(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- Дата публикации заявки (43)2021.10.28
- Дата подачи заявки (22)2019.12.20

(51) Int. Cl. *C07D 249/18* (2006.01) A61K 31/4192 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ И СОЛЕВЫЕ ФОРМЫ ОРГАНИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

- (31) 62/784,083; 62/791,571; 62/882,712
- (32) 2018.12.21; 2019.01.11; 2019.08.05
- (33) US
- (86)PCT/US2019/067897
- (87)WO 2020/132471 2020.06.25
- (71) Заявитель:
 - ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ CAC (FR)
- (72) Изобретатель:

Альтаф Сайед, Рамакришнан Абира, Сайзмор Джейкоб, Чжан Шицзе (US)

- (74)Представитель: Медведев В.Н. (RU)
- В изобретении предоставлены различные соли, включая трис(гидроксиметил)аминометановые (57) соли и натриевые соли, а также различные кристаллические формы соединения, представленного структурной формулой

Также предоставлены фармацевтические композиции, содержащие эти соли и кристаллические формы, способы их производства и их применение для лечения состояний, включая, но не ограничиваясь ими, состояния, на которые благоприятно воздействует ингибирование дигидрооротатдегидрогеназы (DHODH).

2420-569421EA/011

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ И СОЛЕВЫЕ ФОРМЫ ОРГАНИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США № 62/784,083, поданной 21 декабря 2018; предварительной заявки на патент США № 62/791,571, поданной 11 января 2019; и предварительной заявки на патент США № 62/882,712, поданной 5 августа 2019, описание каждой из которых включено посредством ссылки во всей полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Дигидрооротатдегидрогеназа (DHODH) представляет собой фермент, который катализирует один из этапов пути биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов de novo. Он катализирует единственную реакцию окисления/восстановления в этом пути, которая представляет собой стадию превращения DHO (дигидрооротата) в оротат с помощью кофактора флавина и акцептора электронов. Было обнаружено, что ингибиторы дигидрооротатдегидрогеназы находят более широкое применение в качестве химиотерапевтических агентов.

1-метил-5-(2'-метил-[1,1'-бифенил]-ил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-7-карбоновая кислота, далее также названная «Соединение 1» (структурная формула показана ниже), характеризуется как ингибитор DHODH. См., например, публикацию международной заявки на патент № WO 2014/128669 и патент США № 9,630,932, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Соединение 1 было разработано для лечения состояний и расстройств, на которые благоприятно воздействует ингибирование DHODH, таких как, но не ограничиваясь ими, солидный рак, гематологический рак, вирусно-опосредованные заболевания, отторжение трансплантата, ревматоидный артрит, псориаз, аутоиммунные заболевания и воспалительные расстройства. Учитывая его терапевтические преимущества и большие перспективы для лечения множества различных заболеваний, существует потребность в разработке альтернативных форм Соединения 1, чтобы облегчить выделение, производство и разработку составов для различных путей введения, а также для повышения стабильности при хранении.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Как более подробно описано в следующих абзацах, в настоящее время было обнаружено, что Трис соль соединения 1 имеет превосходные свойства по сравнению со свободной кислотой и другими солевыми формами соединения. Также было обнаружено, что форма С Трис соли превосходит другие формы Трис соли.

Во время скриннинговых исследований, описанных в настоящем документе, оценивают более 50 разных солей Соединения 1, которые включают 10 противоионов и пять разных растворителей. Идентифицируют 12 разных кристаллических форм (см. таблицу 8). Из этих кристаллических солевых форм, Трис солевая форма была идентифицирована как превосходная. Более конкретно, Форма А Трис соли и Форма С Трис соли соединения 1 выделялись как ведущие кристаллические солевые формы с острыми пиками ПРД (см. пример 3, таблица 8 и фиг. 6). Хорошая кристалличность лекарственного вещества обычно приводит к лучшей физической и химической стабильности и, следовательно, является желательной характеристикой активного фармацевтического ингредиента (АФИ). Кроме того, данные термогравиметрического анализа (ТГА) отражают незначительную потерю массы Формы А Трис соли и Формы С Трис соли соединения 1 (см. таблицу 9), что указывает на минимальные остаточные ангидрата, которые полиморф часто предпочтительны сольватированными/гидратированными формами для разработки пероральной твердой дозированной формы. Данные дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для Формы А Трис соли и Формы С Трис соли соединения 1 (см. таблицу 9) также показывают один острый эндотерм плавления до разложения, что указывает на низкую вероятность полиморфных изменений и низкую вероятность трансформации фаз, которые часто нежелательны с точки зрения физической стабильности АФИ.

Сравнение Формы А Трис соли и Формы С Трис соли соединения 1, исследования термодинамической стабильности с применением конкурентных экспериментов в суспензии показывает, что Форма С Трис соли более термодинамически стабильна (см. пример 5). Кроме того, Форма С Трис соли соединения 1 также была найдена менее гигроскопичной, чем его Форма А Трис соли, что делает ее более легко разлагаемой в растворителях во время разработки состава.

При сравнении фармакокинетических свойств свободной кислоты и Трис соли соединения 1, Трис соль явно превосходит в отношении достижения более высокой максимальной концентрации (m.e., более высокой C_{max}) за более короткий период времени (m.e., более низкий T_{max}) (см. пример 8 и таблицу 13). Хотя исходные формы свободной кислоты, имеющие низкую кристалличность и чистоту, демонстрируют сопоставимую концентрацию с Трис солью, как указано значениями ППК (см. таблицу 13 и фиг. 10A), такие высокие значения ППК не могут быть воспроизведены с практически конечной формой свободной кислоты, имеющей улучшенную кристалличность и чистоту, несмотря на уменьшение размера частиц (см. таблицу 13 и фиг. 10B).

ФК данные показывают, что Трис соль соединения 1 показывает превосходную

концентрацию, а также более быструю и высокую абсорбцию по сравнению с формой свободной кислоты. Относительно чистый профиль ДСК с острым эндотермом плавления для Формы С Трис соли соединения 1, в сочетании с превосходными термодинамическими свойствами и низкой гигроксикопичностью, что является показателем надежных свойств твердого состояния данной конкретной солевой формы с точки зрения физической стабильности и пригодности для разработки пероральной твердой дозированной формы.

В настоящем документе предоставлены трис(гидроксиметил)аминометановая соль, натриевая соль и кристаллические формы соединения, названного в настоящем документе Соединением 1.

Также в настоящем документе предоставлены фармацевтические композиции, содержащие трис(гидроксиметил)аминометановую (Трис) соль, натриевую соль и другие фармацевтически приемлемые соли соединения 1 и кристаллические формы, способы их получения и их применение для лечения состояний, включающих, но не ограниченных ими, состояниями, которые получат пользу от ингибирования дигидрооротатдегидрогеназы (DHODH).

Также в настоящем документе предоставлены твердые дисперсии, содержащие Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, Трис соль соединения 1 или натриевую соль соединения 1 и один или более полимеров. Также в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, содержащие эти твердые дисперсии, способы их производства и их применение для лечения состояний, включая, но не ограничиваясь ими, состояния, которые получат пользу от ингибирования DHODH.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг. 1 показана ПРД для форм A, B, C и D соединения 1.

На фиг. 2А показана ПРД для кристаллической формы А соединения 1.

На фиг. 2B представлен список пиков ПРД для кристаллической формы A соединения 1.

На фиг. 2C показана объединенная термограмма ДСК и термограмма ТГА для кристаллической формы A соединения 1.

На фиг. ЗА показана ПРД для кристаллической формы В соединения 1.

На фиг. 3B представлен список пиков ПРД для кристаллической формы B соединения 1.

На фиг. 3C показана объединенная термограмма ДСК и термограмма ТГА для кристаллической формы В соединения 1.

На фиг. 4А показана ПРД для кристаллической формы С соединения 1.

На фиг. 4B представлен список пиков ПРД для кристаллической формы C соединения 1.

На фиг. 4C показана объединенная термограмма ДСК и термограмма ТГА для кристаллической формы C соединения 1.

На фиг. 5A показана ПРД для кристаллической формы D соединения 1.

На фиг. 5В представлен список пиков ПРД для кристаллической формы D соединения 1.

На фиг. 5C показана объединенная термограмма ДСК и термограмма ТГА для кристаллической формы D соединения 1.

На фиг. 6 показано наложение рентгеновских порошковых дифрактограмм (ПРД) для 3 кристаллических форм трис(гидроксиметил)аминометановой (Трис) соли соединения 1.

На фиг. 7А показана ПРД для кристаллической формы А Трис соли соединения 1.

На фиг. 7В представлен список пиков ПРД для кристаллической формы A Трис соли соединения 1.

На фиг.7С показана объединенная термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) для кристаллической формы А Трис соли соединения 1.

На фиг. 7D изображен ¹H ЯМР спектр для кристаллической формы A Трис соли соединения 1.

На фиг. 8А показана ПРД для кристаллической формы В Трис соли соединения 1.

На фиг. 8В представлен список пиков ПРД для кристаллической формы В Трис соли соединения 1.

На фиг. 8C показана объединенная термограмма ДСК и термограмма ТГА для кристаллической формы В Трис соли соединения 1.

На фиг. 8D показан ¹Н ЯМР спектр для кристаллической формы В Трис соли соединения 1.

На фиг. 9А показана ПРД для кристаллической формы С Трис соли соединения 1.

На фиг. 9В представлен список пиков ПРД для кристаллической формы C Трис соли соединения 1.

На фиг. 9C показана объединенная термограмма ДСК и термограмма ТГА для кристаллической формы C Трис соли соединения 1.

На фиг. 10A изображены фармакокинетические (ФК) профили образцов свободной кислоты Соединения 1 (партия A и партия B) и образца Трис соли соединения 1 (партия F).

На фиг. 10В изображены фармакокинетические (ФК) профили образцов свободной кислоты Соединения 1 (партия С, партия D, партия E) и образца Трис соли соединения 1 (партия F).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

При использовании отдельно, термины «Форма А», «Форма В», «Форма С», и «Форма D», при описании соединения 1, относится к кристаллическим формам А, В, С и D соединения 1, соответственно. Дополнительно, термины «Форма А», «Форма В» и «Форма С», при описании трис(гидроксиметил)аминометановой (Трис) соли соединения 1, относятся к кристаллическим формам А, В и С трис(гидроксиметил)аминометановой

соли соединения 1, соответственно. Термины «Форма А», «кристаллическая Форма А», относящиеся либо к кристаллической форме А соединения 1, либо Трис соли соединения 1, применяются взаимозаменяемо. Также, «Форма В» и «кристаллическая Форма В» и «Форма С» и «кристаллическая Форма С», относящиеся либо к кристаллической форме В, либо к форме С соединения 1 или Трис соли соединения 1 соответственно, а также «Форма D» и «кристаллическая Форма D», относящиеся к кристаллической форме D соединения 1, применяются взаимозаменяемо.

Термин «аморфное» означает твердое вещество, которое присутствует в некристаллическом состоянии или форме. Аморфные твердые вещества имеют расположение молекул поэтому неупорядоченное И не имеют различимой кристаллической решетки или элементарной ячейки и, следовательно, не имеют определяемого дальнего порядка. Упорядочение твердых веществ в твердом состоянии может быть определено стандартными методами, известными в данной области техники, например, c помощью порошковой рентгеновской дифракции (ПРД) или дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК). Аморфные твердые вещества также можно отличить от кристаллических твердых веществ, например, с помощью двойного лучепреломления с использованием микроскопии в поляризованном свете.

В общем, Соединение 1 может содержать одну или более примесей в любых количествах. В некоторых вариантах осуществления термин «примеси» относится к химическим примесям, таким как, например, побочные продукты реакции. В этой заявке это также может быть названо химической чистотой. В других вариантах осуществления, термин «примеси» относятся к другим твердым формам соединения 1 или их солям. В таких вариантах осуществления, другие твердые формы соединения 1 или их соли включают аморфную или другие кристаллические формы. В настоящем документе, термин «по существу аморфное» относится к формам и композициям аморфного соединения 1, которые не содержат примеси и/или кристаллические формы соединения 1 (включая кристаллические соли соединения 1) в конкретной массовой доле. Конкретные массовые доли включают 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% или любые доли между 60% и 100% не содержащие примеси и/или кристаллические формы соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, по существу аморфное относится к свободной форме или солевой форме соединения 1, которая на, по меньшей мере, 90% чистая. В других вариантах осуществления, по существу аморфное относится к свободной форме или солевой форме соединения 1, которая, по меньшей мере, 80% чистая. В других вариантах осуществления, термин по существу аморфное относится к свободной форме или солевой форме, которая, по меньшей мере, 70% чистая. В других вариантах осуществления, по существу аморфное относится к композиции, содержащей соединение 1, имеющее менее чем примерно 30%, имеющее менее чем примерно 20%, менее чем примерно 15%, менее чем примерно 10%, менее чем примерно 5% или менее чем примерно 1% кристаллического соединения 1.

В настоящем документе, «кристаллическое» относится к твердой форме соединения 1 или Трис соли соединения 1, в которой в позициях атомов существует дальний атомный порядок. Кристаллическая природа твердого вещества может быть подтверждена, например, исследованием порошковой рентгеновской дифрактограммы. Если ПРД показывает резкие пики интенсивности в ПРД, то соединение кристаллическое. Твердая форма соединения 1 или трис соль соединения 1, которая является «кристаллической», представляет собой твердое вещество, которое является полностью кристаллическим или частично кристаллическим, и включает твердые вещества, которые являются, по меньшей мере, на 80% кристаллическими, на 85% кристаллическими, на 90% кристаллическими, на 95% кристаллическими и на 99% кристаллическими, по массе. В аморфного твердого вещества, которое было определено кристаллические твердые вещества имеют упорядоченное расположение молекул, которое обладает различимой кристаллической решеткой или элементарной ячейкой и, следовательно, имеет определяемый дальний порядок. В некоторых вариантах осуществления, по существу кристаллическое относится к твердой форме соединения 1 или к Трис соли соединения 1, которая является, по меньшей мере, на 80% кристаллической. В других вариантах осуществления, по существу кристаллическое относится к твердой форме, которая является, по меньшей мере, на 90% кристаллической.

В настоящем документе термин «химическая чистота» относится к степени, в которой описанная форма свободна от материалов, имеющих другие химические структуры. Химическая чистота соединения в описанных кристаллических формах соединения, деленную на CYMMY массы означает массу соединения продукты/примеси, имеющие другие химические структуры, умноженную на 100%, т.е. массовую долю. В одном варианте осуществления, соединение в описанной кристаллической форме имеет химическую чистоту, по меньшей мере, 60%, по меньшей мере, 70%, по меньшей мере, 80%, по меньшей мере, 90%, по меньшей мере, 95%, или, по меньшей мере, 99% по массе.

Термин «сольват» относится к кристаллическому соединению 1 или к кристаллической Трис соли соединения 1, где стехиометрическое или не стехиометрическое количество растворителя или смеси растворителей включено в кристаллическую структуру.

относится Термин «гидрат» К кристаллическому соединению 1 или соединения стехиометрическое кристаллической Трис соли 1, где стехиометрическое количество воды включено в кристаллическую структуру. Гидрат является сольватом, где растворителем, включенным в кристаллическую структуру, является вода. Термин «безводное» при использовании по отношению к соединению означает по существу отсутствие растворителя, включенного в кристаллическую структуру, например, менее 0,1% по массе, как определено анализом Карла Фишера. Безводное соединение названо в настоящем документе как «ангидрат».

В настоящем документе, термин «основной пик» относится к трем наиболее

интенсивным пикам на рентгенограмме ПРД, или к пикам, имеющим, по меньшей мере, 50% из 100% относительной интенсивности наиболее интенсивного пика.

Одна кристаллическая форма соединения 1 или Трис соль соединения 1 означает, 1-метил-5-(2'-метил-[1,1'-бифенил]-ил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-7-карбоновая что или 1-метил-5-(2'-метил-[1,1'-бифенил]-ил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-7кислота карбоксилат, Трис соль, присутствует в виде одного кристалла или множества кристаллов, где каждый кристалл имеет одинаковую кристаллическую форму (т.е., Форма А, В, С или D для свободной кислоты или Форма A, B или C для Трис соли). Когда кристаллическая форма определяется как определенная доля одной конкретной кристаллической формы соединения, остаток состоит из аморфной формы и/или кристаллических форм, отличных от одной или более конкретных форм, которые указаны. В одном варианте кристаллической формой является на, по меньшей мере, 60% осуществления, единственной кристаллической формой, по меньшей мере, 70% единственной кристаллической формой, по меньшей мере, 80% единственной кристаллической формой, по меньшей мере, 90% единственной кристаллической формой, по меньшей мере, 95% единственной кристаллической формой, или, по меньшей мере, 99% единственной кристаллической формой по массе. Массовая доля конкретной кристаллической формы определяется путем деления массы конкретной кристаллической формы на общую массу конкретного кристалла плюс массу других присутствующих кристаллических форм плюс массу имеющейся аморфной формы, умноженную на 100%.

Значения 2-тэта порошковых рентгенограмм для кристаллических форм, описанных в настоящем документе, могут незначительно варьироваться от инструмента к инструменту и также зависят от вариаций при получении образца и вариаций от партии к партии. Поэтому, если не указано иное, ПРД и/или значения пиков 2-тэта, перечисленные в настоящем документе, не должны рассматриваться как абсолютные, и могут варьироваться на $\pm 0,2$ градуса. Значения 2-тэта, представленные в настоящем документе, получают с применением облучения Cu K α 1.

Значения температуры, например, для пиковых температур ДСК и температур начала разложения ДСК в настоящем документе могут незначительно варьироваться от инструмента к инструменту и также зависят от вариаций при получении образца, скорости повышения температуры в течение эксперимента, вариаций продукта от партии к партии и других факторов окружающей среды. Поэтому, если не указано иное, значения температуры, перечисленные в настоящем документе, не должны рассматриваться как абсолютные, и могут варьироваться на ± 5 градусов.

«По существу такая же ПРД» или «порошковая рентгенограмма по существу аналогичная» определенному чертежу означает, что для целей сравнения присутствует, по меньшей мере, 90% пиков. Также понятно, что целей сравнения позволительна некоторая вариабельность в положениях пика 2-тэта от показанных, например, $\pm 0,2$ градусов. Должно быть понятно, что если после выражения «характеризуется пиками рентгеновской дифрактограммы при углах 2θ ($\pm 0,2^{\circ}$)» следует список положений пика 2-тэта, $\pm 0,2^{\circ}$

градуса применяется в каждому и любому из перечисленных положений пиков.

«Терапевтически эффективное количество» кристаллической формы соединения 1 или кристаллической Трис соли формы соединения 1 или соли соединения 1 (например, не кристаллической или аморфной или частично кристаллической Трис соли или Na соли соединения 1), в настоящем документе, является количеством, достаточным для получения терапевтической пользы в лечении состояния или задержке или минимизации одного или более симптомов, связанных с состоянием. Термин «терапевтически эффективное количество» и «эффективное количество» применяются взаимозаменяемо. В одном аспекте, терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического или активного агента, отдельно или в комбинации с другими терапиями, которое дает терапевтическую пользу в лечении состояния. Термины «терапевтический агент» и «активный агент» применяются взаимозаменяемо. Термин «терапевтически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, снижает или позволяет избежать симптомов, признаков или причин состояния и/или улучшает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента. В определенных вариантах осуществления, терапевтически эффективным количеством является количество, достаточное для того, чтобы вызывать терапевтические эффекты при лечении рака (включая солидные опухоли и гематологические раки как далее описано в настоящем документе), вирус-опосредованные заболевания, отторжение трансплантата, ревматоидный артрит, псориаз, аутоиммунное заболевание или воспалительное заболевание. В определенных вариантах осуществления, терапевтически эффективным количеством является количество, достаточное для вызова терапевтических эффектов при лечении рака (включая солидные опухоли и гематологические раки как далее описано в настоящем документе), вирус-опосредованные заболевания, отторжение трансплантата, ревматоидный артрит, псориаз, аутоиммунное заболевание или воспалительное заболевание, где состояние отвечает на ингибирование дигидрооротатдегидрогеназы (DHODH). В определенных вариантах осуществления, терапевтически эффективным количеством является количество, достаточное для регулирования уровней DHODH, такое, которое улучшает общую терапию, снижает или позволяет избежать симптомов, признаков или причин состояния и/или улучшает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента. Терапевтически эффективное количество соединения в общем составляет от 0,1 до 100 мг/кг массы тела реципиента (млекопитающего) в сутки, и особенно предпочтительно, в интервале от 1 до 10 мг/кг массы тела в сутки. Таким образом, действительное количество в сутки для взрослого млекопитающего, весящего 70 кг, обычно составляет от 70 до 700 мг, где это количество может вводиться в виде индивидуальной дозы в сутки или обычно в виде серии частичных доз (такой как, например, две, три, четыре, пять или шесть) в сутки, так, что общая суточная доза остается такой же.

