



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113302** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)
C07D 231/56 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2014 10677	(72) Винахідник(и): Еріґо Аліша Б. (US), Корсон Дональд Т. (US), Маніла Коралі Г. (US)
(22) Дата подання заявки: 27.02.2013	(73) Власник(и): ЕРРЕЙ БІОФАРМА ІНК., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.01.2017	(74) Представник: Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/605,572	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2007/089646 A1, 09.08.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 01.03.2012	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: US	
(41) Публікація відомостей про заяву: 25.12.2014, Бюл.№ 24	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.01.2017, Бюл.№ 1	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/US2013/027979, 27.02.2013	

(54) КРИСТАЛІЧНИЙ ПОЛІМОРФ 1-(3-ТРЕТ-БУТИЛ-1-П-ТОЛІЛ-1Н-ПІРАЗОЛ-5-ІЛ)-3-(5-ФТОР-2-(1-(2-ГІДРОКСІЕТИЛ)-1Н-ІНДАЗОЛ-5-ІЛОКСИ)БЕНЗИЛ)СЕЧОВИНИ ГІДРОХЛОРИДУ

(57) Реферат:

Винахід стосується кристалічного поліморфу 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, що характеризується наявністю піків РПД дифракції (градуси $2\theta \pm 0,3$) при близько 12,3, 13,0, 15,9, 16,9 і 17,6; його одержання; фармацевтичної композиції, що його містить, та способу лікування проліферативних захворювань, що передбачає застосування такої фармацевтичної композиції.

UA 113302 C2

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

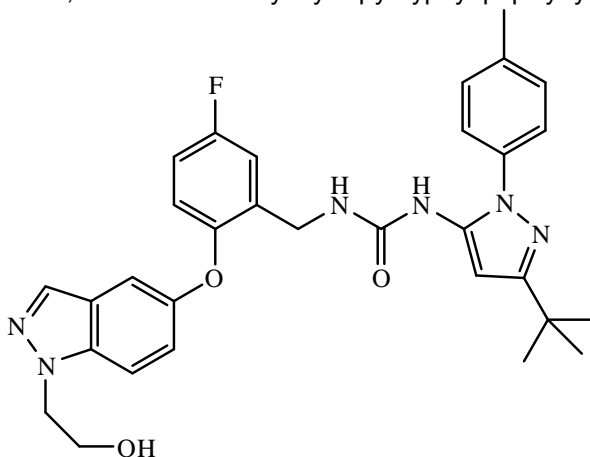
[0001] У даному документі представлена хлороводнева сіль 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини, кристалічні форми 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду, способи одержання зазначених кристалічних форм, фармацевтичні композиції, що містять кристалічні форми 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду. Форми В, способи одержання зазначених композицій, фармацевтичні композиції, одержані відповідно до зазначених способів, і застосування зазначених композицій для лікування різних захворювань і розладів.

ОПИС РІВНЯ ТЕХНІКИ

[0002] Мієлодиспластичні синдроми (МДС, раніше відомі як передлейкемія) являють собою різноманітну групу гематологічних (пов'язаних із кров'ю) медичних станів, які включають неефективне вироблення (або дисплазію) мієлоїдного класу кров'яних клітин. У пацієнтів із МДС найчастіше розвивається тяжка анемія, і вони потребують частих переливань крові. У більшості випадків стан захворювання погіршується, і через прогресуючу недостатність кісткового мозку у пацієнта розвивається цитопенія (низька кількість кров'яних тілець). Приблизно в одній третині пацієнтів із МДС це захворювання трансформується в гостру мієлогенну лейкемію (ГМЛ), звичайно протягом періоду часу від декількох місяців до декількох років. Мієлодиспластичні синдроми включають усі розлади стовбурових клітин у кістковому мозку. При МДС гематопоез (вироблення крові) відбувається безладно й неефективно. Кількість і якість кровотворних клітин необоротно зменшується, додатково погіршуючи вироблення крові.

[0003] Метою терапії пацієнтів із МДС є контролювання симптомів, покращення якості життя, покращення загальної виживаності й зниження прогресування ГМЛ. Можливості лікування пацієнтів із мієлодиспластичними синдромами варіюються від підтримуючої терапії, яка допомагає полегшити симптоми, до інтенсивної терапії, яка може вповільнювати або запобігати прогресуванню захворювання. Захворювання, обумовлені низькою кількістю кров'яних клітин, такі як утомля й інфекції, можна лікувати переливанням продуктів крові або використанням факторів росту. Для відстрочення прогресування захворювання може бути застосована хіміотерапія. Для зменшення необхідності в переливаннях може бути застосована інша терапія лікарськими засобами. Деякі пацієнти можуть одержувати перевагу від інтенсивного лікування за допомогою хіміотерапії, з наступною трансплантацією стовбурових клітин із використанням стовбурових клітин від донора. Для пацієнтів з анемією, що залежить від переливання, через низьку або проміжну-1 групу ризику МДС, пов'язаних з делецією 5q цитогенетичних аномалій, схваленим лікарським засобом у Сполучених Штатах є леналідомід (Revlimid®). Інші можливості лікування включають засоби, що пригнічують імунітет, хіміотерапію низької/проміжної інтенсивності (наприклад, азациитидин, децитабін, цитарабін) і, нарешті, протилейкемічну хіміотерапію високої інтенсивності й трансплантацію гематопоетичних клітин. Відповідно, зберігається необхідність у нових фармацевтичних композиціях і способах лікування МДС.

[0004] 1-(3-Трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовина (також відома як "ARRY-614") продемонстрована в прикладі в публікації WO 2007/089646, і вона має наступну структурну формулу:



[0005] Було продемонстровано, що 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовина володіє потужною інгібуючою активністю щодо p38 MAPK і Tie2 протеїнкіназ і, отже, може бути придатна для лікування опосередкованих кіназами станів, включаючи проліферативні розлади (такі як мієлодиспластичні синдроми), запальні захворювання, аутоімунні захворювання, деструктивні ураження кісток, інфекційні захворювання, вірусні захворювання, фібротичні захворювання й нейродегенеративні захворювання.

[0006] 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовину досліджували в клінічних дослідженнях 1 фази на людях для лікування мієлодиспластичних синдромів (МДС) (див. R. Komrokji, et al., "Phase 1 Dose-Escalation/Expansion Study of the p38/Tie2 Inhibitor ARRY-614 in Patients with IPSS Low/Int-1 Risk Myelodysplastic Syndromes", 2011 Annual Meeting of the American Society of Hematology, 11 грудня, 2011; яке можна знайти також за адресою: http://www.arraybiopharma.com/_documents/Publication). У цьому дослідженні була приготовлена композиція аморфного ARRY-614 у формі порошку в капсулі ("ПБК") і введена пацієнтам з мієлодиспластичним синдромом, і показники варіабельності серед різних пацієнтів у профілях впливу (профілі концентрації/часу) і ФК параметрах впливу (AUC і C_{max}) були високими. Крім того, відповідно до протоколу клінічного дослідження було необхідно вводити 12×100 мг капсул на дозу (тобто введення один раз на добу 12×100 мг капсул), через неможливість досягти більш високого вмісту лікарського засобу в одній капсулі для аморфної форми сполуки. Це обумовило небажану велику кількість пігулок, які необхідно було приймати пацієнтам. Через обмеження вмісту лікарського засобу в одній капсулі, була досягнута лише максимальна для введення доза, але не фактична максимально переносна доза. Новий препарат може за необхідності забезпечувати можливість більш високого дозування.

[0007] Для складання композиції фармацевтично активної сполуки, такої як 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовина у придатній прийнятній лікарській формі, бажано, щоб активна сполука володіла прийнятною стабільністю й властивостями придатності до переробки, крім того, що вона повинна володіти прийнятними біофармацевтичними властивостями, такими як розчинність і розчинення. 1-(3-Трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовина існує в аморфній формі. Вона є молекулою II класу біофармацевтичної системи класифікації (BCS) з низькою розчинністю у воді (<10 мкг/мл) за стандартних фізіологічних рівней pH у діапазоні 2-8, з ClogP 6,8 і розрахунковим pK_a менше 3.

[0008] Біодоступність є одним із ключових параметрів для багатьох терапевтичних показань і може залежати від форми речовини, використовуваної у фармацевтичній композиції. Потенційні фармацевтичні тверді форми активних лікарських засобів включають кристалічні тверді форми й аморфні тверді форми. Відомо, що аморфні форми багатьох фармацевтичних речовин демонструють інші характеристики розчинення й профілі біодоступності в порівнянні з кристалічними формами (Konno T., Chem. Pharm. Bull., 1990, 38:2003-2007). Найчастіше при переході з аморфної форми в кристалічну форму відбувається зниження розчинності в $12-1600$ разів (B. C. Hancock and M. Parks, Pharmaceutical Research, 2000, 17(4) 397-404). Ідентифікація й вибір твердої форми фармацевтичної сполуки є складними, з урахуванням того, що змінення твердої форми може впливати на різні фізичні й хімічні властивості, які, серед інших важливих фармацевтичних характеристик, можуть забезпечувати перевагу або недоліки властивостей переробки, складання композиції, стабільності й біодоступності. Недоліки використання аморфної форми лікарського засобу можуть включати можливість того, що аморфні форми мають більш низьку хімічну й фізичну стабільність, а також ризик перетворення форм із аморфного в кристалічний матеріал у будь-який час у процесі виробництва й/або зберігання. Крім того, у деяких випадках кристалічні солі активного лікарського засобу неможливо утворити просто й/або вони не є стабільними, що можливо є результатом низьких значень pK_a . Значення pK_a виражає силу кислот і основ, тобто схильність кислоти відщеплювати протон або основи - приєднувати протон (Bronsted J. N., Rec. Trav. Chim. (1923) 47:718).

[0009] Зберігається необхідність у фармацевтичній композиції, придатній для лікування проліферативних захворювань, таких як МДС.

[00010] Зберігається також необхідність у фармацевтичній композиції, що містить форму 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини, що володіє підвищеним впливом і підвищеною відносною біодоступністю.

[00011] Зберігається також необхідність у фармацевтичній композиції, що містить форму 1-

(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини, що володіє зниженою варіабельністю у фармакокінетичних профілях у різних пацієнтів.

5 [00012] Зберігається також необхідність у фармацевтичній композиції, що містить форму 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини, що володіє по суті однаковими фармакокінетичними профілями при введенні ссавцю після прийому їжі в порівнянні зі станом натще.

10 [00013] Зберігається також необхідність у фармацевтичній композиції, що містить форму 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини, для якої необхідні менші дози композиції для одержання такого ж самого фармакологічного ефекту.

15 [00014] Зберігається також необхідність у фармацевтичній композиції, що містить форму 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини, що володіє прийнятними фармакокінетичними властивостями в більш високих дозах.

[00015] Зберігається також необхідність у фармацевтичній композиції, що містить форму 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини, що володіє підвищеною швидкістю розчинення.

20 [00016] Зберігається також необхідність у фармацевтичній композиції, що містить форму 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини, яка є хімічно й фізично стабільною в умовах її переробки, застосування й зберігання.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

25 [00017] Відкриті нові композиції, що містять нову фізичну форму 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини, зокрема, кристалічний поліморф 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, яка є придатною для лікування проліферативних розладів, таких як мієлодиспластичні синдроми, і володіє наступними несподіваними властивостями:

30 [00018] Фармацевтичні композиції, описані в даному документі, що містять 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, володіють збільшеним впливом і підвищеною відносною біодоступністю.

35 [00019] Фармацевтичні композиції, описані в даному документі, що містять 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, забезпечують зменшену варіабельність у фармакокінетичних профілях у різних пацієнтів.

40 [00020] Фармацевтичні композиції, описані в даному документі, що містять 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, володіють по суті однаковими фармакокінетичними профілями при введенні ссавцю після прийому їжі в порівнянні зі станом натще.

[00021] Фармацевтичні композиції, описані в даному документі, що містять 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, забезпечують уведення нижчих доз із одержанням такого ж самого фармакологічного ефекту.

45 [00022] Фармацевтичні композиції, описані в даному документі, що містять 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, володіють прийнятними фармакокінетичними властивостями у більш високих дозах.

50 [00023] Фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, володіє збільшеною швидкістю розчинення.

[00024] Фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, є хімічно й фізично стабільною в умовах її переробки, застосування й зберігання.

55 [00025] Зокрема, були відкриті композиції, що містять 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, які забезпечують одну або більше з описаних вище переваг, у порівнянні з формою аморфної вільної основи 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини у формі порошку в капсулі.

60 [00026] У даному документі представлений також кристалічний поліморф 1-(3-трет-бутил-1-

п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В.

[00027] У даному документі представлені також способи одержання 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В.

[00028] У даному документі представлена також фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, при цьому зазначена матриця носія містить щонайменше одне масло й щонайменше одну поверхнево-активну речовину.

[00029] У даному документі представлена також фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, при цьому зазначена матриця носія містить щонайменше одне масло, щонайменше одну поверхнево-активну речовину й щонайменше один модифікатор вивільнення.

[00030] У даному документі представлена також фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований щонайменше в одній поверхнево-активній речовині.

[00031] У даному документі представлена також фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований щонайменше в одній поверхнево-активній речовині, при цьому зазначена композиція додатково містить щонайменше один модифікатор вивільнення.

[00032] У даному документі представлена також фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований щонайменше в одному маслі.

[00033] У даному документі представлена також фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований щонайменше в одному маслі, при цьому зазначена композиція додатково містить щонайменше один модифікатор вивільнення.

[00034] У даному документі представлені також способи лікування проліферативних розладів, таких як мієлодиспластичні синдроми, що включають введення пацієнту, який потребує цього, фармацевтичної композиції, описаної в даному документі.

[00035] У даному документі представлені також способи лікування запалення, остеоартриту, ревматоїдного артрити, аутоімунних захворювань та інших захворювань, опосередкованих цитокінами, що включають введення пацієнту, який потребує цього, фармацевтичної композиції, описаної в даному документі.

[00036] У даному документі представлені також фармацевтичні композиції для застосування в лікуванні проліферативних розладів, таких як мієлодиспластичні синдроми, у ссавця.

[00037] У даному документі представлені також фармацевтичні композиції для застосування в лікуванні запалення, остеоартриту, ревматоїдного артрити, аутоімунних захворювань та інших захворювань, опосередкованих цитокінами.

[00038] У даному документі представлено також застосування фармацевтичної композиції, описаної в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування проліферативних розладів, таких як мієлодиспластичні синдроми, у ссавця.

[00039] У даному документі представлено також застосування фармацевтичної композиції, описаної в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування запалення, остеоартриту, ревматоїдного артрити, аутоімунних захворювань та інших захворювань, опосередкованих цитокінами.

[00040] У даному документі представлені також способи одержання фармацевтичних композицій, описаних у даному документі.

[00041] У даному документі представлені також фармацевтичні композиції, одержані згідно зі способами, описаними в даному документі.

[00042] У даному документі представлений також кристалічний поліморф 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми А.

[00043] У даному документі представлені також способи одержання 1-(3-трет-бутил-1-п-

толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми А.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

[00044] Супровідні креслення, які включені в даний документ і утворюють частину даного опису, ілюструють необмежуючі варіанти реалізації даного винаходу й разом із цим описом слугують для пояснення принципів даного винаходу.

[00045] Фігура 1 ілюструє діаграму порошкової рентгенівської дифракції для не мікронізованого кристалічного поліморфа 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми А.

[00046] Фігура 2 ілюструє ДСК термограму не мікронізованого кристалічного поліморфа 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми А.

[00047] Фігура 3 ілюструє діаграму порошкової рентгенівської дифракції для не мікронізованого кристалічного поліморфа 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В.

[00048] Фігура 4 ілюструє ДСК термограму не мікронізованого кристалічного поліморфа 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В.

[00049] Фігура 5 ілюструє профілі геометричних середніх значень концентрації в плазмі залежно від часу для 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини для різних препаратів, уведених у стані після їжі й натще, представлені на напівлогарифмічній шкалі як концентрація в плазмі 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини залежно від часу, де не зафарбовані ромби представляють Препарат 1, введений у стані натще, не зафарбовані кола представляють Препарат 2, введений у стані натще, відкриті квадрати представляють аморфний PIC, введений у стані натще, зафарбовані кола представляють Препарат 1, введений у стані після їжі, й не зафарбовані трикутники представляють Препарат 2, введений у стані після їжі.

[00050] Фігура 6 ілюструє профілі концентрації в плазмі залежно від часу для 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини (як вільної основи) при лікуванні препаратом у стані натще, що презентовано на напівлогарифмічній шкалі як концентрація в плазмі 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини залежно від часу, де не зафарбовані трикутники представляють Препарат 1, а не зафарбовані кола представляють Препарат 2.

[00051] Фігура 7 ілюструє профілі концентрації в плазмі залежно від часу для 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини (як вільної основи) при лікуванні препаратом у стані після їжі, що презентовано на напівлогарифмічній шкалі як концентрація в плазмі 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини залежно від часу, де не зафарбовані трикутники представляють Препарат 1, а не зафарбовані кола представляють Препарат 2.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ ВИЗНАЧЕННЯ

[00052] Термін "близько" використовується в даному документі для позначення понять приблизно, або в діапазоні, або грубо, або орієнтовно. При використанні терміну "близько" в комбінації із числовим діапазоном, він модифікує цей діапазон, розширюючи межі вище й нижче зазначених числових значень. Звичайно, термін "близько" використовується в даному документі для зміни числового значення вище й нижче зазначеного значення на величину різниці, що становить 20 %.

[00053] При використанні в даному документі, перерахування числового діапазону для будь-якої змінної призначене для позначення того, що даний винахід може бути здійснений на практиці з використанням цієї змінної, що дорівнює будь-якому зі значень у межах цього діапазону. Так, для змінної, яка за своєю суттю є дискретною, ця змінна може дорівнювати будь-якому цілому значенню в межах числового діапазону, включаючи кінцеві точки цього діапазону. Аналогічно, для змінної, яка за своєю суттю є безперервною, ця змінна може дорівнювати будь-якому реальному значенню в межах числового діапазону, включаючи кінцеві точки цього діапазону. Наприклад, змінна, описана як така, що має значення від 0 до 2, може дорівнювати 0, 1 або 2 для змінних, які за своєю суттю є дискретними, і може дорівнювати 0,0, 0,1, 0,01, 0,001 або будь-якому іншому реальному значенню для змінних, які

за своєю суттю є безперервними.

[00054] Термін "близько", що стоїть перед одним або більше піковими положеннями на діаграмі рентгенівської порошкової дифракції, означає, що всі піки цієї групи, перед якими він стоїть, записані у виразі кутових положень (два тета) із припустимим відхиленням $\pm 0,3^\circ$. Відхилення $\pm 0,3^\circ$ передбачене для використання при порівнянні двох діаграм рентгенівської порошкової дифракції. На практиці, якщо пік діаграми дифракції з однієї діаграми позначений діапазоном кутових положень (два тета), який являє собою виміряне положення піка $\pm 0,3$, і якщо ці діапазони положень піків перекриваються, тоді ці два піки вважаються такими, що мають однакове кутове положення. Наприклад, якщо пік з однієї діаграми визначений як такий, що як має положення $11,0^\circ$, тоді для цілей порівняння припустиме відхилення дозволяє визначати цей пік у положенні в діапазоні $10,7^\circ$ - $11,3^\circ$.

[00055] Термін "аморфний" означає тверду речовину у твердому стані, який не є кристалічним станом. Аморфні тверді речовини мають неупорядковане розташування молекул і, отже, не мають характерної кристалічної решітки або елементарної комірки, і тому не мають визначеного далекого порядку структури.. Форма твердого стану твердої речовини може бути визначена шляхом мікроскопії в поляризованому світлі, рентгенівської порошкової дифракції ("РПД"), диференціальної скануючої калориметрії ("ДСК") або іншими стандартними способами, відомими фахівцям у даній галузі техніки.

[00056] Термін "AUC" відноситься до площі під кривою концентрації в плазмі залежно від часу.

[00057] Термін "AUC_{inf}" відноситься до площі під кривою "концентрація-час" із часу 0, екстрапольованого до нескінченності.

[00058] Термін "AUC_{last}" відноситься до площі під кривою концентрації в плазмі залежно від часу із часу 0 до часу останньої концентрації, що піддається кількісному визначенню.

[00059] Термін "біодоступність" відноситься до вимірювання швидкості й ступеню, в яких активний інгредієнт абсорбується з лікарського продукту й стає доступним на місці його дії. За фармакокінетичною перспективою дані щодо біодоступності для даного препарату дають прогноз відносної частки перорально введеної дози, яка абсорбована в системний кровоток, у порівнянні з даними щодо біодоступності для внутрішньовенної лікарської форми.

[00060] Термін "C_{max}" відноситься до максимальної спостережуваної концентрації в плазмі.

[00061] Термін "Форма А", використовуваний окремо, є взаємозамінним з 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлоридом Форми А.

[00062] Термін "Форма В", використовуваний окремо, є взаємозамінним з 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлоридом Форми В.

[00063] Термін "доза" або "дозування", використовуваний у даному документі, відноситься до визначеної кількості фармацевтичного засобу, забезпеченого під час однократного введення. У деяких варіантах реалізації доза може бути введена як одна капсула, одна таблетка або один об'єм рідини. У деяких варіантах реалізації доза може бути введена, наприклад двома або більше капсулами, таблетками або об'ємами рідини. Наприклад, у деяких варіантах реалізації за необхідності перорального введення, необхідно, щоб задана доза містила таку кількість сполуки, яку важко вмістити в одну капсулу. У таких варіантах реалізації для досягнення заданої дози може бути використано дві або більше капсул.

[00064] Термін "ссавець" означає теплокровну тварину, в якій існує ризик розвитку захворювання, описаного в даному документі й включає, не обмежуючись цим, морських свинюк, собак, котів, щурів, мишей, хом'яків і приматів, у тому числі людей.

[00065] Термін "мікронізований" використовується для опису способів зменшення розмірів часток, у результаті яких одержують частки з Dv90 менше 10 мкм. Dv є мірою, використовуваною в даній галузі техніки для визначення розподілення часток за розміром (тобто об'ємне розподілення). Наприклад, Dv50 є розміром у мікронах, який ділить розподілення двох половини, вище й нижче визначеного діаметра сфер, тобто Dv50 є медіаною для об'ємного розподілення. Dv90, що дорівнює 10 мкм, означає, що 90 % часток мають розмір часток менше 10 мкм. Контролювання зменшення розміру часток може бути виконане за допомогою способів, відомих фахівцям у даній галузі техніки, наприклад, з використанням лазерної дифракції.

[00066] Термін "мікронізовані" відноситься до часток, що мають Dv90, менший, або такий, що дорівнює 10 мкм.

[00067] Вираз "фармацевтично прийнятні", використовуваний в даному документі, відноситься до сполук, матеріалів, композицій і/або лікарських форм, які, у рамках ретельного

медичного клінічного оцінювання є придатними для застосування в контакт з тканинами ссавця, такого як людина (наприклад, не викликають несприятливих, алергійних або інших небажаних реакцій при введенні ссавцю).

[00068] Терміни "поліморф" і "поліморфна форма" відносяться до різних кристалічних форм однієї сполуки. Тобто поліморфи являють собою різні тверді речовини, що мають однакову молекулярну формулу, при цьому кожний поліморф може мати різні фізичні властивості у твердому стані. Отже, одна сполука може утворювати різні поліморфні форми, кожна з яких має різні й окремі фізичні властивості у твердому стані, такі як різні профілі розчинності, швидкості розчинення, температури плавлення, плинність і/або різні піки рентгенівської дифракції. Відмінності у фізичних властивостях можуть впливати на фармацевтичні параметри, такі як стабільність при зберіганні, здатність до пресування й щільність (що може бути важливим для складання композиції й у виробництві продуктів), а також швидкості розчинення (що може бути важливим фактором для біодоступності). Прийоми опису поліморфних форм включають, але не обмежуючись цим, рентгенівську порошкову дифрактометрію (РПД), диференціальну скануючу калориметрію (ДСК), термічний гравіметричний аналіз (ТГА), рентгенівську дифрактометрію монокристала (РДМ), вібраційну спектроскопію, наприклад, інфрачервону (ІЧ) і раманівську спектроскопію, спектроскопію ядерного магнітного резонансу (ЯМР) у твердому стані й у розчині, оптичну мікроскопію, оптичну мікроскопію в гарячому стані, скануючу електронну мікроскопію (СЕМ), електронну кристалографію й кількісні аналізи, аналіз розміру часток (АРЧ), аналіз площі поверхні, вимірювання розчинності, вимірювання швидкості розчинення, елементний аналіз і аналіз Карла-Фішера.

[00069] Використовуваний у даному документі термін "модифікатор вивільнення" відноситься до допоміжної речовини, яка вповільнює або затримує швидкість вивільнення 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В з фармацевтичної композиції або матриці носія, у порівнянні зі швидкістю вивільнення 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В з фармацевтичної композиції або матриці носія, яка не містить зазначеної допоміжної речовини.

[00070] Використовуваний у даному документі термін "сольват" відноситься до кристалічної форми речовини, яка містить розчинник Термін "гідрат" відноситься до сольвату, в якому розчинник містить воду.

[00071] Вираз "по суті чиста" означає поліморфну форму, яка містить менше ніж близько 15 % за масою домішок, включаючи інші поліморфні й аморфні форми. У деяких варіантах реалізації по суті чиста поліморфна форма містить менше ніж близько 10 % за масою домішок, включаючи інші поліморфні й аморфні форми. У деяких варіантах реалізації по суті чиста поліморфна форма містить менше ніж близько 5 % за масою домішок, включаючи інші поліморфні й аморфні форми. У деяких варіантах реалізації по суті чиста поліморфна форма містить менше ніж близько 1 % за масою домішок, включаючи інші поліморфні й аморфні форми.

[00072] Вираз "по суті у формі", у відношенні конкретної поліморфної форми, означає, що поліморфна форма містить менше ніж близько 15 % за масою інших форм, включаючи інші поліморфні форми й аморфні форми. У деяких варіантах реалізації по суті чиста поліморфна форма містить менше ніж близько 10 % за масою інших форм, включаючи інші поліморфні форми й аморфні форми. У деяких варіантах реалізації по суті чиста поліморфна форма містить менше ніж близько 5 % за масою інших форм, включаючи інші поліморфні форми й аморфні форми. У деяких варіантах реалізації по суті чиста поліморфна форма містить менше ніж близько 1 % за масою інших форм, включаючи інші поліморфні форми й аморфні форми.

[00073] Термін "суспензія", використовуваний у даному документі, відноситься до гетерогенної або гомогенної суміші твердих часток у рідині або матриці носія, у якій зазначені частки дисперговані, але не розчинені в рідині або матриці носія, і при цьому, якщо суміш не струшувати, в якийсь час тверді частки ймовірно осідають із рідини або матриці носія. Для суспензій, що містять мікронізовані частки, швидкість осадження звичайно вповільнена, у порівнянні з не мікронізованими частками. Наприклад, для фармацевтичних композицій, описаних у даному документі, що містять мікронізований 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, осадження може бути вповільнене щонайменше на 1 день для рідких суспензій і щонайменше на один рік для суспензій у напівтвердій або твердій формі. Матриця носія може бути рідкою, напівтвердою або твердою, залежно від температури й складу носія.

[00074] Вирази "терапевтично ефективна кількість" або "ефективна кількість" означають

таку кількість сполуки, описаної в даному документі, яка при введенні ссавцю, що потребує такого лікування, є достатньою для (i) лікування конкретного захворювання, стану або розладу, (ii) ослаблення, покращення стану або усунення одного або більше симптомів конкретного захворювання, стану або розладу або (iii) запобігання або затримки настання одного або

більше симптомів конкретного захворювання, стану або розладу, описаних у даному документі. Кількість сполуки, яка відповідає такій кількості, варіюється залежно від таких факторів, як конкретна сполука або композиція, стан захворювання і його тяжкість, і характеристики (наприклад, маса тіла) ссавця, який потребує лікування, але, тим не менше, вона може бути визначена фахівцем у даній галузі техніки за допомогою звичайних способів.

[00075] При використанні в даному документі, терміни "лікувати" й "лікування" відносяться до терапевтичних або паліативних заходів. Сприятливі або бажані клінічні результати включають, але не обмежуються перерахунком, ослаблення симптомів, зменшення ступеня захворювання, стабілізацію (тобто, відсутність погіршення) стану захворювання, затримку або повільнішого прогресування захворювання, покращення або полегшення стану захворювання й ремісію (часткову або повну), явну або не явну. Термін "лікування" може також означати продовження тривалості життя порівняно з очікуваною тривалістю життя без лікування.

[00076] Термін " T_{\max} " відноситься до часу спостереження максимальної концентрації в плазмі.

