



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76483 (13) C2  
(51) МПК  
C07D 403/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

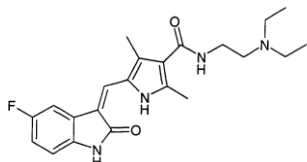
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) КРИСТАЛІЧНА ФОРМА СОЛІ ЯБЛУЧНОЇ КИСЛОТИ N-[2-(ДІЕТИЛАМІНО)ЕТИЛ]-5-[(5-ФТОР-2-ОКСО-3Н-ІНДОЛ-3-ІЛІДЕН) МЕТИЛ]-2,4-ДИМЕТИЛ-1Н-ПІРОЛ-3-КАРБОКСАМІДУ (ВАРІАНТИ), СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ЇХ КОМПОЗИЦІЇ**

1

- (21) 2004021084  
(22) 13.08.2002  
(24) 15.08.2006  
(86) PCT/US02/25649, 13.08.2002  
(31) 60/312,353  
(32) 15.08.2001  
(33) US  
(46) 01.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.  
(72) Хоупі Майкл, US, Флек Томас Дж., US, Прескотт Стівен П., US, Мелоні Марк Т., US  
(73) ФАРМАЦІА ЕНД АПДЖОН КОМПАНІ, US  
(56) WO 0160814 (NEMATALLA ASAAD S; LI XIAOYUAN (US); LIANG CONGXIN (US); MILLER TO) 23 August 2001  
(57) 1. Безводна кристалічна форма солі яблучної кислоти сполуки, яка має структуру:



2. Кристалічна форма згідно з пунктом 1, де яблучною кислотою є L-яблучна кислота.  
3. Безводна кристалічна форма солі яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду.  
4. Кристалічна форма солі яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду, яка має характеристичні дифракційні піки приблизно при 13,2 і 24,2 градусів два-тета на порошковій рентгенограмі.  
5. Кристалічна форма згідно з пунктом 4, що має характеристичні дифракційні піки приблизно при 13,2; 19,4; 24,2 і 25,5 градусів два-тета на порошковій рентгенограмі.  
6. Кристалічна форма згідно з пунктом 5, що має характеристичні дифракційні піки в порошковій рентгенограмі, як наведено в Таблиці 1 для Кристалічної форми I.  
7. Кристалічна форма згідно з пунктом 4, що також містить, саме більше, приблизно 2 ваг. % води.  
8. Кристалічна форма згідно з пунктом 7, що міс-

2

- тить, саме більше, приблизно 0,5 ваг. % води.  
9. Кристалічна форма згідно з пунктом 8, що містить, саме більше, приблизно 0,2 ваг. % води.  
10. Кристалічна форма солі яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду, яка має температуру плавлення, принаймні, приблизно 190°C.  
11. Кристалічна форма згідно з пунктом 10, що має температуру плавлення, принаймні, приблизно 195°C.  
12. Кристалічна форма згідно з пунктом 10, що також містить, саме більше, приблизно 2 ваг. % води.  
13. Кристалічна форма згідно з пунктом 12, що містить, саме більше, приблизно 0,5 ваг. % води.  
14. Кристалічна форма згідно з пунктом 13, що містить, саме більше, приблизно 0,2 ваг. % води.  
15. Кристалічна форма солі яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду, яка має характеристичні дифракційні піки приблизно при 3,0 і 27,7 градусів два-тета на порошковій рентгенограмі.  
16. Кристалічна форма згідно з пунктом 15, що має характеристичні дифракційні піки приблизно при 3,0; 12,1; 14,5 і 27,7 градусів два-тета на порошковій рентгенограмі.  
17. Кристалічна форма згідно з пунктом 16, що має характеристичні дифракційні піки на порошковій рентгенограмі, як наведено в таблиці 1 для кристалічної форми II.  
18. Кристалічна форма згідно з пунктом 15, де кристал абсорбує, принаймні, приблизно 5 ваг. % води при витриманні при відносній вологості 80%.  
19. Кристалічна форма солі яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду, яка має температуру плавлення, саме більше, приблизно 185°C.  
20. Кристалічна форма згідно з пунктом 19, де кристал абсорбує, принаймні, приблизно 5 ваг. % води при витриманні при відносній вологості 80%.  
21. Спосіб одержання безводної кристалічної фо-

(13) C2

(11) 76483

(19) UA

рми солі яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду, який включає стадії:

об'єднання яблучної кислоти; N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду і розчинника; і

стимулювання кристалізації солі за умов кристалізації, що включають один або більшу кількість факторів, якими є: різниця між початковою і кінцевою температурами розчину кристалізації, саме більше, приблизно 100°C; швидкість охолодження, саме більше, приблизно 50°C на годину; відсутність затравки; коефіцієнт перенасичення становить, саме більше, приблизно 10; відсутність осаджувача і/або їх комбінації.

22. Спосіб згідно з пунктом 21, де яблучною кислотою є L-яблучна кислота.

23. Спосіб згідно з пунктом 21, в якому один або більша кількість факторів включають: різницю між початковою і кінцевою температурами розчину кристалізації, саме більше, приблизно 50°C; швидкість охолодження, саме більше, приблизно 20°C на годину; коефіцієнт перенасичення становить, саме більше, приблизно 5 і/або їх комбінації.

24. Спосіб згідно з пунктом 23, в якому один або більша кількість факторів включають: різницю між початковою і кінцевою температурами розчину кристалізації, саме більше, приблизно 25°C; швидкість охолодження, саме більше, приблизно 2°C на годину; коефіцієнт перенасичення становить, саме більше, приблизно 1,5 і/або їх комбінації.

25. Спосіб згідно з пунктом 24, де початкова і кінцева температури розчину кристалізації є тими ж самими.

26. Спосіб згідно з пунктом 21, де розчинник вибирають з групи, що містить ацетонітрил, метанол, етанол, ізопропанол, толуол, н-бутанол, тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід, ацетон, воду і їх комбінації.

27. Спосіб згідно з пунктом 21, де безводна кристалічна форма має характеристичні дифракційні піки приблизно при 13,2 і 24,2 градусів два-тета на порошковій рентгенограмі.

28. Спосіб згідно з пунктом 27, де безводна кристалічна форма має характеристичні дифракційні піки приблизно при 13,2; 19,4; 24,2 і 25,5 градусів два-тета на порошковій рентгенограмі.

29. Спосіб згідно з пунктом 28, де безводна кристалічна форма має характеристичні дифракційні піки на порошковій рентгенограмі, як наведено в таблиці 1 для кристалічної форми I.

30. Спосіб одержання безводної кристалічної форми солі яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду, в якому піддають контактуванню кристалічну форму солі яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду з розчинником, в якому кристалічна форма має значну розчинність, і яка має характеристичні дифракційні піки приблизно при 3,0 і 27,7 градусів два-тета на порошковій рентгенограмі.

31. Спосіб згідно з пунктом 30, де кристалічна фо-

рма, яку піддають контактуванню, має характеристичні дифракційні піки приблизно при 3,0; 12,1; 14,5 і 27,7 градусів два-тета на порошковій рентгенограмі.

32. Спосіб згідно з пунктом 31, де кристалічна форма, яку піддають контактуванню, має характеристичні дифракційні піки на порошковій рентгенограмі, як наведено в таблиці 1 для кристалічної форми II.

33. Спосіб згідно з пунктом 30, де розчинник вибирають з групи, що містить ацетонітрил, етанол, метанол і їх комбінації.

34. Спосіб згідно з пунктом 30, де кристалічна форма, яку піддають контактуванню з розчинником, утворює суспензію.

35. Спосіб згідно з пунктом 34, в якому також передбачено перемішування суспензії.

36. Спосіб згідно з пунктом 34, в якому також передбачено нагрівання суспензії.

37. Спосіб згідно з пунктом 34, в якому також передбачено видалення безводної кристалічної форми з суспензії.

38. Спосіб згідно з пунктом 30, де безводна кристалічна форма має характеристичні дифракційні піки приблизно при 13,2 і 24,2 градусів два-тета на порошковій рентгенограмі.