Термины «лечение», «лечить» и «лечащий» относятся к обращению вспять, облегчению, уменьшению вероятности развития или подавлению прогрессирования

заболевания или расстройства или одного или более их симптомов, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, лечение может вводиться после развития одного или более симптомов, *т.е.* терапевтическое лечение. В других вариантах осуществления, лечение ожжет вводиться при отсутствии симптомов. Например, лечение может вводиться подверженному риску индивиду до появления симптомов (например, в свете истории симптомов и/или в свете генетических или других факторов подверженности), *т.е.* профилактическое лечение. Лечение также может продолжаться после исчезновения симптомов, например, чтобы снизить вероятность или отсрочить их повторение.

В настоящем документе термины «субъект» и «пациент» могут использоваться как взаимозаменяемые и означают млекопитающее, нуждающееся в лечении, например, домашних животных (например, собак, кошек и подобных), сельскохозяйственных животных (например, коров, свиней, лошадей, овец, коз и подобных) и лабораторных животных (например, крыс, мышей, морских свинок и подобных). Обычно субъектом является человек, нуждающийся в лечении. В определенных вариантах осуществления, термин «субъект» относится к субъекту-человеку, нуждающемуся в лечении заболевания. Термин «субъект» относится к человеку, нуждающемуся в лечении через ингибирование DHODH. В некоторых вариантах осуществления, термин «субъект» относится к взрослому человеку старше 18 лет, нуждающемуся в лечении заболевания. В определенных вариантах осуществления, термин «субъект» относится к ребенку не старше 18 лет, нуждающемуся в лечении заболевания.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному носителю, адъюванту или носителю, который не оказывает отрицательного воздействия на фармакологическую активность соединения, с которым он составлен, и который также безопасен для использования человеком.

Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к веществу или веществам, которые помогают введению активного агента субъекту, например, изменяя стабильность активного агента или изменяя абсорбцию субъектом при введении. Фармацевтически приемлемый эксципиент обычно не оказывает значительного вредного токсикологического воздействия на пациента.

В этом описании «фармацевтически приемлемой солью» является фармацевтически приемлемая органическая или неорганическая кислотная или основная Типовые фармацевтически соль соединения, описанная в настоящем документе. щелочных приемлемые соли включают, например, соли металлов, соли щелочноземельных металлов, соли аммония, водорастворимые и водонерастворимые соли, такие как ацетат, амсонат (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфонат), бензолсульфонат, бензонат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, кальций, эдетат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавуляриат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фиунарат, глуцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, миндалят, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, N- метилглюкаминаммониевая соль, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эинбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, п-толуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосаликулят, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат. Фармацевтически приемлемая соль может иметь в своей структуре более одного заряженного атома. В этом случае фармацевтически приемлемая соль может иметь более противоионов. Таким образом, фармацевтически приемлемая соль может иметь один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов.

В настоящем документе термины «примерно» и «приблизительно» при использовании в сочетании с числовым значением или диапазоном значений, используемые для характеризации конкретной кристаллической формы, аморфной формы или смеси соединений, означают, что значение или диапазон значений может отличаться в той степени, которая считается разумной для специалиста в данной области техники при описании конкретной кристаллической формы, аморфной формы или их смеси.

В настоящем документе «% масс./масс.» используется для обозначения массовых долей в процентах от общей массы, которые используются в качестве основы для расчета весовых долей отдельного компонента. Например, для объемной композиции, % масс./масс. отдельного компонента можно рассчитать как долю от общей массы всех компонентов основной композиции. В качестве другого примера, для единственной пероральной дозированной формы, % масс./масс. отдельного компонента можно рассчитать как долю от общей массы всех компонентов разовой пероральной дозированной формы. Например, когда разовая пероральная дозированная форма представляет собой капсулу, общая масса может быть общей массой всех компонентов капсулы.

Термин «внутригранульные эксципиенты» относятся к ингредиентам, которые включены в состав до гранулирования, m.e., ингредиентам, которые локализованы внутри гранульной структуры.

Термин «внегранульные эксципиенты» относится к ингредиентам, которые включены после гранулирования, m.e., ингредиентам, которые расположены вне гранулированной структуры.

В настоящем документе, единственная форма включает множественные ссылки, если контекст явно не диктует иное. Например, термин «внутригранульный эксципиент» включает один или более внутригранульных эксципиентов.

Соединения

Трис(гидроксиметил)аминометановые соли соединения 1

В первом варианте осуществления, настоящее описание относится к трис(гидроксиметил)аминометановой (Трис) соли соединения, представленного

формулой:

Во втором варианте осуществления, по меньшей мере, на 80% по массе Трис соль в соответствии с первым вариантом осуществления является кристаллической. В другом варианте осуществления, по меньшей мере, на 85%, по меньшей мере, на 90%, по меньшей мере, на 95% или, по меньшей мере, на 99% по массе Трис соль в соответствии с первым вариантом осуществления является кристаллической.

В третьем варианте осуществления, Трис соль в соответствии со вторым вариантом осуществления, по меньшей мере, на 60% единственная кристаллическая форма, по меньшей мере, на 70% единственная кристаллическая форма, по меньшей мере, на 80% единственная кристаллическая форма, по меньшей мере, на 90% единственная кристаллическая форма по меньшей мере, на 95% единственная кристаллическая форма или, по меньшей мере, на 99% единственная кристаллическая форма по массе.

В четвертом варианте осуществления, Трис соль в соответствии с любым из первого, второго и третьего вариантов осуществления, имеет химическую чистоту, по меньшей мере, 60%, по меньшей мере, 70%, по меньшей мере, 80%, по меньшей мере, 90%, по меньшей мере, 95% или, по меньшей мере, 99% по массе.

В пятом варианте осуществления, Трис соль в соответствии с любым из первого, второго, третьего и четвертого вариантов осуществления является ангидратом.

В шестом варианте осуществления, the Трис соль в соответствии с любым из первого, второго, третьего, четвертого и пятого вариантов осуществления является кристаллической Формой A, которая характеризуется пиками рентгеновской дифрактограммы при углах $2\theta \ (\pm 0.2^{\circ}) \ 4.4^{\circ}$, 15.6° и 18.9° .

В седьмом варианте осуществления, Трис соль в соответствии с любым из первого, второго, третьего, четвертого и пятого вариантов осуществления является кристаллической Формой А характеризующейся основными пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах $2\theta \ (\pm 0.2^{\circ}) \ 4.4^{\circ}$, 15.6° и 18.9° .

В восьмом варианте осуществления, кристаллическая Форма A в соответствии с любым из шестого и седьмого вариантов осуществления дополнительно характеризуется пиками рентгеновской дифрактограммы при углах $2\theta (\pm 0.2^{\circ}) 11.5^{\circ}$, 16.4° , 19.6° и 25.5° .

В девятом варианте осуществления, кристаллическая Форма A в соответствии с любым из шестого, седьмого и восьмого вариантов осуществления дополнительно характеризуется, по меньшей мере, одним из пиков порошковой рентгеновской

дифракции при углах $2\theta (\pm 0,2^{\circ})$ выбранных из $8,7^{\circ}$, $15,2^{\circ}$, $18,6^{\circ}$, $21,4^{\circ}$ и $25,1^{\circ}$.

В десятом варианте осуществления, кристаллическая Форма A в соответствии с любым из шестого, седьмого, восьмого и девятого вариантов осуществления характеризуется порошковой рентгенограммой, по существу, аналогичной фиг. 7A и ПРД пикам, перечисленным на фиг. 7B.

В одиннадцатом варианте осуществления, кристаллическая Форма A в соответствии с любым из шестого, седьмого, восьмого и девятого вариантов осуществления характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) содержащей эндотермическую пиковую температуру при примерно $202,0^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (см. фиг. 7C).

В двенадцатом варианте осуществления, кристаллическая Форма А в соответствии с любым из шестого, седьмого, восьмого и девятого вариантов осуществления характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (ТГА), содержащей потерю массы примерно 2,8% вплоть до примерно 150°C (см. фиг. 7C)

В тринадцатом варианте осуществления, Трис соль в соответствии с любым из первого, второго, третьего, четвертого и пятого вариантов осуществления является кристаллической Формой В, которая характеризуется пиками рентгеновской дифрактограммы при углах $2\theta \ (\pm \ 0.2^\circ) \ 6.0^\circ, \ 7.0^\circ \ u \ 7.2^\circ$. Пики порошковой рентгеновской дифракции при углах $2\theta \ (\pm \ 0.2^\circ) \ 6.0^\circ, \ 7.0^\circ \ u \ 7.2^\circ \ в одном варианте осуществления являются основными пиками.$

В четырнадцатом варианте осуществления, кристаллическая Форма В в соответствии с тринадцатым вариантом осуществления дополнительно характеризуется по меньшей мере, одним пиком порошковой рентгеновской дифракции при углах 2θ (± 0.2°) выбранных из 9.3° и 12.5° .

В пятнадцатом варианте осуществления, кристаллическая Форма В в соответствии с любым из тринадцатого и четырнадцатого вариантов осуществления дополнительно характеризуется, по меньшей мере, одним из пиков порошковой рентгеновской дифракции при углах $2\theta \ (\pm \ 0.2^\circ)$ выбранных из 15.6° и 19.0° .

В шестнадцатом варианте осуществления, кристаллическая Форма В в соответствии с любым из тринадцатого, четырнадцатого и пятнадцатого вариантов осуществления характеризуется порошковой рентгенограммой, по существу, аналогичной фиг. 8А и ПРД пикам, перечисленным на фиг. 8В.

В семнадцатом варианте осуществления, кристаллическая Форма В в соответствии с любым из тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого и шестнадцатого вариантов осуществления характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) содержащей перекрывающиеся эндо-/экзотермические пиковые температуры при примерно 129.9° C \pm 2° C и эндотермическую пиковую температуру при примерно 205.8° C \pm 2° C (см. фиг. 8C).

В восемнадцатом варианте осуществления, кристаллическая Форма В в соответствии с любым из тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого и

семнадцатого вариантов осуществления характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (ТГА) содержащей потерю массы примерно 10,8% вплоть до примерно 190° С (см. фиг. 8С).

В девятнадцатом варианте осуществления, Трис соль в соответствии с любым из первого, второго, третьего, четвертого и пятого вариантов осуществления является кристаллической Формой C, которая характеризуется пиками рентгеновской дифрактограммы при углах $2\theta \ (\pm \ 0.2^\circ) \ 4.5^\circ$, 13.5° и 18.0° .

В двадцатом варианте осуществления, Трис соль в соответствии с любым из первого, второго, третьего, четвертого и пятого вариантов осуществления является кристаллической Формой C, характеризующейся основными пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах $2\theta \ (\pm 0.2^{\circ}) \ 4.5^{\circ}$, 13.5° и 18.0° .

В двадцать первом варианте осуществления, кристаллическая Форма С в соответствии с любым из девятнадцатого и двадцатого вариантов осуществления дополнительно характеризуется, по меньшей мере, одним пиком порошковой рентгеновской дифракции углах $20 \ (\pm 0.2^{\circ})$ выбранных из 14.3° , 18.3° и 23.5° .

В двадцать втором варианте осуществления, кристаллическая Форма С в соответствии с любым из девятнадцатого, двадцатого и двадцать первого вариантов осуществления дополнительно характеризуется, по меньшей мере, одним из пиков порошковой рентгеновской дифракции при углах $2\theta \ (\pm \ 0.2^{\circ})$ выбранных из 16.3° , 19.0° , 21.2° , 21.4° , 22.5° и 22.8° .

В двадцать третьем варианте осуществления, кристаллическая Форма С в соответствии с любым из девятнадцатого, двадцатого, двадцать первого и двадцать второго вариантов осуществления характеризуется порошковой рентгенограммой, по существу, аналогичной фиг. 9А и ПРД пикам, перечисленным на фиг. 9В.

В двадцать четвертом варианте осуществления, кристаллическая Форма С в соответствии с любым из девятнадцатого, двадцатого, двадцать первого, двадцать второго и двадцать третьего вариантов осуществления характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) содержащей эндотермический пик при температуре примерно 196,9°C \pm 2°C (см. фиг. 9C).

В двадцать пятом варианте осуществления, кристаллическая Форма С в соответствии с любым из девятнадцатого, двадцатого, двадцать первого, двадцать второго, двадцать третьего и двадцать четвертого вариантов осуществления характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (ТГА) содержащей потерю массы примерно 1,2% вплоть до примерно 150°С (см. фиг. 9С).

В двадцать шестом варианте осуществления, настоящее описание относится к натриевой соли соединения, представленного формулой:

Натриевая соль соединения 1 предпочтительно является твердым веществом или твердой кристаллической формой.

В двадцать седьмом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения, представленного формулой:

В двадцать восьмом варианте осуществления, кристаллическая Форма в соответствии с двадцать седьмым вариантом осуществления является ангидратом.

В двадцать девятом варианте осуществления, кристаллическая Форма в соответствии с двадцать седьмым вариантом осуществления является сольватом.

В тридцатом варианте осуществления, кристаллическая Форма в соответствии с любым из двадцать седьмого и двадцать восьмого вариантов осуществления является кристаллической Формой A, которая характеризуется пиками рентгеновской дифрактограммы при углах $2\theta \ (\pm \ 0.2^\circ) \ 5.8^\circ, 11.6^\circ$ и 12.8° .

В тридцать первом варианте осуществления, кристаллическая Форма в соответствии с любым из двадцать седьмого и двадцать восьмого вариантов осуществления является кристаллической Формой A, характеризующейся основными пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах $2\theta \ (\pm \ 0,2^{\circ}) \ 5,8^{\circ},\ 11,6^{\circ}$ и $12,8^{\circ}$.

В тридцать втором варианте осуществления, кристаллическая Форма A в соответствии с любым из тридцатого и тридцать первого вариантов осуществления дополнительно характеризуется пиками порошковой рентгеновской дифракции при угле $2\theta \ (\pm \ 0.2^\circ) \ 8.1^\circ$ и 16.9° .

В тридцать третьем варианте осуществления, кристаллическая Форма A в соответствии с любым из тридцатого, тридцать первого и тридцать второго вариантов осуществления дополнительно характеризуется, по меньшей мере, одним из пиков порошковой рентгеновской дифракции при углах $2\theta \ (\pm \ 0.2^{\circ})$ выбранных из 11.4° , 18.4° ,

21,9°, 24,6°, 24,9° и 25,1°.

В тридцать четвертом варианте осуществления, кристаллическая Форма A в соответствии с любым из тридцатого, тридцать первого, тридцать второго и тридцать третьего вариантов осуществления характеризуется порошковой рентгенограммой, по существу, аналогичной фиг. 2A и ПРД пикам, перечисленным на фиг. 2B.

В тридцать пятом варианте осуществления, кристаллическая Форма A в соответствии с любым из тридцатого, тридцать первого, тридцать второго, тридцать третьего и тридцать четвертого вариантов осуществления характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) содержащей пиковые температуры при примерно 212.1° C \pm 2° C (экзотермическая) и 328.9° C \pm 2° C (эндотермическая) (см. фиг. 2C).

В тридцать шестом варианте осуществления, кристаллическая Форма A в соответствии с любым из тридцатого, тридцать первого, тридцать второго, тридцать третьего, тридцать четвертого и тридцать пятого вариантов осуществления характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (ТГА) содержащей потерю массы примерно 1,0% вплоть до примерно 200°С (см. фиг. 2С).

В тридцать седьмом варианте осуществления, кристаллическая Форма в соответствии с любым из двадцать седьмого и двадцать восьмого вариантов осуществления является кристаллической Формой В и характеризуется пиками рентгеновской дифрактограммы при углах $2\theta \ (\pm 0.2^{\circ}) \ 6.5^{\circ}, 12.9^{\circ}$ и 25.1° .

В тридцать восьмом варианте осуществления, кристаллическая Форма в соответствии с любым из двадцать седьмого и двадцать восьмого вариантов осуществления является кристаллической Формой В характеризующейся основными пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах $2\theta (\pm 0.2^{\circ}) 6.5^{\circ}$, 12.9° и 25.1° .

В тридцать девятом варианте осуществления, кристаллическая Форма В в соответствии с любым из тридцать седьмого и тридцать восьмого вариантов осуществления дополнительно характеризуется пиками порошковой рентгеновской дифракции при угле $2\theta \ (\pm \ 0,2^\circ) \ 13,1^\circ$ и $15,7^\circ$.

В сороковом варианте осуществления, кристаллическая Форма В в соответствии с любым из тридцать седьмого, тридцать восьмого и тридцать девятого вариантов осуществления дополнительно характеризуется, по меньшей мере, одним из пиков порошковой рентгеновской дифракции при углах $2\theta\ (\pm\ 0.2^\circ)$ выбранных из 8.5° , 11.1° , 11.4° , 17.3° , 20.5° , 21.9° и 25.9° .

В сорок первом варианте осуществления, кристаллическая Форма В в соответствии с любым из тридцать седьмого, тридцать восьмого, тридцать девятого и сорокового вариантов осуществления характеризуется порошковой рентгенограммой, по существу, аналогичной фиг. 3A и ПРД пикам, перечисленным на фиг. 3B.

В сорок втором варианте осуществления, кристаллическая Форма В в соответствии с любым из тридцать седьмого, тридцать восьмого, тридцать девятого, сорокового и сорок первого вариантов осуществления характеризуется термограммой дифференциальной

сканирующей калориметрии (ДСК) содержащей эндотермический пик при температуре примерно $325,6^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (см. фиг. 3C).

В сорок третьем варианте осуществления, кристаллическая Форма В в соответствии с любым из тридцать седьмого, тридцать восьмого, тридцать девятого, сорокового, сорок первого и сорок второго вариантов осуществления характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (ТГА) содержащей потерю массы примерно 2,9% вплоть до примерно 200°С (см. фиг. 3С).

В сорок четвертом варианте осуществления, кристаллическая Форма в соответствии с любым из двадцать седьмого и двадцать восьмого вариантов осуществления является кристаллической Формой C, которая характеризуется пиками рентгеновской дифрактограммы при углах $2\theta \ (\pm 0.2^{\circ}) \ 5.7^{\circ}, \ 11.4^{\circ}$ и 25.0° .

В сорок пятом варианте осуществления, кристаллическая Форма в соответствии с любым из двадцать седьмого, двадцать восьмого и двадцать девятого вариантов осуществления является кристаллической Формой C, характеризующейся основными пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах $2\theta \ (\pm \ 0.2^{\circ}) \ 5.7^{\circ}$, 11.4° и 25.0° .

В сорок шестом варианте осуществления, кристаллическая Форма C в соответствии с любым из сорок четвертого и сорок пятого вариантов осуществления дополнительно характеризуется пиками порошковой рентгеновской дифракции при угле 2θ (± 0,2°) 3,2°, $17,4^{\circ}$ и $18,4^{\circ}$.

В сорок седьмом варианте осуществления, кристаллическая Форма С в соответствии с любым из сорок четвертого, сорок пятого и сорок шестого вариантов осуществления дополнительно характеризуется, по меньшей мере, одним пиком порошковой рентгеновской дифракции углах $2\theta \ (\pm \ 0.2^{\circ})$ выбранных из 12.8° , 16.2° , 19.0° , 27.5° и 31.7° .

В сорок восьмом варианте осуществления, кристаллическая Форма С в соответствии с любым из сорок четвертого, сорок пятого, сорок шестого и сорок седьмого вариантов осуществления характеризуется порошковой рентгенограммой, по существу, аналогичной фиг. 4А и ПРД пикам, перечисленным на фиг. 4В.

В сорок девятом варианте осуществления, кристаллическая Форма C в соответствии с любым из сорок четвертого, сорок пятого, сорок шестого, сорок седьмого и сорок восьмого вариантов осуществления характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) содержащей эндотермический пик при температуре примерно $326,1^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$ (см. фиг. 4C).

В пятидесятом варианте осуществления, кристаллическая Форма С в соответствии с любым из сорок четвертого, сорок пятого, сорок шестого, сорок седьмого, сорок восьмого и сорок девятого вариантов осуществления характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (ТГА) содержащей потерю массы примерно 3,6% вплоть до примерно 200°С (см. фиг. 4С).