ГІДРОХЛОРИДНІ СОЛІ

[00077] У даному документі представлена гідрохлоридна сіль 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини. Ця сіль може бути в різних формах, усі з яких включені в рамки даного винаходу. Ці форми включають безводні форми, а також сольвати. Додаткова форма може бути одержана десольватуванням сольватів. У конкретному варіанті реалізації сіль являє собою безводну гідрохлоридну сіль 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини.

[00078] У деяких варіантах реалізації 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид є кристалічним. Кристалічні солі звичайно мають покращені властивості обробки з точки зору виробництва, у порівнянні з аморфною формою вільної основи. Одержання кристалічної форми 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду також забезпечує способи очищення, оскільки виробничі домішки можуть бути виключені на стадії виділення солі.

[00079] В одному варіанті реалізації в даному документі представлені поліморфні форми 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду, які позначені як поліморфні Форми А і В. В одному варіанті реалізації поліморфи, описані в даному документі, існують у безводних формах. В іншому варіанті реалізації поліморфи, описані в даному документі, являють собою сольвати, включаючи гідрати.

ФОРМА А

[00080] В одному варіанті реалізації в даному документі представлений кристалічний поліморф 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми А. В одному варіанті реалізації зазначений кристалічний поліморф Форми А перебуває в безводній формі. В одному варіанті реалізації зазначена Форма А є сольватом. Форму А можна відрізнити за діаграмою рентгенівської порошкової дифракції (РПД) на Фігурі 1 і/або за позначенням піків діаграми РПД Фігурі 1, представлених у Таблиці 1 (Приклад 1-С).

[00081] У деяких варіантах реалізації 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми А має діаграму РПД щонайменше з одним характеристичним піком (градуси $2\theta \pm 0,3$) за близько 6,9.

[00082] У деяких варіантах реалізації 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми А має діаграму РПД щонайменше з п'ятьма характеристичними піками (градуси $2\theta \pm 0,3$) за близько 6,9, 7,8, 13,9, 15,6 і 19,2.

[00083] У деяких варіантах реалізації 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми А має діаграму РПД щонайменше з десятьма характеристичними піками (градуси $2\theta \pm 0,3$) за близько 6,9, 7,8, 13,9, 15,6, 16,7, 17,1, 19,2, 22,4, 22,8 і 26,6.

[00084] У деяких варіантах реалізації 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми А має діаграму

РПД, яка по суті є такою ж самою, що й діаграма РПД, представлена на Фігурі 1.

[00085] У деяких варіантах реалізації 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми А має діаграму РПД, яка по суті містить піки в Таблиці 1.

[00086] Необхідно розуміти, що значення 2-тета діаграм рентгенівської порошкової дифракції для 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми А можуть незначуче варіюватися від одного приладу до іншого, а також залежно від змін при підготовці зразка й відхилень від партії до партії, і тому зазначені значення не слід тлумачити як абсолютні. Також необхідно розуміти, що відносні інтенсивності піків можуть варіюватися залежно від ефектів орієнтації, тому інтенсивності, представлені на діаграмі РПД, включеної в даний документ, є ілюстративними, і вони не призначені для використання для абсолютного порівняння. Відповідно, необхідно розуміти, що вираз "по суті така ж сама діаграма РПД, як показана на Фігурі 1", означає, що для цілей порівняння присутні щонайменше 90 % піків, зображених на Фігурі 1. Необхідно розуміти, що відносні положення піків можуть варіюватися на $\pm 0,3$ градуса від положень піків, зображених на Фігурі 1. Додатково необхідно розуміти, що для цілей порівняння припустима деяка варіабельність інтенсивностей піків порівняно з тими, що, зображені на Фігурі 1.

[00087] Так само, вираз "по суті містить піки Таблиці 1" необхідно розуміти як позначення того, що ті діаграми рентгенівської порошкової дифракції, які мають піки дифракції зі значеннями 2 тета в межах плюс або мінус $\pm 0,3$ градуса в Таблиці 1, входять у рамки діаграми дифракції, розглянутої в Таблиці 1.

[00088] 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми А також можна розпізнати за ілюстративною ДСК термограмою, яка по суті є такою ж самою, як та, що показана на Фігурі 2, з максимальною температурою плавлення близько 131 ± 5 °C. Використовуваний у даному документі вираз "по суті такий, як показано на Фігурі 2", означає, що температури ендотермічної події, представленої на Фігурі 2, можуть варіюватися на близько ± 5 °C.

[00089] В одному варіанті реалізації у даному документі представлений спосіб одержання 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми А, що включає:

[00090] (а) змішування розчину аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини у ТГФ щонайменше з 1,5 еквівалентами хлороводневої кислоти в 1,4-діоксані протягом достатнього періоду часу для перетворення 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини на 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми А;

[00091] (b) забезпечення можливості кристалізації зазначеної Форми А із зазначеного розчину; і

[00092] (c) виділення зазначеної Форми А.

ФОРМА В

[00093] В одному варіанті реалізації представлений кристалічний поліморф 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В. В одному варіанті реалізації зазначена Форма В перебуває в безводній формі. В одному варіанті реалізації зазначена Форма В є сольватом. 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В можна розрізнити за діаграмою РПД на Фігурі 3 і/або за позначенням піків діаграми РПД Фігури 3, представлених у Таблиці 2 (Приклад 2-F).

[00094] У деяких варіантах реалізації 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В має діаграму РПД щонайменше з одним характеристичним піком (градуси $2\theta \pm 0,3$) за близько 15,9.

[00095] У деяких варіантах реалізації 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В має діаграму РПД щонайменше з п'ятьма характеристичними піками (градуси $2\theta \pm 0,3$) за близько 12,3, 13,0, 15,9, 16,9 і 17,6.

[00096] У деяких варіантах реалізації 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В має діаграму РПД щонайменше з десятьма характеристичними піками (градуси $2\theta \pm 0,3$) за близько 10,0, 12,3, 13,0, 15,9, 16,9, 17,6, 18,5, 23,4, 27,0 і 27,3.

[00097] У деяких варіантах реалізації 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В має діаграму

РПД щонайменше з п'ятнадцятьма характеристичними піками (градуси $2\theta \pm 0,3$) за близько 10,0, 12,3, 13,0, 15,9, 16,9, 17,6, 18,5, 20,4, 21,5, 21,9, 22,4, 23,4, 25,9, 27,0 і 27,3.

[00098] У деяких варіантах реалізації 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В має діаграму РПД щонайменше з двадцятьма характеристичними піками (градуси $2\theta \pm 0,3$) за близько 10,0, 12,3, 13,0, 15,9, 16,9, 17,6, 18,5, 19,8, 20,4, 20,8, 21,5, 21,9, 22,4, 23,4, 23,9, 24,6, 25,2, 25,9, 27,0 і 27,3.

[00099] У деяких варіантах реалізації 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В має діаграму РПД, яка по суті є такою ж самою, що й діаграма РПД, зображена на Фігурі 3.

[000100] У деяких варіантах реалізації 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В має діаграму РПД, яка по суті містить піки в Таблиці 2.

[000101] Необхідно розуміти, що значення 2-тета на діаграмах рентгенівської порошкової дифракції для Форми В можуть незначуще варіюватися від одного приладу до іншого, а також залежно від змін при підготовці зразка й відхиленні від партії до партії, і тому зазначені значення не слід тлумачити як абсолютні. Також необхідно розуміти, що відносні інтенсивності піків можуть варіюватися залежно від ефектів орієнтації, тому інтенсивності, представлені на діаграмі РПД, включеної в даний документ, є ілюстративними, і вони не призначені для використання для абсолютного порівняння. Відповідно, необхідно розуміти, що вираз "по суті така ж сама діаграма РПД, як показана на Фігурі 3", означає, що для цілей порівняння присутні щонайменше 90 % піків, зображених на Фігурі 3. Необхідно розуміти, що відносні положення піків можуть варіюватися на $\pm 0,3$ градуса від положень піків, зображених на Фігурі 3. Додатково необхідно розуміти, що для цілей порівняння припустима деяка варіабельність інтенсивностей піків порівняно з тими, що, зображені на Фігурі 3.

[000102] Так само, вираз "по суті містить піки Таблиці 2" необхідно розуміти як позначення того, що ті діаграми рентгенівської порошкової дифракції, які мають піки дифракції зі значеннями 2 тета в межах плюс або мінус $\pm 0,3$ градуса в Таблиці 2, входять у рамки діаграми дифракції, розглянутої в Таблиці 2.

[000103] 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В також можна розпізнати за ілюстративною ДСК термограмою, представленою на Фігурі 4, яка містить ендотермічну подію, що має максимальну температуру плавлення за температури близько 185 ± 5 (°C)

[000104] В одному варіанті реалізації 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В має по суті таку ж саму діаграму ДСК, як показана на Фігурі 4. Використовуваний у даному документі вираз "по суті такий, як показано на Фігурі 4", означає, що температури ендотермічної події, представленої на Фігурі 4, можуть варіюватися на близько ± 5 °C.

[000105] В одному варіанті реалізації в даному документі представлений Спосіб 1 для одержання 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, що включає:

[000106] (а) змішування розчину аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини у МТБЕ щонайменше з 1,5 еквівалентами хлороводневої кислоти в 1,4-діоксані протягом достатнього періоду часу для перетворення 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини на 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В;

[000107] (b) забезпечення можливості кристалізації зазначеної Форми В із зазначеного розчину; і

[000108] (c) виділення зазначеної Форми В.

[000109] В одному варіанті реалізації в даному документі представлений Спосіб 2 для одержання 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, що включає:

[000110] (а) змішування розчину аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини в розчиннику, вибраному з етилацетату, ізопропілацетату, ацетонітрилу, ацетону, ізопропілового спирту й етанолу, щонайменше зі стехіометричною кількістю (i) HCl в 1,4-діоксані, (ii) HCl в ацетоні або (iii) концентрованої HCl, протягом достатнього періоду часу для перетворення 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини на 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В.

ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В;

[000111] (b) забезпечення можливості кристалізації зазначеної Форми В із зазначеного розчину; і

[000112] (c) виділення зазначеної Форми В.

5 [000113] В одному варіанті реалізації Способу 2 додають близько 1,05 еквівалента HCl.

[000114] В одному варіанті реалізації в даному документі представлений Спосіб 3 для одержання 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, що включає:

10 [000115] (a) змішування розчину аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини в ізопропанолі щонайменше зі стехіометричною кількістю водного розчину хлороводневої кислоти протягом достатнього періоду часу для перетворення 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини на 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В;

15 [000116] (b) внесення зародка в зазначений розчин зі стадії (a) із суспензії 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В у ізопропанолі для забезпечення можливості кристалізації зазначеного 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В із зазначеного розчину; і

20 [000117] (c) виділення зазначеної Форми В.

[000118] В одному варіанті реалізації Способу 3 додають близько 1,05 еквівалента HCl.

[000119] Способи 1, 2 і 3 для одержання Форми В звичайно виконують за кімнатної температури.

25 [000120] В одному варіанті реалізації в даному документі представлений Спосіб 4 для одержання 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В відповідно до п. 1, що включає:

[000121] (a) нагрівання суміші 2-(5-(2-(амінометил)-4-фторфенокси)-1Н-індазол-1-ил)етанолу й феніл 3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-ілкарбамату в органічному розчиннику за 35-40 °C протягом 5 годин з утворенням 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини;

30 [000122] (b) охолодження зазначеної суміші до кімнатної температури;

[000123] (c) фільтрування зазначеної суміші;

[000124] (d) додавання щонайменше стехіометричної кількості водного розчину HCl до зазначеної суміші;

35 [000125] (e) забезпечення можливості кристалізації зазначеної Форми В із зазначеного розчину; і

[000126] (f) виділення зазначеної Форми В.

40 [000127] Приклади придатних органічних розчинників для Стадії (a) Способу 4 включають (i) полярні апротонні розчинники (наприклад, ацетонітрил, ацетон, метилетилкетон, ТГФ, 2-метилтетрагідрофуран і етилацетат), (ii) протонні розчинники (наприклад, спирти, такі як метанол, етанол і ізопропанол) і (iii) неполярні розчинники, такі як толуол. В одному варіанті реалізації розчинник, використовуваний на стадії (a), є ізопропанолом.

45 [000128] В одному варіанті реалізації Спосіб 4 додатково включає: (d1) внесення зародка в зазначену суміш на стадії (d) із 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В у вигляді твердої речовини або у вигляді суспензії в органічному розчиннику, використаному на Стадії (a). В одному варіанті реалізації Стадія (d1) включає внесення зародка в суміш Стадії (d) із 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В у вигляді твердої речовини. В іншому варіанті реалізації Стадія (d1) включає внесення зародка в суміш Стадії (d) із 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, суспендованого в органічному розчиннику того ж самого типу, який був використаний на Стадії (a).

50 [000129] В одному варіанті реалізації 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В є мікронізованим. Способи мікронізування часток (тобто способи зменшення розміру часток до Dv90 10 мкМ) добре відомі в даній галузі техніки й включають, але не обмежуючись цим, розмелювання на струминному млині, розмелювання на стрижневому млині й розмелювання на кульовому млині. В одному варіанті реалізації поліморф мікронізують на струминному

60 млині.

[000130] Кристалічний поліморф 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В забезпечує переваги над аморфною формою вільної основи. Наприклад, технологічні домішки можуть бути виключені під час стадії кристалізації. Крім того, утворення Форми В є, в основному, відтворюваним. Крім того, Форма В придатна для утворення нових композицій, описаних у даному документі.

ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ

[000131] У даному документі представлені також фармацевтичні композиції, що містять 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В.

[000132] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, де зазначена матриця носія містить щонайменше одну поверхнево-активну речовину.

[000133] Ця поверхнево-активна речовина може бути будь-якою фармацевтично прийнятною поверхнево-активною речовиною. Придатні поверхнево-активні речовини включають неіонні поверхнево-активні речовини, аніонні поверхнево-активні речовини, катіонні поверхнево-активні речовини й фосфоліпіди.

[000134] В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є неіонною поверхнево-активною речовиною.

[000135] В одному варіанті реалізації неіонну поверхнево-активну речовину вибирають із вітаміну Е TPGS (d-α-токоферил-поліетиленгліколю 1000 сукцинат), Solutol® HS 15 (поліетиленгліколь-15-гідроксистеарат), Cremophor® ELP (поліоксил 35 касторова олія), Cremophor® RH40 (поліоксил 40 гідрогенована касторова олія), Tween® 60 (поліетиленгліколь-сорбітмоностеарат), Tween® 80 (поліоксидетилен 20 сорбітмоноолеат), Labrasol® (каприлокапроїл-поліоксигліцериди), Gelucire® 44/14 (лауроїл-поліоксигліцериди), Gelucire® 50/13 (стеароїл-поліоксигліцериди), Brij® C10 (поліетиленгліколю гексадециловий ефір), Brij® 98 (поліоксидетилену (20) олеїловий ефір), Brij® 58 (поліетиленгліколю гексадециловий ефір), SPAN™ 20 (сорбітмонолаурат), SPAN™ 40 (сорбітмонопальмітат), SPAN™ 80 (сорбітмоноолеат), Lutrol® F 68 (синтетичний сополімер оксидів етилену й пропілену), Lutrol® F 127 (синтетичний сополімер оксидів етилену й пропілену), фосфоліпідів, цвіттер-іонних поверхнево-активних речовин, таких як лецитини, соєвого лецитину (фосфатидилхолін), фосфатидилхоліну, фосфатидил-інозитулу, фосфатидил-етаноламіну й кокамідпропіл-бетаїну (CAPB), а також їх сумішей.

[000136] В одному варіанті реалізації неіонну поверхнево-активну речовину вибирають із вітаміну Е TPGS, Solutol® HS 15, Cremophor® RH40, Labrasol® і Gelucire® 44/14.

[000137] В одному варіанті реалізації неіонна поверхнево-активна речовина є вітаміном Е TPGS.

[000138] В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є аніонною поверхнево-активною речовиною.

[000139] В одному варіанті реалізації аніонна поверхнево-активна речовина є додецилсульфатом натрію (відомим також як лаурилсульфат натрію) або фосфатидною кислотою.

[000140] В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є катіонною поверхнево-активною речовиною.

[000141] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить від близько 1 до близько 50 мас./мас. % 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, суспендованого в матриці носія, при цьому зазначена матриця носія містить щонайменше одну поверхнево-активну речовину, причому масовий відсоток зазначеної Форми В оснований на загальній масі зазначеної композиції.

[000142] В іншому варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, при цьому зазначена матриця носія містить щонайменше одне масло.

[000143] Масло може бути будь-яким фармацевтично прийнятним маслом.

[000144] Приклади масел включають довголанцюгові й середньоланцюгові тригліцериди (з різним ступенем насиченості), синтетичні масла, складні ефіри жирних кислот і пропіленгліколю, ефіри етиленгліколю, гліцеролові масла, холестеролові масла, рослинні олії,

горіхові олії, ефірні масла, мінеральне масло, гліцеринмонолінолеат (наприклад, MaisineTM 35-1), гліцеринмоноолеати (наприклад, PiceolTM), жиророзчинні сполуки, такі як токофероли, вітамін Е, вітаміну Е сукцинат і інші ліпофільні похідні вітаміну Е, а також їх суміші.

[000145] В одному варіанті реалізації масло є довголанцюговим або середньоланцюговим тригліцеридом.

[000146] В одному варіанті реалізації масло є довголанцюговим тригліцеридом. "Довголанцюговий тригліцерид" визначається в даному документі як $>C_{12}$ тригліцерид. В одному варіанті реалізації довголанцюговий тригліцерид є $C_{13} - C_{22}$ тригліцеридом.

[000147] В одному варіанті реалізації довголанцюговий тригліцерид вибраний із Compritol[®] 888 АТО (гліцерилбегенат), арахісового масла, бавовняної олії, сафлорової олії, кукурудзяної олії, кунжутної олії, касторової олії, маслинової олії, м'ятної олії, соєвої олії, гідрогенованої соєвої олії й гідрогенованих рослинних олій.

[000148] В одному варіанті реалізації довголанцюговий тригліцерид є Compritol[®] 888 АТО.

[000149] В одному варіанті реалізації масло є середньоланцюговим тригліцеридом. "Середньоланцюговий тригліцерид" визначається в даному документі як $(C_6 - C_{12})$ тригліцерид. В одному варіанті реалізації середньоланцюговий тригліцерид вибраний із тригліцеридів каприлової кислоти/капринової кислоти й середньоланцюгових жирних кислот.

[000150] В одному варіанті реалізації середньоланцюговий тригліцерид є каприловим/каприновим тригліцеридом, вибраним із Miglyol[®] 810, Miglyol[®] 812, Labrafac[®] Lipophile WL 1349, кокосового масла й масла з пальмового насіння.

[000151] В одному варіанті реалізації середньоланцюговий тригліцерид є Labrafac[®] Lipophile WL 1349.

[000152] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить від близько 1 до близько 50 мас./мас. % 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, суспендованого в матриці носія, при цьому зазначена матриця носія містить щонайменше одне масло, причому масовий відсоток зазначеної Форми В оснований на загальній масі композиції. В одному варіанті реалізації масло є Labrafac[®] Lipophile WL 1349. В одному варіанті реалізації масло є Compritol[®] 888 АТО.

[000153] Додатково в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, при цьому зазначена матриця носія містить суміш щонайменше однієї поверхнево-активної речовини й щонайменше одного масла. Придатні поверхнево-активні речовини й масла включають ті, що описані вище.

[000154] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, при цьому зазначена матриця носія містить суміш поверхнево-активної речовини й масла, причому відношення масла до поверхнево-активної речовини становить близько 0,5:99,5.

[000155] В одному варіанті реалізації матриця носія містить масло й поверхнево-активну речовину в співвідношенні близько 5:95.

[000156] В одному варіанті реалізації матриця носія містить масло й поверхнево-активну речовину в співвідношенні близько 10:90.

[000157] В одному варіанті реалізації матриця носія містить масло й поверхнево-активну речовину в співвідношенні близько 15:85.

[000158] В одному варіанті реалізації матриця носія містить масло й поверхнево-активну речовину в співвідношенні близько 20:80.

[000159] В одному варіанті реалізації матриця носія містить масло й поверхнево-активну речовину в співвідношенні близько 25:75.

[000160] В одному варіанті реалізації матриця носія містить масло й поверхнево-активну речовину в співвідношенні близько 30:70.

[000161] В одному варіанті реалізації матриця носія містить масло й поверхнево-активну речовину в співвідношенні близько 33:67.

[000162] В одному варіанті реалізації матриця носія містить масло й поверхнево-активну речовину в співвідношенні близько 50:50.

[000163] В одному варіанті реалізації матриця носія містить масло й поверхнево-активну речовину в співвідношенні близько 75:25.

[000164] В одному варіанті реалізації матриця носія містить масло й поверхнево-активну

тригліцеридом. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є вітаміном Е TPGS. В одному варіанті реалізації масло є Labrafac® Lipophile WL 1349.

[000172] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, причому зазначена матриця носія містить суміш поверхнево-активної речовини й масла, й при цьому зазначена Форма В міститься в кількості близько 25 мас./мас. % В одному варіанті реалізації співвідношення масла й поверхнево-активної речовини становить близько 0,5:99,5. В одному варіанті реалізації співвідношення масла й поверхнево-активної речовини становить близько 5:95. В одному варіанті реалізації співвідношення масла й поверхнево-активної речовини становить близько 10:90. В одному варіанті реалізації співвідношення масла й поверхнево-активної речовини становить близько 15:85. В одному варіанті реалізації співвідношення масла й поверхнево-активної речовини становить близько 20:80. В одному варіанті реалізації співвідношення масла й поверхнево-активної речовини становить близько 25:75. В одному варіанті реалізації співвідношення масла й поверхнево-активної речовини становить близько 30:70. В одному варіанті реалізації співвідношення масла й поверхнево-активної речовини становить близько 33:67. В одному варіанті реалізації співвідношення масла й поверхнево-активної речовини становить близько 50:50. В одному варіанті реалізації співвідношення масла й поверхнево-активної речовини становить близько 75:25. В одному варіанті реалізації співвідношення масла й поверхнево-активної речовини становить близько 99:1. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є неіонною поверхнево-активною речовиною, а масло є середньоланцюговим тригліцеридом. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є вітаміном Е TPGS. В одному варіанті реалізації масло є Labrafac® Lipophile WL 1349.

[000173] Необхідно розуміти, що термін "близько" у відношенні до пропорції 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, що міститься в будь-якій із представлених вище композицій, відноситься до ± 2 % за масою від загальної маси композиції.

[000174] У деяких варіантах реалізації будь-які з описаних вище фармацевтичних композицій і матриць носія додатково містять один або більше модифікаторів вивільнення. Приклади модифікаторів вивільнення включають, але не обмежуючись цим:

[000175] (1) Вітаміну Е сукцинат;

[000176] (2) Похідні целюлози, такі як гідроксипропілметилцелюлоза (така як Methocel K4M, E4M, K15M і K100LV), ГПМЦ-АС, метилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза й карбоксиметилцелюлоза натрію;

[000177] (3) Полівінілпіролідони [ПВП], що мають молекулярну масу більше 58000;

[000178] (4) Довголанцюгові (C_{12} - C_{28}) тригліцериди, довголанцюгові (C_{12} - C_{28}) дигліцериди, довголанцюгові (C_{12} - C_{28}) моногліцериди і їх комбінації, такі як Compritol 888 АТО ("гліцерилбегенат");

[000179] (5) Довголанцюгові спирти (наприклад, C_9 - C_{40} спирти), такі як стеариловий спирт, каприловий спирт, пеларгоновий спирт, каприновий спирт, лауриловий спирт, міристиловий спирт, цетиловий спирт, пальмітолеїловий спирт, ізостеариловий спирт, елаїдиловий спирт, олеїловий спирт, лінолеїловий спирт, поліненасичений ліноленіловий спирт, поліненасичений рицинолеїловий спирт, арахідиловий спирт, бегеніловий спирт і/або мірициловий спирт;

[000180] (6) Касторовий віск;

[000181] (7) Високомолекулярні поліетиленгліколі (ПЕГ) (наприклад такі, що мають молекулярну масу більше 1000);

[000182] (8) Полоксамери, такі як 188 і Poloxamer 407; і

[000183] (9) Довголанцюгові (C_{12} - C_{28}) жирні кислоти.

[000184] В одному варіанті реалізації модифікатор вивільнення вибраний з одного або більше з вітаміну Е сукцинату, Compritol 888 АТО, Methocel K4M і стеарилового спирту.

[000185] У деяких варіантах реалізації будь-яка з описаних вище фармацевтичних композицій містить щонайменше від 0,5 % до 50 % за масою кожного із зазначених одного або більше модифікаторів вивільнення. У деяких варіантах реалізації будь-яка з описаних вище фармацевтичних композицій містить щонайменше від 0,5 % до 40 % за масою кожного із зазначених одного або більше модифікаторів вивільнення. У деяких варіантах реалізації будь-яка з описаних вище фармацевтичних композицій містить щонайменше від 0,5 % до 30 % за масою кожного із зазначених одного або більше модифікаторів вивільнення. У деяких варіантах реалізації будь-яка з описаних вище фармацевтичних композицій містить щонайменше від 0,5 % до 20 % за масою кожного із зазначених одного або більше

модифікаторів вивільнення.

[000186] Відповідно, в одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, при цьому зазначена матриця носія містить щонайменше одне масло, щонайменше одну поверхнево-активну речовину й щонайменше один модифікатор вивільнення. В одному варіанті реалізації модифікатор вивільнення вибраний із одного або більше з вітаміну Е сукцинату, Compritol 888 АТО, Methocel K4М і стеарилового спирту.

[000187] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований щонайменше в одній поверхнево-активній речовині, при цьому зазначена композиція додатково містить щонайменше один модифікатор вивільнення. В одному варіанті реалізації модифікатор вивільнення вибраний із одного або більше з вітаміну Е сукцинату, Compritol 888 АТО, Methocel K4М і стеарилового спирту.

[000188] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований щонайменше в одному маслі, при цьому зазначена композиція додатково містить щонайменше один модифікатор вивільнення. В одному варіанті реалізації модифікатор вивільнення вибраний із одного або більше з вітаміну Е сукцинату, Compritol 888 АТО, Methocel K4М і стеарилового спирту.

[000189] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, при цьому зазначена матриця носія містить середньоланцюговий тригліцерид і неіонну поверхнево-активну речовину в співвідношенні, вибраному з 10:90, 15:85 30:70 і 33:67, і зазначена Форма В міститься в діапазоні від близько 20-50 мас./мас. % відносно маси зазначеної композиції, причому зазначена композиція додатково містить один або більше модифікаторів вивільнення. В одному варіанті реалізації зазначена композиція містить від близько 0,5 % до близько 20 % кожного із зазначених одного або більше модифікаторів вивільнення. В одному варіанті реалізації зазначена композиція містить від близько 0,5 % до близько 20 % одного модифікатора вивільнення. В одному варіанті реалізації модифікатор вивільнення вибраний з одного або більше з вітаміну Е сукцинату, Compritol 888 АТО, Methocel K4М і стеарилового спирту.

[000190] У деяких варіантах реалізації будь-яка з описаних вище фармацевтичних композицій додатково містить антиоксидант.

[000191] В одному варіанті реалізації антиоксидант вибраний із d-α-токоферил-поліетиленгліколю 400 сукцинату, d-α-токоферил-поліетиленгліколю 1000 сукцинату (відомого також як вітамін Е ТPGS), d-α-токоферил-поліетиленгліколю 2000 сукцинату, альфа-токоферолу, L(+)-аскорбінової кислоти, аскорбіл-пальмітату, 2-трет-бутил-4-метоксифенолу (ВНА), 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенолу (ВНТ), фумарової кислоти, яблучної кислоти, монотіогліцерину, метабісульфіту калію, пропіонової кислоти, пропіл-галату, аскорбату натрію, бісульфіту натрію й метабісульфіту натрію.

[000192] В одному варіанті реалізації антиоксидант є ВНТ. В одному варіанті реалізації будь-яка з описаних вище фармацевтичних композицій, описаних у даному документі, додатково містить близько 0,001-0,5 % ВНТ. В одному варіанті реалізації будь-яка з описаних вище фармацевтичних композицій, описаних у даному документі, додатково містить близько 0,001-0,15 % ВНТ. В одному варіанті реалізації будь-яка з описаних вище фармацевтичних композицій, описаних у даному документі, додатково містить близько 0,001-0,1 % ВНТ. В одному варіанті реалізації будь-яка з описаних вище фармацевтичних композицій, описаних у даному документі, додатково містить близько 0,1 % ВНТ.

[000193] В одному варіанті реалізації фармацевтична композиція додатково містить спільну поверхнево-активну речовину. Приклади спільних поверхнево-активних речовин включають біс(2-етилгексил)сульфосукцинату натрієву сіль, пропіленгліколю монокаприлат (Capuol™ 90), гліцерилмоноолеат, ПЕГ 400, поліетиленгліколь 1000 (CARBOWAX™) і стеариловий спирт.

