

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035145**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.05.06

(21) Номер заявки
201790892

(22) Дата подачи заявки
2015.10.21

(51) Int. Cl. **C07D 239/48** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ 5-ХЛОР-N4-[2-(ДИМЕТИЛФОСФОРИЛ)ФЕНИЛ]-N2-{2-МЕТОКСИ-4-[4-(4-МЕТИЛПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)ПИПЕРИДИН-1-ИЛ]ФЕНИЛ}ПИРИМИДИН-2,4-ДИАМИНА

(31) 62/066,849

(32) 2014.10.21

(33) US

(43) 2018.03.30

(86) PCT/US2015/056701

(87) WO 2016/065028 2016.04.28

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АРИАД ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Розамус Леонард В., Шарма Прадип
(US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO -A1-2009143389

B. SOLOMON, K.D. WILNER, A.T. SHAW:
"Current Status of Targeted Therapy for Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer", CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, vol. 95, no. 1, 13 November 2013 (2013-11-13), pages 15-23, XP002752850, DOI: 10.1038/clpt.2013.200, page 20, table 1; page 21, left-hand column, paragraph 2; abstract

CAIRA M. R.: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-25, the whole document

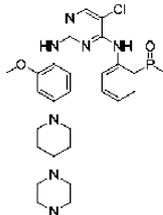
(57) В изобретении описаны кристаллические формы бригаитиниба, содержащие их фармацевтические композиции и способы их получения и применения.

035145 B1

035145 B1

Настоящее изобретение направлено на новые кристаллические формы 5-хлор-N4-[2-(диметилфосфорил)фенил]-N2-{2-метокси-4-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил]фенил} пириимидин-2,4-диамина (также упоминаемого как "AP26113" и "бригатиниб"), композиции, содержащие такие кристаллические формы, и способы их получения и применения.

Бригатиниб имеет химическую формулу $C_{29}H_{39}ClN_7O_2P$, которая соответствует молекулярной массе 584,09 г/моль. Его химическая структура представлена ниже



Бригатиниб представляет собой многонаправленный ингибитор тирозинкиназы, пригодный для лечения немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) и других заболеваний. Он является высокоактивным ингибитором КАЛ (киназа анапластической лимфомы) и находится в клинической разработке для лечения взрослых пациентов с управляемым КАЛ НМКРЛ. Кризотиниб (XALKORI®) представляет собой одобренное Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) лекарственное средство первой линии для лечения КАЛ-положительного НМКРЛ. "Несмотря на начальный ответ на кризотиниб, у большинства пациентов в течение 12 месяцев возникает рецидив, из-за развития устойчивости." Shaw et al., *New Eng. J. Med.* 370: 1189-97 2014. Таким образом, растущая популяция онкологических пациентов нуждается в новых и эффективных способах лечения КАЛ-положительных опухолей.

Кроме того, бригатиниб потенциально пригоден для лечения других заболеваний или патологических состояний, в которые вовлечены КАЛ или другие протеинкиназы, ингибируемые бригатинибом. Такие киназы и связанные с ними нарушения или патологические состояния раскрыты в WO 2009/143389, обе из которых включены в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

Знание потенциальных полиморфных форм активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), таких как бригатиниб, может быть полезным при разработке лекарственных средств, как осведомленность о характеристиках таких полиморфов. Незнание конкретной полиморфной формы, присутствующей или желательной в АФИ, может привести к нестабильности при производстве АФИ, таким образом, давая лекарственное средство, свойства которого потенциально могут варьировать в различных сериях АФИ. Кроме того, знание полиморфных форм АФИ информирует и обеспечивает систематическое определение долгосрочной стабильности АФИ. Как только конкретная полиморфная форма выбрана для фармацевтической разработки, воспроизводимый способ получения указанной полиморфной формы может быть полезным. Кроме того, полезно предусмотреть способ получения АФИ, такого как бригатиниб, с заданным уровнем химической и/или полиморфной чистоты или выше.

Химическая структура бригатиниба впервые была раскрыта в WO 2009/143389, также принадлежащей Заявителю (ARIAD Pharmaceuticals, Inc) и включенной в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме для всех целей. В примере 122 WO 2009/143389 описан синтез бригатиниба и утверждается, что продукт был получен в виде почти белого твердого вещества, но не приведены дополнительные характеристики, такие как химическая чистота или твердая форма. В примере 122 не указано, до какой степени продукт является кристаллическим, если вообще является.

В настоящем документе приведены некоторые кристаллические и другие полиморфные формы бригатиниба, некоторые из которых пригодны для разработки фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллическому бригатинибу. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится, по существу, к чистому кристаллическому бригатинибу.

В одном варианте реализации настоящее изобретение направлено на полиморфы бригатиниба. Полиморфы бригатиниба в настоящем документе обозначены как Форма А, Форма В, Форма С, Форма D, Форма Е, Форма F, Форма G, Форма H, Форма J и Форма K.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится, по существу, к чистым кристаллическим формам бригатиниба. По существу, чистые кристаллические формы бригатиниба обозначены в настоящем документе как Форма А, Форма В, Форма С, Форма D, Форма Е, Форма F, Форма G, Форма H, Форма J и Форма K.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, по существу, состоящей из кристаллической формы бригатиниба, раскрытой в настоящем документе, и по меньшей мере одного дополнительного компонента, выбранного из фармацевтически приемлемых носителей, фармацевтически приемлемых наполнителей и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере один полиморф бригатиниба, раскрытый в настоящем до-

кументе, и по меньшей мере один компонент, выбранный из дополнительных фармацевтически приемлемых носителей, фармацевтически приемлемых наполнителей и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства и/или патологического состояния у субъекта, которое отвечает на ингибирование протеинкиназы путем введения субъекту полиморфа бригаитиниба, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере одно из расстройств и/или патологических состояний является немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ).

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства и/или патологического состояния у субъекта, которое отвечает на ингибирование протеинкиназы путем введения субъекту, по существу, чистой кристаллической формы бригаитиниба, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере одно из расстройств и/или патологических состояний является НМКРЛ, при котором протеинкиназа представляет собой КАЛ или ее мутантную форму.

Краткое описание графических материалов

Следующие графические материалы составляют часть настоящего документа и включены для дополнительной демонстрации некоторых вариантов реализации настоящего изобретения. Изобретение может быть понято со ссылкой на один или несколько из этих графических материалов, в сочетании с подробным описанием вариантов реализации изобретения, раскрытых в настоящем документе.

Фиг. 1 представляет собой схему синтеза бригаитиниба.

Фиг. 2 представляет собой рентгеноструктурную дифрактограмму (РГДГ), полученную для образца Формы А бригаитиниба. Относительная интенсивность (импульсы) приведена на вертикальной оси, а угол (в градусах угла два тета ($^{\circ} 2\theta$)) приведен на горизонтальной оси.

Фиг. 3 представляет собой график сорбции-десорбции для эксперимента с динамической сорбцией паров (ДСП) образцом Формы А бригаитиниба. Изменение массы (%) приведено на вертикальной оси, а ОВ мишени (%) приведена на горизонтальной оси.

Фиг. 4 представляет собой отсканированную копию дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), полученной для образца Формы А бригаитиниба. Тепловой поток (мВт) приведен на вертикальной оси, а температура ($^{\circ}\text{C}$) приведена на горизонтальной оси.

Фиг. 5А представляет собой термограмму термогравиметрического анализа/однократного дифференциального термического анализа (ТГА/ОДТА) для образца Формы А бригаитиниба.

Фиг. 5В представляет собой термограмму термогравиметрической масс-спектрометрии (ТГМС) для образца Формы А бригаитиниба.

Фиг. 6 представляет собой ^1H -ЯМР спектр, полученный для образца бригаитиниба, растворенного в CD_3OD . Нормализованная интенсивность приведена на вертикальной оси, а химический сдвиг (млн^{-1}) приведен на горизонтальной оси.

Фиг. 7 представляет собой ^{13}C -ЯМР спектр, полученный для образца бригаитиниба, растворенного в CDCl_3 . Нормализованная интенсивность приведена на вертикальной оси, а химический сдвиг (млн^{-1}) приведен на горизонтальной оси.

Фиг. 8 иллюстрирует характер масс-спектральной фрагментации образца Формы А бригаитиниба. Относительный избыток приведен на вертикальной оси, а атомная масса ($\text{м}/\text{з}$) приведена на горизонтальной оси.

Фиг. 9А-9Е иллюстрируют характер фрагментации ионов образца Формы А бригаитиниба с применением активации столкновением, измеренной с помощью времяпролетного масс-спектрометра в режиме электрораспыления. Относительный избыток приведен на вертикальной оси, а атомная масса ($\text{м}/\text{з}$) приведена на горизонтальной оси.

Фиг. 10 иллюстрирует кристаллическую структуру Формы А бригаитиниба, определенную с помощью рентгеноструктурного анализа монокристалла.

Фиг. 11 представляет собой отсканированную копию дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), полученной для образца Формы В бригаитиниба. Тепловой поток (мВт) приведен на вертикальной оси, а температура ($^{\circ}\text{C}$) приведена на горизонтальной оси.

Фиг. 12 представляет собой отсканированную копию циклической дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для образца Формы В бригаитиниба; нагревание до 190°C со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ и охлаждение до 25°C с такой же скоростью. Тепловой поток (мВт) приведен на вертикальной оси, а температура ($^{\circ}\text{C}$) приведена на горизонтальной оси.

Фиг. 13А представляет собой отсканированную копию циклической дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), сканирование образца Формы В бригаитиниба; нагревание до 190°C со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$, охлаждение до 25°C с такой же скоростью, с последующим вторым нагреванием до 300°C с той же скоростью. Тепловой поток (мВт) приведен на вертикальной оси, и температура ($^{\circ}\text{C}$) приведена на горизонтальной оси.

Фиг. 13В представляет собой отсканированную копию циклической дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) Формы В бригаитиниба; нагревание до 190°C со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$, охлажде-

ние до 25°C с такой же скоростью, с последующим вторым нагреванием до 300°C с такой же скоростью. Тепловой поток (мВт) приведен на вертикальной оси, а время (мин) приведено на горизонтальной оси.

Фиг. 13С представляет собой термограмму термогравиметрического анализа/однократного дифференциального термического анализа (ТГА/ОДТА) для образца Формы В бригаитиниба.

Фиг. 13D представляет собой термограмму термогравиметрической масс-спектрометрии (ТГМС) для образца Формы В бригаитиниба.

Фиг. 14 представляет собой рентгеноструктурную дифрактограмму порошка (РГДГ), полученную для образца Формы В бригаитиниба. Относительная интенсивность (импульсы) приведена на вертикальной оси, а угол (в градусах два тета ($^{\circ}2\theta$)) приведен на горизонтальной оси.

Фиг. 15 представляет собой отсканированную копию дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), полученной для образца Формы С бригаитиниба. Тепловой поток (мВт) приведен на вертикальной оси, а температура ($^{\circ}\text{C}$) приведена на горизонтальной оси.

Фиг. 16А представляет собой термограмму термогравиметрического анализа/однократного дифференциального термического анализа (ТГА/ОДТА) образца Формы С бригаитиниба. Потеря массы воды 4,25% наблюдалась вплоть до около 75°C, что соответствовало 1,44 молекулы воды.

Фиг. 16В представляет собой термограмму термогравиметрической масс-спектрометрии (ТГМС) для образца Формы С бригаитиниба. Потеря массы воды 4,25% наблюдалась вплоть до около 75°C, что соответствовало 1,44 молекулы воды.

Фиг. 17А представляет собой термограмму термогравиметрического анализа/однократного дифференциального термического анализа (ТГА/ОДТА) образца Формы С бригаитиниба. Потеря массы воды 6,14% наблюдалась вплоть до около 75°C, что соответствовало 2,12 молекулы воды.

Фиг. 17В представляет собой термограмму термогравиметрической масс-спектрометрии (ТГМС) образца Формы С бригаитиниба. Потеря массы воды 6,14% наблюдалась вплоть до около 75°C, что соответствовало 2,12 молекулы воды.

Фиг. 18 представляет собой рентгеноструктурную дифрактограмму порошка (РГДГ), полученную для образца Формы С бригаитиниба. Относительная интенсивность (импульсы) приведена на вертикальной оси, а угол (в градусах угла два тета ($^{\circ}2\theta$)) приведен на горизонтальной оси.

Фиг. 19 представляет собой рентгеноструктурную дифрактограмму порошка (РГДГ), полученную для образца Формы D бригаитиниба. Относительная интенсивность (импульсы) приведена на вертикальной оси, а угол (в градусах угла два тета ($^{\circ}2\theta$)) приведен на горизонтальной оси.

Фиг. 19А представляет собой термограмму термогравиметрического анализа/однократного термического анализа (ТГА/ОДТА) для образца Формы D бригаитиниба.

Фиг. 19В представляет собой термограмму термогравиметрической масс-спектрометрии (ТГМС) для образца Формы D бригаитиниба.

Фиг. 20А представляет собой термограмму термогравиметрического анализа/однократного дифференциального термического анализа (ТГА/ОДТА) образца Формы Е бригаитиниба.

Фиг. 20В представляет собой термограмму термогравиметрической масс-спектрометрии (ТГМС) для образца Формы Е бригаитиниба.

Фиг. 21 представляет собой рентгеноструктурную дифрактограмму порошка (РГДГ), полученную для образца Формы Е бригаитиниба. Относительная интенсивность (импульсы) приведена на вертикальной оси, а угол (в градусах угла два тета ($^{\circ}2\theta$)) приведен на горизонтальной оси.

Фиг. 22 представляет собой термограмму термогравиметрического анализа/однократного дифференциального термического анализа (ТГА/ОДТА) образца Формы F бригаитиниба.

Фиг. 23 представляет собой рентгеноструктурную дифрактограмму порошка (РГДГ), полученную для образца Формы F бригаитиниба. Относительная интенсивность (импульсы) приведена на вертикальной оси, а угол (в градусах угла два тета ($^{\circ}2\theta$)) приведен на горизонтальной оси.

Фиг. 24 представляет собой рентгеноструктурную дифрактограмму порошка (РГДГ), полученную для образца Формы G бригаитиниба. Относительная интенсивность (импульсы) приведена на вертикальной оси, а угол (в градусах угла два тета ($^{\circ}2\theta$)) приведен на горизонтальной оси.

Фиг. 25 представляет собой рентгеноструктурную дифрактограмму порошка (РГДГ), полученную для образца Формы H бригаитиниба. Относительная интенсивность (импульсы) приведена на вертикальной оси, а угол (в градусах угла два тета ($^{\circ}2\theta$)) приведен на горизонтальной оси.

Фиг. 26 представляет собой рентгеноструктурную дифрактограмму порошка (РГДГ), полученную для смеси образцов Формы А и Формы J бригаитиниба. Относительная интенсивность (импульсы) приведена на вертикальной оси, а угол (в градусах угла два тета ($^{\circ}2\theta$)) приведен на горизонтальной оси.

Фиг. 27А иллюстрирует характер наложения рентгеноструктурной дифрактограммы (РГДГ), полученной для смеси образцов Формы А и Формы К бригаитиниба, образца смеси Формы А и Формы L бригаитиниба и образца Формы А бригаитиниба. Относительная интенсивность (импульсы) приведена на вертикальной оси, а угол (в градусах угла два тета ($^{\circ}2\theta$)) приведен на горизонтальной оси.

Фиг. 27В представляет собой расширение фиг. 27А.

Фиг. 28 иллюстрирует совмещенные рентгеноструктурные дифрактограммы порошка (РГДГ) Фор-

Фиг. 41В представляет собой график зависимости концентрации Формы А и Формы В бригаиниба от времени, полученной экспериментально на основе ИСР при 25°C в буфере с рН 6,5. Концентрация (мг/мл) нанесена на вертикальной оси, а время (мин) нанесено на горизонтальной оси.

Фиг. 42А представляет собой расширение графика с фиг. 42В, иллюстрирующее зависимость концентрации Формы А и Формы В бригаиниба от времени, полученную экспериментально на основе ИСР при 37°C в буфере с рН 6,5. Концентрация (мг/мл) нанесена на вертикальной оси, а время (мин) нанесено на горизонтальной оси.

Фиг. 42В представляет собой график зависимости концентрации Формы А и Формы В бригаиниба от времени, полученной экспериментально на основе ИСР при 37°C в буфере с рН 6,5. Концентрация (мг/мл) нанесена на вертикальной оси, а время (мин) нанесено на горизонтальной оси.

Фиг. 43А представляет собой график зависимости концентрации Формы А и Формы В бригаиниба от времени, полученной экспериментально на основе истинной скорости растворения (ИСР) в воде при 37°C. Концентрация (мг/мл) нанесена на вертикальной оси, а время (мин) нанесено на горизонтальной оси.

Фиг. 43В представляет собой расширение графика с фиг. 43А, иллюстрирующее зависимость концентрации Формы А и Формы В бригаиниба от времени, полученную экспериментально на основе истинной скорости растворения (ИСР) в воде при 37°C. Концентрация (мг/мл) нанесена на вертикальной оси, а время (мин) нанесено на горизонтальной оси.

Фиг. 44 представляет собой график ДСП Формы В, при этом общий набор массы при 95% ОВ соответствует 2,26 молекулы воды.

Фиг. 45 представляет собой график ДСП Формы В, при этом общий набор массы при 85% ОВ соответствовал 5,6 молекулы воды.

Фиг. 46 представляет собой график ДСП Формы В, при этом общий набор массы при 95% ОВ соответствовал 5,15 молекулы воды.

Фиг. 47 представляет собой график ДСП Формы В, при этом общий набор массы при 95% ОВ соответствовал 7,2 молекулы воды.

Фиг. 48 представляет собой наложение РГДГ Форм А, В, С и D.

Фиг. 49 представляет собой наложением РГДГ Форм А, В, С, D, E, F, G, H, и А в смеси с J.

Фиг. 50 представляет собой схему взаимного превращения для Форм А, В, С и D на основе экспериментальных данных. Пунктирный прямоугольник иллюстрирует, что при 30°C увеличение влажности приводит к гидратации Формы В до Формы С и, в итоге, до Формы D. Данное изменение является обратимым после снижения влажности. Сплошной прямоугольник иллюстрирует, что при влажности окружающей среды повышение температуры приводит к дегидратации Формы С и Формы D до Формы В (при около 40°C) и до Формы А путем твердофазного перехода при около 150°C. Данные превращения являются необратимыми: Форма А остается стабильной при снижении температуры.

В настоящем документе описаны различные кристаллические формы бригаиниба. В настоящем документе термины "кристаллическая форма", "полиморфная форма" и "полиморф" используются взаимозаменяемо и относятся к твердой форме бригаиниба, которая отличается от аморфной формы бригаиниба и другой(их) твердой(ых) форм(ы) бригаиниба, что подтверждается некоторыми свойствами, например, такими как кинетическая и/или термодинамическая стабильность, определенные физические параметры, структура по данным рентгеноструктурного анализа, ДСК и/или способами получения. Полиморфные формы соединения могут обладать различными химическими и/или физическими свойствами, в том числе, например, стабильностью, растворимостью, скоростью растворения, оптическими свойствами, температурой плавления, химической реакционной способностью, механическими свойствами, давлением пара и/или плотностью. Указанные свойства могут влиять, например, на возможности обработки и/или получения лекарственного вещества и лекарственного продукта, стабильность, растворимость и/или биодоступность. Таким образом, полиморфизм может влиять по меньшей мере на одно свойство лекарственного средства, в том числе, но не ограничиваясь этим, качество, безопасность и/или эффективность.

Хотя полиморфизм классически относится к способности соединения кристаллизоваться в более чем одной кристаллической форме (имеющих идентичную химическую структуру), термин "псевдополиморфизм" обычно применяется к сольвату и гидрату кристаллической формы. Для целей настоящего изобретения, однако, как истинные полиморфы, так и псевдополиморфные формы (т.е., формы гидратов и сольватов) включены в термин "кристаллические формы" и "полиморфные формы". Кроме того, "аморфный" относится к некристаллическому состоянию твердого вещества.

Необходимо понимать, что возможна вариация угла пиков (максимальных значений на РГДГ) на дифрактограммах РГДГ. Обычным специалистам в данной области известно, что может наблюдаться дисперсия положения пика 2- θ , например, дисперсия $\pm 0,2$ ° 2θ или дисперсия $\pm 0,3$ ° 2θ . Кроме того, обычным специалистам в данной области будет понятно, что относительная интенсивность (выраженная в импульсах) пиков может варьировать в различных образцах, например, за счет предпочтительной ориентации. См., например, Фарм. США <941> Рентгеноструктурный анализ. Соответственно, кристаллические формы, раскрытые в настоящем документе, демонстрируют характер рентгеноструктурной дифрак-

тограммы, по существу, такой, как проиллюстрирован на некоторых фигурах, например, Формам А-Н, соответственно, свойственен по существу такой характер рентгеноструктурной дифрактограммы порошка, как приведен на фиг. 2, 14, 18, 19 и 21-25. Конечно, специалистам в данной области будет понятно, что любой(ые) дополнительный(ые) компонент(ы) образца РГДГ могут давать дополнительные пики на дифрактограмме РГДГ образца, причем такие пики могут маскировать или перекрываться (частично или полностью) с пиками, относящимися к кристаллической(им) форме(ам) бригаитиниба в образце РГДГ.

В настоящем документе термины "выделенный" и "по существу чистый" означают, что более чем 50%, например, более чем 60%, например, более чем 70%, например, более чем 80%, например, более чем 85%, например, более 90%, например, более чем 95%, например, более чем 99%, например, более 99,5%, например, более чем 99,8% или, например, более чем 99,9% присутствующего в образце бригаитиниба находится в единственной кристаллической форме (что может быть определено в соответствии со способом из уровня техники). Например, некоторые варианты реализации изобретения представляют собой, по существу, чистую кристаллическую Форму А. В некоторых вариантах реализации изобретения, по существу, чистая кристаллическая форма бригаитиниба содержит менее чем 5%, например, менее чем 1%, например, менее чем 0,5%, например, менее чем 0,2% или менее чем 0,1% любой другой твердой формы бригаитиниба, что может быть определено в соответствии с уровнем техники, например, такими способами, как анализ РГДГ).

В настоящем документе при ссылке на химическую чистоту соединения, такого как бригаитиниб, "чистый" означает, что более чем 90%, например более чем 95%, например более чем 99%, например более чем 99,5%, например более чем 99,8%, или, например, более чем 99,9% от суммарного количества всего(х) реактива(ов), присутствующего в выбранном материале, например, в образце АФИ, составляет молекула бригаитиниба (что может быть определено в соответствии со способом из уровня техники).

Следующие сокращения могут применяться для растворителей:

ДХМ - Дихлорметан
 ДМА - N,N-Диметилацетамид
 ДМФ - N,N-Диметилформамид
 ДМСО - Диметилсульфоксид
 EtOAc - Этилацетат
 EtOH - Этанол
 ИПС - Изопропиловый спирт
 LiNDMS - Литий бис(триметилсилил)амид
 MeCN - Ацетонитрил
 MeOH - Метанол
 NMP - N-Метилпирролидин
 ТФЭ - 2,2,2-Трифторэтанол
 ТГФ - Тетрагидрофуран
 2-метилТГФ - 2-Метилтетрагидрофуран

Другие сокращения (в алфавитном порядке), которые могут применяться в настоящем документе, включают

Ам - Аморфный
 АФИ - Активный фармацевтический ингредиент
 АР - Антирастворитель
 ДСК - Дифференциальная сканирующая калориметрия
 ДСП - Динамическая сорбция паров
 ВЭЖХ - Высокоэффективная жидкостная хроматография
 ИСР - Истинная скорость растворения
 МС - Масс-спектрометрия
 НМКРЛ - Немелкоклеточный рак легкого
 фунт/кв. дюйм - Фунт на квадратный дюйм
 КОР - Количественная оценка растворимости
 ОВ - Относительная влажность
 Р - Растворитель
 ОДТА - Однократный дифференциальный термический анализ
 ИЖС - Искусственный желудочный сок
 ИМ - Исходный материал
 ТГА - Термогравиметрический анализ
 ТГМС - Термогравиметрический анализ в сочетании с масс-спектрометрией
 ПВ-РГДГ - Рентгеноструктурная дифрактограмма при переменной влажности
 ПТ-РГДГ - Рентгеноструктурная дифрактограмма при переменной температуре
 Хантphos 4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
 РГДГ - Рентгеноструктурная дифрактограмма порошка
 "Субъект", в организм которого/которому предполагается осуществлять введение, включает, но не

ограничиваясь этим, человека (т.е., мужского или женского пола из любой возрастной группы, например педиатрический субъект (например, младенец, ребенок, подросток) или взрослый субъект (например, молодой человек, человек среднего возраста или пожилой человек)), других приматов (например, яванский макак, макак-резус), млекопитающее, в том числе, но не ограничиваясь этим, теленок, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки и/или собаки; и/или птиц, в том числе, но не ограничиваясь этим, цыплят, уток, гусей, перепела и/или индюков.

РГДГ, описанные в настоящем документе, получены с применением высокопроизводительной установки РГДГ Crystallics T2. Пластины устанавливали на дифрактометр Bruker GADDS, оборудованный детектором Hi-Star. Платформу РГДГ калибровали с применением бегената серебра для больших расстояний d и корунда для маленьких расстояний d .

Регистрацию данных осуществляли при комнатной температуре с применением монохроматического $\text{CuK}\alpha$ -излучения в диапазоне 2θ от $1,5^\circ$ до $41,5^\circ$. Характер дифракции для каждой лунки регистрировали в двух диапазонах 2θ ($1,5^\circ \leq 2\theta \leq 21,5^\circ$ для первого кадра и $19,5^\circ \leq 2\theta \leq 41,5^\circ$ для второго) с экспозицией 90 с для каждого кадра. Данные на РГДГ наносили на фигуры без вычитания фона или сглаживания кривой.

Материал-носитель, применяемый в процессе РГДГ анализа, был прозрачным для рентгеновского излучения.

Рентгеноструктурные дифрактограммы с высоким разрешением, раскрытые в настоящем документе, зарегистрированы в системе D8 Advance, оборудованной твердофазным детектором LynxEye, в геометрии Bragg-Brentano. Излучение, применяемое для сбора данных, представляло собой $\text{CuK}\alpha 1$ ($\lambda=1,54056 \text{ \AA}$), монохроматизированное кристаллом германия. Дифрактограммы регистрировали в диапазоне $4-41,5^\circ 2\theta$ с шагом в диапазоне $0,016^\circ 2\theta$, без дополнительной обработки. Все дифрактограммы получены при комнатной температуре около 295 К. Материал помещали в капилляр из борного стекла диаметром 0,3 мм. Для экспериментов с переменной влажностью и переменной температурой, описанных в настоящем документе, применяли камеру ANSYCO HT. Материал помещали на неподвижный держатель образца, который был установлен внутри камеры. Влагу наносили локально с вариацией от 10 до 80% (точка росы). Скорость изменения температуры составляла $10^\circ\text{C}/\text{мин}$.

Стадии, применяемые в ходе экспериментов, представляли собой $0,016$, $0,017$ или $0,064^\circ 2\theta/\text{с}$.

Характеристики плавления, описанные в настоящем документе, получены на основе термограмм ДСК, зарегистрированных на приборе с тепловым потоком DSC822e (Mettler-Toledo GmbH, Швейцария). DSC822e калибровали с учетом температуры и энтальпии с помощью небольшого куска индия ($T_{\text{пл.}}=156,6^\circ\text{C}$; $\Delta H_f=28,45 \text{ Дж}\cdot\text{г}^{-1}$). Стандартные образцы герметизировали в алюминиевых лотках емкостью 40 мкл, которые перфорировали и нагревали в ДСК от около 25 до 300°C при скорости нагревания $10^\circ\text{C}/\text{мин}^{-1}$. Сухой газообразный N_2 , со скоростью потока $50 \text{ мл}/\text{мин}^{-1}$ применяли для продувки ДСК оборудования в процессе измерения.

Потерю массы в результате потери растворителя или воды для различных кристаллических образцов, описанных в настоящем документе, определяли с помощью ТГА/ОДТА. Контроль массы образца во время нагревания в приборе TGA/SDTA851e (Mettler-Toledo GmbH, Швейцария) давал кривую зависимости массы от температуры. TGA/SDTA851e калибровали по температуре с помощью индия и алюминия. Навески образцов переносили в алюминиевые тигли емкостью 100 мкл и герметизировали. Уплотнители перфорировали и тигли нагревали в приборе для ТГА с 25 до 300°C при скорости нагревания $10^\circ\text{C}/\text{мин}^{-1}$. Сухой газообразный N_2 применяли для продувки.

Газы, выделяющиеся из образцов ТГА, анализировали с помощью квадрупольного масс-спектрометра Omnistar GSD 301 T2 (Pfeiffer Vacuum GmbH, Германия), который анализирует массу в диапазоне 0-200 аеи.

Цифровые изображения, описанные в настоящем документе, были автоматически зарегистрированы для всех лунок каждого планшета с применением камеры Philips PCVC 840K CCD под контролем программного обеспечения Avantium Photoslider.

Анализ методом ВЭЖХ, описанный в настоящем документе, осуществляли с помощью системы ВЭЖХ Agilent 1200SL, оборудованной УФ- и МС-детекторами, соблюдая представленные ниже условия:

Оборудование ВЭЖХ ЖХ-МС

Производитель: Agilent

ВЭЖХ: Agilent 1200

УФ-детектор: Agilent DAD

МС-детектор: Agilent 1100 API-ES MCD VL-типа

Колонка: Waters Sunfire C18 ($100 \times 4,6 \text{ мм}$; $3,5 \text{ мкм}$).

Температура колонки: 30°C

Подвижная фаза: Режим градиента

Подвижная фаза А: 1000/1; $\text{H}_2\text{O}/\text{ТФУ}$ (об./об.)

Подвижная фаза В: 1000/5/1; $\text{ACN}/\text{MeOH}/\text{ТФУ}$ (об./об.)

Скорость потока: $1,0 \text{ мл}/\text{мин}$

Программа градиента: Время [мин]: % А: % В:

0 98 2

5 98 2

9 86 14

22 73 27

30 50 50

30,10 98 2

Время после анализа: 7

УФ-детектор: DAD

Диапазон: 200-400 нм

Длина волны: 244 нм

Ширина щели: 4 нм

Время: 0-30 мин

МС-Детектор: MCD

Режим сканирования: положительный

Диапазон массы: 70-1000 аем

Фрагментация: 70

Время: 0-30 мин

Аутосемплер:

Температура: не контролируется

Режим инъекции: петлевой

Объем инъекции: 5 мкл

Промывание иглы: 2/3; ACN/H₂O (об./об.)

Растворитель для разведения: 0,1% ТФУ в вода/ACN

Сохранность структуры соединений, описанных в настоящем документе, выражается как "пик (% площади)" для каждого пика (кроме пика, являющегося результатом инъекции), который вычисляют путем деления площади каждого пика на хроматограмме ("площадь пика") на суммарную площадь пиков ("суммарная площадь пиков") и умножения на 100%, как указано ниже:

$$\text{пик (\% площади)} = \frac{\text{площадь пика}}{\text{суммарная площадь пиков}} \cdot 100 \%$$

Процент площади пика для целевого соединения может использоваться в качестве показателя чистоты компонента в образце.

Масс-спектры, описанные в настоящем документе, зарегистрированы с помощью масс-спектрометра с ионной ловушкой Finnigan модели LTQ XL. Образцы инфузирвали при помощи шприцевого насоса в зонд для ионизации электрораспылением (ИЭР) при атмосферном давлении. Фрагментация ионов была достигнута с помощью активации столкновением, причем данные масс-спектроскопии получали в режимах полного сканирования (МС1) и многоуровневой МС (МС2 и МС3). Структуру ионных продуктов выводили с применением установленных правил фрагментации, а также с применением программного обеспечения Mass Frontier (High Chem Ltd., Словацкая Республика, версия 5.1.0.3).

1. Полиморфные формы бригаитиниба

Посредством анализов, описанных в настоящем документе, были идентифицированы десять полиморфных форм бригаитиниба. Десять новых полиморфных форм упоминаются в настоящем документе, такие как Форма А, Форма В, Форма С, Форма D, Форма Е, Форма F, Форма G, Форма H, Форма J и Форма K. В общем, кристаллические формы бригаитиниба обладают физическими свойствами (такими как высокая стабильность и т.д.), которые являются предпочтительными для коммерческого приготовления твердых лекарственных форм, по сравнению с аморфным бригаитинибом. Отличие между кристаллическим бригаитинибом и аморфным бригаитинибом можно легко обнаружить, используя один и тот же тип физико-химических данных (например, ДСК, РГДГ, термический анализ), который используется, чтобы различить отдельные кристаллические формы бригаитиниба, описанные в настоящем документе.

Форма А:

Форма А была преобладающей кристаллической формой, идентифицированной в экспериментах, описанных в настоящем документе. Форма А может быть получена на конечной стадии в ходе синтеза бригаитиниба, приведенного на фиг. 1, например, путем повышения температуры кристаллизации до 60°C и медленного добавления раствора NaOH. Форма А является безводной и неигроскопичной. Форма А не превращается в другие формы путем опосредованного растворителем или твердофазного перехода или под воздействием повышенной температуры, повышенной влажности, механического давления или измельчения, как описано в настоящем документе.

Химическая и кристаллическая структура Формы А была однозначно установлена с помощью комбинации спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР), масс-спектрометрии (МС) и рентгеноструктурного анализа порошка (РГДГ), рентгеноструктурного анализа монокристалла, с подтверждающими данными элементного анализа (ЭА) и ИК-спектроскопии с Фурье-преобразованием (ИК-ФП).

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме А

бригатиниба. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме А бригатиниба, где кристаллическая Форма А бригатиниба является, по существу, чистой. В некоторых вариантах реализации изобретения кристаллическая Форма А является безводной.

Образцы Формы А проанализированы с помощью рентгеноструктурного анализа порошка (РГДГ). В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме А, рентгеноструктурная дифрактограмма порошка которой является, по существу, такой же, как приведена на фиг. 2.

В некоторых вариантах реализации РГДГ кристаллической Формы А содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере тринадцать, по меньшей мере четырнадцать, по меньшей мере пятнадцать, по меньшей мере шестнадцать или по меньшей мере семнадцать пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 6,1, 8,6, 9,6, 10,8, 11,3, 13,5, 14,3, 15,9, 17,2, 18,9, 19,4, 20,1, 21,8, 22,6, 23,1, 23,9 и 27,7. Как отмечалось ранее, в некоторых вариантах реализации дисперсия $\pm 0,3^\circ 2\theta$ может наблюдаться в одном или нескольких положениях 2- θ пиков.

В некоторых вариантах реализации РГДГ кристаллической Формы А содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере тринадцать, по крайней мере четырнадцать, по меньшей мере пятнадцать, по меньшей мере шестнадцать или по меньшей мере семнадцать пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 6,1, 8,58, 9,58, 10,78, 11,34, 13,46, 14,34, 15,9, 17,22, 18,86, 19,38, 20,1, 21,82, 22,58, 23,14, 23,86 и 27,66. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,30^\circ 2\theta$ может наблюдаться в одном или нескольких положениях 2- θ пиков.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме А, рентгеноструктурная дифрактограмма порошка которой содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, или по меньшей мере шесть пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 9, 6, 17,2, 19,4, 20,1, 23,1 и 27,7. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,3^\circ 2\theta$ может наблюдаться в одном или нескольких положениях 2- θ пиков.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме А, рентгеноструктурная дифрактограмма порошка которой содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять или по меньшей мере шесть пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 9,58, 17,22, 19,38, 20,1, 23,14 и 27,66. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,30^\circ 2\theta$ может наблюдаться в одном или более положениях 2- θ пиков.

В эксперименте с дифференциальной сорбцией паров (ДСП) для Формы А, образец вначале сушат при 0% ОВ в течение 6 ч. Далее проводят циклические изменения относительной влажности от 5 до 95% ОВ (сорбция), затем до 5% ОВ (десорбция) при постоянной температуре 25°C, при длительности стадии 60 мин. Как проиллюстрировано на фиг. 3, полученные результаты указывают на то, что Форма А не является гигроскопичной.

Как проиллюстрировано на фиг. 4, температуру плавления Формы А определяли методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Образец Формы А анализировали в перфорированном алюминиевом лотке емкостью 40 мкл в диапазоне температуры от 25 до 300°C со скоростью нагревания 10°C/мин. Эндотермический пик наблюдается при 214,5°C. Соответственно в некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме А с температурой начала плавления 214,5°C. В некоторых вариантах реализации изобретения температура начала плавления кристаллической Формы А составляет 214°C. В некоторых вариантах реализации изобретения температура начала плавления кристаллической Формы А составляет 215°C.

Как проиллюстрировано на фиг. 5, для Формы А проводили термогравиметрический анализ/однократный дифференциальный термический анализ (ТГА/ОДТА) и термогравиметрическую масс-спектрометрию (ТГМС). Образец, помещенный в перфорированный тигель, нагревали в приборе ТГА с 25 до 300°C при скорости нагревания 10°C мин⁻¹, используя сухой газообразный N₂ для продувки. Газы, выделяющиеся из прибора ТГА, анализировали с применением квадрупольного масс-спектрометра. Эксперимент ТГА/ТГМС показал, что потеря массы 0,23% (вода) наблюдается в температурном диапазоне 30-100°C.

Элементный анализ проводили на образце Формы А для водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора и хлора. Результаты приведены в табл. 1 и подтверждают молекулярную формулу бригатиниба C₂₉H₄₀ClN₇O₂P. Установленный элементный состав согласуется с молекулярной формулой бригатиниба.

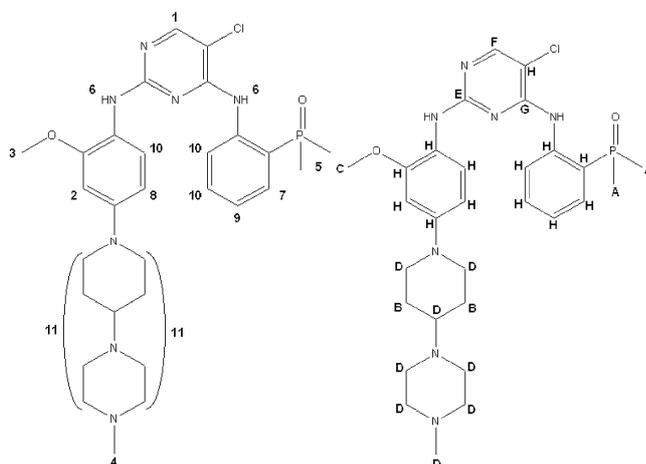
Таблица 1. Результаты элементного анализа

Элемент	Фактическое содержание	Теоретическое содержание
водород	7,01%	6,73%
углерод	58,88%	59,63%
азот	16,73%	16,79%
хлор	5,86%	6,07%
фосфор	5,14%	5,30%
кислород	6,38%	5,48%

Для Формы А проводили ЯМР-исследование в фазе раствора с целью получения полного отнесения резонанса ^1H , ^{13}C и ^{31}P , и, следовательно, подтверждения химической формулы бригаитиниба. Анализ ^1H ЯМР проводили на образце Формы А, растворенном в растворителе CD_3OD , тогда как анализ ^{13}C ЯМР проводили на образце Формы А, растворенном в растворителе CDCl_3 . На фиг. 6 приведены 1D ^1H -ЯМР спектры Формы А. На фиг. 73 приведены 1D ^{13}C -ЯМР спектры Формы А.

В табл. 2 представлены соответствующие данные химического сдвига для Формы А, полученные в экспериментах ^1H и ^{13}C -ЯМР. Количество сигналов и их относительная интенсивность (интегралы) подтверждает количество протонов и атомов углерода в структуре Формы А бригаитиниба. Химический сдвиг ^{31}P -ЯМР для одинарного атом фосфора в бригаитинибе составил $43,6 \text{ млн}^{-1}$.

Указанные данные ^1H и ^{13}C -ЯМР химического сдвига приведены в соответствии со схемой нумерации атомов ниже:



^1H -ЯМР отнесения ^{13}C -ЯМР отнесения

Таблица 2. Данные химического сдвига ^1H и ^{13}C (млн^{-1}) для Формы А бригаитиниба

Номер атома ^1H	^1H , млн^{-1}	Буквенное обозначение атома ^{13}C	^{13}C , млн^{-1}
1	1H, 8,0	A	18-19
2	1H, 6,65	B	28,1
3	3H, 3,8	C	61,6
4	3H, 2,3	D	46-56
5	6H, 1,8-1,9	E	157,7
6	2H, 3,66-3,70	F	154,8
7	1H, 8,3	G	155,8
8	1H, 6,5	H	101-149
9	1H, 7,2	--	--
10	3H, 7,5-7,7	--	--
11	17H, 1,0-3,0, не отнесенный	--	--

Как проиллюстрировано на фиг. 8, для Формы А проводили масс-спектральные эксперименты с помощью времяпролетного масс-спектрометра Agilent (модель 6210) в режиме ионизации электрорас-

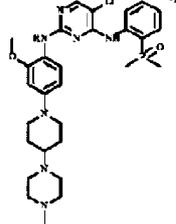
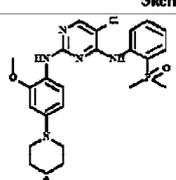
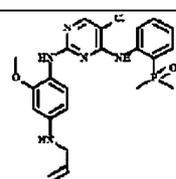
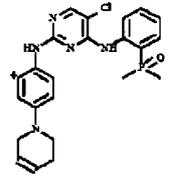
пылением с детектированием положительно заряженных ионов, с введением образца проточной инъекцией. Образцы Формы А растворяли в метаноле/воде и анализировали, причем наблюдаемая масса составила m/z 584,263 ($M+H^+$), а вычисленное точное значение массы составило 584,2664 ($M+H^+$). Наблюдаемая молекулярная масса согласуется с элементным составом, вычисленным на основе молекулярной формулы бригаитиниба.

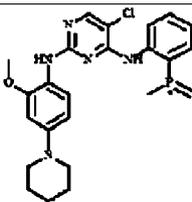
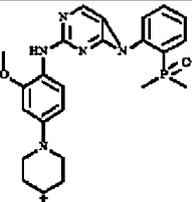
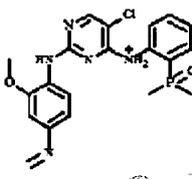
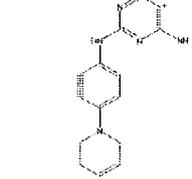
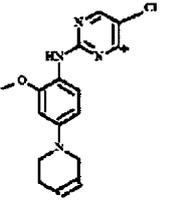
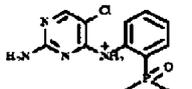
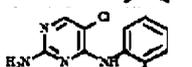
С помощью масс-спектрометра с ионной ловушкой Finnigan, описанного выше, фрагментация ионов была достигнута с применением активации столкновением, и масс-спектральные данные зарегистрированы в режимах полного сканирования (МС1) и многоуровневой МС (МС2 и МС3), как проиллюстрировано на фиг. 9. Структуру ионных продуктов выводили с применением установленных правил фрагментации, а также с применением программного обеспечения Mass Frontier (High Chem Ltd., Словацкая Республика, версия 5.1.0.3), как проиллюстрировано в табл. 3. Предложенная структура ключевых ионных продуктов согласуется со структурой бригаитиниба, как проиллюстрировано в табл. 4.