39. Спосіб згідно з пунктом 38, де безводна кристалічна форма має характеристичні дифракційні піки приблизно при 13,2; 19,4; 24,2, і 25,5 градусів два-тета на порошковій рентгенограмі.

40. Спосіб згідно з пунктом 39, де безводна кристалічна форма має характеристичні дифракційні піки на порошковій рентгенограмі, як наведено в таблиці 1 для кристалічної форми I.

41. Спосіб одержання кристалічної форми солі яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду, який включає стадії:

об'єднання яблучної кислоти; N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду і розчинника; і

стимулювання кристалізації солі за умов кристалізації, що включають один або більшу кількість факторів, якими є: різниця між початковою і кінцевою температурами розчину кристалізації, принаймні, приблизно 25°C; швидкість охолодження, принаймні, приблизно 25°C на годину; затравка; коефіцієнт перенасичення становить, принаймні, приблизно 2; присутність осаджувача і/або їх комбінації.

42. Спосіб згідно з пунктом 41, де яблучною кислотою є L-яблучна кислота.

43. Спосіб згідно з пунктом 41, в якому один або більша кількість факторів включають: різницю між початковою і кінцевою температурами розчину кристалізації, принаймні, приблизно 50°C; швидкість охолодження, принаймні, приблизно 100°C на годину; коефіцієнт перенасичення становить, принаймні, приблизно 5 і/або їх комбінації.

44. Спосіб згідно з пунктом 43, в якому один або більша кількість факторів включають: різницю між початковою і кінцевою температурами розчину кристалізації, принаймні, приблизно 100°C; швидкість охолодження, принаймні, приблизно 300°C на годину; коефіцієнт перенасичення становить, при-

найменші, приблизно 10 і/або їх комбінації.

45. Спосіб згідно з пунктом 41, де розчинник вибирають з групи, що містить метанол, воду, суміші тетрагідрофуран/вода і їх комбінації.

46. Спосіб згідно з пунктом 41, де кристалічна форма має характеристичні дифракційні піки приблизно при 3,0 і 27,7 градусів два-тета на порошковій рентгенограмі.

47. Спосіб згідно з пунктом 46, де кристалічна форма має характеристичні дифракційні піки приблизно при 3,0; 12,1; 14,5 і 27,7 градусів два-тета на порошковій рентгенограмі.

48. Спосіб згідно з пунктом 47, де кристалічна форма має характеристичні дифракційні піки на порошковій рентгенограмі, як наведено в таблиці 1 для кристалічної форми II.

49. Композиція, що містить безводні кристалічні форми солі яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3H-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксаміду.

50. Композиція згідно з пунктом 49, що додатково містить екципієнт.

51. Композиція, що містить кристалічну форму солі яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-

фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3H-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксаміду, які мають характеристичні дифракційні піки приблизно при 13,2 і 24,2 градусів два-тета на порошковій рентгенограмі.

52. Композиція, що містить кристалічну форму солі яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3H-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксаміду, які мають температуру плавлення, принаймні, приблизно 190°C.

53. Композиція, що містить кристалічну форму солі яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3H-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксаміду, які мають характеристичні дифракційні піки приблизно при 3,0 і 27,7 градусів два-тета на порошковій рентгенограмі.

54. Композиція, що містить кристалічну форму солі яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3H-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксаміду, які мають температуру плавлення, саме більше, приблизно 185°C.

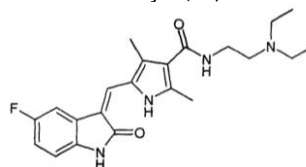
Представлений винахід стосується кристалів і їх композицій, де кристали містять сіль яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3H-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксаміду. Представлений винахід також стосується способів одержання таких кристалів.

ПК є ферментами. Що каталізують фосфорилювання гідроксигруп на тірозинових, серінових і треонінових залишках протеїнів. Результати цієї на вигляд простої активності є вражаючими: ріст клітин, диференціація і проліферація, тобто, віртуально всі аспекти життя клітини з одного боку або з іншого залежать від активності ПК. Крім того ненормальна активність ПК обумовлює розлади у суб'єкта, від відносно життєбезпечних захворювань, таких як псоріаз до надзвичайно небезпечних захворювань, таких як гліобластома (рак мозку). ПК можна легко розділити на два класи, протеїнтірозинкінази (ПТКи) і серін-треонінкінази (СТКи).

Одним з первинних аспектів активності ПТК є їх участь в рецепторах фактору росту. Рецептори фактору росту є протеїнами поверхні клітин. Коли зв'язуються лігандом фактору росту, рецептори фактору росту перетворюються у активну форму, яка взаємодіє з протеїнами на внутрішній поверхні мембрани клітини. Це призводить до фосфорилювання тірозинових залишків рецептору і інших протеїнів і до утворення внутрішньоклітинних комплексів з різними цитоплазматичними сигнальними молекулами, що, в свою чергу, відповідають за ряд клітинних відповідей, таких як ділення клітини (проліферація), клітинна диференціація, клітинний ріст, експресія метаболічних дій до зовнішньоклітинного середовища і т.і.

Були знайдені маленькі молекули, що діють як інгібітори ПК, і ними є, наприклад, 3-піролзаміщені 2-індолінони, [як описано в міжнародній публікації PCT WO 01/60814 (Tang et al.)]. 3-Піролзаміщеними 2-індолінонами є, наприклад, N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3H-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксамід [як описано в міжнародній публікації PCT WO 01/60814 (Tang et al.)]. Однак, опис не описує одержання і властивості окремих кристалічних форм солей N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3H-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксаміду. Існує потреба в кристалічних формах таких матеріалів, що мають кращі хімічні і/або фізичні властивості, що корисні при вивільненні лікарського засобу.

В одному з аспектів, представлений винахід стосується кристалу, що включають сіль яблучної кислоти сполуки, що має структуру:



Сполука з приведеною вище структурою також відома як N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3H-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксамід. Сіль яблучної кислоти може бути сіллю D-яблучної кислоти; D,L-яблучної кислоти; L-яблучної кислоти; або їх комбінацій. Переважно, сіль яблучної кислоти є сіллю L-яблучної кислоти. Переважно, кристал є безводним. Переважно, кристал має характеристичні дифракційні піки приблизно при 13,2 і 24,2 градусів

два-тета, і більш переважно приблизно при 13,2, 19,4, 24,2 і 25,5 градусів два-тета, і найбільш переважно як показано в Таблиці 1 для Кристалічної форми I, в порошковій рентгенограмі. Переважно, кристал включає, саме більше, приблизно 2 ваг. % води, більш переважно, саме більше, приблизно 0,5ваг.% води, і найбільш переважно, саме більше, приблизно 0,2ваг.% води. Переважно, кристал має температуру плавлення, принаймні, приблизно 190°C, і більш переважно, принаймні, приблизно 195°C. Також забезпечуються композиції, що включають кристали описані тут. Переважно, композиції включають терапевтично ефективну кількість кристалів. Необов'язково, композиції включають екціпієнт, переважно фармацевтично прийнятний екціпієнт.

В іншому аспекті, представлений винахід стосується кристалу, що містить сіль яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3H-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксаміду, де кристал має характеристичні дифракційні піки приблизно при 3,0 і 27,7 градусів два-тета, більш переважно приблизно при 3,0, 12,1, 14,5 і 27,7 градусів два-тета, і найбільш переважно як приведено в Таблиці 1 для Кристалічної форми II, на порошковій рентгенограмі. Звичай, кристал абсорбує, принаймні, приблизно 5ваг.% води при витримуванні при відносній вологості до 80% і має температуру плавлення, саме більше, приблизно 185°C. Також забезпечуються композиції, що включають кристали описані тут. Переважно, композиції включають терапевтично ефективну кількість кристалів. Необов'язково, композиції включають екціпієнт, переважно фармацевтично прийнятний екціпієнт.

