

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191327 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.08.09

(51) Int. Cl. A61K 47/26 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.11.13

(54) ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ОТ ГРИППА

(31) 62/760,121

(32) 2018.11.13

(33) US

(86) PCT/US2019/061065

(87) WO 2020/102270 2020.05.22

(71) Заявитель:
КОКРИСТАЛ ФАРМА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Чжао Тяньцзин, Мао Лян (CN),
Джейкобсон Ирина К., Ли Сэм СК
(US)

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

(57) В документе предложены композиции противовирусного терапевтического агента для лечения гриппа, подходящие для введения посредством ингаляции.

202191327

A1

A1

202191327

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ОТ ГРИППА

Уровень техники

[1] Грипп распространяется по всему миру в виде сезонных эпидемий, в результате чего ежегодно умирают сотни тысяч людей, а в годы пандемии - миллионы. Например, в 20-м веке произошло три пандемии гриппа, в результате которых погибли десятки миллионов человек, причем каждая из этих пандемий была вызвана появлением нового штамма вируса у людей. Часто такие новые штаммы возникают в результате передачи от других видов животных и распространения среди людей существующего вируса гриппа.

[2] Грипп в основном передается от человека к человеку через крупные нагруженные вирусом капли, которые образуются при кашле или чихании инфицированных людей; эти большие капли могут затем осесть на слизистых оболочках верхних дыхательных путей восприимчивых людей, которые находятся рядом (например, на расстоянии примерно 6 футов (1,8 м)) с инфицированными людьми. Передача также может происходить при прямом или косвенном контакте с респираторными выделениями, например, при прикосновении к поверхностям, зараженным вирусом гриппа, а затем при прикосновении к глазам, носу или рту. Взрослые могут заражать других людей гриппом, начиная с 1 дня до появления симптомов до примерно 5 дней после появления симптомов. Маленькие дети и люди с ослабленной иммунной системой могут быть заразными в течение 10 или более дней после появления симптомов.

[3] Вирусы гриппа представляют собой РНК-вирусы семейства Orthomyxoviridae, которое включает пять родов: вирус гриппа А, вирус гриппа В, вирус гриппа С, Isavirus и Thogotovirus.

[4] Род вируса гриппа А ответственен за эпидемии сезонного гриппа и пандемического гриппа. Он включает один вид, вирус гриппа А, и дикие водоплавающие птицы являются естественными хозяевами для широкого многообразия гриппа А. Иногда вирусы передаются другим видам и затем могут вызывать разрушительные вспышки среди домашних птиц или вызывать пандемию гриппа среди людей. Вирусы типа А являются наиболее опасными для человека патогенами среди трех типов гриппа и вызывают наиболее тяжелые заболевания. Вирус гриппа А можно подразделить на различные серотипы на основании реакции антител на эти вирусы. Серотипы, подтвержденные у людей, упорядоченные по количеству известных случаев смерти людей при пандемии, представляют собой: H1N1 (вызвавший испанский грипп в 1918 году), H2N2 (вызвавший азиатский грипп в 1957 году), H3N2 (вызвавший гонконгский грипп в 1968 году), H5N1 (угроза пандемии в сезоне гриппа 2007-08 гг.), H7N7 (который представляет собой потенциальную угрозу пандемии), H1N2 (эндемический для людей и свиней), H9N2, H7N2, H7N3 и H10N7.

[5] Род вируса гриппа В ответственен за сезонный грипп и включает один вид - вирус гриппа В. Грипп В почти исключительно поражает людей и встречается реже, чем

грипп А. Единственное другое животное, которое, как известно, восприимчиво к инфекции гриппа В, - это тюлень. Этот тип гриппа мутирует в 2-3 раза медленнее, чем тип А, и, следовательно, менее генетически разнообразен, имея только один серотип гриппа В. В результате отсутствия антигенного разнообразия иммунитет к гриппу В обычно приобретается в раннем возрасте. Однако грипп В мутирует в достаточной степени, чтобы устойчивый иммунитет был невозможен. Сниженная скорость изменения антигена в сочетании с ограниченным кругом хозяев (подавление межвидового антигенного сдвига) гарантирует, что пандемии гриппа В не возникнут.

[6] Род вируса гриппа С включает один вид, вирус гриппа С, который поражает людей и свиней и может вызывать тяжелые заболевания и местные эпидемии. Однако грипп С встречается реже, чем другие типы, и обычно вызывает легкое заболевание у детей.

[7] Вирусы гриппа различных серотипов и родов очень похожи по структуре. Геном вируса гриппа состоит из восьми одноцепочечных РНК, упакованных в палочковидные структуры разного размера, известные как рибонуклеопротеиновый комплекс (РНП). Каждый РНП содержит уникальную вирусную РНК, несколько копий каркасного нуклеопротеина и гетеротримерную вирусную полимеразу, состоящую из субъединиц PA, PB1 и PB2, которая катализирует транскрипцию и репликацию вирусного генома. Недавние биохимические и структурные исследования полимеразного комплекса гриппа дают представление о механистическом понимании механизма захвата кэпа и синтеза РНК под действием полимеразы гриппа. Вкратце, домен связывания кэпа PB2 сначала изолирует пре-мРНК хозяина посредством связывания с его 5'-кэпом. Затем PA, субъединица эндонуклеазы, расщепляет захваченную пре-мРНК через 10-13 нуклеотидов после кэпа. Затем субъединица PB2 поворачивается примерно на 70°, чтобы направить кэпированный праймер в активный сайт полимеразы PB1. Субъединица PB1 напрямую взаимодействует как с субъединицами PB2, так и с PA. Указанные субъединицы содержат высококонсервативные домены в различных штаммах гриппа и привлекают внимание как потенциальная мишень для лекарств от гриппа. Помимо полимеразного комплекса, геном гриппа кодирует собственную нейраминидазу (NA), гемагглютинин (HA), нуклеопротеин (NP), матричные белки, M1 и M2, а также неструктурные белки, NS1 и NS2. NA является мишенью для противовирусных препаратов осельтамивира (Тамифлю®) и занамивира (Реленза®). Указанные препараты являются аналогами сиаловой кислоты, которые ингибируют ферментативную активность NA, замедляя высвобождение потомства вируса из инфицированных клеток.

[8] Грипп обуславливает прямые затраты вследствие потери трудоспособности и связанного с ней лечения, а также косвенные затраты на профилактические меры. В Соединенных Штатах общие затраты, обусловленные гриппом, превышают 10 миллиардов долларов в год, в то время как было подсчитано, что будущая пандемия может привести к сотням миллиардов долларов прямых и косвенных затрат. Расходы на профилактику также высоки. Правительства всех стран потратили миллиарды долларов

США на подготовку и планирование потенциальной пандемии птичьего гриппа H5N1, с расходами, связанными с закупкой лекарств и вакцин, а также с разработкой учений и стратегий для улучшения пограничного контроля.

[9] Современные варианты лечения гриппа включают вакцинацию и химиотерапию или химиопрофилактику с помощью противовирусных препаратов. Вакцинация от гриппа противогриппозной вакциной часто рекомендуется для групп высокого риска, таких как дети и пожилые люди, или людям, страдающим астмой, диабетом или сердечными заболеваниями. Однако можно сделать прививку и все же заразиться гриппом. Состав вакцины пересматривается каждый сезон для нескольких конкретных штаммов гриппа, но не может включать все штаммы, активно заражающие людей в данном сезоне. Производителям требуется около шести месяцев, чтобы составить рецептуру и выпустить миллионы доз, необходимых для борьбы с сезонными эпидемиями; иногда за это время появляется новый или недооцененный штамм, который заражает людей, несмотря на то, что они были вакцинированы (например, грипп Фуцзянь H3N2 в сезоне гриппа 2003-2004 гг.). Также возможно заразиться непосредственно перед вакцинацией и заболеть тем самым штаммом, который должна предотвратить вакцина, поскольку вакцина становится эффективной через две недели.

[10] Кроме того, эффективность таких противогриппозных вакцин различна. В результате высокой скорости мутаций вируса конкретная вакцина от гриппа обычно обеспечивает защиту не более чем на несколько лет. Вакцина, созданная на один год, может оказаться неэффективной в следующем году, поскольку вирус гриппа быстро меняется со временем, и доминирующими становятся другие штаммы.

[11] Вследствие отсутствия ферментов, корректирующих РНК, РНК-зависимая РНК-полимераза вРНК гриппа делает ошибку вставки одного нуклеотида примерно каждые 10 тысяч нуклеотидов, что является приблизительной длиной вРНК гриппа. Следовательно, почти каждый вновь созданный вирус гриппа представляет собой мутантно-антигенный дрейф. Разделение генома на восемь отдельных сегментов вРНК обеспечивает возможность смешивания или реассортации вРНК, если одна клетка инфицирована более чем одной вирусной линией. Результирующее быстрое изменение вирусной генетики вызывает антигенные сдвиги и позволяет вирусу инфицировать новые виды хозяев и быстро преодолевать защитный иммунитет.

[12] Противовирусные препараты также могут быть использованы для лечения гриппа, при этом ингибиторы NA являются особенно эффективными, но у вирусов может развиться устойчивость к одобренным противовирусным препаратам-ингибиторам NA. Также подробно описано появление вирусов пандемического гриппа А с множественной лекарственной устойчивостью. Пандемический грипп А с лекарственной устойчивостью становится серьезной угрозой здоровью людей. Помимо лекарственно-устойчивых вирусов гриппа А, ингибиторы NA одобрены для лечения ранней инфекции гриппа (в течение 48 часов после появления симптомов гриппа).

[13] Таким образом, существует потребность в лекарственных формах

противовирусных агентов против вируса гриппа, которые можно вводить путем пульмональной доставки.