[000194] Фармацевтичні композиції можуть також містити один або більше додаткових фармацевтично прийнятних буферів, стабілізуючих засобів, змочувальних засобів, змащувальних засобів, консервантів, контрастних засобів глідантів, технологічних добавок,

барвників, підсолоджувачів, віддушок, ароматизаторів, розріджувачів й інших відомих добавок.

[000195] У даному документі представлена також фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, при цьому зазначена матриця носія містить масло й поверхнево-активну речовину, причому зазначена Форма В характеризується тим, що вона має щонайменше один специфічний пік рентгенівської дифракції (градуси $2\theta \pm 0,3$) за близько 15,9. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є неіонною поверхнево-активною речовиною. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є вітаміном Е TPGS. В одному варіанті реалізації масло є довголанцюговим або середньоланцюговим тригліцеридом. В одному варіанті реалізації масло є Labrafac® Lipophile WL 1349. В одному варіанті реалізації співвідношення масла:поверхнево-активної речовини вибирають із 10:90, 15:85, 30:70 і 33:67. В одному варіанті реалізації співвідношення масла:поверхнево-активної речовини становить 15:85. В одному варіанті реалізації композиція додатково містить антиоксидант. В одному варіанті реалізації антиоксидант є BHT.

[000196] У даному документі представлена також фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, при цьому зазначена матриця носія містить масло й поверхнево-активну речовину, причому зазначена Форма В характеризується тим, що вона має щонайменше п'ять специфічних піків рентгенівської дифракції (градуси $2\theta \pm 0,3$) за близько 12,3, 13,0, 15,9, 16,9 і 17,6. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є неіонною поверхнево-активною речовиною. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є вітаміном Е TPGS. В одному варіанті реалізації масло є довголанцюговим або середньоланцюговим тригліцеридом. В одному варіанті реалізації масло є Labrafac® Lipophile WL 1349. В одному варіанті реалізації співвідношення масла:поверхнево-активної речовини вибирають із 10:90, 15:85, 30:70 і 33:67. В одному варіанті реалізації співвідношення масла:поверхнево-активної речовини становить 15:85. В одному варіанті реалізації композиція додатково містить антиоксидант. В одному варіанті реалізації антиоксидант є BHT.

[000197] У даному документі представлена також фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, причому зазначена матриця носія містить масло й поверхнево-активну речовину, при цьому зазначена Форма В характеризується тим, що вона має щонайменше десять специфічних піків рентгенівської дифракції (градуси $2\theta \pm 0,3$) за близько 12,3, 13,0, 15,9, 16,9, 17,6, 20,4, 21,5, 24,6, 25,2 і 25,9. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є неіонною поверхнево-активною речовиною. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є вітаміном Е TPGS. В одному варіанті реалізації масло є довголанцюговим або середньоланцюговим тригліцеридом. В одному варіанті реалізації масло є Labrafac® Lipophile WL 1349. В одному варіанті реалізації співвідношення масла:поверхнево-активної речовини вибирають із 10:90, 15:85, 30:70 і 33:67. В одному варіанті реалізації співвідношення масла:поверхнево-активної речовини становить 15:85. В одному варіанті реалізації композиція додатково містить антиоксидант. В одному варіанті реалізації антиоксидант є BHT.

[000198] Аналіз рентгенівської дифракції (РД) композицій, описаних у даному документі, виконали з використанням рентгенівського дифрактометра Rigaku (модель Ultima III), що працює з Cu джерелом випромінювання за 40 кВт, 40 мА. Для приготування зразків використовували стандартні алюмінієві круглі тримачі зразків із нульовим рівнем фону й/або кварцові пластини. Параметри сканування були в діапазоні від близько 3-40 градусів 2θ ($\pm 0,3$ градуса), а безперервне сканування виконували за швидкості близько 2 градусів 2θ /хвилина. Калібрування 2θ виконували за допомогою Si стандарту.

[000199] Фахівцям у даній галузі техніки зрозуміло, що може бути інтерференція представлених вище піків РД для 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, перерахованих для зазначених композицій, залежно від конкретних допоміжних речовин, що складають матрицю носія, і інших компонентів у композиції. Далі, фахівцям у даній галузі техніки зрозуміло, що може бути необхідним віднімання піків рентгенівської дифракції щодо матриці носія й/або інших компонентів у препараті, щоб ідентифікувати характеристичні піки для Форми В.

[000200] Крім того, фахівцям у даній галузі техніки зрозуміло, що може бути одержана діаграма РД, яка має одну або більш погіршностей вимірювання, які залежать від умов вимірювання (таких як устаткування, підготовка зразка або використовуваний прилад).

Зокрема, загальновідомо, що інтенсивності на діаграмі рентгенівської дифракції можуть флюктувати залежно від умов вимірювання й підготовки зразка. Наприклад, фахівцям у даній галузі техніки зрозуміло, що на відносну інтенсивність піків може впливати, наприклад, наявність зерен розміром більше 30 мікронів і неоднакове співвідношення сторін, що може впливати на аналіз зразків. Фахівцям у даній галузі техніки також зрозуміло, що на положення відбиттів може впливати точна висота, на якій розташований зразок у дифрактометрі, і калібрування нуля дифрактометра. Планарність поверхні зразка також може впливати. Таким чином, фахівцям у даній галузі техніки зрозуміло, що дані діаграм дифракції, представлені в даному документі, не слід тлумачити як абсолютні.

ОДЕРЖАННЯ КОМПОЗИЦІЙ

[000201] В одному варіанті реалізації в даному документі представлені способи одержання фармацевтичної композиції, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, при цьому зазначена матриця носія містить поверхнево-активну речовину й масло. В одному варіанті реалізації композиція додатково містить антиоксидант.

Спосіб 1 для одержання фармацевтичної композиції

[000202] В одному варіанті реалізації спосіб одержання фармацевтичної композиції включає (i) перемішування суміші поверхнево-активної речовини й масла за температури, достатньої для одержання зрідженої гомогенної матриці носія; i (ii) додавання 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В до матриці носія під час перемішування за температури, достатньої для збереження зазначеної матриці носія в зрідженому стані з одержанням зрідженої гомогенної суспензії зазначеної Форми В у зазначеній матриці носія.

[000203] В одному варіанті реалізації Способу 1 стадію (i) i/або стадію (ii) виконують під потоком азоту.

[000204] В одному варіанті реалізації Спосіб 1 додатково включає додавання антиоксиданту на стадії (i) або стадії (ii). В одному варіанті реалізації антиоксидант є ВНТ.

[000205] В одному варіанті реалізації Спосіб 1 додатково включає додавання одного або більше модифікаторів вивільнення на стадії (ii).

[000206] В одному варіанті реалізації Способу 1 зазначений спосіб додатково включає (iii) перенесення аліквот зазначеної зрідженої гомогенної суспензії, одержаної на стадії (ii), у капсули й забезпечення можливості охолодження зазначеної суспензії в зазначених капсулах з одержанням рідкої, напівтвердої або твердої форми суспензії в капсулах.

[000207] В одному варіанті реалізації Способу 1 поверхнево-активна речовина є неіонною поверхнево-активною речовиною. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є вітаміном Е TPGS. В одному варіанті реалізації масло є довголанцюговим або середньоланцюговим тригліцеридом. В одному варіанті реалізації масло є Labrafac® Lipophile WL 1349.

[000208] В одному варіанті реалізації Способу 1 суміш на стадії (i) нагрівають до температури від близько 40 до 60 °C (тобто 50 °C ± 10 °C). В одному варіанті реалізації суміш на стадії (i) нагрівають до температури від близько 45 до 50 °C (тобто 47,5 °C ± 2,5 °C).

Спосіб 2 для одержання фармацевтичної композиції

[000209] В одному варіанті реалізації спосіб одержання фармацевтичної композиції включає (i) гомогенізацію масла за температури, достатньої для плавлення масла; (ii) гомогенізацію поверхнево-активної речовини за температури, достатньої для плавлення поверхнево-активної речовини; (iii) змішування зазначеного розплавленого масла й розплавленої поверхнево-активної речовини при перемішуванні за температури, яка зберігає цю суміш у розплавленому стані, з утворенням розплавленої гомогенної матриці носія; i (iv) додавання 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В до зазначеної розплавленої гомогенної матриці носія при перемішуванні за температури, яка зберігає зазначену матрицю носія в розплавленому стані, з одержанням розплавленої гомогенної суспензії зазначеної Форми В у зазначеній матриці носія.

[000210] В одному варіанті реалізації Способу 2 стадію (i) i/або стадію (i), i/або стадію (iii), i/або (iv) виконують під потоком азоту.

[000211] В одному варіанті реалізації Спосіб 2 додатково включає додавання антиоксиданту на стадії (iii) або стадії (iv). В одному варіанті реалізації антиоксидант є ВНТ.

[000212] В одному варіанті реалізації Спосіб 2 додатково включає додавання одного або більше модифікаторів вивільнення на стадії (iii) або (iv).

[000213] В одному варіанті реалізації Спосіб 2 додатково включає (v) перенесення аліквот

зазначеної гомогенної суспензії, одержаної на стадії (iv), у капсули й забезпечення можливості охолодження в зазначених капсулах з одержанням рідкої, напівтвердої або твердої форми суспензії в капсулах.

5 [000214] В одному варіанті реалізації Способу 2 поверхнево-активна речовина є неіонною поверхнево-активною речовиною. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є вітаміном Е TPGS. В одному варіанті реалізації масло є довголанцюговим або середньоланцюговим тригліцеридом. В одному варіанті реалізації масло є Labrafac® Lipophile WL 1349.

10 [000215] В одному варіанті реалізації Способу 2 суміш на стадії (iii) і/або (iv) нагрівають до температури від близько 40 до 60 °C (тобто 50 °C ± 10 °C). В одному варіанті реалізації суміш на стадії (iii) і/або (iv) нагрівають до температури від близько 45 до 50 °C (тобто 47,5 °C ± 2,5 °C).

Спосіб 3 для одержання фармацевтичної композиції

15 [000216] В одному варіанті реалізації спосіб одержання фармацевтичної композиції включає (i) гомогенізацію масла за температури, достатньої для плавлення масла; (ii) гомогенізацію поверхнево-активної речовини за температури, достатньої для плавлення поверхнево-активної речовини; і (iii) змішування зазначеного розплавленого масла, зазначеної розплавленої поверхнево-активної речовини й 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В при перемішуванні за температури, яка зберігає зазначену комбінацію в розплавленому стані, з одержанням розплавленої гомогенної суспензії зазначеної Форми В у матриці носія.

20 [000217] В одному варіанті реалізації Способу 3 змішування на стадії (i) і/або (ii), і/або (iii) виконують під потоком азоту.

25 [000218] В одному варіанті реалізації Спосіб 3 додатково включає додавання антиоксиданту на стадії (iii). В одному варіанті реалізації антиоксидант є БНТ.

[000219] В одному варіанті реалізації Спосіб 3 додатково включає додавання одного або більше модифікаторів вивільнення на стадії (iii).

30 [000220] В одному варіанті реалізації Способу 3 зазначений спосіб додатково включає (iv) перенесення аліквот зазначеної розплавленої гомогенної суспензії, одержаної на стадії (iii), у капсули й забезпечення можливості охолодження зазначеної суспензії в зазначених капсулах з одержанням рідкої, напівтвердої або твердої форми суспензії в капсулах.

35 [000221] В одному варіанті реалізації Способу 3 поверхнево-активна речовина є неіонною поверхнево-активною речовиною. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є вітаміном Е TPGS. В одному варіанті реалізації масло є довголанцюговим або середньоланцюговим тригліцеридом. В одному варіанті реалізації масло є Labrafac® Lipophile WL 1349.

[000222] В одному варіанті реалізації Способу 3 суміш на стадії (iii) нагрівають до температури від близько 40 до 60 °C (тобто 50 °C ± 10 °C). В одному варіанті реалізації суміш на стадії (iii) нагрівають до температури від близько 45 до 50 °C (тобто 47,5 °C ± 2,5 °C).

40 [000223] Кожний з описаних вище способів для одержання фармацевтичної композиції підходить також для одержання композицій, що містять дві або більше поверхнево-активні речовини. Кожний з описаних вище способів для одержання фармацевтичної композиції підходить також для одержання композицій, що містять дві або більше поверхнево-активні речовини й два або більше масел. Кожний з описаних вище способів підходить також і може бути пристосований для одержання композицій, що містять 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, яка містить поверхнево-активну речовину, але не містить масло. Кожний з описаних вище способів підходить також і може бути пристосований для одержання композицій, що містять 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, яка містить масло, але не містить поверхнево-активної речовини.

50 [000224] Як альтернатива перенесенню будь-якої з гомогенних суспензій, утворених у Способі 1, 2 або 3, у капсули, гомогенні суспензії можуть бути утворені в мікрочастках, гранулах, кульках, пелетах або пастилках. Мікрочастки, гранули, кульки або пелети можуть бути потім використані для наповнення капсул або можуть бути додатково змішані з однією або більше допоміжними речовинами, а потім таблетовані або інкапсульовані. Пастилки можуть бути введені пацієнту як нерозбавлена разова лікарська форма. Мікрочастки, гранули, кульки, пелети або пастилки можуть бути одержані відповідно до способів, добре відомих фахівцям у даній галузі техніки, включаючи, але не обмежуючись цим, розпилювальну кристалізацію, пелетування заморожуванням, грануляцію з розплаву (з іншими допоміжними

речовинами), екструзію з розплаву й обкочування мікросфер за допомогою екструзії з розплаву (необов'язково з іншими допоміжними речовинами).

[000225] Альтернативно, гомогенна суспензія може бути додана до будь-якого водного напою, включаючи, але не обмежуючись цим, воду, соки (яблучний, апельсиновий тощо), газовані напої тощо, який підлягає введенню у вигляді перорального рідкого препарату для

пиття.
[000226] У даному документі представлена також фармацевтична композиція, одержана відповідно до способу, що включає (i) перемішування суміші поверхнево-активної речовини й масла за температури, достатньої для одержання зрідженої гомогенної матриці носія, необов'язково в атмосфері азоту; й (ii) додавання 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В до матриці носія під час перемішування за температури, достатньої для збереження зазначеної матриці носія в зрідженому стані й необов'язково під атмосферою азоту, з утвором за допомогою цього зазначеної фармацевтичної композиції, що містить зріджену гомогенну суспензію зазначеної Форми В у зазначеній матриці носія. В одному варіанті реалізації зазначена композиція одержана відповідно до способу, що додатково включає (iv) перенесення аліквот зазначеної розплавленої гомогенної суспензії, одержаної на стадії (iii), у капсули й забезпечення можливості охолодження зазначеної суспензії в зазначених капсулах з одержанням рідкої, напівтвердої або твердої форми суспензії в капсулах.

[000227] У даному документі представлена також фармацевтична композиція, одержана відповідно до способу, що включає (i) гомогенізацію масла за температури, достатньої для плавлення масла, необов'язково під атмосферою азоту; (ii) гомогенізацію поверхнево-активної речовини за температури, достатньої для плавлення поверхнево-активної речовини, необов'язково під атмосферою азоту; (iii) змішування зазначеного розплавленого масла й зазначеної розплавленої поверхнево-активної речовини при перемішуванні за температури, яка зберігає зазначену комбінацію в розплавленому стані, й необов'язково під атмосферою азоту, з утворенням розплавленої гомогенної матриці носія; й (iv) додавання 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В до зазначеної розплавленої гомогенної матриці носія при перемішуванні за температури, яка зберігає зазначену матрицю носія в розплавленому стані, й необов'язково під атмосферою азоту, з одержанням за допомогою цього зазначеної композиції, що містить розплавлену гомогенну суспензію зазначеної Форми В у зазначеній матриці носія. В одному варіанті реалізації зазначена композиція одержана відповідно до способу, що додатково включає (v) перенесення аліквот зазначеної розплавленої гомогенної суспензії, одержаної на стадії (iv), у капсули й забезпечення можливості охолодження зазначеної суспензії в зазначених капсулах з одержанням рідкої, напівтвердої або твердої форми суспензії в капсулах.

[000228] У даному документі представлена також фармацевтична композиція, одержана відповідно до способу, що включає (i) гомогенізацію масла за температури, достатньої для плавлення масла; (ii) гомогенізацію поверхнево-активної речовини за температури, достатньої для плавлення поверхнево-активної речовини; й (iii) змішування зазначеного розплавленого масла, зазначеної розплавленої поверхнево-активної речовини й 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В при перемішуванні за температури, яка зберігає зазначену комбінацію в розплавленому стані, з одержанням за допомогою цього зазначеної композиції, що містить розплавлену гомогенну суспензію зазначеної Форми В у матриці носія. В одному варіанті реалізації зазначена композиція одержана відповідно до способу, що додатково включає (iv) перенесення аліквот зазначеної розплавленої гомогенної суспензії, одержаної на стадії (iii), у капсули й забезпечення можливості охолодження зазначеної суспензії в зазначених капсулах з одержанням рідкої, напівтвердої або твердої форми суспензії в капсулах.

ВМІСТ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

[000229] В одному варіанті реалізації деякі фармацевтичні композиції, описані в даному документі, що містять нові фізичні форми 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини, мають несподівано високий вміст лікарського засобу.

[000230] Відомо, що може бути важко досягти придатну біодоступність для препарату, який вводять перорально, що містить сполуку класу II відповідно до біофармацевтичної системи класифікації (BCS) з високим вмістом лікарського засобу й високою дозою, навіть за умов його солюбілізації в матриці носія. Підвищена пероральна біодоступність 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини

гідрохлориду Форми В при введенні в склад певних композицій, описаних у даному документі, є ще більш несподіваною через той факт, що зазначена Форма В є кристалічною суспензією в матриці носія (а не солюбілізованою в матриці носія), що створює додатковий термодинамічний бар'єр для підвищення біодоступності.

[000231] Фармацевтичні композиції, що мають високий вміст лікарського засобу, є кращими в тому розумінні, що пацієнту, який потребує цього, можна вводити великі кількості лікарського засобу в однократній дозі (наприклад, у пігулці або капсулі). Це може суттєво знижувати навантаження на пацієнта. Наприклад, більш високі кількості лікарського засобу на однократну дозу означають, що може бути знижена кількість пігулок, необхідних для забезпечення дози для введення ефективної кількості лікарського засобу, що може підвищувати додержування пацієнтом схеми лікування.

[000232] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить близько 1279 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В (що є еквівалентним близько 1200 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини у вигляді вільної основи), при цьому зазначена композиція містить близько 20-50 мас./мас. % Форми В, суспендованої в матриці носія, що містить масло й поверхнево-активну речовину. В одному варіанті реалізації матриця носія містить масло й поверхнево-активну речовину в співвідношенні, вибраному з 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70 і 33:67. В одному варіанті реалізації співвідношення масла й поверхнево-активної речовини становить 15:85. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 25 мас./мас. % Форми В. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є неіонною поверхнево-активною речовиною. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є вітаміном Е TPGS. В одному варіанті реалізації масло є довголанцюговим або середньоланцюговим тригліцеридом. В одному варіанті реалізації масло є Labrafac® Lipophile WL 1349. В одному варіанті реалізації композиція додатково містить антиоксидант. В одному варіанті реалізації антиоксидант є BHT.

[000233] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить близько 1066 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В (що є еквівалентним близько 1000 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини у вигляді вільної основи), при цьому зазначена композиція містить близько 20-50 мас./мас. % Форми В, суспендованої в матриці носія, що містить масло й поверхнево-активну речовину. В одному варіанті реалізації матриця носія містить масло й поверхнево-активну речовину в співвідношенні, вибраному з 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70 і 33:67. В одному варіанті реалізації співвідношення масла й поверхнево-активної речовини становить 15:85. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 25 мас./мас. % зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є неіонною поверхнево-активною речовиною. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є вітаміном Е TPGS. В одному варіанті реалізації масло є довголанцюговим або середньоланцюговим тригліцеридом. В одному варіанті реалізації масло є Labrafac® Lipophile WL 1349. В одному варіанті реалізації композиція додатково містить антиоксидант. В одному варіанті реалізації антиоксидант є BHT.

[000234] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить близько 853 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В (що є еквівалентним близько 800 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини у вигляді вільної основи), при цьому зазначена композиція містить близько 20-50 мас./мас. % Форми В, суспендованої в матриці носія, що містить масло й поверхнево-активну речовину. В одному варіанті реалізації матриця носія містить масло й поверхнево-активну речовину в співвідношенні, вибраному з 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70 і 33:67. В одному варіанті реалізації співвідношення масла й поверхнево-активної речовини становить 15:85. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 25 мас./мас. % зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є неіонною поверхнево-активною речовиною. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є вітаміном Е TPGS. В одному варіанті реалізації масло є довголанцюговим або середньоланцюговим тригліцеридом. В одному варіанті реалізації масло є Labrafac® Lipophile WL 1349. В одному варіанті реалізації композиція додатково містить антиоксидант. В одному варіанті реалізації антиоксидант є BHT.

[000235] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична

довголанцюговим або середньоланцюговим тригліцеридом. В одному варіанті реалізації масло є Labrafac® Lipophile WL 1349. В одному варіанті реалізації композиція додатково містить антиоксидант. В одному варіанті реалізації антиоксидант є BHT.

[000239] В одному варіанті реалізації будь-яка з фармацевтичних композицій, описаних у даному документі, складена в однократній або багатократній лікарській формі, придатній для перорального введення один раз на добу.

[000240] В одному варіанті реалізації будь-яка з фармацевтичних композицій, описаних у даному документі, складена в однократній або багатократній лікарській формі, придатній для перорального введення двічі на добу.

[000241] Вираз "введення один раз на добу" означає, що однократну дозу композиції, описаної в даному документі, вводять один раз протягом періоду 24 години \pm 1 година.

[000242] Вираз "введення двічі на добу" означає, що однократну дозу композиції, описаної в даному документі, вводять двічі протягом періоду 24 години \pm 1 година.

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ

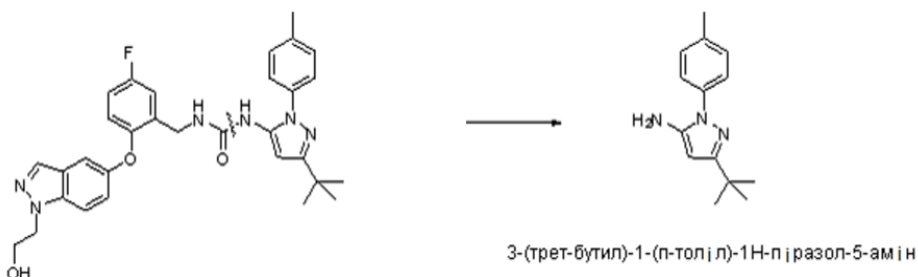
[000243] Фармацевтичні композиції, описані в даному документі, що містять 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, при цьому матриця носія містить поверхнево-активну речовину й масло, а зазначена композиція необов'язково додатково містить антиоксидант, є хімічно й фізично стабільними за умов, у яких їх переробляють, застосовують і зберігають.

[000244] Використовуваний у даному документі термін "хімічно стабільний" означає, що існує мінімальне розкладання 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В і/або будь-якого іншого компонента композиції (включаючи матрицю носія). Тобто препарат задовольняє критеріям щодо стабільності цих компонентів, необхідним для того, щоб композиція була схвалена для введення людям.

[000245] Використовуваний у даному документі термін "фізично стабільний" означає, що не відбувається змін поліморфної форми 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, і не відбувається змін розміру часток 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, і 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В залишається у вигляді добре диспергованої суспензії в матриці носія.

[000246] Однією перевагою композицій, описаних у даному документі, які є хімічно й фізично стабільними при переробці й зберіганні, є те, що при введенні дози може бути досягнута прийнятна абсорбція й/або біодоступність 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини. Інша перевага полягає в тому, що композиції, описані в даному документі, можуть відтворювано випускатися в різних виробничих масштабах, включаючи промислові масштаби. Додаткова перевага полягає в тому, що композиції, описані в даному документі, можуть мати строк придатності, який є більше або дорівнює двом рокам.

[000247] Було виявлено, що основний продукт розкладання 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини (як у вигляді вільної основи, так і у вигляді HCl солі) являє собою 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1H-піразол-5-амін, який утворюється в результаті розщеплення карбамідного зв'язку, як показано нижче.



[000248] Було виявлено, що фармацевтичні композиції, описані в даному документі, що містять 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, що містить поверхнево-активну речовину й масло, при цьому зазначена композиція необов'язково містить антиоксидант, містять нижчі кількості 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1H-піразол-5-аміну, порівняно з

композиціями, що містять аморфну 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовину, введену в склад композиції в такій самій матриці носія.

[000249] Відповідно, в одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, що містить поверхнево-активну речовину й масло, при цьому зазначена композиція містить менше або точно 300 мільйонних часток (м.ч.) 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1Н-піразол-5-аміну після зберігання за температури 40 °С/відносної вологості 75 % протягом 4 тижнів. В одному варіанті реалізації зазначена композиція містить менше або точно 150 м.ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1Н-піразол-5-аміну після зберігання за температури 40 °С/відносної вологості 75 % протягом 4 тижнів. В одному варіанті реалізації зазначена композиція містить менше або точно 100 м.ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1Н-піразол-5-аміну після зберігання за температури 40 °С/відносної вологості 75 % протягом 4 тижнів. В одному варіанті реалізації зазначена композиція містить менше або точно 55 м.ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1Н-піразол-5-аміну після зберігання за температури 40 °С/відносної вологості 75 % протягом 4 тижнів. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є неіонною поверхнево-активною речовиною. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є вітаміном Е ТPGS. В одному варіанті реалізації масло є довголанцюговим або середньоланцюговим тригліцеридом. В одному варіанті реалізації масло є Labrafac® Lipophile WL 1349. В одному варіанті реалізації співвідношення масла:поверхнево-активної речовини вибирають із 10:90, 15:85, 30:70 і 33:67. В одному варіанті реалізації співвідношення масла:поверхнево-активної речовини становить 15:85. В одному варіанті реалізації композиція додатково містить антиоксидант. В одному варіанті реалізації антиоксидант є ВНТ.

[000250] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, при цьому зазначена матриця носія містить середньоланцюговий тригліцерид і неіонну поверхнево-активну речовину в співвідношенні, вибраному з 10:90, 15:85 30:70 і 33:67, а зазначена Форма В міститься в діапазоні від близько 20-50 мас./мас. % відносно маси зазначеної композиції, причому зазначена композиція необов'язково додатково містить антиоксидант, при цьому зазначена композиція містить менше або точно 300 м.ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1Н-піразол-5-аміну після зберігання за температури 40 °С/відносної вологості 75 % протягом 4 тижнів. В одному варіанті реалізації зазначена композиція містить менше або точно 100 м.ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1Н-піразол-5-аміну після зберігання за температури 40 °С/відносної вологості 75 % протягом 4 тижнів. В одному варіанті реалізації зазначена композиція містить менше або точно 55 м.ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1Н-піразол-5-аміну після зберігання за температури 40 °С/відносної вологості 75 % протягом 4 тижнів. В одному варіанті реалізації зазначена поверхнево-активна речовина є вітаміном Е ТPGS, а зазначене масло є Labrafac® Lipophile WL 1349. В одному варіанті реалізації композиція додатково містить антиоксидант. В одному варіанті реалізації антиоксидант є ВНТ.

[000251] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, що містить поверхнево-активну речовину й масло, при цьому зазначена композиція містить менше або точно 300 м.ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1Н-піразол-5-аміну після зберігання за температури 25 °С/відносної вологості 60 % протягом одного року. В одному варіанті реалізації зазначена композиція містить менше або точно 100 м.ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1Н-піразол-5-аміну після зберігання за температури 25 °С/відносної вологості 60 % протягом одного року. В одному варіанті реалізації зазначена композиція містить менше або точно 70 м.ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1Н-піразол-5-аміну після зберігання за температури 25 °С/відносної вологості 60 % протягом одного року. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є неіонною поверхнево-активною речовиною. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є вітаміном Е ТPGS. В одному варіанті реалізації масло є довголанцюговим або середньоланцюговим тригліцеридом. В одному варіанті реалізації масло є Labrafac® Lipophile WL 1349. В одному варіанті реалізації співвідношення масла й поверхнево-активної речовини становить 15:85. В одному варіанті реалізації композиція додатково містить антиоксидант. В одному варіанті реалізації антиоксидант є ВНТ.