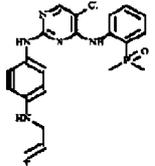
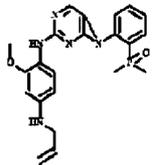
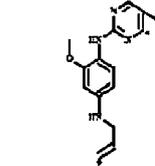
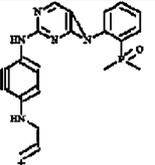
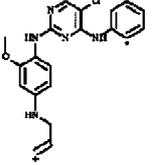
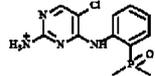
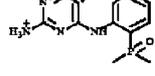
Таблица 3. Масс-спектральные ионные продукты бригаитиниба

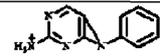
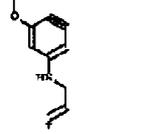
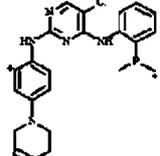
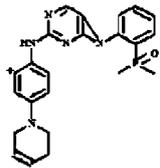
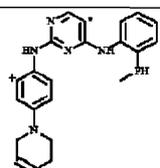
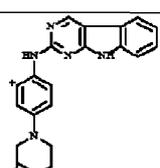
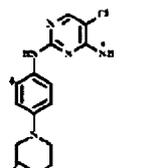
Эксперимент	Ион, выбранный для активации столкновением	Ключевые ионные продукты (m/z)
МС	Полное сканирование	молекулярный ион 584 ($M+H^+$)
МС ² (МС/МС)	584	484, 456, 452
МС ³ (МС/МС/МС)	484	467, 456, 452, 448, 430, 416, 315, 297, 219
МС ³ (МС/МС/МС)	456	424, 420, 406, 388, 379, 297, 262, 185, 160
МС ³ (МС/МС/МС)	452	435, 416, 387, 340, 299

Таблица 4. Масс-спектральные данные ионных продуктов бригаитиниба

m/z ионного продукта	Предложенная структура иона	Разница с ионом-прекурсором (аеи)	Химические группы, потерянные ионом-прекурсором
Эксперимент МС - m/z молекулярного иона 584			
584		0	MH^+ молекулярного иона. Вычисление основано на номинальной моноизотопной молекулярной массе с атомом ³⁵ Cl.
Эксперимент МС ² - m/z молекулярного иона 584			
484		100	N-метилпиперазин
456		128	N-метилпиперазин и этилен
452		132 (100 + 32)	N-метилпиперазин и СН ₃ ОН

Эксперимент MS ³ - ионные продукты иона-прекурсора m/z 484			
467		17	•OH
456	Идентичны образовавшимся в эксперименте MS ² m/z 584 →	28	C•H ₄
452	Идентичны образовавшимся в эксперименте MS ² m/z 584 →	32	CH ₃ OH
448		36	HCl
m/z ионного продукта	Предложенная структура иона	Разница с ионом-прекурсором (а.е.м)	Химические группы, потерянные ионом-прекурсором
430		54	C ₇ H ₆
416		68 (32-36)	CH ₃ OH, HCl
315		169	2-Диметилфосфорил-анилин
297		187	C ₁₂ H ₁₃ NO
219		265	C ₁₂ H ₁₃ NO. (CH ₃) ₂ PO•

Эксперимент MS ³ - ионные продукты иона-прекурсора m/z 456			
424		32	C ₇ H ₇ O ⁺
m/z ионного продукта 420	Предложенная структура иона 	Разница с ионом-прекурсором (ам) 36	Химические группы, потерянные на ионом-прекурсором HCl
406		50	•HNCI
388		68	HCl, CH ₃ OH
379		77	(CH ₃) ₂ PO•
297		159	C ₁₀ H ₉ NO
262		194	C ₁₀ H ₉ NOCl

М/з ионного продукта	Предложенная структура иона	Разница с ионом-прекурсором (а.е.м)	Химические группы, потерянные ионом-прекурсором
185		271	$C_{10}H_9NO$, HCl $(CH_3)(CH_2)PO$
160		296	$C_{12}H_{14}N_4OPCl$
Эксперимент MS³ - ионные продукты иона-прекурсора м/з 462			
435		17	•OH
416		36	HCl
387		65	•Cl, CH ₂ O
340		112	HCl, $(CH_2)_2PO^+$
М/з ионного продукта	Предложенная структура иона	Разница с ионом-прекурсором (а.е.м)	Химические группы, потерянные ионом-прекурсором
299		153	2-диметилфосфория-фенил

Рентгеноструктурный анализ монокристалла применяли для выяснения кристаллической структуры Формы А бригаитиниба.

Кристаллы Формы А бригаитиниба были получены из MeOH-толуола, структура Формы А бригаитиниба приведена на фиг. 10, а кристаллографические параметры приведены в табл. 5. Структура состоит из димеров, объединенных водородными связями. На основе такого структурного решения, было определено, что Форма А является несольватированной. Некоторый беспорядок в кристалле связан с концевым N-метилпиперидиновым фрагментом бригаитиниба.

Таблица 5. Данные кристалла и уточнение структуры для Формы А бригаиниба

Параметр	Значение
Эмпирическая формула	$C_{29}H_{39}ClN_7O_2P$
М. м.	584,11
Пространственная группа	P -1 (№2)
Размеры ячейки:	
a [Å]	9,5619 (11)
b [Å]	10,8027 (13)
c [Å]	14,9715 (17)
α [°]	75,685 (5)
β [°]	79,835 (6)
γ [°]	74,187 (5)
V [Å ³]	1431,8 (3)
Z	2
D _c [г/см ³]	1,355
Размер кристалла [мм ³]	0,20×0,20×0,02
Температура (К)	150
Излучение (длина волны, Å)	Cu K α (1,54184)

Монохроматор	конфокальная оптика
Линейный абс. коэф., мм ⁻¹	2,035
Применяемая коррекция абсорбции	эмпирическая
Факторы пропускания: минимальный, максимальный	0,79, 0,96
Дифрактометр	Rigaku RAPID-II
диапазон h, k, l	от -11 до 9 от -12 до 12 от -17 до 17
диапазон 2θ, град	13,49-133,23
Мозаичность, град	0,93
Применяемые программы	SHELXTL
F ₀₀₀	620,0
Взвешивание	$1/[\sigma^2(F_o^2)+(0,0806P)^2+0,0000P]$, где $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$
Полученные данные	20289
Уникальные данные	4179
R _{int}	0,079
Данные, используемые для уточнения	4179
Пороговое значение, используемое для вычислений R-фактора	$F_o^2 > 2,0\sigma(F_o^2)$
Данные с I > 2,0σ(I)	2420
Уточненный коэф. экстинкции	0,0034
Количество переменных	419
Наибольший сдвиг/эсд в завершающем цикле	0,00
R(F _o)	0,063
Rw(F _o ²)	0,139
Качество аппроксимации	1,010

% Пропускания ИК-ФП спектра Формы А бригагиниба приведен в табл. 6, причем обобщенные результаты отнесения выбранных ИК-диапазонов приведены в табл. 6. Данные получены для образца Формы А в пластине из соли бромиде калия.

Таблица 6. Отнесение выбранных ИК-диапазонов бригаитиниба

Отнесение	Частота (см ⁻¹)
Удлиняется для бензола, алифатических и ароматических аминов	3241,0, 3165,1
Удлиняется для алкановых связей	2980,0-2793,2
1,2 и 1,2,4-замещенный бензол	1616,4-1417,6
Ароматический азот	1441,1-1219,8
Ароматический сложный эфир	1354,6-1278,0
Ароматический хлор	1307,4-1196,1
Фосфорильная группа	1163,6-1135,0
Алкановые удлинения	1094,9-794,6
1,2 и 1,2,4-замещенный бензол	867,4
Алифатические вторичные амины	768,6-716,8

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме А, ФП-ИК-спектр которой содержит по меньшей мере один из следующих диапазонов частот.

Частота (см ⁻¹)
3241,0, 3165,1
2980,0-2793,2
1616,4-1417,6
1441,1-1219,8
1354,6-1278,0
1307,4-1196,1
1163,6-1135,0
1094,9-794,6
867,4
768,6-716,8

Форма В:

Форма В является гигроскопичной. Форма В может быть получена, например, непрямым способом в результате обезвоживания гидратированных Форм С и D. Смесь Форм А, В и С может образовываться посредством диффузии пара на твердых частицах с применением воды в качестве растворителя. Ни один из описанных в настоящем документе экспериментов с прямой кристаллизацией не давал Форму В.

Форма В может превращаться в гидратированные Формы С и D, в зависимости, например, от уровня влажности (например, более 60% ОВ при 30°C. Было определено, что данное превращение является обратимым. Необратимое превращение Формы В в Форму А осуществляется посредством твердофазного перехода при около 150°C и влажности окружающей среды, что подтверждается РГДГ. Кроме того, Форма В превращается в Форму А путем суспендирования в водной среде при высокой температуре, например, по меньшей мере 37°C. Растворимость Формы В не может быть определена с помощью суспензий, поскольку Форма В превращается в Форму D и/или С (при 25°C) или в Форму А (при 37°C).

На ДСК термограмме, приведенной на фиг. 11, наблюдается незначительная эндотерма вплоть до около 50°C, что соответствует потере воды некоторым небольшим количеством Формы С, присутствующей в образце. После этого Форма В превращается посредством твердофазного перехода (экзотерма при 171,8°C) в Форму А, которая далее плавится (эндотерма при 214,3°C). Указанная последовательность событий подтверждена посредством ПТ-РГДГ экспериментов с Формой В.

Проведены два циклических ДСК эксперимента с использованием Формы В. В первом эксперименте температуру повышали на 10°C/мин до 190°C, а затем снижали на 10°C/мин до 25°C, как проиллюстрировано на фиг. 12. Эндотерма при около 70°C на фиг. 12 может быть отнесена на счет присутствия небольшого количества Формы С и потери ею воды. Экзотерму при 161°C можно отнести на счет твердофазного превращения для Формы В в Форму А. РГДГ анализ твердого вещества в конце циклических ДСК экспериментов подтвердил, что твердое вещество превратилось в Форму А.

Второй циклический ДСК эксперимент проводили с применением следующего термического профиля: нагревание на 10°C/мин до 190°C, охлаждение на 10°C/мин до 25°C; второе нагревание на 10°C/мин до 300°C. Полученные термограммы приведены на фиг. 13. Верхняя термограмма представляет

собой зависимость от времени, а нижняя термограмма - зависимость от температуры. Для сегментов первого нагревания и охлаждения, поведение было таким, как описано для первого циклического ДСК эксперимента выше. После второго нагревания наблюдалось только плавление Формы А при $T_{\text{пика}}=214,0^{\circ}\text{C}$.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме В бригаиниба. В некоторых вариантах реализации изобретения настоящее изобретение относится к кристаллической Форме В бригаиниба, где кристаллическая Форма В бригаиниба является, по существу, чистой.

Образцы Формы В анализировали методом рентгеноструктурного анализа порошка (РГДГ). В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме В, рентгеноструктурная дифрактограмма порошка которой является по существу такой же, как приведена на фиг. 14.

В некоторых вариантах реализации изобретения РГДГ кристаллической Формы В содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать или по меньшей мере тринадцать пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 5,7, 9,2, 11,5, 12,8, 14,5, 15,5, 16,9, 17,7, 19,2, 20,4, 21,8, 23,2 и 29,5. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,3^{\circ}2\theta$ может наблюдаться в одном или нескольких положениях 2- θ пиков.

В некоторых вариантах реализации изобретения РГДГ кристаллической Формы В содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать или по меньшей мере тринадцать пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 5,74, 9,22, 11,46, 12,82, 14,5, 15,46, 16,94, 17,66, 19,22, 20,38, 21,78, 23,18 и 29,54. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,30^{\circ}2\theta$ может наблюдаться в одном или более положениях 2- θ пиков.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме А, рентгеноструктурная дифрактограмма порошка которой содержит по меньшей мере два пика, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 11,5, 14,5, 16,9, 19,2 и 23,2. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,3^{\circ}2\theta$ может наблюдаться в одном или нескольких положениях 2- θ пиков.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме А, рентгеноструктурная дифрактограмма порошка которой содержит два пика, выраженных в градусах 2- θ , выбранных из 11,46, 14,5, 16,94, 19,22 и 23,18. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,30^{\circ}2\theta$ может наблюдаться в одном или нескольких положениях 2- θ пиков.

Форма С:

Форма С может быть получена, например, частичной дегидратацией гепта-гидратированной Формы D или гидратацией Формы В. Форма С представляет собой гидрат, который дегидратируется до Формы В под воздействием уровней относительной влажности ниже 25% ОВ при 30°C . Форма С превращается в Форму D под воздействием 90% ОВ при 30°C . Указанные превращения обратимы с гистерезисом. После повышения температуры при влажности окружающей среды Форма С дегидратируется до Формы В, которая по данным РГДГ претерпевает необратимое превращение посредством твердофазного перехода в Форму А. Ни один из экспериментов с прямой кристаллизацией, описанных в настоящем документе, не дает Формы С.

ДСК термограмма на фиг. 15 иллюстрирует эндотерму, соответствующую потере воды (что подтверждается ТГМС), посредством чего твердая форма превращается в Форму В. Форма В превращается посредством твердофазного перехода (экзотерма при $159,6^{\circ}\text{C}$) в Форму А, которая, в свою очередь, плавится (эндотерма при $214,3^{\circ}\text{C}$). Указанная последовательность событий подтверждена посредством ПТ-РГДГ экспериментов с Формой С.

Две термограммы ТГМС для различных образцов Формы С приведены на фиг. 16А/В и фиг. 17А/В, каждая из которых содержит график ТГА/ОДТА в верхней части и ТГМС в нижней. Указанные термограммы демонстрируют потерю массы воды 4,25 и 6,14% соответственно. Соответствующее число молекул воды составляет 1,44 и 2,12, наводя на мысль о степени гидратации 2.

Форма С может быть получена в виде смеси Форм А, В, и С посредством диффузии пара на твердых частицах с применением воды в качестве растворителя. Смесь Форм А и С может быть получена путем кристаллизации при охлаждении с горячей фильтрацией, с применением в качестве системы растворителей любого из ацетона/воды (50/50), воды/метанола (50/50) и воды/1,4-диоксана (50/50). Другой путь образования Формы С состоит в выпаривании растворителя из ацетона/воды (50/50).

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме С бригаиниба. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме С бригаиниба, где кристаллическая Форма С бригаиниба является, по существу, чистой.

Образцы Формы С анализировали методом рентгеноструктурного анализа порошка (РГДГ). В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме С, рентгеноструктурная дифрактограмма порошка которой является, по существу такой, как приведена на фиг. 18.

В некоторых вариантах реализации РГДГ кристаллической Формы С содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере тринадцать, по крайней мере четырнадцать, по меньшей мере пятнадцать, по меньшей мере шестнадцать пиков, выраженных в градусах два тета, выбранных из 2,1, 2,5, 5,4, 9,9, 10,9, 12,9, 14,9, 15,9, 16,6, 17,3, 17,9, 19,2, 20,6, 23,9, 26,8 и 27,4. Как отмечалось ранее, в некоторых вариантах реализации дисперсия $\pm 0,3$ $^{\circ}2\theta$ может наблюдаться в одном или нескольких положениях 2- θ пиков.

В некоторых вариантах реализации РГДГ кристаллической Формы С содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере тринадцать, по крайней мере четырнадцать, по крайней мере пятнадцать, по меньшей мере шестнадцать пиков, выраженных в градусах два тета, выбранных из 2,1, 2,54, 5,42, 9,9, 10,9, 12,86, 14,86, 15,94, 16,62, 17,26, 17,9, 19,18, 20,58, 23,94, 26,82 и 27,42. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,30$ $^{\circ}2\theta$ может наблюдаться в одном или более положениях 2- θ пиков.

В некоторых вариантах реализации РГДГ кристаллической Формы С содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 5,4, 14,9, 15,9, 17,3, 19,2 и 23,9. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,3$ $^{\circ}2\theta$ может наблюдаться в одном или нескольких положениях 2- θ пиков.

Форма D:

Форма D представляет собой гептагидрат, который может быть получен непосредственно в результате кристаллизации из метанола в качестве растворителя и воды в качестве антирастворителя. Кроме того, Форма D может быть получена из формы В, через форму С, путем суспендирования в водных средах и воздействия высокой относительной влажности (90% или выше при 30 $^{\circ}$ C). Форма D дегидратируется (частично) с образованием Формы С при около 80% ОВ и 30 $^{\circ}$ C. По данным РГДГ, при повышении температуры и влажности окружающей среды, форма D дегидратируется с образованием Формы С.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме D бригаитиниба. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме D бригаитиниба, где кристаллическая Форма D бригаитиниба является, по существу, чистой.

Образцы Формы D анализировали рентгеноструктурным анализом порошка (РГДГ). В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме D, рентгеноструктурная дифрактограмма порошка которой является, по существу, такой, как приведена на фиг. 19.

В некоторых вариантах реализации изобретения РГДГ кристаллической Формы D содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 4,7, 9,2, 9,7, 11,1, 14,5, 17,4, 18,9, 22,4 и 23,7. Как отмечалось ранее, в некоторых вариантах реализации дисперсия $\pm 0,3$ $^{\circ}2\theta$ может наблюдаться в одном или нескольких положениях 2- θ пиков.

В некоторых вариантах реализации РГДГ кристаллической Формы D содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 4,66, 9,22, 9,74, 11,06, 14,54, 17,38, 18,94, 22,42 и 23,66. Как отмечалось ранее, в некоторых вариантах реализации дисперсия $\pm 0,30$ $^{\circ}2\theta$ может наблюдаться в одном или нескольких положениях 2- θ пиков.

В некоторых вариантах реализации РГДГ кристаллической Формы D содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 9,7, 11,1, 17,4, 18,9 и 23,7. Как отмечалось ранее, в некоторых вариантах реализации дисперсия $\pm 0,3$ $^{\circ}2\theta$ может наблюдаться в одном или нескольких положениях 2- θ пиков.

В некоторых вариантах реализации РГДГ кристаллической Формы D содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 9,74, 11,06, 17,38, 18,94 и 23,66. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,3$ $^{\circ}2\theta$ может наблюдаться в одном или нескольких положениях 2- θ пиков.

Превращение Форм А-D:

После получения Формы А не было обнаружено обычных способов для превращения этой формы в другую форму, таких как раскрыты в настоящем документе. Однако все Формы В, С и D взаимопревращаются в зависимости от температуры и относительной влажности.

При 30 $^{\circ}$ C повышение влажности приводит к гидратации Формы В до Формы С и, в конечном счете,

до Формы D. Данные изменения обратимы при снижении влажности и происходят с гистерезисом: Форма В превращается в Форму С при около 65% ОВ, в то время как Форма С дегидратируется до Формы В при 25% ОВ. Аналогично, Форма С превращается в Форму D при 90% ОВ, в то время как Форма D частично дегидратируется до Формы С при 80% ОВ.

При влажности окружающей среды повышение температуры приводит к дегидратации Форм С и D до безводной Формы В (при около 40°C) и до Формы А путем твердофазного перехода при около 150°C. Указанные превращения были необратимыми: Форма А оставалась стабильной при снижении температуры.

Термическую стабильность и стабильность в условиях влажности оценивали после хранения в течение максимум 5 недель при 50°C, 75°C (для Формы А) и 40°C/75% относительной влажности (для обеих Форм А и В). В пределах этого периода образцы анализировали методами РГДГ и ВЭЖХ следующим образом: через 1 день, 3 дня, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель.

Форма А была физически и химически стабильной при всех изученных условиях. Однако Форма В превращается в гидратированную Форму С через 1 день в климатической камере, а затем в Форму А (частично) (данные до 3 недель).

Форма Е:

Форма Е может быть получена путем лиофилизации из хлороформа и представляет собой хлороформенный сольват. Кроме того, Форма Е может быть получена в виде смеси с Формой А путем суспендирования в хлороформе. По данным РГДГ через несколько недель при температуре окружающей среды Форма Е может вернуться к Форме А. Анализ методом ТГА/ОДТА (фиг. 20А) продемонстрировал потерю массы 23,4% при температуре в диапазоне 40-120°C, что соответствует 1,5 молекулы хлороформа на молекулу бригаиниба. В соответствии с сигналом ОДТА и указанной температурой плавления, возникающей при десольватации, твердое вещество является Формой А.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме Е бригаиниба. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме Е бригаиниба, где кристаллическая форма Е бригаиниба является, по существу, чистой.

Образцы Формы Е анализировали методом рентгеноструктурного анализа (РГДГ). В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме Е, рентгеноструктурная дифрактограмма порошка которой является, по существу, такой же, как приведена на фиг. 21.

В некоторых вариантах реализации РГДГ кристаллической Формы Е содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере тринадцать, по меньшей мере четырнадцать, по меньшей мере пятнадцать, по меньшей мере шестнадцать, по меньшей мере семнадцать, по меньшей мере восемнадцать, по меньшей мере девятнадцать пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 9,1, 10,2, 11,2, 12,0, 13,7, 14,4, 15,8, 16,5, 17,4, 18,3, 19,2, 21,6, 22,3, 23,1, 23,9, 26,0, 26,4, 25,8 и 29,3. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,3$ °2 θ может наблюдаться в одном или нескольких положениях 2- θ пиков.

В некоторых вариантах реализации РГДГ кристаллической Формы Е содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере тринадцать, по меньшей мере четырнадцать, по меньшей мере пятнадцать, по меньшей мере шестнадцать, по меньшей мере семнадцать, по меньшей мере восемнадцать, по меньшей мере девятнадцать пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 9,06, 10,22, 11,18, 11,98, 13,66, 14,42, 15,82, 16,54, 17,42, 18,34, 19,22, 21,62, 22,3, 23,14, 23,9, 26,02, 26,42, 25,78 и 29,34. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,30$ °2 θ может наблюдаться в одном или более положениях 2- θ пиков.

В некоторых вариантах реализации РГДГ кристаллической Формы Е содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 9,1, 10,2, 15,8, 19,2 и 23,9. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,3$ °2 θ может наблюдаться в одном или нескольких положениях 2- θ пиков.

В некоторых вариантах РГДГ кристаллической Формы Е содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 9,06, 10,22, 15,82, 19,22 и 23,9. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,30$ °2 θ может наблюдаться в одном или более положениях 2- θ пиков.

Форма F:

Форма F была получена в результате эксперимента с лиофилизацией с применением ТФЭ/воды и представляет собой сольват ТФЭ. По данным РГДГ при нагревании или в условиях хранения при температуре окружающей среды в течение 8 недель Форма F десольватировалась с образованием Формы А. Анализ методом ТГА/ОДТА (фиг. 22) показал потерю массы 17,5% в температурном диапазоне 40-

160°C, что соответствует 1,24 молекулы трифторэтанола на молекулу бригаиниба. В соответствии с сигналом ОДТА и указанной температурой плавления, возникающей при десольватации, твердое вещество является Формой А.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме F бригаиниба. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме F бригаиниба, где кристаллическая Форма F бригаиниба является по существу чистой.

Образцы Формы F проанализировали методом рентгеноструктурного анализа порошка (РГДГ). В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме F, рентгеноструктурная дифрактограмма порошка которой, по существу, является такой, как приведено на фиг. 22.

В некоторых вариантах реализации РГДГ кристаллической Формы F содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере тринадцать пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 8,5, 9,8, 11,1, 16,3, 17,0, 17,6, 18,7, 19,4, 20,3, 22,0, 23,2, 23,9 и 27,1. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,3^\circ 2\theta$ может наблюдаться в одном или нескольких положениях 2- θ пиков.

В некоторых вариантах реализации РГДГ кристаллической Формы F содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере тринадцать пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 8,46, 9,78, 11,14, 16,34, 17,02, 17,58, 18,74, 19,38, 20,34, 22,02, 23,22, 23,86 и 27,1. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,30^\circ 2\theta$ может наблюдаться в одном или более положениях 2- θ пиков.

В некоторых вариантах реализации изобретения РГДГ кристаллической Формы F содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 9,8, 17,0, 19,4, 20,3 и 27,1. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,3^\circ 2\theta$ может наблюдаться в одном или нескольких положениях 2- θ пиков.

В некоторых вариантах реализации РГДГ кристаллической Формы F содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 9,78, 17,02, 19,38, 20,34 и 27,1. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,30^\circ 2\theta$ может наблюдаться в одном или более положениях 2- θ пиков.

Форма G:

Форма G была получена в результате эксперимента с обвальнй кристаллизацией, с применением хлороформа в качестве растворителя и ацетонитрила в качестве антирастворителя. Кроме того, Форма G в смеси с Формой А была получена в двух других экспериментах с применением хлороформа (добавление антирастворителя и термоциклизация). Повторная регистрация РГДГ Формы G, после хранения измерительной пластины при комнатных условиях в течение 5 недель, показала, что форма G превратилась в Форму А. Форма G может быть нестабильной формой и может представлять собой, например, хлороформный сольват, который при хранении при условиях окружающей среды десольватируется и превращается в Форму А.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме G бригаиниба. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме G бригаиниба, где кристаллическая Форма G бригаиниба является, по существу, чистой.

Образцы Формы G анализировали методом рентгеноструктурного анализа порошка (РГДГ). В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к кристаллической Форме G, рентгеноструктурная дифрактограмма порошка которой является, по существу, такой же, как приведена на фиг. 24.

В некоторых вариантах реализации РГДГ кристаллической Формы G содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере тринадцать, по меньшей мере четырнадцать пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 7,2, 8,3, 9,7, 10,4, 12,9, 15,8, 18,1, 18,7, 20,7, 21,5, 22,8, 23,5, 24,5 и 26,8. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,3^\circ 2\theta$ может наблюдаться в одном или нескольких положениях 2- θ пиков.

В некоторых вариантах реализации изобретения РГДГ кристаллической Формы G содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере тринадцать, по меньшей мере четырнадцать пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 7,22, 8,34, 9,7, 10,38, 12,86, 15,78, 18,1, 18,7, 20,74, 21,46, 22,82, 23,54, 24,5 и 26,82. В некоторых

вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,30$ °2 θ может наблюдаться в одном или более положениях 2- θ пиков.

В некоторых вариантах реализации РГДГ кристаллической Формы G содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 8,3, 9,7, 12,9, 15,8, 18,1, 20,7, 22,8 и 26,8. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,30$ °2 θ может наблюдаться в одном или нескольких положениях 2- θ пиков.

В некоторых вариантах реализации РГДГ кристаллической Формы G содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 8,34, 9,7, 12,86, 15,78, 18,1, 20,74, 22,82 и 26,82. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,30$ °2 θ может наблюдаться в одном или более положениях 2- θ пиков.

Форма H:

Форма H может быть получена в чистом виде или в виде смеси с Формой A по способу испарительного охлаждения из различных растворителей, таких как, например, этанол/вода, 1,4-диоксан/вода, метанол, метанол/хлороформ и метанол/ацетонитрил. Форма H может быть сольватом, содержащим низкомолекулярные спирты, такие как метанол, этанол и 1,4-диоксан. По данным РГДГ, после хранения в условиях окружающей среды в течение 1-3 недель, Форма H частично превращается в Форму A.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретение относится к кристаллической Форме H бригаитиниба. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретение относится к кристаллической Форме H бригаитиниба, где кристаллическая Форма H бригаитиниба является, по существу, чистой.

Образцы Формы H анализировали с помощью рентгеноструктурного анализа порошка (РГДГ). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретение относится к кристаллической Форме H, рентгеноструктурная дифрактограмма которой по является существу такой же, как приведена на фиг. 25.

В некоторых вариантах реализации РГДГ кристаллической Форме H содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 4,2, 5,2, 8,4, 10,9, 12,7, 15,0, 15,7, 16,5, 17,2, 18,4, 19,5 и 21,3. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,3$ °2 θ может наблюдаться в одном или нескольких положениях 2- θ пиков.

В некоторых вариантах реализации РГДГ кристаллической Формы H содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать пиков, выраженные в градусах два-тета, выбранных из 4,22, 5,22, 8,38, 10,86, 12,66, 14,98, 15,74, 16,5, 17,18, 18,42, 19,5 и 21,3. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,30$ °2 θ может наблюдаться в одном или более положениях 2- θ пиков.

В некоторых вариантах реализации РГДГ кристаллической Формы H содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 4,2, 5,2, 8,4, 10,9, 12,7 и 21,3. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,3$ °2 θ может наблюдаться в одном или нескольких положениях 2- θ пиков.

В некоторых вариантах реализации РГДГ кристаллической Формы H содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть пиков, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 4,22, 5,22, 8,38, 10,86, 12,66 и 21,30. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия $\pm 0,30$ °2 θ может наблюдаться в одном или более положениях 2- θ пиков.

Форма J:

Форма J была получена в виде смеси с Формой A из 2-метоксиэтанола в эксперименте с испарительным охлаждением, в масштабе мкл. Повторная регистрация РГДГ смеси Форм A+J после хранения измерительной пластины в условиях окружающей среды в течение 3 недель, показала, что продукт по-прежнему был смесью Форм A+J; однако содержание компонента Формы A было заметно больше.

Смесь Формы A и Формы J анализировали методом рентгеноструктурного анализа порошка (РГДГ); дифрактограмма приведена на фиг. 26. РГДГ содержит по меньшей мере один или все из следующих пиков, в градусах угла два тета (2 θ), приведенных для Форм A+J: 5,3, 7,6, 11,2, 17,6, 18,5, 19,8 и 21,3. В некоторых вариантах реализации изобретения смесь Форм A+J характеризуется рентгеноструктурной дифрактограммой порошка, содержащей один или более из следующих пиков в градусах два тета (2 θ): 7,6, 17,6 и 21,3. В некоторых вариантах реализации РГДГ смеси Форм A+J может содержать два пика или три пика из числа вышеперечисленных пиков.

Формы K и L:

Формы К и L были получены в виде смесей с Формой А, и их РГДГ демонстрируют только незначительные отличия от РГДГ Формы А. Форма К получена в виде смеси с Формой А из смеси ТГФ/NMP в эксперименте с испарительным охлаждением, в масштабе мкл. Повторная регистрация РГДГ смеси Форм А+К после хранения измерительной пластины в условиях окружающей среды в течение 3 недель показала, что материал по-прежнему представлял собой смесь Форм А+К.

Форма L также была получена в виде смеси с Формой А в результате экспериментов с суспендированием в н-гептане, гексане или метилциклогексане. Повторная регистрация РГДГ смесей А+L после хранения измерительной пластины в условиях окружающей среды в течение 3 недель показала, что твердые частицы по-прежнему представляли собой смесь А+L.

На фиг. 27А и 27В приведены РГДГ, наблюдаемые для смесей А+К и А+L. Маркеры показывают положения 2θ , в которых появляются дополнительные пики интенсивности. В случае Формы К пики, которые являются дополнительными к Форме А, как описано выше, включают, в градусах два тета (2θ): 5,5, 7,7 и 12,3. В случае Формы L пик, который является дополнительным к Форме А, как описано выше, в градусах угла два тета (2θ): 18,2. В некоторых вариантах реализации изобретения на РГДГ Формы К или Формы L могут присутствовать два пика или три пика из вышеперечисленных пиков.

Аморфная форма бригаатиниба

Эксперименты с помолом проводили для получения аморфного бригаатиниба. После измельчения образца Формы А в течение 30-60 минут, РГДГ демонстрировала увеличение содержания аморфной формы, как проиллюстрировано на фиг. 28. Чистоту оценивали с помощью ВЭЖХ, причем было подтверждено, что химического разложения в процессе помола не происходит. В тесте с приложением механического стресса путем помола образец Формы А измельчали в течение 2, 3, 4 и 5 ч. Извлеченные твердые вещества анализировали методами РГДГ и ВЭЖХ. Через 5 ч образец был почти полностью аморфным.

II. Эксперименты по идентификации полиморфных форм бригаатиниба

Первоначальные попытки идентифицировать полиморфные формы бригаатиниба были разделены на две фазы. Фаза 1 включала характеристику исходного материала, тестирование выполнимости, исследования растворимости, исследования прессования и истинную скорость растворения с целью получения данных для выбора растворителя в Фазе 2. Фаза 2 включала скрининговые эксперименты для полиморфов в масштабах миллилитров (мл) или микролитров (мкл). Эти попытки привели к идентификации 10 полиморфных форм: Форма А, Форма В, Форма С, Форма D, Форма Е, Форма F, Форма G, Форма H, Форма J и Форма K.

Фаза I: Характеристика исходного материала

Исходный материал, бригаатиниб, был представлен в виде почти белого твердого вещества, химическая чистота которого оценивалась по данным ВЭЖХ, как 99,9%. Масс-спектральные данные подтвердили молекулярную массу бригаатиниба 584 г/мл. Анализ методами ТГА и ТГМС показал потерю массы 0,23% (что соответствует около 0,08 молекулы воды на молекулу Формы А) в температурном диапазоне 30-100°C. ДСК анализ показал: появление эндотермии с $T_{\text{пика}}=214,5^\circ\text{C}$, относящейся к плавлению соединения, бригаатиниба. Содержание воды в Форме А определяли кулонометрически по методу Карла Фишера. Среднее содержание воды в двух экспериментах составляло 0,32%. Характерные остаточные тяжелые металлы в Форме А бригаатиниба определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС). Обнаруженные элементы включали кадмий ($0,02 \text{ млн}^{-1}$), медь ($0,14 \text{ млн}^{-1}$), молибден ($0,10 \text{ млн}^{-1}$), палладий ($0,087 \text{ млн}^{-1}$) и серебро ($0,03 \text{ млн}^{-1}$). Следующие металлы не были обнаружены: сурьма, мышьяк, висмут, свинец, ртуть и олово.

Проведены эксперименты с титрованием NaOH с целью изучения влияния скорости добавления NaOH и температуры кристаллизации на выделенную кристаллическую форму. Исходный раствор Формы А бригаатиниба готовят, отмеряя навеску 450 мг Формы А и суспендируя ее в 9 мл воды в течение 10 мин. Аликвоту 4,5 мл 1 М HCl добавляют для растворения бригаатиниба (конечная концентрация АФИ 33,3 мг/мл). В каждом эксперименте 3 мл запасного раствора помещают во флакон емкостью 8 мл, содержащий мешалку, зонд pH и трубку, соединенную с титратором (Titrimo). Флакон помещают в кристаллизатор и доводят до температуры перед началом титрования NaOH. Осуществляют титрование объемом 3 мл 0,1 М раствора NaOH при заданной скорости. В ходе эксперимента проводится донное перемешивание со скоростью 500 об/мин. Хотя твердое вещество коричневого цвета появляется в течение титрования; при перемешивании (10 минут) цвет изменяется до розового. Далее твердые вещества отделяют от раствора центрифугированием, дважды промывают по 5 мл воды и сушат.

Оценивали четыре различных набора условий в виде скорости добавления NaOH (мл/мин) и температуры °C: 0,02 мл/мин при 25°C, 20 мл/мин при 60°C, 0,05 мл/мин при температуре 25°C и 20 мл/мин при 60°C. Прямое образование Формы А возможно из водной среды, если процесс протекает при 60°C, с медленным добавлением NaOH. Быстрое добавление NaOH приводит к смеси Формы А и гептагидратированной Формы D, в то время как при 25°C кристаллизованная форма представляет собой гептагидрат, независимо от скорости добавления NaOH.

Фаза I: Исследование растворимости

Количественное изучения растворимости проводили для исходного материала бригаиниба с применением набора из 24 растворителей (для ДМСО, гептана и воды эксперимент проводили в трех экземплярах). Во флакон помещают около 40 мг исходного материала, 400 мкл растворителя и мешалку. После перемешивания в течение 24 ч при 20°C жидкость извлекают, фильтруют и определяют содержание АФИ методом ВЭЖХ. Остаточные твердые вещества охарактеризованы с помощью РГДГ и установлено, что они представляют собой Форму А. Результаты приведены в табл. 7.

Таблица 7. Растворимость бригаиниба

Название растворителя	Растворимость (мг/мл)	РГДГ Форма ¹
Ацетон	0,69	Форма А
Ацетонитрил	0,36	Форма А
1-Бутанол	17,74	Форма А
2-Бутанон	1,11	Форма А
Бутилацетат	0,32	Форма А
Хлороформ ¹	>181,8	-
Циклогексан	НПО ² , <0,01	Форма А
1,2-Дихлорэтан	38,29	Форма А
Дихлорметан ¹	>196,87	-
1,2-Диметоксиэтан	1,13	Форма А
Диметилсульфоксид	2,95	Форма А
Диметилсульфоксид	3,02	Форма А
Диметилсульфоксид	3,05	Форма А
N,N-Диметилацетамид	0,47	Форма А
1,4-Диоксан	4,01	Форма А
Этанол	6,71	Форма А
Этилацетат	0,42	Форма А
Этилформиат	0,99	Форма А
n-Гептан	НПО, <0,01	Форма А
n-Гептан	НПО, <0,01	Форма А
n-Гептан	НПО, <0,01	Форма А
Изопропилацетат	НПО, <0,01	Форма А

Метанол	35,31	Форма А
Нитрометан	0,41	Форма А
Изопропанол	1,55	Форма А
Тetraгидрофуран	НПО, <0,01	Форма А
Вода	0,09	Форма А
Вода	0,09	Форма А
Вода	0,09	Форма А
п-Ксилол	0,35	Форма А
2,2,2-Трифторэтанол ³	>224	-
2,2,2-Трифторэтанол/вода (90: 10) ³	>172	-
2,2,2-Трифторэтанол/вода (80: 20) ³	>159	-

¹ Образцы растворялись после периода уравнивания 24 ч, твердые вещества отсутствовали.

² В диапазоне ниже предела обнаружения, концентрация составляет менее 0,22 мг/мл.

³ Данные полученные в результате эксперимента с лиофилизацией.

Растворимость Формы А дополнительно оценена в искусственном желудочном соке и составила 52 мг/мл. При 37°C в водных буферных растворах наблюдалась растворимость Формы А 70 мг/мл (рН 1,0), 26 мг/мл (рН 4,5) и 6 мг/мл (рН 6,5).

Во втором исследовании растворимости растворимость Форм А и В определяли в трех экземплярах при 25 и 37°C в воде, буферном растворе с рН 1,0 (0,1 н НСl), ацетатном буферном растворе с рН 4,5, фосфатном буферном растворе с рН 6,5 и искусственном желудочном соке ИЖС при 37°C. Для каждой среды в стандартный флакон емкостью 1,8 мл с навинчивающейся крышкой помещают около 40 мг исходного материала, 400 мкл растворителя и магнитную мешалку (в случаях хлороформа и дихлорметана используют 200 мкл растворителя). Далее флаконы закупоривают и уравнивают при соответствующей температуре в течение 24 ч при перемешивании. Жидкость извлекают при помощи шприца и фильтруют (фильтр с размером пор 0,5 мкм); готовят два разведения выделенных маточных растворов, выбранные в соответствии с калибровочной кривой. Количество АФИ в разбавленных растворах определяют методом ВЭЖХ (DAD).

Калибровочную кривую получают на основе двух независимо приготовленных маточных растворов бригагиниба в 50% воды/50% ацетонитрила/0,1% ТФУ. Затем регистрируют РГДГ выделенных твердых веществ во влажном состоянии, чтобы определить твердую форму, растворимость которой измеряли.

В табл. 8 перечислены твердые формы из отделенных суспензий. Форма А остается стабильной во всех средах, в то время как Форма В превращается в гидратированные Формы D и/или C в экспериментах при 25°C и в Форму А в экспериментах при 37°C. В воде при указанной температуре Форма В превращается в гидраты C и D, но не в А, как в остальных средах. Растворимость Формы В не могла быть измерена, поскольку она превращается в другие твердые формы. Средние значения растворимости, приведенные в этой же таблице, относятся к твердой форме, в которую превратилась первоначально помещенная Форма В. Следовательно, было невозможно измерить растворимость Формы В, скорее измерены показатели Формы C (C+D). Значения растворимости представлены на фиг. 29. Растворимость в кислых средах выше, чем растворимость в основных.

Таблица 8. Заключение о формах, полученных при изучении растворимости

Начальная форма	Форма А				Форма В			
	25°C		37 °C		25°C		37 °C	
Среда	Форма	Растворимость (мг/мл)	Форма	Растворимость (мг/мл)	Форма	Растворимость (мг/мл)	Форма	Растворимость (мг/мл)
вода	А	0,11 ± 0,0	А	0,1 ± 0,0	С	0,1 ± 0,0	С + D	0,3 ± 0,0
рН 1,0	А	60,4 ± 2,9	А	70,6 ± 1,5	С	68,6 ± 2,0	А	70,7 ± 0,6
рН 4,5	А	24,4 ± 1,2	А	26,0 ± 0,0	С + D	24,8 ± 1,4	А	25,1 ± 0,3
рН 6,8	А	8,6 ± 1,4	А	6,2 ± 0,1	С + D	13,2 ± 1,3	А	6,0 ± 0,1
ИЖС	-	-	А	51,7 ± 0,6	-	-	А	51,3 ± 0,3

В третьем исследовании растворимости изучали Форму А в различных буферных растворах, как

приведено в табл. 9.

Таблица 9. Результаты определения растворимости Формы А в буферных растворах

рН суспензии	Буферный раствор	Концентрация (мг/мл)
1,7-2	HCl/KCl	177
2,4	Гидрофталат калия /HCl	329
3,6	Гидрофталат калия /HCl	173
6,2	KH ₂ PO ₄ /NaOH	8
7,2	KH ₂ PO ₄ /NaOH	11

Фаза 1: Тестирование осуществимости

Тесты осуществимости проводили в попытке получить аморфный исходный материал, который может быть использован в некоторых методиках кристаллизации Фазы 2 исследования. Были применены два способа, помол и лиофилизация. Результаты представлены ниже.

Помол.

Два эксперимента с помолом проведены на образцах Формы А с применением двух различных длительностей (30 и 60 мин) при частоте 30 Гц. Содержание аморфного вещества в образцах увеличивается со временем, но их чистота остается стабильной, около 100%. Кроме того, проведены эксперименты с приложением механического стресса путем помола, с измельчением в течение 2, 3, 4 и 5 ч. Подобным образом, содержание аморфного вещества повышалось без снижения химической чистоты.

Лиофилизация.

Шесть экспериментов с лиофилизацией проведены для образцов Формы А, как описано в табл. 10. Образцы 1, 2 и 4 оставались в основном кристаллическими, но образцы 3 и 5 были аморфными и содержали около 15-16% остаточного растворителя. Образец 6 был аморфным и содержал около 7% остаточного растворителя. Формы Е и F были получены с применением данного способа. Однако из-за вариаций формы и сольватации, лиофилизация больше не применялась для получения аморфного бригаитиниба.

Таблица 10. Тестирование осуществимости для лиофилизации Формы А бригаитиниба

Образец	Растворитель	Исходный материал (мг)	Объем растворителя (мкл) Концентрация (мг/мл)	Полученная форма (РГДГ)	Содержание растворителя (%)
1	Хлороформ	19,9	100 199	Форма Е	23,4
2	дихлорметан	19,9	100 199	Форма А	2,23
3	2,2,2-Трифторэтанол	22,4	100 224	Форма А+аморфный	15,0
4	2,2,2-Трифторэтанол /вода 90/10	17,2	100 172	Форма F	17,5
5	2,2,2-Трифторэтанол /вода 80/20	15,9	100 159	Форма А+аморфный	16,1
6	2,2,2-Трифторэтанол /вода 50/50	20,2	500 40,4	аморфный	6,9

Фаза 1: Прессование

Испытания с прессованием Формы А бригаитиниба проведены с целью определения того, будет ли возникать вызванный давлением фазовый переход или потеря кристалличности. Применяли ручной гидравлический пресс Atlas 25 т (от SPECAC).

