). Клітини культивували в RPMI 1640 (Life Technologies, Grand Island, NY, USA), доповненої 10 % AB + людською сироваткою (Gemini Bio-products, Woodland, CA, USA), 2 mM L-глутаміном, 100 Од./мл пеніциліну і 100 мкг/мл стрептоміцину (Life Technologies).

PBMC (2×10^5 клітин) висівали в 96-ямкові плоскодонні планшети для тканинних культур фірми Costar (Corning, NY, USA) у трьох повторях. Клітини стимулювали ліпополісахаридами (LPS) (із *Salmonella abortus equi*, Sigma cat. no. L-1887, St. Louis, MO, USA) із кінцевою концентрацією 1 нг/мл за відсутності або за присутності тестованих сполук. Сполуки за винаходом розчиняли в DMSO (Sigma) і додатково розбавляли в культуральному середовищі безпосередньо перед використанням. Кінцева концентрація DMSO у всіх аналізах може складати приблизно 0,25 %. Сполуки додавали до клітин за 1 годину до стимуляції LPS. Потім клітини витримували протягом 18-20 годин при 37 °C у 5 % CO₂, потім збирали супернатанти, розбавляли культуральним середовищем і аналізували на вміст TNF- α за допомогою ELISA (Endogen, Boston, MA, USA). IC₅₀ обчислювали, використовуючи нелінійну регресію, сигмоїдальний дозозалежний ефект, приймаючи верхнє значення за 100 % і нижнє значення за 0 %, допускаючи перемінний нахил (GraphPad Prism v3.02). У двох експериментах сполука А мало IC₅₀, що складає 10 і 85 нМ.

5.1.2. ПРОДУКЦІЯ IL-2 І MIP-3 α Т-КЛІТИНАМИ

PBMC звільняли від адгезійних моноцитів, поміщаючи 1×10^8 PBMC у 10 мл повного середовища (RPMI 1640, доповненої 10 % фетальної бичачої сироватки, інактивованої нагріванням, 2 mM L-глутаміном, 100 Од./мл пеніциліну і 100 мкг/мл стрептоміцину) у чашку діаметром 10 см, при 37 °C і 5 % CO₂ в інкубаторі протягом 30-60 хвилин. Чашку промивали середовищем для того, щоб видалити всі PBMC, які не прикріпилися. Т-клітини очищали негативною селекцією, використовуючи наступну суміш антитіл (Pharmingen) і Dynabead (Dyna) для кожних 1×10^8 PBMC, які не прикріпилися: 0,3 мл овечих антимишачих IgG кульок, 15 мкл анти-CD16, 15 мкл анти-CD33, 15 мкл анти-CD56, 0,23 мл анти-CD19 кульок, 0,23 мл анти-HLA класу II кульок і 56 мкл анти-CD14 кульок. Клітини і суміш кульок/антитіл обертали, перевертаючи пробірку, протягом 30-60 хвилин при 4 °C. Очищені Т-клітини відокремлювали від кульок, використовуючи магніт Dynal. Середній вихід складав приблизно 50 % Т-клітин, 87-95 % CD3⁺, за даними проточної цитометрії.

96-ямкові плоскодонні планшети для тканинних культур покривали анти-CD3 антитілами OKT3 із концентрацією 5 мкг/мл у PBS, 100 мкл на ямку, витримували при 37 °C протягом 3-6 годин, потім промивали чотири рази повним середовищем по 100 мкл на ямку безпосередньо перед додаванням Т-клітин. Сполуки розбавляли до 20-кратної кінцевої концентрації в 96-ямковому круглодонному планшеті для тканинних культур. Кінцеві концентрації складали від приблизно 10 мкМ до приблизно 0,00064 мкМ. 10 мМ концентрований розчин сполук за винаходом розбавляли 1:50 у повному середовищі для першого 20 \times розведення (200 мкМ) у 2 %-му DMSO і послідовно розбавляли 1:5 у 2 %-му DMSO. Сполуки додавали в кількості 10 мкл на 200 мкл культури, що давало кінцеву концентрацію DMSO, яка складає 0,1 %. Культури інкубували при 37 °C і 5 % CO₂ протягом 2-3 днів, і супернатанти середовища аналізували на

вміст IL-2 і MIP-3 α за допомогою ELISA (R&D Systems). Концентрації IL-2 і MIP-3 α нормалізували на кількість, продуковану в присутності кількості сполуки за винаходом, і EC₅₀ обчислювали, використовуючи нелінійну регресію, сигмоїдальний дозозалежний ефект, приймаючи верхнє значення за 100 % і нижнє значення за 0 %, допускаючи перемінний нахил (GraphPad Prism v3.02).

5.1.3. АНАЛІЗ КЛІТИННОЇ ПРОЛІФЕРАЦІЇ

Клітинні лінії Namalwa, MUTZ-5 і UT-7 одержували ОТ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen Gmb (Braunschweig, Germany). Клітинну лінію KG-1 одержували від American Type Culture Collection (Manassas, VA, USA). Клітинну проліферацію, обумовлену включенням ³H-тимідину, вимірювали у всіх клітинних лініях у такий спосіб.

Клітини висівали в 96-ямкові планшети в кількості 6000 клітин на ямку в середовищі. Клітини попередньо обробляли сполуками із концентраціями, які складають приблизно 100, 10, 1, 0,1, 0,01, 0,001, 0,0001 і 0 мкм, у кінцевій концентрації DMSO, що складає приблизно 0,25 %, у трьох повторях при 37 °C у вологій атмосфері при 5 % CO₂ протягом 72 годин. Потім у кожному ямку додавали один мікрокурі ³H-тимідину (Amersham), і клітини інкубували знову при 37 °C у вологій атмосфері при 5 % CO₂ протягом 6 годин. Клітини збирали на UniFilter GF/C фільтрувальних планшетах (Perkin Elmer), застосовуючи пристрій для збору клітин (Tomtec), і залишали планшети сушитися протягом ночі. Додавали Microscint 20 (Packard) (25 мкл/ямка), і планшети аналізували в TopCount NXT (Packard). Радіоактивність кожної ямки вважали протягом однієї хвилини. Відсоток інгібування проліферації клітин розраховували усередненням усіх трьох повторів і нормалізуючи на DMSO-контроль (0 % інгібування). Кожна сполука тестували на кожній клітинній лінії в трьох окремих експериментах. Кінцеві значення IC₅₀ обчислювали, використовуючи нелінійну регресію, сигмоїдальний дозозалежний ефект, приймаючи верхнє значення за 100 % і нижнє значення за 0 %, допускаючи перемінний нахил (GraphPad Prism v3.02).

5.1.4. ІМУНОПРЕЦИПАЦІЯ І ІМУНОБЛОТ

Клітини Namalwa обробляли DMSO або визначеною кількістю сполуки за винаходом протягом 1 години, потім стимулювали 10 Од./мл Еро (R&D Systems) протягом 30 хвилин. Одержували клітинні лізати і або імунопреципітували із антитілами до Еро-рецептора, або негайно розділяли електрофорезом у ДСН-ПААГ. Імуноблоти забарвлювали антитілами до Akt, фосфо-Akt (Ser473 або Thr308), фосфо-Gab1 (Y627), Gab1, IRS2, актину і IRF-1 і аналізували на Storm 860 Imager, використовуючи програмне забезпечення ImageQuant (Molecular Dynamics).

5.1.5. АНАЛІЗ КЛІТИННОГО ЦИКЛУ

Клітини обробляли DMSO або визначеною кількістю сполуки за винаходом протягом ночі. Фарбування пропідію йодидом на клітинний цикл здійснювали, використовуючи CycleTEST PLUS (Becton Dickinson) згідно із протоколом виробника. Після фарбування клітини аналізували на цитометрі FACSCalibur, використовуючи програмне забезпечення ModFit LT (Becton Dickinson).

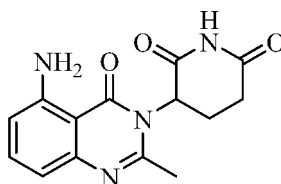
5.1.6. АНАЛІЗ АПОПТОЗУ

Клітини обробляли DMSO або визначеною кількістю сполуки за винаходом протягом різних періодів часу, потім промивали анексин V-промивним буфером (BD Biosciences). Клітини інкубували із анексином V і пропідій йодидом (BD Biosciences) протягом 10 хвилин. Зразки аналізували із використанням проточної цитометрії.

5.1.7. ЛЮЦИФЕРАЗНИЙ АНАЛІЗ

Клітини Namalwa трансфікували, використовуючи 4 мкг AP1-люциферази (Stratagene) і 3 мкл реагенти Lipofectamin 2000 (Invitrogen) на 1×10⁶ клітин згідно із інструкцією виробника. Через шість годин після трансфекції клітини обробляли DMSO або визначеною кількістю сполуки за винаходом. Люциферазну активність аналізували, використовуючи люциферазний лізуючий буфер і субстрат (Promega) і вимірюючи її на люмінометрі (Turner Designs).

5.2. ПРИКЛАД 2: ОДЕРЖАННЯ 3-(5-АМІНО-2-МЕТИЛ-4-ОКСО-4Н-ХІАЗОЛІН-3-ІЛ-)ПІПЕРИДИН-2,6-ДІОНУ (СПОЛУКА А)



Стадія 1: До розчину гідроксиду калію (16,1 г, 286 ммоль) у воді (500 мл) додавали 3-нітрофталімід (25,0 г, 130 ммоль) порціями при 0 °С. Суспензію перемішували при 0 °С протягом 3 годин і потім нагрівали до 30 °С протягом 3 годин. До розчину додавали HCl (100 мл, 6N). Отриману суспензію прохолоджували до 0 °С протягом 1 години. Суспензію фільтрували і промивали холодною водою (2×10 мл), одержуючи 3-нітрофталамінову кислоту у вигляді білої твердої речовини (24,6 г, вихід 90 %): ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,69 (ушир.с, 1H, NHN), 7,74 (т, J=8 Гц, 1H, Ar), 7,92 (дд, J=1,8 Гц, 1H, Ar), 8,13 (дд, J=1,8 Гц, 1H, Ar), 8,15 (ушир.с, 1H, NHN), 13,59 (с, 1H, OH); ¹³C-ЯМР (DMSO-d₆) δ 125,33, 129,15, 130,25, 132,54, 136,72, 147,03, 165,90, 167,31.

Стадія 2: До суміші 3-нітрофталамінової кислоти (24,6 г, 117 ммоль) і гідроксиду калію (6,56 г, 117 ммоль) у воді (118 мл) додавали суміш бромиду (6 мл), гідроксиду калію (13,2 г, 234 ммоль) у воді (240 мл) при 0 °С, потім додавали розчин гідроксиду калію (19,8 г, 351 ммоль) у воді (350 мл). Після витримування протягом 5 хвилин при 0 °С суміш нагрівали на масляній бані із температурою 100 °С протягом 1 години. Реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, а потім на водяній бані із льодом протягом 30 хвилин. До суміші по краплях додавали розчин HCl (240 мл, 2N) при 0 °С і отриману суміш залишали на 1 годину. Суспензію фільтрували і промивали водою (5 мл), одержуючи 2-аміно-6-нітробензойну кислоту у вигляді жовтої твердої речовини (15,6 г, вихід 73 %): ВЕРХ: колонка Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, швидкість потоку 1 мл/хв, 240 нм, CH₃CN/0,1 % H₃PO₄ із градієнтом від 5 до 95 % протягом 5 хвилин, 5,83 хв (85 %); ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 6,90 (дд, J=1,8 Гц, 1H, Ar), 7,01 (дд, J=1,9 Гц, 1H, Ar), 7,31 (т, J=8 Гц, 1H, Ar), 8,5-9,5 (ушир.с, 3H, OH, NH₂); ¹³C-ЯМР (DMSO-d₆) δ 105,58, 110,14, 120,07, 131,74, 149,80, 151,36, 166,30; ЖХ-МС: МН=183.