Сущность изобретения

[14] В настоящем документе предложены лекарственные формы соединения 1 и наполнителя. В некоторых случаях лекарственная форма содержит (а) соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль; и (b) наполнитель. В различных случаях лекарственная форма состоит по существу из (а) соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли; и (b) наполнителя. В различных случаях лекарственная форма представляет собой порошкообразную лекарственную форму для введения путем ингаляции, содержащую (а) соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль; и (b) наполнитель, состоящий по существу из моногидрата лактозы, причем указанная лекарственная форма имеет распределение частиц по размеру, характеризующееся среднеобъемным диаметром (VMD) от 1 до 2 мкм, со значением D_{10} от 0,5 мкм до 0,7 мкм, D_{50} от 1 мкм до 1,4 мкм и D_{90} от 2,5 мкм до 2,8 мкм. В некоторых случаях VMD составляет 1,5 мкм, со значением D_{10} 0,6 мкм, D_{50} 1,3 мкм и D_{90} 2,8 мкм.

[15] В различных вариантах реализации наполнитель содержит лактозу или, более конкретно, содержит моногидрат лактозы. В некоторых случаях наполнитель является микронизированным. Наполнитель может иметь среднеобъемный диаметр (VMD) от 0,5 мкм до 10 мкм. В некоторых случаях наполнитель имеет VMD от 1,5 до 5 мкм.

[16] В различных вариантах реализации соединение 1 или его соль является микронизированным. Соединение 1 может быть кристаллическим (в кристаллической форме), и в некоторых случаях оно представлено в форме микронизированного кристалла. В некоторых случаях кристаллическая форма соединения 1 представляет собой форму В и имеет картину рентгеновской порошковой дифракции (РПД), демонстрирующую значения 2θ 5,6, 6,8, 8,4, 10,1, 10,6, 11,3, 15,1, 15,8, 18,0, 18,5, 19,1, 20,4 и $20,9 \pm 0,2^\circ$. В различных случаях соединение 1 (например, в форме В), имеет температуру плавления от 280 °С до 283 °С. В различных случаях соединение 1 может быть представлено как форма А или форма С.

[17] Соединение 1 или его соль может иметь среднеобъемный диаметр (VMD) от 0,5 мкм до 10 мкм. В некоторых случаях VMD соединения 1 составляет от 1,5 до 5 мкм. Лекарственные формы, описанные в настоящем документе, могут иметь массовое отношение соединения 1 или его соли к наполнителю от 1:3 до 1:5. В некоторых случаях указанное массовое отношение равно 1:4.

[18] Лекарственные формы, описанные в настоящем документе, могут быть выполнены с возможностью введения путем ингаляции. Они предусмотрены как лекарственные формы для доставки субъекту соединения 1 или его соли путем ингаляции. Лекарственные формы, описанные в настоящем документе, при введении путем ингаляции, могут обеспечивать концентрацию лекарственного соединения в легких, которая по меньшей мере в 50 раз выше, чем концентрация лекарственного соединения в плазме через 1 час после ингаляции. В различных случаях концентрация лекарственного

соединения в легких по меньшей мере в 100 раз выше, чем концентрация лекарственного соединения в плазме через 1 час после ингаляции. В различных случаях концентрация лекарственного соединения в легких по меньшей мере в 50 раз выше, чем концентрация лекарственного соединения в плазме через 24 часа после ингаляции. В различных случаях концентрация лекарственного соединения в легких по меньшей мере в 100 раз выше, чем концентрация лекарственного соединения в плазме через 24 часа после ингаляции. В различных случаях концентрация лекарственного соединения в легких по меньшей мере в 50 раз выше, чем концентрация лекарственного соединения в плазме через 48 часов после ингаляции. В различных случаях концентрация лекарственного соединения в легких по меньшей мере в 100 раз выше, чем концентрация лекарственного соединения в плазме через 48 часов после ингаляции.

[19] В настоящем документе дополнительно предложены способы лечения или предупреждения инфицирования или репликации вируса гриппа у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту лекарственной формы, описанной в настоящем документе.

[20] Также предложены способы получения лекарственной формы, описанной в настоящем документе, посредством (а) микронизации соединения 1 или его соли с получением частиц соединения 1; (b) необязательно микронизации наполнителя с получением частиц наполнителя; и (с) смешивания микронизированного соединения 1 или его соли и необязательно микронизированного наполнителя с получением лекарственной формы. В различных случаях микронизацию соединения 1 или его соли, или наполнителя осуществляют посредством измельчения вручную или с помощью струйной мельницы.

[21] В различных случаях предложенный способ может дополнительно включать кристаллизацию соединения 1 или его соли перед микронизацией. В некоторых случаях кристаллизация включает смешивание соединения 1 или его соли и этанола при температуре по меньшей мере 50 °C, охлаждение до комнатной температуры для обеспечения возможности кристаллизации соединения 1 или его соли и сбор кристаллов фильтрованием, и необязательно сушку кристаллов перед микронизацией. Температура смешивания может составлять 75 °C. В некоторых случаях смешивание проводят в течение от 4 до 10 часов.

[22] В настоящем документе дополнительно предложены кристаллические формы соединения 1. В некоторых случаях соединение 1 представлено как форма В, и указанный кристалл может демонстрировать картину рентгеновской порошковой дифракции (РПД), имеющую значения 2θ 5,6, 6,8, 8,4, 10,1, 10,6, 11,3, 15,1, 15,8, 18,0, 18,5, 19,1, 20,4 и $20,9 \pm 0,2^\circ$. В некоторых случаях форма В имеет по существу такую РПД, как показано на фиг. 1. В различных случаях форма В имеет температуру плавления от 280 °C до 283 °C. В некоторых случаях соединение 1 представлено как форма С, и указанный кристалл может демонстрировать по существу такую картину РПД, как показано на фиг. 3 (средний спектр).

Краткое описание ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[23] На фиг. 1 представлена картина РПД (рентгеновской порошковой дифракции) кристаллического соединения 1 в форме В.

[24] На фиг. 2 представлена термограмма ДСК (дифференциальной сканирующей калориметрии) кристаллического соединения 1 в форме В.

[25] На фиг. 3 представлена картина РПД кристаллического соединения 1 в форме С (средний спектр).

[26] На фиг. 4 представлено сравнение картин РПД кристаллического соединения 1, полученного суспензионным способом, для (сверху вниз) формы С, формы С, формы В, формы В и формы А.

[27] На фиг. 5 представлено сравнение картин РПД кристаллического соединения 1, полученного способом с применением антирастворителя, для (сверху вниз) формы С, формы Е и формы А.

Подробное описание изобретения

[28] В настоящем документе описаны композиции противогриппозного соединения и применение указанных композиций для подавления активности вируса гриппа. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится, в целом, к применению композиций, описанных в настоящем документе, для подавления репликации вирусов гриппа в биологическом образце или в организме пациента, для снижения количества вирусов гриппа (снижения вирусного титра) в биологическом образце или в организме пациента, и для лечения или предупреждения гриппа у пациента. Композиции, описанные в настоящем документе, могут быть предназначены для пульмонального введения субъекту, пациенту или хозяину, например, путем ингаляции.

[29] Композиции, описанные в настоящем документе, пригодны в качестве терапии против инфекции вируса гриппа. Так, в некоторых аспектах предложено применение терапевтически эффективного количества композиции, описанной в настоящем документе, для лечения или предупреждения инфицирования или репликации вируса гриппа у пациента-человека. Например, вирус гриппа может представлять собой пандемический или лекарственно-устойчивый вирус пандемического/сезонного гриппа.

[30] В различных случаях предложен способ ингибирования эндонуклеазной активности полимеразы гриппа в вирусе гриппа А или В, включающий приведение в контакт вируса с композицией, описанной в настоящем документе. В некоторых случаях предложен способ лечения или предупреждения инфекции гриппа А или гриппа В у хозяина, включающий введение хозяину терапевтического количества композиции, описанной в настоящем документе. В различных случаях предложен способ снижения эндонуклеазной активности полимеразы гриппа в вирусе гриппа А или гриппа В у хозяина, включающий введение хозяину терапевтического количества композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых случаях предложен способ снижения репликации вируса гриппа у хозяина, включающий введение хозяину терапевтического количества композиции, описанной в настоящем документе.

Соединение 1

[31] Композиции, описанные в настоящем документе, содержат, среди прочего, 3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновую кислоту, альтернативно называемую в данном документе как «соединение 1». Активный фрагмент соединения 1 предположительно является ингибитором САР-связывающего домена РВ2.

[32] Соединение 1 может существовать в свободной форме или, по обстоятельствам, в форме соли. Соли, которые являются фармацевтически приемлемыми, представляют собой особый интерес, поскольку они подходят для введения тех соединений, которые являются компонентами описанных комбинаций, с медицинской целью. Соли, которые не являются фармацевтически приемлемыми, пригодны для производственных процессов, для целей выделения и очистки, и в некоторых случаях для применения для разделения стереоизомерных форм соединений, описанных в настоящем документе, или их промежуточных соединений.

[33] В данном контексте термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к таким солям соединения, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями человека и низших животных, без чрезмерных побочных эффектов, таких как токсичность, раздражение, аллергическая реакция и т.п., и соразмерны с разумным соотношением польза/риск.

[34] Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, ученые S. M. Berge et al. подробно описывают фармацевтические соли в публикации J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенной в настоящий документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе, включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Указанные соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений.

[35] Если соединение, описанное в настоящем документе, содержит основную группу или достаточно основной биоизостер, то соли присоединения кислот могут быть получены посредством 1) приведения во взаимодействие очищенного соединения в форме его свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой, и 2) выделения образованной соли. На практике, соли присоединения кислот могут быть более удобной формой применения, и применение солей равноценно применению формы свободного основания.

[36] Примеры фармацевтически приемлемых, нетоксичных солей присоединения кислот представляют собой соли аминогрупп, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других способов, применяемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатные,

альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюкогоптонатные, глицерофосфатные, гликолятные, глюконатные, гликолятные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидрохлоридные, гидробромидные, гидройодидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пикратные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, п-толуолсульфонатные, ундеканоатные, валератные соли и т.п.