В іншому аспекті, представлений винахід стосується способів одержання безводного кристалу, що містить сіль яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3H-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксаміду (наприклад, Кристалічна форма I). В одному з втілень, спосіб включає: об'єднання яблучної кислоти; N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3H-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксаміду і розчинника; і стимулювання кристалізації солі за умов кристалізації (наприклад, умови кристалізації Кристалічної форми I), що включають один або більшу кількість факторів, якими є: різниця між початковою і кінцевою температурами розчину кристалізації становить, саме більше, приблизно 100°C; швидкість охолодження становить, саме більше, приблизно 50°C на годину; відсутність затравки; коефіцієнт перенасичення становить, саме більше, приблизно 10; відсутність осаджувача і/або їх комбінації. Переважно, яблучною кислотою є L-яблучна кислота. Переважно, розчинник включає один або більшу кількість розчинників, якими є, наприклад, ацетонітрил, метанол, етанол, ізопропанол, толуол, н-бутанол, тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід, ацетон, вода і їх комбінації.

В іншому втіленні, спосіб одержання безводного кристалу, що включає сіль яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3H-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксаміду (наприклад, Кристалічна фо-

рма I) включає: взаємодію кристалу, що включає сіль яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3H-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксаміду з розчинником, в якому кристал в значній мірі розчиняється, де кристал (наприклад, Кристалічна форма II) має характеристичні дифракційні піки приблизно при 3,0 і 27,7 градусів два-тета на порошковій рентгенограмі. Переважно, розчинник включає один або більшу кількість розчинників, якими є, наприклад, ацетонітрил, етанол, метанол і їх комбінації. Переважно, контактуючий кристал з розчинником утворює суспензію і суспензію переважно перемішують і/або нагрівають. Необов'язково, безводний кристал може бути видалений з суспензії.

В іншому аспекті, представлений винахід стосується способу одержання кристалу, що містить сіль яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3H-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксаміду (наприклад, Кристалічна форма II). Спосіб включає: об'єднання яблучної кислоти; N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3H-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксаміду і розчинника; і стимулювання кристалізації солі за умов кристалізації (наприклад, умови кристалізації Кристалічної форми II), що включають один або більшу кількість факторів, якими є: різниця між початковою і кінцевою температурами розчину кристалізації становить, принаймні, приблизно 25°C; швидкість охолодження становить, принаймні, приблизно 25°C на годину; внесення затравки; коефіцієнт перенасичення становить, принаймні, приблизно 2; відсутність осаджувача; і/або їх комбінації. Переважно, яблучною кислотою є L-яблучна кислота. Переважно, розчинник включає один або більшу кількість розчинників, якими є, наприклад, метанол, вода, суміш тетрагідрофуран/вода і їх комбінації. Переважно, кристал має характеристичні дифракційні піки приблизно при 3,0 і 27,7 градусів два-тета на порошковій рентгенограмі.

Безводна Кристалічна форма I є вигіднішою ніж Кристалічна форма II для багатьох застосувань, оскільки властивостями за якими Кристалічна форма I переважає переважно є, наприклад, більша термодинамічна стабільність, вища кристалічність і нижча гігроскопічність, ніж відповідні властивості Кристалічної форми II.

Ряд факторів впливають на умови кристалізації і вони добре відомі спеціалісту в цій галузі. Такими факторами є, наприклад: концентрація солі в кристалізаційному розчині; різниця, якщо це має місце, між початковою і кінцевою температурами кристалізації кристалізаційного розчину; швидкість охолодження, якщо це має місце; швидкість випаровування розчинника, якщо це має місце; внесення затравки; коефіцієнт перенасичення; і присутність осаджувача. Керуючись описом приведеним тут, спеціаліст в цій галузі, без надмірних експериментів, зможе вибрати і/або прилаштувати один або більшу кількість прийнятних факторів для досягнення умов кристалізації для одержання Кристалічної форми I і/або Кристалічної форми II.

Як тут використовується, "коефіцієнт перенасичення" стосується співвідношення концентрації матеріалу в розчині до концентрації матеріалу в насиченому розчині при температурі кристалізації.

Як тут використовується, "внесення затравки" стосується методики додавання "затравки" кристалу до кристалізаційного розчину для промотування утворення кристалів. Переважно, склад кристалу затравки є тим же самим як і склад кристалів, що утворюються.

Як тут використовується, "осаджувач" означає речовину, що мають тенденцію до індукування кристалізації, коли додається до кристалізаційного розчину. Корисними осаджувачами є, наприклад, нерозчинники солі і розчини з надлишковою концентрацією. Як тут використовується, нерозчинником є розчинник, в якому сіль, переважно, має розчинність, саме більше, приблизно 1ваг.%, більш переважно, саме більше, приблизно 0,1ваг.% і найбільш переважно, саме більше, приблизно 0,01ваг.%.

Як тут використовується, "безводний кристал" означає кристал, в якому вода не є специфічно зв'язаною. Безводні кристали, переважно, не містять значні кількості води. Вміст води можна визначити за способами відомими в цій галузі включаючи, наприклад, титрування Карла-Фішера. Переважно, безводний кристал включає, саме більше, приблизно 2ваг.% води, більш переважно, саме більше, приблизно 0,5ваг.% води і найбільш переважно, саме більше, приблизно 0,2ваг.% води.

Як тут використовується, "кристалічний" означає матеріал, що має упорядковану просторову молекулярну структуру. Ступінь кристалічності кристалічної форми можна визначити за допомогою багатьох методик включаючи, наприклад, порошкову дифракцію рентгенівських променів, сорбція вологи, диференціальна скануюча калориметрія, калориметрія розчинення і властивості розчинення.

Як тут використовується, "більш кристалічний" означає, що матеріал має вищу ступінь кристалічності, ніж матеріал який з яким він порівнюється. Матеріали з вищим ступенем кристалічності зазвичай мають вищу упорядкованість просторової молекулярної структури з незначними дефектами в кристалічній структурі, ніж матеріали з нижчим ступенем кристалічності. Вищий ступінь кристалічності може бути оцінений відносно іншої форми за допомогою ознак, що включають, наприклад, гострота відображення на порошковій рентгенограмі, нижча сорбція вологи для подібних за розміром часточок при заданій відносній вологості, нижча теплота розчинення, вища температура плавлення, нижча швидкість розчинення і їх комбінації.

Як тут використовується, "менш кристалічний" означає, що матеріал має нижчий ступінь кристалічності, ніж матеріал з яким він порівнюється. Матеріали з нижчим ступенем кристалічності зазвичай мають меншу упорядкованість і більшу кількість дефектів в кристалічній структурі, ніж матеріали з вищим ступенем кристалічності. Нижчий ступінь кристалічності може бути оцінений відносно іншої форми за допомогою ознак, що включають, наприклад, ширші і/або небагаточисельні ві-

дображення на порошковій рентгенограмі, вища сорбція вологи для подібних за розміром часточок при заданій відносній вологості, вища теплота розчинення, нижча температура плавлення, більша швидкість розчинення і їх комбінації.

Як згадується в представленій заявці, "стабільний" в масі лікарський засіб в тестах на стабільність, означає що, принаймні, приблизно 97ваг.%, переважно, принаймні, приблизно 98ваг.%, і більш переважно, принаймні, приблизно 99 ваг. % лікарського засобу в масі залишається без змін після зберігання за вказаних умов протягом вказаного проміжку часу.

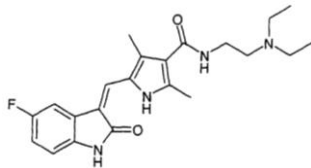
Фіг.1 є даними порошкової дифракції рентгенівських променів (ПДРП) для Кристалічної форми I солі L-яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3H-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксаміду. Кристалічна гратка відрізняється від інших кристалічних форм солі і вільної основи і є більш кристалічною, ніж Кристалічна форма II (наприклад, Фіг.2).

Фіг.2 є даними порошкової дифракції рентгенівських променів (ПДРП) для Кристалічної форми II солі L-яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3H-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксаміду. Кристалічна гратка відрізняється від інших кристалічних форм солі і вільної основи і є менш кристалічною, ніж Кристалічна форма I, як очевидно з ширших відбитків на порошковій рентгенограмі (наприклад, Фіг.1).