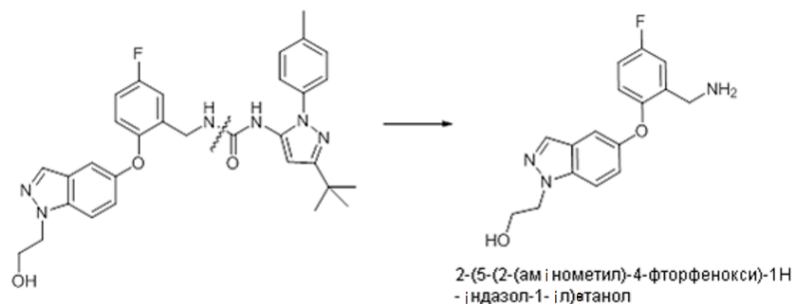
[000252] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена композиція, що

містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, при цьому зазначена матриця носія містить середньоланцюговий тригліцерид і неіонну поверхнево-активну речовину в співвідношенні, вибраному з 10:90, 15:85 30:70 і 33:67, а зазначена Форма В міститься в діапазоні від близько 20-50 мас./мас. % відносно маси зазначеної композиції, при цьому зазначена композиція містить менше або точно 100 м.ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1H-піразол-5-аміну після зберігання за температури 25 °C/відносної вологості 60 % протягом 1 року. В одному варіанті реалізації зазначена композиція містить менше або точно 70 м.ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1H-піразол-5-аміну після зберігання за температури 25 °C/відносної вологості 60 % протягом 1 року. В одному варіанті реалізації зазначена поверхнево-активна речовина є вітаміном Е TPGS, а зазначене масло є Labrafac® Lipophile WL 1349. В одному варіанті реалізації композиція додатково містить антиоксидант. В одному варіанті реалізації антиоксидант є BHT.

[000253] У даному документі представлений також спосіб, що включає зберігання 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В за таких умов, що зазначена композиція містить менше 300 м.ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1H-піразол-5-аміну після зберігання за температури 40 °C/відносної вологості 75 % протягом 4 тижнів, зазначений спосіб включає складання композиції Форми В у вигляді суспензії в матриці носія, що містить поверхнево-активну речовину й масло. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є неіонною поверхнево-активною речовиною. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є вітаміном Е TPGS. В одному варіанті реалізації масло є довголанцюговим або середньоланцюговим тригліцеридом. В одному варіанті реалізації масло є Labrafac® Lipophile WL 1349. В одному варіанті реалізації співвідношення масла й поверхнево-активної речовини становить 15:85. В одному варіанті реалізації композиція додатково містить антиоксидант. В одному варіанті реалізації антиоксидант є BHT.

[000254] У даному документі представлений також спосіб, що включає зберігання 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В за таких умов, що зазначена композиція містить менше 300 м.ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1H-піразол-5-аміну після зберігання за температури 25 °C/відносної вологості 60 % протягом 1 року, зазначений спосіб включає складання композиції Форми В у вигляді суспензії в матриці носія, що містить поверхнево-активну речовину й масло. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є неіонною поверхнево-активною речовиною. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є вітаміном Е TPGS. В одному варіанті реалізації масло є довголанцюговим або середньоланцюговим тригліцеридом. В одному варіанті реалізації масло є Labrafac® Lipophile WL 1349. В одному варіанті реалізації співвідношення масла й поверхнево-активної речовини становить 15:85. В одному варіанті реалізації композиція додатково містить антиоксидант. В одному варіанті реалізації антиоксидант є BHT. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 20-50 мас./мас. % зазначеної Форми В.

[000255] Досліджували також стабільність фармацевтичних композицій, що містять один або більше модифікаторів вивільнення (Приклад 6А). У цьому дослідженні кількість продукту розкладання 2-(5-(2-(амінометил)-4-фторфенокси)-1H-індазол-1-іл)етанолу, що міститься в композиції, вимірювали після зберігання протягом 6 місяців за температури 30 °C/відносної вологості 75 %. Цей продукт розкладання утворюється в результаті розщеплення карбамідного зв'язку, як показано нижче.



[000256] Було виявлено, що фармацевтичні композиції, описані в даному документі, що містять 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, що містить

поверхнево-активну речовину й масло, при цьому зазначена композиція додатково містить один або два модифікатори вивільнення і необов'язково додатково містить антиоксидант, містять такі ж самі кількості 2-(5-(2-(амінометил)-4-фторфенокси)-1H-індазол-1-ил)етанолу, порівняно з такими самими композиціями, які не містять модифікатор (-и) вивільнення.

Відповідно, модифікатор (-и) вивільнення не впливають на стабільність композицій, описаних у даному документі.

ПРОФІЛІ РОЗЧИНЕННЯ

[000257] Абсорбція лікарських засобів із фармацевтичних композицій після перорального введення залежить, серед інших факторів, від вивільнення лікарського засобу із фармацевтичної композиції, розчинення або розчинності лікарського засобу у фізіологічних умовах і від проникності лікарського засобу через шлунково-кишковий тракт. Через критичну природу двох початкових стадій, випробування розчинення *in vitro* можуть бути значущими для передбачення характеристик лікарського засобу *in vivo*. Бажане швидке розчинення перорально введеного активного засобу, оскільки більш швидке розчинення звичайно призводить до більш швидкого початку дії й більш високої біодоступності. Для покращення профілю розчинення й біодоступності лікарського засобу, такого як 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, зручно складати композицію лікарського засобу таким чином, щоб збільшити розчинність лікарського засобу, так щоб він міг досягти швидкості розчинення, близької до 100 %. Було виявлено, що композиції, описані в даному документі, володіють покращеним *in vitro* профілем розчинення, у порівнянні з аморфною 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовиною, введеною в склад композиції у вигляді порошку в капсулі.

[000258] Розчинення звичайно вимірюють у середовищі, яке демонструє відмінності між препаратами. Ілюстративним середовищем для розчинення є 0,1 М водний розчин HCl з рівнем pH 1, що містить від близько 0,05 % - 0,1 % цетил-триметиламонію броміду (СТАВ).

[000259] Для вимірювання розчинення може бути використаний будь-який придатний спосіб, добре відомий фахівцям у даній галузі, такий як спосіб обертової лопатки або спосіб на приладі USP II (лопатевий). Визначення кількості розчиненого матеріалу може бути виконане, наприклад, за допомогою спектрофотометрії.

[000260] В одному варіанті реалізації розчинення вимірюють відповідно до 1 способу розчинення, який включає внесення зазначеної композиції приблизно в 900 мл середовища для розчинення, що містить суміш 0,1 М HCl і 0,1 % СТАВ за рівня pH 1 за температури 37 °C, необов'язково з використанням грузил для капсул зі спірального дроту у випадку композицій у капсульній формі, і з використанням приладу USP II зі швидкістю лопаті 75 об./хв. В одному варіанті реалізації 1 способу розчинення, розчинення вимірюють за допомогою УФ-спектрофотометрії.

[000261] В одному варіанті реалізації розчинення вимірюють відповідно до 2 способу розчинення, який включає внесення зазначеної композиції приблизно в 900 мл середовища для розчинення, що містить суміш 0,1 М HCl і 0,05 % СТАВ за рівня pH 1 за температури 37 °C, необов'язково з використанням грузил для капсул зі спірального дроту у випадку композицій у капсульній формі, і перемішуючи суміш за швидкості 75 об./хв. з використанням приладу USP II. Спосіб розчинення 2 являє собою більш селективне середовище для 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В і призводить до еквівалентного або більш низького загального відсоткового розчинення цієї сполуки в порівнянні з 1 способом розчинення. В одному варіанті реалізації 2 способу розчинення, розчинення вимірюють за допомогою УФ-спектрофотометрії.

[000262] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить від близько 1 до 213 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, суспендованого в матриці носія, при цьому зазначена матриця носія містить 0-60 мас./мас. % масла й 40-100 мас./мас. % поверхнево-активної речовини, при цьому зазначена Форма В міститься в діапазоні від близько 1-50 мас./мас. %, зазначена композиція має профіль розчинення, у якому протягом 30 хвилин розчиняється близько 30-100 % зазначеної Форми В, якщо зазначене розчинення виміряне відповідно до 2 способу розчинення. В одному варіанті реалізації зазначена композиція має профіль розчинення, у якому протягом 45 хвилин розчиняється близько 40-100 % зазначеної Форми В, якщо зазначене розчинення виміряне відповідно до 2 способу розчинення. В одному варіанті реалізації зазначена композиція має профіль розчинення, у якому протягом 60 хвилин розчиняється близько 50-100 % зазначеної Форми В, якщо зазначене розчинення виміряне відповідно до 2 способу розчинення. В одному

варіанті реалізації зазначене масло є довголанцюговим або середньоланцюговим тригліцеридом, а зазначена поверхнево-активна речовина є неіонною поверхнево-активною речовиною. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 1-40 мас./мас. % зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 20-40 мас./мас. % зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації зазначена Форма В є мікронізованою.

[000263] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить від близько 1 до близько 213 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, суспендованого в матриці носія, при цьому зазначена матриця носія містить або вітамін Е TPGS, або суміш Labrafac® Lipophile WL 1349 і вітаміну Е TPGS у співвідношенні, вибраному з 10:90, 15:85, 30:70 і 33:67, і при цьому зазначена Форма В міститься в діапазоні від близько 20-40 мас./мас. %, зазначена композиція має профіль розчинення, в якому протягом 30 хвилин розчиняється близько 45-100 % зазначеної Форми В, якщо зазначене розчинення виміряне відповідно до 2 способу розчинення. В одному варіанті реалізації зазначена композиція має профіль розчинення, в якому протягом 45 хвилин розчиняється близько 70-100 % зазначеної Форми В, якщо зазначене розчинення виміряне відповідно до 2 способу розчинення. В одному варіанті реалізації зазначена композиція має профіль розчинення, в якому протягом 60 хвилин розчиняється близько 80-100 % зазначеної Форми В, якщо зазначене розчинення виміряне відповідно до 2 способу розчинення. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 213 мг зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації зазначена Форма В є мікронізованою.

[000264] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить близько 213 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, суспендованого в матриці носія, при цьому зазначена матриця носія містить вітамін Е TPGS або суміш Labrafac® Lipophile WL 1349 і вітаміну Е TPGS у співвідношенні, вибраному з 10:90, 15:85 і 30:70, при цьому зазначена Форма В міститься в діапазоні від близько 20-40 % мас./мас, зазначена композиція має профіль розчинення, представлений в Таблиці А, причому зазначене розчинення виміряне відповідно до 2 способу розчинення. В одному варіанті реалізації зазначена Форма В є мікронізованою.

Таблиця А

Час (хвилини)	Середній % розчиненої Форми В	Діапазон розчиненої Форми В
30	79	44-96
45	87	69-102
60	91	82-104

ПРОФІЛІ РОЗЧИНЕННЯ З УПОВІЛЬНЕНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ

[000265] У деяких варіантах реалізації є бажаним уповільнити розчинення перорально введеного активного засобу, такого як 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В. Модифіковане вивільнення може забезпечувати деякі переваги в порівнянні з лікарськими формами з негайним вивільненням. Деякі з можливих переваг профілю модифікованого вивільнення включають покращене додержування пацієнтом схеми лікування через зменшення частоти введення доз, зниження дози, необхідної для підтримки терапевтичних концентрацій у плазмі протягом більш тривалого періоду часу, зменшення потенційних несприятливих побічних ефектів, які можуть бути пов'язані з Стах у плазмі, зменшення потенційних несприятливих побічних ефектів, які можуть бути пов'язані з концентраціями в плазмі, що перевищують терапевтичні рівні, мінімізацію локальних побічних ефектів через спосіб введення, мінімізацію накопичення вмісту лікарського засобу в плазмі при довготривалому дозуванні й потенційно покращену біодоступність.

[000266] Відповідно, в одному варіанті реалізації фармацевтичні композиції і матриці носіїв, описані в даному документі, додатково містять один або більше модифікаторів вивільнення. У Прикладі 5А описані випробування розчинення й представлені профілі розчинення різних фармацевтичних композицій, що містять один або більше модифікаторів вивільнення. Порівняння профілів розчинення препаратів, що не містять модифікатор вивільнення (див. препарати І і М в Прикладі 5) з препаратами, що містять один або два модифікатори вивільнення (Приклад 5А), показує, що 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В повільніше

вивільняються із препаратів, що містять один або більше модифікаторів вивільнення, у порівнянні з кількістю, вивільненою з препаратів I і M.

ЗМЕНШЕНА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ПРОФІЛІВ

5 [000267] У даному документі представлені також композиції, що володіють зниженою варіабельністю фармакокінетичних профілів і фармакокінетичних параметрів у різних пацієнтів при введенні здоровим суб'єктам, що є людьми. Зокрема, деякі композиції, описані в даному документі, володіють:

10 [000268] (1) зниженою варіабельністю C_{\max} 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини при аналізі у плазмі суб'єкта, що є людиною, після перорального введення 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, порівняно із цим показником для аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини при пероральному введенні в тій самій дозі у вигляді порошку в капсулі; і/або

15 [000269] (2) зниженою варіабельністю AUC_{\inf} 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини при аналізі в плазмі суб'єкта, що є людиною, після перорального введення 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, порівняно із цим показником для аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини при пероральному введенні в тій самій дозі у вигляді порошку в капсулі; і/або

20 [000270] (3) зниженою варіабельністю T_{\max} 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини при аналізі в плазмі суб'єкта, що є людиною, після перорального введення 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, порівняно із цим показником для аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини при пероральному введенні в тій самій дозі у вигляді порошку в капсулі; і/або

25 [000271] (4) C_{\max} 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини при аналізі в плазмі суб'єкта, що є людиною, після перорального введення 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, яка вище, ніж St_{\max} для аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини, яку вводять у тій самій дозі у вигляді порошку в капсулі; і/або

30 [000272] (5) AUC_{\inf} 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини при аналізі в плазмі суб'єкта, що є людиною, після перорального введення 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, яка вище, ніж AUC_{\inf} для аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини, яку вводять у тій самій дозі у вигляді порошку в капсулі.

35 [000273] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить близько 213 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, при цьому зазначена композиція містить близько 20-50 мас./мас. % зазначеної Форми В, суспендованої в матриці носія, що містить Labrafac® Lipophile WL 1349 і вітамін Е TPGS у співвідношенні, вибраному з 10:90, 15:85, 30:70 і 33:67, причому однократна доза фармацевтичної композиції, при пероральному введенні здоровому суб'єкту, що є людиною, в стані натще, має меншу варіабельність St_{\max} , порівняно з однократною дозою аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини при пероральному введенні здоровому суб'єкту, що є людиною, у вигляді порошку в капсулі, в стані натще, причому однократна доза 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В становить близько 426 мг (що є еквівалентним 400 мг форми вільної основи), а однократна доза аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини становить близько 400 мг. В одному варіанті реалізації композицію вводять у вигляді двох однократних доз. В одному варіанті реалізації композиція містить Labrafac® Lipophile WL 1349 і вітамін Е TPGS у співвідношенні 15:85. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 20-40 мас./мас. % зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 25 мас./мас. % зазначеної Форми В. В одному

варіанті реалізації композиція додатково містить близько 0,1 мас./мас. % антиоксиданту. В одному варіанті реалізації антиоксидант є ВНТ. В одному варіанті реалізації зазначена Форма В є мікронізованою.

[000274] Наприклад, зниження варіабельності C_{\max} показане в Прикладі 10 (Таблиця 13), що демонструє, що геометричний середній коефіцієнт варіації (CV) для C_{\max} після введення нового препарату, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, становив 31,1 %, тоді як геометричний середній CV для C_{\max} після введення аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини у вигляді порошку в капсулі становив 49,6 %.

[000275] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить близько 213 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, при цьому зазначена композиція містить близько 20-50 мас./мас. % зазначеної Форми В, суспендованої в матриці носія, що містить Labrafac® Lipophile WL 1349 і вітамін Е TPGS у співвідношенні, вибраному з 10:90, 15:85, 30:70 і 33:67, причому однократна доза фармацевтичної композиції при пероральному введенні здоровому суб'єкту, що є людиною, в стані натще має меншу варіабельність AUC_{inf} , порівняно з однократною дозою аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини при пероральному введенні здоровому суб'єкту, що є людиною, у вигляді порошку в капсулі, в стані натще, причому однократна доза 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини Форми В становить близько 426 мг (що є еквівалентним 400 мг форми вільної основи), а однократна доза аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини становить близько 400 мг. В одному варіанті реалізації композиція містить Labrafac® Lipophile WL 1349 і вітамін Е TPGS у співвідношенні 15:85. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 20-40 мас./мас. % зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 25 мас./мас. % зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція додатково містить близько 0,1 мас./мас. % антиоксиданту. В одному варіанті реалізації антиоксидант є ВНТ. В одному варіанті реалізації зазначена Форма В є мікронізованою.

[000276] Наприклад, зниження варіабельності AUC_{inf} показане в Прикладі 10 (Таблиця 13), яка ілюструє, що геометричний середній коефіцієнт варіації (CV) для AUC_{inf} після введення нового препарату, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, становив 37,2 %, тоді як середній CV для AUC_{inf} після введення аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини у вигляді порошку в капсулі становив 71,9 %.

[000277] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить близько 213 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, при цьому зазначена композиція містить близько 20-50 мас./мас. % зазначеної Форми В, суспендованої в матриці носія, що містить Labrafac® Lipophile WL 1349 і вітамін Е TPGS у співвідношенні, вибраному з 10:90, 15:85, 30:70 і 33:67, причому однократна доза фармацевтичної композиції, при пероральному введенні здоровому суб'єкту, що є людиною, в стані натще, має меншу варіабельність T_{\max} , порівняно з однократною дозою аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини при пероральному введенні здоровому суб'єкту, що є людиною, у вигляді порошку в капсулі, в стані натще, причому однократна доза 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В становить близько 426 мг (що є еквівалентним 400 мг форми вільної основи), а однократна доза аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини становить близько 400 мг. В одному варіанті реалізації композиція містить Labrafac® Lipophile WL 1349 і вітамін Е TPGS у співвідношенні 15:85. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 20-40 мас./мас. % зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 25 мас./мас. % зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція додатково містить близько 0,1 мас./мас. % антиоксиданту. В одному варіанті реалізації антиоксидант є ВНТ. В одному варіанті реалізації зазначена Форма В є мікронізованою.

[000278] Наприклад, зниження варіабельності T_{\max} показане в Прикладі 10 (Таблиця 13),

який ілюструє, що діапазон T_{max} після введення нового препарату, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, становив від близько 1 до 3 годин, тоді як діапазон T_{max} після введення аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини у вигляді порошку в капсулі становив від близько 2 до 12 годин.

[000279] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить близько 213 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, при цьому зазначена композиція містить близько 20-50 мас./мас. % зазначеної Форми В, суспендованої в матриці носія, що містить Labrafac[®] Lipophile WL 1349 і вітамін Е TPGS у співвідношенні, вибраному з 10:90, 15:85, 30:70 і 33:67, причому однократна доза фармацевтичної композиції при пероральному введенні здоровому суб'єкту, що є людиною, в стані натще, має підвищений вплив (AUC і C_{max}) і підвищену відносну біодоступність, порівняно з однократною дозою аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини при пероральному введенні здоровому суб'єкту, що є людиною, у вигляді порошку в капсулі, в стані натще, причому однократна доза 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В становить близько 426 мг (що є еквівалентним 400 мг форми вільної основи), а однократна доза аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини становить близько 400 мг. В одному варіанті реалізації композицію вводять у вигляді двох однократних доз. В одному варіанті реалізації композиція містить Labrafac[®] Lipophile WL 1349 і вітамін Е TPGS у співвідношенні 15:85. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 20-40 мас./мас. % зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 25 мас./мас. % зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція додатково містить близько 0,1 мас./мас. % антиоксиданту. В одному варіанті реалізації антиоксидант є ВНТ. В одному варіанті реалізації зазначена Форма В є мікронізованою.

[000280] Наприклад, підвищений вплив і відносна біодоступність для нової композиції, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, показані в Прикладі 10 (Таблиці 13 і 14), при цьому зазначена композиція забезпечує AUC_{inf} , яка приблизно в 4 рази більша, ніж AUC_{inf} для препарату в формі порошку в капсулі для аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини.

[000281] Як додатковий приклад, підвищений вплив і відносна біодоступність для нової композиції, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, показані в Прикладі 10 (Таблиці 13 і 14), при цьому зазначена композиція забезпечує C_{max} , яка приблизно в 8 разів більша, ніж C_{max} для препарату в формі порошку в капсулі для аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини.

[000282] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить близько 213 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, при цьому зазначена композиція містить близько 20-50 мас./мас. % зазначеної Форми В, суспендованої в матриці носія, що містить Labrafac[®] Lipophile WL 1349 і вітамін Е TPGS у співвідношенні, вибраному з 10:90, 15:85, 30:70 і 33:67, причому однократна доза фармацевтичної композиції забезпечує C_{max} , яка становить близько 3000 нг/мл при пероральному введенні здоровому суб'єкту, що є людиною, в стані натще, причому однократна доза становить близько 426 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В. В одному варіанті реалізації композицію вводять у вигляді двох однократних доз. В одному варіанті реалізації матриця носія містить Labrafac[®] Lipophile WL 1349 і вітамін Е TPGS у співвідношенні 15:85. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 20-40 мас./мас. % зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 25 мас./мас. % зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція додатково містить близько 0,1 мас./мас. % антиоксиданту. В одному варіанті реалізації антиоксидант є ВНТ. В одному варіанті реалізації зазначена Форма В є мікронізованою.

[000283] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить близько 213 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, при цьому

зазначена композиція містить близько 20-50 мас./мас. % зазначеної Форми В, суспендованої в матриці носія, що містить Labrafac® Lipophile WL 1349 і вітамін Е TPGS у співвідношенні, вибраному з 10:90, 15:85, 30:70 і 33:67, причому однократна доза фармацевтичної композиції забезпечує AUC_{0-inf} , яка становить близько 15000 нг(год./мл при пероральному введенні

здоровому суб'єкту, що є людиною, в стані натще, при цьому однократна доза становить близько 426 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В. В одному варіанті реалізації композицію вводять у вигляді двох однократних доз. В одному варіанті реалізації матриця носія містить Labrafac® Lipophile WL 1349 і вітамін Е TPGS у співвідношенні 15:85. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 20-40 мас./мас. % зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 25 мас./мас. % зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція додатково містить близько 0,1 мас./мас. % антиоксиданту. В одному варіанті реалізації антиоксидант є ВНТ. В одному варіанті реалізації зазначена Форма В є мікронізованою.

[000284] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить близько 213 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, при цьому зазначена композиція містить близько 20-50 мас./мас. % зазначеної Форми В, суспендованої в матриці носія, що містить Labrafac® Lipophile WL 1349 і вітамін Е TPGS у співвідношенні, вибраному з 10:90, 15:85 30:70 і 33:67, причому однократна доза фармацевтичної композиції забезпечує T_{max} близько 2 годин при пероральному введенні здоровому суб'єкту, що є людиною, в стані натще, причому однократна доза становить близько 426 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В. В одному варіанті реалізації композицію вводять у вигляді двох однократних доз. В одному варіанті реалізації матриця носія містить Labrafac® Lipophile WL 1349 і вітамін Е TPGS у співвідношенні 15:85. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 20-40 мас./мас. % зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 25 мас./мас. % зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція додатково містить близько 0,1 мас./мас. % антиоксиданту. В одному варіанті реалізації антиоксидант є ВНТ. В одному варіанті реалізації зазначена Форма В є мікронізованою.

[000285] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у водному середовищі, при цьому однократна доза фармацевтичної композиції забезпечує C_{max} , яка становить близько 1040 нг/мл при пероральному введенні здоровому суб'єкту, що є людиною, в стані натще, причому однократна доза є еквівалентною близько 426 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В. В одному варіанті реалізації зазначена Форма В є мікронізованою.

[000286] Використовуваний у даному документі вираз "водне середовище" відноситься до носія, який забезпечує добре дисперговану й змочену форму, але не містить будь-яких допоміжних речовин, які використовуються для солюбілізації сполуки. Водне середовище може бути буферним або не буферним.

[000287] В одному варіанті реалізації в даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить 213 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, суспендованого у водному середовищі, причому однократна доза фармацевтичної композиції забезпечує AUC_{inf} , яка становить близько 9460 нг/мл при пероральному введенні здоровому суб'єкту, що є людиною, в стані натще, при цьому однократна доза містить 426 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В.

[000288] У даному документі представлений також спосіб введення 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В здоровому суб'єкту, що є людиною, так що біодоступність 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини збільшується, зазначений Спосіб включає пероральне введення зазначеному суб'єкту зазначеної композиції, яка містить близько 20-50 мас./мас. % 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, який суспендований у матриці носія, що містить Labrafac® Lipophile WL 1349 і вітамін Е TPGS у співвідношенні, вибраному з 10:90,

15:85, 30:70 і 33:67. В одному варіанті реалізації композиція контактує з біологічними рідинами шлунково-кишкового тракту й розчиняє зазначений 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, збільшуючи за допомогою цього біодоступність 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини. В одному варіанті реалізації матриця носія містить Labrafac® Lipophile WL 1349 і вітамін Е TPGS у співвідношенні 15:85. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 20-40 мас./мас. % зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 25 мас./мас. % зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція додатково містить близько 0,1 мас./мас. % антиоксиданту. В одному варіанті реалізації антиоксидант є ВНТ. В одному варіанті реалізації зазначена Форма В є мікронізованою.

ВПЛИВ ЇЖІ

[000289] Відомо, що їжа може впливати на біодоступність лікарських засобів, що вводяться перорально, тобто фармакокінетичний профіль лікарського засобу, введеного ссавцю в стані після їжі, може відрізнятися від фармакокінетичного профілю лікарського засобу, введеного ссавцю в стані натще. Відповідно, є бажаним складати композицію лікарського засобу так, щоб цей лікарський засіб можна було вводити в стані після їжі або в стані натще.

[000290] Переваги лікарської форми або композиції, яка по суті виключає вплив їжі, включають покращення зручності для суб'єкта, що приводить до покращення додержування суб'єктом схеми лікування, оскільки у суб'єкт немає необхідності перевіряти, приймає він дозу з їжею або без їжі. Це важливо, оскільки при поганому додержуванні суб'єктом схеми лікування може спостерігатися посилення медичного стану, для лікування якого призначений лікарський засіб. Крім того, може бути знижена або мінімізована варіабельність фармакокінетичних властивостей.

[000291] Додатково було виявлено, що фармакокінетичні профілі були однаковими для здорового суб'єкта, що є людиною, після перорального введення як у стані після їжі, так і в стані натще, при введенні однократної дози фармацевтичної композиції зазначеному суб'єкту, при цьому зазначена композиція містить 1-50 мас./мас. % 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, суспендованого в матриці носія, а зазначена матриця носія містить Labrafac® Lipophile WL 1349 і вітамін Е TPGS у співвідношенні, вибраному з 10:90, 15:85, 30:70 і 33:67. Тобто для цієї композиції не спостерігали ніякого клінічно значущого впливу їжі. В одному варіанті реалізації співвідношення Labrafac® Lipophile WL 1349 і вітаміну Е TPGS становить 15:85. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 20-40 мас./мас. % зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 25 мас./мас. % зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція додатково містить близько 0,1 мас./мас. % зазначеного антиоксиданту. В одному варіанті реалізації антиоксидант є ВНТ. В одному варіанті реалізації зазначена Форма В є мікронізованою.

СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ ЗА ДОПОМОГОЮ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КОМПОЗИЦІЙ ДАНОГО ВИНАХОДУ

[000292] Представлені також способи лікування захворювання або стану шляхом введення фармацевтичної композиції, описаної в даному документі. В одному варіанті реалізації пацієнта, що є людиною, лікують фармацевтичною композицією, описаною в даному документі, у визначеній кількості для помітного інгібування активності кінази р38.

[000293] В одному варіанті реалізації в даному документі представлений спосіб лікування проліферативного розладу в ссавця, що потребує такого лікування, при цьому зазначений спосіб включає введення зазначеному ссавцю фармацевтичної композиції, описаної в даному документі.

[000294] Проліферативні захворювання, які можна лікувати, включають, але не обмежуючись цим, мієлодиспластичні синдроми, гостру мієлогенну лейкемію, хронічну мієлогенну лейкемію, метастатичну меланому, саркому Капоши, множинну мієлому, астроцитому, рак кісток, рак головного мозку, рак молочної залози, рак товстої й прямої кишок, рак шлунка, гліому, гліобластому, мультиформний рак голови й шиї, гематологічний рак, гематопоетичні розлади, інтерстиціальні захворювання легенів, лімфоцитарну лейкемію, меланому, мієлоїдну лейкемію, недрібноклітинний рак легенів, рак яєчників, рак передміхурової залози, саркому, рак шкіри, дрібноклітинний рак легенів і рак шлунка. Інші пацієнти, яких можна лікувати, включають тих, які проходять трансплантацію кісткового мозку.

[000295] У деяких варіантах реалізації проліферативне захворювання є мієлодиспластичним синдромом. Мієлодиспластичні синдроми (МДС) включають різномірну групу злоскісних розладів стовбурових клітин, що характеризуються диспластичним і

неефективним виробленням кров'яних клітин і різним ризиком трансформації в гострий лейкоз. Мієлодиспластичні синдроми включають усі розлади стовбурових клітин у кістковому мозку.