[37] Если соединение, описанное в настоящем документе, содержит группу карбоновой кислоты или достаточно кислотный биоизостер, то соли присоединения оснований могут быть получены посредством 1) приведения во взаимодействие очищенного соединения в форме его кислотной формы с подходящим органическим или неорганическим основанием, и 2) выделения образованной соли. На практике, применение соли присоединения основания может быть более удобным, и применение солевой формы по своей сути равноценно применению формы свободной кислоты. Соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов (например, натрия, лития и калия), щелочноземельных металлов (например, магния и кальция), аммония и $N^+(C_1\text{-далкил})_4$. В настоящем описании предусмотрена также кватернизация любых основных азотсодержащих групп соединений, описанных в данном документе. Посредством кватернизации могут быть получены растворимые или диспергируемые в воде или масле продукты.

[38] Соли присоединения оснований включают фармацевтически приемлемые соли металлов и аминов. Подходящие соли металлов включают соли натрия, калия, кальция, бария, цинка, магния и алюминия. Обычно предпочтительны соли натрия и калия. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, если это уместно, нетоксичные соли аммония, четвертичного аммония и аминных катионов, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Подходящие соли присоединения неорганических оснований получают из оснований металлов, которые включают гидрид натрия, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, гидроксид алюминия, гидроксид лития, гидроксид магния, гидроксид цинка и т.п. Подходящие соли присоединения аминного основания получают из аминов, которые часто используют в медицинской химии благодаря их низкой токсичности и пригодности для медицинского применения. Аммиак, этилендиамин, N-метилглюкамин, лизин, аргинин, орнитин, холин, N, N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, диэтаноламин, прокаин, N-бензилфенэтиламин, диэтиламин, пиперазин,

трис(гидроксиметил)аминометан, гидроксид тетраметиламмония, триэтиламин, дибензиламин, эфенамин, дегидроабиетиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, основные аминокислоты, дициклогексиламин и т.п.

[39] Другие кислоты и основания, несмотря на то, что сами не являются фармацевтически приемлемыми, могут быть использованы для получения солей, пригодных в качестве промежуточных соединений для получения соединений, описанных в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот или оснований.

[40] Компоненты комбинаций могут быть представлены в форме сольвата. Термин «сольват» относится к молекулярному комплексу соединения (включая его соль) с одной или более молекулами растворителя. Указанные молекулы растворителя представляют собой те, которые обычно используют в области фармацевтики, которые, как известно, являются безвредными для реципиента, например, вода, этанол, диметилсульфоксид, ацетон и другие обычные органические растворители. Термин «гидрат» относится к молекулярному комплексу, содержащему определенное соединение и воду.

[41] Соединение 1 или его соль, или сольват могут быть микронизированы для применения в композициях, описанных в настоящем документе. Микронизированный относится к твердой форме, содержащей частицы размером менее 15 мкм. В различных случаях соединение 1 или его соль, или сольват, может быть представлено в форме частиц размером от 0,5 мкм до 10 мкм, например, от 1 мкм до 10 мкм, от 2 мкм до 10 мкм, от 3 мкм до 10 мкм, от 4 мкм до 10 мкм, от 5 мкм до 10 мкм, от 6 мкм до 10 мкм, от 1 мкм до 7 мкм, от 2 мкм до 7 мкм, от 3 мкм до 7 мкм, от 2 мкм до 6 мкм, от 2 мкм до 5 мкм, от 3 мкм до 7 мкм или от 3 мкм до 6 мкм.

[42] Соединение 1 или его соль, или сольват могут быть микронизированы любой известной технологией. В некоторых случаях микронизацию проводят в струйной мельнице или измельчением вручную.

[43] Соединение 1 может быть представлено в описанных композициях в кристаллической форме.

[44] Форма В: В различных случаях кристаллическая форма может быть охарактеризована картиной рентгеновской порошковой дифракции, полученной так, как описано в примерах, которая имеет пики при примерно 5,6, 6,8, 8,4, 10,1, 10,6, 11,3, 15,1, 15,8, 18,0, 18,5, 19,1, 20,4 и $20,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$, именуемая «формой В». В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение 1 может быть охарактеризовано по существу такой картиной рентгеновской порошковой дифракции, как на фиг. 1, где «по существу» означает, что указанные пики могут варьироваться в пределах примерно $\pm 0,2^\circ$. В области РПД хорошо известно, что в то время как относительные высоты пиков на спектре зависят от ряда факторов, таких как получение образца и геометрия прибора, положения пиков относительно нечувствительны к деталям эксперимента.

[45] В некоторых случаях кристаллическое соединение 1 может быть охарактеризовано термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), например, по существу такой, как на фиг. 2. В некоторых случаях кристаллическое соединение 1 имеет температуру плавления от 280 °С до 283 °С или примерно 282 °С.

[46] Форма А: В различных случаях кристаллическая форма может быть охарактеризована картиной рентгеновской порошковой дифракции, полученной так, как описано в примерах, имеющей по существу такие пики 2θ , как на фиг. 4, именуемая «формой А». «По существу» означает, что описанные пики могут варьироваться в пределах примерно $\pm 0,2^\circ$. В области РПД хорошо известно, что в то время как относительные высоты пиков на спектре зависят от ряда факторов, таких как получение образца и геометрия прибора, положения пиков относительно нечувствительны к деталям эксперимента.

[47] Форма С: В различных случаях кристаллическая форма может быть охарактеризована картиной рентгеновской порошковой дифракции, полученной так, как описано в примерах, имеющей по существу такие пики 2θ , как на фиг. 3 (средний спектр), именуемая «формой С». «По существу» означает, что описанные пики могут варьироваться в пределах примерно $\pm 0,2^\circ$. В области РПД хорошо известно, что в то время как относительные высоты пиков на спектре зависят от ряда факторов, таких как получение образца и геометрия прибора, положения пиков относительно нечувствительны к деталям эксперимента.

[48] Соединение 1 также может быть представлено как форма D или форма E, как описано ниже в разделе «Примеры».

Наполнитель

[49] Композиции, описанные в настоящем документе, содержат наполнитель. Наполнители могут включать микрокристаллическую целлюлозу, фосфат дикальция, лактозу (включая моногидрат лактозы), трегалозу, сахарозу, маннозу, маннит, сорбит, карбонат кальция, крахмалы и стеараты магния или цинка. В некоторых случаях наполнитель представляет собой одно или более из лактозы, глюкозы и крахмалгликолята натрия. В некоторых случаях наполнитель содержит лактозу, например, моногидрат лактозы. В некоторых случаях наполнитель представляет собой кристаллический моногидрат лактозы, такой как Inhalac®, например, Inhalac® 400.

[50] Наполнитель может быть микронизирован для применения в композициях, описанных в настоящем документе. Микронизированный относится к твердой форме, содержащей частицы размером менее 15 мкм. В различных случаях наполнитель может быть представлен в форме частиц размером от 0,5 мкм до 10 мкм, например, от 1 мкм до 10 мкм, от 2 мкм до 10 мкм, от 3 мкм до 10 мкм, от 4 мкм до 10 мкм, от 5 мкм до 10 мкм, от 6 мкм до 10 мкм, от 1 мкм до 7 мкм, от 2 мкм до 7 мкм, от 3 мкм до 7 мкм, от 2 мкм до 6 мкм, от 2 мкм до 5 мкм, от 3 мкм до 7 мкм или от 3 мкм до 6 мкм.

[51] Наполнитель может быть микронизирован с помощью любой известной технологии. В некоторых случаях микронизацию проводят в струйной мельнице или

измельчением вручную.

[52] В различных случаях композиции, описанные в настоящем документе, содержат соединение 1 и наполнитель в массовом соотношении от 1:3 до 1:5. В различных случаях указанное массовое соотношение составляет примерно 1:4.

Пульмональное введение и устройства

[53] В некоторых вариантах реализации композиции, описанные в настоящем документе, выполнены с возможностью введения в нижние дыхательные пути (например, в легкие) напрямую через дыхательные пути посредством ингаляции. Композиции для введения посредством ингаляции могут представлять собой порошок для ингаляции, и их можно вводить с помощью устройств для ингаляции порошка. Такие устройства общеизвестны.

[54] Композиции для ингаляций могут быть упакованы для доставки разовой дозы или нескольких доз. Например, композиции могут быть упакованы для доставки нескольких доз аналогично способам, описанным в GB 2242134, патентах США № 6632666, 5860419, 5873360 и 5590645 (в которых представлено устройство «Diskus»), или в GB2178965, GB2129691, GB2169265, патентах США № 4778054, 4811731 и 5035237 (в которых представлено устройство «Diskhaler»), или в EP 69715 (устройство «Turbuhaler»), или в GB 2064336 и патенте США № 4353656 (устройство «Rotahaler»). Несколько доз могут храниться в резервуаре, или несколько доз, упакованных по отдельности, могут храниться, например, в блистерах или капсулах. Примеры подходящих устройств включают, но не ограничиваются ими, TURBUHALER (Astra Zeneca), CLICKHALER (Innovata Biomed), EASYHALER (Orion), ACCUHALER, DISKUS, DISKHALER, ROTAHALER (GlaxoSmithKline), HANDIHALER, INHALATOR, AEROHALER (Boehringer Ingelheim), AEROLIZER (Schering Plough) и NOVOLIZER (ASTA Medica).

[55] При введении, например, посредством ингаляции, композиции, описанные в настоящем документе, демонстрируют высокую степень воздействия лекарственного соединения в легких по сравнению с воздействием в плазме. Высокая степень воздействия лекарственного соединения является преимущественной по нескольким причинам. Во-первых, пульмональное введение обеспечивает быструю доставку терапевтического агента к очагу инфекции. Во-вторых, поддержание концентрации терапевтического агента в легких при минимизации воздействия в плазме обеспечивает возможность снижения системных неблагоприятных явлений, поскольку из очага инфекции выходит минимальное количество терапевтического агента. В-третьих, концентрация воздействия в легких обеспечивает возможность максимизации терапевтического эффекта в очаге инфекции (например, в легких).