Стадія 3: Суміш 2-аміно-6-нітробензойної кислоти (1,5 г, 8,2 ммоль) в оцтовому ангідриді (15 мл) нагрівали при 200 °С протягом 30 хвилин у мікрохвильовій печі. Суміш фільтрували і промивали етилацетатом (20 мл). Фільтрат концентрували у вакуумі. Тверду речовину перемішували в ефірі (20 мл) 2 години. Суспензію фільтрували і промивали ефіром (20 мл), одержуючи 2-метил-5-нітробензо[d][1,3]оксазин-4-он у вигляді світло-коричневої твердої речовини (1,4 г, вихід 85 %): ВЕРХ: колонка Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, швидкість потоку 1 мл/хв, 240 нм, CH₃CN/0,1 % H₃PO₄ із градієнтом від 5 до 95 % протягом 5 хвилин, 5,36 хв (92 %); ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,42 (с, 3H, CH₃), 7,79 (дд, J=1,8 Гц, 1H, Ar), 7,93 (дд, J=1,8 Гц, 1H, Ar), 8,06 (т, J=8 Гц, 1H, Ar); ¹³C-ЯМР (DMSO-d₆) δ 20,87, 107,79, 121,54, 128,87, 137,19, 147,12, 148,46, 155,18, 161,78; ЖХ-МС: МН=207.

Стадія 4: Дві ампули, кожна із суспензією 5-нітро-2-метилбензо[d][1,3]оксазин-4-ону (0,60 г, 2,91 ммоль) і гідрохлориди 3-амінопіперидин-2,6-діону (0,48 г, 2,91 ммоль) у піридині (15 мл), нагрівали в мікрохвильовій печі при 170 °С протягом 10 хвилин. Суспензію фільтрували і промивали піридином (5 мл). Фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману суміш перемішували в HCl (30 мл, 1N), етилацетаті (15 мл) і ефірі (15 мл) протягом 2 годин. Суспензію фільтрували і промивали водою (30 мл) і етилацетатом (30 мл), одержуючи темно-коричневу тверду речовину, яку перемішували із метанолом (50 мл) при кімнатній температурі протягом ночі. Суспензію фільтрували і промивали метанолом, одержуючи 3-(2-метил-5-нітро-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді чорної твердої речовини (490 мг, вихід 27 %). Тверду речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 5: Суміш 3-(2-метил-5-нітро-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону (250 мг) і Pd(BH)₂ на вугіллі (110 мг) у ДМФА (40 мл) струшували в атмосфері водню (50 psi (0,34 МПа)) протягом 12 годин. Суспензію фільтрували через шар целіту і промивали DMF (10 мл). Фільтрат концентрували у вакуумі і отриману олію очищали колонковою флеш-хроматографією (силікагель, метанол/метиленхлорид), одержуючи 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді білої твердої речовини (156 мг, вихід 69 %): ВЕРХ: колонка Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, швидкість потоку 1 мл/хв, 240 нм, CH₃CN/0,1 % H₃PO₄ із градієнтом від 10 до 90 %, 3,52 хв (99,9 %); температура плавлення: 293-295 °С; ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,10-2,17 (м, 1H, CHN), 2,53 (с, 3H, CH₃), 2,59-2,69 (м, 2H, CH₂), 2,76-2,89 (CH₃, 1H, CHN), 5,14 (дд, J=6,11 Гц, 1H, NCH), 6,56 (д, J=8 Гц, 1H, Ar), 6,59 (д, J=8 Гц, 1H, Ar), 7,02 (с, 2H, NH₂), 7,36 (т, J=8 Гц, 1H, Ar), 10,98 (с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (DMSO-d₆) δ 20,98, 23,14, 30,52, 55,92, 104,15, 110,48, 111,37, 134,92, 148,17, 150,55, 153,62, 162,59, 169,65, 172,57; ЖХ-МС: МН=287; обчислено для C₁₄H₁₄N₄O₃+0,3H₂O: C, 57,65; H, 5,05; N, 19,21. Знайдено: C, 57,50; H, 4,73; N, 19,00.

5.3. ПРИКЛАД 3: ОДЕРЖАННЯ ГІДРОХЛОРИДУ СПОЛУКИ А

У скляній колбі із мішалкою ресуспендували приблизно 19 г сполуки А (вільної основи) приблизно в 200 мл ацетонітрилу і 200 мл води. Додавали приблизно 5 мл 12N соляної кислоти і суспензію розчиняли при нагріванні вище 55 °С. Розчин охолоджували до приблизно 45 °С і в колбу додавали затравочні кристали форми А1 сполуки А (наприклад, гідрохлориду). Потім по

краплях додавали 6N соляну кислоту, що приводило до подальшої кристалізації. Отриману суспензію повільно охолоджували. Потім суспензію фільтрували і осад на фільтрі промивали ацетонітрилом. Продукт потім сушили у вакуумній печі. Отриманий сухий продукт відповідає формі A1 сполуки А.

5 5.4. ПРИКЛАД 4: СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТВЕРДИХ ФОРМ

5.4.1. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ МЕТОДИКИ

Описані в даному документі способи проілюстровані на гідрохлориді сполуки А. Ці способи можуть бути використані або безпосередньо із деякими змінами для інших твердих форм сполуки А, описаної в даному документі.

10 Розчинність: зважений зразок гідрохлориду сполуки А (близько 50 мг) обробляли відомим об'ємом тестованого розчинника. Розчинники були або хімічної, або ВЕРХ-чистоти. Отриману суміш перемішували протягом щонайменше 24 годин при температурі близько 25 °С. Якщо візуально здавалося, що усі тверді частинки розчинилися, то передбачувану розчинність обчислювали на основі загального об'єму розчинника, використовуюваного для одержання
15 даного розчину. Фактична розчинність може бути вище обчисленої унаслідок великої кількості розчинника або повільної швидкості розчинення. Якщо присутня тверда речовина, то розчинність вимірювали гравіметрично. Відомий об'єм фільтрату випарювали до сухості і вимірювали вагу залишку.

Зрівноважування/суспензія і випаровування: експерименти по зрівноважуванню і
20 випаровуванню проводили шляхом додавання надлишку гідрохлориду сполуки А до приблизно 2 мл тестованого розчинника. Отриману суміш перемішували протягом щонайменше 24 годин при температурі близько 25 °С або близько 50 °С. Після досягнення рівноваги насичений розчин видаляли і залишали повільно випаровуватися у відкритому флаконі в атмосфері азоту при температурі близько 25 °С і близько 50 °С, відповідно. Тверді частинки, отримані в результаті
25 зрівноважування, фільтрували і сушили на повітрі.

Перекристалізація при охолодженні: окремі розчинники (THF/вода, MeCN/вода, MeOH/0,1N HCl і EtOH/0,1N HCl) насичували гідрохлоридом сполуки А при температурі близько 50-70 °С. Після повного розчинення твердої речовини розчин швидко охолоджували, поміщаючи його в холодильник (температура близько 0-5 °С). Тверді речовини виділяли через 1-3 дні.

30 Перекристалізація із розчинника/антирозчинника: вибраний розчинник (MeCN/вода) насичували гідрохлоридом сполуки А при кімнатній температурі. Після повного розчинення твердої речовини до розчину додавали антирозчинник (ацетон або ізопропанол). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Якщо осад не утворився, то ампулу додатково охолоджували, поміщаючи її в холодильник (із температурою близько 0-5 °С). Тверді
35 речовини, що утворилися в результаті перекристалізації, фільтрували і сушили на повітрі.

Дослідження подрібнювання: експерименти по подрібнюванню проводили, використовуючи шейкер Wig-L-Bug shaker. Приблизно 50 мг гідрохлориду сполуки А додавали в полістиролову пробірку (1"x½") із плексигласовими кульками ("3/8"). Пробірку закривали і поміщали на шейкер
40 приблизно на 50 с. Для вологого здрібнювання в пробірку додавали краплі води, і виходила волога паста до поміщення на шейкер.

Дослідження вологості: приблизно 30 мг гідрохлориду сполуки А поміщали в ампули темного скла в двох повторях. Ампули поміщали в камеру із температурою 40 °С і 75 %-ю відносною вологістю, причому одну ампулу залишали закритою, а одну - відкритою. Тверді речовини потім аналізували за допомогою XRPD через чотири тижні. Додатковий експеримент стресового впливу вологості проводили, поміщаючи приблизно 10 мг гідрохлориду сполуки А в DVS-апарат
45 при 95 %-й вологості і кімнатній температурі на чотири дні.

5.4.2. МЕТОДИКИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Рентгенівська дифракція порошку (XRPD): XRPD-аналіз проводили на порошковому дифрактометрі Thermo ARL X'TRA™, використовуючи випромінювання CuKα (1,54 Å). Прилад
50 постачений тонкосфокусованою рентгенівською трубкою. Напруга і струм генератора рентгенівських променів були встановлені на 45 кВ і 40 мА, відповідно. Розсіючі щілини були встановлені на 4 мм і 2 мм, а прийомні щілини встановлювали на 0,5 мм і 0,2 мм. Розсіяне випромінювання реєстрували за допомогою твердотільного Si(Li)-детектора із охолоджуючими елементами Пелтьє. Використовували безупинне сканування тета-2 тета із швидкістю 2,40°/хв.
55 (0,5 с/0,02° крок) від 1,5°2θ до 40°2θ. Корундовий стандарт застосовували для перевірки юстування приладу. Загалом, очікувалося, що позиції XRPD-піків будуть індивідуально варіювати між вимірами приблизно на ±0,2°2θ. Загалом, як зрозуміло в даній галузі, дві дифрактограми збігаються одна із одною, якщо характеристичні піки першої дифрактограми розташовані приблизно в тих же позиціях, що і характеристичні піки другої дифрактограми. Як
60 очевидно в даній галузі, визначення, чи збігаються дві дифрактограми або чи збігаються

індивідуальні піки на двох дифрактограмах, може вимагати обліку таких індивідуальних перемінних і параметрів, як, серед іншого, але без обмеження ними, переважаюча орієнтація, фазові домішки, ступінь кристалізації, розмір частинок, зміна в приладових налаштуваннях дифрактометра, зміна в параметрах збору XRPD-даних і/або зміна в обробці XRPD-даних.

5 Визначення відповідності двох дифрактограм може проводитися візуально і/або за допомогою комп'ютерного аналізу.

Диференціальна скануюча калориметрія (DSC): DSC-аналізи проводили на диференціальному скануючому калориметрі TA Instruments Q2000™. Індій використовували як калібровочний стандарт. Приблизно 2-5 мг зразка поміщали в тигель для DSC. Зразок нагрівали в атмосфері азоту із швидкістю 10°/хв. від приблизно 25 °С до кінцевої температури 300 °С. Точки плавлення вказували як екстрапольовані початкові температури.