[000296] Відповідно, в даному документі представлений спосіб лікування проліферативного розладу в ссавця, що потребує такого лікування, при цьому зазначений спосіб включає введення зазначеному ссавцю фармацевтичної композиції, описаної в даному документі. В одному варіанті реалізації спосіб лікування проліферативного розладу включає введення ссавцю, що потребує цього, терапевтично ефективною кількістю фармацевтичної композиції, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, що містить поверхнево-активну речовину й масло. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є неіонною поверхнево-активною речовиною. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є вітаміном Е TPGS. В одному варіанті реалізації масло є довголанцюговим або середньоланцюговим тригліцеридом. В одному варіанті реалізації масло є Labrafac® Lipophile WL 1349. В одному варіанті реалізації матриця носія містить масло й поверхнево-активну речовину в співвідношенні 15:85. В одному варіанті реалізації зазначена Форма В міститься в кількості в діапазоні 20-50 мас./мас. % В одному варіанті реалізації композиція містить менше або точно 1279 мг зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить менше або точно 1066 мг зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить менше або точно 853 мг зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить менше або точно 640 мг зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить менше або точно 213 мг зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить менше або точно 53 мг зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 25 мас./мас. % зазначеної Форми В. В одному варіанті реалізації проліферативний розлад є мієлодиспластичним синдромом. В одному варіанті реалізації композиція складена для перорального введення один раз на добу. В одному варіанті реалізації композиція складена для перорального введення двічі на добу.

[000297] В іншому варіанті реалізації фармацевтичні композиції, описані в даному документі, можуть бути придатні для лікування захворювання або розладу в ссавця, що потребує цього, при цьому захворювання або розлад вибрані із запальних захворювань, аутоімунних захворювань, деструктивних кісткових розладів, фібротичних захворювань, інфекційних захворювань, вірусних захворювань, дегенеративних станів або захворювань, при цьому зазначений спосіб включає введення зазначеному ссавцю фармацевтичної композиції, описаної в даному документі.

[000298] Запальні захворювання, які можна лікувати фармацевтичними композиціями, описаними в даному документі, включають, але не обмежуючись цим, гострий панкреатит, хронічний панкреатит, астму, алергію й респіраторний дистрес-синдром дорослих.

[000299] Аутоімунні захворювання, які можна лікувати, включають, але не обмежуючись цим, гломерулонефрит, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, склеродермію, хронічний тиреоїдит, хворобу Грейвса, аутоімунний гастрит, інсулінозалежний цукровий діабет (I типу), аутоімунну гемолітичну анемію, аутоімунну нейтропенію, тромбоцитопенію, атопічний дерматит, хронічний активний гепатит, міастенію, розсіяний склероз, запальне захворювання кишечника, неспецифічний виразковий коліт, хворобу Крона, псоріаз або хворобу "трансплантат проти хазяїна".

[000300] Деструктивні кісткові розлади, які можна лікувати, включають, але не обмежуючись цим, остеопороз, остеоартрит і кістковий розлад, пов'язаний із множинною мієломою.

[000301] Фібротичні захворювання, які можна лікувати, включають, але не обмежуючись цим, ідіопатичний легеневий фіброз, фіброз нирок і печінки.

[000302] Інфекційні захворювання, які можна лікувати, включають, але не обмежуючись цим, сепсис, септичний шок і шигельоз.

[000303] Вірусні захворювання, які можна лікувати, включають, але не обмежуючись цим, інфекційний гострий гепатит (включаючи гепатит А, гепатит В і гепатит С), ВІЛ інфекцію й ЦМВ ретиніт.

[000304] Дегенеративні стани або захворювання, які можна лікувати фармацевтичними композиціями даного винаходу, включають, але не обмежуючись цим, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, церебральну ішемію й інші нейродегенеративні захворювання.

[000305] Крім того, фармацевтичні композиції, описані в даному документі, можуть бути придатні для інгібування експресії індукцйбельних прозапальних білків, таких як ендопероксид-синтаза-2 простагландину (PGHS-2), що також згадується як циклооксигеназа-2 (COX-2). Захворювання й розлади, які можна лікувати, включають набряк, аналгезію, лихоманку й біль,

такий як нервово-м'язовий біль, головний біль, раковий біль, зубний біль і артритний біль.

[000306] Стани й захворювання, які можна лікувати фармацевтичними композиціями даного винаходу, також можуть бути для зручності згруповані за цитокінами, які приблизно відповідають за дане захворювання (наприклад, IL-1, TNF, IL-6, IL-8).

[000307] Так, IL-1-опосередковане захворювання або стан включає ревматоїдний артрит, остеоартрит, інсульт, ендотоксикоз і/або синдром токсичного шоку, запальну реакцію, викликану ендотоксином, запальне захворювання кишечника, туберкульоз, атеросклероз, м'язову дегенерацію, кахексію, псоріатичний артрит, синдром Рейтера, подагру, травматичний артрит, артрит внаслідок краснухи, гострий синовіт, діабет, хворобу β-клітин підшлункової залози і хворобу Альцгеймера.

[000308] TNF-опосередковані захворювання або стани включають, але не обмежуючись цим, ревматоїдний артрит, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит, подагричний артрит і інші артритні стани, сепсис, септичний шок, ендотоксичний шок, грамнегативний сепсис, синдром токсичного шоку, респіраторний дистрес-синдром дорослих, церебральну малярію, хронічне запальне захворювання легенів, силікоз, легеневий саркоїдоз, резорбційні захворювання кісток, реперфузійне ушкодження, реакцію "трансплантат проти хазяїна", відторгнення алотрансплантату, лихоманку й міалгію через інфекцію, кахексію на фоні інфекції, СНІД, комплекс захворювань, зв'язаних зі СНІД, або злоякісні утворення, утворення келоїдів, утворення рубцевої тканини, хворобу Крона, неспецифічний виразковий коліт або жар. TNF-опосередковані захворювання включають також вірусні інфекції, такі як ВІЛ, ЦМВ, грип і герпес; і ветеринарні вірусні інфекції, такі як лентивірусні інфекції, включаючи, але не обмежуючись цим, вірус інфекційної анемії коней, вірус козячого артриту, вірус вісна або вірус меді; або ретровірусні інфекції, включаючи котячий вірус імунodefіциту, бичачий вірус імунodefіциту або кінський вірус імунodefіциту.

[000309] IL-8-опосередковані захворювання або стани включають, але не обмежуючись цим, захворювання, що характеризуються масовою інфільтрацією нейтрофілів, такі як псоріаз, запальне захворювання кишечника, астма, серцеве й ниркове реперфузійне ушкодження, респіраторний дистрес-синдром дорослих, тромбоз і гломерулонефрит.

[000310] Крім того, сполуки даного винаходу можуть бути використані локально для лікування станів, обумовлених або загострених дією IL-1 або TNF. Такі стани включають, але не обмежуючись цим, запалення суглобів, екзему, псоріаз, запальні стани шкіри, такі як сонячні опіки, запальні стани очей, такі як кон'юнктивіт, жар, біль і інші стани, пов'язані із запаленням.

[000311] Фармацевтичні композиції, описані в даному документі, можуть бути введені в будь-якій стандартній формі введення, наприклад, у таблетках, порошках, капсулах, дисперсіях, суспензіях, сиропах, спреях, супозиторіях, гелях, емульсіях, пластирах тощо.

[000312] Фармацевтичні композиції, описані в даному документі, можуть бути введені будь-яким стандартним способом, відповідним до стану, що підлягає лікуванню. Відповідні способи включають пероральний, парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньоартеріальний, внутрішньошкірний, інтратекальний і епідуральний), трансдермальний, ректальний, назальний, локальний (включаючи трансбуккальний і сублінгвальний), окулярний, вагінальний, внутрішньоочеревинний, внутрішньолегеневий і інтраназальний. За необхідності парентерального введення необхідно, щоб композиції були стерильними й знаходились у формі розчину або суспензії, придатної для ін'єкції або інфузії.

[000313] Фармацевтичні композиції, описані в даному документі, як правило, вводять перорально. Фармацевтичні композиції, описані в даному документі, призначені для перорального введення, можуть бути введені у формі таблетки, капсулоподібної таблетки, твердої або м'якої желатинової капсули, капсули із гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), пігулки, гранул або суспензії.

[000314] Відповідно, додатково представлена фармацевтична композиція, описана в даному документі, при цьому зазначена композиція складена для перорального введення. В одному варіанті реалізації фармацевтичні композиції, описані в даному документі, складені у вигляді твердої желатинової, м'якої желатинової або ГПМЦ капсули.

[000315] У даному документі додатково представлено застосування фармацевтичної композиції, описаної в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування проліферативного розладу в ссавця. В одному варіанті реалізації спосіб лікування мієлодиспластичного синдрому включає введення ссавцю, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид

Форми В, який суспендований у матриці носія, що містить поверхнево-активну речовину й масло. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є неіонною поверхнево-активною речовиною. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є вітаміном Е ТPGS. В одному варіанті реалізації масло є довголанцюговим або середньоланцюговим тригліцеридом. В одному варіанті реалізації масло є Labrafac® Lipophile WL 1349. В одному варіанті реалізації композиція містить менше або точно 1279 мг зазначеної форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить менше або точно 1066 мг зазначеної форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить менше або точно 853 мг зазначеної форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить менше або точно 640 мг зазначеної форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить менше або точно 426 мг зазначеної форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить менше або точно 213 мг зазначеної форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить менше або точно 53 мг зазначеної форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить близько 25 мас./мас. % зазначеної форми В. В одному варіанті реалізації проліферативний розлад є мієлодиспластичним синдромом.

[000316] У даному документі додатково представлена фармацевтична композиція для застосування при лікуванні проліферативного розладу в ссавця. В одному варіанті реалізації спосіб лікування мієлодиспластичного синдрому включає введення ссавцю, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид форми В, суспендований у матриці носія, що містить поверхнево-активну речовину й масло. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є неіонною поверхнево-активною речовиною. В одному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина є вітаміном Е ТPGS. В одному варіанті реалізації масло є довголанцюговим або середньоланцюговим тригліцеридом. В одному варіанті реалізації масло є Labrafac® Lipophile WL 1349. В одному варіанті реалізації композиція містить менше або точно 1279 мг зазначеної форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить менше або точно 1066 мг зазначеної форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить менше або точно 853 мг зазначеної форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить менше або точно 640 мг зазначеної форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить менше або точно 426 мг зазначеної форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить менше або точно 213 мг зазначеної форми В. В одному варіанті реалізації композиція містить менше або точно 53 мг зазначеної форми В. В одному варіанті реалізації проліферативний розлад є мієлодиспластичним синдромом.

ПРИКЛАДИ

[000317] В ілюстративних цілях включені наступні Приклади. Однак необхідно розуміти, що ці Приклади не обмежують даний винахід і передбачають лише спосіб практичного здійснення даного винаходу.

Аналіз РПД – загальний спосіб

[000318] Аналіз РПД виконали з використанням рентгенівського порошкового дифрактометра Rigaku (модель Ultima III), що працює з Cu джерелом випромінювання за 40 кВт, 40 мА. Для приготування зразків використовували стандартні алюмінієві круглі тримачі зразків із нульовим рівнем фону й/або кварцові пластини. Параметри сканування були в діапазоні від близько 3-40 градусів 2θ ($\pm 0,3$ градуса), а безперервне сканування виконували за швидкості близько 2 градусів 2θ /хвилина. Калібрування 2θ виконували за допомогою Si стандарту.

[000319] Аналіз віднесення піків виконали за допомогою програми компанії Materials Data Inc. Jade 7 (версія V5.1.2600), в якій використовується алгоритм пошуку піка, заснований на 2-х похідних Савицького-Голея, взятих разом зі статистикою підрахунку даних інтенсивності. Пошук піків кожної кристалічної форми виконали з використанням наступних параметрів: параболічний фільтр, поріг піка = 3,0, гранична інтенсивність = 0,1 %, фон = 3/1,0 і положення піка = найвища точка.

[000320] Представлені Таблиці й відповідні діаграми з наступними даними апроксимації: 2θ (виміряний у градусах $\pm 0,3$ градуса), d (виміряний в ангстремах $\pm 0,2$ ангстрема), фон (BG), висота й відносна інтенсивність із використанням висоти піка (H%) в імпульсах у секунду, площа й відносна інтенсивність - з використанням площі піка (A%) і повної ширини на половині висоти (ПШПВ). ПШПВ піка оцінили як ПШПВ = SF x площа / висота, де SF являє собою константу, пов'язану з формою профілю піка.

[000321] Фахівцям у даній галузі зрозуміло, що може бути одержана діаграма рентгенівської порошкової дифракції, яка має одну або більше погіршностей вимірювання, які залежать від умов вимірювання (таких як устаткування, підготовка зразка або

використовуваний прилад). Зокрема, загальновідомо, що інтенсивності на діаграмі рентгенівської порошкової дифракції можуть флюктувати залежно від умов вимірювання й підготовки зразка. Наприклад, фахівцям у даній галузі техніки зрозуміло, що на відносну інтенсивність піків може впливати, наприклад, наявність зерен розміром більше 30 мікронів і неоднакове співвідношення сторін, що може впливати на аналіз зразків. Фахівцям у даній галузі техніки також зрозуміло, що на положення відбиттів може впливати точна висота, на якій розташований зразок у дифрактометрі, і калібрування нуля дифрактометра. Планарність поверхні зразка також може впливати. Таким чином, фахівцям у даній галузі техніки зрозуміло, що дані діаграм дифракції, представлені в справжньому документі, не слід тлумачити як абсолютні (для одержання додаткової інформації див. Jenkins, R & Snyder, R.L. "Introduction to X-Ray Powder Diffractometry" John Wiley & Sons, 1996). Таким чином, необхідно розуміти, що кристалічні форми 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду не обмежені кристалами, які дають діаграми рентгенівської порошкової дифракції, ідентичні діаграмам рентгенівської порошкової дифракції, описаним нижче, і що будь-які кристали, що дають діаграму рентгенівської порошкової дифракції, по суті таку ж саму, що й діаграми рентгенівської порошкової дифракції, описані нижче, входять у рамки даного винаходу.

Аналіз диференціальної скануючої калориметрії – загальний спосіб

[000322] Аналіз диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) виконали на мікронізованому 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Формі А (одержаному відповідно до Прикладу 1), з використанням приладу ДСК Q1000 (TA Instruments). Зразки звичайно містили від близько 2-10 мг у герметично закритих алюмінієвих тиглях, закритих кришкою з мікроотвором. Зразки нагрівали під інертною атмосферою азоту в діапазоні температур 25-300 °С, зі швидкістю нагрівання 10 °С/хв. Другий, порожній алюмінієвий тигель використовували як еталон.

[000323] Фахівцям у даній галузі техніки зрозуміло, що може бути одержана термограма ДСК, яка має одну або більш погрешностей вимірювання, які залежать від умов вимірювання (таких як устаткування, підготовка зразка або використовуваний прилад). Зокрема, загальновідомо, що температури початку й/або піка можуть флюктувати залежно від умов вимірювання й підготовки зразка. Відповідно, необхідно розуміти, що значення температур початку й/або піка на ДСК можуть незначуче варіюватися від одного приладу до іншого, від одного способу до іншого, від одного способу підготовки зразка до іншого, а також залежно від чистоти зразка, і тому зазначені значення не слід тлумачити як абсолютні. Таким чином, необхідно розуміти, що кристалічні форми 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду не обмежені кристалами, які дають ДСК термограми, ідентичні представленим нижче термограмам, і що будь-які кристали, що дають термограми, по суті такі ж самі, як описані нижче термограми, входять у рамки даного винаходу. При використанні в даному документі, "по суті такі ж самі", у відношенню термограми ДСК означає, що кристалічна форма дає максимум плавлення, який знаходиться в межах ± 5 °С від максимуму плавлення, показаного на термограмах, згаданих нижче.

Порівняльний Приклад 1

Відбір поліморфів

[000324] Великий відбір поліморфів виконали на аморфній 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовині, включаючи, включаючи, але не обмежуючись цим, наступні прийоми: суспендування, випарювання, охолодження, дифузія парів, різке осадження, подрібнювання, сублімація, рН модифікація, комбінації розчинників і різке охолодження/різке осадження. Багато із цих експериментів включають кінетично спрямовані прийоми, такі як різке охолодження й різке осадження, у спробі виділити метастабільні форми 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини. На дату складання даної заявки не було відкрито жодної кристалічної форми 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини.

Порівняльний Приклад 2

Відбір солей

[000325] Відбір солей з 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовиною виконали з фармацевтично прийнятними солями з множини розчинників. Почата спроба відбору солей включала спроби одержання солей, таких як безилат, тозилат, езилат (етансульфонат), мезилат, фосфат, гідробромід, гідрохлорид, малеат, оксалат, нітрат і сульфат, а також моно-гідросульфонатні солі.

Використовували численні розчинники, як і різноманітні прийоми кристалізації, які включали випарювання, різке осадження, додавання анти-розчинника, охолодження, суспендування дифузію парів і прийоми комбінування розчинників. Багато із цих експериментів включають кінетично спрямовані прийоми, такі як різке охолодження й різке осадження, у спробі виділити метастабільні сольові форми 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини. За результатами цього відбору були виділені тільки безилатна, гідробромідна й гідрохлоридна солі 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини.

Приклад 1-А

Одержання 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми А (Спосіб 1)
[000326] Аморфну 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовину (200 мг, 0,359 ммоль, 1,0 еквівалент) додали в круглодонну колбу, яку висушили в полум'ї, під атмосферою азоту. Додали ТГФ (3,0 мл), і перемішували суміш за кімнатної температури до розчинення твердих речовин. По краплях додали НСІ в 1,4-діоксані (4 М, 135 мкл, 0,54 ммоль, 1,5 еквіваленти) за швидкого перемішування, і перемішували суміш протягом ночі за кімнатної температури. Тверді речовини виділили вакуумною фільтрацією. Тверді речовини промили метил-трет-бутиловим ефіром (МТБЕ), а потім ефіром. Тверді речовини висушили під вакуумом за температури 40 °С протягом ночі з одержанням 150 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми А (0,252 ммоль, 70 % від теоретичного виходу). Способи, використані для опису цього матеріалу, описані в Прикладах 1-С і 1-Д.

Приклад 1-В

Одержання 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми А (Спосіб 2)
[000327] Аморфну 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовину (4,00 г, 7,19 ммоль, 1,0 еквівалент) додали в круглодонну колбу, яку висушили в полум'ї, під атмосферою азоту. Додали ТГФ (50 мл), і перемішували суміш за кімнатної температури до розчинення твердих речовин. По краплях додали НСІ (4 М в діоксані; 6,40 мл; 25,6 ммоль, 3,6 еквіваленти) за швидкого перемішування. Суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Одержані тверді речовини відокремили вакуумною фільтрацією й промили МТБЕ, а потім ефіром. Тверді речовини висушили під вакуумом за температури 50 °С протягом ночі з одержанням 3,82 г 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми А (6,45 ммоль, 90 % від теоретичного виходу). Способи, використані для опису цього матеріалу, описані в Прикладах 1-С і 1-Д.

Приклад 1-С

Аналіз РПД 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми А
[000328] 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми А (не мікронізований) аналізували відповідно до загального способу. Діаграма РПД представлена на Фігурі 1, а позначення піків представлені в Таблиці 1.

Таблиця 1

№ піка	2-тета	d (Å)	Висота	Н%	Площа	А%	ПШПВ
1	6,2	14,2	50	2,6	548	3,2	0,185
2	6,9	12,8	1917	100,0	16983	100,0	0,151
3	7,8	11,4	584	30,5	5500	32,4	0,16
4	9,5	9,3	85	4,4	4159	24,5	0,833
5	10,0	8,9	127	6,6	3466	20,4	0,464
6	11,3	7,8	61	3,2	716	4,2	0,201
7	11,7	7,6	79	4,1	1046	6,2	0,226
8	12,2	7,2	160	8,3	1990	11,7	0,212
9	12,4	7,1	249	13,0	2011	11,8	0,137
10	13,9	6,4	560	29,2	7257	42,7	0,22
11	14,3	6,2	354	18,5	3534	20,8	0,17
12	15,4	5,8	371	19,4	4233	24,9	0,194

Таблиця 1

№ піка	2-тета	d (Å)	Висота	H%	Площа	A%	ПШПВ
13	15,6	5,7	625	32,6	5917	34,8	0,161
14	16,3	5,4	124	6,5	1399	8,2	0,191
15	16,8	5,3	705	36,8	8329	49,0	0,201
16	17,1	5,2	584	30,4	6309	37,2	0,184
17	18,3	4,9	161	8,4	1369	8,1	0,145
18	19,0	4,7	570	29,8	7853	46,2	0,234
19	19,2	4,6	1074	56,0	14112	83,1	0,223
20	19,9	4,5	571	29,8	5093	30,0	0,152
21	20,4	4,3	429	22,4	8106	47,7	0,321
22	21,0	4,2	354	18,5	3449	20,3	0,166
23	21,5	4,1	191	10,0	1141	6,7	0,102
24	22,0	4,0	832	43,4	9172	54,0	0,187
25	22,4	4,0	1007	52,5	10224	60,2	0,173
26	22,8	3,9	474	24,7	5298	31,2	0,19
27	23,3	3,8	324	16,9	4123	24,3	0,216
28	23,6	3,8	158	8,3	2291	13,5	0,246
29	24,5	3,6	222	11,6	2427	14,3	0,186
30	25,1	3,5	90	4,7	565	3,3	0,107
31	25,8	3,5	327	17,1	3740	22,0	0,194
32	26,3	3,4	463	24,1	10090	59,4	0,371
33	26,6	3,3	551	28,8	8615	50,7	0,266
34	27,5	3,2	73	3,8	900	5,3	0,208
35	28,0	3,2	222	11,6	4496	26,5	0,344
36	28,3	3,1	72	3,8	523	3,1	0,123
37	28,8	3,1	94	4,9	589	3,5	0,106
38	29,5	3,0	57	3,0	458	2,7	0,136
39	30,3	2,9	93	4,9	851	5,0	0,155
40	31,1	2,9	164	8,6	3818	22,5	0,395
41	31,6	2,8	144	7,5	2834	16,7	0,335
42	32,3	2,8	56	2,9	898	5,3	0,274
43	32,4	2,8	65	3,4	898	5,3	0,234
44	33,0	2,7	42	2,2	799	4,7	0,322
45	34,5	2,6	59	3,1	676	4,0	0,196
46	35,1	2,6	49	2,6	683	4,0	0,236
47	35,6	2,5	34	1,8	417	2,5	0,211
48	36,4	2,5	83	4,3	1167	6,9	0,24
49	37,0	2,4	50	2,6	664	3,9	0,225

Приклад 1-D

Аналіз диференціальної скануючої калориметрії 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми А

- 5 [000329] Аналіз диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) виконали на не мікронізованому 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориді Форми А, з використанням загального способу, описаного у даному документі. На Фігурі 2 зображений аналіз ДСК не мікронізованого 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми А. Результати демонструють, що 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми А має максимум плавлення, що становить близько 131 °С.

Приклад 2-A

Одержання 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В (Спосіб 1)

- 15 [000330] Аморфну 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовину (2,00 г, 3,59 ммоль, 1,0 еквівалент) додали в круглодонну колбу, яку висушили в полум'ї, під атмосферою азоту. Додали МТБЕ (400 мл) і перемішували суміш за кімнатної температури до розчинення 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-

піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини. По краплях додали 4 М HCl в 1,4-діоксані (1,35 мл, 5,4 ммоль, 1,5 еквіваленти) за швидкого перемішування. Осад утворювався відразу після додавання 4 М HCl в 1,4-діоксані. Суспензію залишили перемішуватися протягом 48 годин за кімнатної температури. Тверді речовини відокремили вакуумною фільтрацією й промили МТБЕ, а потім ефіром. Тверді речовини висушили під вакуумом за температури 50 °C протягом ночі з одержанням 1,72 г 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В (2,9 ммоль, 80,9 % від теоретичного виходу).

Приклад 2-В

Одержання 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В (Спосіб 2)

[000331] У круглодонну колбу завантажили 500 мл етилацетату й аморфну 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовину (50,0 г, 89,8 ммоль, 1,0 еквівалент). Через 10 хвилин перемішування за кімнатної температури одержали прозорий розчин. По краплях додали 4 М HCl в 1,4-діоксані (23,6 мл, 94,3 ммоль, 1,05 екв.). Відразу утворився мутний розчин. Густу суспензію залишили перемішуватися протягом ночі за кімнатної температури. Тверді речовини відокремили вакуумною фільтрацією й промили двома аліквотами етилацетату по 50 мл. Тверді речовини суспендували в 500 мл ТГФ. Суспензію залишили перемішуватися протягом ночі й відфільтрували під вакуумом. Тверді речовини висушили під вакуумом за температури 50 °C протягом ночі з одержанням 48,2 г 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В (81,4 ммоль, 91 % від теоретичного виходу). Способи, використані для опису цього матеріалу, описані в Прикладах 2-Ф і 2-Г.

Приклад 2-С

Одержання 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В (Спосіб 3)

[000332] У скляній пробірці розчинили аморфну 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовину (50 мг, 0,090 ммоль, 1 еквівалент) в 833 мкл розчинника (ацетонітрил, ізопропілацетат, етилацетат, ацетон, ізопропіловий спирт або етанол) за кімнатної температури. У пробірку додали одну 94,3 мкл аліквоту 1 М HCl в ацетоні (0,094 ммоль, 1,05 еквіваленти). Пробірку струшували протягом щонайменше 24 годин за кімнатної температури й залишили випаровуватися. Одержані кристалічні тверді речовини (двозаломні в кросполяризаційній світловій мікроскопії) висушили під вакуумом за температури 50 °C протягом ночі й виділили кристалічні тверді речовини. Використані розчинники забезпечили одержання 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В у всіх випадках. Способи опису 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В описані в Прикладах 2-Ф і 2-Г.

Приклад 2-D

Одержання 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В (Спосіб 4)

[000333] В 2 л колбу завантажили 50,0 г (89,8 ммоль, 1,00 екв.) аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини і 500 мл ізопропілового спирту за кімнатної температури. Через 20 хвилин всі тверді речовини розчинились. До цього розчину додали 7,7 мл концентрованої HCl (94,7 ммоль, 1,05 екв.) залишили розчин перемішуватися протягом ночі за кімнатної температури. Під час перемішування утворились тверді речовини. Одержану суспензію відфільтрували й двічі промили 100 мл ізопропілового спирту. Тверді речовини висушили під вакуумом за температури 50 °C протягом ночі з одержанням 49,5 г 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В (83,5 ммоль, 92,9 % від теоретичного виходу). Способи, використані для опису цього матеріалу, описані в Прикладах 2-Ф і 2-Г.

Приклад 2-Е

Одержання 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В (Спосіб 5)

[000334] У реактор завантажили 2-(5-(2-(амінометил)-4-фторфенокси)-1H-індазол-1-ил)етанол (12,13 кг, 40,27 моль) і феніл 3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-ілкарбамат (14,00 кг, 40,07 моль). Тверді речовини суспендували в ізопропанолі (172,8 кг, 220 л). Суспензію

нагрівали з 20 °С до 35 °С і перемішували за температури 35-40 °С протягом 5 годин з одержанням 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини. Розчин охолодили до 25 °С, а потім відфільтрували через тонкий фільтр. До відфільтрованого розчину 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини в ізопропанолі додали HCl (4,80 кг 32 % водного розчину HCl, 1,05 екв.) через тонкий фільтр за температури 22-23 °С, і перемішували суміш за температури 18-23 °С протягом ночі (14 годин). У розчин внесли затравку 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, додавши в розчин 20,0 г 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, суспендованого в 300-400 мл ізопропанолу. Суміш перемішували протягом 3 днів (для зручності). Аналіз показав завершення кристалізації, і в цей час виділили 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В за допомогою фільтрації. Продукт промили ізопропанолом (64 кг, 81,4 л), доданим через тонкий фільтр частинами, і висушили під вакуумом за температури 55 °С протягом близько 28 годин, з одержанням 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В (вихід 92,3 %). Способи, використані для опису цього матеріалу, описані в Прикладах 2-F і 2-G. Форма В, одержана за цим способом, була безводною, що підтверджено рентгенівською кристалографією монокристала.

Приклад 2-F

Аналіз РПД 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В [000335] 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В (не мікронізований) аналізували відповідно до загального способу. Діаграма РПД представлена на Фігурі 3, а позначення піків представлені в Таблиці 2.