[56] В некоторых случаях введение композиции, описанной в настоящем документе, посредством ингаляции обеспечивает воздействие соединения 1 в легких, которое в 50 раз превышает воздействие в плазме через 1 час. В различных случаях воздействие в легких через 1 час в 60 раз выше, чем в плазме, или в 70 раз выше, или в 80 раз выше, или в 90 раз выше, или в 100 раз выше, или в 125 раз выше, или в 150 раз выше.

[57] В некоторых случаях введение композиции, описанной в настоящем документе, посредством ингаляции обеспечивает воздействие соединения 1 в легких, которое в 50 раз превышает воздействие в плазме через 24 часа. В различных случаях воздействие в легких через 24 часа в 60 раз выше, чем в плазме, или в 70 раз выше, или в 80 раз выше, или в 90 раз выше, или в 100 раз выше, или в 125 раз выше, или в 150 раз выше.

[58] В некоторых случаях введение композиции, описанной в настоящем документе, посредством ингаляции обеспечивает воздействие соединения 1 в легких, которое в 50 раз превышает воздействие в плазме через 48 часов. В различных случаях воздействие в легких через 48 часов в 60 раз выше, чем в плазме, или в 70 раз выше, или в 80 раз выше, или в 90 раз выше, или в 100 раз выше, или в 125 раз выше, или в 150 раз выше.

[59] В различных вариантах реализации даже через 4 дня после введения посредством ингаляции воздействие соединения 1 в легких по меньшей мере в 100 раз выше, чем в плазме.

Способы применения

[60] Композиции, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для снижения вирусного титра в биологическом образце (например, в инфицированной клеточной культуре) или у людей (например, вирусного титра в легких пациента).

[61] Термины «состояние, опосредованное вирусом гриппа», «инфекция гриппа» или «грипп» в данном контексте использованы взаимозаменяемо для обозначения заболевания, вызванного инфицированием вирусом гриппа.

[62] Грипп представляет собой инфекционное заболевание, которое поражает птиц и млекопитающих, вызванное вирусами гриппа. Вирусы гриппа представляют собой РНК-вирусы семейства Orthomyxoviridae, которое включает пять родов: вирус гриппа А, вирус гриппа В, вирус гриппа С, Isavirus и Thogotovirus. Род вируса гриппа А включает один вид, вирус гриппа А, который можно классифицировать на различные серотипы на основании реакции антител на эти вирусы. H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3 H7N9 и H10N7. Род вируса гриппа В включает один вид, вирус гриппа В. Грипп В инфицирует почти исключительно людей и является менее распространенным, чем грипп А. Род вируса гриппа С включает один вид, вирус гриппа С, который инфицирует людей и свиней и может вызывать тяжелую болезнь и локальные эпидемии. Однако вирус гриппа С встречается реже, чем другие типы, и обычно вызывает легкое заболевание у детей.

[63] В некоторых вариантах реализации грипп или вирусы гриппа связаны с вирусом гриппа А или В. В некоторых вариантах реализации грипп или вирусы гриппа связаны с вирусом гриппа А. В некоторых конкретных вариантах реализации вирус гриппа А представляет собой H1N1, H2N2, H3N2, H7N9 или H5N1. В некоторых вариантах реализации описанные комбинации эффективны для подавления роста или репликации пандемического или лекарственно-резистентного вируса

пандемического/сезонного гриппа.

[64] В людей общими симптомами гриппа являются озноб, жар, фарингит, мышечная боль, сильная головная боль, кашель, слабость и общий дискомфорт. В более тяжелых случаях грипп вызывает пневмонию, которая может быть летальной, особенно у маленьких детей и пожилых людей. Несмотря на то, что его часто путают с обычной простудой, грипп является гораздо более тяжелым заболеванием и вызван другим типом вируса. Грипп может вызывать тошноту и рвоту, особенно у детей, но указанные симптомы более характерны для неродственного гастроэнтерита, который иногда называют «желудочным гриппом» или «24-часовым гриппом».

[65] Симптомы гриппа могут возникать достаточно внезапно через один-два дня после инфицирования. Обычно первыми симптомами является озноб или ощущение озноба, но на ранней стадии заболевания также часто возникает жар с температурой тела 38-39 °C (примерно 100-103 °F). Многие люди настолько больны, что прикованы к постели в течение нескольких дней, с ломотой и болью во всем теле, которые тяжелее всего в спине и ногах. Симптомы гриппа могут включать: боль в теле, особенно в суставах и горле, сильный озноб и лихорадку, усталость, головную боль, раздраженные слезящиеся глаза, покраснение глаз, кожи (особенно лица), рта, горла и носа, боль в животе (у детей с гриппом В). Симптомы гриппа являются неспецифическими, перекрывающимися с многими патогенами («гриппоподобными заболеваниями»). Обычно для подтверждения диагноза необходимы лабораторные данные.

[66] Термины «заболевание», «расстройство» и «патологическое состояние» могут быть использованы в настоящем описании взаимозаменяемо для обозначения медицинского или патологического состояния, опосредованного вирусом гриппа.

[67] В данном контексте термины «субъект», «хозяин» и «пациент» используются взаимозаменяемо. Термины «субъект», «хозяин» и «пациент» могут относиться к животному (например, к птице, такой как курица, перепелка или индюк, или к млекопитающему), в частности, к млекопитающему, такому как неприматное млекопитающее (например, корова, свинья, лошадь, овца, кролик, морская свинка, крыса, кошка, собака или мышь) или примат (например, обезьяна, шимпанзе или человек), и более конкретно к человеку. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой животное, не являющееся человеком, такое как сельскохозяйственное животное (например, лошадь, корова, свинья или овца) или домашнее животное (например, собака, кошка, морская свинка или кролик). В предпочтительном варианте реализации субъектом является человек.

[68] Термин «биологический образец» в данном контексте включает, без ограничения, клеточные культуры или их экстракты; биопсийные материалы, полученные из организма млекопитающего, или их экстракты; кровь, слюну, мочу, фекалии, сперму, слезы или другие жидкости организма или их экстракты.

[69] В данном контексте термин «ингибирование репликации вирусов гриппа» включает снижение количества вирусных репликаций (например, снижение на по

меньшей мере 10%), вплоть до и включая полную остановку репликации вируса (т.е. 100% снижение количества вирусных репликаций). В некоторых вариантах реализации репликация вирусов гриппа ингибирована на по меньшей мере 50%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95%.

[70] Репликацию вируса гриппа можно измерять любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, можно измерять титр вируса гриппа в биологическом образце (например, в инфицированной клеточной культуре) или у людей (например, титр вируса в легких пациента). Более конкретно, для клеточных анализов, в которых клетки в каждом случае выращивают *in vitro*, вирус добавляют в культуру в присутствии или в отсутствие экспериментального агента, и по истечении соответствующего времени измеряют зависимость от вируса контрольную точку. Для типичных анализов можно использовать клетки Мадин-Дарби почек собак (MDCK) и стандартный штамм гриппа, адаптированный для тканевой культуры, A/Puerto Rico/8/34. Первый тип клеточного анализа, который можно использовать, зависит от гибели инфицированных клеток-мишеней, процесса, называемого цитопатическим эффектом (CPE), в котором вирусная инфекция вызывает истощение клеточных запасов и, в конечном итоге, лизис клетки. В первом типе клеточного анализа малую часть клеток в лунках микротитровального планшета инфицируют (обычно от 1/10 до 1/1000), оставляют вирус для прохождения нескольких циклов репликации на протяжении 48-72 часов, затем измеряют количество погибших клеток, сравнивая снижение содержания клеточного АТФ с неинфицированными контрольными образцами. Второй тип клеточного анализа, который можно использовать, зависит от увеличения вирусоспецифических молекул РНК в инфицированных клетках, причем содержание РНК измеряют напрямую, используя метод гибридизации разветвленной ДНК (рДНК). Во втором типе клеточного анализа небольшое количество клеток сначала инфицируют в лунках микротитровального планшета, оставляют вирус для репликации в инфицированных клетках и размножения в следующих клеточных циклах, затем клетки лизируют и измеряют содержание вирусной РНК. Анализ останавливают на ранней стадии, обычно через 18-36 часов, когда все клетки-мишени являются еще жизнеспособными. Вирусную РНК количественно измеряют посредством гибридизации со специфическими олигонуклеотидными зондами, закрепленными на стенках аналитического планшета, затем усиливают сигнал посредством гибридизации с дополнительными зондами, связанными с репортерным ферментом.

[71] В данном контексте «вирусный титр» или «титр» является мерой концентрации вируса. Для проверки титра можно использовать серийное разбавление с получением приблизительной количественной информации на основании аналитической процедуры, которая по своей сути дает лишь информацию о положительном или отрицательном результате. Титр соответствует наибольшему коэффициенту разбавления, при котором все еще получают положительный результат; например, положительный

результат в первых 8 серийных двукратных разбавлениях соответствует титру 1:256. Конкретный пример представляет собой вирусный титр. Для определения титра получают несколько разбавлений, например, 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , . . . , 10^{-8} . Наименьшая концентрация вируса, которая все еще вызывает инфицирование клеток, представляет собой вирусный титр.

[72] В данном контексте термины «лечить», «лечение» и «обеспечивающий лечение» относятся к терапевтическому и профилактическому лечению. Например, терапевтическое лечение включает уменьшение или ослабление прогрессирования, тяжести и/или продолжительности состояний, опосредованных вирусом гриппа, или облегчение одного или более симптомов (в частности, одного или более заметных симптомов) состояний, опосредованных вирусом гриппа, обусловленное введением одного или более терапевтических средств (например, одного или более терапевтических агентов, таких как соединение или композиция, описанные в настоящем документе). В конкретных вариантах реализации терапевтическое лечение включает ослабление по меньшей мере одного измеримого физического параметра состояния, опосредованного вирусом гриппа. В других вариантах реализации терапевтическое лечение включает замедление развития состояния, опосредованного вирусом гриппа, либо физически, например, посредством стабилизации заметного симптома, либо физиологически, например, посредством стабилизации физического параметра, или посредством обоих вариантов. В других вариантах реализации терапевтическое лечение включает ослабление или стабилизацию инфекций, опосредованных вирусами гриппа. Противовирусные препараты могут быть использованы в амбулаторных условиях для лечения людей, уже страдающих от гриппа, для снижения тяжести симптомов и уменьшения количества дней болезни.