Фіг.3 і ізотермою гравіметрії динамічної сорбції вологи (ГДСВ) для профілю сорбції вологи для Кристалічної форми I & Кристалічної форми II солі L-яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3H-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксаміду. Більш кристалічний поліморф, Кристалічна форма I, є менш гігроскопічною, абсорбуючи менше ніж 0,5% води в інтервалі відносної вологості 0-90%. Менш кристалічний поліморф, Кристалічна форма II, є дуже гігроскопічним, абсорбуючи понад 15% води в інтервалі відносної вологості 0-90%.

Фіг.4 є даними диференціальної скануючої калориметрії (ДСК), що показує ДСК профілі Кристалічної форми I & Кристалічної форми II солі L-яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3H-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксаміду. Екзотермічні переходи вказуються за зростанням. Кристалічна форма I плавиться при вищій температурі (приблизно 196°C) з вищою ентальпією плавлення (приблизно 141Дж/г), ніж Кристалічна форма II, яка плавиться приблизно при 181°C з ентальпією плавлення приблизно 105Дж/г. Це вказує на те, що дві кристалічні форми є монотропними, хоча мають місце деградації після розплавлення кристалів. Монотропізм підтверджується перетворенням Кристалічної форми II у Кристалічну форму I в суспензії кімнатної температури як тут описано.

N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3H-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1H-пірол-3-карбоксамід є 3-піролзаміщеним 2-індоліном, що має наступну структуру:



N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксамід можна одержати як вільну основу за допомогою стандартних методик синтезу, включаючи, наприклад, ті що описані [в міжнародній публікації РСТ №WO 01/60814 (Tang et al.)]. Хоча вільну основу можна кристалізувати як маленькі часточки, бажано при багатотонажному виробництві, наприклад, мати великі розміри кристалів для полегшення фільтрування. З цією ціллю, було здійснені спроби одержати солі N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду з покращеними властивостями, що впливають на перероблюваність солі і одержання її пероральної фармацевтичної композиції.

Досліджували властивості кристалічних форм N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду включаючи вільну основу і її солі (наприклад, солі цикламінової кислоти, малеїнової кислоти, броводневої кислоти, манделової кислоти, винної кислоти, фумарової кислоти, аскорбіної кислоти, фосфорної кислоти, хлорводневої кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, лимонної кислоти і яблучної кислоти), що впливають на перероблюваність солі і одержання її пероральних фармацевтичних композицій, включаючи, наприклад, кристалічність (наприклад, кристалічний або аморфний, ступінь кристалічності, безводні або гідратовані кристали), токсичність, гігроскопічність, стабільність і морфологія. Виходячи з приведених вище досліджень, встановлювали, що сіль яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду забезпечує найкращий баланс бажаних властивостей. При подальших дослідженнях, було встановлено, що сіль яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду кристалізується в різних кристалічних формах.

Представлений винахід стосується способів одержання кристалічних форм, що включають сіль яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду і ідентифікації цих кристалічних форм. Тут описується одержання безводних кристалів, що включають сіль яблучної кислоти. Безводна Кристалічна форма I має кращі властивості для багатьох застосувань.

#### Кристалічна форма I

В одному з втілень, сіль яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду одержували як безводні кристали (наприклад, Кристалічна форма I). Безводна Кристалічна форма I є термодинамічно більш стабільною ніж інші кристалічні форми (наприклад, Кристалічна форма II). В одному з способів,

Кристалічну форму I можна одержати, наприклад, шляхом кристалізації солі яблучної кислоти за умов кристалізації Кристалічної форми I з перенасиченого розчину.

Як тут використовується, "умови кристалізації Кристалічної форми I" стосується умов кристалізації, що забезпечують термодинамічну кристалічну форму (наприклад, Кристалічна форма I). Такі умови зазвичай називають, як так звані умови "повільної" кристалізації. Спеціаліст в цій галузі може вибрати один або більшу кількість факторів, що включають, наприклад: різниця між початковою і кінцевою температурами кристалізації розчину переважно, саме більше, приблизно 100°C, більш переважно, саме більше, приблизно 50°C, навіть більш переважно, саме більше, приблизно 25°C, і найбільш переважно приблизно 0°C; швидкість охолодження переважно, саме більше, приблизно 50°C на годину, більш переважно, саме більше, приблизно 20°C на годину, навіть більш переважно, саме більше, приблизно 2°C на годину, і найбільш переважно приблизно 0°C на годину; без затравки; коефіцієнт перенасичення переважно, саме більше, приблизно 10, більш переважно, саме більше, приблизно 5 і найбільш переважно, саме більше, приблизно 1,5; відсутність осаджування; і/або їх комбінації забезпечують умови кристалізації Кристалічної форми I.

Корисними розчинниками для одержання кристалізаційного розчину є, наприклад, ацетонітрил, метанол, етанол, ізопропанол, толуол, н-бутанол, тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід, ацетон, вода і їх комбінації.

В іншому способі, Кристалічну форму I можна одержати, наприклад, шляхом одержання суспензії Кристалічної форми II в розчинниках, в яких Кристалічна форма II має достатню розчинність. Як тут використовується, "достатня розчинність" означає, що кристал переважно розчиняється в розчиннику в концентраціях, принаймні, приблизно 0,1ваг.%, більш переважно, принаймні, приблизно 1 ваг. %, і найбільш переважно, принаймні, приблизно 10ваг.%, приблизно при кімнатній температурі (наприклад, від приблизно 15°C до приблизно 30°C). Необов'язково, кристал може розчинитись в розчиннику із вказаною концентрацією при кімнатній температурі.

Такими розчинниками є, наприклад, ацетонітрил, етанол, метанол і їх комбінації.

#### Кристалічна форма II

В іншому втіленні, сіль яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду одержують в іншій кристалічній формі (наприклад, Кристалічна форма II). Кристалічна форма II корисна, наприклад, як проміжний продукт для одержання безводної Кристалічної форми I.

Кристалічну форму II можна одержати, наприклад, шляхом кристалізації солі яблучної кислоти за умов кристалізації з перенасиченого розчину у Кристалічну форму II.

Як тут використовується, "умови кристалізації Кристалічної форми II" стосується умов кристалізації, що забезпечують іншу ніж термодинамічна форма. Такі умови є так званими умовами "швид-

кої" кристалізації. Спеціаліст в цій галузі може вибрати один або більшу кількість факторів, що включають, наприклад: різниця між початковою і кінцевою температурами кристалізації розчину переважно, принаймні, приблизно 25°C, більш переважно, принаймні, приблизно 50°C і найбільш переважно, принаймні, приблизно 100°C; швидкість охолодження переважно, принаймні, приблизно 25°C на годину, більш переважно, принаймні, приблизно 100°C на годину і найбільш переважно, принаймні, приблизно 300°C на годину; внесення затравки; коефіцієнт перенасичення переважно, принаймні, приблизно 2, більш переважно, принаймні, приблизно 5, і найбільш переважно, принаймні, приблизно 10; присутність осаджувана; і/або їх комбінація забезпечують умови кристалізації Кристалічної форми II.

Корисними розчинниками для кристалізаційного розчину є, наприклад, метанол, води, суміші тетрагидрофуран/води і їх комбінації.

Порошкова дифракція рентгенівських променів (ПДРП)

Кристалічні органічні сполуки містять велику кількість атомів, що упорядковуються в періодичному порядку у тривимірному просторі. Структурна періодичність зазвичай виявляє окремі фізичні властивості, такі як чіткі, явні спектральні особливості за допомогою найбільш спектроскопічних методик (наприклад, дифракція рентгенівських променів, інфрачервона спектроскопія і твердотільний ЯМР). Дифракції рентгенівських променів (ДРП) признана одним з найбільш чутливих методів визначення кристалічності твердих тіл. Кристали дають чіткі дифракційні максимуми, що виникають при специфічних кутах, що співпадають з міжплощинними відстанями кристалічної ґратки, що розраховується за допомогою правила Бреґа. І навпаки, аморфні матеріали не мають просторової однорідності. Вони часто мають додатковий об'єм між молекулами, як у рідкому стані. Аморфні тверді речовини зазвичай встановлюють з рентгенограм без характерних піків з широким ореолом розсіювання оскільки в них відсутня просторова однорідність повторюваної кристалічної ґратки.