Таблиця 2

№ піка	2-тета	d (Å)	Фон	Висота	Н%	Площа	А%	ПШПВ
1	5,456	16,1837	121	44	6,5	275	4,5	0,106
2	9,981	8,8553	80	231	34,1	3764	62,1	0,277
3	10,318	8,5667	83	90	13,3	2345	38,7	0,443
4	12,341	7,1663	63	410	60,7	3788	62,5	0,157
5	13,001	6,804	66	196	28,9	1417	23,4	0,123
6	13,62	6,4963	65	65	9,6	1088	17,9	0,287
7	14,31	6,1842	78	77	11,4	397	6,6	0,087
8	15,372	5,7594	75	55	8,1	359	5,9	0,111
9	15,92	5,5624	76	487	72,1	4631	76,4	0,162
10	16,242	5,4528	82	73	10,8	656	10,8	0,153
11	16,941	5,2294	69	676	100	6064	100	0,153
12	17,577	5,0416	70	238	35,2	1798	29,7	0,128
13	18,462	4,802	64	191	28,3	1646	27,1	0,146
14	18,958	4,6772	66	75	11,1	898	14,8	0,203
15	19,418	4,5675	70	75	11,2	812	13,4	0,183
16	19,799	4,4804	69	113	16,7	940	15,5	0,141
17	20,396	4,3507	71	299	44,3	2725	44,9	0,155
18	20,797	4,2678	73	116	17,2	1086	17,9	0,159
19	21,358	4,1568	107	195	28,8	2382	39,3	0,208
20	21,541	4,122	85	261	38,7	5035	83	0,328
21	21,939	4,048	84	378	55,9	3546	58,5	0,16
22	22,357	3,9734	116	474	70,1	3454	57	0,124
23	22,826	3,8927	89	38	5,6	281	4,6	0,126
24	23,359	3,8052	83	408	60,4	3921	64,7	0,163
25	23,935	3,7148	64	116	17,2	895	14,8	0,131
26	24,601	3,6158	66	184	27,3	1500	24,7	0,138
27	25,175	3,5346	68	123	18,1	952	15,7	0,132
28	25,921	3,4345	68	491	72,6	4696	77,4	0,163

Таблиця 2

№ піка	2-тета	d (Å)	Фон	Висота	H%	Площа	A%	ПШПВ
29	26,342	3,3805	68	122	18	1269	20,9	0,177
30	27,024	3,2968	76	271	40,1	2933	48,4	0,184
31	27,299	3,2642	83	197	29,1	1831	30,2	0,158
32	27,857	3,2	79	100	14,8	2565	42,3	0,436
33	28,055	3,178	75	56	8,3	2639	43,5	0,802
34	28,281	3,153	70	64	9,5	1360	22,4	0,361
35	28,581	3,1207	54	132	19,6	1233	20,3	0,158
36	29,519	3,0236	61	63	9,3	1179	19,4	0,319
37	29,98	2,9781	68	95	14,1	2392	39,4	0,428
38	30,703	2,9097	75	93	13,7	684	11,3	0,125
39	31,54	2,8343	69	60	8,9	876	14,4	0,248
40	32,481	2,7543	64	50	7,4	539	8,9	0,182
41	33,247	2,6926	64	38	5,6	418	6,9	0,189
42	34,976	2,5633	79	82	12,1	1913	31,6	0,396
43	35,36	2,5364	91	61	9,1	1414	23,3	0,391
44	35,478	2,5282	91	51	7,6	1291	21,3	0,427
45	36,434	2,464	106	50	7,4	423	7	0,144
46	37,142	2,4187	114	44	6,5	225	3,7	0,087
47	37,617	2,3892	112	70	10,4	960	15,8	0,232
48	38,659	2,3272	115	48	7,1	627	10,3	0,223
49	38,993	2,308	121	52	7,7	505	8,3	0,165

Приклад 2-G

Аналіз диференціальної скануючої калориметрії 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В

- 5 [000336] Аналіз диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) виконали на мікронізованому 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В за допомогою загального способу, описаного у даному документі. Результати проілюстровані на Фігурі 4. Результати демонструють, що 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В має максимум температури плавлення близько 185 °С.

Приклад 3

Зменшення розміру часток 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В

- 15 [000337] 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В мікронізували на струминному млині. Тиск на вході, тиск подрібнення, налаштування сопла Вентурі, налаштування сопла Вентурі, інші параметри подрібнення й швидкість подачі кристалічного матеріалу відрегулювали у відповідності зі способами, відомими в даній галузі техніки, з одержанням подрібненого
- 20 кристалічного матеріалу, що має $Dv_{90} < 10$ мікронів.

Приклад 4

Загальне одержання Препаратів

- 25 [000338] Композиції одержали нагріванням окремих допоміжних речовин (поверхнево-активної речовини й/або масла) до температури, необхідної для забезпечення повного розплавлення матеріалу (25-60 °С). Окремі допоміжні речовини ретельно змішали струшуванням, а потім приготували матрицю носія, виконавши зважування в тарований контейнер. Матрицю носія перемішували за температури, достатньої для збереження зазначеної комбінації в розплавленому стані до одержання гомогенної матриці, а потім додали 0,1 мас./мас. % ВНТ. Матрицю носія перемішували за температури, достатньої для збереження зазначеної комбінації в розплавленому стані до розчинення ВНТ. У розплавлену матрицю носія поступово додавали 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В на основі мас./мас. %, і механічно перемішували в матриці носія. Матрицю підтримували за досить високої температури для збереження суміші в розплавленому стані під час перемішування, яке
- 35 продовжували до одержання візуально гомогенної суспензії. Час перемішування варіювався й

залежав від сполуки допоміжної речовини й вмісту лікарського засобу. Розплавлені препарати перенесли в капсули так, щоб вони містили 100 мг або 200 мг на дозу, відповідно (де концентрація дози представлена в перерахуванні на кількість вільної основи сполуки, що міститься в капсулі).

5 Приклад 5

Профілі розчинення

[000339] У цьому дослідженні виконали порівняння профілів розчинення різних препаратів не мікронізованого або мікронізованого 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, порівняно з аморфною 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовиною, введеною в склад композиції у формі порошку в капсулі.

[000340] Склади препаратів представлені в Таблицях 3-8. Усі відсоткові значення в препаратах виражені у масових % щодо загальної маси препарату. У Таблицях 4-8 вміст 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини виражений в масових % 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В (також згадуваного як "Форма В") і в масових % 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини (тобто "вміст активного лікарського засобу") відносно маси композиції. Усі посилання на "Labrafac®" в Таблицях 5-8 відносяться до Labrafac® Lipophile WL 1349. Усі посилання на "TPGS" в Таблицях 5-8 означають вітамін Е TPGS.

[000341] У Таблиці 3 показаний профіль розчинення для близько 100 мг аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини, введеної в склад композиції у вигляді порошку в ГПМЦ капсулах розміру "00" (n=3). У цьому дослідженні середовище для розчинення містило 0,1 н. HCl з 0,1 % СТАВ.

[000342] У Таблиці 4 показані профілі розчинення для різних препаратів, що містять близько 107 мг не мікронізованого 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В (зазначеного в таблиці як "Форма В") у ГПМЦ капсулах розміру "0" НРМС (n=3), де препарати мали вміст лікарського засобу близько 25 мас./мас. % Форми В, суспендованої в матриці носія. Матриця носія для Препаратів А і В у Таблиці 4 містила поверхнево-активну речовину (Gelucire® 44/14 або Solutol® HS15, відповідно). Препарати містили також 0,1 мас./мас. % антиоксиданту (ВНТ). У цьому дослідженні середовище для розчинення містило 0,1 н. HCl з 0,1 % СТАВ.

[000343] Таблиця 5 демонструє профілі розчинення для різних препаратів, що містять близько 107 мг мікронізованого 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В у ГПМЦ капсулах розміру "0" (n=2), де ці препарати мали вміст лікарського засобу близько 25 мас./мас. % Форми В, суспендованої в матриці носія. Матриця носія для Препарату С у Таблиці 5 містила комбінацію масла (Labrafac® Lipophile WL 1349) і поверхнево-активної речовини (вітамін Е TPGS) у співвідношенні 67:33. Матриця носіїв для Препаратів D, E і F у Таблиці 5 містила комбінацію двох поверхнево-активних речовин, вибраних із вітаміну Е TPGS, Labrasol®, Solutol® HS15 і Cremophor® RH40, у представлених співвідношеннях. Препарати містили також 0,1 мас./мас. % антиоксиданту (ВНТ). У цьому дослідженні середовище для розчинення містило 0,1 н. HCl з 0,05 % СТАВ.

[000344] Таблиця 6 демонструє профілі розчинення для двох препаратів, що містять близько 213 мг мікронізованого (Препарат G) або не мікронізованого (Препарат H) 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В у твердих желатинових капсулах розміру "00" (n=3). Обидва препарати містили лікарський засіб у кількості близько 25 мас./мас. % 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, суспендованого в матриці носія, що містить 64,1 мас./мас. % вітаміну Е TPGS і 11,3 мас./мас. % Labrafac® Lipophile WL 1349, що дає співвідношення поверхнево-активної речовини:масла, яке дорівнює 85:15. Препарати містили також 0,10 мас./мас. % антиоксиданту (ВНТ). У цьому дослідженні середовище для розчинення містило 0,1 н. HCl з 0,05 % СТАВ.

[000345] Таблиця 7 демонструє профілі розчинення для різних препаратів, що містять близько 213 мг мікронізованого 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В (зазначеного в

таблиці як "Форма В") у твердих желатинових капсулах розміру "00" (n=3), де ці препарати мали вміст лікарського засобу близько 25 мас./мас. % Форми В, суспендованої в матриці носія. Матриця носія для Препарату І містила поверхнево-активну речовину (вітамін Е ТPGS), а матриця носія для Препаратів J і K містила масло (Labrafac® Lipophile WL 1349) і і поверхнево-активну речовину (вітамін Е ТPGS) у представлених співвідношеннях. Препарати містили також 0,10 мас./мас. % антиоксиданту (ВНТ). У цьому дослідженні середовище для розчинення містило 0,1 н. НСІ з 0,05 % СТАВ.

[000346] Таблиця 8 демонструє профіль розчинення для різних препаратів, що містять близько 213 мг мікронізованого 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В у твердих желатинових капсулах розміру "00" (n=3) з різним вмістом лікарського засобу, суспендованого в матриці носія. Матриця носія містила масло (Labrafac® Lipophile WL 1349) і поверхнево-активну речовину (вітамін Е ТPGS) у фіксованому співвідношенні 15:85. Вміст лікарського засобу в Препаратах L, M, N, O і P вибрали зі значень від близько 21 % до близько 37 % Форми В. У цьому дослідженні середовище для розчинення містило 0,1 н. НСІ з 0,05 % СТАВ.

[000347] Для кожного дослідження капсули помістили в 900 мл середовища для розчинення за рівня рН 1 за температури 37 °С, використовуючи грузила для капсул зі спірального дроту. Суміш для розчинення, що містить капсули, перемішували за допомогою лопатей приладу USP II за 75 об./хв. У задані точки часу суміш пропускали через 10 мкМ фільтр і вимірювали УФ-абсорбцію фільтрату, використовуючи довжину хвилі виявлення 313 нм. Результати вимірів порівнювали зі стандартної кривою, побудованою для стандарту 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В або для аморфної вільної основи, розчиненої в еквівалентному середовищі для розчинення або в 0,1 М НСІ з 0,5 % СТАВ. Результати представлені в Таблицях 3-8. Результати розчинення відносяться до відсотка розчиненої сполуки в зазначений час.

Таблиця 3

	Аморфна вільна основа, порошок у капсулі (ПВК)	
	Середнє	станд. відхил.
% розчиненої речовини за 20 хв.	19,1	7,0
% розчиненої речовини за 30 хв.	28,1	4,5
% розчиненої речовини за 40 хв.	34,4	3,7
% розчиненої речовини за 60 хв.	43,6	3,4

Таблиця 4

		Препарат А Gelucire® 44/14		Препарат В Solutol® HS15	
% склад (загалом, мас./мас.)	Вміст активного лікарського засобу	23,0%		23,0%	
	Форма В	25,0%		25,0%	
	Gelucire® 44/14	74,9%			
	Solutol® HS15			74,9%	
	BHT	0,1%		0,1%	
Результати розчинення		Середн.	станд. відхил.	Середн.	станд. відхил.
	% розчиненої речовини за 20 хв.	30,8	10,9	36,3	10,5
	% розчиненої речовини за 30 хв.	55,4	13,2	57,2	7,9
	% розчиненої речовини за 40 хв.	67,3	12,0	68,4	6,9
	% розчиненої речовини за 60 хв.	81,3	8,8	81,5	6,2

Таблиця 5

		Препарат С TPGS: Labrafac® (67:33)	Препарат D TPGS: Labrasol® (50:50)	Препарат Е TPGS: Cremophor® (85:15)	Препарат F TPGS: Cremophor® (50:50)
% склад (загалом, мас./мас.)	Вміст активного лікарського засобу	23,0%	23,0%	23,0%	23,0%
	Форма В	25,0%	25,0%	25,0%	25,0%
	вітамін Е TPGS	50,0%	37,5%	63,4%	37,5%
	Labrasol®		37,5%		
	Labrafac®	24,6%			
	Cremophor® RH40			11,2%	37,5%
	BHT	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Результати розчинення		Середн.	Середн.	Середн.	Середн.
	% розчиненої речовини за 20 хв.	49	6	50	70
	% розчиненої речовини за 30 хв.	83	14	85	95
	% розчиненої речовини за 40 хв.	93	19	96	98
	% розчиненої речовини за 60 хв.	100	27	100	100

Таблиця 6

		Препарат G (мікронізований)		Препарат Н (не мікронізований)	
% склад (загалом, мас./мас.)	Вміст активного лікарського засобу	23,00%		23,00%	
	Не мікронізована Форма В	24,52%			
	Мікронізована Форма В			24,52%	
	вітамін Е ТPGS	64,07%		64,07%	
	Labrafac®	11,31%		11,31%	
	ВНТ	0,10%		0,10%	
Результати розчинення		Середн.	станд. відхил.	Середн.	станд. відхил.
	% розчиненої речовини за 15 хв.	44,3	7,6	9,2	0,9
	% розчиненої речовини за 30 хв.	82,6	6,3	28,6	2,5
	% розчиненої речовини за 45 хв.	90,3	0,7	40,4	1,2
	% розчиненої речовини за 60 хв.	92,6	0,4	45,5	0,4

Таблиця 7

		Препарат І 0:100 Labrafac®:TPGS		Препарат J 10:90 Labrafac®:TPGS		Препарат К 30:70 Labrafac®:TPGS	
% склад (загалом, мас./мас.)	Вміст активного лікарського засобу	23,00%		23,00%		23,00%	
	Форма В	24,52%		24,52%		24,52%	
	вітамін Е ТPGS	75,38%		67,84%		52,76%	
	Labrafac®	0,00%		7,54%		22,61%	
	ВНТ	0,10%		0,10%		0,10%	
Результати розчинення		Середн.	станд. відхил.	Середн.	станд. відхил.	Середн.	станд. відхил.
	% розчиненої речовини за 15 хвилин	14,6	2,1	39,1	6,9	47,8	9,7
	% розчиненої речовини за 30 хвилин	44,5	4,1	80,6	6,2	96,1	2,2
	% розчиненої речовини за 45 хвилин	68,7	5,5	88,7	1,1	102,2	0,5
	% розчиненої речовини за 60 хвилин	84,1	5,6	90,9	0,8	104,0	0,3

Таблиця 8

		Препарат L		Препарат M		Препарат N		Препарат O		Препарат P	
% склад (загалом, мас./мас.)	Вміст активного лікарського засобу	20,00%		23,00%		26,00%		28,75%		34,50%	
	Форма В	21,32%		24,52%		27,72%		30,65%		36,78%	
	вітамін Е TPGS	66,79%		64,07%		61,35%		58,86%		53,65%	
	Labrafac®	11,79%		11,31%		10,83%		10,39%		9,47%	
	BHT	0,10%		0,10%		0,10%		0,10%		0,10%	
Результати розчинення		Сере дн.	ст. відх ил.	Сере дн.	ст. відхил.	Серед н.	ст. відхи л.	Сер едн.	ст. відх ил.	Сер едн.	ст. відх ил.
	% розчиненої речовини за 15 хв.	43,4	1,0	50,3	4,5	41,3	5,8	41,0	11,6	49,3	10,9
	% розчиненої речовини за 30 хв.	88,1	0,3	87,5	1,1	79,6	3,2	77,5	5,0	74,7	4,4
	% розчиненої речовини за 45 хв.	93,5	0,2	91,8	0,5	86,2	0,3	84,3	0,8	80,0	0,9
	% розчиненої речовини за 60 хв.	95,3	0,6	93,4	0,5	88,4	0,1	86,7	0,5	82,2	0,5

- 5 [000348] Результати з розчиненням більше 100 % обумовлені варіабельністю способу
- [000349] Розчинність аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини й 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В у середовищі для розчинення, що містить 0,1 % поверхнево-активної речовини (тобто СТАВ)
- 10 приблизно вдвічі вище, ніж у середовищі з 0,05 % поверхнево-активної речовини, тому можна очікувати, що відсоткове розчинення 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В у всіх
- 15 препаратах, представлених у Таблицях 5-8, буде зростати при додаванні поверхнево-активної речовини. Більш низьку кількість поверхнево-активної речовини використовували для препаратів, представлених у Таблицях 5-8, для забезпечення більш селективного способу за рахунок зниження розчинності 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В у цьому середовищі. Цей спосіб є додатково селективним для аналізів, узагальнених у Таблицях 6-8, в яких досліджувану дозу підвищили до 213 мг Форми В.
- 20 [000350] У таблиці 4 показане покращення розчинення 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, введеного в склад композиції у вигляді суспензії в неіонній поверхнево-активній речовині, у порівнянні з аморфною формою 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини введеною в склад
- 25 композиції у вигляді порошку в капсулі (Таблиця 3).
- [000351] Таблиця 5 демонструє, що матриця носія, що містить суміш вітаміну Е TPGS і масла або додаткової поверхнево-активної речовини, забезпечує суттєве покращення

розчинення 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, порівняно з аморфною формою 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини, введеною в склад композиції у вигляді порошку в капсулі, за винятком певної комбінації 50:50 вітаміну Е TPGS і Labrasol®.

[000352] Дані демонструють покращення швидкості розчинення й відсотка розчиненої речовини у випадку мікронізованої форми, у порівнянні з не мікронізованою формою (Таблиця 6). Крім того, ці дані демонструють, що зменшення кількості Labrafac® Lipophile WL 1349 з 22,61 % до 0 % призводить до більш низької швидкості розчинення й до більш низького загального відсотка розчиненої речовини приблизно через 60 хвилин (Таблиця 7). Крім того, ці дані показують, що збільшення вмісту лікарського засобу від близько 21 % до 37 % не викликає значної зміни профілю розчинення, як показано (Таблиця 8). Додатково, всі препарати в Таблицях 7 і 8 демонструють покращений профіль розчинення в порівнянні з аморфною формою 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини введеною в склад композиції у вигляді порошку в капсулі (Таблиця 3).

Приклад 5А

Профілі розчинення композицій, що містять модифікатори вивільнення

[000353] У цьому дослідженні виконане порівняння профілів розчинення для різних препаратів мікронізованого 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, що містять один або більше модифікаторів вивільнення.

[000354] Склади препаратів представлені в Таблицях Х1-Х5. Усі відсоткові значення в препаратах виражені у масових % щодо загальної маси препарату. В Таблицях Х1-Х5, вміст 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини виражений в масових % 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В (також згадуваної як "Форма В") і в масових % 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини (тобто "вміст активної речовини") відносно маси композиції. Усі посилання на "Labrafac®" в Таблицях Х1-Х5 означають Labrafac® Lipophile WL 1349.

[000355] Композиції, описані в кожній із Таблиць Х1-Х5, одержували нагріванням окремих допоміжних речовин (поверхнево-активної речовини й/або масла) до температури, необхідної для забезпечення повного розплавлення матеріалу (25-60 °C). Окремі допоміжні речовини (масло й/або поверхнево-активну речовину) ретельно змішали струшуванням, а потім приготували матрицю носія, виконавши зважування в тарований контейнер. Матрицю носія перемішували за температури, достатньої для збереження зазначеної комбінації в розплавленому стані до одержання гомогенної матриці, а потім додали 0,1 мас./мас. % ВНТ. Матрицю носія перемішували за температури, достатньої для збереження зазначеної комбінації в розплавленому стані до розчинення ВНТ, а потім додали модифікатор (-и) вивільнення. Перемішування продовжували за температури, достатньої для збереження розплавленого стану, до одержання гомогенної матриці. До розплавленої матриці носія з модифікатором вивільнення поступово додавали 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В на основі мас./мас. %, і механічно перемішували в матриці носія. Матрицю підтримували за досить високої температури для збереження суміші в розплавленому стані під час перемішування, яке продовжували до одержання візуально гомогенної суспензії. Час перемішування варіювався й залежав від властивостей допоміжної речовини. Розплавлені препарати перенесли в капсули так, щоб вони містили дозу 200 мг (де концентрація дози представлена в перерахуванні на кількість вільної основи сполуки, що міститься в капсулі).

[000356] У Таблиці Х1 продемонстровані профілі розчинення для препаратів Т, U і V, що містять близько 213 мг мікронізованого 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В у твердих желатинових капсулах розміру "00" (n=4 для препаратів Т і U; n=3 для препарату V), де ці препарати мали різний вміст модифікатора вивільнення (сукцинат вітаміну Е) і мали вміст лікарського засобу близько 25 мас./мас. % форми В, суспендованої в матриці носія, що містить поверхнево-активну речовину (вітамін Е TPGS). Препарати містили також 0,1 мас./мас. % антиоксиданту (ВНТ).

[000357] Таблиця Х2 демонструє профіль розчинення для препарату W, що містить близько 213 мг мікронізованого 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-

гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В у твердих желатинових капсулах розміру "00" (n=4), де цей препарат містив модифікатор вивільнення (Compritol 888 АТО) і мав вміст лікарського засобу близько 25 мас./мас. % Форми В, суспендованої в матриці носія, що містить поверхнево-активну речовину (вітамін Е ТPGS).

5 Препарат містив також 0,1 мас./мас. % антиоксиданту (ВНТ).

[000358] Таблиця Х3 демонструє профілі розчинення для препаратів Х, Y і Z, що містять близько 213 мг мікронізованого 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В у твердих желатинових капсулах розміру "00" (n=4), де ці препарати мали різний вміст модифікатора вивільнення (Methocel K4M) і мали вміст лікарського засобу близько 25 мас./мас. % Форми В, суспендованої в матриці носія, що містить різні концентрації поверхнево-активної речовини (вітамін Е ТPGS). Матриця носія для Препарату Z додатково містила масло (Labrafac® Lipophile WL 1349). Препарати Х, Y і Z містили також 0,1 мас./мас. % антиоксиданту (ВНТ).

10 [000359] Таблиця Х4 демонструє профіль розчинення для препарату АА, що містить близько 213 мг мікронізованого 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В у твердих желатинових капсулах розміру "00" (n=4), де цей препарат містив модифікатор вивільнення (стеариловий спирт) і мав вміст лікарського засобу близько 25 мас./мас. % Форми В, суспендованої в матриці носія, що містить поверхнево-активну речовину (вітамін Е ТPGS).

20 Препарат АА містив також 0,1 мас./мас. % антиоксиданту (ВНТ).

[000360] Таблиця Х5 демонструє профіль розчинення для препарату ВВ, що містить близько 213 мг мікронізованого 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В у капсулах розміру "0" (n=4), де цей препарат містив два модифікатори вивільнення (Methocel K4M і сукцинат вітаміну Е) і мав вміст лікарського засобу близько 25 мас./мас. % Форми В, суспендованої в матриці носія, що містить поверхнево-активну речовину (вітамін Е ТPGS). Препарат містив також 0,1 мас./мас. % антиоксиданту (ВНТ).

25 [000361] Для кожного дослідження капсули помістили в 900 мл середовища для розчинення за рівня рН 1 за температури 37 °С, використовуючи грузила для капсул зі спірального дроту. Суміш для розчинення, що містить капсули, перемішували за допомогою лопатей приладу USP II за 75 об./хв. У задані точки часу суміш пропускали через 10 мкМ фільтр і вимірювали УФ-абсорбцію фільтрату, використовуючи довжину хвилі виявлення 313 нм. Результати вимірювань порівнювали зі стандартною кривою, побудованою для 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, розчиненого в 0,1 н. НСІ з 0,05 % СТАВ.

30 Результати представлені в Таблицях Х1-Х5. Результати розчинення відносяться до відсотка розчиненої сполуки в зазначений час.

35

Таблиця X1

		Препарат Т		Препарат U		Препарат V	
% склад (загалом, мас./мас.)	Вміст активного лікарського засобу	23,00%		23,00%		23,00%	
	Форма В	24,52%		24,52%		24,52%	
	вітамін Е TPGS	72,38%		70,38%		65,38%	
	Labrafac®	0,00%		0,00%		0,00%	
	вітаміну Е сукцинат	3,00%		5,00%		10,00%	
	ВНТ	0,10%		0,10%		0,10%	
Результати розчинення		Середн.	ст. відхил.	Середн.	ст. відхил.	Середн.	ст. відхил.
	% розчиненої речовини за 30 хв.	21,4	4,0	10,3	2,0	1,2	0,2
	% розчиненої речовини за 60 хв.	53,0	8,8	27,3	3,2	5,3	0,4
	% розчиненої речовини за 2 години	83,8	4,9	57,7	5,8	14,5	0,7
	% розчиненої речовини за 3 години	91,5	1,3	80,6	4,1	23,5	0,8
	% розчиненої речовини за 4 години	92,7	1,0	90,4	1,9	33,5	0,8
	% розчиненої речовини за 12 годин	НТ	НТ	НТ	НТ	78,5	2,0
	% розчиненої речовини за 18 годин	НТ	НТ	НТ	НТ	91,9	1,9

НТ = не тестували

Таблиця X2

		Препарат W	
% склад (загалом, мас./мас.)	Вміст активного лікарського засобу	23,00%	
	Форма В	24,52%	
	вітамін Е ТPGS	65,38%	
	Labrafac®	0,00%	
	Compritol 888 АТО	10,00%	
	ВНТ	0,10%	
Результати розчинення		Середн.	ст. відхил.
	% розчиненої речовини за 30 хв.	32,7	7,9
	% розчиненої речовини за 60 хв.	68,4	6,9
	% розчиненої речовини за 2 години	84,8	1,9
	% розчиненої речовини за 3 години	86,6	1,1
	% розчиненої речовини за 4 години	86,6	1,0
	% розчиненої речовини за 12 годин	НТ	НТ
	% розчиненої речовини за 18 годин	НТ	НТ

НТ = не тестували

Таблиця ХЗ

		Препарат Х		Препарат У		Препарат Z	
% склад (загалом, мас./мас.)	Вміст активного лікарського засобу	23,00%		23,00%		23,00%	
	Форма В	24,52%		24,52%		24,52%	
	вітамін Е TPGS	68,38%		65,38%		55,57%	
	Labrafac®	0,00%		0,00%		9,81%	
	Methocel K4M	7,00%		10,00%		10,00%	
	ВНТ	0,10%		0,10%		0,10%	
Результати розчинення		Середн.	ст. відхил	Середн.	ст. відхил	Середн.	ст. відхил
	% розчиненої речовини за 30 хв.	28,6	4,1	16,3	2,9	26,0	5,0
	% розчиненої речовини за 60 хв.	56,2	6,6	35,0	4,7	54,0	8,5
	% розчиненої речовини за 2 години	81,4	4,9	60,4	6,1	82,6	6,8
	% розчиненої речовини за 3 години	88,3	0,9	79,2	3,4	90,1	2,8
	% розчиненої речовини за 4 години	89,2	1,1	85,8	0,6	92,4	1,5
	% розчиненої речовини за 12 годин	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ
	% розчиненої речовини за 18 годин	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ	НТ

НТ = не тестували

Таблиця Х4

		Препарат АА	
% склад (загалом, мас./мас.)	Вміст активного лікарського засобу	23,00%	
	Форма В	24,52%	
	вітамін Е ТPGS	60,38%	
	Labrafac®	0,00%	
	Стеариловий спирт	15,00%	
	ВНТ	0,10%	
Результати розчинення		Середн.	ст. відхил.
	% розчиненої речовини за 30 хв.	16,1	1,7
	% розчиненої речовини за 60 хв.	39,7	2,6
	% розчиненої речовини за 2 години	70,0	3,3
	% розчиненої речовини за 3 години	85,6	2,4
	% розчиненої речовини за 4 години	90,5	1,0
	% розчиненої речовини за 12 годин	НТ	НТ
	% розчиненої речовини за 18 годин	НТ	НТ

НТ = не тестували

Таблиця X5

		Препарат ВВ	
% склад (загалом, мас./мас.)	Вміст активного лікарського засобу	23,00%	
	Форма В	24,52%	
	вітамін Е ТPGS	60,38%	
	Labrafac®	0,00%	
	Methocel K4M	10,00%	
	вітаміну Е сукцинат	5,00%	
	ВНТ	0,10%	
Результати розчинення		Середн.	ст. відхил.
	% розчиненої речовини за 30 хв.	4,5	0,8
	% розчиненої речовини за 60 хв.	13,6	1,7
	% розчиненої речовини за 2 години	31,0	2,4
	% розчиненої речовини за 3 години	46,0	3,7
	% розчиненої речовини за 4 години	59,7	4,1
	% розчиненої речовини за 18 годин	88,6	1,0

Приклад 6

Випробування стабільності препаратів 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В і аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини

[000362] Ці дослідження виконали для порівняння й відстеження збільшення 3-(трет-бутил-1-(п-толіл)-1Н-піразол-5-аміну в препаратах аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини й мікронізованого 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В. Препарат Q приготували зі 100 мг аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини з вмістом активного лікарського засобу 23 % у твердих желатинових капсулах розміру 0. Препарат R приготували з 107 мг мікронізованою л-5-ілокси)бензил)сечовиною й 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлоридом Форми В (що є еквівалентним 100 мг вільної основи) з вмістом активного лікарського засобу 23 % (у перерахуванні на вільну основу) у твердих желатинових капсулах розміру 0. Обидва препарати Q і R містили також 0,1 % ВНТ, 0,1 % пропілгалату й 1 % води (для прискорення руйнування). Препарат S приготували з 213 мг мікронізованого 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В (еквівалент 200 мг вільної основи) з вмістом активного лікарського засобу 23 % (у перерахуванні на вільну основу) у твердих желатинових капсулах розміру "00". Препарат S містив також 0,1 % ВНТ. Зразки зберігали за 5 °C до часу дослідження. Конкретні склади кожного препарату представлені в Таблиці 9.