[73] Термины «профилактика», «профилактический», «профилактическое применение» и «профилактическое лечение» в данном контексте относятся к любой медицинской или санитарно-гигиенической процедуре, предназначенной для предупреждения, а не лечения или исцеления заболевания. В данном контексте термин «предупреждать», «предупреждение» и «предупреждающий» относится к снижению риска приобретения или развития данного состояния, или к уменьшению или сдерживанию рецидива указанного состояния у субъекта, который не является больным, но находился рядом или может находиться рядом с заболевшим человеком. Термин «химиопрофилактика» относится к применению лекарственных средств, например, низкомолекулярных препаратов, а не вакцин, для предупреждения расстройства или заболевания.

[74] Профилактическое применение включает использование при выявлении вспышки заболевания для предотвращения заражения или распространения инфекции в местах, где многие люди, которые подвержены высокому риску серьезных осложнений гриппа, живут в тесном контакте друг с другом (например, в больничных палатах, детских садах, тюрьмах, домах престарелых и т.д.). Оно также включает применения в группах

населения, нуждающихся в защите от гриппа, но не имеющих защиты после вакцинации (например, вследствие ослабленной иммунной системы), у тех, которым вакцина недоступна, или у тех, которые не могут быть вакцинированы вследствие побочных эффектов. Оно также включает применение на протяжении двух недель после вакцинации или на протяжении любого периода после вакцинации, но до начала действия вакцины. Профилактическое применение также может включать лечение человека, который еще не болен гриппом или не рассматривается как подверженный высокому риску осложнений, для снижения вероятности инфицирования гриппом и его допуска для близкого контакта с человеком с высокой степенью риска (например, медицинских работников, сотрудников домов для престарелых и т.д.).

[75] В данном контексте и в соответствии с применением в Центрах США по контролю и профилактике заболеваний (US CDC), «вспышку» гриппа определяют как внезапное увеличение острых респираторных заболеваний с повышением температуры (AFRI), возникающее за 48-72 часа, в группе людей, находящихся рядом друг с другом (например, на одной площади в домах для престарелых, в одном доме и т.д.), по сравнению с нормальным фоновым уровнем, или если у любого из субъектов в группе обнаружен положительный тест на грипп.

[76] В некоторых вариантах реализации предложенные композиции подходят в качестве превентивной или профилактической меры для пациента, в частности, человека, имеющего предрасположенность к осложнениям, обусловленным инфекцией вируса гриппа. Предложенные композиции могут быть пригодны в профилактических способах в тех случаях, когда подтвержден источник заболевания или вспышка, для предотвращения распространения инфекции в остальной части сообщества или части населения.

[77] В данном контексте «эффективное количество» относится к количеству, достаточному для обеспечения требуемого биологического ответа. В настоящем описании требуемый биологический ответ заключается в ингибировании репликации вируса гриппа, в снижении количества вируса гриппа или в уменьшении или облегчении тяжести, продолжительности, прогрессирования или возникновения инфекции вируса гриппа, в предупреждении распространения инфекции вируса гриппа, в предупреждении рецидива, развития, возникновения или прогрессирования симптома, связанного с инфекцией вируса гриппа, или в усилении или улучшении профилактического или терапевтического эффекта(ов) другой терапии, используемой против гриппозных инфекций. Точное количество соединения, вводимого субъекту, зависит от способа введения, типа и тяжести инфекции и от характеристик субъекта, таких как общее состояние здоровья, возраст, пол, масса тела и переносимость лекарств. Специалисты в данной области техники могут определить подходящие дозы в зависимости от указанных и других факторов. Например, 3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль или сольват можно вводить субъекту в диапазоне доз от примерно 0,01 до 100 мг/кг массы тела в сутки для терапевтического или профилактического лечения.

[78] В данном контексте «безопасное и эффективное количество» соединения или композиции, описанной в настоящем документе, представляет собой эффективное количество соединения или композиции, которое не вызывает избыточные или опасные побочные эффекты у пациента.

[79] В целом, схемы введения доз могут быть выбраны в соответствии с различными факторами, включая расстройство, подлежащее лечению, и тяжесть расстройства; активность конкретного используемого соединения; конкретную используемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента; время введения, способ введения и скорость экскреции конкретного используемого соединения; почечную и печеночную функцию субъекта; и конкретное используемое соединение или его соль, продолжительность лечения; лекарства, используемые в комбинации или вместе с конкретным используемым соединением, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Опытный специалист может без труда определить и прописать безопасное и эффективное количество соединений, описанных в настоящем документе, необходимое для лечения, предупреждения, замедления (полного или частичного) или остановки развития заболевания.

[80] Дозы соединения 1 могут составлять от примерно 0,01 до примерно 100 мг/кг массы тела в сутки, от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг массы тела в сутки, от примерно 0,1 до примерно 50 мг/кг массы тела в сутки или от примерно 1 до примерно 25 мг/кг массы тела в сутки. Следует понимать, что общее суточное количество может быть введено в виде одной дозы или может быть введено в виде нескольких доз, например, дважды в сутки (например, каждые 12 часов), три раза в сутки (например, каждые 8 часов) или четыре раза в сутки (например, каждые 6 часов).

[81] Для терапевтического лечения соединение 1 можно вводить пациенту, например, в течение 48 часов (или в течение 40 часов или менее 2 дней, или менее 1,5 дней или в течение 24 часов) после возникновения симптомов (например, заложенности носа, боли в горле, кашля, болей, усталости, головной боли и озноба/потливости). Терапевтическое лечение можно продолжать в течение любого подходящего периода, например, на протяжении 5 дней, 7 дней, 10 дней, 14 дней и т.д. Для профилактического лечения во время вспышки соединение 1 можно вводить пациенту в течение, например, 2 дней после начала симптомов у первого заболевшего, и можно продолжать в течение любого подходящего периода, например, на протяжении 7 дней, 10 дней, 14 дней, 20 дней, 28 дней, 35 дней, 42 дней и т.д.

Примеры

[82] Скрининг полиморфов соединения 1 (суспензионный способ): Примерно 10 мг соединения 1 добавляли в 200 мкл различных растворителей - метил-трет-бутилового эфира (МТБЭ), метанола (MeOH), этанола (EtOH), изопропилового спирта (IPA), изопропилового спирта и этилацетата в объемном соотношении 5/5 (IPA/EtOAc), этилацетата (EtOAc), изопропилового спирта и воды в объемном соотношении 8/2, ацетонитрила (ACN), ацетона и тетрагидрофурана (ТГФ). Каждую суспензию

перемешивали при 700 об./мин. в течение 24 часов при 40 °С. Остаток соединения отделяли на центрифуге (10 мин. при 14000 об./мин.) и затем сушили в течение ночи в вакуумной печи при 30 °С. Если оставался прозрачный раствор, то полученный раствор сушили под вакуумом с получением сухого твердого вещества. Сухое твердое вещество анализировали с помощью РПД и определяли форму. Результаты представлены в следующей таблице.

Растворитель	Характеристика по РПД
МТБЭ	Бледно-желтое твердое вещество, форма А
MeOH	Бледно-желтое твердое вещество, форма В
EtOH	Бледно-желтое твердое вещество, форма В
IPA	Бледно-желтое твердое вещество, форма В
IPA/EtOAc (5/5, об./об.)	Бледно-желтое твердое вещество, форма В
EtOAc	Бледно-желтое твердое вещество, форма В
IPA/H ₂ O (8/2, об./об.)	Бледно-желтое твердое вещество, форма С
ACN	Бледно-желтое твердое вещество, форма С
Ацетон	Бледно-желтое твердое вещество, форма D
ТГФ	Бледно-желтое аморфное вещество

[83] Картины РПД кристаллов записывали на приборе Bruker D8 Advance со следующими параметрами. Результаты анализа РПД формы В представлены на фиг. 1. Результаты для формы С представлены на фиг. 3. Результаты для форм А, В и С представлены на фиг. 4.

Параметры	Настройки/значения
Время одного шага	0,12 с
Настройки рентгеновской трубки	Напряжение: 40 кВ; ток: 40 мА
Сектор сканирования	от 4 до 40 град
Скорость вращения образца	15 об./мин.
Скорость сканирования	10 град/мин.
Параметр	2 тета

[84] ДСК кристаллов формы В записывали на приборе TA Q2000 со следующими параметрами, и результаты ДСК представлены на фиг. 2.

Параметры	ДСК
Метод	Линейное изменение
Температурный диапазон	30 °С - 300 °С

Параметры	ДСК
Скорость нагрева	10 °С/мин.
Продувочный газ	N ₂
Тип тигля	Алюминиевый, винтовой

[85] Скрининг полиморфов соединения 1 (способ с применением антирастворителя): Примерно 25 мг соединения 1 взвешивали в стеклянной пробирке, затем добавляли 0,5 мл диметилацетамида (DMA) с получением прозрачного раствора с концентрацией 50 мг/мл. Затем к полученному раствору по каплям добавляли антирастворители при перемешивании при 700 об./мин. при комнатной температуре. Затем полученные кристаллы собирали центрифугированием. Кристаллы анализировали с помощью РПД, результаты представлены на фиг. 5, на которой форма Е представлена сверху, форма С - посередине, и форма А - снизу.