10 Термогравіметричні аналізи (TGA): TGA-аналізи проводили на термогравіметричному аналізаторі TA Instruments Q5000™. Оксалат кальцію використовували для калібрування. Приблизно 5-20 мг точно зваженого зразка поміщали в тигель і завантажували в піч TGA.

15 Зразок нагрівали в атмосфері азоту із швидкістю 10°/хв. до кінцевої температури приблизно 300 °С.

Оптична мікроскопія: морфологічний аналіз зразка проводили на мікроскопі Olympus. Невеликі кількості зразка диспергували в мінеральній олії на скляному слайді із покривними стеклами і спостерігали при 20-кратному збільшенні.

20 Динамічна сорбція парів (DVS): гігроскопічність визначали на Surface Measurement Systems DVS. Як правило, зразок приблизно 2-10 мг поміщали в лоток для зразка в DVS-інструменті. Зразок аналізували на автоматизованому аналізаторі сорбції DVS при кімнатній температурі. Відносну вологість збільшували від 0 до 95 % RH із кроком у 10 % RH, потім при 95 % RH. Відносну вологість потім знижували аналогічним чином, щоб виконати повний цикл адсорбції/десорбції.

25 Розчинність по ВЕРХ: розчинність форми А в окремих водних і органічних розчинниках визначали, змішуючи тверду речовину із розчинниками при кімнатній температурі. Зразки фільтрували через 24 години інтенсивного перемішування і кількісно визначали за допомогою ВЕРХ за винятком DMSO, для якого розчинність вимірювали через 1 годину після перемішування.

5.4.3. РЕЗУЛЬТАТИ СКРИНІНГУ ТВЕРДИХ ФОРМ

30 Тверді форми, які містять сполуку А, що були отримані протягом скринінгу твердих форм, включали форми А, В, С, D, E, F і А1, і аморфні форми. Типові XRPD-дифрактограми, DSC-графіки, TGA-графіки і DVS-графіки для форм А, В, С, D, E, F і А1 наведені в даному документі на фіг. 1-21.

5.4.3.1. ТВЕРДІ ФОРМИ СПОЛУКИ А

Взаємоперетворення між різними твердими формами сполук А наведені на фіг. 22. Фізичні властивості форм А, В, С, D, E і F представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Характеристики твердих форм сполуки А

Форма	Морфологія	DSC-піки (°C)	TGA-втрата (% мас.)	Сорбція води при 95 % RH (% мас.)	Коментарі
A	Кристалічна, неупорядкована пластинка	145,3 (ушир.) 161,2 (екзо) 281,1 (початок)	5,87	3,19	Моногідрат
B	Кристалічна, неупорядкована форма	279,0 (початок)	0,00	0,11	Безводна
C	Кристалічна, неупорядкована форма	280,7 (початок)	0,07	0,17	Безводна
D	Напівкристалічна, неупорядкована форма	114,4 (ушир.) 283,3 (початок)	3,04	4,11	Нестабільна де-гідратована форма
E	Кристалічна, велика неупорядкована пластинка	147,0 (ушир.) 279,4 (початок)	5,98	0,26	Гідрат/сольват

Характеристики твердих форм сполуки А

Форма	Морфологія	DSC-піки (°C)	TGA-втрата (% мас.)	Сорбція вологи при 95 % RH (% мас.)	Коментарі
F	Кристалічна	170,4 (екзо) 266,5 (початок)			

У скляній колбі із мішалкою 3,5 г вільної основи сполуки А розчиняли приблизно в 14 мл DMSO і приблизно 0,7 мл води при кімнатній температурі. Додавали приблизно 2 мл води, і почалося утворення кристалів форми А сполуки А. По краплях додавали додаткову воду для подальшої кристалізації реакційної суміші. Потім реакційну суміш відфільтровували. Осад промивали розчином води і DMSO (1:1, об./об.) і чистою водою. Сирий осад висушували у вакуумній печі. Кінцевий сухий продукт відповідав формі А сполуки А.

В альтернативному варіанті форма А сполуки А може бути отримана шляхом затравки. У скляній колбі із мішалкою 3,5 г вільної основи сполуки А розчиняли приблизно в 14 мл DMSO і приблизно 0,7 мл води при кімнатній температурі. Додавали приблизно 1,3 мл води і затравочні кристали форми А сполуки А, і почалося утворення кристалів форми А сполуки А. По краплях додавали додаткову воду для подальшої кристалізації реакційної суміші. Потім реакційну суміш відфільтровували. Осад промивали розчином води і DMSO (1:1, об./об.) і чистою водою. Сирий осад висушували у вакуумній печі. Кінцевий сухий продукт відповідав формі А сполуки А.

Форму В сполуки А одержували із форми А за допомогою перекристалізації із суспензії в метанолі, ацетоні або ацетонітрилі. Перекристалізацію із суспензії проводили, додаючи надлишок сполуки А до 2 мл метанолу, ацетону або ацетонітрилу. Отриману суміш інтенсивно перемішували протягом щонайменше 24 годин при температурі близько 50 °C. Після досягнення рівноваги тверду речовину відфільтровували і висушували на повітрі.

Форму С сполуки А одержували із форми А за допомогою перекристалізації із суспензії в EtOAc, EtOH, ізопропанолі (IPA), MEK, n-BuOH або THF при температурі близько 50 °C. Перекристалізацію із суспензії проводили, додаючи надлишок сполуки А до 2 мл EtOAc, EtOH, IPA, MEK, n-BuOH або THF. Отриману суміш інтенсивно перемішували протягом щонайменше 24 годин при температурі близько 50 °C. Після досягнення рівноваги тверду речовину відфільтровували і висушували на повітрі.

Форму D сполуки А одержували із форми А за допомогою висушування форми А у вакуумній печі при температурі близько 80-90 °C.

Форму Е сполуки А одержували із форми А за допомогою перекристалізації із суспензії в ацетонітрилі, етанолі або ізопропанолі при кімнатній температурі. Перекристалізацію із суспензії проводили, додаючи надлишок сполуки А до 2 мл ацетонітрилу, етанолу або ізопропанолу. Отриману суміш інтенсивно перемішували протягом щонайменше 24 годин при кімнатній температурі. Після досягнення рівноваги тверду речовину відфільтровували і висушували на повітрі.

Форму F сполуки А одержували із форми А за допомогою перекристалізації із суспензії у воді при кімнатній температурі. Перекристалізацію із суспензії проводили, додаючи надлишок сполуки А до 2 мл води. Отриману суміш інтенсивно перемішували протягом щонайменше 16 годин при кімнатній температурі. Після досягнення рівноваги тверду речовину відфільтровували і висушували на повітрі.

5.4.3.2. ТВЕРДА ФОРМА А1 ГІДРОХЛОРИДУ СПОЛУКИ А

Форму А1 гідрохлориду сполуки А одержували в такий спосіб. У скляній колбі із мішалкою змішували 2 г гідрохлориду сполуки А із сумішшю розчинників, яка містить приблизно 20 мл ацетонітрилу і 20 мл води, і розчиняли при нагріванні вище 55 °C. Розчин охолоджували до 45 °C і додавали приблизно 3,3 мл 6N соляної кислоти, що викликало кристалізацію. Отриману суспензію повільно охолоджували і фільтрували. Осад промивали ацетонітрилом і висушували у вакуумній печі. Отриманий сухий продукт відповідав формі А1 сполуки А.

Великомасштабний спосіб. Великомасштабне одержання форми А1 здійснювали, змішуючи 100 г гідрохлориду сполуки А, 960 мл ацетонітрилу і 960 мл деіонізованої води в реакторі. Суміш нагрівали при інтенсивному перемішуванні до 60-70 °C і переміщали в другий реактор через убудований фільтр (0,45 мкм). Перший реактор промивали 100 мл суміші ацетонітрил:вода (1:1), яку переносили в другий реактор через убудований фільтр. Під час перенесення температуру в другому реакторі підтримували 65 °C. Температуру в другому

реакторі потім знижували до 45 °C і ініціювали кристалізацію, додаючи 3 г кристалів форми A1. Реакційна суміш починала кристалізуватися, її залишали для завершення процесу на 30 хвилин при 45 °C. До отриманої суспензії додавали 171 мл 6N HCl через убудований фільтр протягом 1 години, підтримуючи температуру реакції близько 45 °C. Реакційну суміш залишали на 1,5 години при 45 °C і охолоджували до 0 °C лінійним градієнтом за 4 години. Реакційну суміш залишали на 1 годину при 0 °C. Надосадову рідину розділяли для UPLC-концентрування. Концентрація форми A1 у супернатанті складала 5 мг/мл. Суспензії відфільтровували через пористий скляний фільтр під вакуумом. Осад промивали 2×300 мл ацетонітрилу. Осад висушували у вакуумній печі при 40 °C доти, доки вмісту ацетонітрилу не стало менше 400 ч/млн. Сухий осад форми A1 являв собою білий/не зовсім білий порошок.

Було встановлено, що суміш ацетонітрилу і води є єдиною системою розчинників, яка забезпечувала прийнятні властивості для масштабування, наприклад, розчинність вище приблизно 50 г/мл продукту. Надлишок HCl був доданий для попередження утворення вільної основи сполуки A. У деяких випадках було знайдено, що відсутність HCl у процесі приводило до утворення вільної основи. Також думають, що надлишок HCl покращує вихід форми A1 у ході кристалізації.

Фізичні властивості гідрохлориду були однаковими від партії до партії. TGA-аналіз показує невелика кількість залишкового розчинника (також, по ЯМР залишковий ацетонітрил може бути знижений до менше ніж 400 ppm). DSC показує єдина подія при ~280 °C, яка, як думають, є розкладанням (аналогічно температурі розкладання вільної основи). Мікроскопічні дослідження показують морфологію довгих паличок.

Дослідження розчинності. Була визначена приблизна розчинність форми A1 гідрохлориду сполуки A в різних розчинниках при температурі близько 25 °C. Було знайдено, що форма A1 є найбільш розчинною (>25 мг/мл) у сумішах MeCN/вода (1:1) і THF/вода (1:1). Було знайдено, що форма A1 має помірну розчинність (3-10 мг/мл) у суміші EtOH/вода (1:1), MeOH, CH₂Cl₂, THF і воді. Було знайдено, що форма A1 має низьку розчинність (<3 мг/мл) в інших протестованих органічних розчинниках. Розчинність форми A1 в окремих розчинниках була також протестована за допомогою ВЕРХ, і результати наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Розчинність

Розчинник	Розчинність (мг/мл)
Вода	1,71
0,9 % NaCl	1,90
0,1 N HCl	5,34
Ацетатний буфер (pH 4,0)	0,31
Фосфатний буфер (pH 6,8)	0,03
Ацетонітрил (AcCN)	0,02
Ацетон	2,55
Метанол (MeOH)	0,27
Ізопропанол (iPrOH)	0,02
Етилацетат (EtAc)	<0,001
Тетрагідрофуран (THF)	<0,005
Гептан	<0,001
Толуол	<0,005
Диметилсульфоксид (DMSO)	21,88

Суспензійні експерименти проводили при кімнатній температурі і 50 °C із використанням форми A1 гідрохлориду сполуки A як вихідного матеріалу. Результати підсумовані в таблицях 4 і 5. За допомогою XRPD було підтверджено, що усі тверді речовини, виділені із чистих органічних розчинників після 24 годин перебування в суспензії, є формою A1. Також було підтверджено, що тверді речовини, виділені із суспензії в суміші THF/вода при 50 °C, є формою A1. Було показано, що тверді речовини, виділені із суспензії в інших водних/органічних або водних розчинниках, являють собою суміші форми A1 і вільної основи сполуки A, що дозволяє припустити часткову дисоціацію гідрохлориду.