В пятьдесят первом варианте осуществления, кристаллическая Форма в соответствии с любым из двадцать седьмого и двадцать восьмого вариантов

осуществления является кристаллической Формой D и характеризуется пиками рентгеновской дифрактограммы при углах $2\theta (\pm 0.2^{\circ}) 5.9^{\circ}$, 11.9° и 17.1° .

В пятьдесят втором варианте осуществления, кристаллическая Форма в соответствии с любым из двадцать седьмого, двадцать восьмого и двадцать девятого вариантов осуществления является кристаллической Формой D характеризующейся основными пиками рентгеновской порошковой дифракции при углах $2\theta\ (\pm\ 0,2^\circ)5,9^\circ,\ 11,9^\circ$ и $17,1^\circ.$

В пятьдесят третьем варианте осуществления, кристаллическая Форма D в соответствии с любым из пятьдесят первого и пятьдесят второго вариантов осуществления дополнительно характеризуется пиками порошковой рентгеновской дифракции при угле $2\theta \ (\pm \ 0.2^\circ) \ 11.2^\circ$ и 23.3° .

В пятьдесят четвертом варианте осуществления, кристаллическая Форма D в соответствии с любым из пятьдесят первого, пятьдесят второго и пятьдесят третьего вариантов осуществления дополнительно характеризуется, по меньшей мере, одним пиком порошковой рентгеновской дифракции углах $2\theta \ (\pm 0.2^{\circ})$ выбранных из 12.7° , 13.4° , 18.8° , 19.7° , 20.8° , 22.0° , 22.5° , 22.7° и 24.6° .

В пятьдесят пятом варианте осуществления, кристаллическая Форма D в соответствии с любым из пятьдесят первого, пятьдесят второго, пятьдесят третьего и пятьдесят четвертого вариантов осуществления характеризуется порошковой рентгенограммой, по существу, аналогичной фиг. 5A и ПРД пикам, перечисленным на фиг. 5B.

В пятьдесят шестом варианте осуществления, кристаллическая Форма D в соответствии с любым из пятьдесят первого, пятьдесят второго, пятьдесят третьего, пятьдесят четвертого и пятьдесят пятого вариантов осуществления характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) содержащей эндотермический пик при температуре примерно $329,4^{\circ}$ C \pm 2° C (см. фиг. 5C).

В пятьдесят седьмом варианте осуществления, кристаллическая Форма D в соответствии с любым из пятьдесят первого, пятьдесят второго, пятьдесят третьего, пятьдесят четвертого, пятьдесят пятого и пятьдесят шестого вариантов осуществления характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (ТГА) содержащей потерю массы примерно 1,0% вплоть до примерно 200°С (см. фиг. 5С).

В пятьдесят восьмом варианте осуществления, кристаллическая Форма в соответствии с любым из двадцать седьмого - пятьдесят седьмого вариантов осуществления, по меньшей мере, на 60% единственная кристаллическая форма, по меньшей мере, на 70% единственная кристаллическая форма, по меньшей мере, на 80% единственная кристаллическая форма, по меньшей мере, на 90% единственная кристаллическая форма, по меньшей мере, на 95% единственная кристаллическая форма, или, по меньшей мере, на 99% единственная кристаллическая форма по массе.

В пятьдесят девятом варианте осуществления, кристаллическая Форма в соответствии с любым из двадцать седьмого - пятьдесят восьмого вариантов

осуществления имеет химическую чистоту, по меньшей мере, 60%, по меньшей мере, 70%, по меньшей мере, 80%, по меньшей мере, 90%, по меньшей мере, 95% или, по меньшей мере, 99% по массе.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение 1 или Трис соль соединения 1 в аморфной форме.

Композиции и введение

настоящем документе представлены фармацевтические композиции, содержащие: і) Трис соль соединения 1, например, в аморфной форме или в одной из описанных кристаллических форм Трис соли; или іі) одну из описанных кристаллических форм соединения 1; или ііі) аморфную форму соединения 1; или іv) натриевую соль соединения 1; или v) фармацевтически приемлемую соль соединения 1 и фармацевтически приемлем носитель. Также представлены фармацевтические композиции, содержащие: і) Трис соль соединения 1, например, в аморфной форме или в одной из описанных кристаллических форм Трис соли; или іі) одну из описанных кристаллических форм соединения 1; или ііі) аморфную форму соединения 1; или іу) натриевую соль соединения 1; или v) фармацевтически приемлемую соль соединения 1, в качестве активного агента и один или более внутригранульных эксципиентов. Также представлены фармацевтические композиции, содержащие: і) Трис соль соединения 1, например, в аморфной форме или в одной из описанных кристаллических форм Трис соли; или іі) одну из описанных кристаллических форм соединения 1; или ііі) аморфную форму соединения 1; или іv) натриевую соль соединения 1; или v) фармацевтически приемлемую соль соединения 1 в качестве активного агента и один или более внутригранульных эксципиентов и один или более внегранульных эксципиентов. Также представлены композиции, содержащие: і) Трис соль соединения 1, например, в аморфной форме или в одной из описанных кристаллических форм Трис соли; или іі) одну из описанных кристаллических форм соединения 1; или ііі) аморфную форму соединения 1; или іv) натриевую соль соединения 1; или v) фармацевтически приемлемую соль соединения 1 как часть твердой дисперсии. В некоторых вариантах осуществления, такие композиции содержат аморфную твердую дисперсию. В других вариантах осуществления такие композиции содержат по существу аморфную твердую дисперсию. В других вариантах осуществления, такие композиции содержат частично кристаллическую твердую дисперсию. В других вариантах осуществления, такие композиции содержат по существу кристаллическую твердую дисперсию. Также представлены фармацевтические композиции, содержащие: і) Трис соль соединения 1, например, в аморфной форме или в одной из описанных кристаллических форм Трис соли; или іі) одну из описанных кристаллических форм соединения 1; или ііі) аморфную форму соединения 1; или іу) натриевую соль соединения 1 или v) фармацевтически приемлемую соль, как часть твердой дисперсии и один или фармацевтически приемлемых носителей. Подходящие фармацевтические композиции описаны в патенте США № 9,360,932 и ниже.

Композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить перорально,

парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, через слизистые оболочки или в составе офтальмологического препарата. Термин «парентерально», используемый в настоящем документе, включает подкожные, внутривенные, внутримышечные, внутрисуставные, внутрисиновиальные, внутригрудинные, интратекальные, внутрипеченочные, внутриочаговые и внутричерепные инъекции или методы инфузии. В одном из аспектов фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, вводят перорально в перорально приемлемой дозированной форме, включая, но не ограничиваясь, капсулы, таблетки, эмульсии и водные суспензии, дисперсии и растворы.

Количество представленной кристаллической формы или аморфной формы, которая может быть объединена с носителями для получения композиции в стандартной дозированной форме, будет варьироваться в зависимости от субъекта, подлежащего лечению, и конкретного способа введения. Например, конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного субъекта будет зависеть от множества факторов, включая возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, заключение лечащего врача и конкретного заболевания, которое лечат. Количество представленной кристаллической формы в композиции также будет зависеть от конкретной формы (например, Формы A, B, C, D кристаллической формы соединения 1 или Формы A, B, C кристаллической формы Трис соли соединения 1) в составе. В одном аспекте, представленная композиция может быть составлена таким образом, чтобы эквивалент дозировки составлял от примерно 0,001 до примерно 100 мг/кг массы тела/сутки соединения 1.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит: і) Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль; іі) разбавитель; ііі) разрыхлитель; и iv) смазывающий агент. В другом варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит: і) Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль; іі) разбавитель; ііі) разрыхлитель; іv) связующий агент; v) поверхностно-активное вещество; vi) глидант; и vii) смазывающий агент. В другом варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит: і) Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль; іі) разбавитель; ііі) разрыхлитель; іv) связующий агент; и v) смазывающий агент. В таких композициях, Соединение 1 может быть представлено в виде, например: і) одной из описанных кристаллических форм соединения 1; или іі) аморфной формы соединения 1 или ііі) в виде их смеси. В других вариантах осуществления таких композиций, Соединение 1 может быть представлено в виде Трис соли соединения 1, например: і) в аморфной форме; или іі) в одной из описанных кристаллических форм Трис соли или ііі) в виде их смеси. В других вариантах осуществления таких фармацевтических композиций, Соединение 1 может быть представлено в не солевой форме или в виде Трис солевой форме или в виде их смеси. В одном аспекте, фармацевтическая композиция имеет форму капсулы. В другом аспекте,

фармацевтическая композиция имеет форму таблетки.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция является композицией для капсулы, содержащей кристаллическую форму соединения 1 в качестве активного агента и один или более внутригранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для капсулы содержит Форму А соединения 1 в качестве активного агента и один или более внутригранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для капсулы содержит Форму В соединения 1 в качестве активного агента и один или более внутригранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для капсулы содержит Форму С соединения 1 в качестве активного агента и один или более внутригранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для капсулы содержит Форму D соединения 1 в качестве активного агента и один или более внутригранульных эксципиентов.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтической композицией является композиция для капсулы, содержащая кристаллическую форму соединения 1 в качестве активного агента, один или более внутригранульных эксципиентов и один или более внегранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для капсулы содержит Форму А соединения 1 в качестве активного агента, один или более внутригранульных эксципиентов и один или более внегранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для капсулы содержит Форму В соединения 1 в качестве активного агента, один или более внутригранульных эксципиентов и один или более внегранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для капсулы содержит Форму С соединения 1 в качестве активного агента, один или более внутригранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для капсулы содержит Форму D соединения 1 в качестве активного агента, один или более внегранульных эксципиентов и один или более внегранульных один или один или один или один или один или один или о

В определенных вариантах осуществления, фармацевтической композицией является композиция для капсулы, содержащая Трис соль соединения 1 в качестве активного агента и один или более внутригранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, активным агентом, применяемым в композиции для капсулы, является одна из описанных кристаллических форм Трис соли соединения 1. В одном варианте осуществления, композиция для капсулы содержит Форму А Трис соли в качестве активного агента и один или более внутригранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для капсулы содержит Форму В Трис соли в качестве активного агента и один или более внутригранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для капсулы содержит Форму С Трис соли в качестве активного агента и один или более внутригранульных эксципиентов.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтической композицией является композиция для капсулы, содержащая Трис соль соединения 1 в качестве активного агента, один или более внутригранульных эксципиентов и один или более

внегранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, активным агентом, применяемым в композиции для капсулы, является одна из описанных кристаллических форм Трис соли соединения 1. В одном варианте осуществления, композиция для капсулы содержит Форму А Трис соли в качестве активного агента, один или более внутригранульных эксципиентов и один или более внегранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для капсулы содержит Форму В Трис соли в качестве активного агента, один или более внутригранульных эксципиентов и один или более внегранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для капсулы содержит Форму С Трис соли в качестве активного агента, один или более внутригранульных эксципиентов и один или более внегранульных эксципиентов.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтической композицией является композиция для капсулы, содержащая натриевую соль соединения 1 в качестве активного агента и один или более внутригранульных эксципиентов. В определенных вариантах осуществления, фармацевтической композицией является композиция для капсулы, содержащая натриевую соль соединения 1 в качестве активного агента, один или более внутригранульных эксципиентов и один или более внегранульных эксципиентов.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтической композицией является композиция для таблетки, содержащая кристаллическую форму соединения 1 в качестве активного агента и один или более внутригранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для таблетки содержит Форму А соединения 1 в качестве активного агента и один или более внутригранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для таблетки содержит Форму В соединения 1 в качестве активного агента и один или более внутригранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для таблетки содержит Форму С соединения 1 в качестве активного агента и один или более внутригранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для таблетки содержит Форму D соединения 1 в качестве активного агента и один или более внутригранульных эксципиентов.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтической композицией является композиция для таблетки, содержащая кристаллическую форму соединения 1 в качестве активного агента, один или более внутригранульных эксципиентов и один или более внутригранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для таблетки содержит Форму А соединения 1 в качестве активного агента, один или более внутригранульных эксципиентов и один или более внегранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для таблетки содержит Форму В соединения 1 в качестве активного агента, один или более внутригранульных эксципиентов и один или более внегранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для таблетки содержит Форму С соединения 1 в качестве активного агента, один или более внутригранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для таблетки содержит Форму D соединения 1 в качестве активного агента, один или более внутригранульных эксципиентов и один или более внутригранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для таблетки содержит Форму D соединения 1 в качестве активного агента, один или более внутригранульных эксципиентов и один или

более внегранульных эксципиентов.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтической композицией является композиция для таблетки, содержащая Трис соль соединения 1 в качестве активного агента и один или более внутригранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, активным агентом, применяемым в композиции для таблетки, является одна из описанных кристаллических форм Трис соли соединения 1. В одном варианте осуществления, композиция для таблетки содержит Форму А Трис соли в качестве активного агента и один или более внутригранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для таблетки содержит Форму В Трис соли в качестве активного агента и один или более внутригранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для таблетки содержит Форму С Трис соли в качестве активного агента и один или более внутригранульных эксципиентов.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтической композицией является композиция для таблетки, содержащая Трис соль соединения 1 в качестве активного агента, один или более внутригранульных эксципиентов и один или более внегранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, активным агентом, применяемым в композиции для таблетки, является одна из описанных кристаллических форм Трис соли соединения 1. В одном варианте осуществления, композиция для таблетки содержит Форму А Трис соли в качестве активного агента, один или более внутригранульных эксципиентов и один или более внегранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для таблетки содержит Форму В Трис соли в качестве активного агента, один или более внутригранульных эксципиентов и один или более внегранульных эксципиентов. В одном варианте осуществления, композиция для таблетки содержит Форму С Трис соли в качестве активного агента, один или более внутригранульных эксципиентов и один или более внутригранульных эксципиентов.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтической композицией является композиция для таблетки, содержащая натриевую соль соединения 1 в качестве активного агента и один или более внутригранульных эксципиентов. В определенных вариантах осуществления, фармацевтической композицией является композиция для таблетки, содержащая натриевую соль соединения 1 в качестве активного агента, один или более внутригранульных эксципиентов и один или более внегранульных эксципиентов.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция, представленная в настоящем документе, содержит Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 10% до примерно 90% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции (например, от примерно 20% масс./масс. до примерно 80% масс./масс.; от примерно 30% масс./масс. до примерно 70% масс./масс.; от примерно 40% масс./масс. до примерно 60% масс./масс.; или от примерно 10% до 20% масс./масс.).

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция,

представленная в настоящем документе, содержит Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 15% до примерно 65%; от примерно 45% до примерно 65%; или от примерно 15% до примерно 17% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, содержат Соединение 1 или Трис соль соединения 1 в количестве примерно 16%, примерно 45%, примерно 54%, или примерно 60% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, содержат Соединение 1 или Трис соль соединения 1 в количестве примерно 45%, примерно 46%, примерно 47%, примерно 48%, примерно 49%, примерно 50%, примерно 51%, примерно 52%, примерно 53%, примерно 54%, примерно 55%, примерно 56%, примерно 57%, примерно 58%, примерно 59%, примерно 60%, примерно 61%, примерно 62%, примерно 63%, примерно 64% или примерно 65% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, Трис солью соединения 1 является Форма С Трис соли.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтические композиции, настоящем документе, могут содержать один внутригранульных эксципиентов и один или более внегранульных эксципиентов. В определенных вариантах осуществления, внутригранульные эксципиенты содержат разбавитель, разрыхлитель, связующий агент, поверхностно-активное вещество, глидант и смазывающий агент. В определенных вариантах осуществления, внутригранульные эксципиенты содержат разбавитель, разрыхлитель, связующий агент, поверхностноактивное вещество и смазывающий агент. В определенных вариантах осуществления, внутригранульные эксципиенты содержат разбавитель, разрыхлитель, связующий агент, глидант смазывающий агент. В определенных вариантах осуществления, внутригранульные эксципиенты содержат разбавитель, разрыхлитель, связующий агент и смазывающий агент. В определенных вариантах осуществления, внутригранульные эксципиенты содержат разбавитель, разрыхлитель и смазывающий агент. В определенных вариантах осуществления, внегранульные эксципиенты содержат глидант и смазывающий агент. В определенных вариантах осуществления, внегранульные эксципиенты содержат глидант. В определенных вариантах осуществления, внегранульные эксципиенты содержат смазывающий агент. В определенных вариантах осуществления, внегранульные эксципиенты не применяют. В других вариантах осуществления, внутригранульные или внегранульные эксципиенты не применяют.

1. Внутригранульные эксципиенты

В одном варианте осуществления, фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, содержат один или более внутригранульных эксципиентов, выбранных из разбавителя, разрыхлителя, связующего агента, поверхностно-активного вещества, глиданта и смазывающего агента.

Разбавителями являются эксципиенты, используемые в фармацевтических составах в различных количествах для увеличения массы и улучшения текучести, растворимости, однородности содержимого, инкапсуляции, прессуемости, уменьшения липкости и придания стабильности. Следует понимать, что в настоящем документе, если прямо не указано иное, термины разбавитель(и), наполнитель(и) или объемообразующий агент(ы) применяются взаимозаменяемо. Примеры разбавителей включают карбонат кальция, карбонат натрия, фосфат кальция, дикальцийфосфат, сульфат кальция, гидрофосфат кальция, фосфат натрия, лактозу, сахарозу, целлюлозу, микрокристаллическую сорбит, целлюлозу, каолин, маннит, инозит, хлорид натрия, крахмал, прежелатинизированный крахмал, частично прежелатинизированный крахмал, сахарную пудру, этилцеллюлозу, изомальт и их смеси. В некоторых вариантах осуществления, разбавителями частично прежелатинизированный являются крахмал, крахмал, микрокристаллическая целлюлоза и маннит и их смеси. В некоторых вариантах осуществления, разбавителями являются дикальцийфосфат, крахмал, лактоза, изомальт и вариантах осуществления, ИΧ смеси. В некоторых разбавителями являются микрокристаллическая целлюлоза и маннит и их смеси. В некоторых вариантах осуществления, разбавителем является микрокристаллическая целлюлоза. В некоторых вариантах осуществления, разбавителем является маннит. В некоторых вариантах осуществления, разбавителем является крахмал. В некоторых вариантах осуществления, разбавителем является частично прежелатинизированный крахмал.

определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит разбавитель (или один или более разбавителей) в количестве примерно от 5 до примерно 80% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции (например, от примерно 10% масс./масс. до примерно 75% масс./масс.; от примерно 15% масс./масс. до примерно 70% масс./масс.; от примерно 25% масс./масс. до примерно 65% масс./масс.; от примерно 30% масс./масс. до примерно 60% масс./масс.; от примерно 35% масс./масс. до примерно 55% масс./масс.; от примерно 40% масс./масс. до примерно 50% масс./масс.). В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит разбавитель (или один или более разбавителей) в количестве от примерно 5% до примерно 15%; примерно 5% до примерно 45%; примерно 25% до примерно 45%; или от примерно 25% до примерно 80% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит разбавитель (или один или более разбавителей) в количестве примерно 5%, примерно 6%, примерно 8%, примерно 9%, примерно 10%, примерно 11%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 21%, примерно 22%, примерно 23%, примерно 24%, примерно 25%, примерно 27%, примерно 28%, примерно 30%, примерно 31%, примерно 32%, примерно 33%, примерно 34%, примерно 35%, примерно 37%, примерно 40%, примерно 41%, примерно 42%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 78%, примерно 79%, или примерно 80% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит микрокристаллическую целлюлозу в количестве от примерно 5% до примерно 80% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции, например, от примерно 5% до примерно 15%, от примерно 20% до примерно 40%, или от примерно 20% до примерно 80% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит микрокристаллическую целлюлозу в количестве примерно 5%, примерно 6%, примерно 7%, примерно 8%, примерно 9%, примерно 10%, примерно 11%, примерно 12%, примерно 13%, примерно 14%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 21%, примерно 22%, примерно 23%, примерно 24%, примерно 25%, примерно 27%, примерно 28%, примерно 30%, примерно 31%, примерно 32%, примерно 33%, примерно 34%, примерно 35%, примерно 37%, примерно 40%, примерно 41%, примерно 42%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 78%, примерно 79%, или примерно 80% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит маннит в количестве от примерно 5% до 80% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции, например, от примерно 5% до примерно 15%, от примерно 20% до примерно 40%, или от примерно 20% до примерно 80% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит маннит в количестве примерно 5%, примерно 6%, примерно 7%, примерно 8%, примерно 9%, примерно 10%, примерно 11%, примерно 12%, примерно 13%, примерно 14%, или примерно 15%, примерно 20%, примерно 21%, примерно 22%, примерно 23%, примерно 24%, примерно 25%, примерно 27%, примерно 36%, примерно 31%, примерно 32%, примерно 33%, примерно 34%, примерно 35%, примерно 37%, примерно 40%, примерно 41%, примерно 42%, примерно 45%, примерно 55%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 75%, примерно 79%, или примерно 80% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит крахмал в количестве примерно 5% до примерно 80% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции, например, от примерно 5% до примерно 15%, от примерно 20% до примерно 40%, или от примерно 20% до примерно 80% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит крахмал в количестве примерно 5%, примерно 6%, примерно 7%, примерно 8%, примерно 9%, примерно 10%, примерно 11%, примерно 12%, примерно 13%, примерно 14%, или примерно 15%, примерно 20%, примерно 21%, примерно 22%, примерно 23%, примерно 24%, примерно 25%, примерно 37%, примерно 31%, примерно 32%, примерно 33%, примерно 34%, примерно 35%, примерно 37%, примерно 40%, примерно 30%, примерно 40%, примерно 40%, примерно 35%, примерно 37%, примерно 40%, примерно 40%, примерно 35%, примерно 37%, примерно 40%, при

41%, примерно 42%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 78%, примерно 79%, или примерно 80% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит частично прежелатинизированный крахмал в количестве от примерно 5% до примерно 80% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции, например, от примерно 5% до примерно 15%, от примерно 20% до примерно 40%, или от примерно 20% до примерно 80% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит частично прежелатинизированный крахмал в количестве примерно 5%, примерно 6%, примерно 7%, примерно 8%, примерно 9%, примерно 10%, примерно 11%, примерно 12%, примерно 13%, примерно 14%, или примерно 15%, примерно 20%, примерно 21%, примерно 22%, примерно 23%, примерно 24%, примерно 25%, примерно 27%, примерно 35%, примерно 31%, примерно 32%, примерно 33%, примерно 34%, примерно 35%, примерно 37%, примерно 40%, примерно 41%, примерно 42%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 75%, примерно 79%, или примерно 80% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

Разрыхлители являются эксципиентами, которые используют для улучшения разрыхления фармацевтического препарата, более конкретно, они являются эксципиентами, добавляемыми для разрыхления капсулы или таблетки путем абсорбции жидкости в организме после введения, набухания и, таким образом, облегчения высвобождения активного ингредиента. В определенных вариантах осуществления количество разрыхлителей в капсулах и таблетках, представленных в настоящем документе, выбрано таким образом, чтобы скорость распада и/или скорость растворения капсулы или таблетки находились в желаемом диапазоне. В определенных вариантах осуществления, количество разрыхлителя в капсуле или таблетке составляет примерно 10% по массе или меньше в расчете на общую массу капсулы или таблетки.

Типовые разрыхлители включают крахмал картофельный, крахмал кукурузный, тапиоковый крахмал, гликолят крахмал натрия, глины, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, мякоть цитрусовых, агар, бентонит, целлюлозу и изделия из древесины, натуральную губку, катионообменные смолы, карбонат кальция, силикаты, карбонат натрия, поперечно-сшитый поли(винилпирролидон) (кросповидон), крахмалкарбоксиметил натрия (крахмалгликолят натрия), карбоксиметилцеллюлозу, поперечно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия (кроскармеллозу), метилцеллюлозу, прежелатинизированный крахмал (крахмал 1500), микрокристаллический крахмал, водонерастворимый крахмал, карбоксиметилцеллюлозу кальция, алюмосиликат магния (Veegum), лаурилсульфат натрия, соединения четвертичного аммония и их смеси. В одном варианте осуществления, разрыхлителем кроскармеллозу натрия и их смеси. В одном варианте осуществления, разрыхлителем

является кросповидон. В одном варианте осуществления, разрыхлителем является крахмалгликолят натрия. В одном варианте осуществления, разрыхлителем является кроскармеллоза натрия.

определенных вариантах осуществления, количество разрыхлителя фармацевтической композиции составляет от примерно 0,5% до примерно 8%, например, от примерно 0,5% до примерно 5% или от примерно 2% до примерно 5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, количество разрыхлителя в фармацевтической композиции составляет от примерно 2% до примерно 4% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, разрыхлитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве примерно 3% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, разрыхлитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве примерно 4% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, разрыхлитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве примерно 5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит кросповидон в количестве от примерно 0,5% до примерно 8%, например от примерно 0,5% до примерно 5% или примерно 2% до примерно 5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит кросповидон в количестве примерно 2% до примерно 4% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит кросповидон в количестве примерно 3% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит кросповидон в количестве примерно 4% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит кросповидон в количестве примерно 5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит крахмалгликолят натрия в количестве от примерно 0,5% до примерно 8%, например, от примерно 0,5% до примерно 5% или примерно 2% до примерно 5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит крахмалгликолят натрия в количестве примерно 2% до примерно 4% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит крахмалгликолят натрия в количестве примерно 3% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит крахмалгликолят натрия в количестве примерно 4% по массе в расчете на общую массу фармацевтической

композиции. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит крахмалгликолят натрия в количестве примерно 5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит кроскармеллозу натрия в количестве от примерно 0,5% до примерно 8%, например, от примерно 0,5% до примерно 5% или примерно 2% до примерно 5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит кроскармеллозу натрия в количестве примерно 2% до примерно 4% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит кроскармеллозу натрия в количестве примерно 3% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном осуществления, фармацевтическая композиция содержит кроскармеллозу натрия в количестве примерно 4% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит кроскармеллозу натрия в количестве примерно 5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

Связующие агенты классифицируются как эксципиенты, которые придают связуемость, необходимую для изготовления твердых пероральных дозированных форм. Количество связующего агента в таблетках или капсулах, представленных в настоящем документе, варьируется в зависимости, например, от типа связующих агентов (таких свойств, как молекулярная масса, растворимость и вязкость), типа и количества других эксципиентов, типа и количества композиции и ее дозированной формы и состава (способа гранулирования и способа таблетирования).

Типовые связующие агенты включают гидроксипропилцеллюлозу, гипромеллозу, ацетат сукцинат гипромеллозы, метилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксиэтилметилцеллюлозу, гидроксиэтилкрахмал, повидон, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, рисовый крахмал и их смеси. В одном варианте осуществления метилцеллюлозу, связующий агент содержит гипромеллозу, повидон, гидроксипропилцеллюлозу, поливинилпирролидон/винилацетат (PVPVA), сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) И ИΧ смеси. В одном варианте осуществления, связующий агент содержит гипромеллозу. В одном варианте осуществления, связующий агент содержит повидон (PVPK-30). В одном варианте осуществления, связующий агент содержит метилцеллюлозу. В одном варианте осуществления, связующий агент содержит гидроксипропилцеллюлозу. В одном варианте осуществления, связующий агент содержит поливинилпирролидон/винилацетат (PVPVA). В одном варианте осуществления, связующий агент содержит ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS).

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит связующий агент в количестве от примерно 0,5% до примерно 10% по массе в

расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит связующий агент в количестве от примерно 0,5% до примерно 5%, от примерно 2% до примерно 8%, или от примерно 2% до примерно 5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит связующий агент в количестве примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 6%, примерно 7%, примерно 8%, примерно 9%, или примерно 10% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит гипромеллозу в количестве от примерно 0,5% до примерно 10% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит гипромеллозу в количестве от примерно 0,5% до примерно 5%, от примерно 2% до примерно 8%, или от примерно 2% до примерно 5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит гипромеллозу в количестве примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 6%, примерно 7%, примерно 8%, примерно 9%, или примерно 10% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит повидон в количестве от примерно 0,5% до примерно 10% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит повидон в количестве от примерно 0,5% до примерно 5%, от примерно 2% до примерно 8%, или от примерно 2% до примерно 5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит повидон в количестве примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 6%, примерно 7%, примерно 8%, примерно 9%, или примерно 10% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит метилцеллюлозу в количестве от примерно 0,5% до примерно 10% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит метилцеллюлозу в количестве от примерно 0,5% до примерно 5%, от примерно 2% до примерно 8%, или от примерно 2% до примерно 5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит метилцеллюлозу в количестве примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 6%, примерно 7%, примерно 8%, примерно 9%, или примерно 10% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит гидроксипропилцеллюлозу в количестве от примерно 0,5% до примерно 10% по

массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит гидроксипропилцеллюлозу в количестве от примерно 0,5% до примерно 5%, от примерно 2% до примерно 5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит гидроксипропилцеллюлозу в количестве примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 6%, примерно 7%, примерно 8%, примерно 9%, или примерно 10% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит поливинилпирролидон/винилацетат (PVPVA) в количестве от примерно 0,5% до примерно 10% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит PVPVA в количестве от примерно 0,5% до примерно 5%, от примерно 2% до примерно 8%, или от примерно 2% до примерно 5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит PVPVA в количестве примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 6%, примерно 7%, примерно 8%, примерно 9%, или примерно 10% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) в количестве от примерно 0,5% до примерно 10% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит HPMCAS в количестве от примерно 0,5% до примерно 5%, от примерно 2% до примерно 8%, или от примерно 2% до примерно 5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит HPMCAS в количестве примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 6%, примерно 7%, примерно 8%, примерно 9%, или примерно 10% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция также включает глидант, который является эксципиентом, используемым в твердых пероральных дозированных формах для увеличения текучести порошка. Типовые глиданты включают диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, трехосновный фосфат кальция, стеарат магния, трисиликат магния, порошкообразную целлюлозу, тальк, крахмал и их смеси. В некоторых вариантах осуществления, глидантом является коллоидный диоксид кремния, крахмал и тальк. В одном варианте осуществления, глидантом является коллоидный диоксид кремния. В одном варианте осуществления, глидантом является крахмал. В одном варианте осуществления, глидантом является крахмал. В одном варианте осуществления, глидантом является тальк.

В определенных вариантах осуществления, глидант присутствует в количестве от примерно 0,1% до примерно 2% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, количество глиданта составляет от примерно 0,1% до примерно 1%, от примерно 0,25% до примерно 1,5%, или от примерно 0,5% до примерно 1,0% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, количество глиданта составляет примерно 0,5%, примерно 0,75%, примерно 1%, или примерно 1,5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит коллоидный диоксид кремния в количестве от примерно 0,1% до примерно 2%; от примерно 0,1% до примерно 1%, от примерно 0,25% до примерно 1,5%; или от примерно 0,5% до примерно 1,0% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит коллоидный диоксид кремния в количестве примерно 0,5%, примерно 0,75%, примерно 1%, или примерно 1,5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит крахмал в количестве от примерно 0,1% до примерно 2%; от примерно 0,1% до примерно 1%, от примерно 0,25% до примерно 1,5%; или от примерно 0,5% до примерно 1,0% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит крахмал в количестве примерно 0,5%, примерно 0,75%, примерно 1%, или примерно 1,5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит тальк в количестве от примерно 0,1% до примерно 2%; от примерно 0,1% до примерно 1%, от примерно 0,25% до примерно 1,5%; или от примерно 0,5% до примерно 1,0% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит тальк во внутригранульных эксципиентах в количестве примерно 0,5%, примерно 0,75%, примерно 1%, или примерно 1,5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция также включает смазывающий агент, который является эксципиентом, который уменьшает трение между частицами и прилипание/адгезию к пуансонам и матрицам таблеток. Примеры смазывающих агентов включают стеарат магния (растительный сорт), стеарат кальция, стеарат цинка, стеарат сахарозы, стеариновую кислоту, диоксид кремния, тальк, солод, глицерилбегенат, гидрогенизированные растительные масла, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, лаурилсульфат магния, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, поливиниловый спирт, лаурилсульфат магния и их смеси. В определенных вариантах осуществления, смазывающим агентом

является стеарилфумарат натрия, стеарат магния, тальк, диоксид кремния, стеариновая кислота и глицерилбегенат. В одном варианте осуществления, смазывающим агентом является стеарилфумарат натрия. В одном варианте осуществления, смазывающим агентом является стеарат магния. В одном варианте осуществления, смазывающим агентом является тальк. В одном варианте осуществления, смазывающим агентом является диоксид кремния. В одном варианте осуществления, смазывающим агентом является стеариновая кислота. В одном варианте осуществления, смазывающим агентом является глицерилбегенат.

В определенных вариантах осуществления, смазывающий агент присутствует в количестве от примерно 0,25% до примерно 3% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, количество связывающего агента составляет от примерно 0,5% до примерно 2% или от примерно 0,75% до примерно 1,5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, количество связывающего агента составляет примерно 0,5%, примерно 0,75%, примерно 1%, примерно 1,25%, примерно 1,5%, примерно 1,75%, или примерно 2% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит стеарилфумарат натрия в количестве от примерно 0,25% до примерно 3%; от примерно 0,5% до примерно 2%; или от примерно 0,75% до примерно 1,5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит стеарилфумарат натрия в количестве примерно 0,5%, примерно 0,75%, примерно 1%, примерно 1,25%, примерно 1,5%, примерно 1,75%, или примерно 2% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит стеарат магния в количестве от примерно 0,25% до примерно 3%; от примерно 0,5% до примерно 2%; или от примерно 0,75% до примерно 1,5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит стеарат магния в количестве примерно 0,5%, примерно 0,75%, примерно 1%, примерно 1,25%, примерно 1,5%, примерно 1,75%, или примерно 2% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит тальк в количестве от примерно 0,25% до примерно 3%; от примерно 0,5% до примерно 2%; или от примерно 0,75% до примерно 1,5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит тальк в количестве примерно 0,5%, примерно 0,75%, примерно 1,75%, примерно 1,75%, примерно 1,75%, или примерно 2% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция

содержит диоксид кремния в количестве от примерно 0,25% до примерно 3%; от примерно 0,5% до примерно 2%; или от примерно 0,75% до примерно 1,5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит диоксид кремния в количестве примерно 0,5%, примерно 0,75%, примерно 1%, примерно 1,25%, примерно 1,75%, примерно 1,75%, или примерно 2% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит стеариновую кислоту в количестве от примерно 0,25% до примерно 3%; от примерно 0,5% до примерно 2%; или от примерно 0,75% до примерно 1,5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит стеариновую кислоту в количестве примерно 0,5%, примерно 0,75%, примерно 1%, примерно 1,25%, примерно 1,5%, примерно 1,75%, или примерно 2% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит глицерилбегенат в количестве от примерно 0,25% до примерно 3%; от примерно 0,5% до примерно 2%; или от примерно 0,75% до примерно 1,5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит глицерилбегенат в количестве примерно 0,5%, примерно 0,75%, примерно 1%, примерно 1,25%, примерно 1,5%, примерно 1,75%, или примерно 2% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

Поверхностно-активные вещества или смачивающие эксципиентами, улучшающими смачивающие свойства и помогающими солюбилизации активного агента. Типовые поверхностно-активные вещества и смачивающие агенты включают лаурилсульфат натрия (SLS), витамин Е или его производное (например, витамин E TPGS), докузат натрия, додецилсульфат натрия, полисорбаты (такие как Tween 20 и Tween 80), полоксамеры (такие как Poloxamer 335 и Poloxamer 407), глицерилмоноолеат, Span 65, Span 25, Capryol 90, сополимеры плюроника (например, Pluronic F108, Pluronic P-123) и их смеси. В некоторых вариантах осуществления, поверхностно-активным веществом является лаурилсульфат натрия, полоксамеры, сополимеры плюроника и полисорбаты. В одном варианте осуществления, поверхностноактивным веществом является лаурилсульфат натрия. В одном варианте осуществления, поверхностно-активным веществом является полоксамер. В одном осуществления, поверхностно-активным веществом является сополимер плюроника. В одном варианте осуществления, поверхностно-активным веществом является полисорбат.

В определенных вариантах осуществления, поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от примерно 0,1% до примерно 3% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, количество поверхностно-активного вещества составляет от примерно 0,5% до примерно

1,5% или от примерно 1% до примерно 2% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, поверхностно-активное вещество присутствует в количестве примерно 0,5%, примерно 1%, примерно 1,5%, или примерно 2% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит лаурилсульфат натрия в количестве от примерно 0,1% до примерно 3% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит лаурилсульфат натрия в количестве примерно 0,5% до примерно 1,5% или примерно 1% до примерно 2% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит лаурилсульфат натрия в количестве примерно 0,5%, примерно 1%, примерно 1,5%, или примерно 2% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит полоксамер в количестве от примерно 0,1% до примерно 3% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит полоксамер в количестве примерно 0,5% до примерно 1,5% или примерно 1% до примерно 2% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит полоксамер в количестве примерно 0,5%, примерно 1%, примерно 1,5%, или примерно 2% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит сополимер плюроника в количестве от примерно 0,1% до примерно 3% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит сополимер плюроника в количестве примерно 0,5% до примерно 1,5% или примерно 1% до примерно 2% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит сополимер плюроника в количестве примерно 0,5%, примерно 1%, примерно 1,5%, или примерно 2% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит полисорбат в количестве от примерно 0,1% до примерно 3% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит полисорбат в количестве примерно 0,5% до примерно 1,5% или примерно 1% до примерно 2% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит полисорбат в количестве примерно 0,5%, примерно 1%, примерно 1,5%, или примерно 2% по массе в расчете на общую массу

фармацевтической композиции.

Фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут также содержать один или более дополнительных фармацевтически приемлемых внутригранульных эксципиентов, отличных от вышеупомянутых эксципиентов. Примеры таких дополнительных эксципиентов включают, но не ограничены ими, усилители растворимости, стабилизаторы, регуляторы рН, покрывающие агенты и пигменты.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтические композиции в настоящем документе представлены в форме таблеток и могут содержать покрывающий агент, такой как, например, поливиниловый спирт.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтические композиции в настоящем документе представлены в форме таблеток и могут содержать пигмент, такой как, например, диоксид титана.

2. Внегранульные эксципиенты

В определенных вариантах осуществления, фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, содержат один или более внегранульных эксципиентов выбранных из глиданта и смазывающего агента.

В определенных вариантах осуществления, глидантом, применяемым во внегранульных эксципиентах, является коллоидный диоксид кремния, крахмал и тальк. В одном варианте осуществления, глидантом является коллоидный диоксид кремния. В одном варианте осуществления, глидантом является крахмал. В одном варианте осуществления, глидантом является тальк.

В некоторых вариантах осуществления, глидант присутствует во внегранульных эксципиентах в количестве от примерно 0,1% до примерно 2% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, количество глиданта во внегранульных эксципиентах составляет от примерно 0,1% до примерно 1%, от примерно 0,25% до примерно 1,5%, или от примерно 0,5% до примерно 1,0% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, количество глиданта во внегранульных эксципиентах составляет примерно 0,5%, примерно 0,75%, или примерно 1% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит коллоидный диоксид кремния во внегранульных эксципиентах в количестве от примерно 0,1% до примерно 2%; от примерно 0,1% до примерно 1%, от примерно 0,25% до примерно 1,5%; или от примерно 0,5% до примерно 1,0% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит коллоидный диоксид кремния во внегранульных эксципиентах в количестве примерно 0,5%, примерно 0,75%, или примерно 1% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит крахмал во внегранульных эксципиентах в количестве от примерно 0,1% до

примерно 2%; от примерно 0,1% до примерно 1%, от примерно 0,25% до примерно 1,5%; или от примерно 0,5% до примерно 1,0% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит крахмал во внегранульных эксципиентах в количестве примерно 0,5%, примерно 0,75%, или примерно 1% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит тальк во внегранульных эксципиентах в количестве от примерно 0,1% до примерно 2%; от примерно 0,1% до примерно 1%, от примерно 0,25% до примерно 1,5%; или от примерно 0,5% до примерно 1,0% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит тальк во внегранульных эксципиентах в количестве примерно 0,5%, примерно 0,75%, или примерно 1% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, смазывающим агентом, применяемым во внегранульных эксципиентах, является стеарилфумарат натрия, стеарат магния, тальк, диоксид кремния, стеариновая кислота и глицерилбегенат. В одном варианте осуществления, смазывающим агентом является стеарилфумарат натрия. В одном варианте осуществления, смазывающим агентом является стеарат магния. В одном варианте осуществления, смазывающим агентом является тальк. В одном варианте осуществления, смазывающим агентом является диоксид кремния. В одном варианте осуществления, смазывающим агентом является стеариновая кислота. В одном варианте осуществления, смазывающим агентом является глицерилбегенат.