Антирастворитель	Объем добавленного антирастворителя (мл)	Наблюдения	РПД
ACN	1,5	Однородная непрозрачная суспензия	Форма Е
Этанол	5	Прозрачный раствор	
IPA	5	Прозрачный раствор	
Ацетон	5	Прозрачный раствор	
Вода	0,5	Однородная непрозрачная суспензия	Форма С

[86] Образование полиморфа при разных температурах - суспензия: Примерно 25 мг соединения 1 взвешивали в стеклянной пробирке, затем добавляли 500 мкл различных растворителей. Раствор перемешивали при 700 об./мин. в течение 3 дней при 55 °С или 25 °С. Остаток соединения отделяли на центрифуге (10 мин. при 10000 об./мин.) и затем сушили в течение 2 дней в вакуумной печи при 30 °С. Сухое твердое вещество анализировали с помощью РПД. Обобщенная информация для форм, полученных в разных условиях, представлена ниже.

Растворитель	Способ	РПД
Этанол	Суспензия/25 °С	Форма В
	Суспензия/55 °С	Форма В
ACN	Суспензия/25 °С	Форма А
	Суспензия/55 °С	Форма А

Ацетон	Суспензия/25 °С	Форма А
	Суспензия/55 °С	Форма С
MeOH	Суспензия/25 °С	Форма В
	Суспензия/55 °С	Форма В
MTBE	Суспензия/25 °С	Форма А
	Суспензия/55 °С	Форма А
IPA	Суспензия/25 °С	Форма А
	Суспензия/55 °С	Форма А
EtOAc	Суспензия/25 °С	Форма А
	Суспензия/55 °С	Форма С
IPA/H ₂ O (8/2)	Суспензия/25 °С	Форма С
	Суспензия/55 °С	Форма С
EtOH/H ₂ O (8/2)	Суспензия/25 °С	Форма С
	Суспензия/55 °С	Форма С

[87] Образование полиморфа при разных температурах: Примерно 50 мг соединения 1 взвешивали в стеклянной пробирке, затем добавляли 500 мкл различных растворителей. Затем раствор перемешивали при 700 об./мин. в течение 3 дней при 55 °С. Твердое вещество отделяли на центрифуге (10 мин. при 10000 об./мин.) и затем сушили в течение 2 дней в вакуумной печи при 30 °С. Твердое вещество анализировали с помощью РПД.

[88] Примерно 25 мг соединения 1 взвешивали в стеклянной пробирке, затем хранили при 25 °С/60% ОВ или при 40 °С/75% ОВ в течение 1 недели. Затем образцы анализировали с помощью РПД.

[89] Результаты РПД обобщены ниже.

Растворитель	Активность воды	Способ	РПД
0% H ₂ O/ацетон	0	Суспензия/55 °С	Аморфное+Форма С
3% H ₂ O/ацетон (об./об.)	0,32	Суспензия/55 °С	Форма С

11% H ₂ O/ацетон (об./об.)	0,56	Суспензия/55 °С	Форма С
16% H ₂ O/ацетон (об./об.)	0,63	Суспензия/55 °С	Форма С
31% H ₂ O/ацетон (об./об.)	0,76	Суспензия/55 °С	Форма С
42% H ₂ O/ацетон (об./об.)	0,81	Суспензия/55 °С	Форма С
79% H ₂ O/ацетон (об./об.)	0,94	Суспензия/55 °С	Форма С
Воздействие 25 °С/60% ОВ	0,60	-	Форма А
Воздействие 40 °С/75% ОВ	0,75	-	Форма А

[90] Образование полиморфа при разных температурах (антирастворитель): Примерно 50 мг соединения 1 взвешивали в стеклянной пробирке, затем добавляли 1 мл DMA, после чего обрабатывали ультразвуком с получением прозрачного раствора. Затем раствор перемешивали при 700 об./мин. при 55 °С, затем добавляли антирастворитель для быстрого осаждения или медленного осаждения. Быстрое осаждение: быстро добавляли некоторое количество антирастворителя и фильтровали твердое вещество в пределах 1 часа. Медленное осаждение: медленно добавляли некоторое количество антирастворителя и фильтровали твердое вещество после суспендирования в течение 3 дней. Полученное твердое вещество отделяли на центрифуге (10 мин. при 10000 об./мин.) и затем сушили в течение 2 дней в вакуумной печи при 30 °С. Твердое вещество анализировали с помощью РПД. Результаты РПД представлены ниже.

Исходный раствор	Антирастворитель	Способ	Объем добавленного антирастворителя (мл)	Наблюдения	РПД
50 мг АФИ в DMA (50 мг/мл)	ACN	Быстрое осаждение	3,0	Мутная суспензия с осадком	Форма А
		Медленное осаждение	3,0	Однородная суспензия	Форма F
	Вода	Быстрое осаждение	1,0	Однородная суспензия	Форма А
		Медленное осаждение	1,0	Однородная суспензия	Форма А

Обобщение результатов исследования полиморфов

Растворитель	Способ и температура			
	Суспензия			
	25 °C	40 °C	55 °C	70 °C
МТБЭ	Форма А	Форма А	Форма А	-
MeOH	Форма В	Форма В	Форма В	-
EtOH	Форма В	Форма В	Форма В	Форма В
IPA	Форма А	Форма В	Форма А	-
IPA/EtOAc (5/5, об./об.)	-	Форма В	-	-
EtOAc	Форма А	Форма В	Форма С	-
IPA/H ₂ O (8/2, об./об.)	Форма С	Форма С	Форма С	-
EtOH/H ₂ O (8/2, об./об.)	Форма С	-	Форма С	Форма С
ACN	Форма А	Форма С	Форма А	-
Ацетон	Форма А	Форма D	Форма С	-
ТГФ	-	Аморфное	-	-
0% H ₂ O ацетон	-	-	Аморфное+фо рма С	-
3% H ₂ O/ацетон (об./об.)	-	-	Форма С	-
11% H ₂ O/ацетон (об./об.)	-	-	Форма С	-
16% H ₂ O/ацетон (об./об.)	-	-	Форма С	-
31% H ₂ O/ацетон (об./об.)	-	-	Форма С	-
42% H ₂ O/ацетон (об./об.)	-	-	Форма С	-
79% H ₂ O/ацетон (об./об.)	-	-	Форма С	-
Воздействие 25 °C/60% OB	-	-	Форма А	-

Воздействие 40 °C/75% ОВ		-	-	Форма А	-
Раствор	Растворитель	Способ и температура			
		Антирастворитель			
		Нормальный (25 °C)	Быстрый (55 °C)	Медленный (55 °C)	
50 мг соединения 1 в DMA (50 мг/мл)	ACN	Форма Е	Форма А	Форма F	
	вода	Форма С	Форма А	Форма А	
	IPA	-	-	-	
	EtOH	-	--		
	ацетон	-	-	-	

[91] Микронизация соединения 1: Кристаллизованное соединение 1 (форма В) постепенно добавляли в струйную мельницу при давлении газа в инжекторе 4,5 бар, давление газа для измельчения составляло 4 бар. Микронизированный продукт демонстрировал такие же характеристические пики, как соединение до микронизации. Кроме того, результаты ДСК подтвердили, что сплошной экзотермический пик при 198,27 °C и одиночный эндотермический пик при 280,40 °C до разложения идентичны аналогичным пикам, наблюдаемым в образце до микронизации. Результаты распределения частиц по размеру (PSD) сухой дисперсии показали, что размер частиц микронизированного соединения составляет VMD=2,08 мкм, D₁₀=0,65 мкм, D₅₀=1,44 мкм и D₉₀=4,21 мкм.

[92] Микронизация моногидрата лактозы: Испытывали характеристики нескольких материалов моногидрата лактозы, и результаты представлены в следующей таблице.

Образец	Технологические параметры		PSD (мкм)			
	Давление газа в инжекторе/бар	Давление газа для измельчения/бар	VMD	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀
Inhalac 70	Н/Д	Н/Д	211,4 3	128,70	212,61	294,71
Inhalac 70 микронизированный	4	3,5	3,77	1,09	3,43	7,03
Inhalac 230	Н/Д	Н/Д	94,60	40,19	95,47	145,35
Inhalac 230микронизированный	4	3,5	4,01	1,11	3,55	7,49
Inhalac 250	Н/Д	Н/Д	52,25	14,95	49,74	90,85
Inhalac 250	4	3,5	6,24	1,08	2,99	11,31

микронизированный						
Inhalac 250 микронизированный	4,5	4	3,91	0,96	2,56	6,66
Inhalac 250 микронизированный	5	4	3,15	1,19	2,78	5,55
Inhalac 250 микронизированный	5	4,5	3,51	1,06	2,64	6,05
Inhalac 400	Н/Д	Н/Д	10,54	1,00	7,26	24,93
Inhalac 400 микронизированный	4	3,5	2,56	0,75	1,92	4,43
Inhalac 400 микронизированный	4,5	4	2,01	0,73	2,66	3,60
Inhalac 400 микронизированный	5	4	2,64	0,76	1,93	4,28
Inhalac 400 микронизированный	5	4,5	2,50	0,77	2,04	4,69

[93] Получение лекарственной формы: Кристаллическое соединение 1 (форма B) измельчали вручную, затем смешивали с моногидратом лактозы (Inhalac 400) в соотношении 1: 4. Смесь перемешивали, измельчая вручную, в течение 10 минут. Затем смесь измельчали на струйной мельнице при следующих условиях: давление газа в инжекторе 4,5 бар, давление газа для измельчения 4 бар. Данные PSD сухой дисперсии демонстрировали размер частиц в лекарственной форме VMD=1,52 мкм, D_{10} =0,63 мкм, D_{50} =1,26 мкм и D_{90} =2,77 мкм.