Таблиця 4

Експерименти по зрівноважуванню при кімнатній температурі

Розчинник	Результати XRPD
Ацетон	Форма A1
Ацетонітрил	Форма A1
н-бутанол	Форма A1
Етанол	Форма A1
Етилацетат	Форма A1
Гептан	Форма A1
Метанол	Форма A1
Метиленхлорид	Форма A1
Метилетилкетон	Форма A1
Метил-трет-бутиловий ефір	Форма A1
2-пропанол	Форма A1
Толуол	Форма A1
Тетрагідрофуран	Форма A1
Вода	Форма A + форма A1
Етанол/вода (1:1)	Форма A + форма A1
Ацетонітрил/вода (1:1)	Форма A + форма A1
Тетрагідрофуран/вода (1:1)	Форма A + форма A1

Таблиця 5

Експерименти по зрівноважуванню при температурі 50 °C

Розчинник	Результати XRPD
Ацетон	Форма A1
Ацетонітрил	Форма A1
н-бутанол	Форма A1
Етанол	Форма A1
Етилацетат	Форма A1
Гептан	Форма A1
Метанол	Форма A1
Метилетилкетон	Форма A1
2-пропанол	Форма A1
Толуол	Форма A1
Тетрагідрофуран	Форма A1
Вода	Форма A + форма A1
Етанол/вода (1:1)	Форма A + форма A1
Ацетонітрил/вода (1:1)	Форма A + форма A1
Тетрагідрофуран/вода (1:1)	Форма A1

- Проводили експерименти по випарюванню. Результати наведені в таблицях 6 і 7. При випарюванні при кімнатній температурі було підтверджено, що тверді речовини, отримані із води, EtOH/води і MeCN/води, являли собою форму A1. Часткова або повна дисоціація солі спостерігалася в MeOH, THF і THF/воді. Для випарювання при 50 °C було підтверджено, що тверді речовини, отримані із MeOH, води, EtOH/води і MeCN/води, являли собою форму A1. Було показано, що тверда речовина із THF/води являлася аморфною.

Таблиця 6

Експерименти по випарюванню при кімнатній температурі

Розчинник	Результати XRPD
Ацетон	Немає даних
Ацетонітрил	Немає даних

Таблиця 6

Експерименти по випарюванню при кімнатній температурі

Розчинник	Результати XRPD
н-бутанол	Немає даних
Етанол	Немає даних
Етилацетат	Немає даних
Гептан	Немає даних
Метанол	Форма А + форма А1
Метилетилкетон	Немає даних
2-пропанол	Немає даних
Толуол	Немає даних
Тетрагідрофуран	Немає даних
Вода	Форма А1
Етанол/вода (1:1)	Форма А1
Ацетонітрил/вода (1:1)	Форма А1
Тетрагідрофуран/вода (1:1)	Форма А + форма А1

Таблиця 7

Експерименти по випарюванню при температурі 50 °С

Розчинник	Результати XRPD
Ацетон	Немає даних
Ацетонітрил	Немає даних
н-бутанол	Немає даних
Етанол	Немає даних
Етилацетат	Немає даних
Гептан	Немає даних
Метанол	Форма А1
Метилетилкетон	Немає даних
2-пропанол	Немає даних
Толуол	Немає даних
Тетрагідрофуран	Немає даних
Вода	Форма А1
Етанол/вода (1:1)	Форма А1
Ацетонітрил/вода (1:1)	Форма А1
Тетрагідрофуран/вода (1:1)	Аморфне

Перекристалізацію проводили в декількох сумішах органічних/водних розчинників. Результати наведені в таблиці 8. Було підтверджено, що тверді речовини із MeCN/вода, MeOH/0,1N HCl або EtOH/0,1N HCl являють собою форму А1. Повна дисоціація солі спостерігалася в THF/вода.

Кристалізацію із антирозчинника також проводили із використанням MeCN/вода як вихідну систему розчинників і із використанням ацетону або IPA як антирозчинника. Форму А1 одержували при використанні ацетону як антирозчинника, а при використанні IPA як антирозчинник спостерігалася часткова дисоціація солі.

Таблиця 8

Перекристалізація без використання або із використанням антирозчинників

Розчинник	Антирозчинник	Співвідношення (розчинник/антирозчинник)	Результати XRPD
THF/H ₂ O	Немає даних	Немає даних	Форма А
MeCN/H ₂ O	Немає даних	Немає даних	Форма А1 + форма А
MeOH/0,1N HCl	Немає даних	Немає даних	Форма А1
EtOH/0,1N HCl	Немає даних	Немає даних	Форма А1

Таблиця 8

Перекристалізація без використання або із використанням антирозчинників

Розчинник	Антирозчинник	Співвідношення (розчинник/антирозчинник)	Результати XRPD
MeCN/H ₂ O	Ацетон	1:5	Форма A1
MeCN/H ₂ O	IPA	1:5	Форма A1 + форма A

Експерименти по подрібнюванню проводили із додаванням і без додавання води як додаткову спробу одержання поліморфних форм. Було знайдено, що форма A1 не змінюється при подрібнюванні. Результати наведені в таблиці 9.

5

Таблиця 9

Експерименти по подрібнюванню

Вихідна форма	Тестовані умови	Результати XRPD
Форма A	Сухе подрібнювання	Форма A1
Форма A	Вологе подрібнювання (паста)	Форма A1

Характеристика форми A1

Форма A1 мала кристалічну XRPD дифрактограму, як показано на фіг. 18, і голчасту структуру кристала. TGA- і DSC-термограми форми A1 показані на фіг. 19 і 20, відповідно. Незначне зниження ваги спостерігалось до розкладання, початкова температура якого складала приблизно 276 °C, що було визначено методом DSC.

10

Сорбція/десорбція вологи формою A1 була визначена за допомогою DVS, і результати наведені на фіг. 21. Маса форми A1 змінювалася на 0,15 % стосовно сухої маси при збільшенні відносної вологості із 0 до 95 %, що свідчить про те, що матеріал не гігроскопічний. Після проходження повного циклу адсорбції/десорбції XRPD-дифрактограма зразка показала, що речовина не змінилася в порівнянні із вихідною формою A1.

15

Стабільність форми A1 визначали шляхом впливу на зразок навколишніх умов 40 °C/75 % RH протягом чотирьох тижнів і 95 % RH при кімнатній температурі протягом чотирьох днів. Тверда форма речовини не змінилася в порівнянні із вихідним зразком, який не піддається впливу навколишнього середовища (таблиця 10). Також було знайдено, що форма A1 стабільна при тиску 2000 psi (13,79 МПа) протягом приблизно 1 хвилини.

20

Таблиця 10

Експерименти по подрібнюванню

Вихідна форма	Тестовані умови	Результати XRPD
Форма A1	40 °C/75 % RH протягом чотирьох тижнів, відкрита ампула	Форма A1
Форма A1	40 °C/75 % RH протягом чотирьох тижнів, закрита ампула	Форма A1
Форма A1	95 % RH протягом чотирьох днів	Форма A1

Виходячи із досліджень характеристик було знайдено, що форма A1 є стабільною, безводною і негігроскопічною кристалічною речовиною.

25

Хоча винахід описаний на конкретних варіантах здійснення, для досвідчених фахівців у даній галузі буде очевидним, що можна провести різні зміни і модифікації, не відхиляючи від суті і обсягу винаходу, визначених у формулі винаходу. Також передбачається, що такі модифікації входять в обсяг прикладеної формули винаходу.

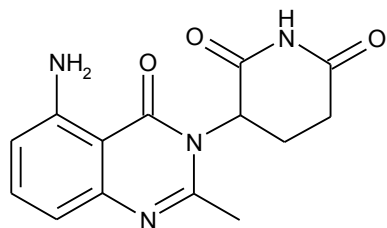
30

Усі патенти, патентні заявки і публікації, цитовані в даному винаході, цілком включені в даний документ. Цитування або вказівка будь-якого посилання в даній заявці не є визнанням того, що дане посилання є прототипом заявленого винаходу. Повний обсяг винаходу буде краще зрозумілий на підставі прикладеної формули винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Тверда форма 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону:

5



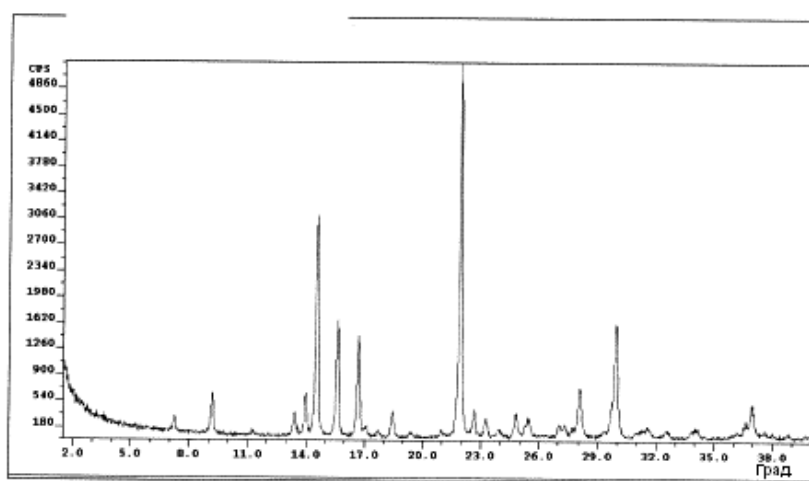
або його гідрохлоридної солі,

яка має порошкову рентгенограму, що включає:

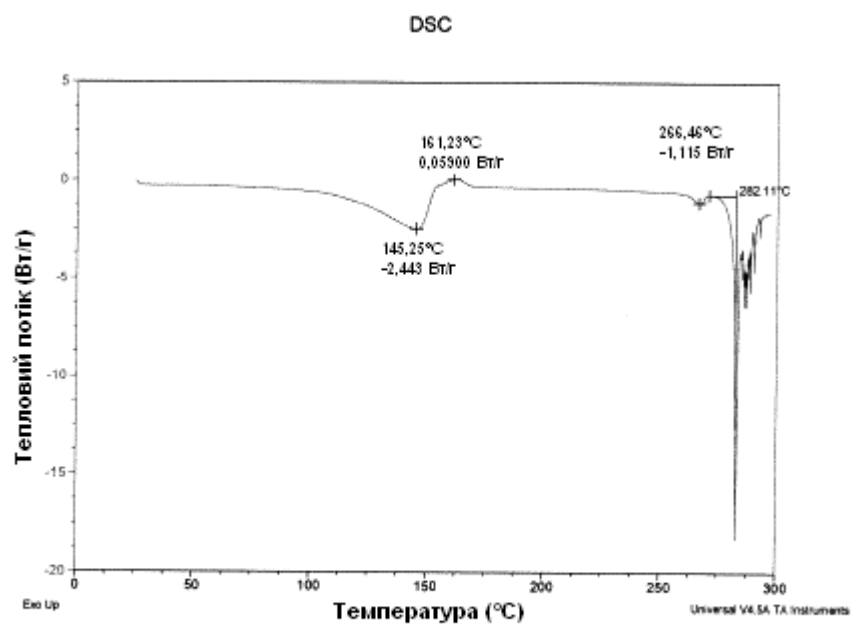
- 10 піки при приблизно 8,6, 13,1, 20,5 і 26,3 градуса 2 θ ;
- піки при приблизно 14,6, 15,6, 16,7, 21,9 і 30,0 градуса 2 θ ;
- піки при приблизно 10,6, 14,7, 19,1 і 25,9 градуса 2 θ ;
- піки при приблизно 10,8, 15,1, 25,1 і 26,6 градуса 2 θ ;
- 15 піки при приблизно 16,7, 21,7, 21,9 і 25,8 градуса 2 θ ;
- піки при приблизно 7,3, 14,6, 22,0, 30,0 і 37,0 градуса 2 θ ; або
- піки при приблизно 14,5, 15,7, 22,7 і 29,9 градуса 2 θ .
2. Тверда форма за п. 1, яка має порошкову рентгенограму, представлену на фіг. 18.
3. Тверда форма за п. 1, яка є твердою формою гідрохлориду 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону і має порошкову рентгенограму, яка включає піки при
- 20 приблизно 8,6, 13,1, 20,5 і 26,3 градуса 2 θ .
4. Тверда форма за п. 3, яка має порошкову рентгенограму, що включає піки при приблизно 8,6, 11,3, 13,1, 15,3, 17,3, 20,5, 22,7, 23,6, 26,3 і 31,4 градуса 2 θ .
5. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 2-4, яка має графік диференціальної скануючої калориметрії, який включає ендотермічну подію із початковою температурою приблизно 276 °С.
- 25 6. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 2-5, яка має графік термогравіметричного аналізу, який включає втрату маси менше ніж приблизно 0,5 % при нагріванні від приблизно 25 °С до приблизно 150 °С.
7. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 2-6, яка є безводною.
8. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 2-7, маса якої збільшується менше ніж приблизно на
- 30 0,5 % при збільшенні відносної вологості від приблизно 0 % до приблизно 95 %.
9. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 2-8, яка негігроскопічна.
10. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 2-9, яка стабільна при впливі приблизно 40 °С і приблизно 75 %-й відносній вологості протягом чотирьох тижнів.
11. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 2-10, у якій молярне співвідношення 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону і гідрохлориду складає від приблизно 0,1 до
- 35 приблизно 10.
12. Тверда форма за п. 1, яка має порошкову рентгенограму, як показано на фіг. 1.
13. Тверда форма за п. 1, яка має порошкову рентгенограму, що включає піки при приблизно 14,6, 15,6, 16,7, 21,9 і 30,0 градуса 2 θ .
- 40 14. Тверда форма за п. 13, яка має порошкову рентгенограму, що включає піки при приблизно 9,2, 13,4, 14,0, 14,6, 15,6, 16,7, 18,5, 21,9, 22,7, 24,8, 28,1, 30,0 і 37,0 градуса 2 θ .
15. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 12-14, яка має графік диференціальної скануючої калориметрії, що включає ендотермічну подію із початковою температурою приблизно 282 °С.
16. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 12-15, яка має графік термогравіметричного аналізу, що включає втрату маси менше ніж приблизно 6 % при нагріванні від приблизно 25 °С
- 45 до приблизно 150 °С.
17. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 12-16, маса якої збільшується менше ніж приблизно на 6 % або приблизно на 6 % при збільшенні відносної вологості від приблизно 0 % до приблизно 95 %.
- 50 18. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 12-17, яка є гідратованою.
19. Тверда форма за п. 18, причому кристалічна решітка твердої форми містить приблизно 1 молярний еквівалент води на моль 3-(5-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону.
20. Тверда форма за п. 1, яка має порошкову рентгенограму, як показано на фіг. 4.

21. Тверда форма за п. 1, яка має порошкову рентгенограму, що включає піки при приблизно 10,6, 14,7, 19,1 і 25,9 градуса 2 θ .
22. Тверда форма за п. 21, яка має порошкову рентгенограму, що включає піки при приблизно 10,6, 11,4, 12,6, 13,7, 14,7, 19,1, 20,3, 20,9, 21,2, 22,9, 24,9, 25,3, 25,9, 26,9, 29,5 і 33,8 градуса 2 θ .
23. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 20-22, яка має графік диференціальної скануючої калориметрії, що включає ендотермічну подію із початковою температурою приблизно 279 °С.
24. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 20-23, яка має графік термогравіметричного аналізу, що включає втрату маси менше ніж приблизно 0,1 % при нагріванні від приблизно 25 °С до приблизно 150 °С.
25. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 20-24, маса якої збільшується менше ніж приблизно на 0,2 % при збільшенні відносної вологості від приблизно 0 % до приблизно 95 %.
26. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 20-25, яка є несольватованою.
27. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 20-26, яка є негігроскопічною.
28. Тверда форма за п. 1, яка має порошкову рентгенограму, як показано на фіг. 7.
29. Тверда форма за п. 1, яка має порошкову рентгенограму, що включає піки при приблизно 10,8, 15,1, 25,1 і 26,6 градуса 2 θ .
30. Тверда форма за п. 29, яка має порошкову рентгенограму, що включає піки при приблизно 10,8, 11,9, 15,1, 18,8, 19,2, 19,3, 22,0, 24,9, 25,1, 26,6 і 29,2 градуса 2 θ .
31. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 28-30, яка має графік диференціальної скануючої калориметрії, що включає ендотермічну подію із початковою температурою приблизно 281 °С.
32. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 28-31, яка має графік термогравіметричного аналізу, що включає втрату маси менше ніж приблизно 0,1 % при нагріванні від приблизно 25 °С до приблизно 150 °С.
33. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 28-32, маса якої збільшується менше ніж приблизно на 0,2 % при збільшенні відносної вологості від приблизно 0 % до приблизно 95 %.
34. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 28-33, яка є несольватованою.
35. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 28-34, яка є негігроскопічною.
36. Тверда форма за п. 1, яка має порошкову рентгенограму, як показано на фіг. 10.
37. Тверда форма за п. 1, яка має порошкову рентгенограму, що включає піки при приблизно 16,7, 21,7, 21,9 і 25,8 градуса 2 θ .
38. Тверда форма за п. 37, яка має порошкову рентгенограму, що включає піки при приблизно 10,6, 14,0, 14,6, 15,7, 16,3, 16,7, 18,8, 21,7, 21,9, 24,8, 25,1, 25,8, 28,1 і 28,6 градуса 2 θ .
39. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 36-38, яка має графік диференціальної скануючої калориметрії, що включає ендотермічну подію із початковою температурою приблизно 283 °С.
40. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 36-39, яка має графік термогравіметричного аналізу, що включає втрату маси менше ніж приблизно 4 % при нагріванні від приблизно 25 °С до приблизно 150 °С.
41. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 36-40, маса якої збільшується менше ніж приблизно на 6 % або приблизно на 6 % при збільшенні відносної вологості від приблизно 0 % до приблизно 95 %.
42. Тверда форма за п. 1, яка має порошкову рентгенограму, як показано на фіг. 13.
43. Тверда форма за п. 1, яка має порошкову рентгенограму, що включає піки при приблизно 7,3, 14,6, 22,0, 30,0 і 37,0 градуса 2 θ .
44. Тверда форма за п. 43, яка має порошкову рентгенограму, що включає піки при приблизно 7,3, 9,3, 12,2, 14,0, 14,6, 15,7, 16,8, 21,0, 22,0, 22,7, 29,4, 30,0 і 37,0 градуса 2 θ .
45. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 42-44, яка має графік диференціальної скануючої калориметрії, що включає ендотермічну подію із початковою температурою приблизно 279 °С.
46. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 42-45, яка має графік термогравіметричного аналізу, що включає втрату маси менше ніж приблизно 6 % при нагріванні від приблизно 25 °С до приблизно 150 °С.
47. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 42-46, маса якої збільшується менше ніж приблизно на 0,5 % при збільшенні відносної вологості від приблизно 0 % до приблизно 95 %.
48. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 42-47, яка є гідратованою.
49. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 42-48, яка є негігроскопічною.
50. Тверда форма за п. 1, яка має порошкову рентгенограму, як показано на фіг. 16.
51. Тверда форма за п. 1, яка має порошкову рентгенограму, що включає піки при приблизно 14,5, 15,7, 22,7 і 29,9 градуса 2 θ .
52. Тверда форма за п. 51, яка має порошкову рентгенограму, що включає піки при приблизно 7,2, 9,1, 14,5, 15,7, 16,8, 18,3, 21,9, 22,7, 29,9 і 36,9 градуса 2 θ .

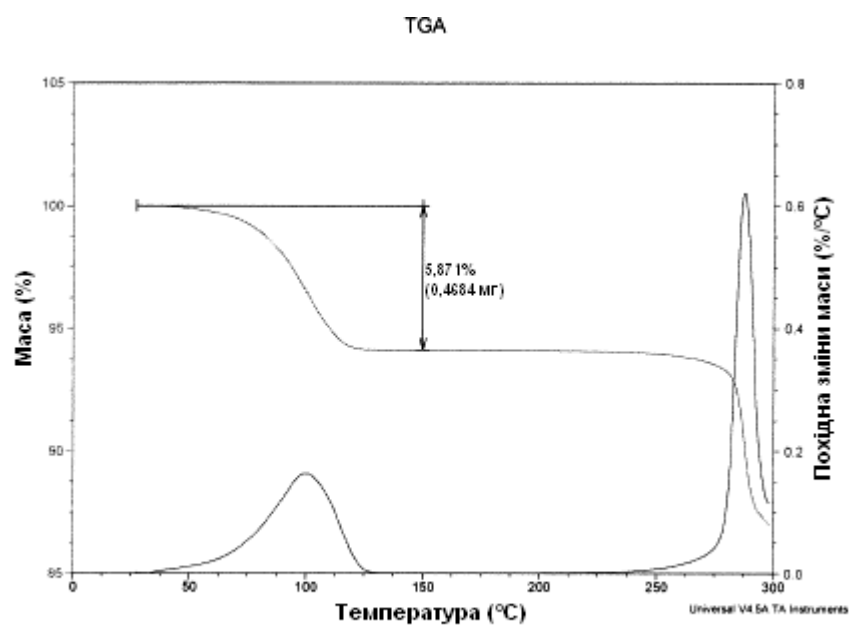
53. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 50-52, яка має графік диференціальної скануючої калориметрії, що включає ендотермічну подію із початковою температурою приблизно 267 °С.
54. Тверда форма за будь-яким одним із пп. 50-53, яка є гідратованою.
55. Суміш, яка містить дві або кілька твердих форм, вибраних із твердих форм за пп. 1-54.
- 5 56. Фармацевтична композиція, яка містить тверду форму за будь-яким одним із пп. 1-54 або суміш за п. 55 і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або допоміжну речовину.
57. Фармацевтична композиція за п. 56, причому композиція складена для перорального, парентерального або внутрішньовенного введення.
- 10 58. Фармацевтична композиція за п. 56 або 57, причому композиція складена у вигляді стандартної лікарської форми.
59. Фармацевтична композиція за п. 58, причому пероральною лікарською формою є таблетка або капсула.
60. Спосіб лікування, контролю або попередження раку, який включає введення пацієнту твердої форми за будь-яким одним з пп. 1-54, суміші за п. 55 або фармацевтичної композиції за 15 будь-яким з пп. 56-59.
61. Спосіб за п. 60, який додатково включає введення другого активного засобу.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