В определенных вариантах осуществления, смазывающий агент присутствует во внегранульных эксципиентах в количестве от примерно 0,25% до примерно 1,5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, количество смазывающего агента во внегранульных эксципиентах составляет примерно 0,5%, примерно 0,75%, примерно 1%, примерно 1,25%, или примерно 1,5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит стеарилфумарат натрия во внегранульных эксципиентах в количестве от примерно 0,25% до примерно 1,5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит стеарилфумарат натрия во внегранульных эксципиентах в количестве примерно 0,5%, примерно 0,75%, примерно 1%, примерно 1,25%, или примерно 1,5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит стеарат магния во внегранульных эксципиентах в количестве от примерно 0,25% до примерно 1,5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция

содержит стеарат магния во внегранульных эксципиентах в количестве примерно 0,5%, примерно 0,75%, примерно 1%, примерно 1,25%, примерно 1,5%, примерно 1,75%, или примерно 2% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит тальк во внегранульных эксципиентах в количестве от примерно 0,25% до примерно 1,5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит тальк во внегранульных эксципиентах в количестве примерно 0,5%, примерно 0,75%, примерно 1%, примерно 1,25%, примерно 1,5%, примерно 1,75%, или примерно 2% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит диоксид кремния во внегранульных эксципиентах в количестве от примерно 0,25% до примерно 1,5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит диоксид кремния во внегранульных эксципиентах в количестве примерно 0,5%, примерно 0,75%, примерно 1%, примерно 1,25%, примерно 1,5%, примерно 1,75%, или примерно 2% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит стеариновую кислоту во внегранульных эксципиентах в количестве от примерно 0,25% до примерно 1,5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит стеариновую кислоту во внегранульных эксципиентах в количестве примерно 0,5%, примерно 0,75%, примерно 1%, примерно 1,25%, примерно 1,5%, примерно 1,75%, или примерно 2% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит глицерилбегенат во внегранульных эксципиентах в количестве от примерно 0,25% до примерно 1,5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит глицерилбегенат во внегранульных эксципиентах в количестве примерно 0,5%, примерно 0,75%, примерно 1%, примерно 1,25%, примерно 1,5%, примерно 1,75%, или примерно 2% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

Фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут содержать различные внегранульные эксципиенты, кроме вышеупомянутых эксципиентов, которые являются фармацевтически приемлемыми и используются в качестве эксципиентов. Примеры других эксципиентов включают, но не ограничиваются ими, разбавители, разрыхлители, красители, покрывающие агенты и ароматизаторы.

3. Фармацевтические композиции

В определенных вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль составляет от примерно 10% масс./масс. до примерно 20% масс./масс. фармацевтической композиции, разбавитель(и) составляют от примерно 76,5% масс./масс.

до примерно 83% масс./масс. фармацевтической композиции, разрыхлитель составляет от примерно 3% масс./масс. до примерно 5% масс./масс. фармацевтической композиции и смазывающий агент составляет от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. фармацевтической композиции, тем самым составляя в общем 100% по массе композиции. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемой солью соединения 1 является Трис соль.

В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль составляют от примерно 48% масс./масс. до примерно 60% масс./масс. фармацевтической композиции, разбавитель(и) составляют от примерно 37,5% масс./масс. до примерно 44% масс./масс. фармацевтической композиции, разрыхлитель составляет от примерно 2% масс./масс. до примерно 6% масс./масс. фармацевтической композиции и смазывающий агент составляет от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. фармацевтической композиции, тем самым составляя в общем 100% по массе композиции. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемой солью соединения 1 является Трис соль.

В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль составляют от примерно 36% масс./масс. до примерно 54% масс./масс. фармацевтической композиции, разбавитель(и) составляют от примерно 40,5% масс./масс. до примерно 45% масс./масс. фармацевтической композиции, разрыхлитель составляет от примерно 2% масс./масс. до примерно 4% масс./масс. фармацевтической композиции, связующий агент составляют от примерно 2% масс./масс. до примерно 8% масс./масс. фармацевтической композиции, поверхностно-активное вещество составляет от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 3,5% масс./масс. фармацевтической композиции, глидант составляет от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. фармацевтической композиции и смазывающий агент составляет от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. фармацевтической композиции, тем самым составляя в общем 100% по массе композиции. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемой солью соединения 1 является Трис соль.

В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль составляют от примерно 42% масс./масс. до примерно 63% масс./масс. фармацевтической композиции, разбавитель(и) составляют от примерно 32,5% масс./масс. до примерно 38% масс./масс. фармацевтической композиции, разрыхлитель составляет от примерно 2% масс./масс. до примерно 4% масс./масс. фармацевтической композиции, связующий агент составляют от примерно 2% масс./масс. до примерно 8% масс./масс. фармацевтической композиции, поверхностно-активное вещество составляет от примерно 0% масс./масс. до примерно 3% масс./масс. фармацевтической композиции, глидант составляет от примерно 0% масс./масс. до примерно 3% масс./масс. фармацевтической композиции и смазывающий агент составляет от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс. фармацевтической композиции, тем самым составляя в общем 100% по массе композиции. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемой

солью соединения 1 является Трис соль.

В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль составляют от примерно 47% масс./масс. до примерно 70% масс./масс. фармацевтической композиции, разбавитель(и) составляют от примерно 26,5% масс./масс. до примерно 32% масс./масс. фармацевтической композиции, разрыхлитель составляет от примерно 2% масс./масс. до примерно 4% масс./масс. фармацевтической композиции, связующий агент составляют от примерно 1% масс./масс. до примерно 9% масс./масс. фармацевтической композиции, поверхностно-активное вещество составляет от примерно 0% масс./масс. до примерно 3% масс./масс. фармацевтической композиции, глидант составляет от примерно 0% масс./масс. до примерно 3% масс./масс. фармацевтической композиции, смазывающий агент составляет от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс. фармацевтической композиции, тем самым составляя в общем 100% по массе композиции. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемой солью соединения 1 является Трис соль.

В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит внутригранульную часть и внегранульную часть. В некоторых вариантах осуществления, внутригранульная часть фармацевтической композиции по заявке содержит Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, разбавитель, разрыхлитель, связующий агент, поверхностно-активное вещество, глидант и смазывающий агент. В некоторых вариантах осуществления, внегранульная часть фармацевтической композиции заявки содержит дополнительное количество глиданта и смазывающего агента.

В некоторых вариантах осуществления, внутригранульная часть фармацевтической композиции по заявке содержит Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, разбавитель, разрыхлитель, связующий агент и смазывающий агент. В некоторых вариантах осуществления, внегранульная часть фармацевтической композиции по заявке содержит дополнительное количество смазывающего агента.

В некоторых вариантах осуществления, внутригранульная часть фармацевтической композиции по заявке содержит Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, разбавитель, разрыхлитель и смазывающий агент. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция не содержит внегранульную часть.

В некоторых вариантах осуществления, внутригранульная часть фармацевтической композиции по заявке содержит: Соединение 1 или Трис соль соединения 1 в количестве от примерно 37% масс./масс. до примерно 50% масс./масс. фармацевтической композиции, разбавитель (или одни или более разбавителей) в количестве от примерно 41% масс./масс. до примерно 45% масс./масс. фармацевтической композиции, разрыхлитель в количестве от примерно 2% масс./масс. до примерно 4% масс./масс. фармацевтической композиции, связующий агент в количестве от примерно 2% масс./масс. до примерно 8% масс./масс. фармацевтической композиции, поверхностно-активное вещество в количестве от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 3% масс./масс.

фармацевтической композиции, глидант в количестве от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 1,5% масс./масс. фармацевтической композиции и смазывающий агент в количестве от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 1,5% масс./масс. фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления, внутригранульная часть фармацевтической композиции содержит: Соединение 1 или Трис соль соединения 1 в количестве от примерно 42% масс./масс. до примерно 63% масс./масс. фармацевтической композиции, разбавитель (или одни или более разбавителей) в количестве от примерно 32% масс./масс. до примерно 38% масс./масс. фармацевтической композиции, разрыхлитель в количестве от примерно 2% масс./масс. до примерно 4% масс./масс. фармацевтической композиции, связующий агент в количестве от примерно 2% масс./масс. до примерно 8% масс./масс. фармацевтической композиции, поверхностно-активное вещество в количестве от примерно 0% масс./масс. фармацевтической композиции, глидант в количестве от примерно 0% масс./масс. до примерно 1,5% масс./масс. фармацевтической композиции и смазывающий агент в количестве от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 1,5% масс./масс. фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления, внутригранульная часть фармацевтической композиции содержит: Соединение 1 или Трис соль соединения 1 в количестве от примерно 51% масс./масс. до примерно 68% масс./масс. фармацевтической композиции, разбавитель (или одни или более разбавителей) в количестве от примерно 26% масс./масс. до примерно 32% масс./масс. фармацевтической композиции, разрыхлитель в количестве от примерно 2% масс./масс. до примерно 4% масс./масс. фармацевтической композиции, связующий агент в количестве от примерно 1% масс./масс. до примерно 9% масс./масс. фармацевтической композиции, поверхностно-активное вещество в количестве от примерно 0% масс./масс. фармацевтической композиции, глидант в количестве от примерно 0% масс./масс. до примерно 1,5% масс./масс. фармацевтической композиции, смазывающий агент в количестве от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления, внегранульная часть фармацевтической композиции содержит: дополнительное количество глиданта в количестве от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 1% масс./масс. фармацевтической композиции и дополнительное количество смазывающего агента в количестве от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 1,5% масс./масс. фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, внегранульная часть фармацевтической композиции содержит дополнительное количество смазывающий агент в количестве от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 1,5% масс./масс. фармацевтической композиции.

4. Твердые дисперсии

Фармацевтические композиции, содержащие твердую дисперсию терапевтически активного соединения в матрице, могут обеспечивать улучшенные химические и физические свойства и могут быть получены формования гомогенного раствора или

расплава терапевтически активного соединения и материала матрицы с последующим отверждением смеси путем охлаждения или удаления растворителя. Такие твердые дисперсии терапевтически активных соединений часто демонстрируют повышенную биодоступность при пероральном введении по сравнению с пероральными композициями, содержащими не диспергированное соединение.

В настоящем документе термин «дисперсия» относится к дисперсной системе, в которой одно вещество (диспергированная фаза) распределено, в виде дискретных единиц, во втором веществе (диспергирующая среда или носитель). Обычно диспергированные фазы могут быть твердыми веществами, жидкостями или газами. В случае твердой дисперсии, диспергированная и диспергирующая фазы являются твердыми веществами.

В настоящем документе термин «аморфная твердая дисперсия» обычно относится к твердой дисперсии двух или более компонентов, обычно терапевтически активного соединения и полимера (или множества полимеров), но, возможно, содержащих другие компоненты, такие как поверхностно-активные вещества или другие фармацевтические эксципиенты, где терапевтически активное соединение находится в аморфной фазе. В некоторых вариантах осуществления аморфная твердая дисперсия включает полимер(ы) (и необязательно поверхностно-активные вещества), составляющие диспергированную фазу, и терапевтически активное соединение составляет диспергирующую среду.

В настоящем документе, термин «аморфная твердая дисперсия» обычно относится к твердой дисперсии двух или более компонентов, обычно терапевтически активного соединения и полимера (или множества полимеров), но, возможно, содержащих другие компоненты, такие как поверхностно-активные вещества или другие фармацевтические эксципиенты, где терапевтически активное соединение находится в аморфной фазе. В некоторых вариантах осуществления, аморфная твердая дисперсия включает полимер(ы) (и необязательно поверхностно-активные вещества), составляющие диспергированную фазу, и терапевтически активное соединение составляет диспергирующую среду. В некоторых вариантах осуществления аморфная твердая дисперсия включает полимер(ы) (и необязательно поверхностно-активное вещество), составляющие диспергирующую среду, и терапевтически активное соединение составляет диспергированную фазу. В некоторых вариантах осуществления терапевтически активное соединение является по существу аморфным. В других вариантах осуществления терапевтически активное соединение является кристаллической структурой.

В некоторых вариантах осуществления аморфная твердая дисперсия включает полимер(ы) (и необязательно поверхностно-активное вещество), составляющие диспергирующую среду, и терапевтически активное соединение, составляющее диспергированную фазу. В некоторых вариантах осуществления, терапевтически активное соединение по существу является аморфным. В других вариантах осуществления терапевтически активное соединение по существу является кристаллическим.

В некоторых вариантах осуществления, твердая дисперсия содержит Соединение 1,

или фармацевтически приемлемую соль соединения 1, или Трис соль соединения 1, или натриевую соль соединения 1, и один или более полимеров. В некоторых вариантах осуществления, твердая дисперсия содержит Соединение 1, или фармацевтически приемлемую соль соединения 1, или Трис соль соединения 1, или натриевую соль соединения 1, один или более полимеров и один или более поверхностно-активных веществ. В некоторых вариантах осуществления, твердая дисперсия содержит Соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль соединения 1, или Трис соль соединения 1, или натриевую соль соединения 1 и один полимер. В некоторых вариантах осуществления, твердая дисперсия содержит Соединение 1, или фармацевтически приемлемую соль соединения 1, или Трис соль соединения 1, или натриевую соль соединения 1, один полимер и поверхностно-активное вещество. В определенных вариантах осуществления, свободную форму соединения 1 применяют в твердой дисперсии. В других вариантах осуществления, фармацевтически приемлемую соль соединения 1 применяют в твердой дисперсии. В определенных вариантах осуществления, фармацевтически приемлемой солью соединения 1, применяемой в твердой дисперсии, является Трис соль соединения 1. В других вариантах осуществления, фармацевтически приемлемой солью соединения 1, применяемой в твердой дисперсии, является натриевая соль соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления, полимер выбран из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), этилцеллюлозы, фталата ацетата целлюлозы и поливинилпирролидона (PVP) и их смесей. В некоторых вариантах осуществления, полимером является полимер на основе целлюлозы, такой как HPMC, HPMCAS, HPC и этилцеллюлоза. В других вариантах осуществления, полимером является HPMCAS.

В некоторых вариантах осуществления, полимер присутствует в твердой дисперсии в количестве от примерно 10% масс./масс. до 90% масс./масс. (например, от примерно 20% масс./масс. до примерно 80% масс./масс.; от примерно 30% масс./масс. до примерно 70% масс./масс.; от примерно 40% масс./масс. до примерно 60% масс./масс.; или от примерно 15% масс./масс. до примерно 35% масс./масс.). В некоторых вариантах осуществления, полимер (или один или более полимеров) присутствует в твердой дисперсии в количестве от примерно 10% масс./масс. до примерно 80% масс./масс., например от примерно 30% масс./масс. до примерно 75% масс./масс., или от примерно 40% масс./масс. до примерно 65% масс./масс., или от примерно 45% масс./масс. до примерно 55% масс./масс., например, примерно 46% масс./масс., примерно 47% масс./масс., примерно 48% масс./масс., примерно 49% масс./масс., примерно 50% масс./масс., примерно 51% масс./масс., примерно 52% масс./масс., примерно 53% масс./масс., или примерно 54% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления, полимер (или один или более полимеров) присутствует в твердой дисперсии в количестве примерно 48% масс./масс., примерно 48,5% масс./масс., примерно 49% масс./масс., примерно 49,5% масс./масс., примерно 50% масс./масс., примерно 50,5% масс./масс.,

примерно 51% масс./масс., примерно 51,5% масс./масс., примерно 52% масс./масс. или примерно 52,5% масс./масс.

В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1, или фармацевтически приемлемая соль соединения 1, или Трис соль соединения 1, или натриевая соль соединения 1 присутствует в твердой дисперсии в количестве от примерно 10% масс./масс. и 90% масс./масс. (например, от примерно 20% масс./масс. до примерно 80% масс./масс.; от примерно 30% масс./масс. до примерно 70% масс./масс.; от примерно 40% масс./масс. до примерно 60% масс./масс.; или от примерно 15% масс./масс. до примерно 35% масс./масс.). В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1, фармацевтически приемлемая соль соединения 1, или Трис соль соединения 1, или натриевая соль соединения 1 присутствует в твердой дисперсии в количестве от примерно 10% масс./масс. до примерно 80% масс./масс., например от примерно 30% масс./масс. до примерно 75% масс./масс., или от примерно 40% масс./масс. до примерно 65% масс./масс., или от примерно 45% масс./масс. до примерно 55% масс./масс., например, примерно 46% масс./масс., примерно 47% масс./масс., примерно 48% масс./масс., примерно 49% масс./масс., примерно 50% масс./масс., примерно 51% масс./масс., примерно 52% масс./масс., примерно 53% масс./масс., примерно 54% масс./масс. или примерно 60% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1, или фармацевтически приемлемая соль соединения 1, или Трис соль соединения 1, или натриевая соль соединения 1 присутствует в аморфной твердой дисперсии в количестве примерно 48% масс./масс., примерно 48,5% масс./масс., примерно 49% масс./масс., примерно 49,5% масс./масс., примерно 50% масс./масс., примерно 50,5% масс./масс., примерно 51% масс./масс., примерно 51,5% масс./масс., примерно 52% масс./масс. или примерно 52,5% масс./масс.

В некоторых вариантах осуществления, твердая дисперсия дополнительно содержит поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления, поверхностно-активное вещество выбрано из лаурилсульфата натрия (SLS), витамина Е или его производного (например, витамина Е TPGS), докузата натрия, додецилсульфата натрия, полисорбатов (таких как Tween 20 и Tween 80), полоксамеров (таких как Poloxamer 335 и Poloxamer 407), глицерилмоноолеата, Span 65, Span 25, Capryol 90, сополимеров плюроника (например, Pluronic F108, Pluronic P-123) и их смесей. В некоторых вариантах осуществления, поверхностно-активным веществом является SLS. В других вариантах осуществления, поверхностно-активным веществом является витамин Е или его производное (например, витамин Е TPGS).

В некоторых вариантах осуществления, поверхностно-активное вещество присутствует в твердой дисперсии в количестве от примерно 0,1% масс./масс. до примерно 10% масс./масс., например от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 2% масс./масс., или от примерно 1% масс./масс. до примерно 3% масс./масс., от примерно 1% масс./масс. до примерно 1% масс./масс. до примерно 5% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления, поверхностно-активное вещество

присутствует в твердой дисперсии в количестве примерно 0,1% масс./масс., примерно 0,2% масс./масс., примерно 0,3% масс./масс., примерно 0,4% масс./масс., примерно 0,5% масс./масс., примерно 0,6% масс./масс., примерно 0,7% масс./масс., примерно 0,8% масс./масс., примерно 0,9% масс./масс. или примерно 1% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления, поверхностно-активное вещество присутствует в твердой дисперсии в количестве примерно 0,5% масс./масс., примерно 1% масс./масс., примерно 1,5% масс./масс., примерно 2% масс./масс., примерно 2,5% масс./масс., примерно 3% масс./масс., примерно 3,5% масс./масс., примерно 4% масс./масс., примерно 4,5% масс./масс. или примерно 5% масс./масс.

В некоторых вариантах осуществления, твердая дисперсия содержит Соединение 1, или фармацевтически приемлемую соль соединения 1, или Трис соль соединения 1, или натриевую соль соединения 1 и НРМСАЅ. В некоторых вариантах осуществления, твердая дисперсия состоит по существу из соединения 1, или фармацевтически приемлемой соли соединения 1, или Трис соли соединения 1 и НРМСАЅ. В некоторых вариантах осуществления, твердая дисперсия состоит из соединения 1, или фармацевтически приемлемой соли соединения 1, или Трис соли соединения 1, или натриевой соли соединения 1 и НРМСАЅ. В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1, или фармацевтически приемлемая соль соединения 1, или Трис соль соединения 1, или натриевая соль соединения 1 и НРМСАЅ присутствуют в массовом отношении от примерно 3:1 до примерно 1:3, или от примерно 2:1 до примерно 1:2, или от примерно 1,5:1 до примерно 1:1,5. В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1, или фармацевтически приемлемая соль соединения 1, или Трис соль соединения 1, или натриевая соль соединения 1, или Трис соль соединения 1, или натриевая соль соединения 1 и НРМСАЅ присутствуют в массовом отношении примерно 1:1.