Таблиця 9

Препарат	Склад
Q	100 мг аморфної 1-(3- <i>трет</i> -бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини у вигляді розчину з вмістом активного лікарського засобу 23% в 15:85 Labrafac® Lipophile WL 1349: вітамін Е ТPGS з 0,1% ВНТ, 0,1% пропілгалату й 1% води
R	107 мг 1-(3- <i>трет</i> -бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В у вигляді суспензії з вмістом активного лікарського засобу 23% в 15:85 Labrafac® Lipophile WL 1349: вітамін Е ТPGS з 0,1% ВНТ, 0,1% пропілгалату й 1% води
S	213 мг 1-(3- <i>трет</i> -бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В у вигляді суспензії з вмістом активного лікарського засобу 23% в 15:85 Labrafac® Lipophile WL 1349: вітамін Е ТPGS з 0,1% ВНТ

5 [000363] Препарати Q і R зберігали за температури 40 °С/відносної вологості (відн.вол.) 75 % і 25 °С/60 % (відн.вол.) до 4 тижнів (Таблиця 10), а Препарат S зберігали за температури 25 °С/60 % відн.вол. до одного року (Таблиця 11). Кількість 3-(*трет*-бутил)-1-(п-толіл)-1Н-піразол-5-аміну, що міститься в кожному зразку препарату, виміряли за допомогою ВЕРХ із УФ-поглинанням

Таблиця 10

№ Препарату	Кількість продукту розкладання ^а , що міститься в початковому матеріалі м.ч.	T = 0	25 °С	25 °С	40 °С	40 °С
		Кількість продукту розкладання ^а (м.ч.)	2 тижні	4 тижні	2 тижні	4 тижні
			Кількість продукту розкладання ^а (м.ч.)	Кількість продукту розкладання ^а (м.ч.)	Кількість продукту розкладання ^а (м.ч.)	Кількість продукту розкладання ^а (м.ч.)
Q	30	75	102	101	131	158
R	21	29	24	26	41	54

а: 3-(*трет*-бутил)-1-(п-толіл)-1Н-піразол-5-амін

Таблиця 11 – Препарат S

Час зберігання за 25 °C/60% відн. вол.	T = 0	4 тижні	13 тижнів	7 місяців	1 рік
Кількість продукту розкладання ^a	40 м.ч.	43 м.ч.	50 м.ч.	73 м.ч.	69 м.ч.

a: 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1H-піразол-5-амін

[000364] Зміна кількості продукту розкладання через 7 місяців і 1 рік може бути приписана до розльоту в аналізі. Концентрації 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1H-піразол-5-аміну збільшуються більш швидко для препарату з вільною основою (Препарат Q), ніж для препаратів з HCl сіллю (Препарати R і S) в прискорених умовах.

Приклад 6A

Випробування стабільності препаратів 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, що містять один або два модифікатори вивільнення

[000365] Ці дослідження були виконані для порівняння й відстеження збільшення 2-(5-(2-(амінометил)-4-фторфенокси)-1H-індазол-1-ил)етанолу в препаратах мікронізованого 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, що містять один або більше модифікаторів вивільнення (препарати V, W, Y, Z, AA і BB). Препарат, що не містить модифікатор вивільнення (препарат I), використовували як контроль. Препарати I, V, W, Y, Z, AA і BB приготували так, як описано в Прикладах 5 і 5A. Препарати I, V, W, Y, Z, AA і BB зберігали за температури 30 °C/75 % відн. вол. протягом 6 місяців. Кількість 2-(5-(2-(амінометил)-4-фторфенокси)-1H-індазол-1-ил)етанолу, що міститься в кожному зразку препарату, виміряли за допомогою ВЕРХ із УФ-поглинанням. Результати представлені в Таблиці Y1.

Таблиця Y1

	Кількість продукту розкладання ^b , що міститься в початковому матеріалі, % площі	Кількість продукту розкладання ^b , що міститься через 6 місяців зберігання за 30 °C/75% відн. вол.
Препарат I	< 0,05%	0,13%
Препарат V	< 0,05%	0,10%
Препарат W	0,11%	0,19%
Препарат Y	< 0,05%	0,16%
Препарат Z	0,06%	0,17%
Препарат AA	< 0,05%	0,14%
Препарат BB	< 0,05%	0,11%

^b 2-(5-(2-(амінометил)-4-фторфенокси)-1H-індазол-1-ил)етанол

Приклад 7

Еталонна фармацевтична композиція (порошок у капсулі)

[000366] Приготували композицію порошку в капсулі (ПВК), що містить 100 мг аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини, зваженої у твердих желатинових або ГМПЦ капсулах.

Приклад 8

Одержання Препарату 1

[000367] Вміст свіжого контейнера вітаміну E TPGS розплавляли в інкубаторній печі

протягом ночі за температури 40 °С. Наступного дня струснули контейнер Labrafac® Lipophile WL 1349 і додали 22,5 г у таровану 500 мл скляну круглодонну колбу. Контейнер із розплавленим вітаміном Е TPGS струснули й перенесли 127,3 г у таровану 500 мл колбу, що містить Labrafac®. Через бічне горло вставили магнітну мішалку, й відразу помістили колбу в реакційний блок, встановлений на магнітній мішалці з підігрівом, закріпленій за допомогою хомута. На скло встановили датчик температури на рівні не менше 2 см нижче поверхні вмісту колби. Контролер температури встановили на 50 °С, а швидкість перемішування встановили на 500 об./хв. У колбу додали порошкоподібний 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол (201,15 мг) і перемішували вміст під постійним потоком азоту протягом 15 хвилин для одержання

10 гомогенного розчину. Мікронізований 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В (50,26 г), який пропускали через 8" 20-меш сито з нержавіючий сталі, перенесли в колбу через лійку й зменшили швидкість перемішування до близько 110-150 об./хв. Використовували лабораторну лопатку, щоб приєднати порошок, що налипнув на стінки, і безупинно перемішували за 50 °С

15 під азотом протягом 40 хвилин з одержанням однорідної, гомогенної суспензії. Не менше 150 білих матових твердих желатинових капсул розміром "00" розділили на половинки; основи встановили в підставці для наповнення, а кришки зберігали в закритій скляній банці. Основи капсул окремо наповнили 869,6 мг складеної суспензії з одержанням капсул, що мають концентрацію активної речовини 200 мг (де "концентрація активної речовини" відноситься до

20 кількості 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини у формі вільної основи, яка міститься в кожній капсулі) за допомогою піпетки прямого витиснення, використовуючи експериментально встановлене значення об'єму. У міру продовження процесу наповнення капсул швидкість перемішування незначно знижували для мінімізації включення повітря в суспензію, а об'єм піпетки за необхідності

25 регулювали для поправки на збільшений вміст повітря. Вміст капсул залишили тверднути за кімнатної температури не менше ніж на 1 годину. Кришки ретельно зафіксували на основах капсул. Перевірили, що маса кожної окремої наповненої капсули знаходиться в межах 5 % від заданої маси наповненої капсули; всі наповнені капсули впакували в 300 см3 ПЕВП пляшку й зберігали за температури 2-8 °С до 28 днів перед уведенням дози.

Приклад 9

Одержання Препарату 2

[000368] Мікронізований 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В (437,2 мг) додали в пляшку-дозатор, що містить сухий SyrSpend® (Gallipot®, № продукту 107119; попередньо зважений виробником). Пляшку перемішували на вортексі за високих настроювань протягом 1 хвилини, потім зберігали за температури 2-8 °С до використання. Для приготування суспензії в пляшку-дозатор ввели стерильну воду для зрошення (30 мл) і знову закрили пляшку, і енергійно струшували щонайменше протягом 2 хвилин. Додали додатково 30 мл стерильної

35 води для зрошення й знову закрили пляшку, і енергійно струшували протягом щонайменше 60 секунд. Суспензію зберігали за 15 - 30 °С до 6 годин перед застосуванням.

Приклад 10

Дослідження фармакокінетики відносно біодоступності й потенційного впливу їжі на препарати Сполуки 1 у здорових суб'єктів після введення однократних пероральних доз

[000369] Це дослідження виконали для оцінки фармакокінетики (ФК) у плазмі, відносно біодоступності й потенційного впливу їжі на однократні пероральні дози мікронізованого 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, введені у вигляді двох препаратів здоровим

45 дорослим суб'єктам після їжі й натще. Препарат порошку в капсулі (ПВК) аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини включили як контрольний зразок. Препарати 1 і 2, а також контрольний зразок, описані нижче.

50

Контрольні капсули	Порошок у капсулі (ПВК): Форма аморфної 1-(3- <i>трет</i> -бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини (доза = чотири 100 мг капсули)
Препарат 1	213 мг мікронізованого 1-(3- <i>трет</i> -бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В (суспендованого в 15:85 суміші вітаміну Е TPGS:Labrafac® Lipophile WL 1349) і 2,6-ди- <i>трет</i> -бутил-4-метилфенол (доза = дві капсули, кожна містить 200 мг лікарського засобу в перерахуванні на вільну основу 1-(3- <i>трет</i> -бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини)
Препарат 2	Суспензія 1-(3- <i>трет</i> -бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В (мікронізованого) в SytSpend® SF Dry і стерильній воді для зрошення. (доза = 60 мл)

- 5 [000370] Дизайн цього дослідження включає 3 паралельних групи лікування унікальних суб'єктів, які оцінюють два препарати (12 суб'єктів на групу) і контроль із ПВК (6 суб'єктів) у стані натще або після їжі, як показано в Таблиці 12. Перехресну оцінку впливу їжі для двох препаратів виконали в Групах 1 і 2 протягом періоду 1 і 2.

Таблиця 12

Група	Період		N	Лікування	Доза	Стан після їжі
1 ^a	1	Група 1	6	Препарат 1	400 мг	Натще
		Група 2	6		400 мг	Після їжі
	2	Група 1	6	Препарат 1	400 мг	Після їжі
		Група 2	6		400 мг	Натще
2 ^b	1	Група 1	6	Препарат 2	400 мг	Натще
		Група 2	6		400 мг	Після їжі
	2	Група 1	6	Препарат 2	400 мг	Після їжі
		Група 2	6		400 мг	Натще
3	-		6	ПВК (контроль)	400 мг	Натще

^a Ті ж суб'єкти були включені до Групи 1, Періоди 1 і 2.

^b Ті ж суб'єкти були включені до Групи 2, Періоди 1 і 2.

- 10 [000371] Для кожного періоду суб'єктів ділили на 2 групи однакового розміру для оцінки потенційного впливу тривалості періоду на оцінку впливу прийому їжі. Суб'єкти не приймали їжу не менше 8 годин протягом ночі до й 4 годин після введення дози для оцінки натще. Суб'єкти їли незначуще модифіковану стандартну їжу з високим вмістом жирів за 30 хвилин до,

і не приймали їжу протягом 4 годин після введення дози для оцінки впливу їжі в підгрупі після їжі. Після 7-денного періоду відмивання після введення початкової дози суб'єкти, яким ввели дозу нових препаратів, повернулися в клініку для введення однократної дози в 2 Періоді в стані натще або після прийому їжі з високим вмістом жирів, залежно від ситуації. У кожній групі й у кожному періоді всі суб'єкти проходили лікування в один день. Тих самих суб'єктів використовували для Групи 1 - Періоди 1 і 2, і точно так само для Групи 2 - періоди 1 і 2.

Критерії оцінки

[000372] Зразки крові для визначення концентрацій у плазмі 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини зібрали в наступні точки часу: перед введенням дози й через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24 і 48 годин після введення дози на 1 день (всі групи) і 8 день (тільки Група 1 і 2). Для цілей аналізу обидва дні вважали днями однократної дози. Розраховані фармакокінетичні параметри включали наступні

AUC_{inf}	площа під кривою концентрації в плазмі залежно від часу, починаючи із часу 0, екстрапольованого до нескінченості
AUC_{last}	площа під кривою концентрації в плазмі залежно від часу, починаючи із часу 0, до часу останньої концентрації, що піддається кількісному визначенню
C_{max}	максимальна спостережувана концентрація в плазмі
T_{max}	час до максимальної спостережуваної концентрації в плазмі
C_{max}/C_{trough}	відношення пікової концентрації в плазмі до залишкової концентрації в плазмі протягом 24 годин, де C_{trough} є мінімальною концентрацією, виміряною з 0 часу до 24 годин після введення дози, не включаючи концентрацію до введення дози
$t_{1/2}$	позірний кінцевий період напіввиведення

Узагальнення результатів

[000373] Геометричні середні значення й відповідний CV (коефіцієнт варіації) для фармакокінетичних параметрів 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини після введення контрольного зразка й двох препаратів представлені в Таблиці 13, а профілі геометричної середньої концентрації в плазмі залежно від часу для 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини для кожного лікувального препарату представлені на напівлогарифмічній шкалі на Фігурі 5. Профілі геометричної середньої концентрації в плазмі залежно від часу 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини для лікувального препарату в стані натще й після їжі представлені на напівлогарифмічній шкалі на Фігурі 6 і 7, відповідно.

Таблиця 13: Фармакокінетичні параметри: геометричне середнє (CV)

Препарат	Група	AUC _{inf} (нг•год./мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} ^a (год.)	t _{1/2} ^b (год.)
Препарат 1, натще (N = 12)	1	15000 (37,2)	3010 (31,1)	2,00 (1,00, 3,00)	8,50 (28,8)
Препарат 1, після їжі (N = 12)	1	15200 (31,8) ^c	2880 (30,4)	3,00 (1,00, 4,00)	6,53 (9,95) ^c
Препарат 2, натощак (N = 12)	2	9460 (46,4) ^d	1040 (59,6)	3,00 (1,00, 6,02)	8,93 (34,7) ^d
Препарат 2, після їжі (N = 11)	2	11400 (39,4) ^e	1550 (35,1)	8,00 (3,17, 16,0)	5,72 (12,5) ^e
ПВК, натще (N = 6)	3	4220 (71,9) ^f	370 (49,6)	3,50 (2,00, 12,0)	14,2 (20,5) ^f

^a Медіана (мінімум, максимум)

^b Середнє (CV)

^c n = 11

^d n = 10

^e n = 9

^f n = 5

5 [000375] У Таблиці 14 показані результати статистичного аналізу відносної біодоступності 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини, що порівнюють AUC і C_{max} 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини після введення Препарату 1 або Препарату 2 з контролем ПВК при введенні препаратів у стані натще.
[000374]

Таблиця 14

Препарат	Група	AUC _{inf} відношення	AUC _{last} відношення	C _{max} відношення
Препарат 1, натще (N = 12)	1	3,55 (2,38 -5,28)	3,85 (2,63 -5,66)	8,12 (5,76-11,45)
Препарат 2, натще (N = 12)	2	2,28 (1,53-3,42) ^a	2,26 (1,54 -3,31)	2,80 (1,99-3,95)
ПВК, натще (N = 6)	3	Посилання ^b	Посилання	Посилання

Примітка: Всі препарати були введені в однаковій дозі (400 мг).

^a n = 10

^b n = 5

[000376] Як показано в Таблиці 14, відносна біодоступність щодо AUC виявила, що AUC

для Препарату 1 і Препарату 2 була в 4 рази й 2 рази вище, ніж для контролю ПВК, відповідно, як показано у співвідношеннях AUC. Відношення геометричних середніх і відповідних 90 % CI AUC_{inf} для 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини при введенні у вигляді Препарату 1 і Препарату 2, у порівнянні із ПВК контролем, становили 3,55 (2,38-5,28) і 2,28 (1,53-3,42), відповідно.

[000377] Більш виражені результати спостерігали для пікових впливів (C_{max}) 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини. Результати статистичного аналізу виявили, що значення C_{max} для Препарату 1 і Препарату 2 були щонайменше в 8 разів і в 3 рази вищими, з відповідними 90 % CI (5,76-11,45) і (1,99-3,95), відповідно, порівняно з C_{max} контрольного ПВК.

Висновки

[000378] Загалом, ступінь і швидкість абсорбції були різними для 3 різних препаратів, при цьому Препарат 1 мав більш високу швидкість і ступінь абсорбції, ніж Препарат 2 і контрольний ПВК у стані натще.

[000379] При введенні Препарату 1 у стані після їжі вплив 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини (AUC і C_{max}) знизився менше ніж на 5 %, у порівнянні зі станом натще. Таким чином, для Препарату 1 не спостерігали ніякого клінічно значущого впливу їжі. Навпаки, після введення Препарату 2 у стані після їжі вплив 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини (AUC_{inf} , AUC_{last} і C_{max}) був вище (на 25 %, 34 % і 50 %, відповідно), порівняно із цими показниками, спостережуваними в стані натще, що вказує на можливість клінічно значущого впливу їжі для Препарату 2. Середні значення T_{max} були затримані на 1 годину для Препарату 1 і значуще затримані на 5 годин для Препарату 2, після введення в стані не натще.

[000380] Після введення Препарату 1 окремі профілі концентрації-часу 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини були однаковими щодо впливу, пікового впливу, часу пікового впливу й позірною виведення для кожного суб'єкта в стані натще й після їжі. Однак після введення Препарату 2 окремі профілі концентрації-часу 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини були не однаковими щодо пікового впливу, часу пікового впливу й позірною виведення для кожного суб'єкта в стані натще й після їжі.

[000381] Після введення дози концентрації в плазмі 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини мали піки при середніх значеннях від 2 до 4 годин для всіх випадків лікування в стані натще. У стані після їжі середнє значення T_{max} становило від 3 до 3,5 годин після введення Препарату 1 і 8 годин після введення Препарату 2 для 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини. У цілому, середні концентрації в плазмі 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини знизилися до значення менше 10 % від пікових концентрацій у плазмі за 48 годин після введення дози.

[000382] Необхідно розуміти, що обмежена кількість варіантів реалізації не призначена для обмеження даного винаходу цими варіантами реалізації. Навпаки, у даному винаході зроблена спроба охопити всі варіанти, модифікації й еквіваленти, які можуть бути включені в рамки даного винаходу, описані у формулі винаходу. Отже, викладений вище опис вважається лише ілюстративним для принципів даного винаходу.

[000383] Слова "містить", "такий, що містить", "включають", "такі, що включають" і "включає" при використанні в даному описі й у нижченаведеній формулі винаходу призначені для того, щоб задавати наявність зазначених властивостей, цілих чисел, компонентів або стадій, але вони не виключають наявності або додавання одного або декількох інших властивостей, цілих чисел, компонентів, стадій або груп.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Кристалічний поліморф 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, що характеризується наявністю піків РПД дифракції (градуси $2\theta \pm 0,3$) при близько 12,3, 13,0, 15,9, 16,9 і 17,6.
2. Фармацевтична композиція, що містить зазначений 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В за п. 1.

3. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що зазначений 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В суспендований у матриці носія, при цьому зазначена матриця носія містить щонайменше одну поверхнево-активну речовину.
- 5 4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що зазначена матриця носія додатково містить щонайменше одне масло.
5. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 2-4, яка **відрізняється** тим, що містить від приблизно 1 до приблизно 50 мас./мас. % зазначеного 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В.
- 10 6. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 2-4, яка **відрізняється** тим, що містить від приблизно 1 до приблизно 40 мас./мас. % зазначеного 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В.
7. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 2-4, яка **відрізняється** тим, що містить від приблизно 1 до приблизно 30 мас./мас. % зазначеного 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В.
- 15 8. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 2-4, яка **відрізняється** тим, що містить від приблизно 20 до приблизно 50 мас./мас. % зазначеного 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В.
9. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 2-4, яка **відрізняється** тим, що містить від приблизно 20 до приблизно 40 мас./мас. % зазначеного 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В.
- 20 10. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 2-4, яка **відрізняється** тим, що містить близько 25 мас./мас. % зазначеного 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В.
- 25 11. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 4-10, яка **відрізняється** тим, що співвідношення масла і поверхнево-активної речовини становить близько 0,5:99,5.
12. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 4-10, яка **відрізняється** тим, що співвідношення масла і поверхнево-активної речовини становить близько 5:95.
13. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 4-10, яка **відрізняється** тим, що співвідношення масла і поверхнево-активної речовини становить близько 10:90.
- 30 14. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 4-10, яка **відрізняється** тим, що співвідношення масла і поверхнево-активної речовини становить близько 15:85.
15. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 4-10, яка **відрізняється** тим, що співвідношення масла і поверхнево-активної речовини становить близько 20:80.
- 35 16. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 4-10, яка **відрізняється** тим, що співвідношення масла і поверхнево-активної речовини становить близько 25:75.
17. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 4-10, яка **відрізняється** тим, що співвідношення масла і поверхнево-активної речовини становить близько 30:70.
18. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 4-10, яка **відрізняється** тим, що співвідношення масла і поверхнево-активної речовини становить близько 33:67.
- 40 19. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 4-10, яка **відрізняється** тим, що співвідношення масла і поверхнево-активної речовини становить близько 50:50.
20. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 4-10, яка **відрізняється** тим, що співвідношення масла і поверхнево-активної речовини становить близько 75:25.
- 45 21. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 4-10, яка **відрізняється** тим, що співвідношення масла і поверхнево-активної речовини становить близько 99:1.
22. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 4-10, яка **відрізняється** тим, що співвідношення масла і поверхнево-активної речовини вибирають із 10:90, 15:85, 20:80, 25:75 30:70 і 33:67.
- 50 23. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 3-22, яка **відрізняється** тим, що додатково містить один або більше модифікаторів вивільнення.
24. Фармацевтична композиція за п. 23, яка **відрізняється** тим, що зазначений модифікатор вивільнення вибирають із:
- 55 вітаміну Е сукцинату;
похідних целюлози;
полівінілпіролідонів, що мають молекулярну масу більше 58000;
довголанцюгових (C12-C28) тригліцеридів, довголанцюгових (C12-C28) дигліцеридів;
довголанцюгових (C12-C28) моногліцеридів і їхніх комбінацій;
60 довголанцюгових спиртів;
касторового воску;

високомолекулярних поліетиленгліколів;
 полоксамерів; і
 довголанцюгових (C12-C28) жирних кислот.

25. Фармацевтична композиція за п. 24, яка **відрізняється** тим, що зазначений модифікатор вивільнення вибраний із вітаміну Е сукцинату, Compritol 888 АТО, Methocel K4M і стеарилового спирту.
26. Фармацевтична композиція за п. 25, яка **відрізняється** тим, що містить щонайменше від 0,5 до 50 мас. % кожного із зазначеного одного або більше модифікаторів вивільнення.
27. Фармацевтична композиція за п. 26, яка **відрізняється** тим, що містить щонайменше від 0,5 до 20 мас. % кожного з зазначеного одного або більше модифікаторів вивільнення.
28. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить від приблизно 1 до приблизно 213 мг зазначеної Форми В, суспендованої в матриці носія, при цьому зазначена матриця носія містить 0-60 мас./мас. % масла й 40-100 мас./мас. % поверхнево-активної речовини, а зазначена Форма В міститься в діапазоні від приблизно 1-50 мас./мас. % відносно маси композиції, при цьому зазначена композиція має профіль розчинення в середовищі для розчинення, в якому протягом 45 хвилин розчиняється близько 40-100 % зазначеної Форми В, при цьому зазначене середовище для розчинення містить 0,1 М водний розчин HCl з рівнем pH 1, що містить від приблизно 0,05 % цетилтриметиламонію броміду,
29. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить від приблизно 1 до приблизно 213 мг зазначеної Форми В, суспендованої в матриці носія, при цьому зазначена матриця носія містить 0-60 мас./мас. % масла й 40-100 мас./мас. % поверхнево-активної речовини, а зазначена Форма В міститься в діапазоні від приблизно 1-50 мас./мас. % відносно маси композиції, при цьому зазначена композиція має профіль розчинення в середовищі для розчинення, в якому протягом 60 хвилин розчиняється близько 50-100 % зазначеної Форми В, при цьому зазначене середовище для розчинення містить 0,1 М водний розчин HCl з рівнем pH 1, що містить від приблизно 0,05 % цетилтриметиламонію броміду,
30. Фармацевтична композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить менше або точно 300 м. ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1H-піразол-5-аміну після зберігання за температури 40 °C/відносної вологості 75 % протягом 4 тижнів.
31. Фармацевтична композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить менше або точно 150 м. ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1H-піразол-5-аміну після зберігання за температури 40 °C/відносної вологості 75 % протягом 4 тижнів.
32. Фармацевтична композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить менше або точно 100 м. ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1H-піразол-5-аміну після зберігання за температури 40 °C/відносної вологості 75 % протягом 4 тижнів.
33. Фармацевтична композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить менше або точно 55 м. ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1H-піразол-5-аміну після зберігання за температури 40 °C/відносної вологості 75 % протягом 4 тижнів.
34. Фармацевтична композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить менше або точно 300 м. ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1H-піразол-5-аміну після зберігання за температури 25 °C/відносної вологості 60 % протягом одного року.
35. Фармацевтична композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить менше або точно 100 м. ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1H-піразол-5-аміну після зберігання за температури 25 °C/відносної вологості 60 % протягом одного року.
36. Фармацевтична композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить менше або точно 70 м. ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1H-піразол-5-аміну після зберігання за температури 25 °C/відносної вологості 60 % протягом одного року.
37. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 3-36, яка **відрізняється** тим, що зазначена поверхнево-активна речовина є неіонною поверхнево-активною речовиною.