Эксперименты проводили при 3 и 6 т/см² в течение одной минуты в каждом случае. Регистрировали РГДГ прессованных твердых веществ, причем выявлено отсутствие фазовых переходов или сдвига пиков на РГДГ. По данным ВЭЖХ чистота двух образцов, подвергнутых прессованию, была определена, как сравнимая с исходным материалом.

Фаза 1: Истинная скорость растворения

Для измерения истинной скорости растворения (ИСП) исходный материал таблетировали с применением системы прессования мини-ИСП (pION/Heath Scientific). Для приготовления таблеток около 11 мг материала прессуют в цилиндрическом отверстии пассивированного пуансона из нержавеющей стали до

получения однородной, плоской поверхности с площадью контакта $0,072 \text{ см}^2$. Прилагаемое давление составляет около 50 бар в течение 3-5 мин. Пуансон для образца устанавливают в цилиндрический тефлоновый вращающийся диск-носитель, содержащий встроенную в основание магнитную мешалку. Узел пуансона/мешалки помещают в стеклянный флакон с плоским дном, подготовленный для анализа раствора.

Скорость растворения определяют в 20 мл растворителя (среда) при длине пути УФ-метра 2 мм. Скорость перемешивания во время измерения составляет 100 об/мин. Измерения проводят при 20°C и 37°C .

Для определения скорости растворения навеску порошкообразного образца, соответствующую около 5 мг бригаитиниба (Форма А или В) помещают во флакон емкостью 5 мл и устанавливают во флаконе зонд для определения растворения. Далее добавляют 4 мл воды и одновременно начинают измерение. Концентрацию регистрируют в течение 20 ч.

В первой серии ИСР Форм А и В была определена в одном экземпляре. Измерения проводили при 25 и 37°C в воде, буферном растворе с рН 1,0 (0,1 н НСl), фосфатном буферном растворе с рН 6,8 и искусственном желудочном соке ИЖС. На фиг. 30-37 представлены значения ИСР для сравнения поведения различных форм в одной и той же среде или одной и той же формы в различных средах. ИСР каждой из Форм А и В в различных средах увеличивается по мере повышения кислотности среды (см. фиг. 34-37).

Данные истинной скорости растворения Формы А при рН 1,0 и в ИЖС показывают, что в течение 5 мин концентрация грубо $0,25 \text{ мг/мл}$ может быть достигнута. Это указывает на то, что в желудке, вместе с объемом 200 мл воды (стакан), может быть растворено около 50 мг Формы А (числа приведены только для примера).

Кроме того, эксперименты показывают, что ИСР Формы А остается стабильной при суспендировании в воде, ИЖС и водном буферном растворе с рН 1,0. На основании этих результатов можно ожидать, что в желудке не будет происходить превращения.

В нескольких случаях результаты противоречили интуитивным представлениям. Такие результаты были связаны с (1) более высокой скоростью растворения соединения при 25°C , чем при 37°C (в случаях Формы А в воде и буферном растворе с рН 6,5 - в течение первых 3-4 мин, и в случае Формы В в буферном растворе с рН 6,5 - во всем диапазоне), тогда как ожидалось, что ИСР при 37°C будет самой высокой; и (2) ИСР Формы А в буферном растворе с рН 6,5 выше, чем Формы В, тогда как противоположное ожидалось на основе относительной стабильности Форм А и В. Для дальнейшего изучения указанных результатов проведены две дополнительные серии экспериментов: (а) ИСР Форм А и В определена (в одном экземпляре) в воде при 25°C и в буферном растворе с рН 6,5 при 25 и 37°C ; и (б) ИСР Формы А определена в трех экземплярах в воде и буферном растворе с рН 6,5 при 25°C . Результаты этих дополнительных экспериментов представлены на фиг. 38-42.

В отношении первого наблюдения (ИСР Формы А при 25°C выше, чем при 37°C), могут быть сделаны следующие комментарии.

Фиг. 30: ИСР Формы А в воде при 25°C , по-видимому, выше в течение первых 3 мин. Одной из возможных причин такого результата является зернистость таблетки, которая повышает концентрацию. После этого периода концентрации обеих Форм А и В являются более высокими при 37°C , что соответствует ожиданиям. Однако повторное определение ИСР Формы А в воде при обеих температурах показало значительную вариабельность (фиг. 38А/В). Одна из возможных причин такого результата заключается в низких концентрациях, что делает показатели более чувствительными к условиям измерения.

Фиг. 31: Аналогично, одной из возможных причин более высокой ИСР обеих Форм А и В в буферном растворе с рН 1,0 при температуре 25°C , по-видимому, является отделение гранул от таблеток, на что в обоих случаях указывает выраженное повышение концентрации (около 1 мин). Концентрации выше, чем $0,25 \text{ мг/мл}$, не нанесены на график, поскольку детектор достигает насыщения приблизительно при этих величинах.

Фиг. 32А/В: ИСР Формы А в буферном растворе с рН 6,5 при 25°C , по-видимому, оказывается выше, чем при 37°C , в течение первых 4 мин, одной из возможных причин этого является отделение гранул от таблеток; через 4 мин ИСР при 37°C становится выше. Однако повторное определение ИСР Формы А в буферном растворе с рН 6,5 показало, что скорость была выше при 37°C , чем при 25°C (фиг. 39А/В). ИСР Формы В, по-видимому, выше при 25°C , однако концентрация Формы В при обеих температурах выглядит стабильной. При повторном определении ИСР Формы В в буферном растворе с рН 6,5 во второй серии экспериментов результаты показали, что ИСР при 37°C была выше, чем при 25°C (фиг. 40А/В). Однако возможная причина вариабельности показателей, опять-таки, состоит в низкой концентрации, что делает их более чувствительными к условиям измерения.

Наблюдения того, что Форма А, по-видимому, растворяется быстрее, чем Форма В (фиг. 32А/В), исследовали во второй серии определения ИСР. На фиг. 41 все данные ИСР Форм А и В при 25°C нанесены на график: вторая серия экспериментов показала, что через 3 мин концентрация Формы В является самой высокой, что соответствует ожиданиям. До 3 мин значительное повышение концентрации наблюдается в нескольких случаях, указывая на отделение гранул от таблеток. На фиг. 42А/В все данные ИСР

Форм А и В при 37°C нанесены на график: вторая серия экспериментов показала, что приблизительно через 1 мин концентрация Формы В была самой высокой.

Необходимо отметить, что в случаях ИСР Форм А и В в воде и буферном растворе с рН 6,5 как при 25, так и при 37°C, значения концентрации очень низкие, что делает показатели в высокой степени чувствительными к условиям измерения. Измерения при указанных концентрациях склонны варьировать в большей степени, по сравнению с измерениями при более высоких концентрациях. Эти значения ИСР следует рассматривать скорее как ориентировочные, чем как абсолютные.

Фиг. 33 А/В: ИСР Формы А в ИЖС при 25°C, по-видимому, выше, чем при 37°C в течение первых 5 мин, возможно, в результате отсоединения гранул от таблеток в начале измерения, что повышает концентрацию. После этого ИСР Формы А, как при 25, так и при 37°C выглядит аналогичной. ИСР Формы В является более высокой при 37°C, чем при 25°C, как и ожидалось. В буферном растворе с рН 1,0 и ИЖС, ИСР обеих Форм А и В при обеих температурах являются сравнимыми (см. фиг. 31 и 33А/В). При концентрации около 0,3 мг/мл детектор близок к насыщению.

Фиг. 34: Графики зависимости повышения концентрации Формы А от времени на основе экспериментов ИСР при 25°C в воде и водных буферных растворах с рН 1,0, 4,5 и 6,5.

Фиг. 35: Графики зависимости повышения концентрации Формы А от времени на основе экспериментов ИСР при 37°C в воде и водных буферных растворах с рН 1,0, 4,5 и 6,5.

Фиг. 36: Графики зависимости повышения концентрации Формы В от времени на основе экспериментов ИСР при 25°C в воде и водных буферных растворах при рН 1,0, 4,5 и 6,5.

Фиг. 37: Графики зависимости повышения концентрации Формы В от времени на основе экспериментов ИСР при 37°C в воде и водных буферных растворах с рН 1,0, 4,5 и 6,5.

Для измерения скорости растворения порошка испытание проводили только в воде для Форм А и В при 37°C, поскольку растворимость Форм А и В была достаточно низкой, чтобы позволить обнаружение.

На фиг. 43А/В приведена зависимость концентрации Форм А и В от времени. В обоих случаях концентрация достигала "максимальной" в течение около 10 мин, после чего растворение замедлялось. В пределах периода от 10 мин до 20 ч концентрация Формы А возрастала почти в два раза (с 0,07 до 0,14 мг/мл). Для Формы В в период от 10 до 260 мин наблюдалось снижение концентрации; затем концентрация снова повышалась, в конце эксперимента достигая значения немного выше, чем в точке 10 мин. Повышение концентрации может быть связано с превращением Формы В в Форму D, которая повторно растворяется. Вследствие насыщения детектора при концентрации около 0,3 мг/мл, максимальная концентрация Формы В не была окончательно определена.

Фаза 2: Идентификация полиморфов

Скрининговые эксперименты для полиморфов

бригатиниба проводили в масштабах миллилитром (мл) с применением почти 300 различных условий, а также в масштабе микролитров с применением почти 200 различных условий. Применялись шесть различных методик кристаллизации: (1) испарительное охлаждение; (2) испарительная кристаллизация; (3) воздействие паров; (4) кристаллизация охлаждением с горячей фильтрацией; (5) обвальная кристаллизация с добавлением антирастворителя; (6) суспензия; (7) диффузия пара в раствор (8) диффузия пара на твердых веществах; (9) помол; (10) термоциклизация; (11) ПТ-РГДГ; (12) ПВ-РГДГ; (13) ДСП; и (14) дегидратация. После завершения скрининговых экспериментов, материалы собирали и анализировали с помощью РГДГ и цифровой визуализации.

Эксперименты с кристаллизацией испарительным охлаждением

Эксперименты с испарительным охлаждением, приведенные в табл. 11-14, проводили в масштабе мкл на 96-луночных планшетах с применением 24 различных растворителей и смесей растворителей, 2 концентраций и 2 температурных профилей. В каждую лунку помещают навеску 4 мг Формы А. Затем добавляют скрининговый растворитель до достижения концентрации около 40 или 80 мг/мл. Планшеты, каждая лунка которых была индивидуально загерметизирована, помещают в CrystalBreeder™ для воздействия температурного профиля, как приведено в табл. 10 ниже. Далее планшеты помещают под вакуум и упаривают в течение нескольких дней при 200 мбар и/или 5 мбар, после чего анализируют с помощью РГДГ и цифровой визуализации. Окончательно полученная форма приведена в табл. 12-14.

Таблица 11. Параметры кристаллизации испарительным охлаждением

Эксперимент	Профиль Т	Начальная Т (°C)	Удерживание (мин)	Скорость охлаждения (°C/час)	Конечная Т (°C)	Старение (час)
1-48	T1	60	60	1	5	48
49-96, 145-192	T2	60	60	20	5	3
97-144	T3	60	60	1	20	48
193-240	T4	60	60	20	20	3

Таблица 12. Результаты экспериментов с кристаллизацией испарительным охлаждением:
профили T1 и T2

Концентрация (мг/мл)	профиль T1				профиль T2			
	40		80		40		80	
Растворитель	Эксп	Форм	Эксп	Форм	Эксп	Форм	Эксп	Форм
	.	а	.	а	.	а	.	а
<i>трет</i> -Бутилметилвый эфир	1	А	25	А	49	А	73	А
Метилацетат	2	А	26	А	50	А	74	А
Концентрация (мг/мл)	40		80		40		80	
Растворитель	Эксп	Форм	Эксп	Форм	Эксп	Форм	Эксп	Форм
	.	а	.	а	.	а	.	а
Метанол	3	А+Н	27	А+Н	51	А+Н	75	А
Тetraгидрофуран	4	А	28	А	52	А	76	А
Ацетонитрил	5	А	29	А	53	А	77	А
1,2-Диметоксиэтан	6	А	30	А	54	А	78	А
Изопропилацетат	7	А	31	А	55	А	79	А
1,4-Диоксан	8	А	32	А	56	А	80	А
2-Метоксиэтанол	9	А+J → А+J	33	А	57	А	81	А
2-Гексанон	10	А	34	А	58	А	82	А
Гептан	11	А	35	А	59	А	83	А
1-Пентанол	12	А	36	А	60	А	84	А
Ацетон/дихлорметан (50/50)	13	А	37	А	61	А	85	А
Метанол/хлороформ (50/50)	14	А+Н	38	А	62	А+Н	86	А
<i>трет</i> -Бутилметилвый эфир/хлороформ (50/50)	15	А	39	А	63	А	87	А
Метанол/ацетонитрил (50/50)	16	А	40	А	64	А	88	А
Ацетонитрил/хлороформ (50/50)	17	А	40	А	65	А	89	А
Гептан/этилформиат (50/50)	18	А	42	А	66	А	90	А
1,4-Диоксан/циклогексан (50/50)	19	А	43	А	67	А	91	А
Вода/метанол (50/50)	20	А	44	А	68	А	92	А
Циклогексан/ <i>N</i> -метилпирролидон (50/50)	21	А	45	А	69	А	93	А

Концентрация (мг/мл)	40		80		40		80	
	Эксп	Форм	Эксп	Форм	Эксп	Форм	Эксп	Форм
Растворитель	.	а	.	а	.	а	.	а
Тетрагидрофуран/ <i>N</i> -метилпирролидон (50/50)	22	А	46	А	70	А	94	А
1,2,3,4-Тетрагидронафталин/ацетонитрил (50/50)	23	А	47	А	71	А	95	А
Хлорбензол/ <i>N</i> -метилпирролидон (50/50)	24	А	48	А	72	А	96	А

Таблица 13. Результаты экспериментов с кристаллизацией испарительным охлаждением: профиль Т3

Концентрация (мг/мл)	профиль Т3							
	40		80		40		80	
Растворитель	Эксп	Форм	Эксп	Форм	Эксп	Форм	Эксп	Форм
<i>трет</i> -Бутилметиловый эфир	97	А	121	А	145	А	169	А
Метилацетат	98	А	122	А	146	А	170	А
Метанол	99	А+Н	123	А+Н	147	А+Н	171	А+Н
Тетрагидрофуран	100	А	124	А	148	А	172	А
Ацетонитрил	101	А	125	А	149	А	173	А
1,2-Диметоксиэтан	102	А	126	А	150	А	174	А
Изопропилацетат	103	А	127	А	151	А	175	А
1,4-Диоксан	104	А	128	А	152	А	176	А
2-Метоксиэтанол	105	А	128	А	153	А	177	А
2-Гексанон	106	А	130	А	154	А	178	А
Гептан	107	А	131	А	155	А	179	А
1-Пентанол	108	А	132	А	156	А	180	А
Ацетон/дихлорметан	109	А	133	А	157	А	181	А

035145

Концентрация (мг/мл)	40		80		40		80	
	Эксп	Форм	Эксп	Форм	Эксп	Форм	Эксп	Форм
(50/50)	.	а	.	а	.	а	.	а
Метанол/хлороформ (50/50)	110	Н → А+Н	134	п	158	Н → А+Н	182	Н → А+Н
трет-Бутилметилловый эфир/хлороформ (50/50)	111	А	135	А	159	А	183	А
Метанол/ацетонитрил (50/50)	112	А	136	А	160	А	184	А+Н
Ацетонитрил/хлороформ (50/50)	113	А	137	А	161	А	185	А
Гептан/этилформиат (50/50)	114	А	138	А	162	А	186	А
1,4- Диоксан/циклогексан (50/50)	115	А	139	А	163	А	187	А
Вода/метанол (50/50)	116	А	140	А	164	А	188	А
Циклогексан/ <i>N</i> - метилпирролидон (50/50)	117	А	141	А	165	А	189	А
Тетрагидрофуран/ <i>N</i> - метилпирролидон (50/50)	118	А +К → А+К	142	А	166	А	190	А
1,2,3,4- Тetraгидронафталин/ <i>a</i> цетонитрил (50/50)	119	А	143	А	167	А	191	А
Хлорбензол/ <i>N</i> -метилпирролидон (50/50)	120	А	144	А	168	А	192	А

Таблица 14. Результаты экспериментов с кристаллизацией испарительным охлаждением:
профиль Т4

Концентрация (мг/мл)	40		80	
	Эксп.	Форма	Эксп.	Форма
Растворитель	Эксп.	Форма	Эксп.	Форма
<i>трет</i> -Бутилметилловый эфир	193	А	217	А
Метилацетат	194	А	218	А
Метанол	195	–	219	А
Тetraгидрофуран	196	А	220	А
Ацетонитрил	197	А	221	А
1,2-Диметоксиэтан	198	А	222	А
Изопропилацетат	199	А	223	А
1,4-Диоксан	200	А	224	А
2-Метоксиэтанол	201	А	225	А
2-Гексанон	202	А	226	А
Гептан	203	А	227	А
1-Пентанол	204	А	228	А
Ацетон/дихлорметан (50/50)	205	А	229	А
Метанол/хлороформ (50/50)	206	Н → А+Н	230	Н → А
<i>трет</i> -Бутилметилловый эфир/хлороформ (50/50)	207	А	231	А
Метанол/ацетонитрил (50/50)	208	А	232	А
Ацетонитрил/хлороформ (50/50)	209	А	233	А
Гептан/этилформиат (50/50)	210	А	234	–
1,4-Диоксан/циклогексан (50/50)	211	А	235	А
Вода/метанол (50/50)	212	А	236	А
Циклогексан/ <i>N</i> -метилпирролидон (50/50)	213	А	237	А
Tetraгидрофуран/ <i>N</i> -метилпирролидон (50/50)	214	А	238	А
1,2,3,4-Тетрагидронафталин/ацетонитрил (50/50)	215	А	239	А
Концентрация (мг/мл)	40		80	
Растворитель	Эксп.	Форма	Эксп.	Форма
Хлорбензол/ <i>N</i> -метилпирролидон (50/50)	216	А	240	А

Эксперименты с испарительной кристаллизацией

Применяли Форму А бригагиниба и 30 различных растворов. Во флакон помещают навеску 20 мг материала и добавляют 1000 мкл указанного растворителя. После перемешивания в течение максимум 3 ч растворители выпаривают при комнатной температуре (при 200 мбар в течение 120 ч, затем при 5 мбар в течение 48 ч). Сухие твердые вещества анализируют в сухом виде методами РГДГ и цифровой визуализации, как приведено в табл. 15.

Таблица 15. Эксперименты с испарительной кристаллизацией

Масса (г)	Растворитель	Растворилось?	Форма (РГДГ)
19,8	Ацетон	Н	А
21,4	Циклогексан	Н	А
21,7	Ацетонитрил	Н	А
23,3	Изопропилацетат	Н	А
19,4	<i>n</i> -Гептан	Н	А
21,7	Циклогексанон	Н	А
19,7	Этилформиат	Н	А
21,3	<i>tert</i> -Бутилметилловый эфир	Н	А
20,6	Хлороформ	Д	А
19,8	Метанол	Д	А
21,8	Гексан	Н	А
21,2	Этилацетат	Н	А
20,3	Этанол	Н	А
20,9	2-Бутанон	Н	А
21,6	Изопропанол	Н	А
20,8	Этиленглицольдиметиловый эфир	Н	А
21,4	2-Бутанол	Н	А
21,3	1,4-Диоксан	Н	А
20,2	Толуол	Н	А
20,3	Бутилацетат	Н	А
19,7	2-Гексанон	Н	А
20,8	Анизол	Н	А
20	<i>N,N</i> -Диметилацетамид	Н	А
20,2	Дихлорметан	Д	А
20,8	Ацетон/вода (50/50)	Н	А+С
19,8	Циклогексан/тетрагидрофуран (50/50)	Н	А
20,1	Вода/метанол (50/50)	Н	А
20,3	Циклогексан/1,4-диоксан (50/50)	Н	А
20,4	Вода/этанол (50/50)	Д	А
20,5	Циклогексан/циклогексанон (50/50)	Н	А
20,3	2,2,4-Триметилпентан/3,3-диметил-2-бутанон (50/50)	Н	А
20,5	Вода/1,2-пропандиол	Н	А
20,6	Вода/формамид	Н	А
20,2	Циклогексанон/ <i>cis</i> -декалин	Н	А

Эксперименты с воздействием паров

Стабильность Формы А при воздействии паров растворителя изучена в двадцати растворителях, как приведено в табл. 16. Навеску около 20 мг Формы А бригагиниба помещают во флаконы емкостью 1,8 мл. Флаконы оставляют открытыми и помещают в закупоренные флаконы емкостью 40 мл, содержащие

2 мл растворителя. Материал подвергают воздействию паров растворителя в течение двух недель при комнатной температуре. В конце эксперимента твердые вещества собирают во влажном и сухом состоянии и анализируют с помощью РГДГ и цифровой визуализации.

Таблица 16. Эксперименты с воздействием паров

Масса Формы А (мг)	Растворитель	Форма
20,9	Вода	А
21,5	Ацетон	А
20,8	Ацетонитрил	А
19,9	<i>n</i> -Гептан	А
20,7	Изопропилацетат	А
20	2-Метилтетрагидрофуран	А
21,5	Тetraгидрофуран	А
20	Метанол	А
20,5	Этанол	А
20,8	Изопропанол	А
19,5	Изобутанол	А
19,6	Метилацетат	А
19,6	Этилацетат	А
21,1	Пропилацетат	А
21,2	2-Бутанон	А
21,6	Этилформиат	А
20,2	<i>tert</i> -Бутилметилловый эфир	А
20,8	Циклогексан	А

Эксперименты с кристаллизацией охлаждением при горячем фильтровании

Способ кристаллизации охлаждением при горячем фильтровании включает 34 растворителя и смеси растворителей. Перенасыщенные растворы готовят путем перемешивания суспензии бригатиниба в 1300 мкл указанного растворителя или смеси при 60°C в течение одного часа. Затем жидкости отделяют от твердой фракции фильтрацией. Растворы помещают в прибор Crystal16™ для обработки согласно следующему профилю охлаждения. Образцы нагревают до 60°C и выдерживают в течение 60 мин, затем охлаждают со скоростью 1°C/ч до 5°C. После этого образцы выдерживают при указанной температуре в течение 48 ч. В каждом эксперименте не наблюдалось осаждения в конце термического профиля. Растворители выпаривают при 200 мбар в течение 104 ч и при 5 мбар в течение 70 ч. В нескольких случаях выпаривание при 5 мбар продолжается около 400 ч, в то время как в некоторых других случаях не было получено выхода после выпаривания растворителя. Все полученные твердые вещества анализируют с помощью РГДГ и цифровой визуализации. В табл. 17 приведены условия кристаллизации, которые применялись, и соответствующие твердые формы, которые были получены.

Таблица 17. Эксперименты с кристаллизацией охлаждением при горячем фильтровании

Растворитель	Концентрация суспензии (мг/мл)	Суспензия при 60°C?	Твердая после термического цикла?	Форма (РГДГ)
Метанол/ацетонитрил	86	Н	Н	А
Ацетон/вода	45	Д	П	А+С
Ацетонитрил/хлороформ	67	Н	Н	А
Циклогексан/тетрагидрофуран	23	Д	Д	А
<i>трет</i> -Бутилметилвый эфир/1,2-пропандиол	31	Д	Н	А
Изоамилацетат/хлороформ	46	Н	Н	А
Изопропиловый эфир/диэтоксиметан	22	Д	Н	-
2,2,4-Триметилпентан/изопропиловый эфир	21	Д	Н	-
Вода/метанол	45	Д	Н	А+С
Циклогексан/1,4-диоксан	21	Д	Н	А
Вода/этанол	131	Д	Н	А
Циклогексанон/тетрагидрофуран	43	Д	Н	А
Вода/1,4-диоксан	66	Д	Д	А+С
Изопропиловый эфир/ <i>n</i> -ксилол	19	Д	Н	А
Циклогексан/циклогексанон	19	Д	Н	А
2,2,4-Триметилпентан/пинаколон	25	Д	Н	Ам
Циклогексан/ <i>цис</i> -декагидронафталин	23	Д	Н	-
Вода/изопропилацетат	22	Д	Н	А
Вода/1,2-пропандиол	24	Д	Н	А
Вода/формамид	22	Д	Н	-
<i>n</i> -Гептан/ <i>n</i> -ксилол	26	Д	Н	-
2,2,4-Триметилпентан/мезитилен	24	Н	Н	-
<i>цис</i> -Декагидронафталин/метил-циклогексан	18	Д	Н	-
2,2,4-Триметилпентан/ <i>цис</i> -декагидронафталин	26	Д	Н	-
<i>n</i> -Ксилол/анизол	23	Д	Н	А
<i>n</i> -Нован/1-октанол	22	Д	Н	-
<i>n</i> -Амилацетат/1-октанол	20	Д	Н	А
1,2,3,4-Тetraгидронафталин/кумен	21	Д	Н	А
Циклогексанон/ <i>цис</i> -декагидронафталин	23	Д	Н	А
Кумен/ <i>цис</i> -декагидронафталин	21	Д	Н	-
Анизол/нитробензол	44	Д	Н	А
Циклогексанон/ <i>N</i> -метил-2-пирролидон	87	Д	Н	А
Этиленгликольдиацетат/бис(2-метоксиэтиловый) эфир	25	Д	Н	А
Циклогексанон/нитробензол	22	Д	Н	А

Обвальная кристаллизация с добавлением антирастворителя В экспериментах с обвалью кристаллизацией были применены 34 различных вида условий обвалью кристаллизации, с применением 6 различных растворителей и 24 различных антирастворителей (см. табл. 17). Эксперименты с добавлением

антирастворителя проводили раньше других. Для каждого растворителя готовят исходный раствор, причем концентрация бригаитиниба в каждом случае является такой, которая достигается в случае насыщения при комнатной температуре после уравнивания в течение 24 ч перед фильтрацией.

В каждом эксперименте антирастворитель добавляют в каждый флакон, с соотношением растворителя и антирастворителя 1:0,25. Если осаждения не происходит, это отношение увеличивают до 1:1, и если осаждения не происходит, соотношение снова увеличивают до 1:4, с периодом ожидания 60 мин времени между добавлением (вплоть до третьего добавления) и 35 мин между третьим добавлением и четвертым добавлением. Если кристаллизация не происходит или осажденных твердых веществ недостаточно для отделения, образцы выдерживают при 5°C в течение 17 ч.

Осажденные твердые вещества отделяют от жидкости центрифугированием и декантацией. При невозможности осуществить декантацию жидкость осторожно удаляют с применением пипетки Пастера. Твердые вещества сушат при 200 мбар в течение 17 ч и анализируют с помощью РГДГ и цифровой визуализации. В случаях, когда осаждения не происходит, растворители выпаривают при 200 мбар в течение 17 ч, после чего вакуум уменьшают до 5 мбар. Все полученные твердые вещества анализируют с помощью РГДГ и цифровой визуализации. Измерительные пластины, содержащие конечное твердое вещество, хранят при температуре окружающей среды в течение 5 н. Затем твердую форму оценивают повторно с помощью РГДГ. Стрелки в табл. 18 показывают, изменилась ли форма во время хранения.

Таблица 18. Эксперименты с обвальнoй кристаллизацией при применении антирастворителя

Растворитель	Объем (мкл)	Антирастворитель	Соотношение Р:АР упрещающее (1:х)	Осаждение	Форма (РГДГ)
Хлороформ	150	<i>трет-</i> Бутилметиловый эфир	4	Да	A+G (влажные) A (сухая, ИМ*)
Метанол	900	Ацетонитрил	4	Нет	A
Ацетон	7400	Вода	4	Нет**	-
Хлороформ	150	Ацетонитрил	1	Да	G (влажная) → A, A (сухая,

					ИМ*)
Циклогексан	7400	Тetraгидрофуран	4	Нет**	-
Бутилметилловый эфир	7400	1,2-Пропандиол	4	Нет**	-
Диизопропиловый эфир	7400	Диэтоксимен	4	Нет**	-
2,2,4-Триметилгептан	7400	Изопропиловый эфир	4	Нет**	-
Метанол	900	Вода	4	Нет	D****
1,4-Диоксан	3900	Циклогексан	4	Нет	A
Этанол	4900	Вода	4	Нет	A+H
Тetraгидрофуран	3900	Циклогексанон	4	Нет	A
n-Гептан	7400	Циклогексан	4	Нет**	-
1,4-Диоксан	3900	Вода	4	Нет	A+H
Циклогексан	7400	Циклогексанон	4	Нет**	-
3,3-Диметил-2-бутанон	7400	2,2,4-Триметилгептан	1	Да**	-
Циклогексан	7400	цис-Декагидро-нафталин	1***	Нет**	-
Изопропилацетат	7400	Вода	4	Нет**	-
1,2-Пропандиол	7400	Вода	4	Нет**	-
Формамид	7400	Вода	4	Нет**	-

<i>n</i> -Гептан,	7400	<i>n</i> -Ксилол	4	Нет**	-
<i>цис</i> -Декагидронафталин	7400	метилциклогексан	4	Нет**	-
2,2,4-Триметилпентан	7400	<i>цис</i> -Декагидронафталин	4***	Нет**	-
Анизол	7400	<i>n</i> -Ксилол	4	Нет	А
1-Октанол	7400	<i>n</i> -Нонан	4***	Нет	А
1-Октанол	7400	<i>n</i> -Амилацетат	4	Нет	А
1,2,3,4-Тетрагидронафталин	7400	Кумен	4	Нет**	-
Циклогексанон	7400	<i>цис</i> -Декагидронафталин	4***	Нет	А
<i>n</i> -Амилацетат	7400	Этиленгликольди-ацетат	4	Нет**	-
Кумен	7400	<i>цис</i> -Декагидронафталин	4***	Нет**	-
Изоамилацетат	7400	Нитробензол	4	Нет**	-
Анизол	7400	Нитробензол	4	Нет**	-
Циклогексанон	7400	<i>N</i> -Метил-2-пирролидон	4	Нет**	-
Этиленгликольди-ацетат	7400	Бис(2-метоксиэтиловый) эфир	4		-

* МЛ=ИМ=Из маточника

** Выход не получен

*** Проводили два добавления

**** Монокристалл выделен из жидкости

Эксперименты с суспендированием

Всего проведено 68 экспериментов с суспендированием бригагиниба, при комнатной температуре (20°C) и 40°C, с применением 34 растворителей. Во всех случаях растворитель применяют в объеме 250 мкл. Суспензии перемешивают в течение двух недель. В конце периода суспендирования пробирки центрифугируют и твердые вещества отделяют от маточников. Твердые вещества анализируют во влажном и сухом состоянии с помощью РГДГ и цифровой визуализации. Затем измерительные планшеты хранят в условиях окружающей среды в течение 3-4 недель и повторно регистрируют РГДГ твердого вещества, причем любое изменение показано стрелкой. В табл. 19а и 19б обобщены условия эксперимента и полученные твердые формы.

Таблица 19а. Эксперименты с суспендированием при 20°C

Масса (мг)	Растворитель	Концентрация (мг/мл)	Форма влажная (РГДГ)	Форма сухая (РГДГ)
22,6	Этилформиат	90,4	А	А
22,4	<i>трет</i> -Бутилметиловый эфир	89,6	А	А
26,3	Ацетон	105,2	А	А
23,8	Метилацетат	95,2	А	А
22,6	Хлороформ*	90,4	-	А+В
19,5	Метанол	78	А	А
23,9	Тetraгидрофуран	95,6	А	А
19,2	Гексан	76,8	А+L→А+L	
19,9	Этилацетат	79,6	А	А
20,5	Этанол	82	А	А
23,0	Циклогексан	92	А	А
20,5	Ацетонитрил	82	А	А
20,9	2-Пропанол	83,6	А	А
24,0	1,2-Диметоксиэтан	96	А	А
20,8	Изопропилацетат	83,2	А	А
20,0	Гептан	80	А+L→А+L	А
25,8	2-Бутанол	103,2	А	А
24,6	Вода	98,4	А	А
23,3	Метилциклогексан	93,2	А+L→А+L	А
18,4	1,4-Диоксан	73,6	А	А
18,6	<i>n</i> -Пропилацетат	74,4	А	А
21,7	Изобутанол	86,8	А	А
23,9	Толуол	95,6	А	А
24,0	Изобутилацетат	96	А	А
23,3	2-Метоксиэтанол	93,2	А	А

24,9	<i>n</i> -Бутилацетат	99,6	A	A
26,6	2-Гексанон	106,4	A	A
19,1	Хлорбензол	76,4	A	A
18,9	2-Этоксизтанол	75,6	A	A
24,8	1-Пентанол	99,2	A	A
21,2	<i>m</i> -Ксилол	84,8	A	A
19,7	Кумен	78,8	A	A
23,2	<i>N,N</i> - Диметилформам ид	92,8	A	A
18,5	Анизол	74	A	A

* В данном эксперименте твердые вещества растворялись через 14 дней

Таблица 19b. Эксперименты с суспендированием при 40°C

Масса (мг)	Растворитель	Концентрация (м г/мл)	Форма влажная (РГДГ)	Форма сухая (РГДГ)
33,8	Этилформиат	135,2	A	A
33,9	<i>трет</i> - Бутилметилловый эфир	135,6	A	A

35,8	Ацетон	143,2	А	А
34,9	Метилацетат	139,6	А	А
35,9	Хлороформ*	143,6	-	А+Е
33,3	Метанол	133,2	А	А
37,6	Тetraгидрофуран	150,4	А	А
33,6	Гексан	134,4	А	А
31,6	Этилацетат	126,4	А	А
33,2	Этанол	132,8	А	А
31,5	Циклогексан	126	А	А
36,5	Ацетонитрил	146	А	А
35,9	2-Пропанол	143,6	А	А
37,7	1,2- Диметоксиэтан	150,8	А	А
37,1	Изопропилацетат	148,4	А	А
32,9	Гептан	131,6	А	А
41,3	2-Бутанол	165,2	А	А
32,2	Вода	128,8	А	А
32,0	Метилциклогексан	128	А	А

36,4	1,4-Диоксан	145,6	A	A
37,9	n-Пропилацетат	151,6	A	A
36,1	Изобутанол	144,4	A	A
30,3	Толуол	121,2	A	A
33,7	Изобутилацетат	134,8	A	A
31,0	2-Метоксизтанол	124	A	A
34,1	n-Бутилацетат	136,4	A	A
33,5	2-Гексанон	134	A	A
35,9	Хлорбензол	143,6	A	A
33,2	2-Этоксизтанол	132,8	A	A
39,2	1-Пентанол	156,8	A	A
33,2	m-Ксилол	132,8	A	A
41,1	Кумен	164,4	A	A
34,1	N,N- Диметилформам ид	136,4	A	A
33,3	Анизол	133,2	A	A

* В данном эксперименте твердые вещества растворялись через 14 дней

Во второй серии экспериментов с суспендированием такое же количество Формы А и Формы В в виде навесок помещают во флаконы емкостью 1,8 мл и устанавливают мешалку. После добавления растворителя суспензии помещают в окружение с температурой 25 и 50°C при перемешивании. Материал из суспензии отбирают в моменты времени 2, 4 и 14 дней (выборки из одного и того же флакона для растворителя и для температуры). Полученные материалы анализируют во влажном состоянии с помощью РГДГ и цифровой визуализации. Как можно увидеть из табл. 20, Форма В превращается в Форму А во всех органических растворителях и в воде при 37°C. Образцы, отобранные через 2 и 4 дня в воде при 25°C, показали, что твердое вещество представляет собой смесь Формы А и гепта-гидратированной Формы D. Полученный результат указывает на то, что Форма В превращается в Форму D в водной среде, и что Формы А остается стабильной. В образцах, отобранных на 14-й день, присутствовала только Форма А, что указывает на ее более высокую стабильность в воде, по сравнению с Формой D.

Таблица 20. Эксперименты с суспендированием

Масса (мг) формы А/В	Растворитель	2 дня		4 дня		2 недели	
		25°C	60°C	25°C	60°C	25°C	60°C
15 А	Вода	А+D	А	А+D	А	А	А
16,5 А	н-Гептан	А	А	А	А	А	А
17 А	1-Бутанол	А	А	А	А	А	А
18 А	Метанол	А	А	А	А	А	А
18,5 А	Ацетон	А	А	А	А	А	А
28,7 В	Вода	А	А	А	А	А	А
34,7 В	н-Гептан	А	А	А	А	А	А
27,4 В	1-Бутанол	А	А	А	А	А	А
28,4 В	Метанол	А	А	А	А	А	А
27,6 В	Ацетон	А	А	А	А	А	А

Эксперименты с диффузией паров в раствор

В экспериментах с диффузией паров в раствор, насыщенные растворы бригаитиниба подвергают воздействию паров растворителя в течение двух недель при комнатной температуре. Аликвоту насыщенного раствора переносят во флакон, который оставляют открытым и помещают в закупоренную емкость с антирастворителем (см. табл. 20). Через две недели образцы оценивают на предмет образования твердого вещества. Если твердое вещество присутствует, жидкость отделяют от твердого вещества, которое затем сушат под глубоким вакуумом. В случаях, когда осаждения не наблюдается, растворители помещают в окружения с температурой 5°C на ночь для ускорения осаждения. Если твердые вещества не образуются, жидкость упаривают при 200 мбар в течение 75 ч или, если твердые вещества по-прежнему отсутствуют, жидкость дополнительно упаривают при 10 мбар в течение максимум 10 дней. Все полученные твердые вещества анализируют в сухом состоянии с помощью РГДГ и цифровой визуализации. В табл. 21 представлены условия эксперимента и соответствующие твердые формы.

Таблица 21. Эксперименты с диффузией пара в раствор

Растворитель	Объем (мкл)	Антирастворитель	Твердое через 2 недели?	Форма (РГДГ)
Анизол	8000	Нитробензол	Н	А
п-Ксилол	30000	Анизол	Н	А
Динизопропиловый эфир*	5000	Диэтоксиметан	Н	-

Изопропилацетат	40000	Вода	Н	А
Циклогексанол	40000	<i>цис</i> -Декагидронафталин	Н	А
Циклогексанон	40000	<i>N</i> -Метил-2-пирролидон	Н	А
Этилформиат	8000	<i>n</i> -Гексан	Н	А
Этилформиат	8000	Циклогексан	Н	А
Этилформиат	8000	2,2,4-Триметилгептан	Н	А
Этилформиат	8000	<i>n</i> -Гептан	Н	А
Тетрагидрофуран	40000	Циклогексанон	Н	А
Диметилловый эфир этиленгликоля	8000	<i>n</i> -Пентан	Н	А
Диметилловый эфир этиленгликоля	8000	2-Метилпентан	Н	А

Диметиловый эфир этиленгликоля	8000	n-Гексан	Н	А
Диметиловый эфир этиленгликоля	8000	Циклогексан	Н	А
Диметиловый эфир этиленгликоля	8000	n-Гептан	Н	А
Этиленгликол ьдиацетат*	8000	Бис(2- метоксиэтиловый) эфир	Н	-
n-Нонан*	40000	1-Октанол	Н	-
1,2,3,4- Тетрагидрона фгалин*	8000	Кумен	Н	-
1,4-Диоксан (экстрасухой)	2000	Циклогексан	Н	А
Изоамилацета т*	4000	Нитробензол	Н	А
n-Гептан	40000	n-Ксилол	Н	А

<i>цис</i> -Декагидронафталин	8000	Метилциклогексан	Н	Ам
2,2,4-Триметилпентан	8000	<i>цис</i> -Декагидронафталин	Н	А
1,2-Пропандиол*	8000	<i>трет</i> -Бутилметилэфир	Н	-
1,2-Пропандиол*	8000	Вода	Н	-
<i>н</i> -Амилацетат	8000	1-Октанол	Н	А
<i>н</i> -Амилацетат*	8000	Этиленгликольдиациацетат	Н	-
Этанол	2000	Вода	Н	А
Метанол	600	Вода	Д	А
Ацетон*	8000	Вода	Н	-
Хлороформ*	200	<i>трет</i> -Бутилметилэфир	Н	-
Хлороформ*	200	Ацетонитрил	Д	-
Кумен	8000	<i>цис</i> -Декагидронафталин	Н	А

* После упаривания выход не получен

Эксперименты с диффузией паров на твердых веществах

Для 34 экспериментов с диффузией паров на твердых веществах получали аморфный бригатиниб путем помола исходного материала в течение 4 ч. Флаконы, содержащие аморфный бригатиниб, оставляют открытыми и помещают в закупоренные флаконы емкостью 40 мл, содержащие 2 мл растворителя (см. табл. 21). Аморфный бригатиниб подвергают воздействию паров растворителя в течение двух недель при комнатной температуре. В конце эксперимента твердые вещества собирают во влажном и сухом состоянии и анализируют с помощью РГДГ и цифровой визуализации. См. табл. 22 относительно применявшихся условий кристаллизации и соответствующих твердых форм, полученных в этих условиях.

Таблица 22. Диффузия паров на твердых веществах

Растворитель	Масса (мг)	Твердые вещества через 2 недели?	Форма влажная (РГДГ)	Форма сухая (РГДГ)
Этиловый эфир	30,7	Д	А	А
<i>n</i> -Пентан	34,8	Д	А	А
Дихлорметан	30,1	Н	–	Ам
Этилформиат	29,8	Д	А	А
<i>трет</i> -Бутилметилвый эфир	30,5	Д	А	А
Ацетон	33,7	Д	А	А
Метилацетат	31,2	Д	А	А
Хлороформ	28,6	Н	–	А+Ам
Метанол	27,6	Д	А	А
Тетрагидрофуран	31,7	Д	А	А
Гексан	29,3	Д	А	А
Этилацетат	35,9	Д	А	А
Этанол	30,7	Д	А	А
2-Бутанон	28,8	Д	А	А
Циклогексан	29,2	Д	А	А

Ацетонитрил	29,1	Д	А	А
2-Пропанол	29,8	Д	А	А
1,2-Диметоксиэтан	36,1	Д	А	А
Изопропилацетат	30,3	Д	А	А
1-Пропанол	30,1	Д	А	А
Гептан	39,1	Д	А	А
2-Бутанол	29,7	Д	А	А
Метилциклогексан	29,9	Д	А	А
n-Пропилацетат	34,8	Д	А	А
1,4-Диоксан	35,1	Д	А	А
Изобутанол	31,3	Д	А	А
Толуол	37,5	Д	А	А
Изобутилацетат	33,1	Д	А	А
1-Бутанол	38,1	Д	А	А
Вода	37,6	Д	А	А+В+С
n-Бутилацетат	35,4	Д	А	А
2-Гексанон	31,9	Д	А	А
Хлорбензол	33,8	Д	А	А
2-Этоксизтанол	32,0	Д	А	А

Эксперименты с помолом с применением растворителя В экспериментах с помолом с применением растворителя, небольшое количество растворителя добавляют к твердому бригатинобу, который предварительно был механически измельчен во флаконе из нержавеющей стали, содержащим 2 мелющих шара из нержавеющей стали. Таким образом было изучено 17 различных растворителей. Как правило, навеску 30 мг исходного материала помещают во флакон для помола и 10 мкл растворителя добавляют во флакон. Эксперименты с помолом проводят при 30 Гц в течение 60 мин. Затем образцы собирали и анализировали с помощью РГДГ (влажное состояние) и цифровой визуализации. См. табл. 23 относительно изменявшихся условий кристаллизации и соответствующих твердых форм, полученных в этих условиях.