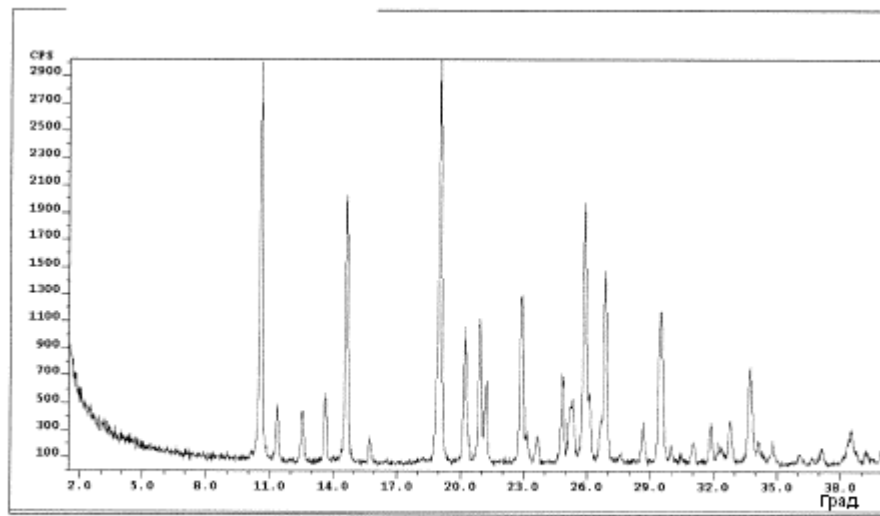


Fig. 4

DSC

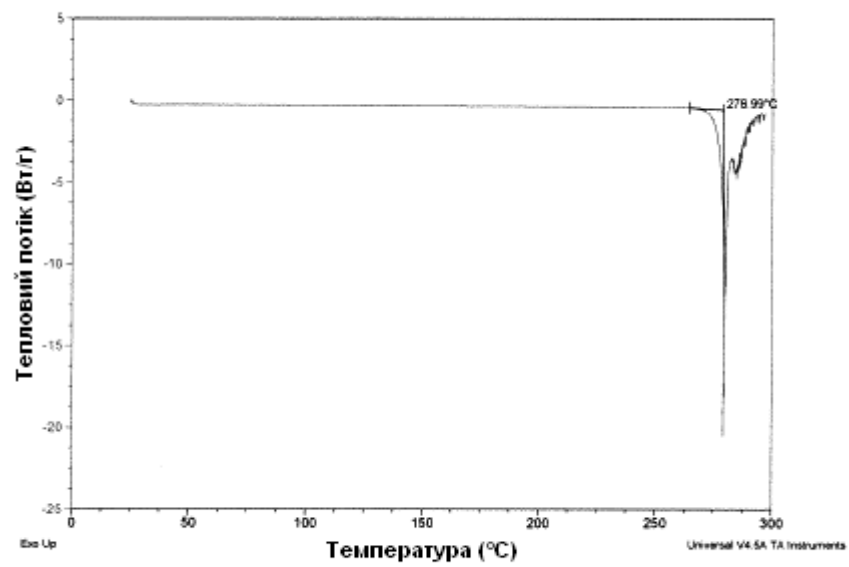


Fig. 5

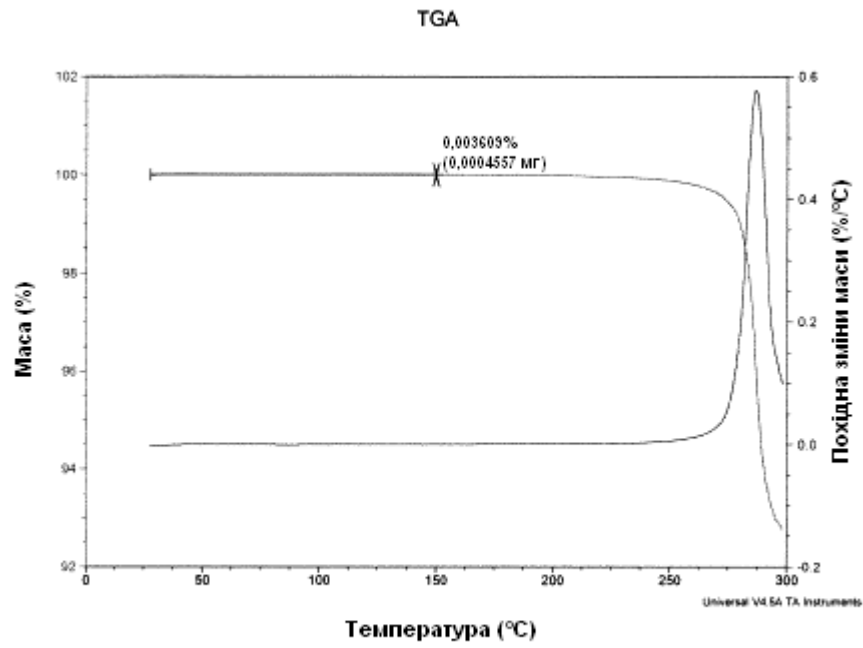


Fig. 6

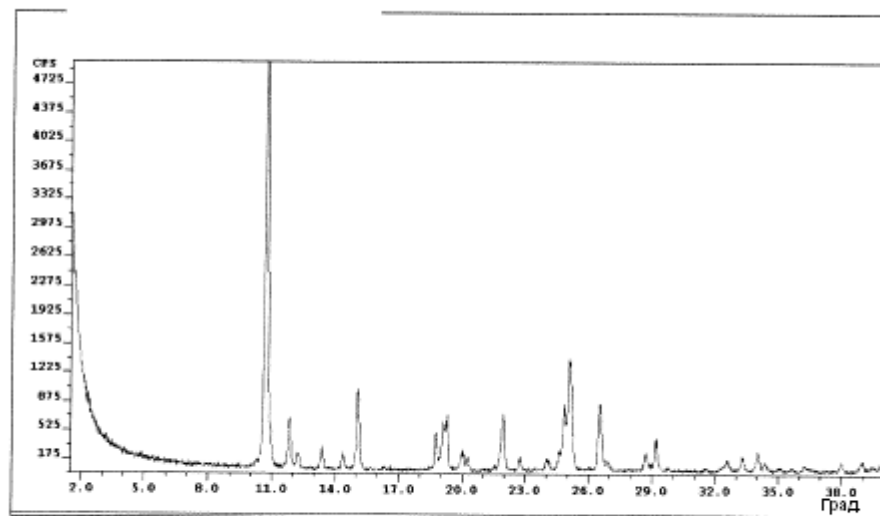


Fig. 7

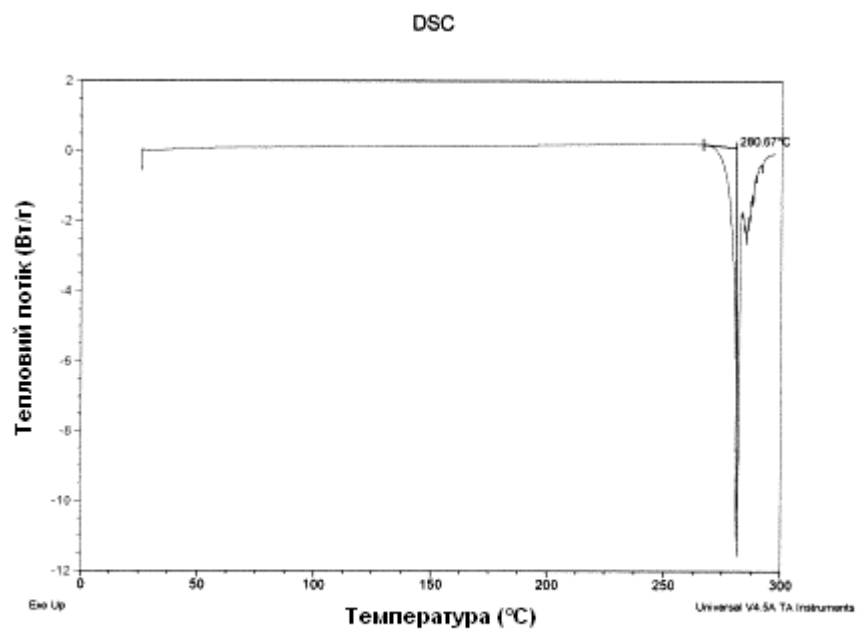


Fig. 8

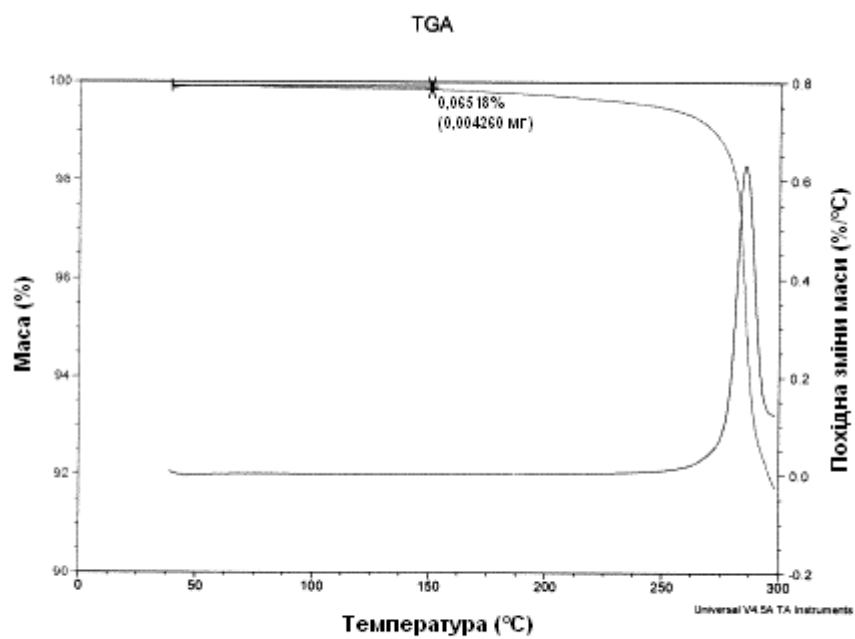