Порошкова дифракція рентгенівських променів, як повідомляють, використовується для характеризовання різних кристалічних форм органічних сполук (наприклад, сполук, що використовуються в фармацевтичних композиціях). [Дивіться, наприклад, патенти US №5,504,216 (Holohan et al.), 5,721,359 (Dunn et al.), 5,910,588 (Wangnick et al.), 6,066,647 (Douglas et al.), 6,225,474 (Matsumoto et al.), 6,239,141 (Allen et al.), 6,251,355 (Murata et al.), 6,288,057 (Harkness), 6,316,672 (Stowell et al.), 6,329,364 (Groleau) і опублікованих заявках на патент US №2001/0003752 (Talley et al.), 2002/0038021 (Barton et al.) і 2002/0045746 (Barton et al.)].

Кристалічні матеріали є переважними в багатьох фармацевтичних застосуваннях. Кристалічні форми є зазвичай більш термодинамічно стабільними, ніж аморфні форми тієї ж самої речовини. Ця термодинамічна стабільність переважно виражається в нижчій розчинності і кращій фізичній стабільності кристалічної форми. Регулярне упакування молекул в кристалічній твердій речовині

переважно виключає включення хімічних домішок. Однак кристалічні матеріали зазвичай мають вищу хімічну чистоту, ніж їх аморфні аналоги. Упакування в кристалічній твердій речовині зазвичай змушує молекули до чіткого визначення позицій кристалічної ґратки і зменшує молекулярну рухливість, ніж це необхідно для хімічних реакцій. Однак, кристалічні тверді речовини, з дуже невеликою кількістю значних виключень, є хімічно більш стабільними, ніж аморфні тверді речовини того ж самого молекулярного складу. Переважно, кристалічні форми солі яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду описані в представленому винаході мають один або більшу кількість корисних хімічних і/або фізичних властивостей описаних тут.

Кристалічні форми солі яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду описані в представленому винаході переважно мають особливі профілі дифракції рентгенівських променів на порошку. Наприклад, безводні кристали, що включають сіль яблучної кислоти

N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду можна переважно відрізнити від іншої кристалічної форми, що включає сіль яблучної кислоти описаної тут, за присутністю характеристичних дифракційних піків. Характеристичними дифракційними піками, як тут використовується, є піки, що вибирають з найбільш інтенсивних піків, що спостерігаються на дифрактограмі. Переважно, характеристичні піки вибирають з приблизно 20 найбільш інтенсивних піків, більш переважно з приблизно 10 найбільш інтенсивних піків, і найбільш переважно з приблизно 5 найбільш інтенсивних піків в дифрактограмі.

Фіг.1 і 2 показують порошкові рентгенограми Кристалічних форм I і II, відповідно, солі L-яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду. Таблиця 1 містить перелік найбільш інтенсивних піків з кожної кривої ПДРП між 2 і 35 градусами два тета. Вільну основу, Кристалічну форму I і Кристалічну форму II легко відрізнити за їх унікальними кривими ПДРП.

Переважно, безводний кристал, що містить сіль яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду (наприклад, Кристалічна форма I) має характеристичні дифракційні піки приблизно при 13,2 і 24,2 градусах два-тета, більш переважно приблизно при 13,2, 19,4, 24,2 і 25,5 градусах два-тета, і найбільш переважно має характеристичні дифракційні піки як приведено в Таблиці 1 для Кристалічної форми I.

Переважно, Кристалічна форма II солі яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду має характеристичні дифракційні піки приблизно при 3,0 і 27,7 градусах два-тета, більш переважно приблизно при 3,0, 12,1, 14,5 і 27,7 градусах два-тета, і найбільш переважно має характеристичні дифракційні

піки як приведено в Таблиці 1 для Кристалічної форми II.

Таблиця 1

Таблиця піків порошкової дифракції рентгенівських променів для Кристалічних форм I і II

Кристалічна форма I		Кристалічна форма II	
Два тета (град.)	Відносна інтенсивність	Два тета (град.)	Відносна інтенсивність
11,39	7	3,02	100
11,90	7	5,93	12
13,16	82	7,61	18
15,92	27	9,26	7
16,79	25	12,08	32
17,18	24	14,54	42
19,40	76	17,54	19
20,30	20	19,46	28
21,26	31	23,36	54
21,68	28	24,77	28
22,13	48	27,71	80
22,91	21		
24,17	100		
25,46	79		
26,06	23		
26,96	26		
27,56	28		
32,27	13		
32,93	17		
34,43	23		

Чистота і твердотільна стабільність

Чистота Кристалічної форми I солі яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-ілден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду оцінювали за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Результати показали більше ніж приблизно 98% площини чистоти з менше ніж приблизно 2% площини домішок, що детектуються (Таблиця 2).

Також проводили дослідження твердотільної стабільності Кристалічної форми I L-солі яблучної кислоти N-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-ілден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду (Таблиця 2). Дані чотирьохтижневого зберігання при 60°C/відносна вологість оточуючого середовища, 60°C/75% відносній вологості і 80°C/відносній вологості оточуючого середовища не показали значної деградації. Порошкова дифракція рентгенівських променів на двотижневих зразках також не показала змін кристалічної форми.

Таблиця 2

Стабільність Кристалічної форми I на основі ВЕРХ аналізу

Умови	Чистота (Площина %)	Загальна кількість домішок (Площина %)
Початкова	99,7	1,5
2 тижні при 60°C/кімнатна ВВ*	98,2	1,1
2 тижні при 60°C/75% ВВ	99,6	1,2
2 тижні при 80°C/кімнатна ВВ	99,5	1,2
4 тижні при 60°C/кімнатна ВВ	100,4	1,2
4 тижні при 60°C/75% ВВ	100,1	2,2
4 тижні при 80°C/кімнатна ВВ	98,0	3,1

\*відносна вологість (ВВ)

Дані сорбції вологи

Дані сорбції вологи при 25°C для Кристалічних форм I і II солі L-яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-ілден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду показані на Фіг.3. Більш кристалічний поліморф, Кристалічна форма I є менш гігроскопічним, абсорбуючи менше ніж 0,5% води при відносній вологості повітря в інтервалі 0-90%. Менш кристалічний поліморф, Кристалічна форма II, є дуже гігроскопічною, абсорбуючи понад 15% води при відносній вологості повітря в інтервалі 0-90%.

Термічні дані

Дані диференційної скануючої калориметрії показані на Фіг.4. Безводна Кристалічна форма I солі L-яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-ілден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду плавиться приблизно при 196°C, в той час як Кристалічна форма II плавиться приблизно при 181°C. Піки спостерігається після початкового плавлення, що означає імовірно деяке розкладання обумовлене плавленням. Тому, точна температура плавлення не може бути легко виміряна.

Дані ТГА для Кристалічної форми I (не показані) показали незначну втрату ваги перед температурою плавлення, що вказує на відсутність залишкового розчинника і/або утриманої води в кристалах.

Введення і фармацевтичні композиції

Кристали представленого винаходу можна ввести людині самі по собі або можна ввести у вигляді фармацевтичної композиції, в якій згаданий вище кристал змішаний з придатними носіями або екіпієнтом(ами). Методики одержання і введення лікарських засобів можна знайти в "Remington's Pharmacological Sciences, "Mack Publishing Co., Easton, PA., останнє видання.

Як тут використовується, "введення" стосується вивільнення кристалу представленого винаходу або його фармацевтичної композиції в організм з ціллю попередження або лікування ПК-залежного розладу.

Придатними шляхами введення є, без обмеження, пероральне, ректальне, трансмукозальне або інтестинальне введення або внутрішньовенні, підшкірні, внутрішньомозкові, інтратекальні, безпосередньо у шлуночок, внутрішньовенні, в скелетне тіло, внутрішньочеревинні, інтраназальні або внутрішньоочулярні ін'єкції. Переважними шляхами введення є пероральний і парентеральний.