Таблица 23. Эксперименты с помолом с применением растворителя

Растворитель	Масса (мг)	Объем (мкл)	Форма (РГДГ)
Этанол	30,7	10	А
Циклогексан	30,8	10	А

Ацетонитрил	34,1	10	А
2-Пропанол	35,0	10	А
Диметилловый эфир этиленгликоля	31,5	10	А
Изопропилацетат	30,3	10	А
<i>n</i> -Гептан	32,1	10	А
Вода	32,5	10	А
1,4-Диоксан	32,0	10	А
Изобутанол	31,5	10	А
Толуол	31,8	10	А
Бутилацетат	33,0	10	А
2-Гексанон	30,7	10	А
Хлорбензол	30,8	10	А
Ацетон	30,3	10	А
Кумен	31,0	10	А
Анизол	31,8	10	А

Эксперименты с термоциклами

Приготовлены всего 33 суспензии и 1 раствор (хлороформ) исходного материала в растворителях при комнатной температуре. Смеси помещают в Crystal16™ для обработки в соответствии со следующим температурным профилем:

- 1) Нагревание со скоростью 5°C/ч до 40°C при перемешивании (500 об/мин)
- 2) Охлаждение со скоростью 5°C/ч до 5°C при перемешивании (200 об/мин)
- 3) Старение в течение 30 мин при 5°C
- 4) Повторение 8 циклов

После завершения цикла программы, твердые вещества отделяют от маточников центрифугированием, сушат при 200 мбар в течение 48 ч (в случае 2-этоксизтанола в течение 283 ч) и анализируют с помощью РГДГ и цифровой визуализации. См. табл. 24 относительно применявшихся условий кристаллизации и соответствующих твердых форм, полученных в этих условиях. Твердая форма (или смесь) после стрелки (→) обнаружена при повторной регистрации РГДГ измерительных пластин после хранения в условиях окружающей среды в течение 5 недель.

Таблица 24. Эксперименты с термоциклами

Растворитель	Масса (мг)	Объем (мкл)	Твердый после последнего цикла?	Форма сухая (РГДГ)	Форма из маточника (РГДГ)
Этилформиат	20,5	750	Д	А	-
<i>трет</i> - Бутилметилловый эфир	20,1	750	Д	А	-

035145

Ацетон	20,0	750	Д	А	-
Метилацетат	21,9	750	Д	А	-
Хлороформ	173,3	400	Д	А	А+G
Метанол	20,6	500	Н	А	-
Тетрагидрофуран	20,6	750	Д	А	А
Гексан	20,4	750	Д	А	-
Этилацетат	22,0	750	Д	А	-
Этанол	19,2	750	Д	А	А
Циклогексан	19,8	750	Д	А	-
Ацетонитрил	19,8	750	Д	А	-
Изопропанол	21,4	750	Д	А	-
Диметилловый эфир этиленгликоля	23,4	750	Д	А	-
Изопропилацетат	20,0	750	Д	А	-
n-Гептан	19,2	750	Д	А	А+L → А
2-Бутанол	17,9	750	Д	А	-

Вода	21,7	750	Д	А	–
Метилциклогексан	18,9	750	Д	А	–
1,4-Диоксан	21,7	750	Д	А	–
Проилацетат	23,7	750	Д	А	–
Изобутанол	21,3	750	Д	А	А
Толуол	20,5	750	Д	А	–
Изобутилацетат	21,0	750	Д	А	–
2-Метоксиэтанол	56,5	750	Д	А	А
Бутилацетат	18,9	750	Д	А	–
2-Гексанон	22,1	750	Д	А	–
Хлорбензол	20,0	750	Д	А	А
2-Этоксизэтанол	20,1	750	Н	А	–
1-Пентанол	19,4	750	Д	А	А
м-Ксилол	20,4	750	Д	А	–
Кумен	19,7	750	Д	А	–
N,N-Диметилформамид	20,0	750	Д	А	А
Анизол	18,8	750	Д	А	А

Эксперименты РГДГ с переменной температурой

Данные были получены для Форм А, В, С и D почти сразу после достижения целевой температуры (в пределах около 10 мин).

В случае Формы А температура, применяемая в эксперименте, составляла 25, 40, 60, 100, 120, 140, 150, 160, 170, 180, 190 и 200°C. Регистрация данных длилась 20 мин для каждой температуры, а время стабилизации между измерениями составляло 10 мин. Данные РГДГ с переменной температурой, полученные для Формы А, не выявили каких-либо фазовых переходов. Наблюдались только сдвиги пиков, отнесенные на счет теплового расширения.

В случае Формы В температура, применяемая в эксперименте, составляла 25, 40, 60, 100, 120, 140, 150, 155, 160, 165, 170, 180 и 190°C. Регистрация данных длилась 45 мин для каждого значения температуры, а время стабилизации между измерениями составляло 10 мин. При 150°C наблюдалось частичное превращение в Форму А, а при 155°C превращение было полным. После этого Форма А оставалась стабильной на протяжении остальной части температурного профиля.

В случае Формы С температура, применяемая в эксперименте, составляла 25, 40, 60, 70, 80, 100, 120, 140, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 190 и 200°C. Регистрация данных длилась 40 мин для каждой температуры, а время стабилизации между измерениями составляло 10 мин. Форма С нестабильна при температурах выше 25°C. При первом измерении материал уже частично был превращен в дегидратированную Форму В. Впоследствии превращения твердой формы напоминали наблюдаемые в экспериментах ПТ-РГДГ для Формы В, с той разницей, что превращение Формы В в Форму А начиналось уже при 120°C. Превращение завершалось при такой же температуре (155°C). И в этом эксперименте не наблю-

далось фазового перехода при охлаждении.

В случае Формы D температура, применяемая в эксперименте, составляла 25, 35, 45, 55, 65, 75, 85, 100, 120, 140, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 190 и 200°C. Регистрация данных длилась 10 мин для температуры 25-85°C, со временем стабилизации 1 мин и 40 мин для температуры 100-25°C со временем стабилизации 10 мин. ДГРГ с переменной температурой подтвердила, что гепта-гидратированная Форма D нестабильна при температурах выше 25°C. Действительно, после первого измерения Форма D уже была превращена (частично) в гидратированную Форму С (при 35°C) и дегидратированную Форму В при 45°C. Соответственно превращения твердой формы напоминали наблюдаемые в экспериментах ПТ-РГДГ для Формы С: Форма В превращалась (частично) в Форму А при 120°C. Превращение завершалось при 150°C. При охлаждении на наблюдалось фазовых переходов.

Эксперименты РГДГ с переменной влажностью

Относительную влажность повышали от исходного значения, доводя до максимума, и затем снова сушили до минимального значения. Регистрация данных длилась 41 мин для каждой стадии, причем отсчет времени начинался после уравновешивания относительной влажности.

В случае Формы А, полученные РГДГ Формы А не показывают какого-либо фазового перехода, ни при 30, ни при 60°C. Только некоторые незначительные, однако явные сдвиги пиков порядка $0,03^\circ$ 2 θ наблюдаются для конкретных пиков, начиная с приблизительно 60% ОВ. Сдвиги пиков являются обратимыми при ОВ около 30%. Далее образец Формы А подвергали воздействию 80% ОВ в течение 15 ч. Сдвиги пиков появляются через 90 мин, причем степень сдвига остается постоянной в течение периода выдерживания при 80% ОВ в течение 15 ч. После возвращения к 10% ОВ пики сдвигаются в исходное положение. Чтобы исследовать количество адсорбированной воды, новый образец Формы А выдерживали в течение 2 ч при 80% и регистрировали ТГМС данного образца. Термограмма ТГМС показывает потерю массы 0,35%, соответствующую 0,1 молекулы воды.

В случае Формы В относительную влажность измеряли при 30°C. Значения % ОВ, при которых проводились измерения, составляли 10, 30, 50, 60, 65, 70, 75, 80%. При сорбции Форма В превращается в гидратированную Форму С, начиная приблизительно с 65% ОВ. При 80% ОВ превращение в Форму С завершается. После десорбции Форма С дегидратируется до Формы В, начиная с приблизительно 30% ОВ. При 10% ОВ превращение в Форму В завершается.

В случае Формы С, гидрата, относительную влажность измеряли при 30°C. Эксперимент проводили, начиная с максимальной ОВ, с дегидратацией и последующей регидратацией снова до максимального значения. Значения % ОВ, при которых проводились измерения, составляли 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 60 и 80%. При десорбции Форма С дегидратируется до Формы В, начиная с приблизительно 25% ОВ. При 10% ОВ превращение в Форму В завершается. При сорбции Форма В превращается в Форму С, начиная с приблизительно 60% ОВ. При 80% ОВ превращение в Форму С завершается. Результаты согласуются с результатами соответствующих экспериментов с Формой В.

В случае Формы D, гидрата, относительную влажность измеряли при 30°C. Эксперимент проводили, начиная с максимальной ОВ, с дегидратацией и последующей регидратацией снова до максимального значения. Значения % ОВ, при которых проводились измерения, составляли 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 60 и 80%. Несмотря на попытки получить свежеприготовленную Форму D, даже при 80% ОВ первое измерение показало, что твердое вещество уже частично превратилось в Форму С. В дальнейшем, твердое вещество превращалось в гидратированную Форму С и, в конечном счете, в безводную Форму В, как уже наблюдалось в экспериментах ПВ-РГДГ для Форм В и С. При десорбции гепта-гидратированная Форма D превращается в гидратированную Форму С. Форма С дегидратируется до Формы В, начиная с приблизительно 20% ОВ. При 10% ОВ превращение в Форму В завершается. При сорбции Форма В превращается в Форму С, начиная с приблизительно 40% ОВ. При 80% ОВ превращение в Форму С завершается. Твердое вещество не гидратируется до Формы D, поскольку относительная влажность 80% является недостаточной; для превращения в Форму D можно применять выдержку при относительной влажности 95%.

Эксперименты с динамической сорбцией паров

В трех экспериментах относительную влажность ДСП меняли следующим образом:

Эксп. 1: 5% → 95% → 65% ОВ

Эксп. 2: 5% → 95% → 5% ОВ

Эксп. 3: 5% → 95% ОВ

Эксп. 4: 0% в течение 6 ч → 5% в течение 1 ч → 15% в течение 1 ч → 25-85% градиент в течение 2 ч → 95% ОВ в течение 5 ч

В ходе Эксп. 1 Форма В в процессе сорбции адсорбировала массу воды, соответствующую 2,26 молекулы воды в диапазоне 45-95% ОВ, как проиллюстрировано на фиг. 44. При десорбции до 65% ОВ, масса набранной воды оставалась почти неизменной. РГДГ твердого вещества показала, что оно представляло собой гидратированную Форму С. Дополнительная масса набранной воды может быть отнесена на счет адсорбции на поверхности материала.

В ходе Эксп. 2 в процессе сорбции наблюдали две стадии увеличения массы воды, как проиллюст-

рировано на фиг. 45. На первой стадии в диапазоне от 45 до 85% ОВ наблюдалось изменение массы 6,45%, что соответствовало 2,1 молекулы воды. Данные согласуются с гидратированной Формой С, образующейся на данной стадии. На второй стадии в диапазоне от 85 до 95% ОВ было достигнуто общее изменение массы 16,7%. Дальнейшее увеличение массы на 17,4% наблюдалось при 85% ОВ в ходе десорбции. Увеличение набора массы во время десорбции указывает на то, что не было достигнуто равновесие в течение одного часа при 95% ОВ и адсорбция воды продолжалась в ходе снижения влажности по меньшей мере до 85% ОВ. Максимальное изменение массы соответствует 5,6 молекулы воды. Данные согласуются с гепта-гидратированной Формой D, которая (частично) образуется при максимальной ОВ. В ходе двухстадийной десорбции изменение массы грубо оставалось стабильным до около 75% ОВ и после этого снижалось до около 5,2%. Последнее изменение массы соответствует около 1,7 молекулы воды. На этой стадии данные согласуются с образованием гидратированной Формы С. После этого и до около 25% ОВ набранная масса снижается до 4,2%, что соответствует 1,4 молекулы воды. Данные согласуются с образованием смеси гидратированной Форме С и безводной Формы В. Далее набранная вода терялась в одну стадию, в диапазоне от 25 до 15% ОВ. РГДГ материала в конце цикла сорбции-десорбции показала, что он представляет собой смесь Форм В и С.

В ходе Эксп. 3 ДСП показала двухступенчатую адсорбцию воды, как проиллюстрировано на фиг. 46. Изменение массы в ходе первой стадии (в диапазоне 45-85% ОВ) составило 5,59%, что соответствует 1,8 молекулы воды. Общее изменение массы при 95% ОВ составило 15,88%, что соответствует 5,15 молекулы воды. РГДГ твердого вещества после цикла показала, что оно представляет собой Формы В+С.

В ходе Эксп. 4 отклонения между измеренными значениями набора или потери массы воды и ожидаемыми в соответствии с количеством молекул воды могут быть объяснены тем, что измерения проводили до достижения равновесного состояния. Следовательно, в данном эксперименте профиль относительной влажности был модифицирован с целью изучения влияния более длительного времени уравнивания на каждой стадии. Как можно увидеть на фиг. 47, максимальное изменение массы составляло 22,2%, что соответствует 7,2 молекул воды. РГДГ материала после цикла соответствовала Формам С+D.

Исследования гидратации Форм А и В

Суспендирование Форм А и В (по отдельности) проводили при комнатной температуре в воде, буферном растворе HCl с рН 1,0 (0,1 н HCl) и ИЖС (Форма А). Твердые вещества собирали и регистрировали РГДГ во влажном состоянии через 45 мин, 1,5, 15, 48 ч и 10 дней (кроме ИЖС). Форма А оставалась стабильной даже через 10 дней суспендирования в воде и буферном растворе HCl или через 1,5 ч в ИЖС. Форма В через 45 мин превращалась в гепта-гидратированную Форму D, которая оставалась стабильной по меньшей мере в течение 10 дней. В отдельном эксперименте, в котором Форму В подвергали воздействию 90% ОВ на протяжении одного дня, материал превращался в смесь Форм С и D.

Дегидратация Форм С и D

В табл. 25 приведен перечень условий сушки для Формы С, вместе с конечной твердой формой. При давлении окружающей среды Форма С, по-видимому, остается стабильной через 1,5 ч при 30°C, в то время как при 40°C она превращается в Форму В в течение одного часа.

В табл. 26 приведен перечень способов сушки Формы D. Форма D при давлении 5 мбар и температуре 60°C превращается в Форму В через 24 ч. В некоторых случаях небольшие количества Формы С обнаруживались на РГДГ даже после 5 дней сушки. Это явление может быть объяснено различной морфологией частиц (мелкие частицы против агломератов/агрегатов). При 60°C и 50 мбар Форма D превращается в смесь Форм В+С через 86 ч, а в Форму В через 110 ч. В общем, происходит образование Форм В и С в зависимости от времени и давления.

Таблица 25. Дегидратация Формы С

Температура (°C)	0,5 часа	1 час	1,5 часа	4,5 часа
20	С	-	С	-
30	С	-	С	-
40	-	В	-	В

Таблица 26. Дегидратация Формы D

Время (час) при 60°C	50 мбар	5 мбар	давление окружающей среды
24	-	B	-
28	-	B+C	-
5 дней	-	B+C	-
6 дней	-	B	-
15 (КТ)	-	C	-
20 (КТ)	-	B+C	-
15	-	C+D	-
20	-	B+C	-
86	B+C	-	-
110	B	-	-
65	B+C	-	-
86	B	-	-
8 дней, закупоренный флакон при КТ	-	-	B+C

В табл. 27 приведены твердые формы бригаитиниба, вместе со способами кристаллизации, которыми они получены, и соответствующими растворителями. В таблице представлены результаты свыше 600 экспериментов с твердыми формами, для которых были зарегистрированы РГДГ во влажном и/или сухом (влажное и сухое состояние рассматриваются как отдельные эксперименты). В восьми случаях отнесение формы не было осуществлено из-за низкого выхода. Твердая(ые) форма(ы) после стрелки была/были получены при повторной регистрации РГДГ после хранения измерительных пластин в условиях окружающей среды в течение нескольких недель (2-5 недель).

Таблица 27. Краткая характеристика твердых форм бригаитиниба

Полученная форма	Распространенность	Способы кристаллизации	Растворитель, антирастворитель
Am	3	Горячая фильтрация, 1; диффузия паров на твердых веществах, 1; диффузия паров на жидкостях, 1	2,2,4-Триметилпептан/пинаколон (50/50); <i>цис</i> -декагидронафталин/метилциклогексан (50/50); дихлорметан
A	562	Все способы	Все растворители
D	1	Антирастворитель	Метанол (P)/вода (AP)
E	1	Лиофилизация	Хлороформ
F	1	Лиофилизация	Трифторэтанол/вода (90:10)
G → A	1	Антирастворитель	Хлороформ(P) / ацетонитрил (AP)
H → A+H, A	5	Испарительное охлаждение (масштаб мкл)	Метанол/хлороформ (50/50)
A+Am	1	Диффузия паров на твердых веществах	Хлороформ
A+B+C	1	Диффузия паров на твердых веществах	Вода
A+C	4	Горячая фильтрация, 3 Испарительная, 1	Ацетон/вода (50/50) Вода/метанол (50/50) Вода/1,4-диоксан (50/50) Ацетон/вода (50/50)

A+E	2	Суспензия	Хлороформ
A+G	2	Антирастворитель, 1 Термоциклизация, 1	Хлороформ (P)/ трет-бутилметилловый эфир (AP) Хлороформ
A+H	12	AP, 2 Испарительное охлаждение (масштаб мкл), 10	Этанол (P)/вода (AP) 1,4-Диоксан (P)/вода (AP) Метанол Метанол/хлороформ (50/50) Метанол/ацетонитрил (50/50)
A+J → A+J	1	Испарительное охлаждение (масштаб мкл)	2-Метоксизтанол
A+K → A+K	1	Испарительное охлаждение (масштаб мкл)	
A+L → A+L, A	4	Суспензия	

III. Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предлагаются фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одну кристаллическую форму бригаиниба и по меньшей мере один компонент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, фармацевтически приемлемых основ и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере одна кристаллическая форма бригаиниба присутствует в терапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере одна кристаллическая форма бригаиниба является, по существу, чистой. В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере одна кристаллическая форма бригаиниба выбрана из Формы А, Формы В, Формы С, Формы D, Формы Е, Формы F, Формы G и Формы Н. В некоторых вариантах реализации изобретения кристаллический бригаиниб представляет собой Форму А.

В некоторых вариантах реализации изобретения единица дозированной формы фармацевтической композиции содержит одну кристаллическую форму бригаиниба в качестве АФИ. В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагаются фармацевтические композиции, состоящие из одной кристаллической формы бригаиниба. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предлагаются фармацевтические композиции, состоящие из одной кристаллической формы бригаиниба и по меньшей мере одного компонента, выбранного из фармацевтически приемлемых носителей, фармацевтически приемлемых основ и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предлагаются фармацевтические композиции, по существу, состоящие из одной кристаллической формы бригаиниба и необязательно по меньшей мере одного компонента, выбранного из фармацевтически приемлемых носителей, фармацевтически приемлемых основ и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предлагаются фармацевтические композиции, полученные путем объединения по меньшей мере одной кристаллической формы бригаиниба и по меньшей мере одного компонента, выбранного из фармацевтически приемлемых носителей, фармацевтически приемлемых основ и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В некоторых вариантах реализации единица дозированной формы фармацевтической композиции содержит более чем одну кристаллическую форму бригаиниба. В некоторых вариантах реализации более чем 50%, более чем 70%, более чем 80%, более чем 90%, более чем 95% или более чем 99% бригаиниба в композиции находится в одной кристаллической форме. В некоторых вариантах реализации изобретения одна кристаллическая форма бригаиниба выбрана из Формы А, Формы В, Формы С, Формы D, Формы Е, Формы F, Формы G и Формы Н. В некоторых вариантах реализации одна кристаллическая форма бригаиниба является Формой А.

В некоторых вариантах реализации одна или все кристаллические формы являются, по существу, чистыми. Например, в некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит, по существу, чистую Форму А бригаиниба и по меньшей мере один компонент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, фармацевтически приемлемых основ и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция

содержит Форму А и Форму В бригаитиниба и по меньшей мере один компонент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, фармацевтически приемлемых основ и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Другие варианты реализации изобретения являются вариациями на данную тему и будут очевидными для специалистов в данной области в свете прочтения настоящего документа. Например, в некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция может содержать Форму А и по меньшей мере одну дополнительную кристаллическую форму бригаитиниба, выбранную из Форм В, С, D, E, F, G, H, J и К, и по меньшей мере один компонент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, фармацевтически приемлемых основ и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

По меньшей мере один компонент может быть легко выбран обычным специалистом в данной области техники и может быть определен на основе схемы введения. Иллюстративные и неограничивающие примеры подходящих способов введения включают пероральный, назальный, парентеральный, местное применение, трансдермальный и ректальный. Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут принимать любую фармацевтическую форму, которую специалист считает пригодной. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтических форм включают твердые, полутвердые, жидкие составы и лиофилизированные составы, например таблетки, порошки, капсулы, суппозитории, суспензии, липосомы и аэрозоли.

В некоторых вариантах фармацевтические композиции дополнительно содержат по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, может вводиться индивидууму, перенесшему одно или несколько других терапевтических вмешательств (например, кризотиниб или другие ингибиторы киназы, интерферон, трансплантат костного мозга, ингибиторы фарнезилтрансферазы, бифосфонаты, талидомид, противораковые вакцины, гормональная терапия, антитела, облучение и т.д.). Например, в некоторых вариантах реализации изобретения соединение, раскрытое в настоящем документе, может применяться в качестве компонента комбинированной терапии по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом (например, таким как противораковый агент), по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом, который введен в состав вместе или отдельно от соединения, описанного в настоящем документе.

В настоящем документе термин "соединение, описанное в настоящем документе" относится по меньшей мере к одной кристаллической форме бригаитиниба, выбранной из описанных в настоящем документе, а именно Форм А, В, С, D, E, F, G, H, J и К, и аморфному бригаитинибу. Соединение, описанное в настоящем документе, может присутствовать в фармацевтической композиции в качестве единственного активного агента или может быть объединено по меньшей мере с одним дополнительным активным агентом, который может представлять собой другую форму или аморфный бригаитиниб или другое соединение, кроме бригаитиниба.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, может быть специально составлена для введения в твердой или жидкой форме, включая, в качестве неограничивающих примеров, адаптированные для следующего: пероральное введение, например микстуры (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки (например, предназначенные для буккального, сублингвального и системного всасывания), капсулы, болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык и интрадуоденального способа введения; парентеральное введение, в том числе внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутримышечное, внутрисосудистое, внутрибрюшинное или инфузия, например, стерильного раствора, стерильной суспензии, или с замедленным высвобождением; для местного применения, например, в виде крема, мази, пластыря с контролируемым высвобождением или спрея, наносимого на кожу; интравагинально или интаректально, например, в виде пессария, крема, стента или пены; сублингвально; в глаз; внутривлагалищно; локальное введение с помощью катетера или стента; интратекально или назально.

Неограничивающие примеры подходящих носителей, которые могут применяться в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.), растительные масла (такие как оливковое масло), пригодные для инъекций органические сложные эфиры (такие как этилолеат) и их смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем применения покрывающих материалов, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно-активных веществ.

В некоторых вариантах реализации композиции, описанные в настоящем документе, дополнительно содержат по меньшей мере один адъювант, выбранный из консервантов, увлажнителей, эмульгаторов, диспергирующих агентов, смазывающих агентов, антиоксидантов, антибактериальных агентов, противогрибковых агентов (например, парабен, хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота и т.п.), изотонических агентов (например, сахара, хлорид натрия и т.п.) и агентов, способных замедлять абсорбцию (например, алюминий моностеарат, желатин и т.п.).

Способы получения композиций, рассмотренных в настоящем документе, могут, например, включать объединение по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем документе, и друго-

го(их) компонента(ов), например, такого(их) как химиотерапевтический(е) агент(ы) и/или носитель(и). В некоторых вариантах реализации изобретения композиции получают путем равномерного и однородного объединения соединения, описанного в настоящем документе, по меньшей мере с одним носителем, выбранным из жидких носителей и тонко измельченных твердых носителей, при необходимости, с последующим приданием продукту формы.

Препараты для таких фармацевтических композиций хорошо известны из уровня техники. См., например, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); все из которых включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. За исключением случаев, когда среда любого обычного вспомогательного вещества несовместима с предложенными в настоящем документе соединениями, например, из-за того, что она вызывает какие-либо нежелательные биологические эффекты или иным образом взаимодействует с вредным эффектом с любым(и) другим(и) компонентом(ами) фармацевтически приемлемой композиции, применение вспомогательного вещества находится в пределах настоящего изобретения.

В некоторых вариантах реализации изобретения концентрация бригаитиниба в описанной фармацевтической композиции составляет менее 100, около 90, около 80, около 70, около 60, около 50, около 40, около 30, около 20, около 19, около 18, около 17, около 16, около 15, около 14, около 13, около 12, около 11, около 10, около 9, около 8, около 7, около 6, около 5, около 4, около 3, около 2, около 1, около 0,5, около 0,4, около 0,3, около 0,2, около 0,1, около 0,09, около 0,08, около 0,07, около 0,06, около 0,05, около 0,04, около 0,03, около 0,02, около 0,01, около 0,009, около 0,008, около 0,007, около 0,006, около 0,005, около 0,004, около 0,003, около 0,002, около 0,001, около 0,0009, около 0,0008, около 0,0007, около 0,0006, около 0,0005, около 0,0004, около 0,0003, около 0,0002, или около 0,0001% мас./мас., мас./об. или об./об. В настоящем документе "около" обозначает $\pm 10\%$ от модифицированного значения.

В некоторых вариантах реализации изобретения концентрация бригаитиниба в описанных фармацевтических композициях составляет более чем около 90, около 80, около 70, около 60, около 50, около 40, около 30, около 20, около 19,75, около 19,50, около 19,25, около 19, около 18,75, около 18,50, около 18,25, около 18, около 17,75, около 17,50, около 17,25, около 17, около 16,75, около 16,50, около 16,25, около 16, около 15,75, около 15,50, около 15,25, около 15, около 14,75, около 14,50, около 14,25, около 14, около 13,75, около 13,50, около 13,25, около 13, около 12,75, около 12,50, около 12,25, около 12, около 11,75, около 11,50, около 11,25, около 11, около 10,75, около 10,50, около 10,25, около 10, около 9,75, около 9,50, около 9,25, около 9, около 8,75, около 8,50, около 8,25, около 8, около 7,75, около 7,50, около 7,25, около 7, около 6,75, около 6,50, около 6,25, около 6, около 5,75, около 5,50, около 5,25, около 5, около 4,75, около 4,50, около 4,25, около 4, около 3,75, около 3,50, около 3,25, около 3, около 2,75, около 2,50, около 2,25, около 2, около 1,75, около 1,50, около 1,25, около 1, около 0,5, около 0,4, около 0,3, около 0,2, около 0,1, около 0,09, около 0,08, около 0,07, около 0,06, около 0,05, около 0,04, около 0,03, около 0,02, около 0,01, около 0,009, около 0,008, около 0,007, около 0,006, около 0,005, около 0,004, около 0,003, около 0,002, около 0,001, около 0,0009, около 0,0008, около 0,0007, около 0,0006, около 0,0005, около 0,0004, около 0,0003, около 0,0002 или около 0,0001% мас./мас., мас./об. или об./об. В настоящем документе "около" обозначает $\pm 10\%$ от модифицированного значения.

В некоторых вариантах реализации изобретения концентрация бригаитиниба в описанных фармацевтических композициях составляет от около 0,0001 до около 50%, от около 0,001 до около 40%, от около 0,01 до около 30%, от около 0,02 до около 29%, от около 0,03 до около 28%, от около 0,04 до около 27%, от около 0,05, до около 26%, от около 0,06 до около 25%, от около 0,07 до около 24%, от около 0,08 до около 23%, от около 0,09 до около 22%, от около 0,1 до около 21%, от около 0,2 до около 20%, от около 0,3 до около 19%, от около 0,4 до около 18%, от около 0,5 до около 17%, от около 0,6 до около 16%, от около 0,7 до около 15%, от около 0,8 до около 14%, от около 0,9 до около 12%, от около 1 до около 10% мас./мас., мас./об. и об./об. В настоящем документе "около" обозначает $\pm 10\%$ от модифицированного значения.

В некоторых вариантах реализации изобретения концентрация бригаитиниба в описанных фармацевтических композициях находится в пределах от около 0,001 до около 10%, от около 0,01 до около 5%, от около 0,02 до около 4,5%, от около 0,03 до около 4%, от около 0,04 до около 3,5%, от около 0,05 до около 3%, от около 0,06 до около 2,5%, от около 0,07 до около 2%, от около 0,08 до около 1,5%, от около 0,09 до около 1%, от около 0,1 до около 0,9% мас./мас., мас./об. и об./об. В настоящем документе "около" обозначает $\pm 10\%$ от модифицированного значения.

В некоторых вариантах реализации изобретения количество бригаитиниба в описанных фармацевтических композициях равно или менее, чем около 10 г, около 9,5 г, около 9,0 г, около 8,5 г, около 8,0 г, около 7,5 г, около 7,0 г, около 6,5 г, около 6,0 г, около 5,5 г, около 5,0 г, около 4,5 г, около 4,0 г, около 3,5

г, около 3,0 г, около 2,5 г, около 2,0 г, около 1,5 г, около 1,0 г, около 0,95 г, около 0,9 г, около 0,85 г, около 0,8 г, около 0,75 г, около 0,7 г, около 0,65 г, около 0,6 г, около 0,55 г, около 0,5 г, около 0,45 г, около 0,4 г, около 0,35 г, около 0,3 г, около 0,25 г, около 0,2 г, около 0,15 г, около 0,1 г, около 0,09 г, около 0,08 г, около 0,07 г, около 0,06 г, около 0,05 г, около 0,04 г, около 0,03 г, около 0,02 г, около 0,01 г, около 0,009 г, около 0,008 г, около 0,007 г, около 0,006 г, около 0,005 г, около 0,004 г, около 0,003 г, около 0,002 г, около 0,001 г, около 0,0009 г, около 0,0008 г, около 0,0007 г, около 0,0006 г, около 0,0005 г, около 0,0004 г, около 0,0003 г, около 0,0002 г или около 0,0001 г. В некоторых вариантах реализации изобретения количество одного или более соединений, описанных в настоящем документе, может составлять более чем около 0,0001 г, около 0,0002 г, около 0,0003 г, около 0,0004 г, около 0,0005 г, около 0,0006 г, около 0,0007 г, около 0,0008 г, около 0,0009 г, около 0,001 г, около 0,0015 г, около 0,002 г, около 0,0025 г, около 0,003 г, около 0,0035 г, около 0,004 г, около 0,0045 г, около 0,005 г, около 0,0055 г, около 0,006 г, около 0,0065 г, около 0,007 г, около 0,0075 г, около 0,008 г, около 0,0085 г, около 0,009 г, около 0,0095 г, около 0,01 г, около 0,015 г, около 0,02 г, около 0,025 г, около 0,03 г, около 0,035 г, около 0,04 г, около 0,045 г, около 0,05 г, около 0,055 г, около 0,06 г, около 0,065 г, около 0,07 г, около 0,075 г, около 0,08 г, около 0,085 г, около 0,09 г, около 0,095 г, около 0,1 г, около 0,15 г, около 0,2 г, около 0,25 г, около 0,3 г, около 0,35 г, около 0,4 г, около 0,45 г, около 0,5 г, около 0,55 г, около 0,6 г, около 0,65 г, около 0,7 г, около 0,75 г, около 0,8 г, около 0,85 г, около 0,9 г, около 0,95 г, около 1 г, около 1,5 г, около 2 г, около 2,5 г, около 3 г, около 3,5 г, около 4 г, около 4,5 г, около 5 г, около 5,5 г, около 6 г, около 6,5 г, около 7 г, около 7,5 г, около 8 г, около 8,5 г, около 9 г, около 9,5 г или около 10 г. В настоящем документе "около" обозначает $\pm 10\%$ от модифицированного значения.

В некоторых вариантах реализации изобретения количество бригаитиниба в описанных фармацевтических композициях находится в диапазоне от около 0,0001 до около 10 г, около 0,0005 г до около 9 г, около 0,001 г до около 0,5 г, около 0,001 г до около 2 г, около 0,001 г до около 8 г, около 0,005 г до около 2 г, около 0,005 г до около 7 г, около 0,01 г до около 6 г, около 0,05 г до около 5 г, около 0,1 г до около 4 г, около 0,5 г до около 4 г или около 1 г до около 3 г. В настоящем документе "около" обозначает $\pm 10\%$ от модифицированного значения.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предлагаются фармацевтические композиции для перорального введения, содержащие по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, пригодный для перорального введения. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предлагаются фармацевтические композиции для перорального введения, содержащие: (i) терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем документе; необязательно (ii) эффективное количество по меньшей мере одного второго агента и (iii) по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, пригодное для перорального введения. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит (iv) эффективное количество по меньшей мере одного третьего агента.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция может быть жидкой фармацевтической композицией, подходящей для употребления внутрь. Фармацевтические композиции, пригодные для перорального введения, могут быть представлены, например, в виде единиц лекарственной формы, таких как капсулы, саше или таблетки, или жидкостей или аэрозольных спреев, каждая из которых содержит predetermined количество активного ингредиента в виде порошка или гранул, в виде раствора или суспензии в водной или неводной среде, эмульсии масло-в-воде или эмульсии вода-в-масле. Такие дозированные лекарственные формы можно получать любыми фармацевтическими способами, но все способы включают стадию приведения активного ингредиента в сочетание с носителем, который состоит из одного или более ингредиентов. В целом, фармацевтические композиции получают путем равномерного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями, или с обоими, и затем, при необходимости, придания продукту желаемой формы. Например, таблетку можно получить прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получить прессованием в подходящей машине активного ингредиента в насыпной форме, такой как порошок или гранулы, необязательно в смеси с вспомогательным веществом, таким как, но не ограничиваясь этим, связующий агент, смазывающий агент, инертный разбавитель и/или поверхностно-активный или диспергирующий агент. Формованные таблетки можно получить формованием в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненной инертным жидким разбавителем.

Таблетки могут быть без покрытия или на них известными способами может быть нанесено покрытие с целью замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте, с обеспечением таким образом пролонгированного действия на протяжении более длительного периода. Например, может применяться материал замедленного высвобождения, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Кроме того, препараты для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент может быть смешан с инертным твердым разбавителем, таким как карбонат кальция, фосфат кальция или каолин, или в виде мягких желатиновых капсул, в ко-

торых активный ингредиент может быть смешан с водной или масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение дополнительно включает безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие по меньшей мере один активный ингредиент. Вода может способствовать разложению некоторых соединений. Например, вода может быть добавлена (например, около 5%) в фармацевтической области техники в качестве способа имитации длительного хранения с целью определения таких характеристик, как срок годности или стабильность препаратов с течением времени. Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы могут быть получены с применением безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги и условий низкой влажности или с низким содержанием влаги. Например, фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат лактозу, могут быть безводными, если ожидается значительный контакт с влагой или влажностью в процессе производства, упаковки и/или хранения. Безводную фармацевтическую композицию можно получать и хранить таким образом, чтобы поддерживать ее безводный характер. Таким образом, безводные фармацевтические композиции могут быть упакованы с применением известных материалов для предотвращения контакта с водой, таким образом, что их можно включать в подходящие наборы для составов. Примеры подходящих упаковок включают, но не ограничиваясь этим, герметично запечатанные упаковки из фольги, пластического материала и т.п., односторонние емкости, блистерную упаковку и контурную упаковку.

Активный ингредиент может быть объединен в однородной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с обычными методами составления фармацевтических композиций. Носитель может принимать широкий спектр форм, в зависимости от формы препарата, требуемой для введения. При приготовлении фармацевтических композиций для пероральной лекарственной формы любая из обычных фармацевтических сред может применяться в качестве носителей, например, такие как вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т.п., в случае жидких препаратов для перорального применения (таких как суспензии, растворы и эликсиры) или аэрозолей; или такие носители, как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие агенты, связующие вещества и дезинтегранты могут применяться в случае твердых препаратов для перорального применения, в некоторых вариантах реализации изобретения без применения лактозы. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения можно смешивать с лактозой, сахарозой, порошком крахмала, эфирами целлюлозы и алкановых кислот, алкиловыми эфирами целлюлозы, тальком, стеариновой кислотой, стеаратом магния, оксидом магния, натриевыми и кальциевыми солями фосфорной и серной кислот, желатином, аравийской камедью, альгинатом натрия, поливинилпирролидоном и/или поливиниловым спиртом для последующего приготовления. Например, в случае твердых препаратов для перорального применения подходящие носители включают порошки, капсулы и таблетки. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетки могут быть покрыты оболочкой с применением стандартных водных или неводных технологий.

Неограничивающие примеры связующих веществ, пригодных для применения в фармацевтических композициях и лекарственных формах, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь этим, кукурузный крахмал, картофельный крахмал и другие виды крахмала, желатин, природные и синтетические камеди, такие как акациевая камедь, альгинат натрия, альгиновую кислоту, другие альгинаты, порошкообразный трагакант, гуаровую камедь, целлюлозу и ее производные (например, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, кальций карбоксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу), поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, предварительно клейстеризованный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу и их смеси.

Неограничивающие примеры наполнителей, подходящих для применения в фармацевтических композициях и лекарственных формах, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь этим, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно клейстеризованный крахмал и их смеси.

Дезинтегранты могут применяться в фармацевтических композициях и лекарственных формах, описанных в настоящем документе, для получения таблеток, которые распадаются под воздействием водного окружения. Слишком большое количество дезинтегранта могут давать таблетки, которые могут распадаться во флаконе. Слишком малое количество может быть недостаточным для распада, таким образом меняя скорость и степень высвобождения активного(ых) ингредиента(ов) из лекарственной формы. Таким образом, достаточное количество дезинтегранта, не слишком маленькое и не слишком большое, чтобы отрицательным образом повлиять на высвобождение активного(ых) ингредиента(ов) может применяться для получения фармацевтических композиций и лекарственных форм, описанных в настоящем документе. Количество дезинтегранта можно варьировать, в зависимости от типа состава и способа введения, и может быть легко определено специалистом в данной области техники. Например, в некоторых вариантах реализации изобретения может применяться от около 0,5 до около 15% от общей массы по меньшей мере одного дезинтегрирующего вещества. В некоторых вариантах реализации изобретения в фармацевтической композиции может применяться от около 1 до около 5% от общей массы

по меньшей мере одного дезинтегранта. Дезинтегранты, которые можно применять, включают, но не ограничиваясь этим, агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, натрий кроскармеллозу, кросповидон, калий полакрилин, натрий крахмал гликолят, картофельный или тапиоковый крахмал, другие виды крахмала, предварительно клейстеризованный крахмал, другие виды крахмала, глины, другие альгины, другие виды целлюлозы, камеди и их смеси.

Смазывающие вещества, которые можно применять в фармацевтических композициях и лекарственных формах, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь этим, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллаурат, агар, силиконовый силикагель, коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния и их смеси. Смазывающее вещество может быть добавлено в количестве менее чем около 1% от общей массы фармацевтической композиции.

Если водные суспензии и/или эликсиры выбираются для перорального введения, то фармацевтические композиции могут содержать по меньшей мере один дополнительный агент, выбранный из подсластителей, ароматизаторов, красящих веществ, красителей, эмульгаторов, суспендирующих агентов, разбавителей (например, вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и т.п.).

Поверхностно-активные вещества, которые могут быть введены в фармацевтические композиции и лекарственные формы, описанные в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь этим, гидрофильные поверхностно-активные вещества, липофильные поверхностно-активные вещества и их смеси. Это означает, что может применяться смесь гидрофильных поверхностно-активных веществ, может применяться смесь липофильных поверхностно-активных веществ или может применяться смесь по меньшей мере одного гидрофильного поверхностно-активного вещества и по меньшей мере одного липофильного поверхностно-активного вещества.

В некоторых вариантах реализации изобретения гидрофильное(ые) поверхностно-активное(ые) вещество(а) имеет значение ГЛБ по меньшей мере около 10, в то время как липофильное(ые) поверхностно-активное(ые) вещество(а) имеет значение ГЛБ или около 10 или ниже. Эмпирический параметр, применяемый для характеристики относительной гидрофильности и гидрофобности неионных амфифильных соединений, представляет собой гидрофильно-липофильный баланс (значение "ГЛБ").

Поверхностно-активные вещества с более низкими значениями ГЛБ являются более липофильными или гидрофобными и характеризуются большей растворимостью в маслах, в то время как поверхностно-активные вещества с более высокими значениями ГЛБ являются более гидрофильными и характеризуются большей растворимостью в водных растворах. Гидрофильными поверхностно-активными веществами, как правило, считаются соединения со значением ГЛБ более чем около 10, а также анионные, катионные или цвиттер-ионные соединения, для которых шкала ГЛБ обычно не применяется. Аналогично, липофильные (т.е., гидрофобные) поверхностно-активные вещества представляют собой соединения со значением ГЛБ около 10 или ниже. Однако значение ГЛБ поверхностно-активного вещества является только грубым ориентиром, обычно применяемым при составлении промышленных, фармацевтических и косметических эмульсий.

Гидрофильные поверхностно-активные вещества могут быть ионными или неионными. Ионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваясь этим, алкиламмониевые соли; соли фузидовой кислоты; производные жирных кислот, аминокислот, олигопептиды и полипептиды; глицеридные производные аминокислот, олигопептиды и полипептиды; лецитины и гидрогенизированные лецитины: лизолецитины и гидрогенизированные лизолецитины; фосфолипиды и их производные; лизофосфолипиды и их производные; соли эфира карнитина и жирной кислоты; алкилсульфаты; соли жирных кислот; докюзат натрия; ацилактаты; моно- и диацетилованные эфиры винной кислоты и моно- и диглицеридов; сукцинилованные моно- и диглицериды; эфиры лимонной кислоты и моно- и диглицеридов; и их смеси.

В пределах вышеуказанной группы ионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваясь этим, лецитины, лизолецитин, фосфолипиды, лизофосфолипиды и их производные; соли эфира карнитина и жирной кислоты; алкилсульфаты; соли жирных кислот; докюзат натрия; ацилактаты; моно- и диацетилованные эфиры винной кислоты и моно- и диглицеридов; сукцинилованные моно- и диглицериды; эфиры лимонной кислоты и моно- и диглицеридов; и их смеси.

Другие неограничивающие примеры ионогенных поверхностно-активных веществ включают ионные формы лецитина, лизолецитина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидной кислоты, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерина, лизофосфатидиновой кислоты, лизофосфатидилсерина, ПЭГ-фосфатидилэтаноламина, ПВП-фосфатидилэтаноламина, лактиловые эфиры жирных кислот, стеароил-2-лактат, стеароиллактат, сукцинилованные моноглицериды, моно/диацетилованные эфиры винной кислоты и моно/диглицеридов, эфиры лимонной кислоты и моно/диглицеридов, холилсаркозин, капроат, каприлат, капрат, лаурат, мирилат, пальмитат, олеат, рицинолеат, линолеат, линоленат, стеарат, лаурил-

сульфат, тетрацепилсульфат, докюзат, лауроилкарнитин, пальмитоилкарнитин, миристоилкарнитин, их соли и смеси.