Fig. 9

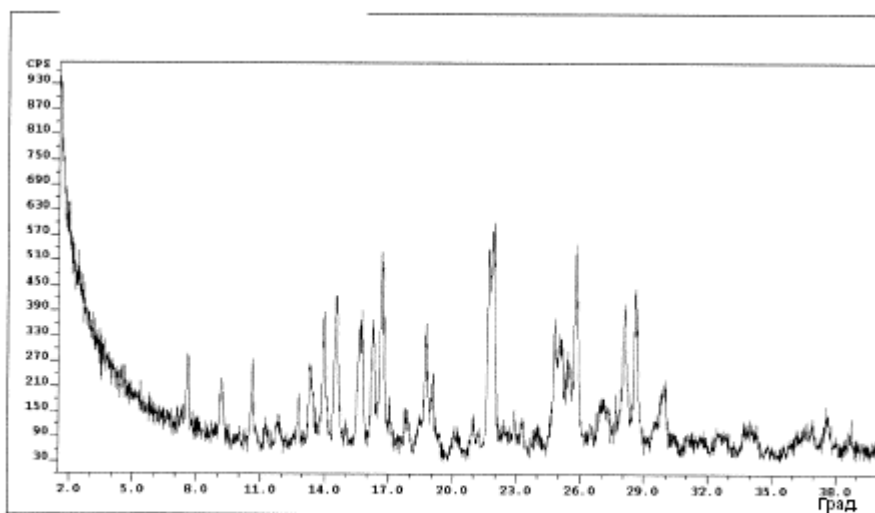


Fig. 10

DSC

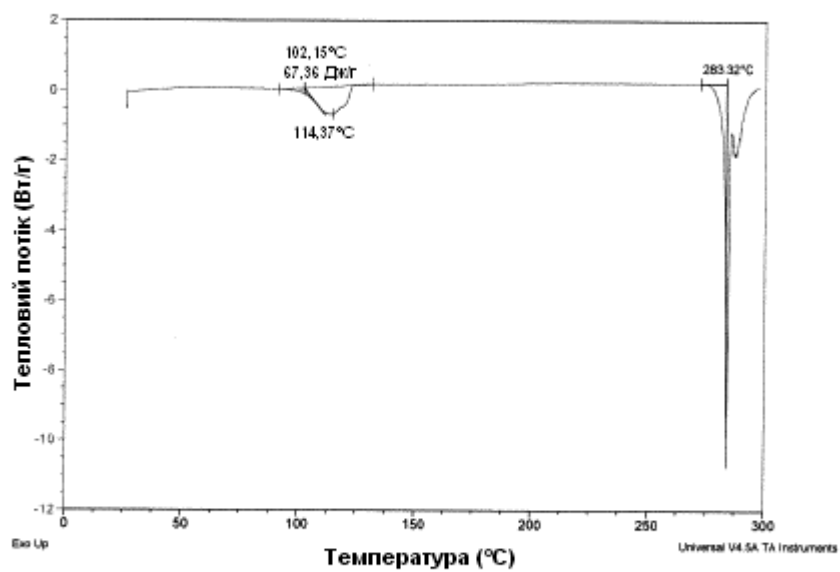


Fig. 11

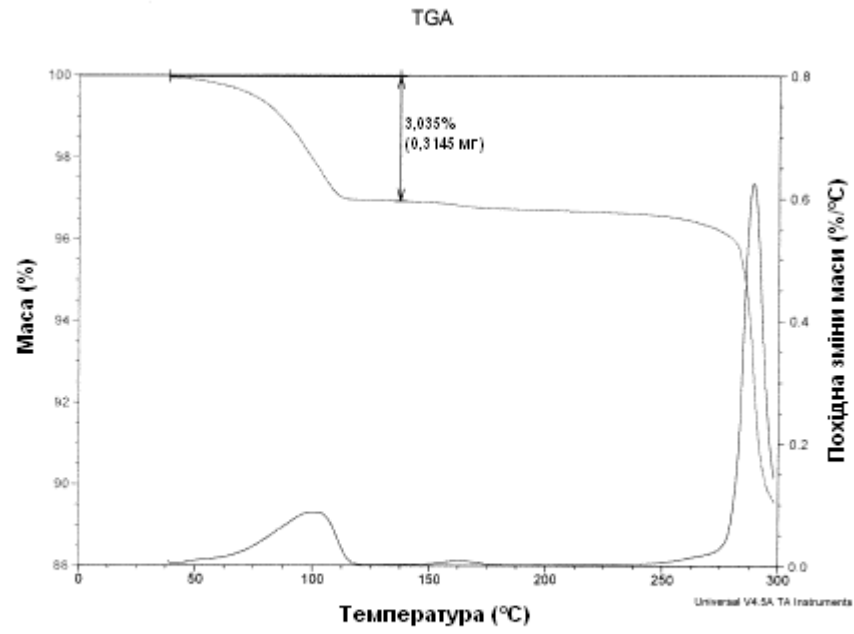


Fig. 12

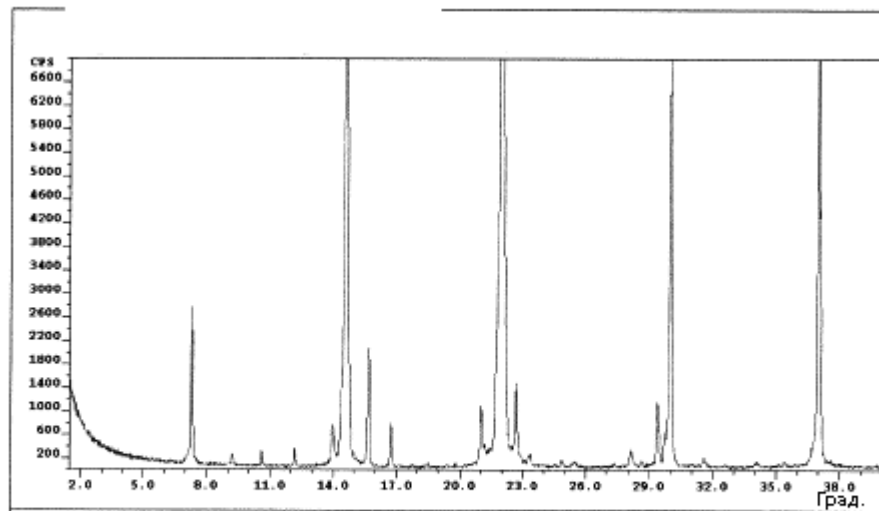
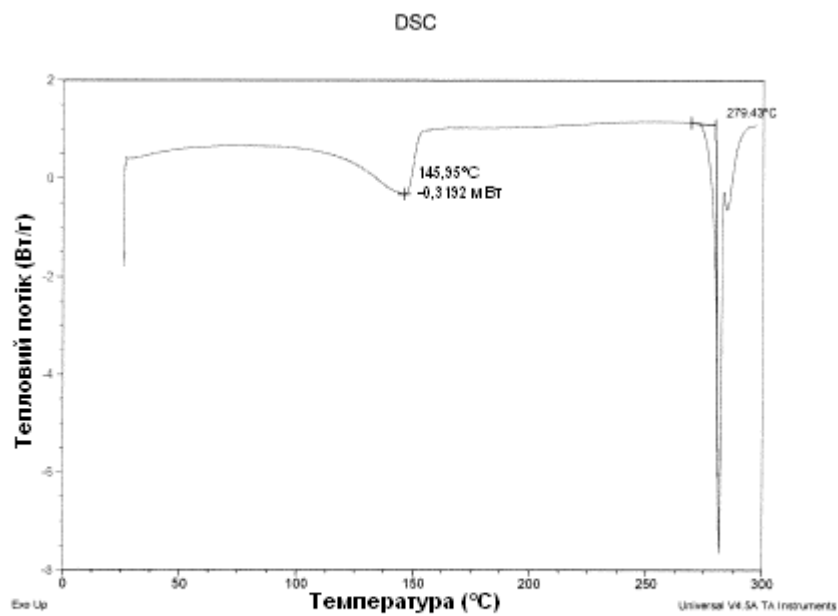
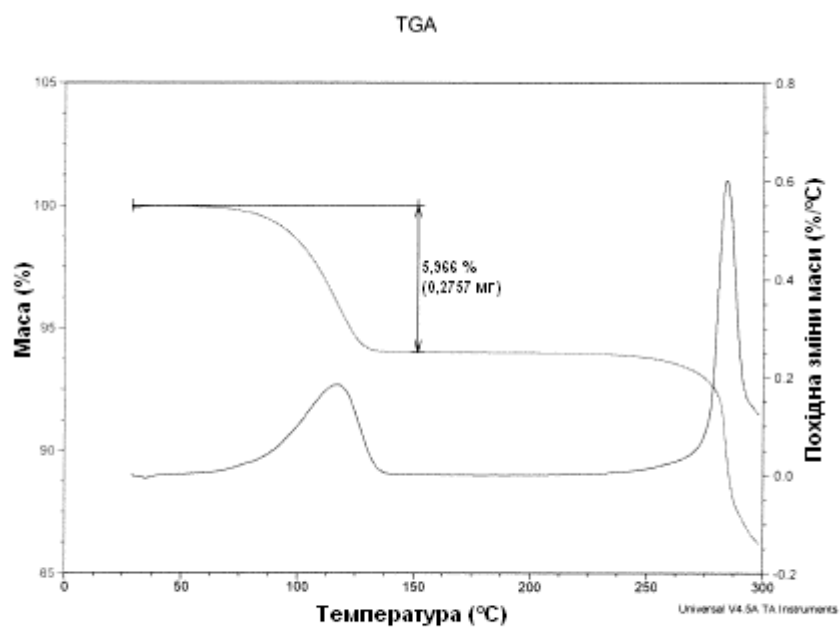