В другом аспекте, описание относится к способу получения твердой дисперсии соединения 1, или фармацевтически приемлемой соли соединения 1, или Трис соли соединения 1, или натриевой соли соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления, способ включает сушку распылением смеси, содержащей Соединение 1, или фармацевтически приемлемую соль соединения 1, или Трис соль соединения 1, или натриевую соль соединения 1, полимер и подходящий растворитель или смесь растворителей.

B некоторых вариантах осуществления растворителем является летучий растворитель (например, метиленхлорид, ацетон, метанол, этанол, хлороформ, тетрагидрофуран (ТГ Φ) или их смесь). В некоторых вариантах осуществления, растворителем является ацетон.

В некоторых вариантах осуществления, Соединение 1, или фармацевтически приемлемая соль соединения 1, или Трис соль соединения 1, или натриевая соль соединения 1 могут применяться в качестве исходного материала в процессе сушки распылением для получения твердой дисперсии. В некоторых вариантах осуществления, одна из кристаллических форм, описанных в настоящем документе, может применяться в

качестве исходного материала в процессе сушки распылением.

Сушка распылением включает распыление жидкого раствора, содержащего, например, твердое вещество и растворитель или смесь растворителей, и удаление растворителя или смеси растворителей. Распыление может быть выполнено, например, через двухлоточную форсунку, нагнетательную или электрозвуковую форсунку, или на вращающемся диске. Для удаления растворителя или смеси растворителей может потребоваться последующий этап сушки, такой как сушка на поддоне, сушка в псевдоожиженном слое (например, от примерно комнатной температуры до примерно 100°С), вакуумная сушка, микроволновая сушка, сушка во вращающемся барабане или двухконусная вакуумная сушка (например, от примерно комнатной температуры до примерно 200°С). Методики и способы сушки распылением могут быть найдены в Perry's Chemical Engineering Handbook, 6th Ed., R. H. Perry, D. W. Green & J. O. Maloney, eds., McGraw-Hill Book Co. (1984); и Marshall "Atomization and Spray-Drying" 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954).

5. Типовые капсульные составы

Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых или гидроксипропилметилцеллюлозных (ГПМЦ) капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, таким как, например, карбонат кальция, фосфат кальция или их смеси, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешивается с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

В некоторых вариантах осуществления, композиция для капсулы, представленная в настоящем документе, содержит от примерно 10% масс./масс. до примерно 20% масс./масс. Трис соли соединения 1 в расчете на общую массу капсулы и эксципиенты, содержащие разбавитель (или одни или более разбавителей) в количестве от примерно 76,5% масс./масс. до примерно 83% масс./масс. от капсулы, разрыхлитель в количестве от примерно 3% масс./масс. до примерно 5% масс./масс. от капсулы, и смазывающий агент в количестве от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. от капсулы, все в расчете на общую массу капсулы. В одном варианте осуществления, Трис соль содержит Форму С Трис соли.

В некоторых вариантах осуществления, композиция для капсулы, представленная в настоящем документе, содержит от примерно 48% масс./масс. до примерно 60% масс./масс. Трис соли соединения 1 в расчете на общую массу капсулы, и эксципиенты, содержащие разбавитель (или одни или более разбавителей) в количестве от примерно 37,5% масс./масс. до примерно 44% масс./масс. от капсулы, разрыхлитель в количестве от примерно 2% масс./масс. до примерно 6% масс./масс. от капсулы и смазывающий агент в количестве от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. от капсулы. В одном варианте осуществления, Трис соль содержит Форму С Трис соли.

В некоторых вариантах осуществления, композиция для капсулы, представленная в настоящем документе, содержит от примерно 37% масс./масс. до примерно 50%

масс./масс. Трис соли соединения 1 в расчете на общую массу капсулы; внутригранульные эксципиенты, содержащие от примерно 41% масс./масс. до примерно 45% масс./масс. разрыхлителя, от примерно 2% масс./масс. до примерно 4% масс./масс. разрыхлителя, от примерно 2% масс./масс. до примерно 8% масс./масс. связующего агента, от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 3% масс./масс. поверхностно-активного вещества, от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. глиданта и от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. смазывающего агента; и внегранульные эксципиенты, содержащие от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. глиданта и от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. смазывающего агента, все в расчете на общую массу капсулы. В одном варианте осуществления, Трис соль содержит Форму С Трис соли.

В некоторых вариантах осуществления, композиция для капсулы, представленная в настоящем документе, содержит от примерно 42% масс./масс. до примерно 63% масс./масс. Трис соли соединения 1 в расчете на общую массу капсулы; внутригранульные эксципиенты, содержащие от примерно 32% масс./масс. до примерно 38% масс./масс. разбавителя(ей), от примерно 2% масс./масс. до примерно 4% масс./масс. разрыхлителя, от примерно 2% масс./масс. до примерно 8% масс./масс. связующего агента, от примерно 0% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс. поверхностно-активного вещества, от примерно 0% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс. глиданта и от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс. смазывающего агента; и внегранульные эксципиенты, содержащие от примерно 0% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. глиданта и от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. смазывающего агента, все в расчете на общую массу капсулы. В одном варианте осуществления, Трис соль содержит Форму С Трис соли.

В некоторых вариантах осуществления, композиция для капсулы, представленная в настоящем документе, содержит от примерно 51% масс./масс. до примерно 68% масс./масс. Трис соли соединения 1 в расчете на общую массу капсулы; внутригранульные эксципиенты, содержащие от примерно 26% масс./масс. до примерно 32% масс./масс. разбавителя(ей), от примерно 2% масс./масс. до примерно 4% масс./масс. разрыхлителя, от примерно 1% масс./масс. до примерно 9% масс./масс. связующего агента, от примерно 0% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс. поверхностно-активного вещества, от примерно 0% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс. глиданта, от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс. смазывающего агента; и внегранульные эксципиенты, содержащие от примерно 0% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. глиданта и от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. смазывающего агента, все в расчете на общую массу капсулы. В одном варианте осуществления, Трис соль содержит Форму С Трис соли.

6. Типовые таблетированные составы

Для таблетированных композиций может применяться Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль в смеси с одним или более фармацевтически

приемлемыми эксципиентами, которые используются для производства таблеток. Примеры таких эксципиентов включают, без ограничения, разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция, фосфат натрия; гранулирующие агенты и разрыхлители, например, кукурузный крахмал, или альгиновую кислоту; связующие агенты, например крахмал, желатин или аравийскую камедь и смазывающий агент, например стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки могут быть без покрытия или они могут быть покрыты известными способами нанесения покрытия для замедления распада и абсорбции в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, для обеспечения длительного терапевтического действия в течение желаемого периода времени. Например, может применяться замедляющий материал, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат.

В определенных вариантах осуществления, таблетка является таблеткой с покрытием. В определенных вариантах осуществления, покрытие является пленочным покрытием. В определенных вариантах осуществления, покрывающим агентом является Opadry II. В определенных вариантах осуществления, покрывающий агент содержит поливиниловый спирт.

Можно использовать любой традиционный способ получения таблетки, например, можно использовать способы, описанные в фармакопеях, таких как Фармакопея США и Европейская фармакопея.

В некоторых вариантах осуществления, композиция для таблетки, представленная в настоящем документе, содержит от примерно 10% масс./масс. до примерно 20% масс./масс. Трис соли соединения 1 в расчете на общую массу таблетки, и эксципиенты, содержащие разбавитель (или одни или более разбавителей) в количестве от примерно 76,5% масс./масс. до примерно 83% масс./масс. таблетки, разрыхлитель в количестве от примерно 3% масс./масс. до примерно 5% масс./масс. таблетки и смазывающий агент в количестве от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. таблетки, все в расчете на общую массу таблетки. В одном варианте осуществления, Трис соль содержит Форму С Трис соли.

В некоторых вариантах осуществления, композиция для таблетки, представленная в настоящем документе, содержит от примерно 48% масс./масс. до примерно 60% масс./масс. Трис соли соединения 1 в расчете на общую массу таблетки и эксципиенты, содержащие разбавитель (или одни или более разбавителей) в количестве от примерно 37,5% масс./масс. до примерно 44% масс./масс. таблетки, разрыхлитель в количестве от примерно 2% масс./масс. до примерно 6% масс./масс. таблетки и смазывающий агент в количестве от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. таблетки. В одном варианте осуществления, Трис соль содержит Форму С Трис соли.

В некоторых вариантах осуществления, композиция для таблетки, представленная в настоящем документе, содержит примерно 37% масс./масс. до примерно 50% масс./масс. Трис соли соединения 1 в расчете на общую массу таблетки; внутригранульные эксципиенты, содержащие от примерно 41% масс./масс. до примерно 45% масс./масс.

разбавителя(ей), от примерно 2% масс./масс. до примерно 4% масс./масс. разрыхлителя, от примерно 2% масс./масс. до примерно 8% масс./масс. связующего агента, от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 3% масс./масс. поверхностно-активного вещества, от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. глиданта и от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. смазывающего агента; и внегранульные эксципиенты, содержащие от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. глиданта и от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. смазывающего агента, все в расчете на общую массу таблетки. В одном варианте осуществления, Трис соль содержит Форму С Трис соли.

В некоторых вариантах осуществления, композиция для таблетки, представленная в настоящем документе, содержит от примерно 42% масс./масс. до примерно 63% масс./масс. Трис соли соединения 1 в расчете на общую массу таблетки; внутригранульные эксципиенты, содержащие от примерно 32% масс./масс. до примерно 38% масс./масс. разбавителя(ей), от примерно 2% масс./масс. до примерно 4% масс./масс. разрыхлителя, от примерно 2% масс./масс. до примерно 8% масс./масс. связующего агента, от примерно 0% масс./масс. до примерно 2% масс./масс. поверхностно-активного вещества, от примерно 0% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс. глиданта и от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс. смазывающего агента; и внегранульные эксципиенты, содержащие от примерно 0% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. глиданта и от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. смазывающего агента, все в расчете на общую массу таблетки. В одном варианте осуществления, Трис соль содержит Форму С Трис соли.

В некоторых вариантах осуществления, композиция для таблетки, представленная в настоящем документе, содержит от примерно 51% масс./масс. до примерно 68% масс./масс. Трис соли соединения 1 в расчете на общую массу таблетки; внутригранульные эксципиенты, содержащие от примерно 26% масс./масс. до примерно 32% масс./масс. разбавителя(ей), от примерно 2% масс./масс. до примерно 4% масс./масс. разрыхлителя, от примерно 1% масс./масс. до примерно 9% масс./масс. связующего агента, от примерно 0% масс./масс. до примерно 2% масс./масс. поверхностно-активного вещества, от примерно 0% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс. глиданта, от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 3,0% масс./масс. смазывающего агента; и внегранульные эксципиенты, содержащие от примерно 0% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. глиданта и от примерно 0,5% масс./масс. до примерно 2,0% масс./масс. смазывающего агента, все в расчете на общую массу таблетки. В одном варианте осуществления, Трис соль содержит Форму С Трис соли.

7. Другие составы

Для водных суспензий, соединение по настоящему изобретению смешивают с эксципиентами, подходящими для поддержания стабильной суспензии. Примеры таких эксципиентов включают, без ограничения, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия,

поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и аравийскую камедь.

Пероральные суспензии также МОГУТ диспергирующие содержать смачивающие агенты, такие как существующий в природе фосфатид, например, лецитин, продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, полиоксиэтиленстеаратом, или продукты конденсации этиленоксида длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтиленоксицетанолом, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такими как моноолеат полиоксиэтиленсорбита, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например моноолеата полиэтиленсорбитана. Водные суспензии могут также содержать один или более консервантов, например этил или н-пропил п-гидроксибензоат, один или более красителей, один или более ароматизаторов и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Масляные суспензии могут быть составлены суспендированием соединения по настоящему изобретению в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт

Подсластители, такие как указанные выше, и ароматизаторы могут быть добавлены для получения приятных на вкус пероральных препаратов. Эти композиции могут быть сохранены добавлением антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для приготовления водной суспензии добавлением воды, можно составлять смешиванием соединения по настоящему изобретению с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Примеры подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов упомянуты выше. Также могут присутствовать дополнительные эксципиенты, например, подсластители, ароматизаторы и красители.

Фармацевтические композиции по настоящему описанию также могут быть в форме эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может быть растительным маслом, например, оливковым маслом или арахисовым маслом, или минеральным маслом, например, жидким парафином и их смесями. Подходящими эмульгаторами могут быть существующие в природе камеди, например, аравийская камедь или трагакантовая камедь, существующие в природе фосфатиды, например, соевые бобы, лецитин и сложные эфиры или неполные эфиры, полученные из жирных кислот и гексита, ангидриды, например, сорбитанмонолеат и продукты конденсации указанных неполных эфиров с этиленоксидом, например, монолеатом полиоксиэтиленсорбитана. Эмульсии могут также содержать подсластители и ароматизаторы.

Сиропы и эликсиры могут быть составлены с подсластителями, например,

глицерином, пропиленгликолем, сорбитом или сахарозой. Такие составы могут также содержать мягчитель, консервант и ароматизатор и красители. Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильных инъекционных препаратов, водной суспензии или масляной суспензии. Эта суспензия может быть составлена по методикам, известным в данной области техники, с использованием одного из нескольких подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые были упомянуты выше. Стерильный препарат для инъекций также может быть стерильным раствором или суспензией для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К приемлемым носителям и растворителям, которые можно использовать, относятся маннит, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение при приготовлении инъекционных препаратов.

Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль также можно вводить в форме суппозиториев для ректального введения препарата. Эти композиции могут быть приготовлены смешиванием лекарственного средства с подходящим нераздражающим эксципиентом, который является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре и поэтому будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такими материалами являются масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Композиции для парентерального введения вводят в стерильной среде. В зависимости от используемого носителя и концентрации лекарственного средства в составе, парентеральный состав может быть либо суспензией, либо раствором, содержащим растворенное лекарственное средство. К парентеральным композициям также можно добавлять адъюванты, такие как местные анестетики, консерванты и буферные агенты.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой жидкий состав, содержащий натриевую соль соединения 1, которая подходит для перорального или парентерального введения. Обычно жидкий состав является водным. Для перорального введения могут быть добавлены определенные подсластители и/или ароматизаторы и/или красители.

Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с одним или несколькими фармацевтическими эксципиентами для получения стандартной дозированной формы, будет варьироваться в зависимости от пациента, которого лечат, и способа введения. В определенных вариантах осуществления, конкретного фармацевтическая композиция содержит от примерно 10 мг до примерно 1500 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (в расчете на массу свободной формы соединения 1, за исключением массы любого конформера, образователя соли, воды для гидратации, растворителя для сольватации и подобных) В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит от примерно 90 мг до примерно 240 мг; от примерно 100 мг до примерно 240 мг; от примерно 10 мг до примерно 500 мг; или от примерно 10 мг до примерно 1000 мг соединения 1 или фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит примерно 10 мг, примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 110 мг, примерно 120 мг, примерно 125 мг, примерно 130 мг, примерно 140 мг, примерно 150 мг, примерно 160 мг, примерно 170 мг, примерно 175 мг, примерно 180 мг, примерно 190 мг, примерно 200 мг, примерно 210 мг, примерно 220 мг, примерно 225 мг, примерно 230 мг, примерно 240 мг, примерно 250 мг, примерно 260 мг, примерно 270 мг, примерно 275 мг, примерно 280 мг, примерно 290 мг или примерно 300 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит примерно 350 мг, примерно 400 мг, примерно 450 мг, примерно 500 мг, примерно 550 мг, примерно 600 мг, примерно 650 мг, примерно 700 мг, примерно 750 мг, примерно 800 мг, примерно 850 мг, примерно 900 мг, примерно 950 мг, примерно 1000 мг, примерно 1050 мг, примерно 1100 мг, примерно 1150 мг, примерно 1200 мг, примерно 1250 мг, примерно 1300 мг, примерно 1350 мг, примерно 1400 мг, или примерно 1450 мг или примерно 1500 мг. В определенных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция имеет форму перорально приемлемой дозированной формы, такой как, например, капсула, и содержит примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 110 мг, примерно 120 мг, примерно 125 мг, примерно 130 мг, примерно 140 мг, примерно 150 мг, примерно 160 мг, примерно 170 мг, примерно 175 мг, примерно 180 мг, примерно 190 мг, примерно 200 мг, примерно 210 мг, примерно 220 мг, примерно 225 мг, примерно 230 мг, примерно 240 мг, примерно 250 мг, примерно 260 мг, примерно 270 мг, примерно 275 мг, примерно 280 мг, примерно 290 мг или примерно 300 мг Трис соли соединения 1.

<u>Способы лечения, применения для производства лекарственного средства, соли</u> или кристаллические формы для применения в лечении заболевания

В одном аспекте, кристаллическая и аморфная формы, описанные в настоящем документе, и их фармацевтические композиции являются ингибиторами DHODH (но не ограничены этим) и обычно используются для лечения первопричинного заболевания DHODH. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль соединения 1, описанная в следующих абзацах, включает любые Трис соли в соответствии с первым - двадцать пятым вариантами осуществления, описанными выше. Кристаллическая форма соединения 1, описанная в следующих абзацах, включает любую кристаллическую Форму в соответствии с любым из двадцать седьмого - пятьдесят девятого вариантов осуществления, описанных выше.

В одном аспекте, настоящее описание относится к способу лечения рака у субъекта, включающего введение субъекту эффективного количества

трис(гидроксиметил)аминометановой соли соединения 1, натриевой соли соединения 1, кристаллической Формы соединения 1 или их фармацевтической композиции. В другом аспекте, настоящее описание относится к применению трис(гидроксиметил)аминометановой соли соединения 1, натриевой соли соединения 1, кристаллической Формы соединения 1 или их фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для лечения рака. В еще одном аспекте, настоящее описание относится к трис(гидроксиметил)аминометановой соли соединения 1, натриевой соли соединения 1, кристаллической Формы соединения 1 или их фармацевтической композиции для лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления, рак включает солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления, рак выбран из рака легких, рака груди, трижды отрицательного рака груди, меланомы, глиобластомы, рака простаты, рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака костей, рака головы или шеи, рака кожи, кожного или внутриглазного злокачественного эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карциномы вульвы, рака пищевода, рак тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечника, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, солидных опухолей детского возраста, рака почки или мочеточника, карциномы почечной лоханки, новообразования нервной системы (ЦНС), опухолевого ангиогенеза, центральной опухоли позвоночника, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, саркомы Капоши, эпидермоидного рака, плоскоклеточного рака, рака, вызванного окружающей средой и РТЕМ мутантного рака. В некоторых вариантах осуществления, рак выбран из рака путей ИЛИ рака фатерова соска, немелкоклеточного рака бронхоальвеолярной карциномы, рака печени, рака яичников и рака верхних отделов пищеварительного тракта. В другом варианте осуществления, гематологический рак. В одном варианте осуществления, гематологический рак выбран из миеломы, лимфомы и лейкоза. В одном варианте осуществления, гематологический рак выбран из острого миелоидного лейкоза, множественной миеломы, В-пролимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, фолликулярной лимфомы, диффузной Вкрупноклеточной лимфомы, анапластической крупноклеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, лимфоцитарной лимфомы, рака мочевого пузыря, первичной лимфомы ЦНС и Т-клеточной лимфомы; в одном варианте осуществления, гематологический рак выбран из резистентного к химиотерапии острого миелоидного лейкоза, резистентного цитарабину острого миелоидного лейкоза, острого моноцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, В-клеточной лимфомы, клеточной лимфомы, миелодиспластического смешанной синдрома, миелодиспластического/миелопролиферативного новообразования, первичной эффузионной лимфомы, эритролейкоза, хронического миелоидного лейкоза, хронического моноцитарного лейкоза, двойной диффузной В-крупноклеточной лимфомы и тройной

диффузной В-крупноклеточной лимфомы. В одном варианте осуществления, гематологический рак выбран из ангиоиммунобластной лимфомы, лимфомы Беркитта, Беркитт-подобной лимфомы, бластной NK-клеточной лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы, лимфобластной лимфомы, МАLТ-лимфомы, В-крупноклеточной лимфомы средостения, узловой В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, малой лимфоцитарной лимфомы, лимфомы щитовидной железы, фолликулярной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, эссенциальной тромбоцитемии, хронического идиопатического миелофиброза и истинной полицитемии.