Неограничивающие примеры гидрофильных неионных поверхностно-активных веществ включают алкилгликозиды; алкилмальтозиды; алкилтиогликозиды; лаурилмакрогольглицериды; алкиловые эфиры полиоксиалкиленов, такие как алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; алкилфенолполиоксиалкилены, такие как алкилфенолполиэтиленгликоль; эфиры алкилфенолполиоксиалкиленов и жирных кислот, такие как моноэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот и диэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот; эфиры жирных кислот и полиэтиленгликольглицерина, эфиры жирных кислот и полиглицерины, эфиры жирных кислот и полиоксиалкиленсорбитана, такие как эфиры жирных кислот и полиэтиленгликольсорбитана; гидрофильные продукты переэтерификации полиола с по меньшей мере одним соединением класса глицеридов, растительные масла, гидрогенизированные растительные масла, жирные кислоты и стероиды; полиоксиэтиленстероиды, их производные и аналоги; полиоксиэтилированные витамины и их производные; полиоксиэтилен-полиоксипропилен блок-сополимеры; и их смеси; полиэтиленгликольсорбитановые эфиры жирных кислот и гидрофильные продукты переэтерификации полиола с по меньшей мере одним соединением класса триглицеридов, растительные масла и гидрогенизированные растительные масла. Полиол может быть глицерином, этиленгликолем, полиэтиленгликолем, сорбитом, пропиленгликолем, пентаэритритом или сахаридом.

Другие гидрофильные-неионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваясь этим, ПЭГ-10 лаурат, ПЭГ-12 лаурат, ПЭГ-20 лаурат, ПЭГ-32 лаурат, ПЭГ-32 дилаурат, ПЭГ-12 олеат, ПЭГ-15 олеат, ПЭГ-20 олеат, ПЭГ-20-диолеат, ПЭГ-32 олеат, ПЭГ-200 олеат, ПЭГ-400 олеат, ПЭГ-15 стеарат, ПЭГ-32 дистеарат, ПЭГ-40 стеарат, ПЭГ-100 стеарат, ПЭГ-20 дилаурат, ПЭГ-25 глицерилтриолеат, ПЭГ-32 диолеат, ПЭГ-20 глицериллаурат, ПЭГ-30 глицериллаурат, ПЭГ-20 глицерилстеарат, ПЭГ-20 глицерилолеат, ПЭГ-30 глицерилолеат, ПЭГ-30 глицериллаурат, ПЭГ-40 глицериллаурат, ПЭГ-40 пальмоядровое масло, ПЭГ-50 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-40 касторовое масло, ПЭГ-35 касторовое масло, ПЭГ-60 касторовое масло, ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60, гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 кукурузное масло, ПЭГ-6 капрат/каприлатглицериды, ПЭГ-8-капрат/каприлатглицериды, полиглицерил-10-лаурат, ПЭГ-30 холестерин, ПЭГ-25 фитостероид, ПЭГ-30 стероид сои, ПЭГ-20 триолеат, ПЭГ-40 сорбитанолеат, ПЭГ-80 сорбитанлаурат, полисорбат 20, полисорбат 80, ПОЭ-9 лауриловый эфир, ПОЭ-23 лауриловый эфир, ПОЭ-10 олеиловый эфир, ПОЭ-20 олеиловый эфир, ПОЭ-20 стеариловый эфир, токоферил ПЭГ-100 сукцинат, ПЭГ-24 холестерин, полиглицерил-10-олеат, Твин 40, Твин 60, моностеарат сахарозы, монолаурат сахарозы, монопальмитат сахарозы, серия ПЭГ 10-100 нонилфенола, серия ПЭГ 15-100 октилфенола и полоксамеры.

Подходящие липофильные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваясь этим, жирные спирты, эфиры глицерина и жирных кислот; ацетилированные эфиры глицерина и жирных кислот; эфиры низших спиртов и жирных кислот; эфиры пропиленгликоля и жирных кислот; эфиры сорбитана и жирных кислот; эфиры полиэтиленгликольсорбитана и жирных кислот; стероиды и производные стероидов; полиоксиэтилированные стероиды и производные стероидов; алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; сложные эфиры сахаров; простые эфиры сахаров; моно- и диглицеридные производные молочной кислоты; гидрофобные продукты переэтерификации полиолов с по меньшей мере одним соединением класса глицеридов, растительных масел, гидрогенизированные растительные масла, жирные кислоты и стероиды; жирорастворимые витамины/производные витаминов; и их смеси. В рамках этой группы неограничивающие примеры липофильных поверхностно-активных веществ включают эфиры глицерина и жирных кислот, эфиры пропиленгликоля и жирных кислот, а также их смеси, или гидрофобные продукты переэтерификации полиолов с по меньшей мере одним реагентом из числа растительных масел, гидрогенизированных растительных масел и триглицеридов.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтические композиции и лекарственные формы, описанные в настоящем документе, могут содержать по меньшей мере один солубилизатор для обеспечения надлежащей солубилизации и/или растворения соединения, описанного в настоящем документе, и минимизации осаждения соединения. Это может быть полезным в случае фармацевтических композиций, не предназначенных для перорального применения, например фармацевтических композиций для инъекций. Кроме того, солубилизатор может быть добавлен для повышения растворимости гидрофильного лекарственного средства и/или других компонентов, таких как поверхностно-активные вещества, или поддержания фармацевтической композиции в виде стабильного или гомогенного раствора или дисперсии.

Примеры подходящих солубилизаторов включают, но не ограничиваясь этим, следующие: спирты и полиолы, такие как этанол, изопропанол, бутанол, бензиловый спирт, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутандиолы и их изомеры, глицерин, пентаэритрит, сорбит, маннит, транскутол, диметилизосорбид, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза и другие производные целлюлозы, циклодекстрины и производные циклодекстринов; простые эфиры полиэтиленгликолей со средней молекулярной массой от около 200 до около 6000, такие как эфир ПЭГ и тетрагидрофурфурилового спирта (гликофурол) или метоксил-ПЭГ; амиды и другие содержащиеся соединения, такие как 2-пирролидон, 2-пиперидон, ε-капролактан, N-алкилпирролидон, N-гидроксиал-

килпирролидон, N-алкилпиперидон, N-алкилкапролактам, диметилацетамид и поливинилпирролидон; сложные эфиры, такие как этилпропионат, трибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, этилбутират, триацетин, пропиленгликольмоноацетат, пропиленгликольдиацетат, ε-капролактон и его изомеры, δ-валеролактон и его изомеры, β-бутиролактон и его изомеры; и другие солюбилизаторы, известные из уровня техники, такие как диметилацетамид, диметилизосорбид, N-метилпирролидоны, монооктаноин, диэтиленгликольмоноэтиловый эфир и вода.

Также могут применяться смеси солюбилизаторов. Примеры включают, но не ограничиваясь этим, триацетин, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилциклодекстрины, этанол, полиэтиленгликоль 200-100, гликофуrol, транскутол, пропиленгликоль, диметилизосорбид. В некоторых вариантах реализации изобретения солюбилизаторы включают сорбит, глицерин, триацетин, этиловый спирт, ПЭГ-400, гликофуrol и пропиленгликоль.

Количество солюбилизатора, которое может быть введено, может варьировать для разных композиций. Количество конкретного солюбилизатора может быть ограничено приемлемым с биологической точки зрения количеством, которое может быть легко определено специалистом в данной области техники. В некоторых случаях может быть преимущественным введение количеств, намного превышающих допустимые с биологической точки зрения количества, например, для максимизации концентрации лекарственного средства, причем избыток солюбилизатора удаляют до предоставления фармацевтической композиции субъекту с применением обычных способов, таких как дистилляция или испарение. Таким образом, солюбилизатор, если он присутствует, может присутствовать в количестве около 10%, около 25%, около 50%, около 100% или до около 200 мас.%, в пересчете на общую массу композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения растворитель может присутствовать в количестве около 5, около 2, около 1% или даже менее. В некоторых вариантах реализации изобретения растворитель может присутствовать в количестве от около 1 до около 100%, например от около 5 до около 25 мас.%.

Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Такие вспомогательные вещества включают, но не ограничиваясь этим, агенты против липкости, противоположные агенты, буферные вещества, полимеры, антиоксиданты, консерванты, хелатирующие агенты, модуляторы вязкости, осмотические агенты, ароматизаторы, красители, масла, отдушки, замутнители, суспендирующие агенты, связующие вещества, наполнители, пластификаторы, смазывающие вещества и их смеси.

Неограничивающие примеры консервантов включают антиоксиданты, хелатирующие агенты, противомикробные консерванты, противогрибковые консерванты, спиртовые консерванты, кислотные консерванты и другие консерванты. Типичные антиоксиданты включают, но не ограничиваясь этим, альфа-токоферол, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, монотиоглицерид, бутилированный метабисульфит, пропионовую кислоту, пропилгаллат, аскорбат натрия, бисульфит натрия, метабисульфит натрия и сульфит натрия. Неограничивающие примеры хелатирующих агентов включают этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТК), моногидрат лимонной кислоты, динатрия эдетат, дикалия эдетат, эдетовую кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, фосфорную кислоту, эдетат натрия, винную кислоту и тринатрия эдетат. Типичные противомикробные консерванты включают, но не ограничиваясь этим, бензалкония хлорид, бензэтония хлорид, бензиловый спирт, бронопол, цетримид, цетилпиримидиния хлорид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, хлорксиленол, крезол, этиловый спирт, глицерин, гексетидин, феноксиэтанол, имидомочевину, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, нитрат фенилртути, пропиленгликоль и тимеросал. Типичные противогрибковые консерванты включают, но не ограничиваясь этим, бутилпарабен, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бензойную кислоту, гидроксibenзойную кислоту, бензоат калия, сорбат калия, бензоат натрия, пропионат натрия, сорбиновую кислоту. Типичные спиртовые консерванты включают, но не ограничиваясь этим, этанол, полиэтиленгликоль, фенол, фенольные соединения, бисфенол, хлорбутанол, гидроксibenзоат и фенилэтиловый спирт. Типичные кислотные консерванты включают, но не ограничиваясь этим, витамин А, витамин С, витамин Е, бета-каротин, лимонную кислоту, уксусную кислоту, дегидрацетовую кислоту, аскорбиновую кислоту, сорбиновую кислоту, фитиновую кислоту. Другие консерванты включают, но не ограничиваясь этим, токоферол, токоферола ацетат, мезилаг, цетримид, бутилированный гидроксианизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ), этилендиамин, натрия лаурилсульфат (НЛС), натрия лаурилэфирсульфат (НЛЭС), бисульфит натрия, метабисульфит натрия, сульфит калия, метабисульфит калия, Glydant Plus, Phenonip, метилпарабен, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon и Euxyl. В некоторых вариантах реализации изобретения консервант может быть антиоксидантом. В других вариантах реализации изобретения консервант может представлять собой хелатирующий агент.

Примеры масел включают, но не ограничиваясь этим, миндальное, абрикосовое, масло авокадо, масло бабассу, бергамота, семян черной смородины, бурачника, можжевельное, ромашки, рапсовое, масло тмина, карнаубский воск, касторовое, коричное, масло какао, кокосовое масло, жир печени трески, кофейное, кукурузное, хлопковое, масло эму, эвкалиптовое, масло энотеры, рыбий жир, льняное масло, гераниол, масло семян тыквы, масло виноградных косточек, ореховое, масло иссопа, изопропилмири-

стат, жожоба, ореха кукни, лавандина, лаванды, лимона, лицаи кубеба, ореха макадами, мальвы, семян манго, семян пенника лугового, масло норки, мускатного ореха, апельсина, жир исландского берикса, оливковое, пальмовое, пальмоядровое, персиковое, арахисовое, семян мака, семян тыквы, семян рапса, рисовых отрубей, розмарина, сафлоровое масло, масло сандалового дерева, саскуаны, пряное масло, облепихи, кунжутное, масло ши, силикон, соевое, подсолнечное, масло чайного дерева, масло семян расторопши, масло японской камелии, ветиверовое, грецкого ореха и зародышей пшеницы. Примеры масел включают, но не ограничиваясь этим, бутилстеарат, триглицерид каприловой кислоты, триглицерид каприновой кислоты, циклометикон, диэтилсебаат, диметикон 360, изопропилмирилат, минеральное масло, октилдодеканол, олеиловый спирт, силиконовое масло и их комбинации.

В некоторых вариантах реализации изобретения описанная в настоящем документе композиция может быть масляной/водной композицией. Масляные/водные эмульсионные составы могут содержать по меньшей мере один эмульгатор, необязательно вместе с по меньшей мере одним жиром и/или маслом. В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере один гидрофильный эмульгатор может быть введен в композиции, описанные в настоящем документе, необязательно вместе с по меньшей мере одним липофильным эмульгатором, который может действовать как стабилизатор. В некоторых вариантах реализации изобретения может применяться как масло, так и жир. По меньшей мере один эмульгатор, необязательно вместе с по меньшей мере одним стабилизатором, может создавать, по меньшей мере один эмульгирующий воск, который может образовывать эмульсионную мазевую основу. Мазевая основа может образовывать маслянистую дисперсную фазу кремовых композиций. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, пригодные для применения в описанных композициях, включают, но не ограничиваясь этим, Твин 60, Спан 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат, натрий лаурилсульфат, глицерилдистеарат, отдельно или с воском, и другие материалы, хорошо известные из уровня техники. В некоторых случаях, растворимость активного соединения в масле(ах), которые, вероятно, будут применяться в фармацевтических эмульсионных составах, может быть низкой. Одно- или двухосновные алкиловые эфиры с прямой или разветвленной цепью могут способствовать растворимости, например может применяться диадипат, изоцетилстеарат, пропиленгликолевый диэфир жирных кислот кокосового масла, изопропилмирилат, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этоксигексилпальмитат или смесь сложных эфиров с разветвленной цепью. Они могут применяться по отдельности или в комбинации, в зависимости от требуемых свойств. В качестве альтернативы, могут применяться липиды с высокой температурой плавления, такие как белый мягкий парафин и/или жидкий парафин или другие минеральные масла.

Кроме того, кислоты или основания могут быть введены в фармацевтическую композицию для упрощения обработки, для повышения стабильности или по другим причинам. Примеры фармацевтически приемлемых оснований включают аминокислоты, сложные эфиры аминокислот, гидроксид аммония, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрокарбонат натрия, гидроксид алюминия, карбонат кальция, гидроксид магния, алюмосиликат магния, синтетический алюмосиликат, синтетический гидрокальцит, магния алюминия гидроксид, диизопропилэтиламин, этаноламин, триэтиламин, триизопропаноламин, триметиламин, трис(гидроксиэтил)аминометан (ТРИС) и т.п. Кроме того, подходящими являются основания, которые представляют собой соли фармацевтически приемлемой кислоты, такой как уксусная кислота, акриловая кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, алкансульфокислота, аминокислоты, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, борная кислота, масляная кислота, угольная кислота, лимонная кислота, жирные кислоты, муравьиная кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, гидрохиносульфоновая кислота, изоаскорбиновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота, пара-бромфенилсульфоновая кислота, пропионовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, танниновая кислота, винная кислота, тиогликолевая кислота, толуолсульфоновая кислота, мочева кислота и т.п. Кроме того, могут применяться соли многоосновных кислот, такие как фосфат натрия, динатрия гидрофосфат и дигидрофосфат натрия. Если основание представляет собой соль, катион может быть любым удобным и фармацевтически приемлемым катионом, таким как аммоний, щелочные металлы, щелочно-земельные металлы и т.п. Примеры могут включать, но не ограничиваясь этим, натрий, калий, литий, магний, кальций и аммоний.

Неограничивающими примерами пригодных кислот являются фармацевтически приемлемые органические или неорганические кислоты. Примеры подходящих неорганических кислот включают, но не ограничиваясь этим, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, борную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Примеры подходящих органических кислот включают, но не ограничиваясь этим, уксусную кислоту, акриловую кислоту, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, алкансульфоновые кислоты, аминокислоты, аскорбиновую кислоту, бензойную кислоту, борную кислоту, масляную кислоту, угольную кислоту, лимонную кислоту, жирные кислоты, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, гидрохиносульфоновую кислоту, изоаскорбиновую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, пара-бромфенилсульфоновую кислоту, пропионовую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, таннино-

вую кислоту, винную кислоту, тиогликолевую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, мочевую кислоту и т.п.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагаются фармацевтические композиции для парентерального введения, содержащие по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, подходящее для парентерального введения. В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагаются фармацевтические композиции для парентерального введения, содержащие: (i) эффективное количество, по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем документе; необязательно (ii) эффективное количество по меньшей мере одного второго агента; и (iii) по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, подходящее для парентерального введения. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит (iv) эффективное количество по меньшей мере одного третьего агента.

Формы, в которых описанные фармацевтические композиции могут быть приготовлены для введения путем инъекции, включают водные или масляные суспензии или эмульсии, с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, растворы в маннитом, декстрозой или в стерильной воде и подобные фармацевтические основы. Кроме того, для инъекций традиционно применяют водные растворы в физиологическом растворе. Дополнительно может применяться этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль, бензиловый спирт и т.п. (а также подходящие их смеси), производные циклодекстрина, хлорид натрия, трагакант, буферные растворы и растительные масла.

Кроме того, для инъекций традиционно применяют водные растворы в физиологическом растворе. Дополнительно может применяться этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т.п. (а также подходящие их смеси), производные циклодекстрина и растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, с помощью применения покрытия, такого как лецитин, для поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии, и путем применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено различными антибактериальными и противогрибковыми агентами, например парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тимеросалом и т.п.

Дополнительно, в некоторых вариантах реализации изобретения активный ингредиент можно вводить путем инъекции в виде композиции с подходящими носителями, в том числе, но не ограничиваясь этим, физиологическим раствором, декстрозой или водой, или с циклодекстрином (например, Captisol), солюбилизацией соразтворителем (например, пропиленгликоль) или мицеллярной солюбилизацией (например, Твин 80).

Стерильные инъекционные растворы могут быть приготовлены путем введения соединения, описанного в настоящем документе, в необходимом количестве, в подходящем растворителе, при необходимости, с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, с последующей стерилизующей фильтрацией. Как правило, дисперсии получают путем объединения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильном носителе, содержащем основную дисперсионную среду и другие подходящие ингредиенты из числа перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов некоторые способы получения включают вакуумную сушку и лиофилизацию, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный ингредиент из предварительно простерилизованного фильтрацией раствора.

Стерильный инъекционный препарат может также быть стерильным инъекционным раствором или суспензией в нетоксичном, приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых основ и растворителей, которые могут применяться, используется, например, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные, нелетучие масла традиционно применяют в качестве растворителя или среды суспендирования. Для этой цели может применяться любое мягкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение в приготовлении инъекционных форм.

Инъекционные препараты могут быть стерилизованы, например, фильтрацией сквозь задерживающий бактерии фильтр, или путем введения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде перед применением. Инъекционные композиции могут содержать от около 0,1 до около 5% (мас./мас.) соединения, описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагаются фармацевтические композиции для местного (например, трансдермального) применения, содержащие по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, подходящее для местного применения. В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагаются фармацевтические композиции для местного применения, содержащие: (i) эффективное количество по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем документе; необязательно (ii) эффективное количество, по меньшей мере одного

второго агента; и (iii) по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, подходящее для местного применения. В некоторых вариантах реализации изобретения настоящего изобретения фармацевтически приемлемая композиция дополнительно содержит (iv) эффективное количество по меньшей мере одного третьего агента.

Фармацевтические композиции по изобретению могут быть приготовлены в виде препаратов в твердой, полутвердой или жидкой форме, пригодных для локального или местного применения, таких как гели, водорастворимые желе, линименты, кремы, лосьоны, суспензии, пены, порошки, суспензии, мази, растворы, масла, пасты, суппозитории, аэрозоли, эмульсии, растворы натрия хлорида, растворы на основе диметилсульфоксида (ДМСО). В общем, носители с более высокой плотностью способны обеспечить область с длительным воздействием активных ингредиентов. В противоположность этому, раствор препарата может обеспечить более быстрое воздействие активного ингредиента на выбранную область. Например, препарат в форме мази может содержать парафиновую или смешиваемую с водой основу. В качестве альтернативы, активный ингредиент может быть введен в крем с кремовой основой масло-в-воде. Водная фаза кремовой основы может содержать, например, по меньшей мере около 30% (мас./мас.) многоатомного спирта, такого как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин, полиэтиленгликоль и их смеси.

Фармацевтические композиции могут также содержать подходящие твердые или гелеобразные носители или вспомогательные вещества, которые представляют собой соединения, позволяющие усилить проникновение или облегчить доставку терапевтических молекул сквозь барьер рогового слоя кожи. Многие усиливающие проникновение молекулы известны специалистам в области приготовления препаратов местного действия. Примеры таких носителей и вспомогательных веществ включают, но не ограничиваясь этим, увлажнители (например, мочевины), гликоли (например, пропиленгликоль), спирты (например, этанол), жирные кислоты (например, олеиновая кислота), поверхностно-активные вещества (например, изопропилмиристат и натрий лаурилсульфат), пирролидоны, глицерилмонолаурат, сульфоксиды, терпены (например, ментол), амины, амиды, алканы, алканола, воду, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, виды крахмала, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли.

Другой пример препарата для применения в описанных способах включает устройства для трансдермальной доставки ("пластыри"). Такие трансдермальные пластыри можно применять для обеспечения непрерывной или прерывистой инфузии соединений, описанных в настоящем документе, в контролируемых количествах, с другим агентом или без него. Пластыри могут представлять собой резервуар и пористую мембрану либо различные твердые матрицы. В любом случае активный агент может доставляться непрерывно из резервуара или микрокапсул сквозь мембрану в проницаемый для активного агента адгезив, который находится в контакте с кожей или слизистой оболочкой реципиента. Если активный агент всасывается через кожу, контролируемый и предварительно определенный поток активного агента можно вводить реципиенту. Кроме того, в случае микрокапсул инкапсулирующий агент может выполнять функцию мембраны.

Конструкция и применение трансдермальных пластырей для введения фармацевтических агентов хорошо известны из уровня техники. См., например, патенты США №№ 5023252, 4992445 и 5001139. Такие пластыри могут быть сконструированы для непрерывной, импульсной доставки фармацевтических средств или доставки по требованию.

Подходящие устройства для применения с целью внутрикожной доставки фармацевтически приемлемых композиций, описанных в настоящем документе, включают устройства с короткими иглами, такие как описаны в патентах США №№ 4886499; 5190521; 5328483; 5527288; 4270537; 5015235; 5141496; и 5417662. Композиции для внутрикожного применения можно вводить с помощью устройств, которые ограничивают глубину эффективного проникновения иглы в кожу, таких как описаны в публикации РСТ WO 99/34850, и их функциональных эквивалентов. Подходящими являются струйные инъекционные устройства, с помощью которых жидкие вакцины вводят в дерму с помощью инжектора жидкостной струи и/или иглы, которые прокалывают роговой слой и создают струю, достигающую дермы. Струйные инъекционные устройства описаны, например, в патентах США №№ 5480381; 5599302; 5334144; 5993412; 5649912; 5569189; 5704911; 5383851; 5893397; 5466220; 5339163; 5312335; 5503627; 5064413; 5520639; 4596556; 4790824; 4941880; 4940460; и публикациях РСТ WO 97/37705 и WO 97/13537. Подходящими являются баллистические устройства для доставки порошка/частиц, в которых применяется сжатый газ для ускорения вакцины в виде порошка сквозь внешние слои кожи к дерме. В качестве альтернативы или дополнительно, могут применяться обычные шприцы в классическом способе внутрикожного введения Манту.

Местно применяемые композиции могут, например, содержать от около 1 до около 10% (мас./мас.) описанного соединения, хотя концентрация соединения Формулы I может быть настолько высокой, что достигает предела растворимости соединения в растворителе. В некоторых вариантах реализации изобретения местно применяемые композиции могут, например, содержать от около 0,001 до около 10% (мас./мас.) соединения, от около 1 до около 9% (мас./мас.) соединения, например, от около 1 до около 8% (мас./мас.), например от около 1 до около 7% (мас./мас.), например от около 1 до около 6% (мас./мас.),

например от около 1 до около 5% (мас./мас.), дополнительно, например, от около 1 до около 4% (мас./мас.), дополнительно, например, от около 1 до около 3% (мас./мас.), дополнительно, например, от около 1 до около 2% (мас./мас.), и дополнительно, например, от около 0,1 до около 1% (мас./мас.). В некоторых вариантах реализации изобретения применяемый местно препарат содержит от около 0,1 до около 150 мг соединения при введении от одного до четырех, например один или два раза в сутки. Композиции для местного применения могут дополнительно содержать одно или несколько дополнительных фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагаются фармацевтические композиции для ингаляций, содержащие по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, подходящее для местного применения. В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагаются фармацевтические композиции для ингаляции, содержащие: (i) эффективное количество по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем документе; необязательно (ii) эффективное количество по меньшей мере одного второго агента; и (iii) по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, подходящее для введения ингаляцией. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит: (iv) эффективное количество по меньшей мере одного третьего агента.

Фармацевтические композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, а также порошки. Жидкие или твердые фармацевтические композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные в настоящем документе.

Например, подходящие вспомогательных веществ включают, но не ограничиваясь этим, физиологический раствор, бензиловый спирт и фторуглероды. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтические композиции вводят ингаляционно через рот или через нос для получения местного или системного эффекта. Фармацевтические композиции в фармацевтически приемлемых растворителях могут быть распылены с применением инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распыляющего устройства, или распыляющее устройство может быть присоединено к дыхательной маске или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Фармацевтические композиции в виде раствора, суспензии или порошка можно вводить, например, через рот или через нос из устройств, которые доставляют препарат подходящим образом.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагаются фармацевтические композиции для глазного применения, содержащие по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, подходящее для глазного применения. Фармацевтические композиции, подходящие для глазного применения, могут быть представлены в виде дозированных форм, например капель или спреев, каждая доза которых содержит предварительно определенное количество активного ингредиента, раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. Другие формы для введения включают внутриглазную инъекцию, инъекцию в стекловидное тело, местное применение или введение с применением устройства для элюации лекарственного средства, микрокапсул, импланта или микрофлюидного устройства. В некоторых случаях соединения, описанные в настоящем документе, вводят с носителем или вспомогательным веществом, которое усиливает внутриглазное проникновение соединения, таким как масляная и водная эмульсия с коллоидными частицами, имеющими маслянистое ядро, окруженное межфазной пленкой.

Предусматривается, что все способы местного глазного применения могут использоваться, в том числе местное, субконъюнктивальное, периокулярное, ретробульбарное, субтеноновое, внутрикамерное, интравитреальное, внутриглазное, субретинальное, окологсклеральное и супрахориоидальное введение. Системное или парентеральное введение может быть осуществлено, но не ограничиваясь этим, внутривенным, подкожным и пероральным способом. Примером способа введения может быть введение в стекловидное тело или субтеноновая инъекция растворов или суспензий, или интравитреальное или субтеноновое размещение биоразлагаемых или не биоразлагаемых устройств или путем местного глазного введения растворов или суспензий или заднего окологсклерального введения препарата в форме геля или крема.

Глазные капли могут быть приготовлены путем растворения активного ингредиента в стерильном водном растворе, таком как физиологический раствор, буферный раствор и т.д., или путем объединения порошковых композиций для растворения перед применением. Другие носители могут быть выбраны, как известно из уровня техники, в том числе, но не ограничиваясь этим: сбалансированный раствор натрия хлорида, физиологический раствор, водорастворимые полиэфиры, такие как полиэтиленгликоль, поливинилы, такие как поливиниловый спирт и повидон, производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза, нефтепродукты, такие как минеральные масла и вазелин, животные жиры, такие как ланолин, полимеры акриловой кислоты, такие как карбоксиполиметилениновый гель, растительные жиры, такие как кокосовое масло, и полисахариды, такие как декстраны, а также гликозаминогликаны, такие как натрия гиалуронат. В некоторых вариантах реализации изобретения могут

быть добавлены добавки, обычно применяемые в глазных каплях. Такие добавки включают осмотические агенты (например, хлорид натрия и т.п.), буферизующий агент (например, борная кислота, моногидрофосфат натрия, натрия дигидрофосфат и т.д.), консерванты (например, бензалкония хлорид, бензэтония хлорид, хлорбутанол и т.д.), загустители (например, сахарид, такой как лактоза, маннит, мальтоза и т.д.; например, гиалуроновая кислота или ее соль, такая как гиалуронат натрия, гиалуронат калия, и т.д.; например, мукополисахарид, такой как хондроитина сульфат и т.д.; например, натрий полиакрилат, карбоксиметилцеллюлоза, поперечно-сшитый полиакрилат, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или другие агенты, известные специалистам из уровня техники).

В некоторых случаях коллоидные частицы содержат по меньшей мере один катионный агент и по меньшей мере одно неионное поверхностно-активное вещество, такое как полоксамер, тилоксапол, полисорбат, полиоксиэтиленовое производное касторового масла, сложный эфир сорбитана или полиоксилстеарат. В некоторых случаях, катионный агент может быть выбран из алкиламина, третичного алкиламина, четвертичных аммониевых соединений, катионного липида, аминоспирта, соли бигуанидина, катионного соединения или их смеси. В некоторых случаях катионный агент может представлять собой соль бигуанидина, такую как хлоргексидин, полиаминопропилбигуанидин, фенформин, алкилбигуанидин или их смесь. В некоторых случаях четвертичное аммониевое соединение может представлять собой галогенид бензалкония, галогенид лауралкония, цетримид, галогенид гексадецилтриметиламмония, галогенид тетрадецилтриметиламмония, галогенид додецилтриметиламмония, галогенид цетримония, галогенид бензэтония, галогенид бегеналкония, галогенид цеталкония галогенид, цететилдимония, галогенид цетилпиридиния, галогенид бензододециния, галогенид хлораллилметенамина, галогенид миристилалкония, галогенид стеаралкония или смесь двух или более из них. В некоторых случаях, катионный агент может представлять собой хлорид бензалкония, хлорид лауралкония, бромид бензододециния, хлорид бензэтония, бромид гексадецилтриметиламмония, бромид тетрадецилтриметиламмония, бромид додецилтриметиламмония или смесь двух или более из них. В некоторых случаях масляная фаза может представлять собой минеральное масло и светлое минеральное масло, среднецепочечные триглицериды (СЦТ), кокосовое масло; гидрогенизированные масла, включая гидрогенизированное хлопковое масло, гидрогенизированное пальмовое масло, гидрогенизированное касторовое масло или гидрогенизированное соевое масло; полиоксиэтиленовые производные гидрогенизированного касторового масла, включая полиоксил-40 гидрогенизированное касторовое масло, полиоксил-60 гидрогенизированное касторовое масло или полиоксил-100 гидрогенизированное касторовое масло.

В некоторых вариантах реализации изобретения количество соединения, описанного в настоящем документе, в композиции может составлять от около 0,5% до около 20%, от 0,5% до около 10%, или около 1,5% (мас./мас.).

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагаются для введения фармацевтические композиции с контролируемым высвобождением, содержащие по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, подходящее для введения с контролируемым высвобождением. В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагаются для введения фармацевтические композиции с контролируемым высвобождением, содержащие: (i) эффективное количество по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем документе; необязательно (ii) эффективное количество по меньшей мере одного второго агента; и (iii) по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, подходящее для введения с контролируемым высвобождением. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит: (iv) эффективное количество по меньшей мере одного третьего агента.

Активные агенты, такие как соединения, предложенные в настоящем документе, можно вводить средствами контролируемого высвобождения или с помощью устройств для введения, хорошо известных обычным специалистам из уровня техники. Примеры включают, но не ограничиваясь этим, описанные в патентах США №№ 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; и 4008719; 5674533; 5059595; 5591767; 5120548; 5073543; 5639476; 5354556; 5639480; 5733566; 5739108; 5891474; 5922356; 5972891; 5980945; 5993855; 6045830; 6087324; 6113943; 6197350; 6248363; 6264970; 6267981; 6376461; 6419961; 6589548; 6613358; 6699500, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки. Такие лекарственные формы можно применять для обеспечения медленного или контролируемого высвобождения одного или более активных агентов с применением, например, гидроксипропилметилцеллюлозы, других полимерных матриц, гелей, проницаемых мембран, осмотических систем, многослойных покрытий, микрочастиц, липосом, микросфер или их комбинации, для обеспечения требуемого профиля высвобождения в варьирующих пропорциях. Подходящие составы с контролируемым высвобождением, известные специалистам из уровня техники, в том числе описанные в настоящем документе, можно с легкостью выбрать для применения с активными агентами, предложенными в настоящем документе. Таким образом, фармацевтические композиции включают дозированные формы, подходящие для перорального введения, такие как, но не ограничиваясь этим, таблетки, капсулы, желатиновые капсулы и каплеты, приспособленные для контролируемого высвобождения.

Все фармацевтические продукты с контролируемым высвобождением имеют общую цель улучшения терапевтического эффекта лекарственного средства по сравнению с тем, который достигается при применении аналогов без контролируемого высвобождения. В некоторых вариантах реализации изобретения применение препарата с контролируемым высвобождением в фармакотерапии может характеризоваться минимальным количеством субстанции лекарственного вещества для излечения или контроля заболевания, расстройства или патологического состояния, в течение минимального периода времени. Преимущества препаратов с контролируемым высвобождением включают более длительный эффект лекарственного средства, снижение частоты введения и повышение комплайенса субъекта. Дополнительно, препараты с контролируемым высвобождением можно применять, чтобы повлиять на время начала действия или другие характеристики, такие как уровни лекарственного средства в крови, и таким образом повлиять на возникновение побочных (например, нежелательных) эффектов.

В некоторых вариантах реализации изобретения препараты с контролируемым высвобождением разработаны для первоначального высвобождения количества соединения, описанного в настоящем документе, которое быстро вызывает требуемый терапевтический эффект, с постепенным и непрерывным высвобождением других порций соединения для поддержания указанного уровня терапевтического или профилактического эффекта на протяжении длительного периода времени. В целях поддержания такого постоянного уровня соединения в организме, соединение должно высвобождаться из лекарственной формы с такой скоростью, чтобы заменять количество лекарственного средства, метаболизируемое и выводимое из организма. Контролируемое высвобождение активного агента может стимулироваться различными условиями, в том числе, но не ограничиваясь этим, pH, температурой, ферментами, водой или другими физиологическими условиями или соединениями.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция может вводиться с помощью внутривенной инфузии, имплантируемого осмотического насоса, трансдермального пластыря, липосом или других способов введения. В некоторых вариантах реализации изобретения может быть применен насос (см. Sefton, CRC Crit. Ref Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Sandek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). В другом варианте реализации изобретения могут применяться полимерные материалы. Еще в одном варианте реализации изобретения система с контролируемым высвобождением может быть помещена в организм субъекта в соответствующем месте, определенном практикующим специалистом, т.е., в этом случае требуется только часть системной дозы (см. например, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, 115-138 (vol. 2, 1984). Другие системы с контролируемым высвобождением обсуждаются в обзоре Langer, Science 249: 1527-1533 (1990). По меньшей мере один активный агент может быть диспергирован в твердой внутренней матрице, например, такой как полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, пластифицированный или непластифицированный поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный полиэтилентерефталат, природный каучук, полиизопрен, полиизобутилен, полибутадиен, полиэтилен, этиленвинилацетатные сополимеры, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, силиконкарбонатные сополимеры, гидрофильные полимеры, такие как гидрогели эфиров акриловой и метакриловой кислот, коллаген, поперечно сшитый поливиниловый спирт и поперечно-сшитый частично гидролизованный поливинилацетат, которая окружена внешней полимерной мембраной, например, из полиэтилена, полипропилена, этилен/пропиленовых сополимеров, этилен/этилакрилатных сополимеров, этилен/винилацетатных сополимеров, силиконовых каучуков, полидиметилсилоксанов, неопренового каучука, хлорированного полиэтилена, поливинилхлорида, винилхлоридных сополимеров с винилацетатом, винилиденхлорида, этилена и пропилена, иономера полиэтилентерефталата, бутилового каучука, эпихлоргидриновых каучуков, сополимера этилена/винилового спирта, терполимера этилена/винилацетата/винилового спирта и сополимера этилена/винилоксиэтанола, которая является нерастворимой в жидкостях организма. По меньшей мере один активный агент в дальнейшем диффундирует сквозь внешнюю полимерную мембрану на стадии высвобождения с контролируемой скоростью. Процент по меньшей мере одного активного агента в таких парентеральных композициях может зависеть от его конкретной природы, а также потребностей пациента.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть доставлены в виде фармацевтически приемлемых композиций, которые содержат терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем документе, и/или, по меньшей мере одного дополнительно терапевтического агента, такого как химиотерапевтическое средство, введенных в один препарат, вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. В некоторых вариантах реализации изобретения в лекарственную форму может быть введено только соединение, предложенное в настоящем документе, без дополнительного терапевтического агента. В некоторых случаях соединение, описанное в настоящем документе, и дополнительное терапевтическое средство вводят в отдельных фармацевтических композициях, причем они могут (например, вследствие разных физических и/или химических характеристик) вводиться различными способами (например, один терапевтический агент может вводиться перорально, в то время как другой может быть введен внутривенно). В других случаях соединения, описанные в настоящем документе, и дополнительный терапевтический агент могут вводиться по отдельности, но одним и тем же способом (например, оба вводятся перорально или

оба вводятся внутривенно). В других случаях соединение, описанное в настоящем документе, и дополнительный терапевтический агент можно вводить в одной и той же фармацевтической композиции.

Выбранный уровень доз будет зависеть от разнообразных факторов, включая, например, активность конкретно применяемого соединения, тяжесть патологического состояния, способ введения, время введения, скорость выведения или метаболизма конкретно применяемого соединения, скорость и степень абсорбции, продолжительность лечения, введение других лекарственных средств, соединений и/или материалов, применяемых в сочетании с конкретно применяемым соединением, возраста, пола, массы тела, общего состояния здоровья и анамнеза заболевания у пациента, подлежащего лечению, и подобных факторов, хорошо известных в области медицины.

Кроме того, уровень дозы может быть определен посредством анализов *in vitro* или *in vivo*, которые могут применяться для упрощения подбора оптимальных диапазонов дозы. Одним из ориентиров для эффективных доз могут служить экстраполированные кривые "доза-реакция", полученные *in vitro* или на животных моделях тест-систем. Таким образом, после составления с подходящим фармацевтически приемлемым носителем в требуемой дозе, композиции, описанные в настоящем документе, могут быть введены людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, интравагинально, внутривенно, нанесены местно (например, с помощью трансдермального пластыря, в виде порошков, мазей или капель), сублингвально/буккально, в качестве оральное или назального спрея и т.п.

В общем, подходящая суточная доза соединения, описанного в настоящем документе, и/или химиотерапевтического средства будет представлять собой такое количество соединения, которое в некоторых вариантах реализации изобретения может быть наименьшей дозой, эффективной с точки зрения достижения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно будет зависеть от вышеописанных факторов. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения доза соединений, описанных в настоящем документе, при применении у пациента для получения указанных эффектов должна находиться в диапазоне от около 0,0001 мг до около 100 мг/сутки, или от около 0,001 мг до 100 мг в сутки, или от около 0,01 мг до около 100 мг/сутки, или от около 0,1 мг до около 100 мг в сутки, или от около 0,1 мг до около 125 мг в сутки, или от около 0,0001 мг до около 500 мг в сутки, или от около 0,001 мг до около 500 мг в сутки, или от около 0,01 мг до около 1000 мг в сутки, или от около 0,01 мг до около 500 мг в сутки, или от около 0,1 мг до около 500 мг в сутки, или от около 1 мг до около 25 мг в сутки или от около 1 мг до около 50 мг в сутки, или от около 5 мг до около 40 мг в сутки. Примерная доза может составлять от около 10 до около 30 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения для человека с массой тела 70 кг подходящая доза будет составлять около от 0,05 до 7 г/сутки, например от около 0,05 до около 2 г/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения суточная пероральная доза составляет около 30, около 90, около 150 или около 180 мг. В настоящем документе термин "около" обозначает $\pm 5\%$ от модифицированного значения. Фактические уровни доз активных ингредиентов в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, могут быть модифицированы таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, которое будет эффективным для достижения желательного терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не являясь при этом токсичными для пациента. В некоторых случаях дозы ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем достаточными, в то время как в других случаях могут применяться еще более высокие дозы, не вызывая каких-либо вредных побочных эффектов, например, путем деления таких высоких доз на несколько небольших доз для введения в течение дня.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения могут вводиться ежедневно, через день, три раза в неделю, два раза в неделю, еженедельно, два раза в неделю или по схеме с периодическим введением. Схема введения может включать "лекарственные каникулы", т.е., лекарственное средство можно вводить в течение двух недель, с перерывом на одну неделю, или в течение трех недель и одной недели или в течение четырех недель, с перерывом на одну неделю, и т.д. или непрерывно, без лекарственных каникул.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения, описанное в настоящем документе, можно вводить в виде нескольких доз. Схема введения может включать один, два, три, четыре, пять, шесть или более чем шесть раз в сутки. Схема введения может включать около одного раза в месяц, около одного раза в две недели, около одного раза в неделю или около одного раза в два дня. В другом варианте реализации соединения, описанное в настоящем документе, и другой агент вводят совместно от около одного раза в сутки до 6 раз в сутки. Например, соединение можно вводить один или более раз в сутки на еженедельной основе (например, каждый понедельник) неопределенно долго или на протяжении недель, например, 4-10 недель. В качестве альтернативы, его можно вводить ежедневно на протяжении нескольких дней (например, 2-10 дней), с последующим перерывом на несколько дней (например, 1-30 дней), при этом цикл повторяется неопределенно долго или для заданного количества повторений, например 4-10 циклов. В качестве примера соединения по изобретению можно вводить ежедневно в течение 5 дней с перерывом на 9 дней, затем ежедневно в течение 5-дневного периода с перерывом на 9 дней и т.д., повторяя цикл неопределенно долго или всего 4-10 раз. В другом варианте реализации изо-

бретения введение соединения, описанного в настоящем документе, и агента продолжается в течение менее чем около 7 дней. Еще в одном варианте реализации изобретения введение продолжается на протяжении более чем около 6, около 10, около 14, около 28 дней, около двух месяцев, около шести месяцев или около одного года. В некоторых случаях, непрерывная схема лечения может быть достигнута и может поддерживаться так долго, как это необходимо.

Введение фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, может продолжаться так долго, как это необходимо. В некоторых вариантах реализации изобретения агент, описанный в настоящем документе, можно вводить на протяжении более чем около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 14 или около 28 дней. В некоторых вариантах реализации изобретения агент, описанный в настоящем документе, можно вводить на протяжении менее чем около 28, около 14, около 7, около 6, около 5, около 4, около 3, около 2 или около 1 дня. В некоторых вариантах реализации изобретения агент, описанный в настоящем документе, можно вводить хронически, на постоянной основе, например, для лечения хронических эффектов.