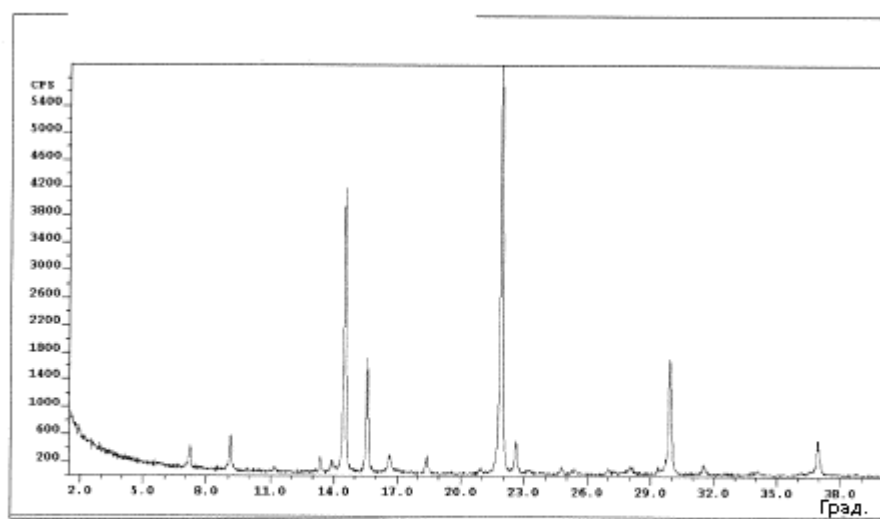
Fig. 13



Фіг. 14

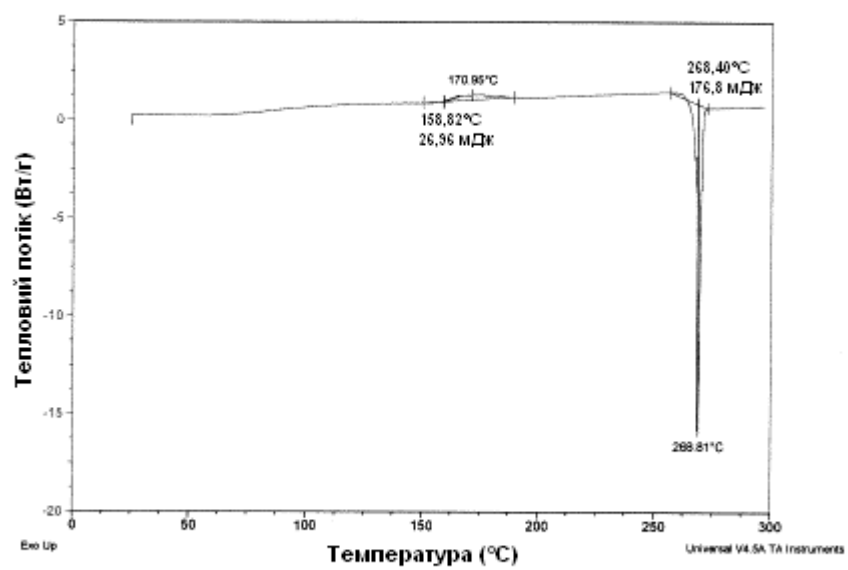


Фіг. 15



Фиг. 16

DSC



Фиг. 17

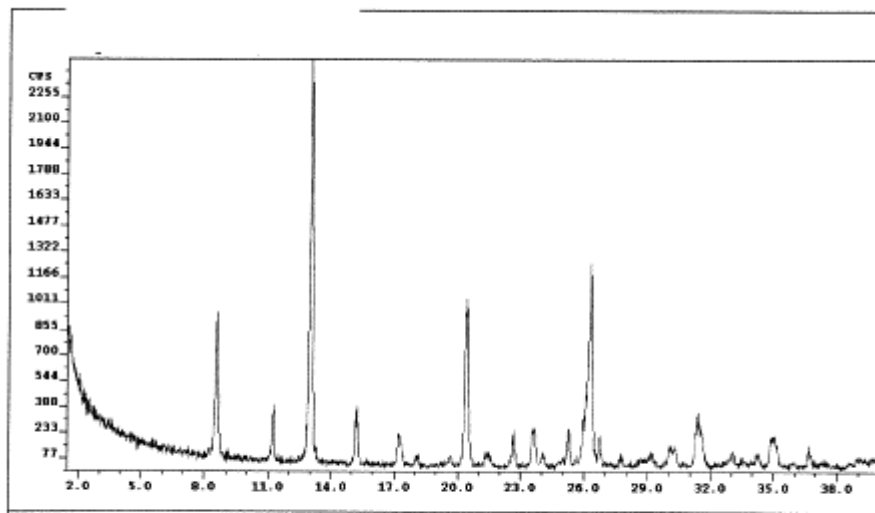


Fig. 18

DSC

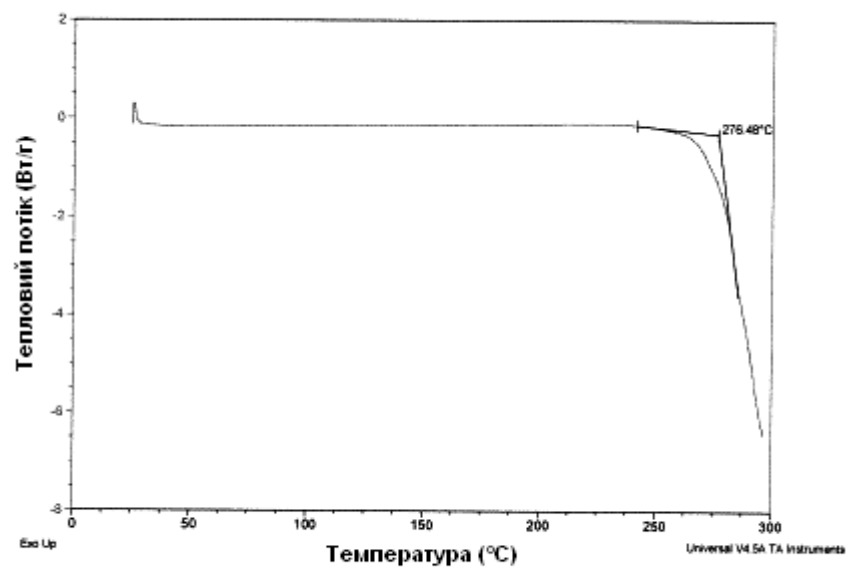
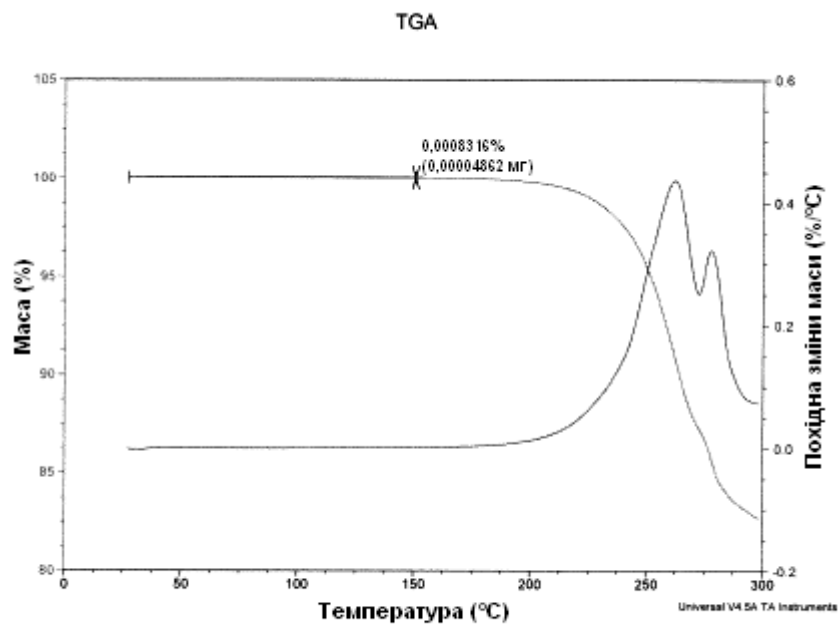
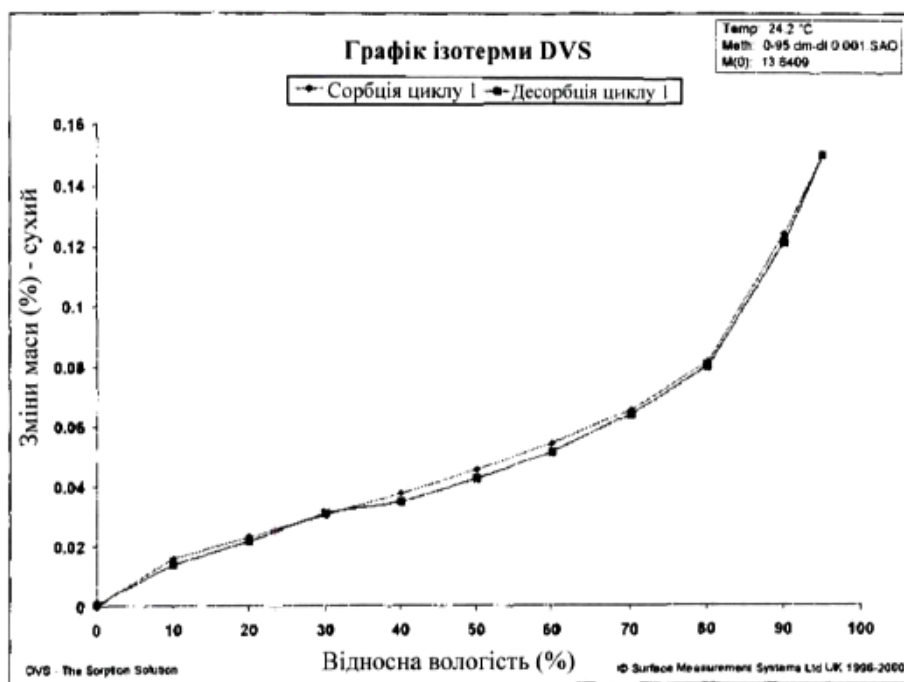


Fig. 19



Фіг. 20



Фіг. 21

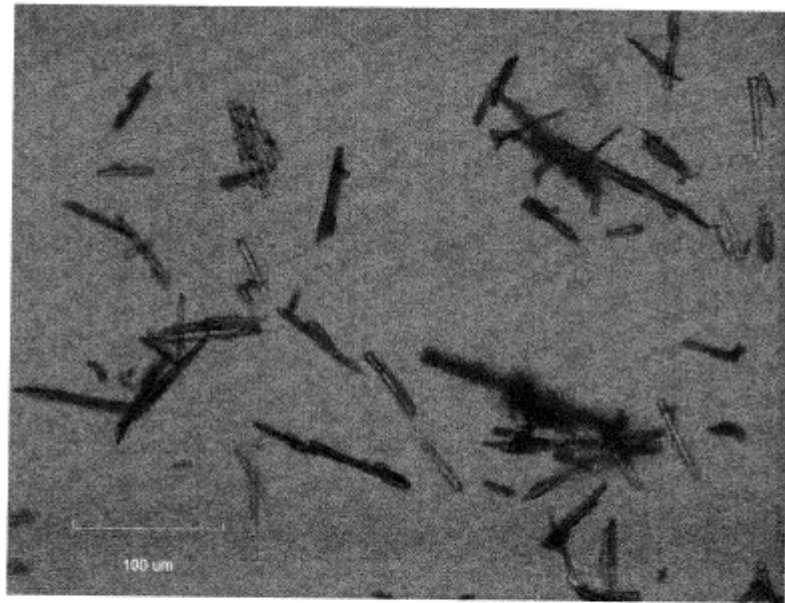
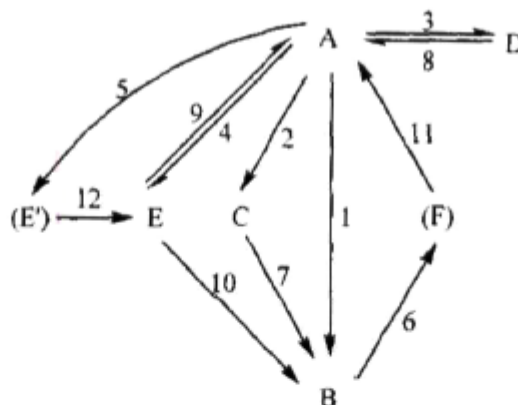


Fig. 22



1. Суспензія в MeOH при кімнатній температурі, або в ацетоні, MeCN або MeOH при 50°C
2. Суспензія в EtOAc, EtOH, IPA, MEK, n-BuOH або THF при 50°C
3. Висушене у вакуумній печі при ~70°C
4. Суспензія в MeCN або IPA при кімнатній температурі
5. Суспензія в EtOH при кімнатній температурі
6. Суспензія у воді при кімнатній температурі
7. Суспензія в органічних розчинниках при кімнатній температурі або при підвищеній температурі
8. Вплив вологості при кімнатній температурі
9. Суспензія у воді при кімнатній температурі
10. Суспензія в органічних розчинниках при підвищеній температурі
11. Суспензія у воді при кімнатній температурі
12. Вплив вологості в аналізі DVS

Fig. 23

Комп'ютерна верстка Т. Вахричева

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

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