В дополнительном аспекте, настоящее описание относится к способу лечения рака у субъекта, на ингибирование дигидрооротатдегидрогеназы, где рак отвечает включающему введение субъекту эффективного количества трис(гидроксиметил)аминометановой соли соединения 1 (или одной из его описанных кристаллических форм), натриевой соли соединения 1, кристаллической формы соединения 1 или их фармацевтических композиций. В другом аспекте, настоящее изобретение относится к применению трис(гидроксиметил)аминометановой соли соединения 1, натриевой соли соединения 1, кристаллической формы соединения 1 или их фармацевтических композиций для производства лекарственного средства для лечения рака, где рак отвечает на ингибирование дигидрооротатдегидрогеназы. В еще одном аспекте, настоящее описание относится к трис(гидроксиметил)аминометановой соли соединения 1, натриевой соли соединения 1, кристаллической форме соединения 1 или их фармацевтической композиции для лечения рака, где рак отвечает на ингибирование дигидрооротатдегидрогеназы. В одном варианте осуществления, рак может быть выбран из списка раков, представленного выше.

В дополнительном аспекте, настоящее описание относится к способу лечения состояния или заболевания, выбранного из вирус-опосредованного заболевания, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, псориаза, аутоиммунного заболевания или воспалительного расстройства у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества трис(гидроксиметил)аминометановой соли соединения 1 (или одной из его описанных кристаллических форм), натриевой соли соединения 1, кристаллической формы соединения 1 или их фармацевтической композиции. В другом аспекте, настоящее описание относится К применению трис(гидроксиметил)аминометановой соли соединения 1, натриевой соли соединения 1, кристаллической формы соединения 1 или их фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для лечения состояния или заболевания, вирус-опосредованного заболевания, выбранного отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, псориаза, аутоиммунного заболевания или воспалительного расстройства. В аспекте. настоящее описание еще одном трис(гидроксиметил)аминометановой соли соединения 1, натриевой соли соединения 1, кристаллической Формы соединения 1 или их фармацевтической композиции для лечения состояния или заболевания, выбранных из вирус-опосредованного заболевания, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, псориаза, аутоиммунного заболевания или воспалительного расстройства.

В другом аспекте, настоящее описание относится к способу ингибирования роста и/или метастазов опухолевых клеток у субъекта, где опухолевые клетки отвечают за ингибирование дигидрооротатдегидрогеназы, включающему введение субъекту эффективного количества трис(гидроксиметил)аминометановой соли соединения 1 (или одной из его описанных кристаллических форм), натриевой соли соединения 1, кристаллической Формы соединения 1 или их фармацевтической композиции.

В другом аспекте, настоящее описание относится к способу ингибирования дигидрооротатдегидрогеназы у субъекта, где опухолевые клетки отвечают на ингибирование дигидрооротатдегидрогеназы, включающему введение субъекту эффективного количества трис(гидроксиметил)аминометановой соли соединения 1 (или одной из его описанных кристаллических форм), натриевой соли соединения 1, кристаллической Формы соединения 1 или их фармацевтической композиции.

Другим вариантом осуществления по изобретению является способ лечения субъекта, страдающего раком, Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью. Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль предпочтительно представлена в виде і) Трис соли (например, в аморфной форме или в одной из описанных кристаллических форм); іі) натриевой соль соединения 1; ііі) одной из описанных кристаллических форм соединения 1; или іv) аморфной формы соединения 1. Раком, подвергаемым лечению, является гематологический рак, выбранный из миеломы, лимфомы, лейкоза, такого как острый миелоидный лейкоз (AML), хронического миелопролиферативного заболевания, моноклональной гаммопатии неясного значения, миелодиспластического синдрома, амилоидоза миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований; миеломой, подвергаемой лечению, является множественная миелома, амилоидоз, плазмоцитома, бессимптомная моноклональная гаммопатия неясного значения, миелома, симптоматическая миелома и болезнь Калера; лимфомой, подвергаемой лечению, является анапластическая крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта, Беркиттподобная лимфома, кожная Т-клеточная лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфобластная лимфома, МАLTлимфома, В-крупноклеточная лимфома средостения, узловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, малая лимфоцитарная лимфома, лимфома щитовидной железы макроглобулинемия Вальденстрема; хроническим миелопролиферативным тромбоцитемия, заболеванием, подвергаемым лечению, является эссенциальная хронический идиопатический миелофиброз и истинная полицитемия; и лейкоз, который лечат, выбирают из острого миелоидного лейкоза (AML), волосатоклеточного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза и хронического лимфобластного лейкоза.

В еще одном аспекте, настоящее описание относится к способу лечения рака у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества соединения 1 или

его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления, Соединение 1 или фармацевтически приемлемой солью трис(гидроксиметил)аминометановая (Трис) соль соединения 1, как описано в настоящем документе (включая все частично кристаллические или кристаллические формы Трис соли соединения 1, описанные в настоящем документе), натриевая соль соединения 1, как описано в настоящем документе, или свободная кислота Соединения 1 (включая все частично кристаллические или кристаллические формы свободной кислоты Соединения 1, описанные в настоящем документе), где реализована одна из схем дозирования, описанных в следующем абзаце. В одном варианте осуществления, субъекта лечат введением эффективного количества кристаллической Трис соли Соединения 1 субъекту. В одном конкретном варианте осуществления, кристаллическая Трис соль является кристаллической Формой С Трис соли, как описано в настоящем документе. В другом осуществления, субъекта лечат введением эффективного кристаллической формы свободной кислоты Соединения 1 субъекту.

В одном варианте осуществления, схема дозирования для способа лечения рака, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения 1 (включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы свободной кислоты соединения 1, описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли (например, Трис соли соединения 1, включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические Трис соли соединения 1, описанные в настоящем документе, или натриевой соли соединения 1) один раз в неделю в течение одного или более 28-дневных или 4-недельных циклов.

В одном варианте осуществления, схема дозирования для способа лечения рака, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения 1 (включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы свободной кислоты соединения 1, описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли (например, Трис соли соединения 1, включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы Трис соли соединения 1, описанные в настоящем документе, или натриевой соли соединения 1) в течение периода от 2 до 5 дней каждую неделю, где 1 цикл терапии определяется как 4 последовательных недели лечения.

В одном варианте осуществления, схема дозирования для способа лечения рака, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения 1 (включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы свободной кислоты соединения 1, описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли (например, Трис соли соединения 1, включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы Трис соли соединения 1, описанные в настоящем документе, или натриевой соли соединения 1) в течение от 2 до 4 последовательных дней, с последующим 3-5-дневным перерывом каждую неделю, в течение одного или более 28-дневных или 4-недельных

циклов.

В одном варианте осуществления, схема дозирования для способа лечения рака, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения 1 (включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы свободной кислоты соединения 1, описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли (например, Трис соли соединения 1, включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы Трис соли соединения 1, описанные в настоящем документе, или натриевой соли соединения 1) в течение 2 последовательных дней, с последующим 5-дневным перерывом каждую неделю, в течение одного или более 28-дневных или 4-недельных циклов.

В одном варианте осуществления, схема дозирования для способа лечения рака, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения 1 (включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы свободной кислоты соединения 1, описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли (например, Трис соли соединения 1, включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы Трис соли соединения 1, описанные в настоящем документе, или натриевой соли соединения 1) в течение 3 последовательных дней, с последующим 4-дневным перерывом каждую неделю, в течение одного или более 28-дневных или 4-недельных циклов.

В одном варианте осуществления, схема дозирования для способа лечения рака, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения 1 (включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы свободной кислоты соединения 1, описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли (например, Трис соли соединения 1, включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы Трис соли соединения 1, описанные в настоящем документе, или натриевой соли соединения 1) в течение 4 последовательных дней, с последующим 3-дневным перерывом каждую неделю, в течение одного или более 28-дневных или 4-недельных циклов.

В одном варианте осуществления, схема дозирования для способа лечения рака, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения 1 (включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы свободной кислоты соединения 1, описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли (например, Трис соли соединения 1, включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы Трис соли соединения 1, описанные в настоящем документе, или натриевой соли соединения 1) в течение от 2 до 4 последовательных дней, с последующим 3-5 -дневным перерывом каждую неделю, в течение одного или более 28-дневных или 4-недельных циклов, где количество последовательных дней лечения повышают, в течение, по меньшей мере, одной из недель 28-дневного или 4-недельного цикла. В другом варианте осуществления, схема дозирования для способа лечения рака, описанного в предыдущих

параграфах, включает введение эффективного количества соединения 1 (включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы свободной кислоты соединения 1, описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли (например, Трис соли соединения 1, включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы Трис соли соединения 1, описанные в настоящем документе, или натриевой соли соединения 1) в течение от 2 до 4 последовательных дней, с последующим 3-5-дневным перерывом каждую неделю, в течение одного или более 28-дневных или 4-недельных циклов, где количество последовательных дней лечения снижают, в течение, по меньшей мере, одной из недель 28-дневного или 4-недельного цикла.

В другом варианте осуществления, эффективное количество соединения 1 (включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы свободной кислоты соединения 1, описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли (например, Трис соли соединения 1, включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы Трис соли соединения 1, описанные в настоящем документе, или натриевой соли соединения 1) вводят субъекту в течение 2 последовательных дней, с последующим 5-дневным перерывом в течение первой недели 28-дневного или 4-недельного цикла, где количество последовательных дней лечения повышают в течение, по меньшей мере, одной из недель 28-дневного или 4-недельного цикла. В другом варианте осуществления, эффективное количество соединения 1 (включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы свободной кислоты соединения 1, описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли (например, Трис соли соединения 1, включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы Трис соли соединения 1, описанные в настоящем документе, или натриевой соли соединения 1) вводят субъекту в течение 2 последовательных дней, с последующим 5дневным перерывом в течение первой недели 28-дневного или 4-недельного цикла, где количество последовательных дней лечения снижают в течение, по меньшей мере, одной из недель 28-дневного или 4-недельного цикла.

В другом варианте осуществления, эффективное количество соединения 1 (включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы свободной кислоты соединения 1, описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли (например, Трис соли соединения 1, включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы Трис соли соединения 1, описанные в настоящем документе, или натриевой соли соединения 1) вводят субъекту в течение 3 последовательных дней, с последующим 4-дневным перерывом в течение первой недели 28-дневного или 4-недельного цикла, где количество последовательных дней лечения повышают в течение, по меньшей мере, одной из недель 28-дневного или 4-недельного цикла. В другом варианте осуществления, эффективное количество соединения 1 (включая аморфную форму и все частично кристаллические или

кристаллические формы свободной кислоты соединения 1, описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли (например, Трис соли соединения 1, включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы Трис соли соединения 1, описанные в настоящем документе, или натриевой соли соединения 1) вводят субъекту в течение 3 последовательных дней, с последующим 4-дневным перерывом в течение первой недели 28-дневного или 4-недельного цикла, где количество последовательных дней лечения снижают в течение, по меньшей мере, одной из недель 28-дневного или 4-недельного цикла.

В другом варианте осуществления, эффективное количество соединения 1 (включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы свободной кислоты соединения 1, описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли (например, Трис соли соединения 1, включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы Трис соли соединения 1, описанные в настоящем документе, или натриевой соли соединения 1) вводят субъекту в течение 4 последовательных дней, с последующим 3-дневным перерывом в течение первой недели 28-дневного или 4-недельного цикла, где количество последовательных дней лечения повышают в течение, по меньшей мере, одной из недель 28-дневного или 4-недельного цикла. В другом варианте осуществления, эффективное количество соединения 1 (включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы свободной кислоты соединения 1, описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли (например, Трис соли соединения 1, включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы Трис соли соединения 1, описанные в настоящем документе, или натриевой соли соединения 1) вводят субъекту в течение 4 последовательных дней, с последующим 3дневным перерывом в течение первой недели 28-дневного или 4-недельного цикла, где количество последовательных дней лечения снижают в течение, по меньшей мере, одной из недель 28-дневного или 4-недельного цикла.

В одном варианте осуществления, схема дозирования для способа лечения рака, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения 1 (включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы свободной кислоты соединения 1, описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли (например Трис соли соединения 1, включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы Трис соли соединения 1, описанные в настоящем документе, или натриевой соли соединения 1) перорально. В одном варианте осуществления, эффективное количество соединения 1 (включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы свободной кислоты соединения 1, описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли (например Трис соли соединения 1, включая аморфную форму и все частично кристаллические формы Трис соли соединения 1, описанные в настоящем документе, или натриевой соли

соединения 1) вводят в виде пероральной капсулы. В другом варианте осуществления, эффективное количество соединения 1 (включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы свободной кислоты соединения 1, описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли (истример Трис соли соединения 1, включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы Трис соли соединения 1, описанные в настоящем документе, или натриевой соли соединения 1) вводят в виде пероральной таблетки.

В одном варианте осуществления, схема дозирования для способа лечения рака, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количество соединения 1 (включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы свободной кислоты соединения 1, описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли (например Трис соли соединения 1, включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы Трис соли соединения 1, описанные в настоящем документе, или натриевой соли соединения 1) один раз в сутки (QD). В другом варианте осуществления, схема дозирования для способа лечения рака, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения 1 (включая аморфную форму и все частично кристаллические или кристаллические формы свободной кислоты соединения 1, описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли (например Трис соли соединения 1, описанные в настоящем документе, или натриевой соли соединения 1) два раза в сутки (ВІD).

В одном варианте осуществления, рак, который лечат способом, описанным в двух предшествующих параграфах, выбран из списков солидных опухолей и гематологических раков, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления, раком является неходжкинская лимфома или лимфома Ходжкина. В одном конкретном варианте лечимый субъект принадлежит к субпопуляции пациентов с осуществления, неходжкинской лимфомой или лимфомой Ходжкина, где неходжкинская лимфома или лимфома Ходжкина прогрессирует, несмотря на предыдущее лечение, и для которых недоступна дополнительная эффективная (лечебная увеличивающая или продолжительность жизни) стандартная терапия. Другими словами, субъект, которого лечат, принадлежит к субпопуляции резистентной или рефрактерной неходжкинская лимфомы или лимфомы Ходжкина. В одном варианте осуществления, стандартной лечебной терапией является высокодозированная химиотерапия и трансплантация аутологичных стволовых клеток (HD-ASCT). В одном варианте осуществления, неходжкинская лимфома или лимфома Ходжкина рецидивирует у пациента после НО-ASCT. Другими словами, субъект, которого лечат, принадлежит к субпопуляции рецидивирующей неходжкинской лимфомы или лимфомы Ходжкина (например, рецидивирующей после HD-ASCT). В другом варианте осуществления, субъект не подходит для HD-ASCT. В другом варианте осуществления, у субъекта был отказ от HD-

ASCT.

В одном варианте осуществления, лимфомой в соответствии с настоящим описанием является:

- а) новообразование из зрелых В-клеток
- b) новообразование из зрелых T- и NK-клеток
- с) лимфома Ходжкина
- d) связанное с иммунодефицитом лимфопролиферативное расстройство.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами, которые не предназначены для ограничения.

ПРИМЕРЫ

Как показано в примерах ниже, кристаллическую и аморфную формы получают в соответствии со следующими общими методами.

Пример 1 - Сокращения, растворы, инструменты, синтез соединения 1

Типовые применяемые сокращения показаны ниже.

Таблица 1. Сокращения

Растворители			
Наименование	Сокращение		
Изопропиловый спирт	ИПС		
Ацетонитрил	АЦН		
Дихлорметан	ДХМ		
Диметилсульфоксид	ДМСО		
Этанол	EtOH		
Этилацетат	EtOAc		
Изопропилацетат	IPAc		
Метанол	МеОН		
Метилизобутилкетон	МИБК		
Метил <i>трет</i> -Бутиловый эфир	МТБЭ		
2-Метилтетрагидрофуран	$2 ext{-MeT}\Gamma\Phi$		
N-Метилпирролидон	NMP		
N,N-Диметилформамид	ДМФ		
трет-Бутилметиловый эфир	MtBE		
Тетрагидрофуран	ТГΦ		
Трихлорметан	CHCl ₃		
Трифторуксусная кислота	ТФК		

Единицы

Наименование	Сокращение
Цельсий	С
Градусы	0
Эквиваленты	экв.
Грамм	г
Час	ч
Кельвин	K
Литры	л
Миллиграммы	МГ
Миллилитры	МЛ
Минута	мин
Секунда	сек
объем	об.
Ватт	В
масса	масс.

Растворы

FaSSGF/SGF (имитация желудочного сока в состоянии натощак)

Взвешивают 100 мг хлорида натрия в 50 мл мерной колбе. Добавляют подходящий объем очищенной воды и обрабатывают ультразвуком до полного растворения всех твердых веществ. Добавляют достаточное количество очищенной воды, близкое к целевому объему, и доводят до рН 1,6. Взвешивают 3 мг FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF порошка в мерной колбе и обрабатывают ультразвуком до полного растворения порошка. Разводят до целевого объема очищенной водой и тщательно смешивают.

FaSSIF (имитация кишечного сока в состоянии натощак)

Взвешивают 0,170 г одноосновного фосфата натрия, 0,021 г гидроксида натрия и 0,31 г хлорида натрия в 50 мл мерной колбе. Добавляют подходящий объем очищенной воды и обрабатывают ультразвуком до полного растворения всех твердых веществ. Добавляют достаточное количество очищенной воды, близкое к целевому объему, и доводят до рН 6,5. Взвешивают 110 мг FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF порошка в мерной колбе и обрабатывают ультразвуком до полного растворения порошка. Разводят до целевого объема очищенной водой и тщательно смешивают.

FeSSIF (имитация кишечного сока в состоянии сытости)

Взвешивают 0,41 мл ледяной уксусной кислоты, 0,202 г гидроксида натрия и 0,594 г хлорида натрия в 50 мл мерной колбе. Добавляют подходящий объем очищенной воды и обрабатывают ультразвуком до полного растворения всех твердых веществ. Добавляют достаточное количество очищенной воды, близкое к целевому объему, и доводят до рН 5,0. Взвешивают 560 мг FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF порошка в мерной колбе и обрабатывают ультразвуком до полного растворения порошка. Разводят до целевого объема очищенной

водой и тщательно смешивают.

<u>ПРД</u>

Данные ПРД собирают с применением рентгеновского порошкового дифрактометра PANalytical X'Pert³. Образец распределяют в середине Si держателя с нулевым фоном. Параметры ПРД перечислены в таблице 2.

Таблица 2. Параметры ПРД

Параметры	Режим отражения	Режим отражения	
Модель	X' Pert3	X' Pert3	
	Cu, kα,	Cu, kα,	
	Kα1 (Å): 1,540598,	Kα1 (Å): 1,540598,	
п	Kα2 (Å): 1,544426	Kα2 (Å): 1,544426	
Длина рентгеновской волны	Соотношение	Соотношение	
	интенсивности Κα2/Κα1:	интенсивности Κα2/Κα1:	
	0,50	0,50	
Уставки рентгеновской	45 - D 40 - A	45 кВ, 40 мА	
трубки	45 кВ, 40 мА		
Щель расходимости	1/8°	1/8°	
Режим сканирования	Непрерывный	Непрерывный	
Диапазон сканирования	3°-40°	20 400	
(°2TH)	3*-40*	3°-40°	
Время шага сканирования (с)	45,390	46,665	
Размер шага (°2ТН)	0,0263	0,0263	
Время тестирования (с)	~5 мин	~5 мин	

ТГА и ДСК

Данные ТГА собирают с применением ТА Q500/Q5000 ТГА от ТА Instruments, и ДСК проводят с применением ТА Q200/Q2000 ДСК от ТА Instruments. Подробные параметры перечислены в таблице 3.

Таблица 3. Параметры для ТГА и ДСК

Параметры	ТГА	ДСК	
Способ	Линейный	Линейный	
Vyonomo nun ofinovyon	A HANKINIA DOG OTKOVITOG	Алюминиевая,	
Кювета для образцов	Алюминиевая, открытая	гофрированная	
Температура	КТ - желаемая температура	25°С - желаемая	
температура	Кт - желасмая температура	температура	
Скорость нагревания	10°С/мин	10°С/мин	
Продувающий газ	N ₂	N_2	

<u>ДСП</u>

ДСП измеряют через SMS (Surface Measurement Systems) DVS Intrinsic. Относительную влажность при 25°C калибруют по точке расплывания LiCl, Mg(NO₃)₂ и КСІ. Параметры теста ДСП перечислены в таблице 4.