[94] In vivo ФК исследование на мышах: Для демонстрации доставки соединения 1 в легкие посредством ингаляции проводили фармакокинетическое исследование на мышах (BALB/C). Мышам вводили однократную дозу ~1 мг сухого порошка с помощью инсуффлятора, затем брали образцы. В разные моменты времени собирали образцы плазмы и легких и определяли концентрации лекарственного соединения в легких и плазме мышей. Как показано в следующей таблице, наблюдали быстрое накопление высокой концентрации лекарственного соединения в легочной ткани при введении посредством ингаляции. Напротив, концентрации лекарственного соединения в плазме были существенно ниже, чем в легких. Полученные данные свидетельствуют о том, что доставка соединения 1 может быть эффективно осуществлена посредством ингаляционного введения с применением описанной лекарственной формы, что обеспечивает возможность приведения в контакт соединения 1, например, с дыхательными путями, инфицированными гриппом. Интересно, что концентрация лекарственного соединения на четвертый день оставалась по меньшей мере в 100 раз

выше терапевтической дозы (противогриппозная активность, EC_{50} 0,1-3 нМ). Полученные результаты дополнительно подтверждают потенциальное клиническое применение сухого порошка соединения 1 для лечения инфекции гриппа.

Момент времени, часы	Концентрация лекарственного соединения в легких, мкМ	Концентрация лекарственного соединения в плазме, мкМ
1	984	5,6
24	218	0,081
48	8,6	0,052
72	0,63	0
96	0,35	0

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственная форма, содержащая:
 - (a) соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль; и
 - (b) наполнитель.
2. Лекарственная форма, состоящая по существу из:
 - (a) соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли; и
 - (b) наполнителя.
3. Порошкообразная лекарственная форма для ингаляционного введения, содержащая: (a) соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль; и (b) наполнитель, состоящий по существу из моногидрата лактозы, причем указанная лекарственная форма имеет распределение частиц по размеру, характеризующееся среднеобъемным диаметром (VMD) от 1 до 2 мкм со значением D_{10} от 0,5 мкм до 0,7 мкм, D_{50} от 1 мкм до 1,4 мкм и D_{90} от 2,5 мкм до 2,8 мкм.
4. Лекарственная форма по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что наполнитель содержит лактозу.
5. Лекарственная форма по п. 4, отличающаяся тем, что наполнитель содержит моногидрат лактозы.
6. Лекарственная форма по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что наполнитель является микронизированным.
7. Лекарственная форма по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что соединение 1 или его соль являются микронизированными.
8. Лекарственная форма по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что соединение 1 или его соль являются кристаллическими.
9. Лекарственная форма по п. 8, отличающаяся тем, что кристаллическое соединение 1 или его соль имеет картину рентгеновской порошковой дифракции (РПД), демонстрирующую значения 2θ 5,6, 6,8, 8,4, 10,1, 10,6, 11,3, 15,1, 15,8, 18,0, 18,5, 19,1, 20,4 и $20,9 \pm 0,2^\circ$.
10. Лекарственная форма по п. 8 или 9, отличающаяся тем, что кристаллическое соединение 1 или его соль имеет температуру плавления от 280 °C до 283 °C.
11. Лекарственная форма по любому из пп. 8-11, отличающаяся тем, что соединение 1 или его соль представлены в микронизированной кристаллической форме.
12. Лекарственная форма по любому из пп. 1-11, отличающаяся тем, что соединение 1 или его соль имеет среднеобъемный диаметр частиц от 0,5 до 10 мкм.
13. Лекарственная форма по п. 12, отличающаяся тем, что соединение 1 или его соль имеет среднеобъемный диаметр частиц от 1,5 мкм до 5 мкм.
14. Лекарственная форма по любому из пп. 1-13, отличающаяся тем, что наполнитель имеет среднеобъемный диаметр частиц от 0,5 до 10 мкм.
15. Лекарственная форма по п. 14, отличающаяся тем, что наполнитель имеет среднеобъемный диаметр частиц от 1,5 мкм до 5 мкм.
16. Лекарственная форма по любому из пп. 1-15, отличающаяся тем, что массовое

отношение соединения 1 или его соли к наполнителю составляет от 1:3 до 1:5.

17. Лекарственная форма по любому из пп. 1-16, выполненная с возможностью введения посредством ингаляции.

18. Лекарственная форма по п. 17, отличающаяся тем, что при введении путем ингаляции концентрация лекарственного соединения 1 в легких по меньшей мере в 50 раз выше, чем концентрация лекарственного соединения 1 в плазме через 1 час после ингаляции.

19. Лекарственная форма по п. 18, отличающаяся тем, что концентрация лекарственного соединения 1 в легких по меньшей мере в 100 раз выше, чем концентрация лекарственного соединения 1 в плазме через 1 час после ингаляции.

20. Лекарственная форма по любому из пп. 17-19, отличающаяся тем, что при введении путем ингаляции концентрация лекарственного соединения 1 в легких по меньшей мере в 50 раз выше, чем концентрация лекарственного соединения 1 в плазме через 24 часа после ингаляции.

21. Лекарственная форма по п. 20, отличающаяся тем, что концентрация лекарственного соединения 1 в легких по меньшей мере в 100 раз выше, чем концентрация лекарственного соединения 1 в плазме через 24 часа после ингаляции.

22. Лекарственная форма по любому из пп. 17-21, отличающаяся тем, что при введении путем ингаляции концентрация лекарственного соединения 1 в легких по меньшей мере в 50 раз выше, чем концентрация лекарственного соединения 1 в плазме через 48 часов после ингаляции.

23. Лекарственная форма по п. 22, отличающаяся тем, что концентрация лекарственного соединения 1 в легких по меньшей мере в 100 раз выше, чем концентрация лекарственного соединения 1 в плазме через 48 часов после ингаляции.

24. Способ лечения или предупреждения инфекции или репликации вируса гриппа у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту лекарственной формы по любому из пп. 1-23 в эффективном количестве для лечения инфекции гриппа.

25. Способ получения лекарственной формы по любому из пп. 1-23, включающий
(a) микронизацию соединения 1 или его соли с получением частиц соединения 1;
(b) необязательно микронизацию наполнителя с получением частиц наполнителя; и
(c) смешивание микронизированного соединения 1 или его соли и необязательно микронизированного наполнителя с получением лекарственной формы.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что микронизацию соединения 1 или наполнителя осуществляют с помощью струйной мельницы или посредством измельчения вручную.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что микронизацию соединения 1 или наполнителя осуществляют с помощью струйной мельницы.

28. Способ по любому из пп. 25-27, дополнительно включающий кристаллизацию соединения 1 или его соли до стадии микронизации.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что кристаллизация включает смешивание соединения 1 или его соли и этанола при температуре по меньшей мере 50 °С, охлаждение до комнатной температуры для обеспечения возможности кристаллизации соединения 1 или его соли и сбор кристаллов фильтрованием, и необязательно сушку кристаллов перед микронизацией.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что соединение 1 или его соль и этанол смешивают при температуре 75 °С.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что соединение 1 или его соль и этанол смешивают при температуре 75 °С в течение от 4 до 10 часов.

32. Кристаллическое соединение 1, обозначенное как форма В.

33. Кристаллическое соединение 1 по п. 32, имеющее картину рентгеновской порошковой дифракции (РПД), демонстрирующую значения 2θ 5,6, 6,8, 8,4, 10,1, 10,6, 11,3, 15,1, 15,8, 18,0, 18,5, 19,1, 20,4 и $20,9 \pm 0,2^\circ$.

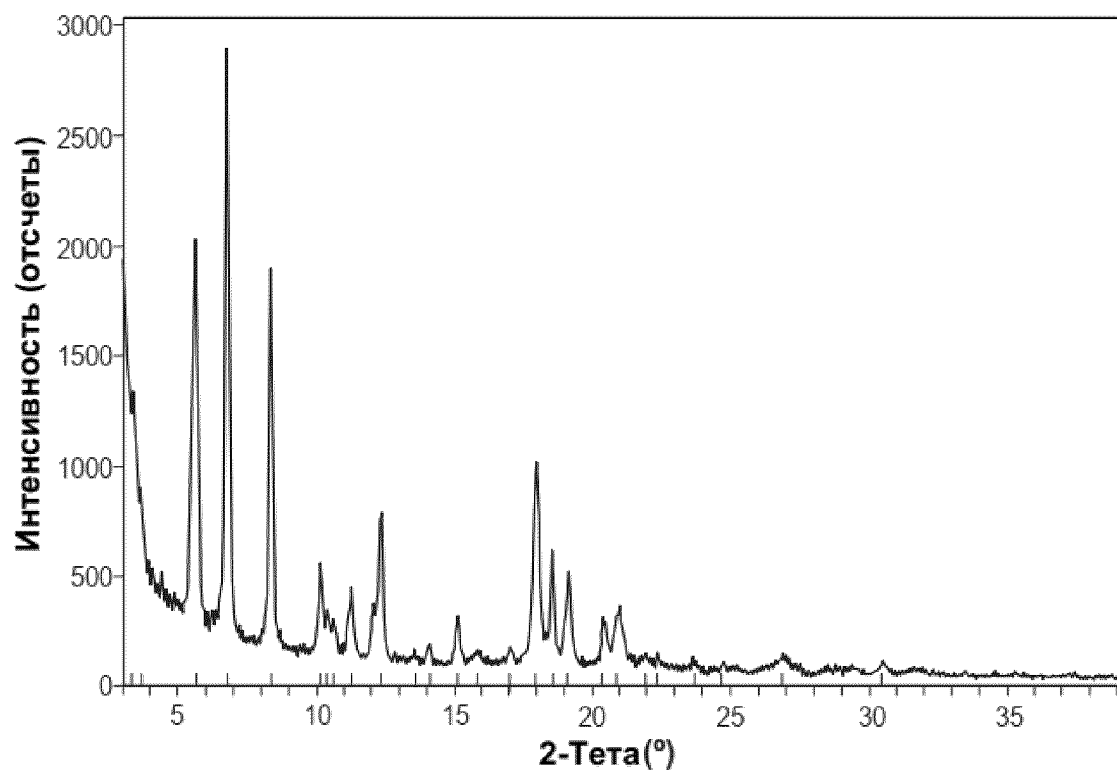
34. Кристаллическое соединение 1 по п. 32 или 33, имеющее температуру плавления от 280 °С до 283 °С.