При введении с целью лечения или ингибирования конкретного патологического состояния или расстройства эффективная доза соединения, описанного в настоящем документе, может варьировать в зависимости от конкретно применяемого соединения, способа введения, патологического состояния и его тяжести, вида подлежащего лечению патологического состояния, а также различных физических факторов, связанных с индивидуумом, который подлежит лечению. В некоторых вариантах реализации изобретения эффективная системная доза соединения будет обычно находиться в диапазоне от около 0,01 до около 500 мг соединения на 1 кг веса тела пациента, например, от около 0,1 до около 125 мг/кг, и, в некоторых случаях, от около 1 до около 25 мг/кг, с введением в виде одной или нескольких доз. Ожидается, что предполагаемые суточные дозы будут варьировать в зависимости от способа введения. Таким образом, парентеральное введение часто будет осуществляться на уровне от около 10 до около 20% от уровней перорального введения. Как правило, соединение может вводиться пациентам, нуждающимся в таком лечении, в суточной дозе в диапазоне от около 50 до около 2000 мг на пациента. Введение может осуществляться один или несколько раз в сутки, еженедельно (или в пределах некоторого другого многодневного диапазона) или в схеме с периодическим введением.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения доза соединения, описанного в настоящем документе, может быть выбрана из 30, 60, 90, 120, 180 и 240 мг при пероральном введении один раз в сутки. Другая схема введения может включать 90 мг при пероральном введении один раз в сутки, или дозу 90 мг для ежедневного перорального введения в течение 7 дней, с последующим ежедневным введением дозы 180 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения вводимое соединение представляет собой бригаитиниб Формы А.

Поскольку соединения, описанные в настоящем документе, могут вводиться в сочетании с другими терапевтическими средствами (такими как дополнительные химиотерапевтические средства, облучение или хирургическое вмешательство), дозы каждого агента или терапевтического средства могут быть более низкими, чем соответствующая доза для монотерапии. Доза для монотерапии может составлять, например, от около 0,0001 до около 2 00 мг или от около 0,001 до около 100 мг или от около 0,01 до около 100 мг или от около 0,1 до около 100 мг или от около 1 до около 50 мг на кг массы тела в сутки.

Если соединение по изобретению вводят в составе фармацевтической композиции, которая содержит один или более агентов, причем один или более агентов имеют более короткий период полувыведения, чем соединение по изобретению, то стандартные дозы агента(ов) и соединения, описанного в настоящем документе, могут быть скорректированы соответствующим образом.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагаются наборы. Наборы могут включать соединение или фармацевтическую композицию, описанные в настоящем документе, в подходящей упаковке, и письменный материал, который может включать инструкцию по применению, обсуждение клинических исследований, перечень побочных эффектов и т.п. Наборы хорошо подходят для введения твердых пероральных лекарственных форм, таких как таблетки или капсулы. Такие наборы могут дополнительно включать информацию, такую как научные литературные ссылки, материалы листка-вкладыша, результаты клинических испытаний и/или их краткое описание и т.п., в которых приведено или описано воздействие и/или преимущества фармацевтической композиции, и/или в которых описана схема введения, способ введения, побочные эффекты, взаимодействие с другими лекарственными средствами или другая информация, полезная для лечащего врача. Такая информация может быть основана на результатах различных исследований, например, исследований с применением экспериментальных животных, включая модели *in vivo*, и клинических испытаний с участием человека.

В некоторых вариантах реализации изобретения набор может быть снабжен средством напоминания, например, в виде номеров рядом с таблетками или капсулами, причем номера соответствуют дням схемы, в которые следует принимать идентифицированные таким образом таблетки или капсулы. Другим примером такого средства напоминания может быть календарь, напечатанный на карточке, например, следующим образом: "Первая неделя, Понедельник, Вторник, ... и т.д. ... Вторая неделя, Понедельник, Вторник ..." и т.д. Другие варианты средств напоминания будут очевидными. "Суточная доза" мо-

жет представлять собой одну таблетку или капсулу или несколько таблеток или капсул, которые необходимо принять в данный день.

Набор может дополнительно содержать другой агент. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение, описанное в настоящем документе, и агент предоставляются в отдельных фармацевтических композициях в отдельных контейнерах в наборе. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение, описанное в настоящем документе, и агент предоставляются в одной фармацевтической композиции в емкости в наборе. Подходящие упаковки и дополнительные изделия (например, мерный стакан для жидких препаратов, обертка из фольги для минимизация контакта с воздухом и т.п.) известны из уровня техники и могут быть включены в набор. В других вариантах реализации изобретения наборы могут дополнительно включать устройства, которые применяются для введения активных агентов. Примеры таких устройств включают, но не ограничиваясь этим, шприцы, капельницы, пластыри и ингаляторы. Наборы, описанные в настоящем документе, могут поставляться на рынок и/или рекламироваться медицинским работникам, включая врачей, медсестер, фармацевтов, составителей справочников и т.п. Кроме того, в некоторых вариантах реализации изобретения наборы могут продаваться непосредственно потребителю.

Примером такого набора является так называемая блистерная упаковка. Блистерные упаковки хорошо известны в упаковочной промышленности и широко применяются для упаковки стандартных дозированных лекарственных форм (таблетки, капсулы и т.п.). Блистерные упаковки обычно состоят из листа относительно жесткого материала, покрытого пленкой, обычно из прозрачного пластического материала. В ходе процесса упаковки в пластиковой пленке формируются углубления. Они имеют размер и форму таблеток или капсул, которые должны быть упакованы. Затем таблетки или капсулы помещают в углубления и запечатываются листом относительно жесткого материала на пластиковой пленке со стороны, противоположной направлению формирования углублений. В результате, таблетки или капсулы оказываются герметично запечатаны в углублениях между пластиковой пленкой и листом. Прочность листа такова, что таблетки или капсулы могут быть извлечены из блистерной упаковки вручную путем приложения давления на углубления, при этом в листе образуется отверстие в месте углубления. Затем таблетка или капсула может быть извлечена через указанное отверстие.

Наборы могут дополнительно содержать фармацевтически приемлемые основы, которые можно применять для введения одного или более активных агентов. Например, если активный агент находится в твердой форме, которую следует разводить для парентерального введения, набор может включать герметично закупоренную емкость с подходящей основой, в которой активный агент может быть растворен с получением стерильного раствора без механических включений, подходящего для парентерального введения. Примеры фармацевтически приемлемых основ включают, но не ограничиваясь этим, воду для инъекций Фарм. США; водные основы, такие как, но не ограничиваясь этим, раствор хлорида натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, раствор декстрозы для инъекций, раствор декстрозы и хлорида натрия для инъекций и раствор Рингера с лактатом для инъекций; смешиваемые с водой основы, такие как, но не ограничиваясь этим, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные носители, такие как, но не ограничиваясь этим, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмиристат и бензилбензоат.

Настоящее изобретение дополнительно включает безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие активный ингредиент, поскольку вода может облегчать разложение некоторых соединений. Например, вода может быть добавлена (например, около 5%) в фармацевтической области техники в качестве способа имитации длительного хранения, с целью определения таких характеристик, как срок годности или стабильность препаратов с течением времени. Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы могут быть получены с применением безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги и условий низкой влажности или с низким содержанием влаги. Например, фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат лактозу, могут быть безводными, если ожидается значительный контакт с влагой или влажностью в процессе производства, упаковки и/или хранения. Безводную фармацевтическую композицию можно получать и хранить таким образом, чтобы поддерживать ее безводный характер. Таким образом, безводные фармацевтические композиции могут быть упакованы с применением известных материалов для предотвращения контакта с водой, таким образом, что их можно включать в подходящие наборы для составов. Примеры подходящих упаковок включают, но не ограничиваясь этим, герметично запечатанные упаковки из фольги, пластического материала и т.п., однодозовые емкости, блистерную упаковку и контурную упаковку.

IV. Терапевтические способы

В некоторых вариантах фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одну кристаллическую форму бригатииниба, могут применяться для лечения рака путем введения терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции субъекту, который в этом нуждается. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак, управляемый КАЛ+. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

“Терапевтически эффективное количество” представляет собой количество, эффективное с точки

зрения обнаруживаемого уничтожения или подавления роста или распространения раковых клеток; размера или количества опухолей; или других показателей уровня, стадии развития или тяжести рака. Необходимое точное количество может варьироваться от субъекта к субъекту, в зависимости от биологического вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести заболевания, конкретного противоракового агента, способа его введения, комбинированной терапии с применением других терапевтических средств и т.п.

В настоящем документе описаны соединения с биологическими свойствами, которые делают их перспективными с точки зрения лечения или модулирования заболевания, в механизм которого могут быть вовлечены киназы, симптомов такого заболевания, или воздействия других физиологических событий, опосредованных киназами. Например, многие из описанных в настоящем документе соединений продемонстрировали ингибирование тирозинкиназной активности КАЛ, *jak* и *c-met*, среди прочих тирозинкиназ, которые считаются опосредующими рост, развитие и/или метастазирование рака. Кроме того, обнаружено, что многие из соединений, раскрытых в настоящем документе, обладают высокой активностью против линий раковых клеток *in vitro*, включая, среди прочих, клетки *carpas 299*. Следовательно, такие соединения представляют интерес с точки зрения лечения рака, в том числе твердых опухолей, а также лимфом, в том числе злокачественных опухолей, резистентных к другим терапевтическим средствам.

В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак, управляемый КАЛ+. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой КАЛ-положительный НМКРЛ. В некоторых вариантах реализации изобретения рак является местнораспространенным или метастатическим КАЛ-положительным НМКРЛ. В некоторых вариантах реализации изобретения рак/пациента предварительно лечили кризотинибом или другим ингибитором тирозинкиназы. В некоторых вариантах реализации изобретения рак/пациента ранее не лечили ингибитором КАЛ.

Такие злокачественные опухоли включают, но не ограничиваясь этим, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ), опухоли нервной системы, такие как глиобластомы и нейробластомы; карциномы пищевода, рак мягких тканей, такой как, среди прочего, рабдомиосаркомы; различные формы лимфом, такие как неходжкинская лимфома (НХЛ), известная как анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ), различные формы лейкоза; в том числе КАЛ- или *c-met*-опосредованные виды рака.

Киназа анапластической лимфомы (КАЛ) представляет собой трансмембранную рецепторную тирозинкиназу, принадлежащую к подсемейству рецепторов инсулина. Рецепторные тирозинкиназы (РТК) КАЛ первоначально были идентифицированы в результате их участия в механизме неходжкинской лимфомы человека, подтипа, известного как анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ). В норме КАЛ свойственно ограниченное распределение в клетках млекопитающих, значительные уровни найдены только в нервной системе в процессе эмбрионального развития, что наводит на мысль о возможной роли КАЛ в развитии мозга (Duyster, J. et al., *Oncogene*, 2001, 20, 5623-5637).

В дополнение к роли в нормальном развитии, экспрессия нормальной полноразмерной КАЛ обнаружена в клеточных линиях, полученных из различных опухолей, таких как нейробластомы, нейроэктодермальные опухоли (Lamant L. et al., *Am. J. Pathol.*, 2000, 156, 1711-1721; Osajima-Nakomori Y., et al., *Am. J. Pathol.* 2005, 167, 213-222) и глиобластома (Powers C. et al., *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 14153-14158; Grzelinski M. et al., *Int. J. Cancer*, 2005, 117, 942-951; Mentlein, R. et al., *J. Neurochem.*, 2002, 83, 747-753), а также линии клеток рака молочной железы и меланомы (Dirk W.G. et al., *Int. J. Cancer*, 2002, 100, 49-56).

Вместе с другими РТК, транслокации затрагивают ген КАЛ, приводя к экспрессии онкогенных химерных киназ, наиболее распространенной из которых является НФМ-КАЛ. Например, приблизительно в шестидесяти процентах случаев анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ) связаны с хромосомной мутацией, которая генерирует химерный белок, состоящий из нуклеофосмина

(НФМ) и внутриклеточного домена КАЛ (Armitage, J.O. et al., *Cancer: principle and practice of oncology*, 6th Edition, 2001, 2256-2316; Kutok, J.L. & Aster J.C., *J. Clin. Oncol.*, 2002, 20, 3691-3702; Wan, W. et al., *Blood*, 2006, 107, 1617-1623. Указанный мутантный белок НФМ-КАЛ содержит конститутивно активный домен тирозинкиназы, ответственный за его онкогенное свойство посредством активации эффекторов, расположенных далее в биохимическом пути (Falini, B and al., *Blood*, 1999, 94, 3509-3515; Morris, S.W. et al., *Brit. J. Haematol.*, 2001, 113, 275-295). Экспериментальные данные показали, что aberrантная экспрессия конститутивно активной КАЛ принимает непосредственное участие в патогенезе АККЛ, и что ингибирование КАЛ может заметно нарушить рост КАЛ-положительных клеток лимфомы (Kuefer, Mu et al., *Blood*, 1997, 90, 2901-2910; Bai, R.Y. et al., *Exp. Hematol.*, 2001, 29, 1082-1090; Slupianek, A. et al., *Cancer Res.*, 2001, 61, 2194-2199; Turturro, F. et al., *Clin. Cancer Res.*, 2002, 8, 240-245). Кроме того, присутствие конститутивно активной химерной КАЛ было продемонстрировано приблизительно в 60% воспалительных миофибробластных опухолей (ВМО), медленно растущей саркомы, которая в основном поражает детей и молодых людей (Lawrence, B. et al., *Am. J. Pathol.*, 2000, 157, 377-384). Кроме того, в недавних сообщениях описано возникновение химерного варианта КАЛ, ТРМ4-КАЛ, в случаях плоскоклеточной карциномы (ПКК) пищевода (Jazzi Fr., et al., *World J. Gastroenterol.*, 2006, 12, 7104-7112; Du X.,

et al., *J. Mol. Med.*, 2007, 85, 863-875; Aklilu M., *Semin. Radiat. Oncol.*, 2007, 17, 62-69). Таким образом, КАЛ представляет собой один из нескольких примеров РТК, вовлеченных в онкогенез при гемопоэтических и негемопоэтических злокачественных образованиях. Недавно было показано, что небольшая инверсия в хромосоме 2p ведет к образованию химерного гена, содержащего участки связанного с микротрубочками белок-подобного 4 (EML4) гена иглокожих и гена киназы анапластической лимфомы (КАЛ) в клетках немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) (Soda M., et al., *Nature*, 2007, 448, 561-567).

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор КАЛ может приводить к устойчивой ремиссии в случае применения в качестве монотерапии или в сочетании с существующей химиотерапией для АККЛ, ВМО, пролиферативных расстройств, глиобластомы и других возможных твердых опухолей, упомянутых в настоящем документе, или может применяться в качестве монотерапии для поддерживающей терапии с целью предупреждения рецидива у пациентов, нуждающихся в таком лечении.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут вводиться как часть схемы лечения, в которой соединение является единственным активным фармацевтическим агентом, или применяться в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими агентами как часть схемы комбинированной терапии. При введении в качестве одного из компонентов комбинированной терапии терапевтические агенты для введения могут быть введены в отдельные композиции, которые вводят в одно и то же время или последовательно в разное время (например, с промежутком в пределах 72, 48 или 24 ч), или терапевтические агенты могут быть введены в одну фармацевтическую композицию и, таким образом, вводятся одновременно.

Таким образом, введение бригатиниба в форме, описанной в настоящем документе, можно осуществлять в сочетании по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом для профилактики или лечения рака, известным специалистам из уровня техники, таким как радиотерапия или цитостатические агенты, цитотоксические агенты, другие противораковые агенты и другие лекарственные средства для облегчения симптомов рака или побочных эффектов любого из лекарственных средств.

Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических агентов включают агенты, подходящие для иммунотерапии (например, ингибиторы PD-1 и PDL-1), противодействия ангиогенезу (например, такие как бевацизумаб) и/или химиотерапии.

При составлении препарата с фиксированной дозой в таких комбинированных препаратах применяются соединения, описанные в настоящем документе, в принятых диапазонах доз. Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить последовательно с другими противораковыми или цитотоксическими агентами, если комбинированный препарат является неуместным. Соединения, описанные в настоящем документе, могут вводиться до, одновременно или после введения другого противоракового или цитотоксического агента.

В настоящее время стандартное лечение первичных опухолей состоит из хирургического иссечения, при необходимости с последующим облучением или химиотерапией, которую обычно проводят внутривенно (в/в). Типичная схема химиотерапии состоит из ДНК-алкилирующих агентов, ДНК-интеркалирующих агентов, ингибиторов циклинзависимой киназы (ЦЗК) или ядов микротрубочек. Применяемые дозы химиотерапии ненамного ниже максимальной переносимой дозы и, следовательно, ограничивающая дозу токсичность обычно включает тошноту, рвоту, понос, выпадение волос, нейтропению и т.п.

Существует большое количество антинеопластических средств, доступных для коммерческого применения, в клинических испытаниях и доклинической разработке, которые могут быть выбраны для лечения рака путем комбинированной лекарственной химиотерапии. При этом, существует несколько основных категорий таких антинеопластических средств, а именно агенты по типу антибиотиков, алкилирующие агенты, антиметаболические агенты, гормональные средства, иммунологические агенты, агенты по типу интерферона и категория смешанных агентов.

Первое семейство антинеопластических средств, которые могут применяться в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе, включает антинеопластические агенты по типу антиметаболитов/ингибиторов тимидилатсинтетазы. Подходящие антиметаболитные антинеопластические агенты могут быть выбраны, но не ограничиваясь этим, из 5-ФУ-фибриногена, акантифолиевой кислоты, аминотиадиазола, бреквинара натрия, кармофура, CibaGeigy CGP-30694, циклопентилцитозина, цитарабина фосфата-стеарата, конъюгатов цитарабина, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, дезагуанина, дидезоксицитидина, дидеоксигуанозина, дидокса, Yoshitomi DMDC, доксифлуридина, Wellcome EHNA, Merck & Co, EX-015, фазарабина, флоксуридина, флударабина фосфата, 5-фторурацила, N-(21-фуранидил)фторурацила, Daiichi Seiyaku FO-152, изопропилпирролизина, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, метобензаприма, метотрексата, Wellcome MZPES, норспермидина, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, пентостатина, пиритрексима, пликамицина, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC788, тиогуанина, тиазофурина, Erbamont TIF, триметрексата, ингибиторов тирозинкиназы, Taiho UFT и урицитина.

Второе семейство антинеопластических средств, которые могут применяться в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе, состоит из антинеопластических агентов алкилирующего типа. Подходящие противоопухолевые агенты алкилирующего типа могут быть выбраны, но не

ограничиваясь этим, из Shionogi 254-S, альдофосфамидных аналогов, анаксирона, Boehringer Mannheim BBR-2207, бестрабуцила, будотитана, Wakunaga CA-102, карбоплатина, кармустина, Chinoin-139, Chinoin-153, хлорамбуцила, цисплатина, циклофосфамида, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, циплатата, Degussa D 384, Sumimoto DACHP(Мур)2, дифенилспиромустина, цитостатической диплатины, производных дистамицина Erba, Chugai DWA-2114R, ИТИ E09, эльмустина, Erbamont FCE-24517, эстрамустина фосфата натрия, фотемустина, Unimed G M, Chinoin GYKI-17230, гепсульфама, ифосфамида, ипроплатина, ломустина, мафосфамида, митолактолфа, Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, оксалиплатина, Upjohn PCNU, преднимустина, Proter PTT-119, ранимустина, семустина, SmithKline SK&F-101772, Yakult Honsha SN-22, спиромустина, Tanabe Seiyaku TA-077, тауромустина, темозоломида, тероксирона, тетраплатина и тримеламола.

Третий класс антинеопластических средств, которые могут применяться в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе, состоит из антинеопластических средств по типу антибиотиков. Подходящие антинеопластические средства по типу антибиотиков могут быть выбраны, но не ограничиваясь этим, из Taiho 4181-A, акларубицина, актиномицина D, актинопланона, Erbamont ADR-456, производного аэроплизинина, Ajinomoto AN II, Ajinomoto AN3, анизомицинов Nippon Soda, антрациклина, азиномицина А, бисукаберина, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BNY-25551, Bristol-Myers BNY-26605, IBristolMyers BNY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, блеомицина сульфата, бриостатина-1, Taiho C-1027, калихеамицина, хромоксимицина, дактиномицина, даунорубицина, Kyowa Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko, DC89-A1, Kyowa Hakko DC92-B, дитризарубицина В, Shionogi DOB-41, доксорубицина, доксорубицина-фибриногена, эльзамидина А, эпирубицина, эрбстатина, эзорубицин, эсперамицина А1, эсперамицина Alb, Erbamont FCE21954, Fujisawa FK-973, фостриецина, Fujisawa FR-900482, глидобактина, грегатина А, гринкамицина, гербимицина, идарубицина, иллудинов, казусамицина, кесарироридов, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, меногарила, митомицина, митоксантрона, SmithKline M-TAG, неознактина, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, оксализина, оксауномицина, пелломицина, пилатина, пирарубицина, поротрамицина, пириндамицина А, Tobishi RA-I, рапамицина, ризоксина, родорубицина, зибаномицина, зивенмицина, Sumitomo SM5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, зорангицина А, спарсомицина, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, стеффимицина В, Taiho 4181-2, тализомицина, Takeda TAN-868A, терпентецина, тразина, трикрозарина А, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 и зорубицина.

Четвертое семейство антинеопластических средств, которые могут применяться в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе, включает в себя смешанное семейство антинеопластических агентов, таких как взаимодействующие с тубулином агенты, ингибиторы топоизомеразы II, ингибиторы топоизомеразы I и гормональные средства, выбранные, но не ограничиваясь этим, из ксаротена, X-диформетиларгинина, ацитретина, Biotec AD-5, Kyorin AHC-52, алстонина, амонафида, амфетинила, амсакрина, ангиостата, анкиномицина, антинеопластона A10 антинеопластона A2, антинеопластона A3, антинеопластона A5, антинеопластона AS2-1F Henkel APD, афидиколина глицината, аспарагиназы, Аварола, бакхарина, батрацилина, бенфлурона, бензотрипта, Ipsen-Beaufour BIM-23015, бисантрена, Bristol-Myers BNY-40481, Vestar бора-10, бромофосфамида, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773, карцемида, карметизола гидрохлорида, Ajinomoto CDAF, хлорсульфахиноксалона, Chemes CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI958, кланфенура, клавиридинона, соединения ICN 1259, соединения ICN 4711, Контракана, Yakult Honsha CPT-11, криснатола, курадерма, цитохалазина В, цитарабина, Merz D-609, DABIS малеата, дакарбазина, дателлиптиния, дидемнина-В, эфира

дигематопорфирина, дигидролеперона, диналина, дистамицина, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, доцетаксела эллипрабина, ацетата эллиптиния, Tsumura EPMTС, эпотилонов, эрготамина, этопозида, этрегината, фенретинида, Fujisawa FR-57704t, галлия нитрата, генквадафина, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, грифолана NMF5N, гексадецилфосфохолина, Green Cross HO-221, гомохаррингтонина, гидроксимочевины, BTG ICRF-187, илмофозина, изоглутамина, изотретиноина, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuak K-7 6COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623, лейкорегулина, лонидамина, Lundbeck LU 1121 Lilly LY-186641, NCI (US) MAP, марицина, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, мербарона, производных мероцианина, метиланилиноакридина, Molecular Genetics MGI136, минактивина, митонафида, митохинона, мопидамола, мотретинида, Zenyaku Kogyo MST-16, N-(ретиноил)аминокислот, Nisshin Flour Milling N-021, N-ацилированных дегидроаланинов, нафазатрома, Taisho NCU-190, производного нокодаззола, Нормосанга, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, октреотида, Оно ONO-112, охиназоцина, Akzo Org-10172, паклитаксела, панкратистатина, пазеллитина, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, ICRT пептида D, пироксантрона, полигематопорфирина, полипреновой кислоты, эфамол порфирина, пробимана, прокарбазина, проглумида, Invitron протеазы нексина I, Tobishi RA-700, разоксана, Sapporo Breweries RBS, рестриктина-

P, ретеллиптина, ретиноевой кислоты, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP10094, спатола, производных спироциклопропана, спирогермания, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, стриполдинона, Стиполдинона, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, супероксиддсмутаза, Тоуама Т-506, Тоуама Т-680, таксана, Teijin TEI-0303, тенипозид, талибластин, Eastman Kodak TJB-29, токотриенола, топотекана, Топостина, Teijin TT82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, Украина, Eastman Kodak USB-006, винбластин сульфата, винкристина, виндезина, винестрамида, винорельбина, винтриптола, винзолидина, витанолидов и Yamanouchi YM.

В качестве альтернативы, соединения по настоящему изобретению могут применяться в сочетанной терапии с другими антинеопластическими агентами, такими как ацеманнан, акларубицин, алдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, алтретамин, амифостин, аминоклевулиновая кислота, амрубицин, амсакрин, анагрелид, анастрозол, ANCER, анкестин, ARGLABIN, триоксид мышьяка, BAM 002 (Novelos), бексаротен, бикалутамид, бруксуридин, капецитабин, цельмолейкин, цетрореликс, кладрибин, клотримазол, цитарабина оксфосфат, DA 3030 (Dong-A), даклизумаб, денилейкин дифтитокс, дезиорелин, дексразоксан, дилазеп, доцетаксел, докозанол, доксеркальциферол, доксифлуридин, доксорубицин, бромокриптин, кармустин, цитарабин, фторурацил, НИТ диклофенак, интерферон альфа, даунорубицин, доксорубицин, третиноин, эделфозин, эдреколомаб, эфлорнитин, эмитефур, эпирубицин, эпоэтин бета, этопозида фосфат, экземестан, экзисулинд, фазрозол, филграстим, финастерид, флударабина фосфат, форместан, фотемустин, нитрат галлия, гемцитабин, гемтузумаб, зогамицин, комбинация гимерацила/отерацила/тегафура, гликопин, гозерелин, гептаплатин, хорионический гонадотропин человека, фетальный альфа-фетопротейн человека, ибандроновая кислота, идарубицин, имихимод, интерферон альфа, природный интерферон альфа, интерферон альфа-2, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-N1, интерферон альфа-n3, интерферон альфакон 1, природный интерферон альфа, интерферон бета, интерферон бета-1а, интерферон бета-1b, интерферон гамма, природный интерферон гамма-1а, интерферон гамма-1b, интерлейкин-1 бета, иобенгуан, иринотекан, ирсогладин, ланреотид, LC 9018 (Yakuit), лефлуномид, ленограстим, лентинана сульфат, летрозол, лейкоцитарный альфа-интерферон, лейпрорелин, левамизол+фторурацил, лиарозол, лобоплатин, лонидамин, ловастатин, мазопрокол, меларсопрол, метоклопрамид, мифепристон, милтефозин, миримостин, рассогласованная двунитевая РНК, митогуазон, митолактол, митоксантрон, молграмостим, нафарелин, налоксон+пентазоцин, нартограстим, надаплатин, нилутамид, носкапин, новый белок, стимулирующий эритропоэз, NSC 631570 октреотид, опрелвекин, озатерон, оксалиплатин, паклитаксел, памидроновая кислота, пегаспаргаза, пегинтерферон альфа-2b, пентозан полисульфат натрия, пентостатин, пицибанил, пирарубицин, антимоноцитарное поликлональное антитело кролика, полиэтиленгликоль интерферон альфа-2а, порфирин натрий, ралоксифен, ралтитрексед, расбуриказа, рений Re 186 этидронат, RII ретинамид, ритуксимаб, ромуртид, самарий (153 Sm) лексидронам, сарграмостим, сизофиран, собузоксан, сонермин, стронций-89 хлорид, сурамин, тазонермин, тазаротен, тегафур, темопорфин, темозоломид, тенипозид, тетрахлордекаоксид, талидомид, тималфазин, тиреотропин альфа, топотекан, торемифен, тозитумомаб-йод 131, трастузумаб, треосульфат, третиноин, трилостан, триметрексед, трипторелин, природный фактор некроза опухоли альфа, убенимекс, вакцина против рака мочевого пузыря, вакцина Maruyama, вакцина на основе лизата меланомы, валрубицин, вертепорфин, винорельбин, VIRULIZIN, зиностатин стималамер или золедроновая кислота; абареликс; AE 941 (Aeterna), амбамустин, антисмысловый олигонуклеотид, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), цетуксимаб, децитабин, дексаминоглутетимид, диазиквон, EL 532 (Elan), EM-800 (Endorecherche), энилурацил, этанидазол, фенретиноид, филграстим SDO1 (Amgen), фулвестрант, галоцитабин, гастрин-17 иммуноген, генная терапия HLA-B7 (Vical), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, гистамина дигидрохлорид, ибритумомаб тиуксетан, иломастат, IM 862 (Cytran), интерлейкин ипроксифен, LDI 200 (Milkhaus), леридистим, линтузумаб, CA 125 MAb (Biomira), MAb против рака (Japan Pharmaceutical Development), HER-2 и Fc MAb (Medarex), идиотипические MAb 105AD7 (CRC Technology), идиотипические CEA MAb (Trilex), LYM йод 131 MAb (Techniclone), полиморфный эпителиальный муцин-иттрий 90 MAb (Antisoma), маримастат, меногарил, митумомаб, мотексафин, гадолиний, MX 6 (Galderma), неларабин, нолатрексед, белок Р 30, пегвизомант, пеметрексед, порфирамицин, приномастат, RL 0903 (Shire), рубитекан, сатраплатин, натрия фенилацетат, спарфозиновая кислота, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN)у, SU 6668 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), тетратиомолибдат, талибластин, тромбозептин, олова этилэтиопурпурин, тирапазамин, вакцина против рака (Biomira), вакцина против меланомы (Университет Нью-Йорка), вакцина против меланомы (Sloan Kettering Institute), вакцина на основе онколизата меланомы (New York Medical College), вакцина на основе вирусных лизатов клеток меланомы (Royal Newcastle Hospital) или валсподар.

V. Синтез формы А бригаиниба

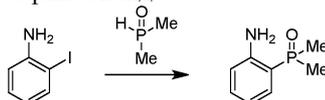
Следующий иллюстративный синтез Формы А бригаиниба содержит дополнительную информацию, примеры и руководство, которое может быть адаптировано для практического применения изобретения в различных вариантах его реализации и их эквивалентах.

Примеры предназначены только для иллюстрации изобретения, они не предназначены и не должны истолковываться как ограничение его объема. В действительности, различные модификации изобретения

и многие другие варианты его реализации, в дополнение к проиллюстрированным и описанным в настоящем документе, будут очевидными для специалистов в данной области техники после прочтения настоящего документа, включая приведенные ниже примеры и ссылки на научную и патентную литературу, процитированные в настоящем документе.

Содержание процитированных источников включено в настоящий документ посредством ссылки, с целью иллюстрации уровня техники. Кроме того, для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицируют в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., на внутренней стороне обложки. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные фрагменты и реакционная способность описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "Organic Chemistry", Morrison & Boyd (3d Ed), полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Стадия 1: (2-аминофенил)диметилфосфиноксид



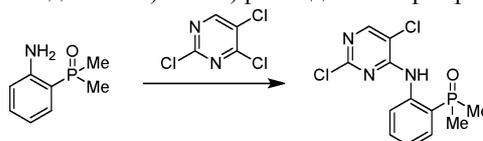
Смесь 2-йоданилина (86 г, 0,393 моль, 1,0 экв.), диметилфосфиноксида (38,4 г, 0,466 моль, 1,19 экв.), фосфата калия (92,4 г, 0,423 моль, 1,1 экв.), ацетата (палладия (II)) 4,56 г, 0,02 моль, 0,05 экв.) и Xantphos (11,6 г, 0,02 моль, 0,05 экв.) в ДМФ (700 мл) перемешивают при -120°C в течение около 6 ч. Цвет смеси становится темно-коричневым. После охлаждения до комнатной температуры, целит (30 г) добавляют к смеси. Далее смесь фильтруют, и осадок на фильтре промывают EtOAc (2 × 250 мл). Фильтрат упаривают под вакуумом с получением остатка.

Другую партию (2-аминофенил)диметилфосфиноксида синтезируют в том же масштабе, как указано выше, и остаток, полученный для обеих партий, объединяют и очищают, как описано ниже.

К объединенному остатку добавляют EtOAc (1 л) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ~1 ч. Смесь фильтруют и собранный остаток промывают EtOAc (2 × 250 мл). Объединенный фильтрат сушат над сульфатом натрия, фильтруют и упаривают под вакуумом с получением масла. Полученное масло растворяют при комнатной температуре в смеси воды и концентрированной соляной кислоты (1,2 л/300 мл) при перемешивании и продолжают перемешивание в течение 30 мин.

Полученную смесь фильтруют и собранный остаток промывают водной соляной кислотой (10%, 300 мл). Объединенный водный фильтрат промывают EtOAc (2 порции × 1 л, затем порция 500 мл). Водный слой охлаждают на ледяной бане (внутренняя температура смеси ниже 10°C), и pH раствора доводят до ~12 (что определяют с помощью бумажного индикатора) путем добавления водного раствора гидроксида натрия (30% мас./мас.) при поддержании внутренней температуры ниже 20°C в ходе добавления. Полученный раствор экстрагируют ИПС/ДХМ (1/3 об./об. 4 × 1 л) и объединенные органические фракции сушат над сульфатом натрия, фильтруют и упаривают под вакуумом с получением вязкого масла, которое при комнатной температуре кристаллизовалось при стоянии. Полученное твердое вещество растирают с EtOAc/гептаном (1/10 об./об. 2 × 150 мл) с получением (2-аминофенил)диметилфосфиноксида в виде светло-коричневого твердого вещества.

Стадия 2: (2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)диметилфосфиноксид



2,4,5-Трихлорпиримидин (54,2 г, 0,296 моль, 1,0 экв.), (2-аминофенил)диметилфосфиноксид (50,0 г, 0,296 моль, 1,0 экв.), карбонат калия (49,1 г, 0,355 моль, 1,2 экв.) и бисульфат тетрабутиламмония (10,2 г, 0,03 моль, 0,1 экв.) смешивают в ДМФ (1050 мл) и нагревают при 65°C в течение ~8,0-8,5 ч. Во время нагревания образуется почти белая суспензия. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтруют. Собранные твердые вещества промывают ДМФ (2 × 50 мл), и объединенные фильтраты упаривают под вакуумом. Полученный остаток растворяют в EtOAc (1,3 л) и воде (350 мл). Водную фракцию отделяют и экстрагируют EtOAc (2 × 250 мл). Объединенные органические фракции промывают раствором хлорида натрия (20% мас./мас., 500 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и упаривают под вакуумом, получая (2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)диметилфосфиноксид в виде почти белого твердого вещества.

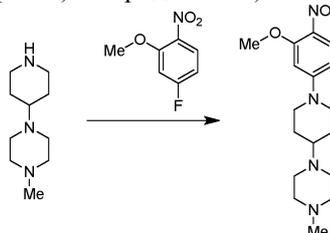
Альтернативный синтез (2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)диметилфосфиноксида

(2-((2,5-Дихлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)диметилфосфиноксид может быть синтезирован с применением условий из табл. 28 в соответствии с ранее описанным способом.

Таблица 28. Условия реакции для синтеза (2-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)диметилфосфинооксида

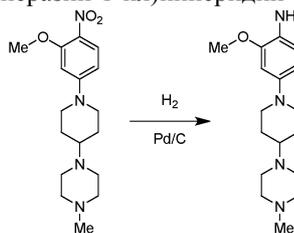
Исходные условия	Количество (2-аминофенил)-диметилфосфинооксида	Количество 2,4,5-трихлорпиримидина	Основание (эквиваленты)	Катализатор фазового перехода (моль %)	Растворитель (и), Условия
1	1,0 экв.	1,1 экв.	K ₂ CO ₃ (3 экв.)	н/п	DMF 120°C, 6-8 час
2	1,0 экв.	1,1 экв.	Cs ₂ CO ₃ (2,5 экв.)	н/п	Ацетон Кипячение с обратным холодильником
3	1,0 экв.	1,2 экв.	K ₂ CO ₃ (2,5 экв.)	н/п	Ацетон Кипячение с обратным холодильником
4	1,0 экв.	1,1 экв.	Et ₃ N (2,5 экв.)	н/п	MeCN кТ, затем 80°C в течение 6-8 час
5	1,0 экв.	1,1 экв.	Et ₃ N (2,5 экв.)	n-Bu ₄ I (10 моль %)	MeCN 80°C, 6-8 часов
6	1,0 экв.	1,1 экв.	KHCO ₃ (1,2 экв.)	n-Bu ₄ I (5 моль %)	PhMe/H ₂ O (1/1, об./об.) от кТ до кипения с обратным холодильником
7	1,0 экв.	1,1 экв.	KHCO ₃ (1,2 экв.)	n-Bu ₄ I (5 моль %)	ТГФ/H ₂ O (1/1, об./об.) от кТ до кипения с обратным холодильником
8	1,0 экв.	1,2 экв.	KHCO ₃ (1,2 экв.)	n-Bu ₄ I (5 моль %)	2-Ме-ТГФ/H ₂ O (1/1, об./об.) от кТ до кипения с обратным холодильником
9	1,0 экв.	1,1 экв.	LiHMDS (2 М раствор в ТГФ, 2,1 экв.)	н/п	-60° С
10	1,0 экв.	1,0 экв.	K ₂ CO ₃ (1,2 экв.)	n-Bu ₄ NHSO ₄ (10 моль %)	2-Ме-ТГФ 65-70°C, 7-8 час
11	1,0 экв.	1,0 экв.	K ₂ CO ₃ (1,2 экв.)	n-Bu ₄ NHSO ₄ (10 моль %)	DMF 60°C, 4-6 час

Стадия 3: 1-(1-(3-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)-4-метилпиперазин



Смесь 5-фтор-2-нитроанизола (85,6 г 0,5 моль, 1,0 экв.), 1-метил-4-(пиперидин-4-ил)пиперазина (91,7 г, 0,5 моль, 1,0 экв.) и карбоната калия (138,5 г, 1,0 моль, 2,0 экв.) в MeCN (500 мл) перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение ~13 ч. После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавляют ДХМ (1 л) и полученную смесь фильтруют. Собранный остаток промывают ДХМ (500 мл). Объединенные фильтраты промывают водой (400 мл) и раствором хлорида натрия (20% мас./мас., 300 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и упаривают под вакуумом с получением 1-(1-(3-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)-4-метилпиперазина в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: 2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)анилин

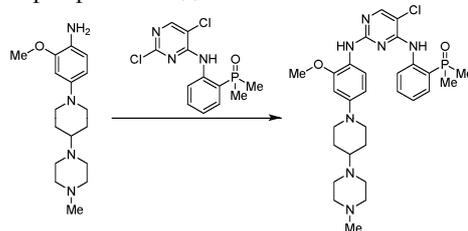


Смесь 1-(1-(3-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)-4-метилпиперазина (78 г, 0,233 моль) и Pd/C (10% загрузка, 50% влаги, 4 г, ~2,5 мас.%) в EtOH (800 мл) перемешивают в атмосфере водорода (~20 фунт/кв. дюйм) в течение ~2,5 ч. Затем смесь фильтруют сквозь слой броунмиллерита (50 г) и слой бро-

унмиллерита промывают EtOH (2 × 50 мл).

Объединенные фильтраты упаривают под вакуумом, получая 2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)анилин в виде пурпурного твердого вещества.

Стадия 5: (2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)диметилфосфиноксид



Смесь (2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)диметилфосфиноксид (55 г, 0,174 моль, 1,0 экв.), 2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)анилина (74,2 г, 0,244 моль, 1,4 экв.) и HCl в EtOH (2,5 М, 175 мл) в 2-метоксиэтаноле (750 мл) перемешивают при 120°C в течение ~6 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривают под вакуумом, полученный остаток растворяют в воде (400 мл) и промывают EtOAc (500 мл). Водный раствор гидроксида натрия (20% мас./мас.) добавляют к водной фракции до тех пор, пока pH не составит ~12 (определяют с помощью индикаторной бумаги). Водную фракцию экстрагируют ДХМ (3 × 500 мл), и объединенные органические фракции упаривают под вакуумом. Остаток последовательно растирают с EtOAc/MeOH (9/1 об./об., 250 мл) и EtOAc/гептаном (1/2 об./об., 300 мл) при комнатной температуре в течение ~1 ч, а затем фильтруют с получением жидкости светлого цвета (Партия А).

Другую партию (2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)диметилфосфиноксид получают с применением (2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)диметилфосфиноксид (50,8 г, 0,161 моль, 1,0 экв.), 2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)анилина (68,4 г, 0,225 моль, 1,4 экв.) и HCl в EtOH (2,5 М, 160 мл) в 2-метоксиэтаноле (650 мл). После вышеописанной обработки получают твердое вещество (Партия В).

Две партии (Партию А и Партию В) объединяют и растирают при комнатной температуре с MeOH/EtOAc (1% об./об., 500 мл) и MeOH/EtOAc (2,5% об./об., 500 мл) в течение ~30 мин, после чего фильтруют. Далее выделенное твердое вещество растирают с горячим EtOAc (500 мл) в течение 15 мин, с последующим охлаждением до комнатной температуры и фильтрацией. После этого выделенное твердое вещество растирают с горячей смесью MeOH/EtOAc (2% об./об., 500 мл) в течение 15 мин, с последующим охлаждением до комнатной температуры и фильтрацией. Далее выделенное твердое вещество растирают с ДХМ (750 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь фильтруют и собранное твердое вещество сушат под вакуумом с получением (2-((5-хлор-2-((2-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)диметилфосфиноксид в виде бежевого твердого вещества. 127 г, выход 65%. ¹H ЯМР: см. табл. 2. ИЭР-МС м/з: 584,2 [M+H]⁺.

VI. Примеры фармацевтических композиций

Типичные фармацевтические композиции и лекарственные формы соединений, описанных в настоящем документе (активный ингредиент обозначается как "Соединение"), для терапевтического или профилактического применения у человека могут быть следующими:

(a) Таблетка I мг/таблетку

Соединение 100

Лактоза Европ. Фарм. 182,75

Натрий кроскармеллоза 12,0

Паста кукурузного крахмала (паста 5% мас./об.) 2,25

Стеарат магния 3,0

(b) Таблетка II мг/таблетку

Соединение 50

Лактоза Европ. Фарм. 223,75

Натрий кроскармеллоза 6,0

Крахмал кукурузный 15,0

Поливинилпирролидон (паста 5% мас./об.) 2,25

Стеарат магния 3,0

(c) Таблетка III мг/таблетку Соединение 1,0

Лактоза Европ. Фарм. 93,25

Натрий кроскармеллоза 4,0

Паста кукурузного крахмала (паста 5% мас./об.) 0,75

Стеарат магния 1,0-76

(d) Капсула мг/капсулу Соединение 10

Лактоза Европ. Фарм. 488,5
 Магний 1,5
 (е) Раствор для инъекций I (50 мг/мл)
 Соединение 5,0% мас./об.
 1 М раствор гидроксида натрия 15,0% об./об.
 0,1 М хлористоводородная кислота (для коррекции рН до 7,6)
 Полиэтиленгликоль 400 4,5% мас./об.
 Вода для инъекций до 100%
 (f) Раствор для инъекций II (10 мг/мл)
 Соединение 1,0% мас./об.
 Фосфат натрия Брит. Фарм 3,6% мас./об.
 0,1 М раствор гидроксида натрия 15,0% об./об.
 Вода для инъекций до 100%
 (q) Раствор для инъекций III (1 мг/мл, буферизованный до рН)
 Соединение 0,1% мас./об.
 Фосфат натрия Брит. Фарм. 2,26% мас./об.
 Лимонная кислота 0,38% мас./об.
 Полиэтиленгликоль 400 3,5% мас./об.
 Вода для инъекций до 100%
 (h) Аэрозоль 1 мг/мл
 Соединение 10,0
 Сорбитан триолеат 13,5
 Трихлорфторметан 910,0
 Дихлордифторметан 490,0
 (i) Аэрозоль II мг/мл
 Соединение 0,2
 Сорбитан триолеат 0,27
 Трихлорфторметан 70,0
 Дихлордифторметан 280,0
 Дихлортетрафторэтан 1094,0
 (j) Аэрозоль III мг/мл
 Соединение 2,5
 Сорбитан триолеат 3,38
 Трихлорфторметан 67,5
 Дихлордифторметан 1086,0
 Дихлортетрафторэтан 191,6
 (k) Аэрозоль IV мг/мл
 Соединение 2,5
 Соевый лецитин 2,7
 Трихлорфторметан 67,5
 Дихлордифторметан 1086,0
 Дихлортетрафторэтан 191,6
 (l) Мазь Ед/мл
 Соединение 40 мг
 Этанол 300 мкл
 Вода 300 мкл
 1-Додецилазациклопептанон 50 мкл
 Пропиленгликоль до 1 мл

Указанные препараты могут быть приготовлены с применением обычных методик, хорошо известных в фармацевтической области из уровня техники. На таблетки (а)-(с) обычными способами может быть нанесено кишечнорастворимое покрытие, при желании, например, покрытие из ацетатфталата целлюлозы. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетки, подходящие для перорального введения, содержат от около 30 г, около 90, около 150 или около 180 мг, по существу, чистой Формы А брига-тиниба, вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как описаны в настоящем документе. В настоящем документе термин "около" обозначает $\pm 5\%$ от модифицированного значения. Аэрозольные препараты (h)-(k) могут применяться в сочетании со стандартными аэрозольными дозаторами, а суспендирующие агенты сорбитан триолеат и соевый лецитин могут быть заменены альтернативным суспендирующим агентом, таким как сорбитан моноолеат, сорбитан сесквиолеат, полисорбат 80, полиглицерилолеат или олеиновая кислота.