Альтернативно, локальне введення кристалу представленого винаходу або його фармацевтичної композиції є більш переважним ніж системне, наприклад, за допомогою ін'єкції кристалу представленого винаходу або його фармацевтичної композиції безпосередньо в солідну пухлину, часто у вигляді депо або рецептури тривалого вивільнення.

Крім того, лікарський засіб може вводиться у вигляді націленої системи вивільнення, наприклад, в ліпосомі покритому пухлинспецифічним антитілом. Ліпосоми будуть націлювати і надавати селективності по відношенню до пухлини.

Фармацевтичні композиції представленого ви-



находу можна виготовити за способами добре відомими в цій галузі, наприклад, за допомогою звичайного змішування, розчинення, гранулювання, одержання драже, розтирання в порошок, емульсифікування, інкапсулювання, включення або ліофілізації.

Фармацевтичні композиції для використання згідно з представленим винаходом можуть бути сформовані з використанням загальновідомих методик використовуючи один або більшу кількість фізіологічно прийнятних носіїв включаючи експіканти і допоміжні агенти, що полегшують переробку кристалів представленого винаходу в рецептурі, що можуть бути фармацевтично використані. Вигляд рецептури залежить від вибраного шляху введення.

Для ін'єктування, кристалічна форма представленого винаходу або його фармацевтична композиція може бути сформована у водні розчини, переважно, в фізіологічно сумісні буфери, такі як розчин Ханка, розчин Рінгера або фізіологічно забуферений салін. Для трансмукозального введення, в рецептурі використовують пенетранти прийнятні для подолання бар'єру. Такі пенетранти відомі в цій галузі.

Для орального введення, кристалічну форму представленого винаходу або його фармацевтичну композицію можна сформувавши шляхом об'єднання кристалічної форми представленого винаходу з фармацевтично прийнятними носіями добре відомими в цій галузі. Такі носії роблять можливим формування кристалів представленого винаходу у таблетки, пілюлю, лозенги, драже, капсули, рідини, гелі, сиропи, суспензії і їм подібне, для перорального прийому пацієнтом. Фармацевтичні рецептури для перорального застосування можуть бути виготовлені використовуючи тверді експіканти, необов'язково, розмелюючи одержані суміші і одержуючи з суміші гранули після додавання інших придатних допоміжних агентів, якщо бажано, з одержанням таблеток або серцевин драже. Корисними експікантами є, зокрема, наповнювачі, такі як цукри, включаючи лактозу, цукрозу, маніт або сорбіт, похідні целюлози, такі як, наприклад, кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль і картопляний крохмаль і інші матеріали, такі як желатин, трагакант, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза і/або полівінілпіролідон (ПВП). При бажанні, можуть бути додані дезінтегруючі агенти, такі як поперечноштитий полівінілпіролідон, агар або алгінова кислота. Також може бути використана сіль, така як алгінат натрію.

На ядра драже може бути нанесені прийнятні покриття. Для цих цілей, може бути використаний концентрований розчин цукру, який може, необов'язково, містити арабську смолу, тальк, полівінілпіролідон, карбополовий гель, поліетиленгліколь і/або діоксид титану, лакувальні розчини і придатні органічні розчинники або суміші розчинників. До таблеток або сумішей на нанесення покриття на драже можуть бути додані барвники або пігменти для ідентифікування або характеризування різних комбінацій активних доз.

Фармацевтичні композиції, що можуть бути використані перорально включають щільно підігнані

капсули виготовлені з желатину, також як і м'які, герметичні капсули виготовлені з желатину і пластифікатору, такого як гліцерин або сорбіт. Щільно підігнані капсули можуть містити активні інгредієнти в суміші з наповнювачем, таким як лактоза, зв'язувальний агент, такий як крохмаль і/або змащувальний агент, такий як тальк або стеарат магнію і, необов'язково, стабілізатори. В м'яких капсулах, кристали представленого винаходу можуть бути розчинені або суспендовані в придатних рідинах, таких як жирні олії, рідкий парафін або рідкі поліетиленгліколи. Також до цих рецептур можуть бути додані стабілізатори.

Капсули можна упакувати в пляшечки з коричневого скла або пластикові пляшечки, для захисту кристалів представленого винаходу або їх фармацевтичних композицій від світла. Контейнери, що містять капсули активної речовини повинні зберігатись при контрольованій кімнатній температурі (наприклад, від приблизно 15°C до приблизно 30°C).

Для введення за допомогою інгаляції, кристалічна форма представленого винаходу або її фармацевтична композиція зазвичай вивільнюється у формі розпалюваного аерозолі використовуючи балон під тиском або розпилювач і придатні пропеланти, наприклад, без обмеження, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан або діоксид вуглецю. У випадку стиснутого аерозолі, дозована одиниця контролюється за допомогою клапана, що вивільнює вимірювану кількість. Капсули і картриджі, наприклад, желатинові для використання в інгаляторі або інсульфтації можуть містити порошок суміш кристалічної форми представленого винаходу або його фармацевтичної композиції і придатної порошкоподібної основи, такої як лактоза або крохмаль.

Кристалічна форма представленого винаходу або її фармацевтична композиція також може бути сформована для парентерального введення, наприклад, за допомогою ін'єкції болюсу або безперервного вливання. Рецептури для ін'єктування можуть бути присутні в одиничній дозованій формі, наприклад, в ампулах або багатодозових контейнерах, з додаванням консервантів. Композиції також можуть мати форму суспензій, розчинів або емульсій в олії або водних розчинниках і можуть містити формуючі матеріали, такі як суспендувальні, стабілізуючі і/або диспергувальні агенти.

Фармацевтичні композиції для парентерального введення включають водні розчини водорозчинних форм кристалічної форми представленого винаходу або її фармацевтичної композиції. Крім того, суспензії кристалів представленого винаходу або їх фармацевтичних композицій можна одержати в ліпофільному розчиннику. Придатними ліпофільними розчинниками є жирні олії, такі як сезамова олія, синтетичні естери жирних кислот, такі як етил олеат і тригліцериди, або матеріали, такі як ліпосоми. Водні суспензії для ін'єктування можуть містити речовини, що збільшують в'язкість суспензії, такі як натрій карбоксиметилцелюлоза, сорбіт або декстран. Необов'язково, суспензія також може містити придатні стабілізатори і/або агенти, що збільшують розчинність кристалів представленого винаходу або їх фармацевтичних

композицій, що дозволяє одержання висококонцентрованих розчинів.

Альтернативно, активний інгредієнт може бути у формі порошку для відновлення придатним розчинником, наприклад, стерильною пірогенвільною водою, перед використанням.

Кристалічна форма представленого винаходу або її фармацевтична композиція також може бути сформована у ректальні композиції, такі як супозиторії або клізми, що утримуються, використовуючи, наприклад, загальновідомі основи для супозиторіїв, такі як масло какао або інші гліцериди.

На додаток до рецептур описаних раніше, кристалічна форма представленого винаходу або її фармацевтична композиція також може бути сформована як рецептури -депо. Такі довгодіючі рецептури можуть вводиться шляхом імплантації (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово) або за допомогою внутрішньом'язової ін'єкції. Кристалічна форма представленого винаходу або її фармацевтична композиція може бути об'єднана для цього шляху введення з придатними полімерними або гідрофобними матеріалами (наприклад, в емульсію з фармакологічно придатною олією), з іонообмінними смолами або як погано розчинні похідні.

Крім того, кристалічна форма представленого винаходу або її фармацевтична композиція може бути вивільнена використовуючи систему тривалого вивільнення, таку як напівпроникна матриця з твердих гідрофобних полімерів, що містять терапевтичний агент. Різні матеріали тривалого вивільнення встановлені і добре відомі спеціалістам в цій галузі. Капсули тривалого вивільнення можуть, в залежності від їх хімічної природи, вивільнювати сіль або її фармацевтичну композицію протягом від декількох тижнів до понад 100 днів. В залежності від хімічної природи і біологічної стабільності терапевтичного реагенту, можуть бути використані додаткові стратегії для стабілізації протеїну.