35. Кристаллическое соединение 1, обозначенное как форма А.

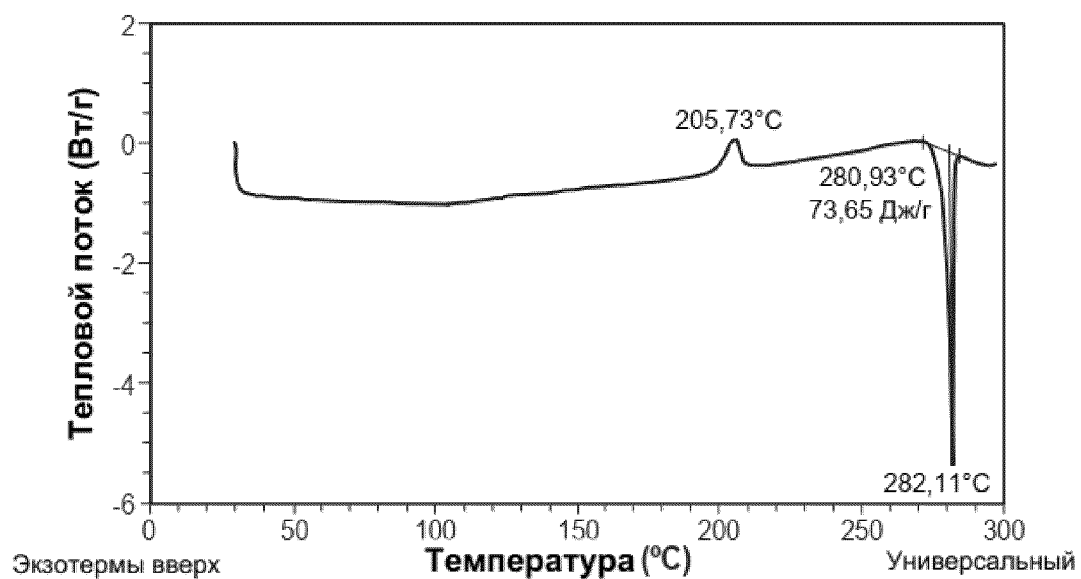
36. Кристаллическое соединение 1, обозначенное как форма С.

По доверенности

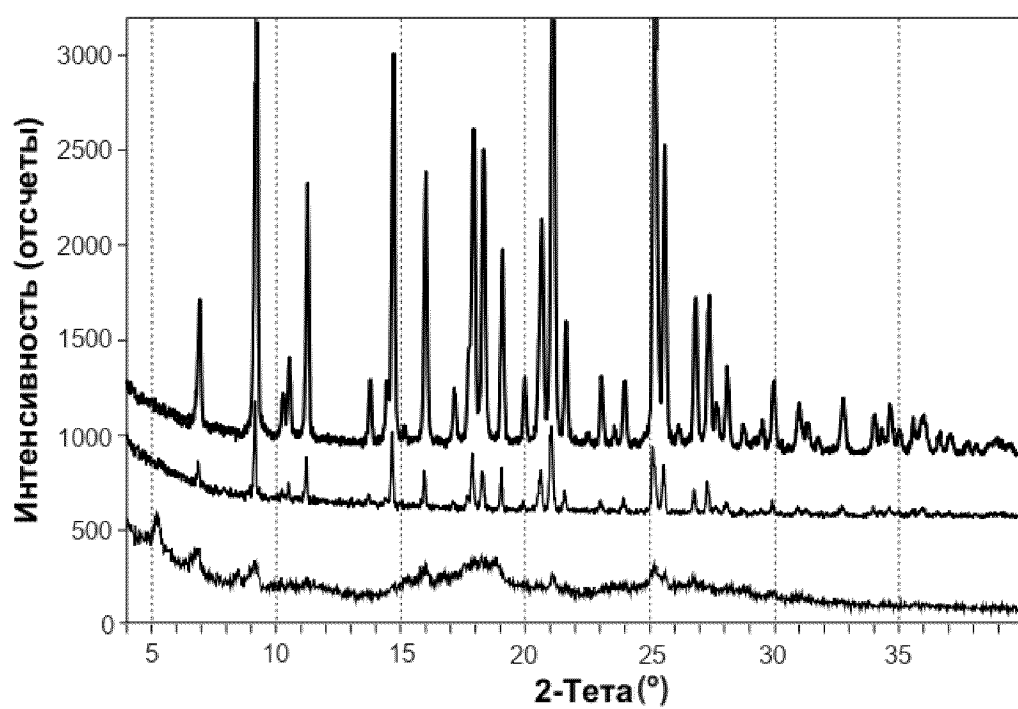
1/3



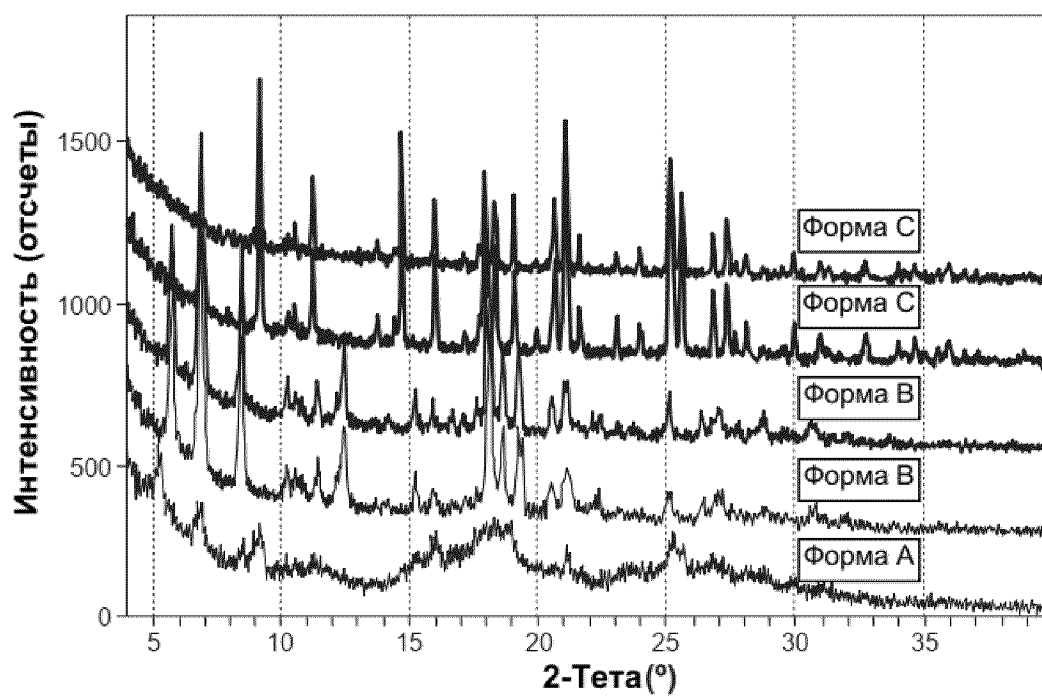
ФИГ. 1



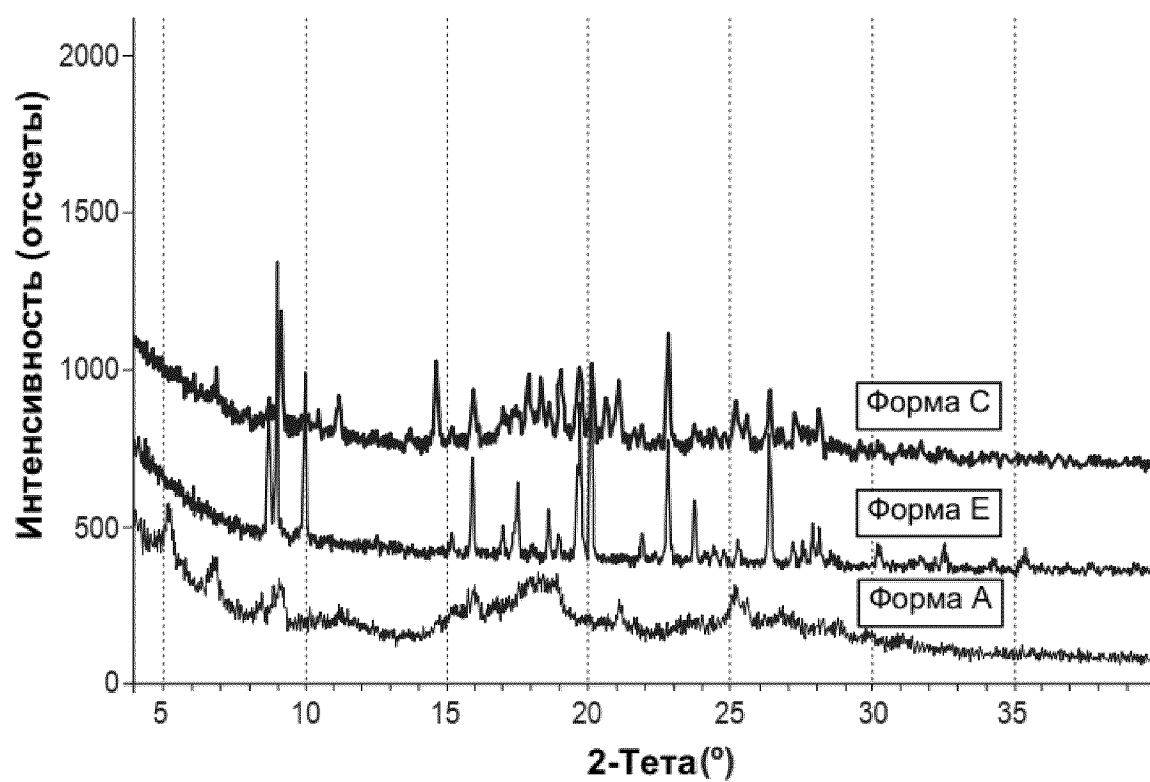
ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4



ФИГ. 5