VII. Ингибирование киназы

Проведен скрининг соединений, описанных в настоящем документе, на предмет ингибирования активности, как описано ниже. Киназы, пригодные для использования в следующем протоколе, включают,

но не ограничиваясь этим: ALK, Jak2, b-Raf, c-Met, Tie-2, FLT3, Abl, Lck, Lyn, Src, Fyn, Syk, Zap-70, Itk, Tec, Btk, EGFR, ErbB2, Kdr, FLT1, Tek, InsR и AKT.

Киназы экспрессируют в виде киназных доменов или полноразмерных конструкций, слитых с глутатион-S-трансферазой (GST) или мечеными полигистидином химерными белками в *E. coli* или системах экспрессии бакуловируса High Five. Их очищают почти до гомогенности с помощью аффинной хроматографии, как было описано ранее (Lehr et al., 1996; Gish et al., 1995). В некоторых случаях киназы экспрессируют совместно или перед измерением активности смешивают с очищенными или частично очищенными регуляторными полипептидами.

Активность киназы и ингибирование можно измерить с помощью разработанных протоколов (см., например, Braunwalder et al., 1996). В таких случаях, перенос $^{33}\text{PO}_4$ АТФ на синтетические субстраты поли (Glu, Tyr) 4:1 или поли (Arg, Ser) 3:1, прикрепленные к биологически активной поверхности планшетов для микротитрования, принимают в качестве показателя активности фермента. После периода инкубации измеряют количество перенесенного фосфата путем первого промывания планшета 0,5% фосфорной кислотой, добавление сцинтилляционной жидкости, а затем подсчета импульсов с помощью жидкостного сцинтилляционного детектора. IC_{50} определяют как концентрацию соединения, которая вызывает 50% уменьшение количества ^{33}P , инкорпорированного в связанный с планшетом субстрат.

Кроме того, подходящими являются другие способы, основанные на переносе фосфата на пептидный или полипептидный субстрат, содержащий тирозин, серин, треонин или гистидин, по отдельности или в комбинации друг с другом, или в комбинации с другими аминокислотами, в растворе или иммобилизованными (т.е., твердофазные).

Например, перенос фосфата на пептид или полипептид дополнительно может быть обнаружен с применением сцинтилляционного сближения, флуоресцентной поляризации и гомогенной флуоресценции с разрешением во времени. В качестве альтернативы, активность киназы может быть измерена с применением способов на основе антител, в которых антитело или полипептид можно применять в качестве реагента для обнаружения фосфорилированного пептида-мишени.

Для дополнительной информации относительно таких методов анализа см., например, Braunwalder et al., 1996, *Anal. Biochem.* 234(1):23; Cleaveland et al., 1990, *Anal. Biochem.* 190(2): 249; Gish et al. (1995). *Protein Eng.* 8(6): 609; Kolb et al. (1998). *Drug Discov. Toda V.* 3:333; Lehr et al. (1996). *Gene* 169(2): 27527-87; Seethala et al. (1998). *Anal. Biochem.* 255(2): 257; Wu et al. (2000).

Ингибирование КАЛ тирозинкиназы может быть продемонстрировано с применением известных способов. Например, в одном из способов соединения могут быть протестированы на предмет их способности ингибировать киназную активность экспрессированной бакуловирусом КАЛ, с применением модификации протокола ТИФА, представленной для *trkA* в Angeles, T. S. et al., *Anal. Biochem.* 1996, 236, 49-55, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. Фосфорилирование субстрата, фосфолипазы С-гамма (PLC-гамма), сгенерированного в виде химерного белка с глутатион-S-трансферазой (GST), как сообщалось в Rotin, D. et al., *EMBO J.* 1992, 11, 559-567, которая включена в настоящий документ посредством ссылки, может быть обнаружено с помощью меченого европием антифосфотирозинового антитела и измерено методом флуоресценции с разрешением во времени (ФРВ). В указанном анализе 96-луночный планшет покрывают 100 мкл/лунку 10 мкг/мл субстрата (фосфолипаза С-γ в буферизованном трис-растворе хлорида натрия (БТР). Далее на планшет для анализа добавляют смесь для анализа (общий объем=100 мкл/лунку), состоящую из 20 нМ HEPES (pH 7,2, 1 мкМ АТФ (уровень K_m), 5 нМ MnCl_2 , 0,1% БСА, 2,5% ДМСО, и различные концентрации исследуемого соединения. Реакцию инициируют путем добавления фермента (30 нг/мл КАЛ) и дают возможность протекать при 37°C в течение 15 мин. Обнаружение фосфорилированного продукта может быть осуществлено путем добавления 100 мкл/лунку меченого Eu-N1 антитела РТ66 (Perkin Elmer № AD0041). Далее проводят инкубирование при 37°C в течение 1 ч, с последующим добавлением 100 мкл усиливающего раствора (например, Wallac № 1244-105). Содержимое планшета осторожно взбалтывают и через 30 мин флуоресценция полученного раствора может быть измерена (например, с применением многоканального устройства для считывания планшетов EnVislon 2100 (или 2102) производства Perkin Elmer.

В дальнейшем может быть выполнен анализ данных. Значения IC_{50} могут быть вычислены путем нанесения на график процента ингибирования против \log_{10} концентрации соединения.

Дополнительно ингибирование тирозинкиназной активности КАЛ может быть измерено с применением рекомбинантного киназного домена КАЛ, аналогично анализу VEDG-R-киназы, описанному в J. Wood et al., *Cancer Res* 2000, 60, 2178-2189. Ферментные анализы *in vitro* с применением GST-КАЛ протеинтирозинкиназы могут быть выполнены на 96-луночном планшете, как в анализе связывания с фильтром, в 20 мМ Трис. HCl, pH 7,5, 3 мМ MgCl_2 , 10 мМ MnCl_2 , 1 нМ ДТТ, 0,1 мкКи/анализ (= 30 мкл) [γ - ^{33}P]-АТФ, 2 мкМ АТФ, 3 мкг/мл поли (Glu, tyr 4:1), поли-EY (Sigma P-0275), 1% ДМСО, 25 нг фермента КАЛ. Смеси для анализа можно инкубировать в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакция может быть завершена путем добавления 50 мкл 125 мМ ЭДТА, и реакционная смесь может быть перенесена на планшет MAIP Multiscreen (Millipore, Бедфорд, Массачусетс), предварительно смоченный метанолом, и регидратирована в течение 5 минут с водой. После промывания (0,5% H_3PO_4), планшеты мо-

гут быть считаны с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика. Значения IC_{50} вычисляют методом линейного регрессионного анализа процента ингибирования.

Некоторые соединения, описанные в настоящем документе, дополнительно продемонстрировали цитотоксическое или ингибирующее влияние на рост опухоли и других клеточных линий рака и, таким образом, могут быть пригодными для лечения рака и других заболеваний, связанных с клеточной пролиферацией.

Соединения изучают на предмет противоопухолевой активности с применением анализов *in vivo* и *in vitro*, которые хорошо известны специалистам из уровня техники. Как правило, начальный скрининг соединений для идентификации кандидатов на противораковые лекарственные средства выполняют с помощью клеточных анализов. Соединения, идентифицированные, как обладающие антипролиферативной активностью в таких клеточных анализах, могут быть в дальнейшем изучены в цельных организмах на предмет противоопухолевой активности и токсичности. Вообще говоря, скрининговые клеточные анализы могут выполняться быстрее и экономичнее, по сравнению с анализами, в которых используется целый организм. В настоящем документе термины "противоопухолевая" или "противораковая" активность используются взаимозаменяемым образом.

Клеточные способы измерения антипролиферативной активности хорошо известны и могут быть применены для сравнительной характеристики соединений, раскрытых в настоящем документе. В общем, анализы клеточной пролиферации и жизнеспособности клеток предназначены для обеспечения обнаруживаемого сигнала при наличии метаболической активности клеток. Соединения могут быть проанализированы на предмет антипролиферативной активности путем измерения любого наблюдаемого снижения метаболической активности клеток после обработки клеток соединением. Обычно применяемые способы включают, например, измерение целостности мембраны (как меры жизнеспособности клеток) (например, с применением трипанового голубого) или измерение активности синтеза ДНК (например, путем измерения инкорпорации BrdU или 3H-тимидина).

В некоторых способах анализа клеточной пролиферации применяют реагент, который превращается в обнаруживаемое соединение в ходе пролиферации клеток. Такие реагенты включают, но не ограничиваясь этим, соли тетразолия и МТТ (3-(4,5-диметилгиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид; Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури), МТС (3-(4,5-диметилгиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфопенил)-2Н-тетразолий), ХТТ (2,3-бис(2-метокси-4-нитро-5-сульфопенил)-2Н-тетразолий-5-карбоксамид), (2-(4-йодфенил)-3-(4-нитрофенил)-5-фенил-2Н-тетразолия хлорид) (ИНТ), нитроглубой тетразолий хлорид (НГТ) и нитротетразолий фиолетовый (НТФ) (Bernas et al. *Biochim Biophys Acta* 1451(1): 73-81, 1999). В более широко распространенных анализах с применением солей тетразолия клеточную пролиферацию обнаруживают путем обнаружения продукта ферментативного превращения солей тетразолия в производные голубого формазана, которые легко обнаружить спектроскопическими методами (Mosman. *J. Immunol. Methods.* 65:55-63, 1983).

Другие способы анализа клеточной пролиферации включают инкубирование клеток в конкретной питательной среде в присутствии и в отсутствие исследуемых соединений. Условия роста для различных прокариотных и эукариотных клеток хорошо известны специалистам из уровня техники (Ausubel et al. *Current Protocols in Molecular Biology.* Wiley and Sons. 1999; Bonifacino et al. *Current Protocols in Cell Biology.* Wiley and Sons. 1999, обе включены в настоящий документ посредством ссылки). Для обнаружения клеточной пролиферации соли тетразолия добавляют к инкубируемым клеткам в культуре, чтобы обеспечить ферментативное превращение активными клетками в обнаруживаемый продукт. Клетки обрабатывают и оптическую плотность клеток определяют для измерения количества производных формазана. Кроме того, существуют коммерчески доступные наборы, включающие реагенты и протоколы, например, производства Promega Corporation (Медисон, Висконсин), Sigma-Aldrich (Сент-Луис, Миссури) и Trevigen (Гейтерсберг, Мериленд).

Кроме того, широкий спектр типов клеток можно применять для скрининга соединений на антипролиферативную активность, включая, среди прочего, следующие линии клеток: COLO 205 (рак толстой кишки), DLD-1 (рак толстой кишки), НСТ-15 (рак толстой кишки), Нт29 (рак толстой кишки), НЕР G2 (гепатома), К-562 (лейкоз), А549 (рак легкого), NCI-H249 (рак легкого), MCF7 (рак молочной железы), MDA-MB-2 31 (рак молочной железы), SAOS-2 (остеосаркома), OVCAR-3 (рак яичника), PANC-1 (рак поджелудочной железы), DU-145 (рак предстательной железы), РС-3 (рак предстательной железы), АСНН (рак почки), САКИ-1 (рак почки), МG-63 (саркома).

Хотя клеточная линия может принадлежать млекопитающему, дополнительно эукариотные клетки более низкого порядка, такие как дрожжи, могут применяться для скрининга соединений. Клеточные линии млекопитающих получают от человека, крыс, мышей, кроликов, обезьян, хомяков, морских свинок, поскольку клеточные линии из указанных организмов хорошо изучены и охарактеризованы. Однако могут применяться и другие.

Подходящие клеточные линии млекопитающих часто получены из опухолей. Например, следующие типы опухолевых клеток могут быть источниками клеток для культивирования клеток: меланома, миелоидный лейкоз, карцинома легкого, молочной железы, яичников, толстой кишки, почки, предстательной железы, поджелудочной железы и яичка, кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, эпителиаль-

ные клетки, лимфоциты (Т-клетки и В-клетки), тучные клетки, эозинофилы, клетки интимы сосудов, гепатоциты, лейкоциты, включая мононуклеарные лейкоциты, стволовые клетки, такие как гемопоэтические стволовые клетки, нервные, кожные, легких, почки, печени и миоцитарные стволовые клетки (для применения в скрининге факторов дифференцировки и дедифференцировки), остеокласты, хондроциты и другие клетки соединительной ткани, кератиноциты, меланоциты, клетки печени, клетки почки и адипоциты. Неограничивающие примеры клеточных линий млекопитающих, которые широко применяются исследователями, включают HeLa, NIH/3T3, HT1080, CHO, COS-1, 293T, WI-38 и CV1/EBNA-1.

Могут применяться другие клеточные анализы, в которых обнаружение метаболически активных клеток основано на репортерном гене. Неограничивающие примеры систем экспрессии репортерного гена включают зеленый флуоресцентный белок (ЗФБ) и люциферазу. В качестве примера применения ЗФБ для скрининга потенциальных противоопухолевых лекарственных средств, Sandman с соавт. (*Chem Biol.* 6: 541-51; включена в настоящий документ посредством ссылки) применяли клетки HeLa, содержащие индуцибельный вариант ЗФБ, для обнаружения соединений, которые подавляют экспрессию ЗФБ и, таким образом, подавляют пролиферацию клеток.

Пример клеточного анализа приведен ниже. Клеточные линии, которые могут применяться в анализе, представляют собой Ba/F3, клеточную линию pro_B мышей, стабильно трансфицированную экспрессирующим вектором pCineo™ (Promega Corp., Медисон, Висконсин), который кодирует NPM-КАЛ, с последующим отбором резистентных к G418 клеток. Выживание нетрансфицированных клеток Ba/F3 зависит от IL-3. В противоположность этому, клетки Ba/F3, экспрессирующие NPM-КАЛ (под названием Ba/F3-NPM-КАЛ), могут пролиферировать в отсутствие IL-3, поскольку они получают пролиферативный сигнал через NPM-КАЛ киназу. Предполагаемые ингибиторы NPM-КАЛ киназы, таким образом, устраняют сигнал роста, что приводит к антипролиферативной активности. Антипролиферативная активность ингибиторов NPM-КАЛ киназы может, однако, быть преодолена добавлением IL-3, который обеспечивает сигналы роста посредством не зависящего от NPM-КАЛ механизма. Аналогичную клеточную систему с применением киназы FLT3, см. в E. Weisberg et al. *Cancer cell*, 2002, 1, 433-443. Ингибирующая активность соединений, описанных в настоящем документе, может быть определена следующим образом: клетки Ba/F3-NPM-КАЛ (15000/лунку титрационного микропланшета) могут быть перенесены на 96-луночные титрационные микропланшеты. Далее исследуемое соединение (растворенное в ДМСО) добавляют в серии концентраций (серии разведений) таким образом, чтобы конечная концентрация ДМСО не превышала 1% (об./об.). После добавления планшеты можно инкубировать в течение двух дней, в ходе чего контрольные культуры без исследуемого соединения способны пройти два цикла клеточного деления. Рост клеток Ba/F3-NPM-КАЛ можно измерить с помощью окрашивания Yopro™ (T Idziorek et al., *J. Immunol. Methods* 1995, 185, 249-258). Затем 25 мкл лизисного буферного раствора, состоящего из 20 mM цитрата натрия, pH 4,0, 26,8 mM хлорида натрия, 0,4% NP40, 20 mM ЭДТА и 20 mM добавляю в каждую лунку. Лизис клеток завершается в течение 60 мин при комнатной температуре, и общее количество Yopro, связанного с ДНК, определяют путем измерения с применением, например, устройства для считывания 96-луночных планшетов CytoFluor II (PerSeptive Biosystems). Значение IC₅₀ может быть определено с помощью автоматизированной системы с применением формулы

$$IC_{50} = \left[\frac{(ABS_{\text{тест}} - ABS_{\text{начальная}})}{(ABS_{\text{контроль}} - ABS_{\text{начальная}})} \right] \times 100$$

где ABS является оптической плотностью. Значение IC₅₀ в таком эксперименте получают как целевую концентрацию исследуемого соединения, дающую результат подсчета клеток на 50% ниже, чем полученный для контроля, не содержащего ингибитора.

Антипролиферативное действие соединений, описанных в настоящем документе, дополнительно может быть определено на клеточной линии лимфомы человека KARPAS-299 с помощью иммуноблота, описанного в WG Dirks et al. *Int. J. Cancer* 2002, 100, 49-56., с применением методологии, описанной выше для клеточной линии Ba/F3-NPM-КАЛ.

В другом примере антипролиферативная активность может быть определена с применением клеточной линии лимфомы KARPAS-299 в следующей методике:

Соединения, описанные в настоящем документе, инкубируют с клетками в течение 3 дней и количество жизнеспособных клеток в каждой лунке непрямо измеряют с помощью анализа с МТС-тетразолием (Promega). Данный тест представляет собой колориметрический способ определения количества жизнеспособных клеток путем измерения их метаболической активности. Например, обнаружение продукта ферментативного превращения солей тетразолия в голубые производные формазана осуществляется путем измерения оптической плотности на длине волны 490 нм с применением устройства для считывания планшетов. 40 мкл реактива МТС добавляют во все лунки, за исключением краевых лунок, и затем планшеты возвращают в инкубатор при 37°C на 2 ч. Оптическую плотность в каждой лунке измеряют на длине волны 490 нм с применением устройства для считывания планшетов Wallac Victor²V. Значение IC₅₀ вычисляют путем определения концентрации соединения, необходимой для снижения интенсивности сигнала МТС на 50% на оптимально аппроксимированных кривых, с применением программного обеспечения Microsoft XLfit, при сравнении с исходными показателями контроля ДМСО, как 0% ингибирования.

Соединения, идентифицированные с помощью таких клеточных анализов, как обладающие анти-пролиферативной активностью в отношении клеток, в дальнейшем могут быть испытаны на противоопухолевую активность в цельных организмах, таких как биологические виды млекопитающих. Хорошо охарактеризованные системы млекопитающих для исследования рака включают грызунов, таких как крысы и мыши. Как правило, представляющую интерес опухоль пересаживают мыши со сниженной способностью генерировать иммунный ответ на опухоль, чтобы снизить вероятность отторжения. Такие мыши включают в себя, например, "голых" мышей (бестимусных) и мышей SCID (тяжелый комбинированный иммунодефицит). Других трансгенных мышей, таких как несущие онкоген мыши, можно применять в указанных анализах (см. например, патент США 4736866 и патент США 5175383). Обзор и обсуждение применения моделей на грызунах для тестирования противоопухолевого лекарственного средства см. в Kerbel (*Cancer Metastasis Rev.* 17: 301-304, 1998-99).

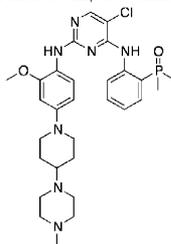
В общем, представляющие интерес опухоли подкожно имплантируют в тест-организм. Организм, несущий опухоль, обрабатывают дозами предполагаемых противоопухолевых соединений. Размер опухоли периодически измеряют, чтобы определить влияние тестируемого соединения на опухоль. Некоторые виды опухолей имплантируют в места, отличные от подкожных участков (например, внутрибрюшинно), причем в качестве конечной точки определяют выживание. Параметры для анализа с помощью шаблонного скрининга различных моделей опухолей включают различные опухоли и способы введения лекарственного средства, а также уровень дозы и схему введения. Обзор использования мышей для обнаружения противоопухолевых соединений см. в Corbett et al. (*Invest New Drugs.* 15:207-218, 1997; включена в настоящий документ посредством ссылки).

Соединения, описанные в настоящем документе, обладают ингибирующей активностью в отношении киназы дикого типа или мутантной (особенно клинически релевантного мутанта), особенной такой киназы, как KAL, Met, Jak2, bRaf, EGFR, Tie-2, FLT3 или другой киназы, представляющей интерес, со значением IC_{50} 1 мкм или менее (по данным любого приемлемого с научной точки зрения анализа ингибирования киназы), например, со значением IC_{50} 500 нМ или лучше, и далее, со значением IC_{50} 250 нМ или лучше; или ингибирующей активностью в отношении конкретной киназы со значением IC_{50} по меньшей мере в 100 раз ниже, чем значения IC_{50} в отношении других киназ, представляющих интерес; или ингибирующей активностью в отношении KAL, Met, Jak2 или B-Raf со значением IC_{50} 1 мкм или лучше в отношении каждой; или цитотоксическим или ингибирующим влиянием на рост клеточных линий рака, поддерживаемых *in vitro*, или в исследованиях на животных с применением приемлемой с научной точки зрения модели ксенотрансплантата раковых клеток (таких как клетки Ba/F3 NPM-KAL, Ba/F3 EML4-KAL, Karpas 299 и/или SU-DHL-1), с активностью, по меньшей мере, достигающей уровня эффективности известных ингибиторов KAL, таких как, среди прочего, NVP-TAE684 и PF2341066, или с активностью, по меньшей мере в два раза превышающей активность известных ингибиторов KAL, или с активностью, по меньшей мере в 10 раз превышающей активность ингибиторов KAL, по данным сравнительных исследований.

Было обнаружено, что соединения, описанные в настоящем документе, активно ингибируют ряд значимых киназных мишеней. Соединения демонстрируют значения IC_{50} менее 100 нМ, а во многих случаях менее 10 нМ, и в некоторых случаях менее 1 нМ при тестировании в качестве ингибиторов киназы, например KAL. Некоторые соединения оказались ингибиторами панели киназ в масштабе до десяти наномоль, включая такие киназы, как KAL, FER, FLT3, FES/FPS, FAK/PTK2, BRK и др.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма А бригаиниба, имеющего химическую структуру



характеризующаяся рентгеноструктурной дифрактограммой порошка, в которой имеется по меньшей мере два пика, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 6,1, 8,6, 9,6, 10,8, 11,3, 13,5, 14,3, 15,9, 17,2, 18,9, 19,4, 20,1, 21,8, 22,6, 23,1, 23,9 и 27,7, с погрешностью $\pm 0,3$ градуса.

2. Кристаллическая форма по п.1, имеющая на рентгеноструктурной дифрактограмме порошка по меньшей мере два пика, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 9,6, 17,2, 19,4, 20,1, 23,1 и 27,7, с погрешностью $\pm 0,3^\circ$.

3. Кристаллическая форма по п.1, имеющая на рентгеноструктурной дифрактограмме порошка пики, выраженные в градусах два-тета, соответствующих значениям 9,6, 17,2, 19,4, 20,1, 23,1 и 27,7, с погрешностью $\pm 0,3^\circ$.

4. Кристаллическая форма по п.1, имеющая рентгеноструктурную дифрактограмму порошка, по существу, такую же, как на фиг. 2.

5. Кристаллическая форма по любому из пп.1-4, которая является безводной.

6. Кристаллическая форма по любому из пп.1-5, имеющая температуру начала плавления 214,5°C.

7. Кристаллическая форма по любому из пп.1-6, имеющая в ИК-спектре с Фурье-преобразованием (ФП-ИК-спектр) по меньшей мере одну из следующих полос: 3241,0, 3165,1, 2980,0-2793,2, 1616,4-1417,6, 1441,1-1219,8, 1354,6-1278,0, 1307,4-1196,1, 1163,6-1135,0, 1094,9-794,6, 867,4 и 768,6-716,8 см⁻¹.

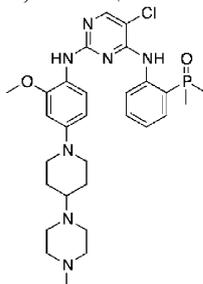
8. Кристаллическая форма по любому из пп.1-7, которая не является гигроскопичной.

9. Кристаллическая форма по любому из пп.1-8, характеризующаяся потерей массы 0,23% при нагреве при температуре от 30 до 100°C.

10. Кристаллическая форма по любому из пп.1-9, характеризующаяся размерами ячейки: $a=9,6 \text{ \AA}$, $b=10,8 \text{ \AA}$, $c=15,0 \text{ \AA}$, $\alpha=76^\circ$, $\beta=80^\circ$ и $\gamma=74^\circ$.

11. Способ получения кристаллической формы А по п.1, включающий кристаллизацию раствора бригаитиниба путем повышения температуры до 60°C и медленное добавление раствора NaOH.

12. Кристаллическая форма В бригаитиниба, имеющего химическую структуру



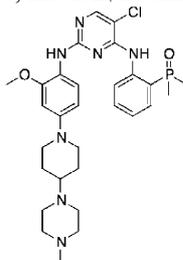
характеризующаяся рентгеноструктурной дифрактограммой порошка, в которой имеется по меньшей мере два пика, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 5,7, 9,2, 11,5, 12,8, 14,5, 15,5, 16,9, 17,7, 19,2, 20,4, 21,8, 23,2 и 29,5, с погрешностью $\pm 0,3^\circ$.

13. Кристаллическая форма по п.12, имеющая на рентгеноструктурной дифрактограмме порошка по меньшей мере два пика, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 11,5, 14,5, 16,9, 19,2 и 23,2, с погрешностью $\pm 0,3^\circ$.

14. Кристаллическая форма по п.12, имеющая на рентгеноструктурной дифрактограмме порошка пики, выраженные в градусах два-тета, соответствующих значениям 11,5, 14,5, 16,9, 19,2 и 23,2, с погрешностью $\pm 0,3^\circ$.

15. Кристаллическая форма по п.12, имеющая рентгеноструктурную дифрактограмму порошка, по существу, такую же, как на фиг. 14.

16. Кристаллическая форма С бригаитиниба, имеющего химическую структуру



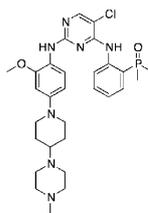
характеризующаяся рентгеноструктурной дифрактограммой порошка, в которой имеется по меньшей мере два пика, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 2,1, 2,5, 5,4, 9,9, 10,9, 12,9, 14,9, 15,9, 16,6, 17,3, 17,9, 19,2, 20,6, 23,9, 26,8 и 27,4, с погрешностью $\pm 0,3^\circ$.

17. Кристаллическая форма по п.16, имеющая на рентгеноструктурной дифрактограмме порошка по меньшей мере два пика, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 5,4, 14,9, 15,9, 17,3, 19,2 и 23,9, с погрешностью $\pm 0,3^\circ$.

18. Кристаллическая форма по п.16, имеющая на рентгеноструктурной дифрактограмме порошка пики, выраженные в градусах два-тета, соответствующих значениям 5,4, 14,9, 15,9, 17,3, 19,2 и 23,9, с погрешностью $\pm 0,3^\circ$.

19. Кристаллическая форма по п.16, имеющая рентгеноструктурную дифрактограмму порошка, по существу, такую же, как на фиг. 18.

20. Кристаллическая форма D бригаитиниба, имеющего химическую структуру



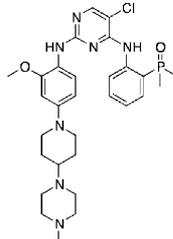
характеризующаяся рентгеноструктурной дифрактограммой порошка, в которой имеется по меньшей мере два пика, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 4,7, 9,2, 9,7, 11,1, 14,5, 17,4, 18,9, 22,4 и 23,7, с погрешностью $\pm 0,3^\circ$.

21. Кристаллическая форма по п.20, имеющая на рентгеноструктурной дифрактограмме порошка по меньшей мере два пика, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 9,7, 11,1, 17,4, 18,9 и 23,7, с погрешностью $\pm 0,3^\circ$.

22. Кристаллическая форма по п.20, имеющая на рентгеноструктурной дифрактограмме порошка пики, выраженные в градусах два-тета, соответствующих значениям 9,7, 11,1, 17,4, 18,9 и 23,7, с погрешностью $\pm 0,3^\circ$.

23. Кристаллическая форма по п.20, имеющая рентгеноструктурную дифрактограмму порошка, по существу, такую же, как на фиг. 19.

24. Кристаллическая форма Е бригаитиниба, имеющего химическую структуру



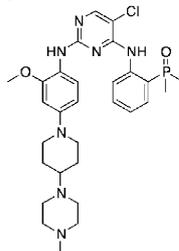
характеризующаяся рентгеноструктурной дифрактограммой порошка, в которой имеется по меньшей мере два пика, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 9,1, 10,2, 11,2, 12,0, 13,7, 14,4, 15,8, 16,5, 17,4, 18,3, 19,2, 21,6, 22,3, 23,1, 23,9, 26,0, 26,4, 25,8 и 29,3, с погрешностью $\pm 0,3^\circ$.

25. Кристаллическая форма по п.24, имеющая на рентгеноструктурной дифрактограмме порошка по меньшей мере два пика, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 9,1, 10,2, 15,8, 19,2 и 23,9, с погрешностью $\pm 0,3^\circ$.

26. Кристаллическая форма по п.24, имеющая на рентгеноструктурной дифрактограмме порошка пики, выраженные в градусах два-тета, соответствующих значениям 9,1, 10,2, 15,8, 19,2 и 23,9, с погрешностью $\pm 0,3^\circ$.

27. Кристаллическая форма по п.24, имеющая рентгеноструктурную дифрактограмму порошка, по существу, такую же, как на фиг. 21.

28. Кристаллическая форма F бригаитиниба, имеющего химическую структуру



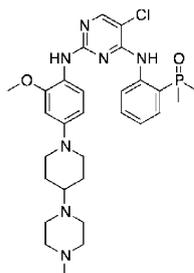
характеризующаяся рентгеноструктурной дифрактограммой порошка, в которой имеется по меньшей мере два пика, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 8,5, 9,8, 11,1, 16,3, 17,0, 17,6, 18,7, 19,4, 20,3, 22,0, 23,2, 23,9 и 27,1, с погрешностью $\pm 0,3^\circ$.

29. Кристаллическая форма по п.28, имеющая на рентгеноструктурной дифрактограмме порошка по меньшей мере два пика, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 9,8, 17,0, 19,4, 20,3 и 27,1, с погрешностью $\pm 0,3^\circ$.

30. Кристаллическая форма по п.28, имеющая на рентгеноструктурной дифрактограмме порошка пики, выраженные в градусах два-тета, соответствующих значениям 9,8, 17,0, 19,4, 20,3 и 27,1, с погрешностью $\pm 0,3^\circ$.

31. Кристаллическая форма по п.28, имеющая рентгеноструктурную дифрактограмму порошка, по существу, такую же, как на фиг. 23.

32. Кристаллическая форма G бригаитиниба, имеющего химическую структуру



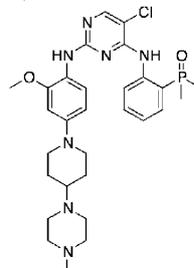
характеризующаяся рентгеноструктурной дифрактограммой порошка, в которой имеется по меньшей мере два пика, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 7,2, 8,3, 9,7, 10,4, 12,9, 15,8, 18,1, 18,7, 20,7, 21,5, 22,8, 23,5, 24,5 и 26,8, с погрешностью $\pm 0,3^\circ$.

33. Кристаллическая форма по п.32, имеющая на рентгеноструктурной дифрактограмме порошка по меньшей мере два пика, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 8,3, 9,7, 12,9, 15,8, 18,1, 20,7, 22,8 и 26,8, с погрешностью $\pm 0,3^\circ$.

34. Кристаллическая форма по п.32, имеющая на рентгеноструктурной дифрактограмме порошка пики, выраженные в градусах два-тета, соответствующих значениям 8,3, 9,7, 12,9, 15,8, 18,1, 20,7, 22,8 и 26,8, с погрешностью $\pm 0,3^\circ$.

35. Кристаллическая форма по п.32, имеющая рентгеноструктурную дифрактограмму порошка, по существу, такую же, как на фиг. 24.

36. Кристаллическая форма Н бригаитиниба, имеющего химическую структуру



характеризующаяся рентгеноструктурной дифрактограммой порошка, в которой имеется по меньшей мере два пика, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 4,2, 5,2, 8,4, 10,9, 12,7, 15,0, 15,7, 16,5, 17,2, 18,4, 19,5 и 21,3, с погрешностью $\pm 0,3^\circ$.

37. Кристаллическая форма по п.36, имеющая на рентгеноструктурной дифрактограмме порошка по меньшей мере два пика, выраженных в градусах два-тета, выбранных из 4,2, 5,2, 8,4, 10,9, 12,7 и 21,3, с погрешностью $\pm 0,3^\circ$.

38. Кристаллическая форма по п.36, имеющая на рентгеноструктурной дифрактограмме порошка пики, выраженные в градусах два-тета, соответствующих значениям 4,2, 5,2, 8,4, 10,9, 12,7 и 21,3, с погрешностью $\pm 0,3^\circ$.

39. Кристаллическая форма по п.36, имеющая рентгеноструктурную дифрактограмму порошка, по существу, такую же, как на фиг. 25.

40. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одну кристаллическую форму бригаитиниба по любому из пп.1-39 и по меньшей мере компонент, выбранный из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых носителей, фармацевтически приемлемых наполнителей и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

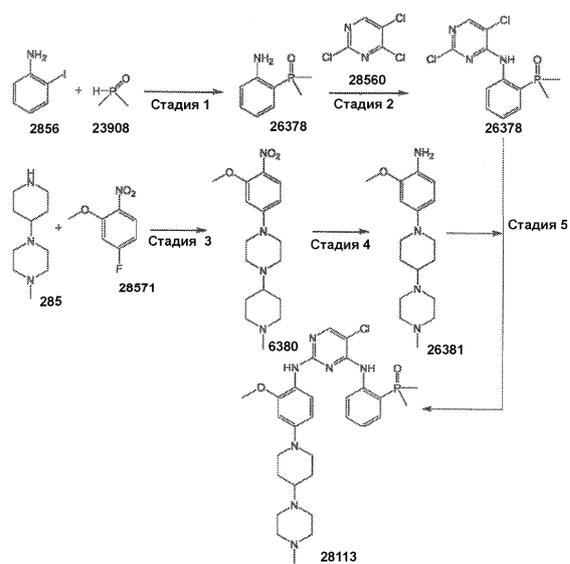
41. Фармацевтическая композиция по п.40, в которой кристаллическая форма бригаитиниба представляет собой кристаллическую форму А по п.1.

42. Способ лечения немелкоклеточного рака легкого у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту по меньшей мере одной кристаллической формы бригаитиниба по любому из пп.1-39.

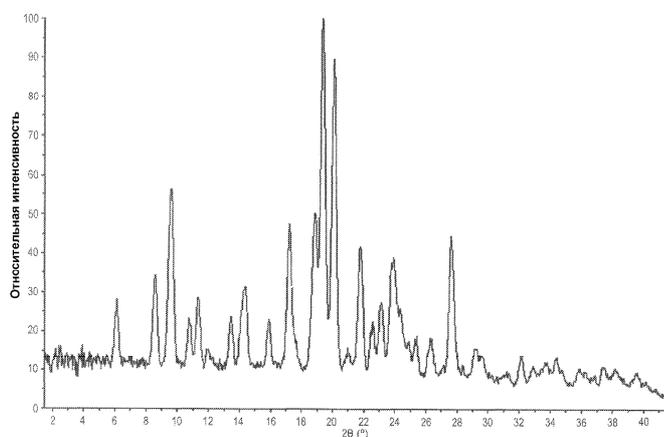
43. Способ по п.42, где кристаллическая форма бригаитиниба представляет собой кристаллическую форму А по п.1.

44. Применение по меньшей мере одной кристаллической формы бригаитиниба по любому из пп.1-39 для производства лекарственного средства для лечения немелкоклеточного рака легкого.

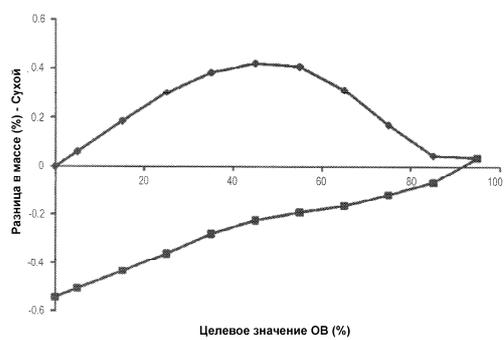
45. Применение по п.44, где кристаллическая форма бригаитиниба представляет собой кристаллическую форму А по п.1.