Фармацевтичні композиції також можуть включати придатні тверді або гелеві носії або ексіпієнти. Прикладами таких носіїв або ексіпієнтів є, але не обмежується, карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри, крохмалі, похідні целюлози, желатин і полімери, такі як поліетиленгліколи.

Фармацевтичними композиціями придатними для використання в представленому винаході є композиції, в яких активний інгредієнт присутній в кількості достатній для досягнення поставленої мети, наприклад, модулювання активності ПК або лікування або попередження ПК-залежного розладу.

Більш специфічно, терапевтично ефективна кількість означає кількість кристалів представленого винаходу або їх фармацевтичної композиції ефективною для попередження, полегшення або зменшення симптомів захворювання або пролонгування виживання суб'єкту, що лікується.

Визначення терапевтично ефективною кількості є добре відомою процедурою для спеціаліста в цій галузі, особливо в світлі детального опису приведенного тут.

Для будь-яких кристалічних форм представленого винаходу або їх фармацевтичних композицій, що використовуються в способі винаходу, те-

рапевтично ефективна кількість або доза може бути оцінена спочатку з дослідження культури клітин. Тоді, може бути сформована доза для використання на тваринних моделях для того щоб досягти циркулюючої концентрації в інтервалі, що включає  $IC_{50}$  визначений для культури клітин (тобто, концентрація кристалів представленого винаходу або їх фармацевтичних композицій, яка забезпечує половину від максимального інгібування активності ПК). Така інформація може потім бути використана для більш точного визначення корисних доз у людей.

Токсичність і терапевтична ефективність кристалічної форми представленого винаходу або її фармацевтичної композиції може бути визначена за допомогою стандартних фармацевтичних методик в культурах клітин або експериментальних тваринах, наприклад, шляхом визначення  $IC_{50}$  і  $LD_{50}$  (обидві з яких обговорюються тут далі) для кристалічної форми представленого винаходу або її фармацевтичної композиції. Дані одержані з цих досліджень культуральних тканин і досліджень тварин можуть бути використані у визначенні інтервалу доз для використання у людей. Доза може змінюватись з залежності від дозованої форми, що використовується, і шляху введення, що використовується. Конкретну рецептуру, шлях введення і дозу може вибрати окремий лікар з огляду на стан пацієнта. [Дивіться наприклад, Fingl, et al., 1975, в "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch.1 p.1].

Кількість дози і інтервал може бути встановлений окремо для забезпечення рівнів в плазмі активних речовин, що є достатніми для підтримання дії по модулюванню кінази. Ці рівні в плазмі, що виражається як мінімальні ефективні концентрації (МЕК). МЕК буде змінюватись для кожної кристалічної форми представленого винаходу або її фармацевтичної композиції, але може бути оцінений з *in vitro* даних, наприклад, концентрація необхідна для досягнення 50-90% інгібування кінази може бути встановлена використовуючи дослідження описане тут. Дози необхідні для досягнення МЕК будуть залежати від індивідуальних характеристик і шляху введення. ВЕРХ дослідження або біодослідження можуть бути використані для визначення концентрацій в плазмі.

Інтервали доз також можна визначити використовуючи значення МЕК. Кристалічна форма представленого винаходу або її фармацевтична композиція повинні вводиться використовуючи режим, що підтримує рівні в плазмі вище МЕК на 10-90% з часом, переважно між 30-90% і найбільш переважно між 50-90%.

У випадках локального введення або селективного поглинання, ефективна локальна концентрація лікарського засобу може залежати від концентрації в плазмі і інші методики відомі в цій галузі можуть бути використані для визначення коректної кількості дози і інтервалу.

Кількість композиції, що вводиться, буде, звичайно, залежати від суб'єкта який лікується, складності захворювання, шляху введення, рішення лікаря і т.і.

При бажанні, композиції можуть бути присутні в упаковці або роздатчику, такому як набір схва-

лений FDA, який може містити один або більшу кількість одиничних дозованих форм, що містять активний інгредієнт. Упаковка може, наприклад, включати металічну або пластикову фольгу, такого як блістерна упаковка. Упаковка або роздатчик може бути супроводжуватись інструкціями по введенню. Упаковка або роздатчик також може супроводжуватись повідомленням прикріпленим до контейнеру у формі замітки урядової агенції, що регулює виготовлення, використання або продаж фармацевтичних препаратів, де замітка відображає у схваленій агенцією форму склад або введення людини або тварині. Така замітка, наприклад, може бути маркована схваленим Управлінням по контролю продуктів і лікарських засобів США чином для рецептів лікарських засобів або схваленим для продукту вкладишем. Композиції включають кристалічну форму представленого винаходу або її фармацевтичний носій також можна одержати, помістити в прийнятний контейнер і помітити для лікування вказаних станів. Придатними станами вказаними на мітці може бути лікування пухлини, інгібування ангіогенезу, лікування фіброзу, діабету і їм подібних.

Також аспектом цього винаходу є те, що кристалічна форма представленого винаходу або її фармацевтична композиція, можуть бути об'єднані з іншими хіміотерапевтичними агентами для лікування захворювання або розладу, що обговорювались вище. Наприклад, кристалічна форма представленого винаходу або її фармацевтична композиція, може бути об'єднана з алкілюючими агентами, такими як фторурацил (5-FU) окремо або з наступним об'єднанням з лейковоріном; або іншими алікуваними агентами, такими як, без обмеження, інші аналоги піримідину, такі як UFT, капецитабін, гемцитабін і цитарабін, алкілсульфонати, наприклад, бусульфан (використовується при лікуванні хронічної гранулоцитної лейкемії), імпротульфан і піпосульфан; азиридини, наприклад, бензодепа, карбохон, метиредепа і уредепа; етиленіміни і метил меламіни, наприклад, алтретамін, триетиленмеламін, триетиленфосфорамід, триетилентіофосфорамід і триметилполмеланмін; і алкалоїди гірчиці, наприклад, хлорамбуцил (використовується при лікуванні хронічної лімфоцитарної лейкемії, первинної макроглобулінемії і лімфоми не-Ходжкіна), циклофосфаміди (використовуються при лікуванні хвороби Ходжкіна, множинної мієломи, нейробластоми, раку грудей, раку яєчників, раку легень, пухлини Вілмса і рабдоміосаркоми), естрамустин, іфосфамід, новембріцин, преднімустин і урацил гірчиці (використовуються при лікуванні первинного тромбоцитозу, лімфоми не-Ходжкіна, хвороби Ходжкіна і раку яєчників); і триазини, наприклад, дакарбазин (використовується при лікуванні саркоми м'яких тканин).

Кристалічна форма представленого винаходу або її фармацевтична композиція, також може бути використана в комбінації з іншими антиметаболітами хіміотерапевтичних агентів, таких як, без обмеження, аналоги Фотієвої кислоти, наприклад, метотрексат (використовується при лікуванні гострої лімфоцитної лейкемії, хоріосаркоми, фунгоїдної гранулеми раку грудей, раку голови і шиї і

остеогенної саркоми) і птероптерін; і аналоги пуріну, такі як меркаптопурін і тіогуанін, які знайшли застосування при лікуванні гострої гранулоцитної, гострої лімфоцитної і гострої гранулоцитної лейкемії.

Розглядається, що кристалічна форма представленого винаходу або її фармацевтична композиція також може бути використана в комбінації з природнім продуктом, що є хіміотерапевтичним агентом, таким як, без обмеження, алкалоїди вінка, наприклад, вінбластин (використовується при лікуванні раку грудей і яєчка), вінкристин і віндезин; епіподофілотоксини, наприклад, етопозид і теніпозид, обидва з яких є корисними при лікуванні раку яєчків і саркоми Капосі; антибіотичні хіміотерапевтичні агенти, наприклад, даунорубіцин, доксорубіцин, епірубіцин, мітоміцин (використовується при лікуванні раку шлунку, шийки, товстої кишки, грудей, міхура і підшлункової залози), дактиноміцин, темозоломід, плікаміцин, блеоміцин (використовується при лікуванні раку шкіри, стравоходу і геніто-уринарного тракту); і ензиматичні хіміотерапевтичні агенти, такі як L-аспаргіназа.