38. Фармацевтична композиція за п. 37, яка **відрізняється** тим, що зазначену неіонну поверхнево-активну речовину вибирають із вітаміну E TPGS, Solutol[®] HS 15, Cremophor[®] ELP, Cremophor[®] RH40, Tween[®] 60, Tween[®] 80, Labrasol[®], Gelucire[®] 44/14, Gelucire[®] 50/13, Brij[®] C10, Brij[®] 98, Brij[®] 58, SPAN[™] 20, SPAN[™] 40, SPAN[™] 80, Lutrol[®] F 68, Lutrol[®] F 127, фосфоліпідів, цвітер-іонних поверхнево-активних речовин, соєвого лецитину, фосфатидилхоліну, фосфатидил-інозиту, фосфатидил-етаноламіну, й коамідопропіл-бетаїну, а також їх сумішей.
39. Фармацевтична композиція за п. 38, яка **відрізняється** тим, що зазначену неіонну поверхнево-активну речовину вибирають із вітаміну E TPGS, Solutol[®] HS 15, Cremophor[®] RH40, Labrasol[®] і Gelucire[®] 44/14.
40. Фармацевтична композиція за п. 39, яка **відрізняється** тим, що зазначена неіонна поверхнево-активна речовина є вітаміном E TPGS.
41. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 4-40, яка **відрізняється** тим, що зазначене масло є середньоланцюговим тригліцеридом.
42. Фармацевтична композиція за п. 41, яка **відрізняється** тим, що зазначений середньоланцюговий тригліцерид вибраний із тригліцеридів каприлової кислоти/капринової кислоти й середньоланцюгових жирних кислот.
43. Фармацевтична композиція за п. 42, яка **відрізняється** тим, що зазначений середньоланцюговий тригліцерид є Labrafac[®] Lipophile WL 134 9.
44. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 4-40, яка **відрізняється** тим, що зазначене масло є довголанцюговим тригліцеридом.
45. Фармацевтична композиція за п. 44, яка **відрізняється** тим, що довголанцюговий тригліцерид вибраний із Compritol[®] 888 ATO, арахісової олії, бавовняної олії, сафлорової олії, кукурудзяної олії, кунжутної олії, рицинової олії, маслинової олії, м'ятної олії, соєвої олії, гідрогенованої соєвої олії й гідрогенованих рослинних олій.
46. Фармацевтична композиція за п. 45, яка **відрізняється** тим, що довголанцюговий тригліцерид є Compritol[®] 888 ATO.
47. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить від приблизно 1 до приблизно 213 мг зазначеної Форми В, суспендованої в матриці носія, при цьому зазначена матриця носія містить або вітамін E TPGS, або суміш Labrafac[®] Lipophile WL 1349 і вітаміну E TPGS у співвідношенні, вибраному з 10:90, 15:85, 30:70 і 33:67, а зазначена Форма В міститься в діапазоні від приблизно 20-40 мас./мас. % відносно маси композиції, при цьому зазначена композиція має профіль розчинення в середовищі для розчинення, в якому протягом 45 хвилин розчиняється близько 70-100 % зазначеної Форми В, при цьому зазначене середовище для розчинення містить 0,1 М водний розчин HCl з рівнем pH 1, що містить від приблизно 0,05 % цетилтриметиламонію броміду, при цьому зазначене розчинення вимірюють шляхом внесення зазначеної композиції приблизно в 900 мл зазначеного середовища для розчинення, необов'язково з використанням грузил для капсул зі спірального дроту, якщо зазначена композиція представлена у формі капсули, і з використанням приладу USP II зі швидкістю лопаті 75 об./хв.
48. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить від приблизно 1 до приблизно 213 мг зазначеної Форми В, при цьому зазначена матриця носія містить або вітамін E TPGS, або суміш Labrafac[®] Lipophile WL 1349 і вітаміну E TPGS у співвідношенні, вибраному з 10:90, 15:85, 30:70 і 33:67, а зазначена Форма В міститься в діапазоні від приблизно 20-40 мас./мас. % відносно маси композиції, при цьому зазначена композиція має профіль розчинення в середовищі для розчинення, в якому протягом 60 хвилин розчиняється близько 80-100 % зазначеної Форми В, при цьому зазначене середовище для розчинення містить 0,1 М водний розчин HCl з рівнем pH 1, що містить від приблизно 0,05 % цетилтриметиламонію броміду, при цьому зазначене розчинення вимірюють шляхом внесення зазначеної композиції в приблизно 900 мл зазначеного середовища для розчинення, необов'язково з використанням грузил для капсул зі спірального дроту, якщо зазначена композиція представлена у формі капсули, і з використанням приладу USP II зі швидкістю лопаті 75 об./хв.
49. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксietил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В, суспендований у матриці носія, при цьому зазначена матриця носія містить середньоланцюговий тригліцерид і неіонну поверхнево-активну речовину в співвідношенні, вибраному з 10:90, 15:85, 30:70 і 33:67, а зазначена Форма В міститься в діапазоні від приблизно 20-50 мас./мас. % відносно маси зазначеної композиції, при цьому зазначена композиція необов'язково містить антиоксидант.

50. Фармацевтична композиція за п. 49, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить менше або точно 300 м. ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1Н-піразол-5-аміну після зберігання за температури 40 °C/відносної вологості 75 % протягом 4 тижнів.
51. Фармацевтична композиція за п. 49, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція
- 5 містить менше або точно 100 м. ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1Н-піразол-5-аміну після зберігання за температури 40 °C/відносної вологості 75 % протягом 4 тижнів.
52. Фармацевтична композиція за п. 49, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить менше або точно 55 м. ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1Н-піразол-5-аміну після зберігання за температури 40 °C/відносної вологості 75 % протягом 4 тижнів.
- 10 53. Фармацевтична композиція за п. 49, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить менше або точно 100 м. ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1Н-піразол-5-аміну після зберігання за температури 25 °C/відносної вологості 60 % протягом 1 року.
54. Фармацевтична композиція за п. 49, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція
- 15 містить менше або точно 70 м. ч. 3-(трет-бутил)-1-(п-толіл)-1Н-піразол-5-аміну після зберігання за температури 25 °C/відносної вологості 60 % протягом 1 року.
55. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 49-54, яка **відрізняється** тим, що зазначений середньооланцюговий тригліцерид є Labrafac® Lipophile WL 1349, а зазначена поверхнево-активна речовина є вітаміном Е TPGS.
56. Фармацевтична композиція за п. 55, яка **відрізняється** тим, що співвідношення зазначеного
- 20 Labrafac® Lipophile WL 1349 до зазначеного вітаміну Е TPGS становить близько 15:85.
57. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 2-56, яка **відрізняється** тим, що додатково містить антиоксидант.
58. Фармацевтична композиція за п. 57, яка **відрізняється** тим, що зазначений антиоксидант є 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенолом.
- 25 59. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що містить близько 213 мг 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В, суспендованого в матриці носія, при цьому зазначена матриця носія містить Labrafac® Lipophile WL 1349 і вітамін Е TPGS у співвідношенні, вибраному з 10:90, 15:85, 30:70 і 33:67, а зазначена Форма В міститься в діапазоні від
- 30 приблизно 20-50 мас./мас. % відносно маси зазначеної композиції, при цьому зазначена композиція необов'язково містить антиоксидант.
60. Фармацевтична композиція за п. 59, яка **відрізняється** тим, що співвідношення зазначеного Labrafac® Lipophile WL 1349 до зазначеного вітаміну Е TPGS становить близько 15:85.
61. Фармацевтична композиція за п. 59 або 60, яка **відрізняється** тим, що зазначена
- 35 композиція містить близько 25 мас./мас. % зазначеної Форми В.
62. Фармацевтична композиція за п. 61, яка **відрізняється** тим, що однократна доза фармацевтичної композиції, при пероральному введенні здоровому суб'єкту, що є людиною, в стані натще має меншу варіабельність C_{max} , порівняно з однократною дозою аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-
- 40 ілокси)бензил)сечовини при пероральному введенні здоровому суб'єкту, що є людиною, в формі порошку в капсулі в стані натще, при цьому однократна доза зазначеного 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В становить близько 426 мг, а однократна доза аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини
- 45 становить близько 400 мг.
63. Фармацевтична композиція за п. 61, яка **відрізняється** тим, що однократна доза фармацевтичної композиції при пероральному введенні здоровому суб'єкту, що є людиною, в стані натще має меншу варіабельність AUC_{inf} , порівняно з однократною дозою аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-
- 50 ілокси)бензил)сечовини при пероральному введенні здоровому суб'єкту, що є людиною, в формі порошку в капсулі в стані натще, при цьому однократна доза зазначеного 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В становить близько 426 мг, а однократна доза аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини
- 55 становить близько 400 мг.
64. Фармацевтична композиція за п. 61, яка **відрізняється** тим, що однократна доза фармацевтичної композиції при пероральному введенні здоровому суб'єкту, що є людиною, в стані натще має меншу варіабельність T_{max} , порівняно з однократною дозою аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-
- 60 ілокси)бензил)сечовини при пероральному введенні здоровому суб'єкту, що є людиною, в формі

порошку в капсулі в стані натще, при цьому однократна доза зазначеного 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В становить близько 426 мг, а однократна доза аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини становить близько 400 мг.

65. Фармацевтична композиція за п. 61, яка **відрізняється** тим, що однократна доза фармацевтичної композиції при пероральному введенні здоровому суб'єкту, що є людиною, в стані натще має підвищений вплив і підвищену відносну біодоступність, порівняно з однократною дозою аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини при пероральному введенні здоровому суб'єкту, що є людиною, в формі порошку в капсулі в стані натще, при цьому однократна доза зазначеного 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В становить близько 426 мг, а однократна доза зазначеної аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини становить близько 400 мг.

66. Фармацевтична композиція за п. 65, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція забезпечує AUC_{inf} , яка приблизно в 4 рази більша, ніж AUC_{inf} для препарату в формі порошку в капсулі аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини.

67. Фармацевтична композиція за п. 65, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція забезпечує C_{max} , яка приблизно у 8 разів більша, ніж C_{max} для препарату порошку в капсулі аморфної 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини.

68. Фармацевтична композиція за п. 4, одержана відповідно до способу, що включає:

(i) перемішування суміші зазначеної поверхнево-активної речовини й зазначеного масла за температури, достатньої для забезпечення зрідженої гомогенної матриці носія, в атмосфері азоту; й

(ii) додавання зазначеного 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В до матриці носія під час перемішування за температури, достатньої для підтримування зазначеної матриці носія в зрідженому стані й необов'язково під атмосферою азоту, з одержанням шляхом цього зазначеної фармацевтичної композиції, що містить зріджену гомогенну суспензію зазначеної Форми В у зазначеній матриці носія.

69. Фармацевтична композиція за п. 68, яка **відрізняється** тим, що зазначений спосіб додатково включає (iv) перенесення аліквот зазначеної розплавленої гомогенної суспензії, одержаної на стадії (iii), у капсули й забезпечення можливості охолодження зазначеної суспензії в зазначених капсулах з одержанням рідкої, напівтвердої або твердої форми суспензії в капсулах.

70. Фармацевтична композиція за п. 4, одержана відповідно до способу, що включає (i) гомогенізацію зазначеного масла за температури, достатньої для плавлення масла, необов'язково під атмосферою азоту; (ii) гомогенізацію зазначеної поверхнево-активної речовини за температури, достатньої для плавлення поверхнево-активної речовини, необов'язково під атмосферою азоту; (iii) змішування зазначеного розплавленого масла й зазначеної розплавленої поверхнево-активної речовини при перемішуванні за температури, яка підтримує комбінацію в розплавленому стані, й необов'язково під атмосферою азоту, з утворенням розплавленої гомогенної матриці носія; і (iv) додавання зазначеного 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В до зазначеної розплавленої гомогенної матриці носія при перемішуванні за температури, яка зберігає зазначену матрицю носія в розплавленому стані, й необов'язково під атмосферою азоту, з одержанням за допомогою цього зазначеної композиції, що містить розплавлену гомогенну суспензію зазначеної Форми В у зазначеній матриці носія.

71. Фармацевтична композиція за п. 70, яка **відрізняється** тим, що зазначений спосіб додатково включає (v) перенесення аліквот зазначеної розплавленої гомогенної суспензії, одержаної на стадії (iv), у капсули й забезпечення можливості охолодження зазначеної суспензії в зазначених капсулах з одержанням рідкої, напівтвердої або твердої форми суспензії в капсулах.

72. Фармацевтична композиція за п. 4, одержана відповідно до способу, що включає (i) гомогенізацію зазначеного масла за температури, достатньої для плавлення масла; (ii) гомогенізацію зазначеної поверхнево-активної речовини за температури, достатньої для

плавлення поверхнево-активної речовини; й (iii) змішування зазначеного розплавленого масла, зазначеної розплавленої поверхнево-активної речовини й зазначеного 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В при перемішуванні за температури, яка зберігає зазначену комбінацію у розплавленому стані, з одержанням за допомогою цього зазначеної композиції, що містить розплавлену гомогенну суспензію зазначеної Форми В у зазначеній матриці носія.

73. Фармацевтична композиція за п. 72, яка **відрізняється** тим, що зазначений спосіб додатково включає (iv) перенесення аліквот зазначеної розплавленої гомогенної суспензії, одержаної на стадії (iii), у капсули й забезпечення можливості охолодження зазначеної суспензії в зазначених капсулах з одержанням рідкої, напівтвердої або твердої форми суспензії в капсулах.

74. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 2-73, яка **відрізняється** тим, що зазначений 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В є мікронізованим.

75. Поліморф за п. 1, який характеризується наявністю піків РГД дифракції (градуси $2\theta \pm 0,3$) при близько 10,0, 12,3, 13,0, 15,9, 16,9, 17,6, 18,5, 23,4, 27,0 і 27,3.

76. Поліморф за п. 1, який характеризується наявністю піків РГД дифракції (градуси $2\theta \pm 0,3$) при близько 10,0, 12,3, 13,0, 15,9, 16,9, 17,6, 18,5, 20,4, 21,5, 21,9, 22,4, 23,4, 25,9, 27,0 і 27,3.

77. Поліморф за п. 1, який характеризується наявністю піків РГД дифракції (градуси $2\theta \pm 0,3$) при близько 10,0, 12,3, 13,0, 15,9, 16,9, 17,6, 18,5, 19,8, 20,4, 20,8, 21,5, 21,9, 22,4, 23,4, 23,9, 24,6, 25,2, 25,9, 27,0 і 27,3.

78. Поліморф за п. 1, який характеризується наявністю по суті такої самої діаграми РГД, як продемонстрована на Фігурі 3.

79. Поліморф за п. 1, який характеризується наявністю діаграми РГД, яка по суті містить наступні піки:

№ піки	2-тета	d(A)	Фон	Висота	Н%	Площа	A%	ПШПВ
1	5,456	16,1837	121	44	6,5	275	4,5	0,106
2	9,981	8,8553	80	231	34,1	3764	62,1	0,277
3	10,318	8,5667	83	90	13,3	2345	38,7	0,443
4	12,341	7,1663	63	410	60,7	3788	62,5	0,157
5	13,001	6,804	66	196	28,9	1417	23,4	0,123
6	13,62	6,4963	65	65	9,6	1088	17,9	0,287
7	14,31	6,1842	78	77	11,4	397	6,6	0,087
8	15,372	5,7594	75	55	8,1	359	5,9	0,111
9	15,92	5,5624	76	487	72,1	4631	76,4	0,162
10	16,242	5,4528	82	73	10,8	656	10,8	0,153
11	16,941	5,2294	69	676	100	6064	100	0,153
12	17,577	5,0416	70	238	35,2	1798	29,7	0,128
13	18,462	4,802	64	191	28,3	1646	27,1	0,146
14	18,958	4,6772	66	75	11,1	898	14,8	0,203
15	19,418	4,5675	70	75	11,2	812	13,4	0,183
16	19,799	4,4804	69	113	16,7	940	15,5	0,141
17	20,396	4,3507	71	299	44,3	2725	44,9	0,155
18	20,797	4,2678	73	116	17,2	1086	17,9	0,159
19	21,358	4,1568	107	195	28,8	2382	39,3	0,208
20	21,541	4,122	85	261	38,7	5035	83	0,328
21	21,939	4,048	84	378	55,9	3546	58,5	0,16
22	22,357	3,9734	116	474	70,1	3454	57	0,124
23	22,826	3,8927	89	38	5,6	281	4,6	0,126
24	23,359	3,8052	83	408	60,4	3921	64,7	0,163
25	23,935	3,7148	64	116	17,2	895	14,8	0,131
26	24,601	3,6158	66	184	27,3	1500	24,7	0,138
27	25,175	3,5346	68	123	18,1	952	15,7	0,132
28	25,921	3,4345	68	491	72,6	4696	77,4	0,163
29	26,342	3,3805	68	122	18	1269	20,9	0,177
30	27,024	3,2968	76	271	40,1	2933	48,4	0,184
31	27,299	3,2642	83	197	29,1	1831	30,2	0,158
32	27,857	3,2	79	100	14,8	2565	42,3	0,436
33	28,055	3,178	75	56	8,3	2639	43,5	0,802

34	28,281	3,153	70	64	9,5	1360	22,4	0,361
35	28,581	3,1207	54	132	19,6	1233	20,3	0,158
36	29,519	3,0236	61	63	9,3	1179	19,4	0,319
37	29,98	2,9781	68	95	14,1	2392	39,4	0,428
38	30,703	2,9097	75	93	13,7	684	11,3	0,125
39	31,54	2,8343	69	60	8,9	876	14,4	0,248
40	32,481	2,7543	64	50	7,4	539	8,9	0,182
41	33,247	2,6926	64	38	5,6	418	6,9	0,189
42	34,976	2,5633	79	82	12,1	1913	31,6	0,396
43	35,36	2,5364	91	61	9,1	1414	23,3	0,391
44	35,478	2,5282	91	51	7,6	1291	21,3	0,427
45	36,434	2,464	106	50	7,4	423	7	0,144
46	37,142	2,4187	114	44	6,5	225	3,7	0,087
47	37,617	2,3892	112	70	10,4	960	15,8	0,232
48	38,659	2,3272	115	4S	7,1	627	10,3	0,223
49	38,993	2,308	121	52	7,7	505	8,3	0,165

80. Поліморф за п. 1, який **відрізняється** тим, що 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлорид Форми В перебуває по суті в чистій формі.

5 81. Поліморф за п. 1, який характеризується наявністю термограми ДСК, яка містить ендотермічну подію, що має максимальну температуру плавлення за температури близько 185±5 °С.

82. Спосіб лікування проліферативних захворювань, який включає введення пацієнту, який потребує цього, фармацевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції за будь-яким із пп. 2-74.

10 83. Спосіб за п. 82, який **відрізняється** тим, що зазначене проліферативне захворювання є мієлодиспластичним синдромом.

84. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 2-74 для застосування в лікуванні проліферативного захворювання.

15 85. Фармацевтична композиція за п. 84, яка **відрізняється** тим, що зазначене проліферативне захворювання є мієлодиспластичним синдромом.

86. Застосування фармацевтичної композиції за будь-яким із пп. 2-74 у виробництві лікарського засобу для лікування проліферативного розладу в ссавця.

20 87. Застосування за п. 86, яке **відрізняється** тим, що зазначене проліферативне захворювання є мієлодиспластичним синдромом.

88. Спосіб одержання 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В за п. 1, що включає:

(а) нагрівання суміші 2-(5-(2-(амінометил)-4-фторфенокси)-1Н-індазол-1-ил)етанолу й феніл-3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-ілкарбамату в органічному розчиннику за 35-40 °С протягом 5 годин з утворенням 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини;

(b) охолодження зазначеної суміші до кімнатної температури;

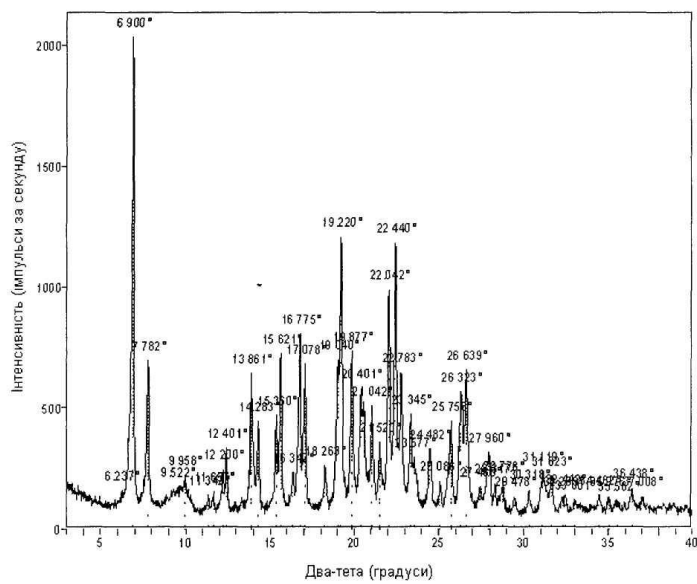
(c) фільтрування зазначеної суміші;

(d) додавання щонайменше стехіометричної кількості водного розчину HCl до зазначеної суміші;

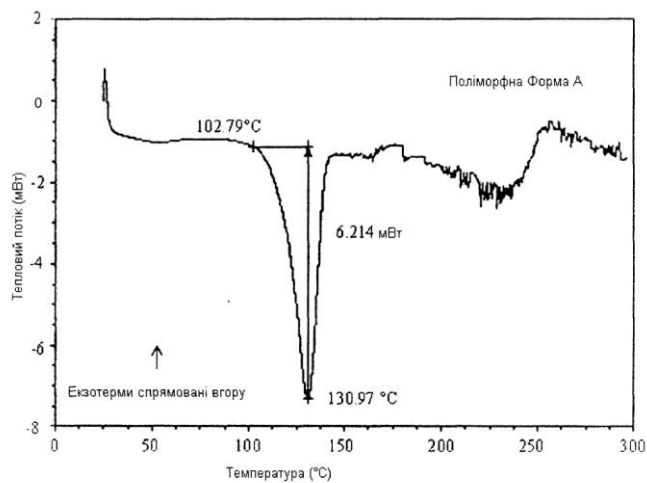
30 (e) забезпечення можливості кристалізації зазначеної Форми В із зазначеного розчину; і

(f) виділення зазначеної Форми В.

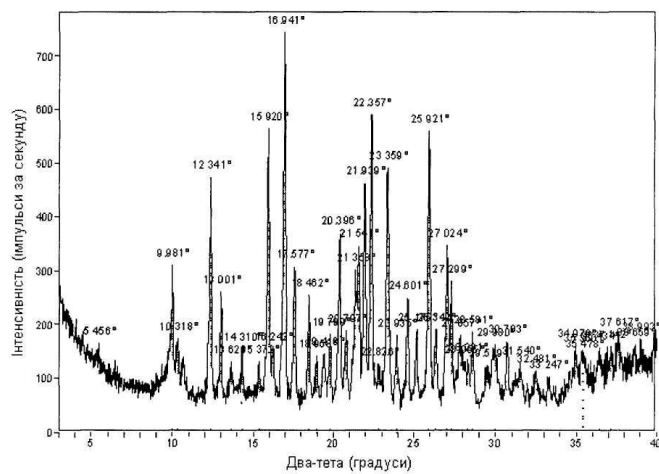
89. Спосіб за п. 88, який додатково включає (d1) внесення зародка в зазначену суміш на стадії (d) за допомогою 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(5-фтор-2-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-5-ілокси)бензил)сечовини гідрохлориду Форми В або у вигляді твердої речовини, або у вигляді суспензії в розчиннику, використаному на стадії (a).



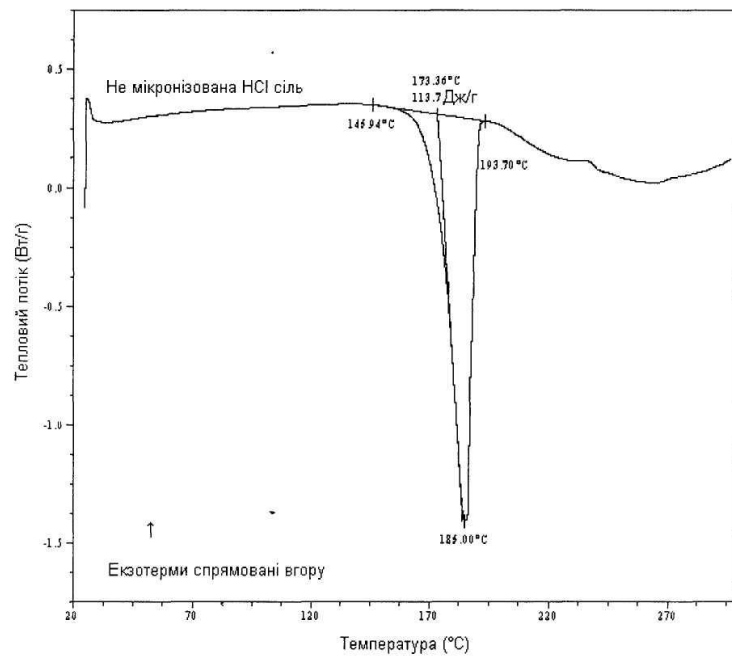
ФІГ. 1



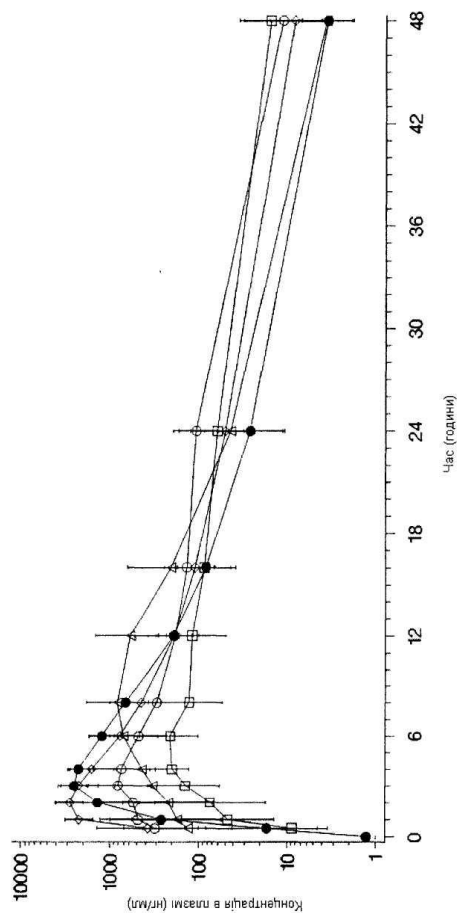
ФІГ. 2



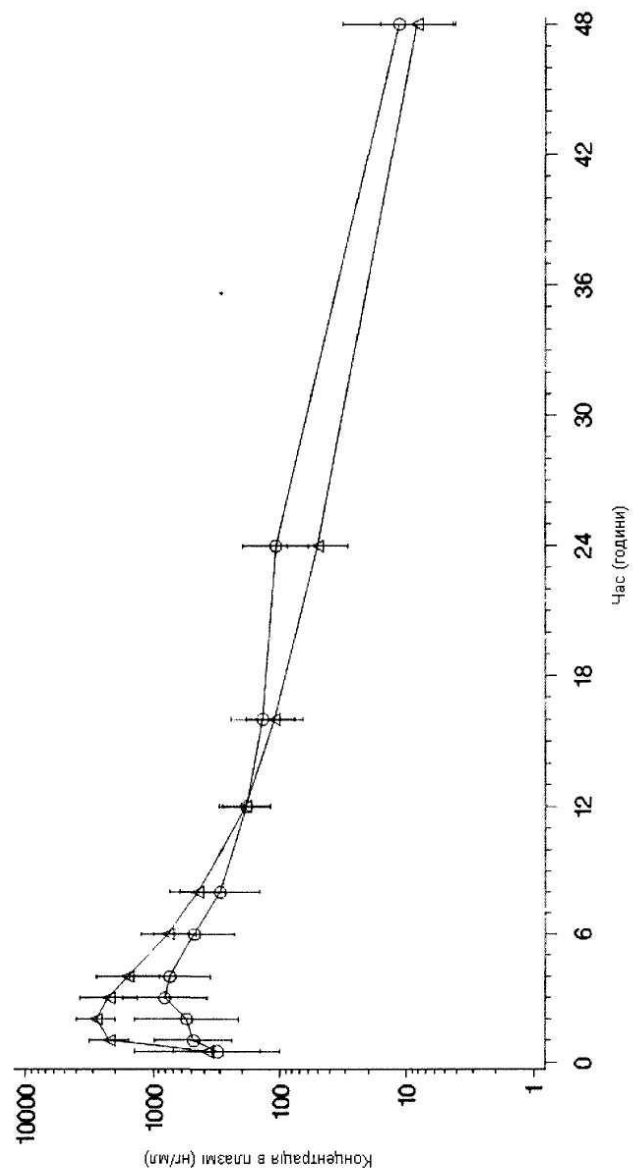
ФІГ. 3



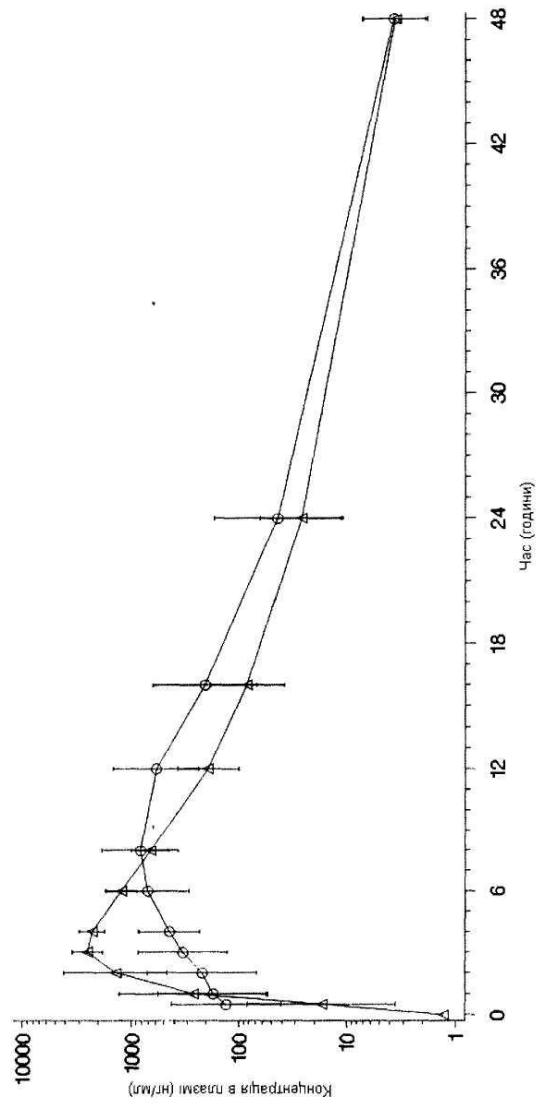
ФІГ. 4



ФІГ. 5



ФІГ. 6



ФІГ. 7

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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