Фиг. 1

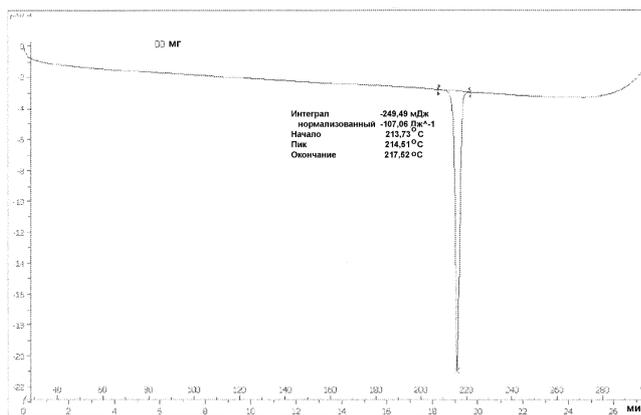


Фиг. 2

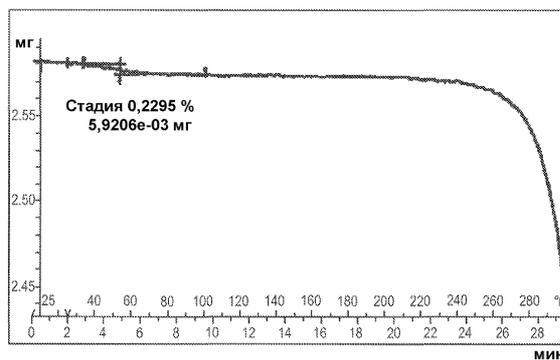


Фиг. 3

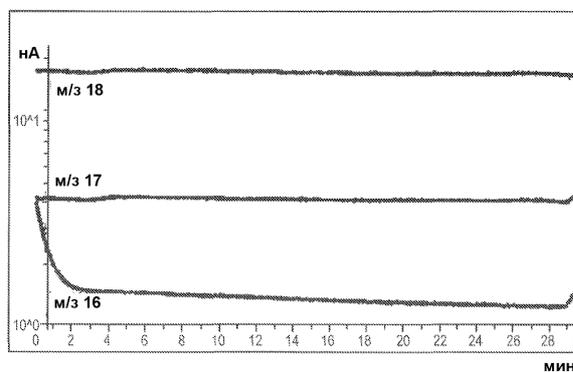
035145



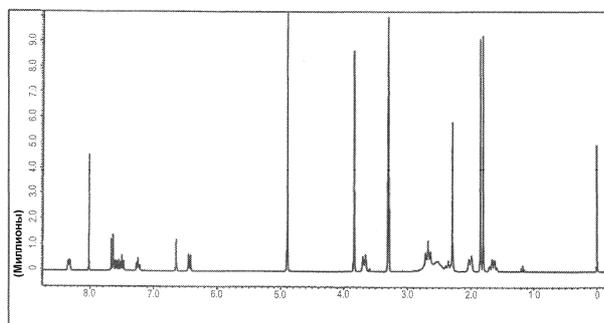
Фиг. 4



Фиг. 5А

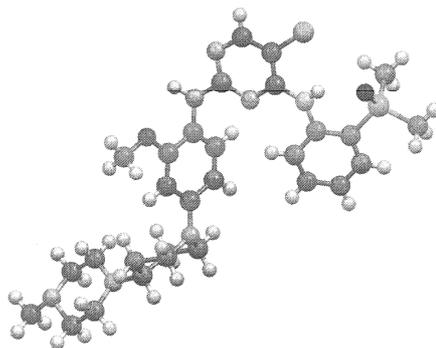


Фиг. 5В

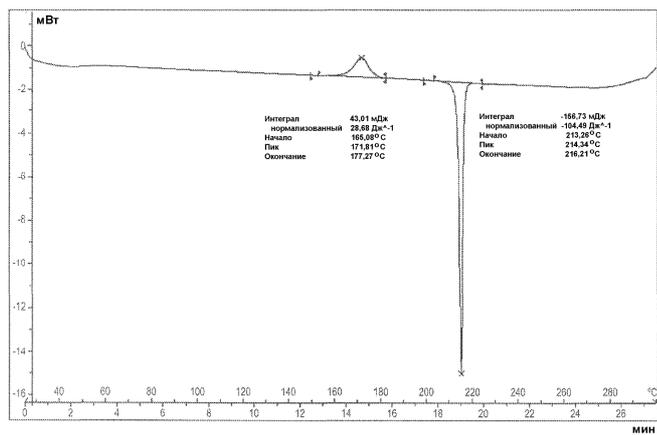


Фиг. 6

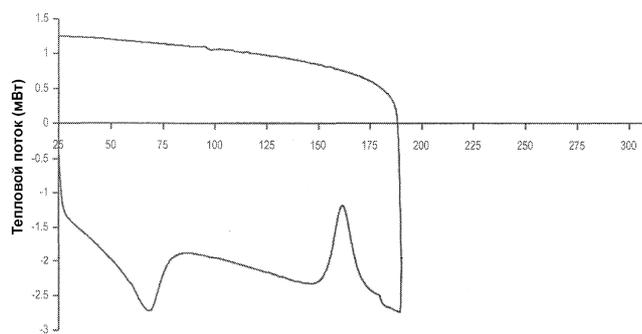
035145



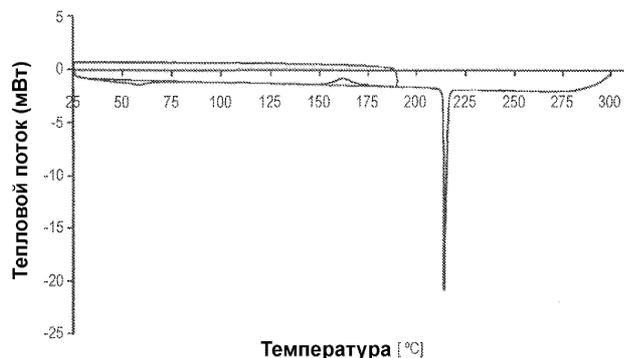
Фиг. 10



Фиг. 11



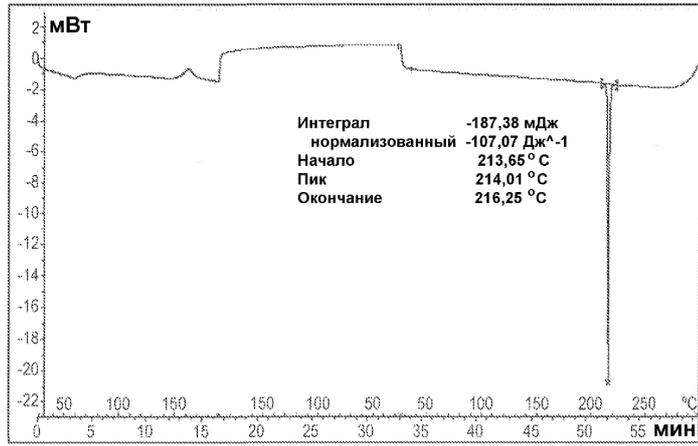
Фиг. 12



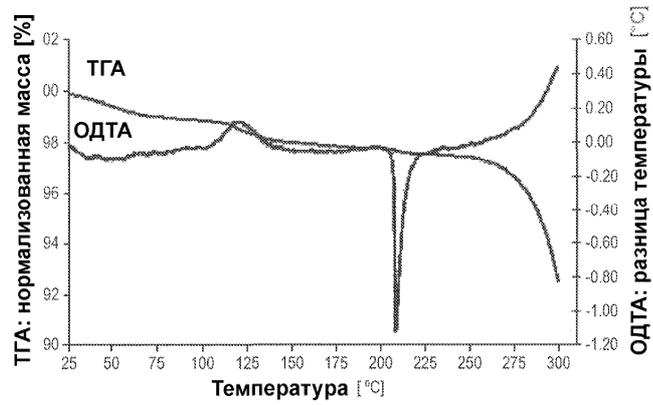
Температура [°C]

Фиг. 13А

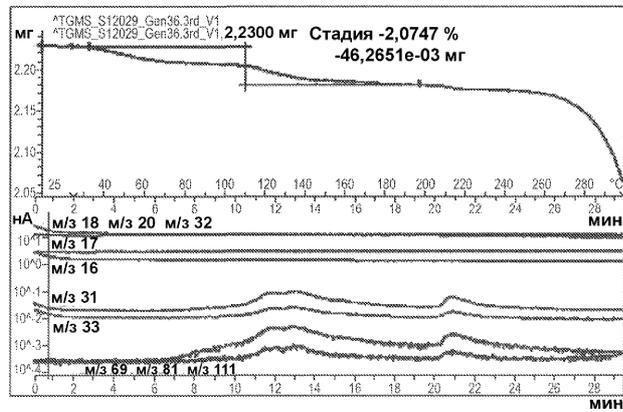
035145



Фиг. 13В

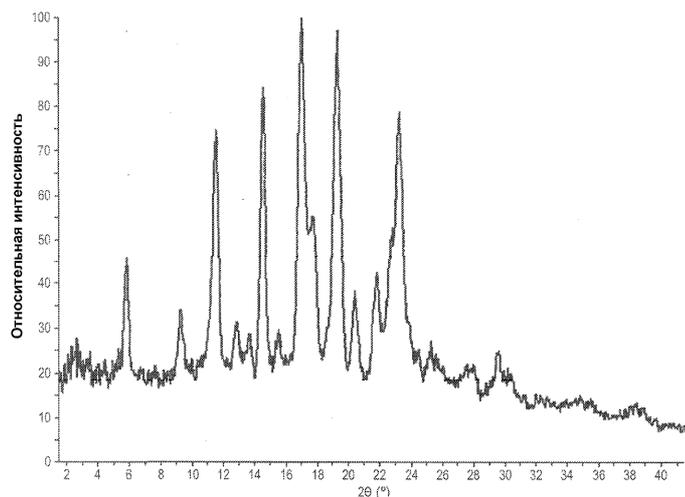


Фиг. 13С

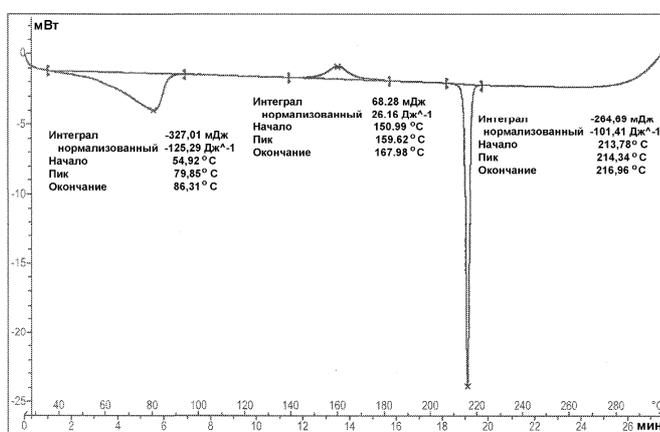


Фиг. 13D

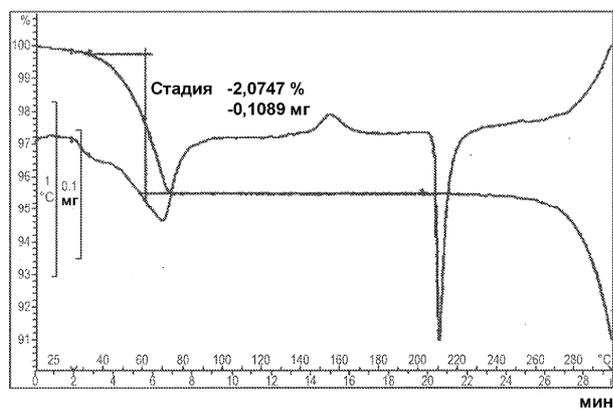
035145



Фиг. 14

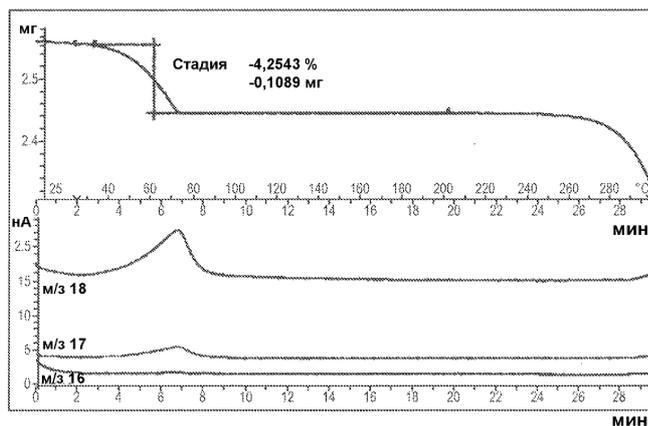


Фиг. 15

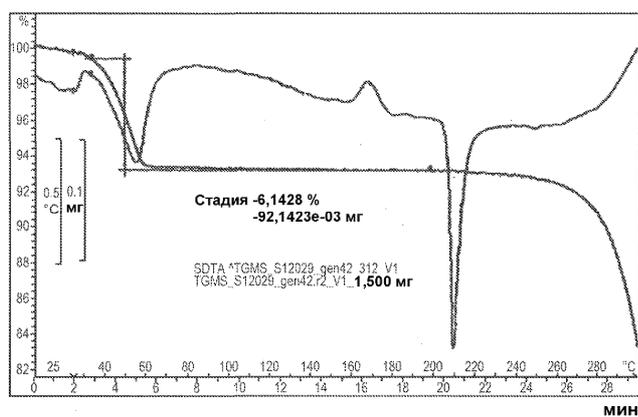


Фиг. 16А

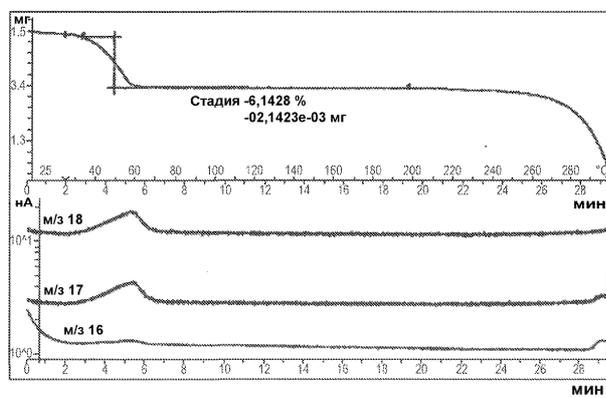
035145



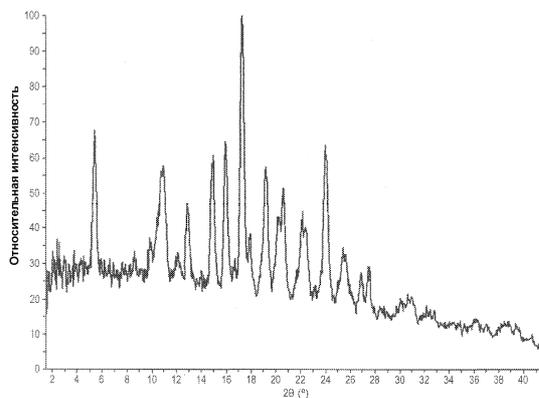
Фиг. 16В



Фиг. 17А

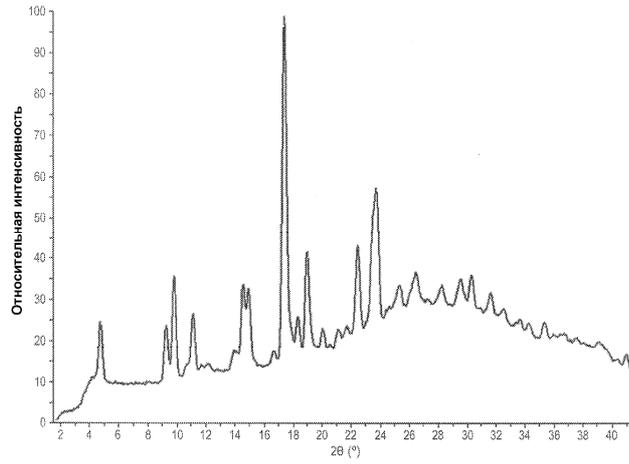


Фиг. 17В

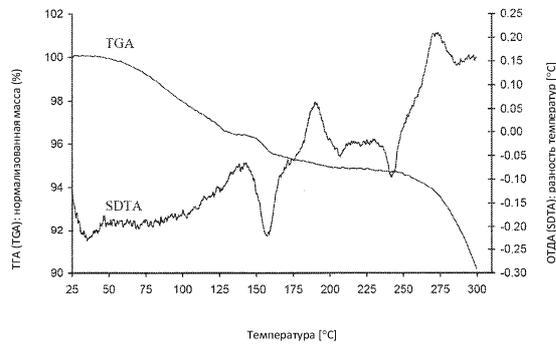


Фиг. 18

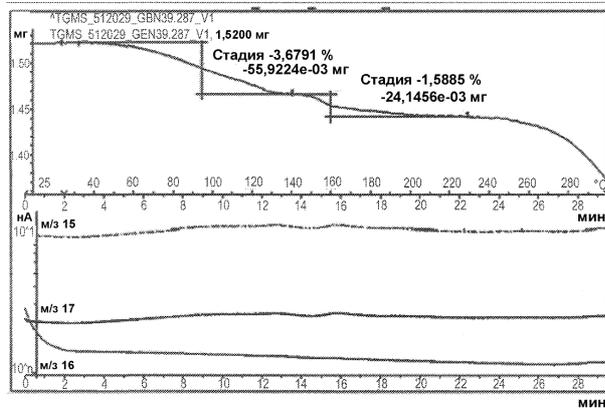
035145



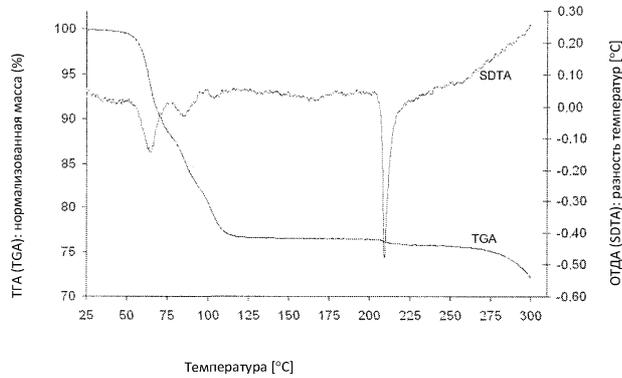
Фиг. 19



Фиг. 19А

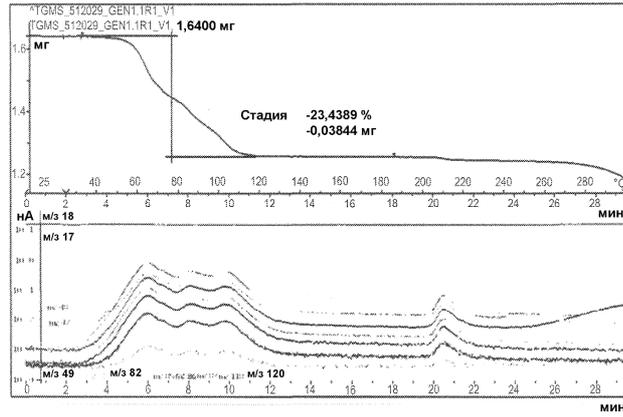


Фиг. 19В

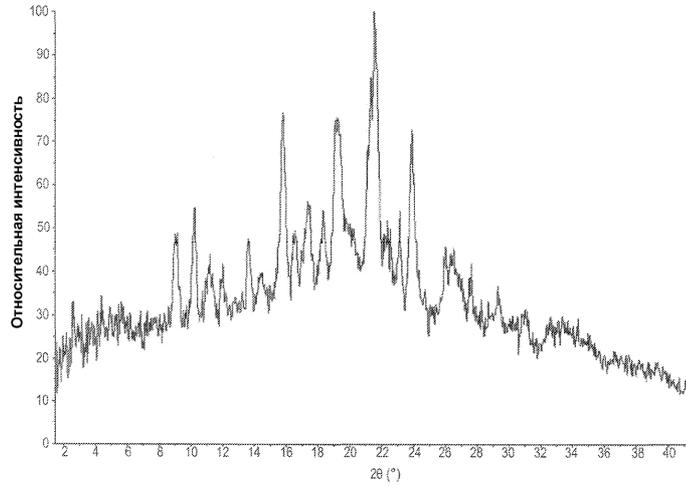


Фиг. 20А

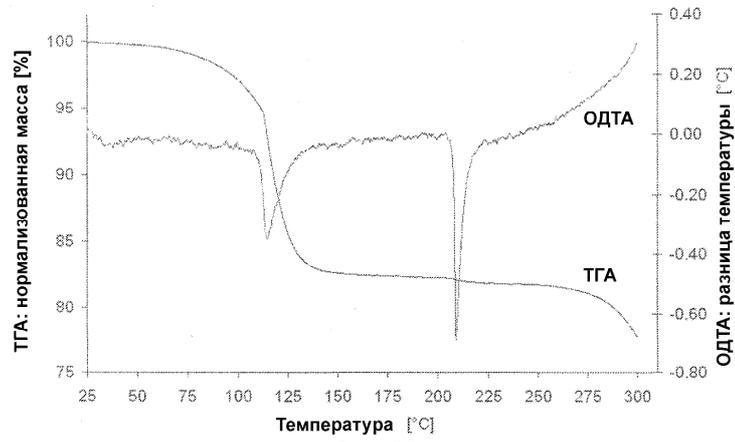
035145



Фиг. 20В

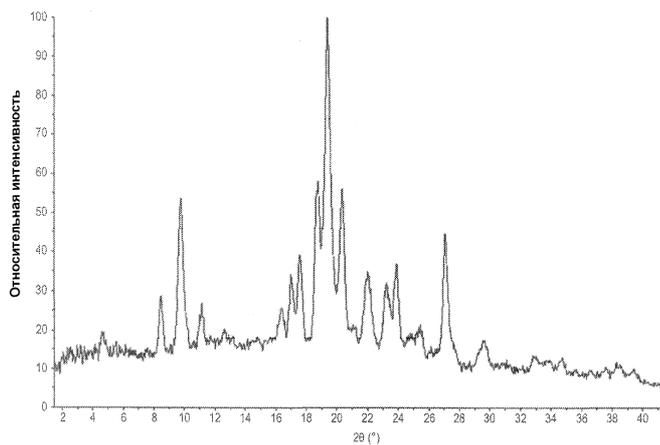


Фиг. 21

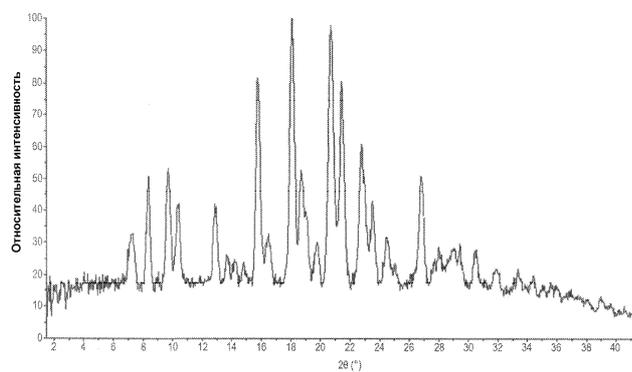


Фиг. 22

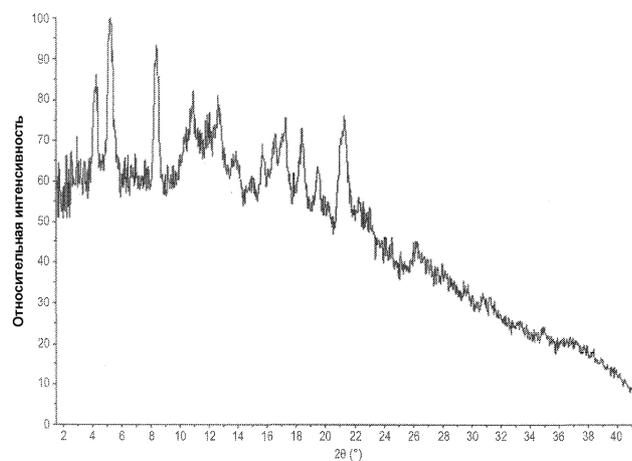
035145



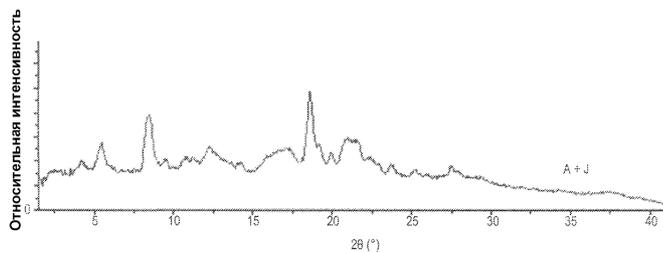
Фиг. 23



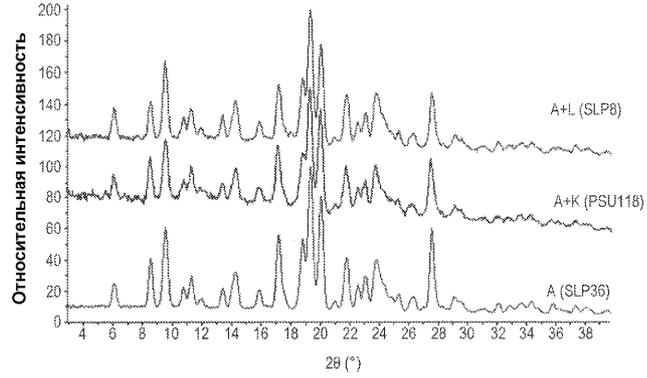
Фиг. 24



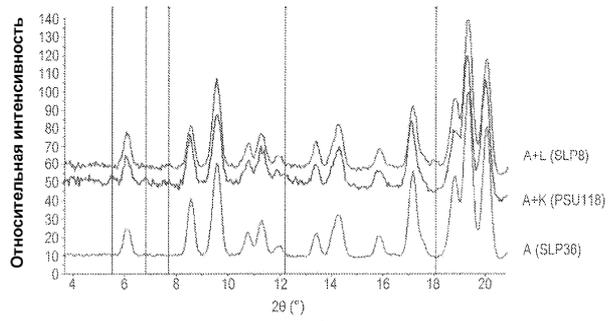
Фиг. 25



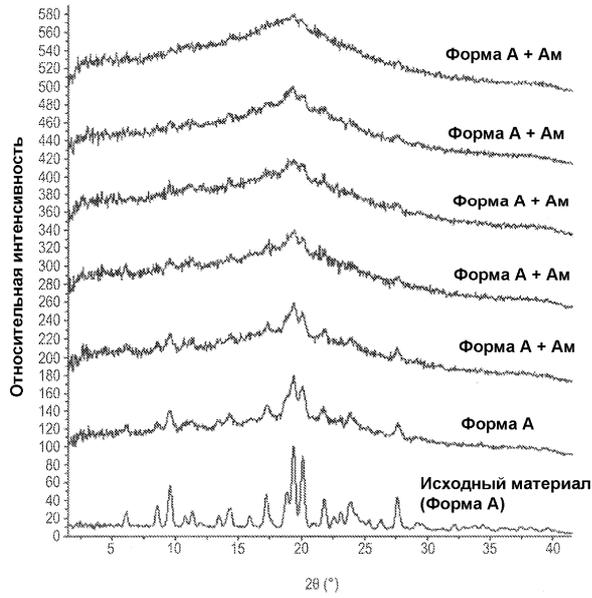
Фиг. 26



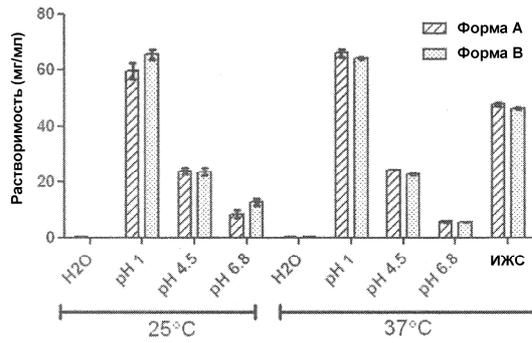
Фиг. 27А



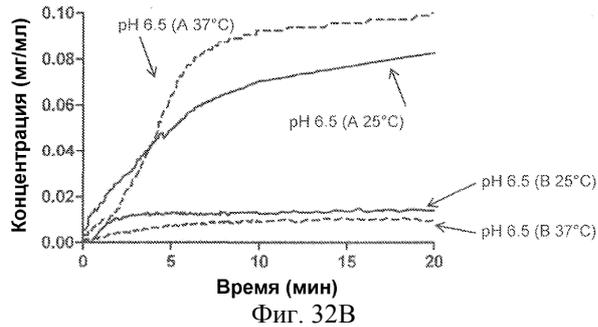
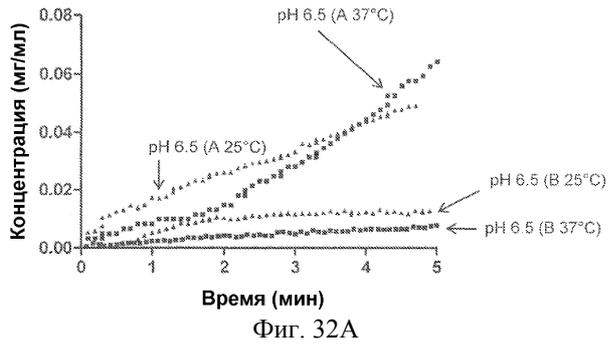
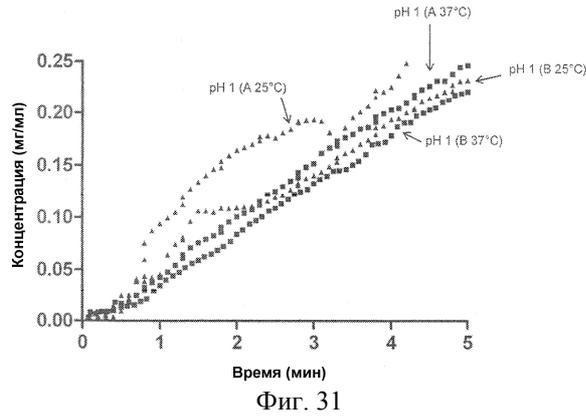
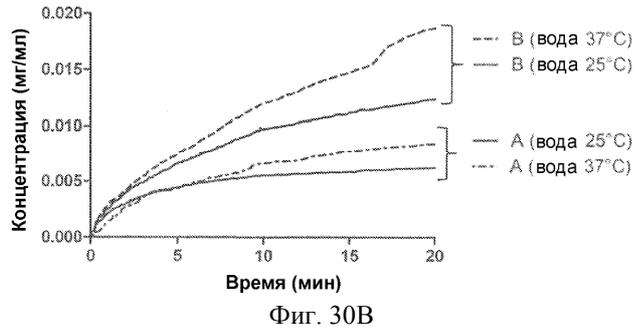
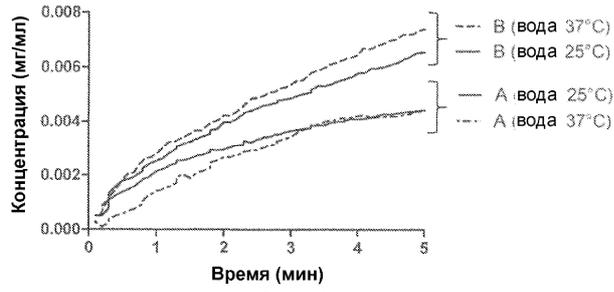
Фиг. 27В

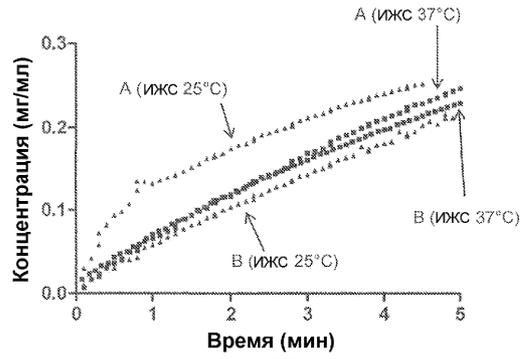


Фиг. 28

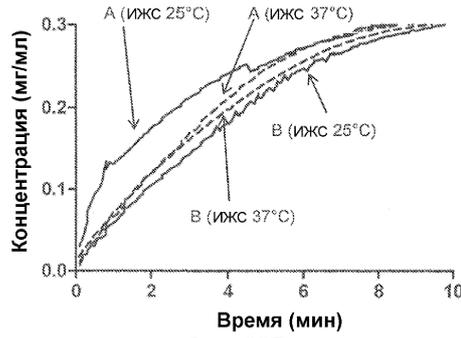


Фиг. 29

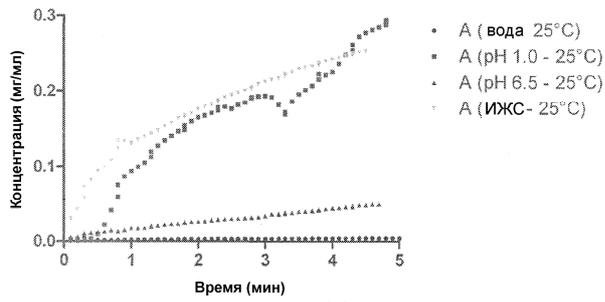




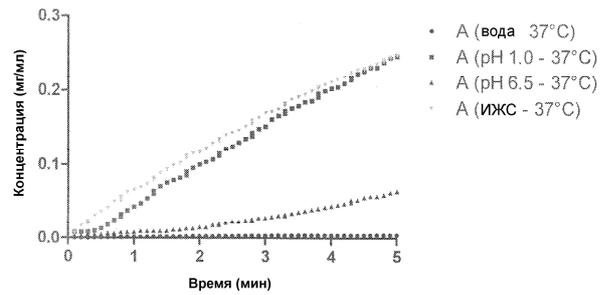
Фиг. 33А



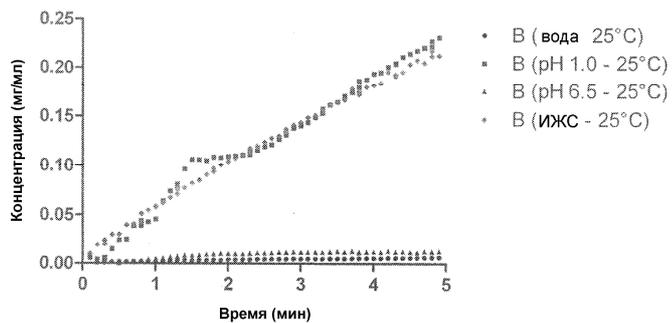
Фиг. 33В



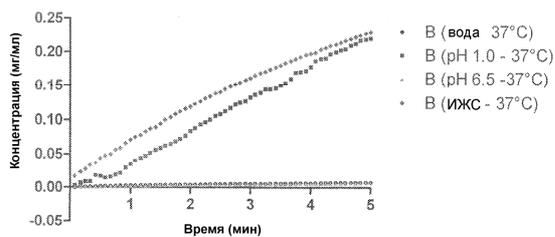
Фиг. 34



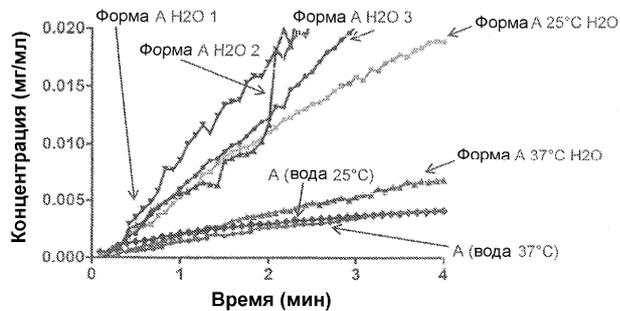
Фиг. 35



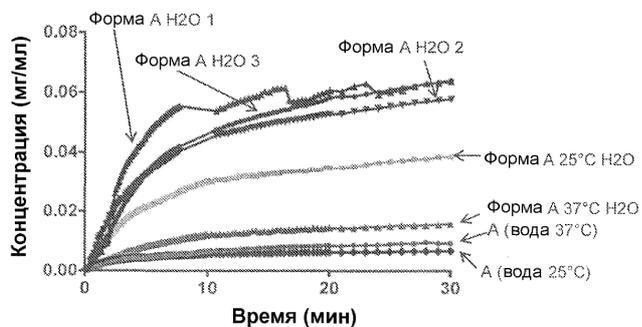
Фиг. 36



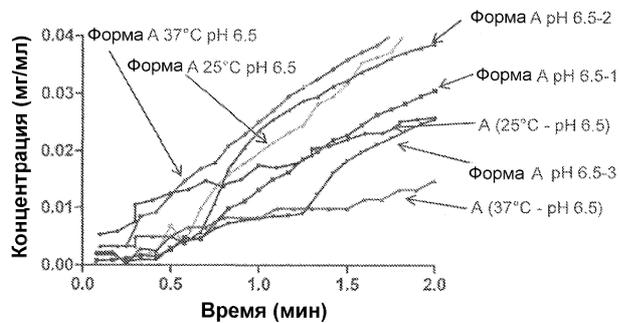
Фиг. 37



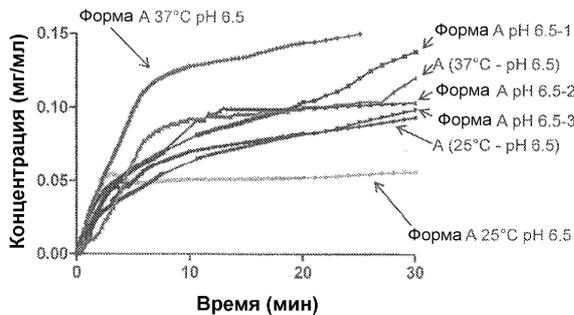
Фиг. 38А



Фиг. 38В

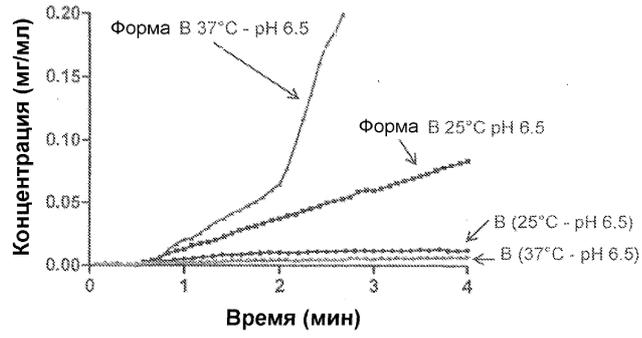


Фиг. 39А

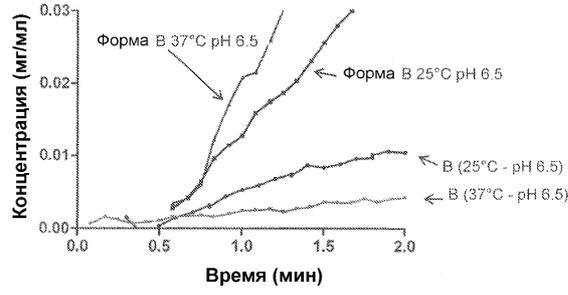


Фиг. 39В

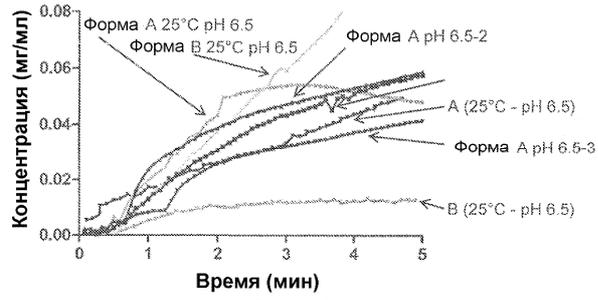
035145



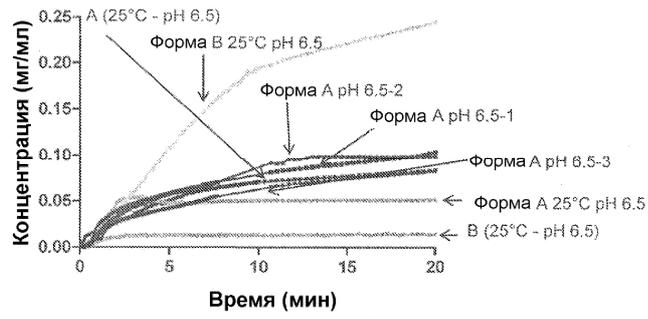
Фиг. 40А



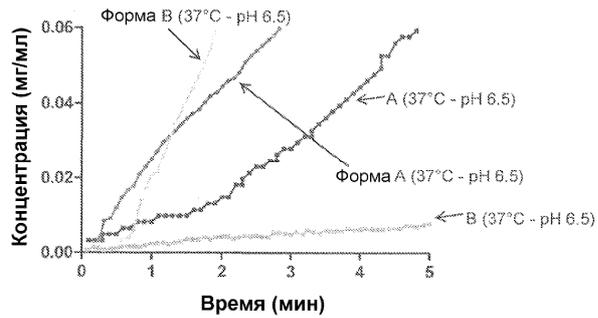
Фиг. 40В



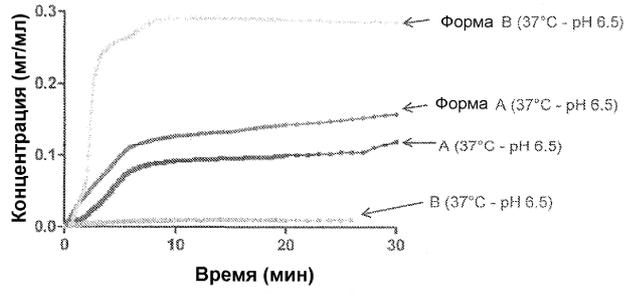
Фиг. 41А



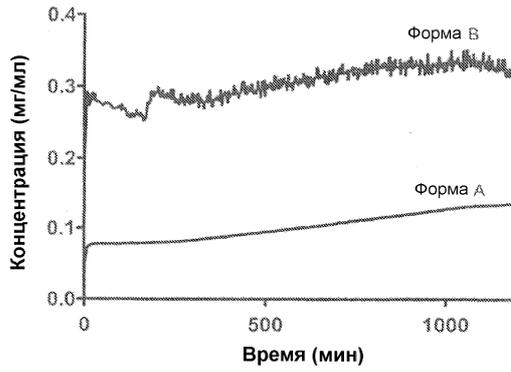
Фиг. 41В



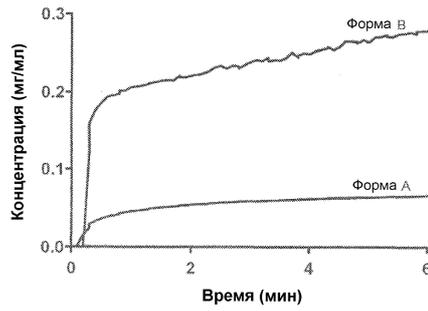
Фиг. 42А



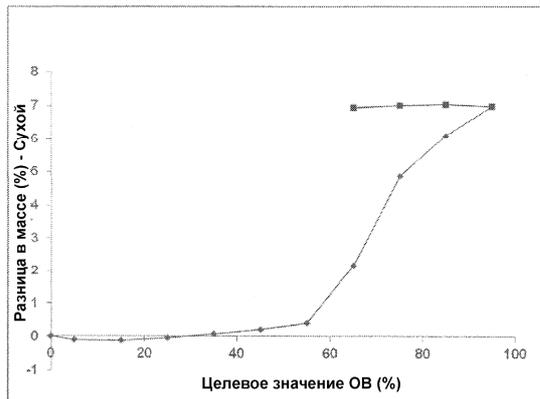
Фиг. 42В



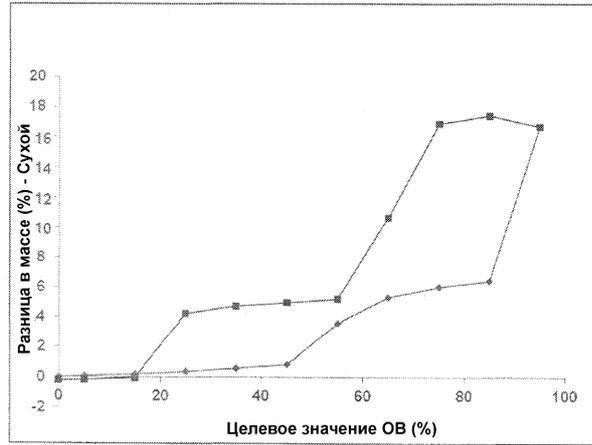
Фиг. 43А



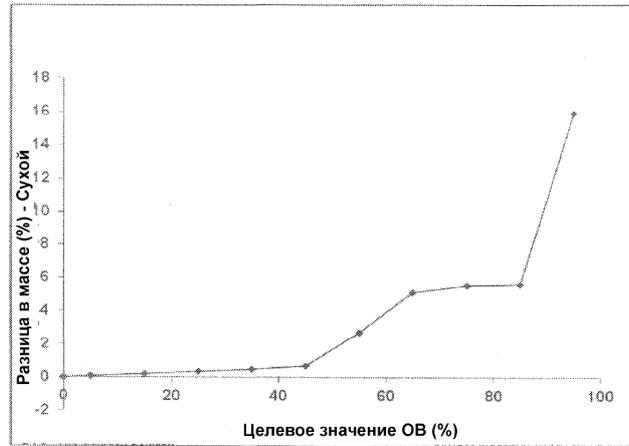
Фиг. 43В



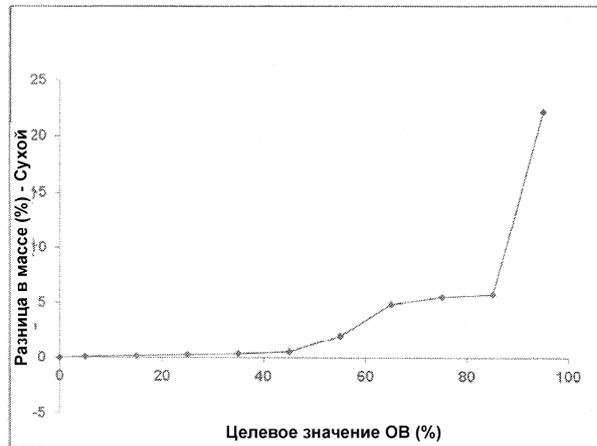
Фиг. 44



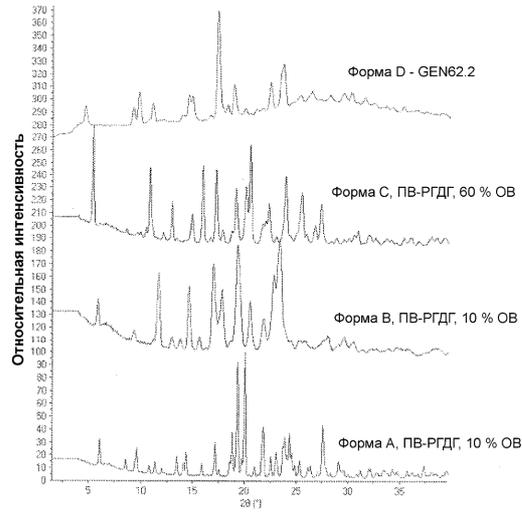
Фиг. 45



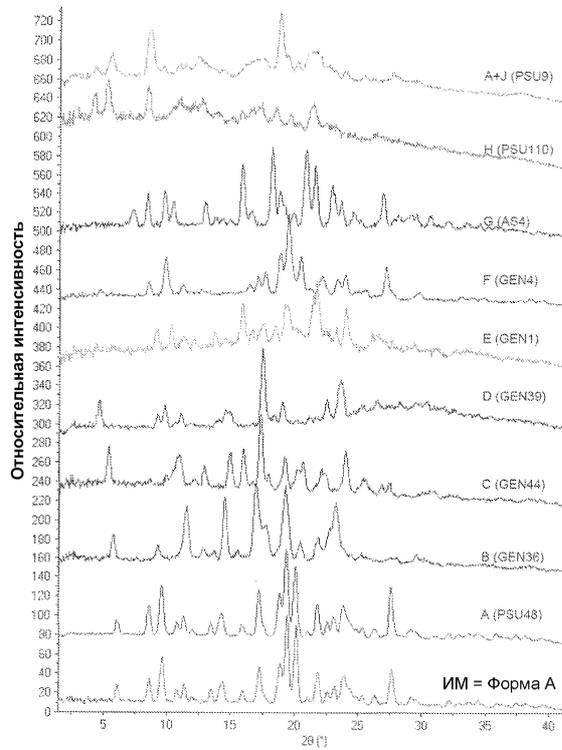
Фиг. 46



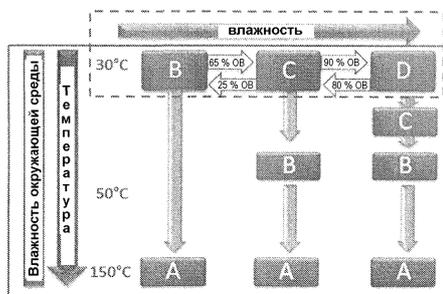
Фиг. 47



Фиг. 48



Фиг. 49



Фиг. 50