На додаток до вищезгаданого, кристалічна форма представленого винаходу або її фармацевтична композиція також може бути використана в комбінації з координаційними комплексами платини (цисплатин і т.і.); заміщеними сечовинами, такі як гідроксисечовина; похідні метилгідазину, наприклад, прокарбазин; адренокортикоїдні супресанти, наприклад, мітотан, аміногдутетамід; і гормон і антагоністи гормону, такі як адоенокортикостероїди (наприклад, преднізон), прогестини (наприклад, гідроксипрогестерон капроат); естрогени (наприклад, діетилстібестерол); антиестрогени, такі як тамоксифен; андрогени, наприклад, тестостерон пропіонат і інгібітори ароматази, такі як анастрозол.

На кінець, також зрозуміло, що комбінація кристалічної форми представленого винаходу або її фармацевтичної композиції буде ефективною в комбінації з мітоксантроном або паклитакселем для лікування солідних пухлин або лейкемій, таких як, без обмеження, гостра мієлогенна (нелімфоцитарна) лейкемія.

Представлений винахід ілюструється наступними прикладами. Зрозуміло, що окремі приклади, матеріали, кількості і методики інтерпретуються широко у відповідності з рамками і сутністю винаходу, як тут показано.

#### Приклади

Криві дифракції рентгенівських променів (ДРП) знімали на дифрактометрі Scintag X2 (Thermo ARL, Ecublens, Switzerland) спорядженому тета-тета гоніометром. Температури плавлення визначали використовуючи диференційний скануючий калориметр TA Instruments 2920 (TA Instruments, New Castle, DE) з стандартними викривленими піддонами і швидкістю нагрівання 10 C/хвилину. Гіроскопічність визначали за допомогою динамічної гравіметрії сорбції вологи (ДГСВ) використовуючи Controlled Atmosphere Microbalance (Pharmacia Corp., Kalamazoo, MI). Всі реактиви одержували від Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, якщо не вказано інше. N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3H-індол-3-

іліден)метил-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксамід одержували як вільну основу за методикою подібною [описаний в Прикладі 80 міжнародної публікації PCT WO 01/60814 (Tang et al.)].

#### Методи

Порошкова дифракція рентгенівських променів (ДРП). Порошкову дифракцію рентгенівських променів знімали використовуючи Scintag X2 Advanced Diffraction System, що працює під програмним забезпеченням Scintag DMS/NT 1.30a і Microsoft Windows NT 4.0. Система використовує мідне джерело рентгенівського випромінювання, що підтримується при 45кВ і 40мА забезпечуючи CuK ( $\alpha_1$  емісію 1,5406Å і твердотільний охолоджувальний детектор Пельтьє. Щілину променя контролювали використовуючи дивергенцію трубки і щілини анти-розсіяння шириною 2 і 4мм і детектор антирозсіяння і щілини одержання шириною 0,5 і 0,2мм. Дані знімали в інтервалі від 2 до 35 дватета використовуючи крок сканування 0,037крок з затримкою в одну секунду на стадію часу відрахування. Для експериментів використовували круглий сцинтаг з верхніми завантаженням сталених чашок з зразками з діаметром 12мм вставок. Лікарський засіб насипом завантажували як є і поміщали в піддон для зразка без будь-якої обробки. Деякі окремі зразки також розтирали в ступці пес-тиком перед аналізом. Дані аналізували використовуючи Origin 6.0 (Microcal Software, Northampton MA).

Динамічна гравіметрія сорбції вологи (ДГСВ). Ізотерми ДГСВ знімали на мікровагах при змінюваній температурі в контрольованій атмосфері. Приблизно 10мг зразків використовували для зважування. Зразки аналізували як були одержані. Вологість послідовно змінювали від приблизно 0 до 90% відносної вологості (ВВ) з стадіями 3% ВВ. Потім вимірювали масу через кожні дві хвилини. ВВ змінювали на наступне значення, коли маса зразка стабілізувалась в межах 0,5 мікрограм протягом 480 секунд. Використовували програму Visual Basic для контролювання зібраних даних і експортування інформації до таблиці Excel.

Термальний аналіз. Дані диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) одержували шляхом вальцування порошкового зразку на алюмінієвий ДСК лоток. Зразки аналізували звичайним чином, розміри приблизно 1мг. Температуру зазвичай сканували до 320°C із швидкістю сканування 10°C на хвилину. Для ДСК використовували калориметр TA Instruments 2920. Для одержання даних аналізу використовували програмне забезпечення TA's Universal Analysis V 1.1 OB.

Дані термогравіметричного аналізу (ТГА) одержували на пристрої TA instruments TGA 2950. Зразки урівноважували в ТГА при 25°C, з 20°C точкою роси протягом 30 хвилин перед початком програмної температури. Температура змінювалась із швидкістю 10°C/хвилину, але сканування проводили за умов високого розділення ТА. Ця методика зменшує швидкість сканування, коли відбувається перехід, покращуючи здатність пристрою розділити незалежні точки втрати ваги.

Приклад 1: Одержання безводної Кристалічної форми I солі L-яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-

3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду.

Приготування А: N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксамід (130мг, 0.326ммоль) додавали до 20мл метанолу і суміш перемішували. Додавали L-яблучну кислоту (47,2мг, 0.352ммоль), що призводить до швидкого розчинення всіх твердих речовин. Метанол видаляли при пониженому тиску одержуючи малоокристалічну тверду речовину. Додавали ацетонітрил (5мл) і суспензію перемішували і нагрівали протягом приблизно 10 хвилин. Перемішування продовжували охолоджуючи суспензію до кімнатної температури. Кристали фільтрували і сушили, одержуючи 149мг твердої речовини (86% вихід) Кристалічної форми I.

Приготування Б: N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксамід можна очистити за допомогою промивання водним розчином з рН=11 перед утворенням солі L-яблучної кислоти. Розчин вільної основи в суміші 80:20 н-бутанол:вода (об.:об.) одержували при 80°C. Після охолодження до 20°C і перемішування протягом 1 години, спостерігалась значна кристалізація. Зразок аналізували за допомогою ПДРП і встановлювали, що це Кристалічна форма I. Фільтрування, висушування і розмелювання кристалів забезпечувало 99% вихід.

Приклад 2: Приготування Кристалічної форми II солі L-яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду.

Кристали Кристалічної форми I солі L-яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду (25мг) додавали до тетрагідрофурану (2мл), після чого додавали воду (250 мікролітрів). Суміш нагрівали до розчинення кристалів. Розчинник залишали випаровуватись протягом ночі, одержуючи кристали Кристалічної форми II.

Приклад 3: Приготування безводної Кристалічної форми I солі L-яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду з Кристалічної форми II.

Ацетонітрил (приблизно 5мл) додавали до Кристалічної форми II (150мг). Суспензію перемішували і нагрівали протягом приблизно 10 хвилин. Перемішування продовжували доки суспензія не охолоне до кімнатної температури. Кристали фільтрували і сушили, одержуючи кристали Кристалічної форми I.

Приклад 4: Розчинність Кристалічної форми I солі L-яблучної кислоти N-[2-(діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду

Розчинність Кристалічної форми I солі L-яблучної кислоти N-[2 (діетиламіно)етил]-5-[(5-фтор-1,2-дигідро-2-оксо-3Н-індол-3-іліден)метил]-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбоксаміду становила 5мг/мл у воді при 25°C. Це показує, що розчинність не повинна бути лімітуючим фактором у біодосту-

пності матеріалу.

Повний опис всіх патентів, заявок на патенти і публікацій і матеріали доступні з Інтернету (наприклад, ГенБанк амінокислот і нуклеотидних послідовностей; і банк протеїнів (pdb)), що приведені тут, включені сюди як посилання. Попередній детальний опис і приклади, як повинно бути зрозумі-

ло, приведені для розкриття сутності. Ніякі непотрібні обмеження не повинні витікати з них. Винахід не обмежується чіткими показаними і приведеними деталями, варіації очевидні для спеціаліста в цій галузі будуть включені в межі винаходу визначені пунктами формули.