Таблица 4. Параметры ДСП

Параметры	ДСП		
Температура	25°C		
Размер образца	10 ~ 20 мг		
Газ и скорость потока	N ₂ , 200 мл/мин		
dm/dt	0,002%/мин		
Мин. длительности стабильности dm/dt	10 мин		
Макс. время уравновешивания	180 мин		
Интервал ОВ	0% ОВ до 95% ОВ		
Dearton Ware OP	10% ОВ от 0% ОВ до 90% ОВ		
Размер шага ОВ	5% ОВ от 90% ОВ до 95% ОВ		

<u>ВЭЖХ</u>

Применяют Agilent 1260 ВЭЖХ с датчиком DAD, и подробные условия хроматографии для анализа растворимости перечислены в таблице 5.

Тип анализа	Растворимость		
ВЭЖХ	Agilent 1260 и датчиком DAD		
Колонка	Kinetex 5 мкм EVO C18, 150×4,6 мм, 5 мкм		
Поприжила фаза	А: 0,05% Н ₃ РО ₄ в Н ₂ О		
Подвижная фаза	B: 0,05% H ₃ PO	4 в АЦН	
	Время (мин)	%B	
_	0,0	50	
_	1,0	50	
Таблица градиента	10,0	80	
	12,0		
	12,1	50	
	16,0 50		
Время прогона	16,0 ми	Н	
Время перерыва	0,0 мин		
Скорость потока	1,0 мл/мг	ТН	
Объем впрыска	5 мкл		

Тип анализа	Растворимость
ВЭЖХ	Agilent 1260 и датчиком DAD
Длина волны определения	УФ при 254 нм
Температура колонки	40°C
Температура пробоотборника	37°C
Разбавитель	АЦН:H ₂ O (об./об., 1:1)

¹Н ЯМР раствора

 1 Н ЯМР раствора проводят на Bruker 400M NMR Spectrometer с применением ДМСО-d6.

Синтез соединения 1

Синтез не кристаллического соединения 1, m.e., не кристаллической свободной кислоты уже описан в публикации международной заявки на патент № WO 2014/128669 и патенте США № 9,630,932.

Дополнительные способы синтеза не кристаллического соединения 1 описаны на схемах 1 и 2.

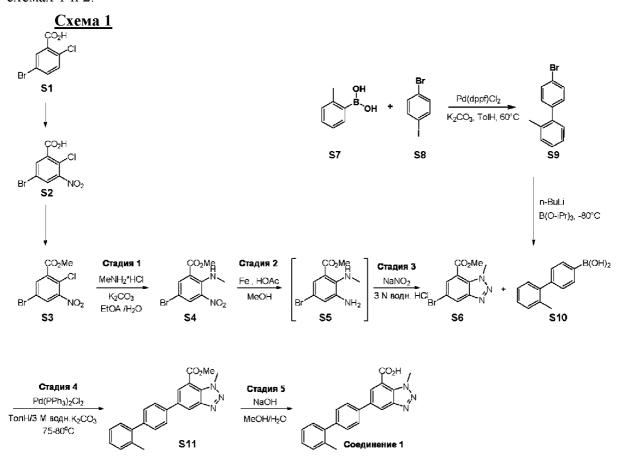


Схема 2

Татразамещенное ароматическое S3 синтезируют по более ранним прецедентам, начиная с S1. См. публикацию заявки на международный патент № WO2012/142513 и Chi-Linh et al., J. Agricultural & Food Chem. 2016, 64(18) 3533, дополнительная информация, страница S7. S3 аминируют нуклеофильным ароматическим замещением хлоридной группы метиламином в присутствии водного основания и этилацетата с получением S4. Нитро функциональную группу в S4 восстанавливают либо с железом в присутствии кислоты (такой как уксусная кислота), с палладием на угле (с или без ванадия), либо с палладием на угле. В некоторых случаях, применение палладия на угле вызывает деброминирование. Промежуточный диамин (S5) может применяться непосредственно на следующей стадии, как показано на схеме 1, и может быть выделен в виде соли (НС1 или Н₂SO₄) как показано на схеме 2. S5, в виде либо свободного основания или соли, превращают в бромтриазол S6 взаимодействием с нитритом натрия в водном хлороводороде.

Параллельно, 2-метилбороновую кислоту (**S7**) сочетают с 4-йодбромбензолом (**S8**) в условиях сочетания Сузуки с получением бифенила **S9**. Бромид в **S9** меняют на функциональную группу бороновой кислоты через низкотемпературный обмен литийгалоген и реакцию с триизопропилборатом (**S10**).

Раствор бромтриазола (S6) и бороновой кислоты (S10) в толуоле сочетают с условиях Рd-катализа в присутствии водного карбоната калия (сочетание Сузуки) с получением S11. Метиловый эфир в S11 гидролизуют до карбоновой кислоты с водным гидроксидом натрия в метаноле с получением свободной кислоты соединения 1.

Пример 2 - Аморфная твердая дисперсия соединения 1

Соединение 1 и ацетат сукцинат гипромеллозы-МG (ацетат сукцината гипромеллозы, сорт MG, Shin-Etsu Chemical Co.) (HPMCAS) (50%/50%, масс./масс.) взвешивают и растворяют в метаноле и сушат распылением на Büchi B-290 с получением твердой дисперсии аморфного Соединения 1 и сукцината ацетата гипромеллозы (HPMCAS). Параметры сушки распылением включают азот в качестве высушивающего газа, температура на входе примерно от 80°C до 95°C, температура на выходе примерно от 37°C до 45°C, концентрация распыляемого раствора примерно 15% масс./масс. Аморфную твердую дисперсию затем сушат в вакуумной печи в течение от 12 до 18 часов при 40°C и затем подвергают скринингу. Аморфная твердая дисперсия может быть упакована в двойные полиэтиленовые пакеты с витой нейлоновой стяжкой и размещают в контейнер из полиэтилена высокой плотности (HDPE) содержащий осушитель и хранят при 2-8°C до следующей стадии обработки.

Пример 3 - Скрининг полиморфа и соли соединения 1

Полиморфный скрининг

Всего 74 эксперимента с полиморфным скринингом проводят разными способами кристаллизации из раствора и перехода твердого вещества, как перечислено в таблице 6. Выделенные твердые вещества характеризуют с применением ПРД, ТГА и ДСК (см. таблицу 7) и результаты сравнения с образцом на фиг. 2 показывают, что было получено четыре разных кристаллических формы.

Таблица 6. Сущность экспериментов полиморфного скрининга свободной кислоты соединения 1

Способы	Количество эксперимент ов	Идентифицированные твердые формы
Добавление антирастворителя	10	Свободная кислота Форма С
Медленное выпаривание	3	Свободная кислота Форма С
Медленное охлаждение	5	Свободная кислота Форма С
Суспензия при КТ	20	Свободная кислота Форма A/B/C/D
Суспензия при 50°C	10	Свободная кислота Форма B/C/D
Диффузия твердое тело-газ	10	Свободная кислота Форма А/С
Диффузия жидкость-газ	7	Свободная кислота Форма А/С
Вызванная полимером кристаллизация	6	Свободная кислота Форма С

Ручное измельчение	3	Свободная кислота Форма А
Всего	74	Свободная кислота Форма A/B/C/D

Таблица 7. Сущность характеризации твердого состояния свободной кислоты Форм A/B/C/D

Кристаллическая форма	Потеря массы в ТГА (% масс.)	Тепловое событие в ДСК (температура начала разложения, °C)	Идентификаци я
Свободная форма Тип А	1,0	212,1**, 326,8	Безводная форма
Свободная форма Тип В	2,9	321,9	Безводная форма
Свободная форма Тип С	3,6*	322,5	Безводная форма
Свободная форма Тип D	1,0	286,7, 327,4	Безводная форма

^{*:} При нагревании до 150°C свободной формы типа C, не наблюдается никакого изменения твердой формы с пониженной потерей массы 2,3%. **: Экзотермический пик, пиковая температура.

<u>Характеризация идентифицированных кристаллических форм свободной кислоты</u> соединения 1

Типовой образец каждой идентифицированной формы (Формы A/B/C/D) характеризуют с применением ТГА и ДСК. Эксперименты с нагреванием также проводят для изучения отношения между разными формами.

Свободная кислота Форма А

ПРД свободной кислоты Форма А показана на фиг. 2A, и список пиков показан на фиг. 2B. ТГА/ДСК кривые на фиг. 3C показывают потерю массы 1,0% вплоть до 200°C и слабый экзотерм при 212,1°C (пиковая температура) перед острым эндотермом при 326,8°C (температура начала разложения). Нагревание показывает отсутствие изменения формы для свободной кислоты Формы А после нагревания до 150°C и последующего охлаждения до условий окружающей среды. Форма А превращается в Форму В после нагревания до 220°C. Основываясь на низкой потере массы по ТГА и результатов эксперимента с нагреванием, свободная форма Типа А предположительно является безводной формой.

Свободная кислота Форма В

Свободная кислота Форма В может быть получена в экспериментах с нагреванием и суспендированием при КТ/50°С. Свободную кислоту Форму В получают нагреванием исходной свободной кислоты Формы А до 220°С с последующим охлаждением до условий окружающей среды, и ПРД показана на фиг. 3А, где список пиков показан на фиг. 3В и ТГА/ДСК кривые на фиг. 3С показывают потерю массы 2,9% вплоть до 200°С и единственный острый эндотерм при 321,9 °С (температура начала разложения).

Объединяя способ получения (превращение из безводной свободной кислоты Формы A) и чистых кривых ТГА/ДСК, свободная кислота Форма B предположительно является гигроскопической безводной формой.

Свободная кислота Форма С

Свободная кислота Форма С может быть получена добавлением антирастворителя, выпариванием, медленным охлаждением и суспендированием и т.д. Свободную кислоту Форму С получают суспендированием исходного Соединения 1 в 1,4-дииоксане при КТ в течение ~2 дней, ПРД показана на фиг. 4А и соответствующий список пиков показан на фиг. 4В. ТГА/ДСК кривые на фиг. 4С показывают потерю массы 3,6% вплоть до 200°С и единственный острый эндотерм при 322,5°С (температура начала разложения). Нагревание показало отсутствие изменение формы для свободной кислоты Формы С после нагревания до 150°С, и она превращает в Форму В после нагревания до 300°С. Характеризацию ТГА затем проводят для нагретой свободной кислоты Формы С и наблюдают снижение потери массы ТГА (от 3,6% до 2,3% вплоть до 200°С). На основе ТГА/ДСК и результатом эксперимента с нагреванием, свободная кислота Формы С предположительно является гигроскопической безводной формой.

Свободная кислота Форма D

Свободная кислота Форма D может быть получена суспендированием во множестве систем растворителей. Свободную кислоту Форма D получают суспендированием исходного Соединения 1 в EtOAc при КТ в течение ~7 дней, и ПРД показана на фиг. 5А, с соответствующим списком пика, показанным на фиг. 5В. ТГА/ДСК кривые на фиг. 5C показывают потерю массы 1,0% вплоть до 200°C и слабый эндотерм при 286,7°C (температура начала разложения) перед острым эндотермом при 327,4°C (температура начала разложения). Нагревание показало превращение свободной кислоты Формы D в Форму B после нагревания до 305°C. На основе низкой потери массы по ТГА и экспериментов с нагреванием, свободная кислота Форма D предположительно является безводной формой.

Исследование термодинамической стабильности

Для исследования и сравнения термодинамической стабильности идентифицированных четырех кристаллических форм соединения 1 (свободная кислота Форма A/B/C/D), проводят две стадии экспериментов сравнения суспензий, из которых первая предназначена для исследования безводной системы растворителе, и вторая стадия для систем растворителей с разной активностью воды (а_w).

На первой стадии, ~2 мг каждой твердой формы (свободная кислота Форма A/B/C/D) сначала физически смешивают, затем добавляют 0,5 мл растворителя для получения суспензии. При разных условиях суспендирования, небольшое количество твердого вещества выделяют после ~7 дней для проведения ПРД. Согласно характеризации ПРД, свободная кислота Форма A/B/C превращается в Форму D после суспендирования при КТ, 50°C и 70°C, показывая, что Форма D является более термодинамически стабильной, чем Форма A/B/C при температуре от КТ до 70°C.

Для дальнейшего изучения влияния содержания воды на соотношение превращения применяют шесть условий с различными активностями воды и температурами. Приблизительно 2 мг каждой твердой формы (свободная кислота Форма A/B/C/D) смешивают и суспендируют в 1,0 мл соответствующих систем растворителей. После суспензии в течение ~1 месяца, твердые вещества выделяют для ПРД. Согласно характеризации ПРД, свободная кислота Форма A/B/C превращается в Форму D после суспендирования при КТ, 50°C и 70°C, показывая, что Форма D более стабильна, чем Форма A/B/C в смесях растворителей с различной активностью воды. (а_w: 0~1).

Скрининг соли

Для скрининга соли применяют опосредованную растворителем реакцию кристаллизации. Всего проводят 55 скрининговых экспериментов с солью, включая 10 противоионов и пять различных растворителей, а также пять контрольных экспериментов. Конкретные методики экспериментов описаны следующим образом:

Взвешивают ~15 мг свободной формы Тип A и молярный эквивалент противоионов в каждой пробирке для ВЭЖХ;

Добавляют $0,5\sim1,0$ мл соответствующего растворителя для получения суспензии или раствора;

Перемешивают смеси магнитной мешалкой (~ 1000 об./мин.) при КТ ($25\pm 3^{\circ}$ С) в течение ~ 2 дней;

Выделяют оставшиеся твердые вещества центрифугированием (10000 об./мин, 2 мин);

Характеризуются твердые вещества ПРД после сушки при $50^{\circ}\mathrm{C}$ в течение $\sim\!2$ часов.

Как суммировано в таблице 8, было идентифицировано 12 потенциальных солевых пиков, включая пять пиков соли Na (Тип $A \sim E$), три пика соли Ca (Тип $A \sim C$), один пик соли Mg (Тип A), два пика Трис соли (Формы A и B) и один пик соли бетаина (Тип A) (выделены жирным шрифтом в таблице 8). Характеризация в твердом состоянии идентифицированных солевых пиков описана в таблице 9.

Таблица 8. Сущность результатов скрининга соли для Соединения 1

№	Противо ион	A EtOH	В	С ТГФ	D 1,4-диоксан	Е АЦН/вода (9/1, об./об.)
1	NaOH	Nа соль Тип В* (Чистая)	Na соль Тип С* (Чистая)	Na соль Тип D* (Чистая)	свободная форма Тип A+D* (Чистая)	Na соль Тип E* (Чистая)
2	Ca(OH) ₂	Са соль Тип А	Са соль Тип А	Са соль Тип	Са соль Тип В	Са соль Тип
				A		C

		+Mg(OH) ₂	+Mg(OH) ₂			
4	NH ₄ OH	свободная форма Тип В+С	свободная форма Тип В	свободная форма Тип С*	свободная форма Тип В	свободная кислота Форма В
5	трис	Форма В Трис соли	Форма А Трис соли	Форма А Трис соли	Форма A Трис соли	свободная кислота Форма С
6	аргинин	аморфное*	слабая кристалличност ь (аморфное)	аморфное*	слабая кристалличност ь (аморфное)	аморфное*
7	лизин	свободная форма Тип А	свободная форма Тип А	свободная форма Тип С	свободная форма Тип А	свободная кислота Форма С
8	холин	свободная форма Тип В+С	свободная форма Тип С	свободная форма Тип С	свободная форма Тип С	свободная кислота Форма В
9	бетаин	свободная форма Тип В+С	свободная форма Тип В+С	соль бетаина Тип А	соль бетаина Тип А	свободная кислота Форма В
10	меглуми н	аморфное*	свободная форма Тип С	аморфное*	свободная форма Тип С	аморфное*
11	нет	свободная форма Тип В+С	свободная форма Тип В+С	свободная форма Тип В+С	свободная форма Тип С	свободная кислота Форма В+С

^{*}: Чистый раствор получают после суспендирования при КТ или $5^{\circ}\mathrm{C}$ с последующим переносом для выпаривания при КТ для выделения какого-либо твердого вещества.

Таблица 9. Сущность характеризации разных потенциальных солевых пиков

Солевые пики	Потеря массы в ТГА (% масс.)	Тепловое событие в (температура пика, °C)	
Na соль Тип А**	10,2%, вплоть до 150°C	113,9	
Na соль Тип В	10,3%, вплоть до 150°C	84,6, 110,8, 143,5	
Na соль Тип С	Н/Д	Н/Д	
Na соль Тип D	Н/Д	Н/Д	

Солевые пики	Потеря массы в ТГА (%	Тепловое событие в (температура пика, °C)	
Costebble IIIKI	масс.)		
Na соль Тип E	22,1%, вплоть до 200°C	113,7	
Са соль Тип А	10,2, вплоть до 200°С	94,5, 153,8, 199,4, 231,5	
Са соль Тип В	Н/Д	Н/Д	
Са соль Тип С	Н/Д	Н/Д	
Mg соль Тип A	8,7, вплоть до 200°C	120,8, 214,0	
Форма А Трис соли ¹	1,0, вплоть до 150°C	196,3*	
Форма А Трис соли ²	2,8, вплоть до 150°C	202,0 (см. фиг. 7С)	
Форма В Трис соли	10,8, вплоть до 190°С	129,9, 205,8 (см. фиг. 8С)	
Форма С Трис соли	1,2, вплоть до 150°C	196,9 (см. фиг. 9С)	
Соль бетаина Тип А 9,1, вплоть до 100°C		124,2	

 $^{^{1}}$ Эту Форму А Трис соли получают в виде \sim 15 мг партии во время скрининга соли с применением описанной выше методики. 2 Эту Форму А Трис соли повторно получают в виде \sim 200,7 мг партии.

*: Температура начала разложения. **: Na соль Тип A получают вызванным влажностью превращением для аморфной соли Na. Н/Д: Из-за слабой кристалличности, наблюдаемой для выделенного твердого вещества, никакую дальнейшую характеризацию не проводят.

<u>Пример 4 - Полиморфный скрининг и характеризация Формы А Трис соли,</u> <u>Формы В Трис соли и Формы С Трис соли соединения 1</u>

Полиморфный скрининг

Всего 107 эксперимента с полиморфным скринингом проводят с применением 11 способов кристаллизации из раствора и перехода твердого вещества, и с применением Трис соли соединения 1 и свободной кислоты соединения 1, как перечислено в таблице 10. Всего 105 экспериментов дают твердые вещества для ПРД характеризации. Никаких новых форм не получено для свободной кислоты в добавление к кристаллической свободной кислоте Формам А/В/С/D, которые были идентифицированы в примере 3. Новую кристаллическую Форму С получают для Трис соли, в добавление к кристаллическим Трис солям Форм А/В, которые были идентифицированы в примере 3. Выделенные твердые вещества характеризуют с применением ПРД, ТГА и ДСК (см. таблицу 9), и результаты сравнения с образцом на фиг. 6 показали, что получены три разных кристаллических формы.

Таблица 10. Сущность экспериментов полиморфного скрининга свободной кислоты Соединения 1 и Трис соли соединения 1

Способы	Исходный	Количество	Полученные твердые формы
	материал	эксперимент	

		ОВ	
Добавление антираство рителя	Трис соль	18	Форма А Трис соли/С; Форма А Трис соли+С; Форма С Трис соли+ Свободная кислота Форма С/D; Свободная кислота Форма С
Обратное добавление антираство рителя	Трис соль	10	Форма С Трис соли; Форма С Трис соли+ Свободная кислота Форма С; Свободная кислота Форма С
Диффузия твердое вещество- пар	Трис соль	9	Форма С Трис соли
Диффузия жидкость- пар	Трис соль	12	Форма В Трис соли/С; Форма А Трис соли+С; Форма С Трис соли+ Свободная кислота Форма С; Свободная кислота Форма В+С;
Медленное выпаривание	Трис соль	8	Форма А Трис соли/В/С Свободная кислота Форма В/С
Медленное охлаждение	Трис соль	8	Форма А Трис соли Форма А Трис соли/С+ Свободная кислота Форма С; Форма А Трис соли+С+ Свободная кислота Форма С Свободная кислота Форма С
Суспендиро вание при КТ (25±3°C)	Трис соль	20	Форма С Трис соли; Форма С Трис соли+ Свободная кислота Форма В/D;
Суспендиро	Трис соль	12	Форма С Трис соли;

вание при 50°C			Форма С Трис соли+ Свободная кислота Форма В/D;
Кристаллиза ция, вызванная полимером	Трис соль	4	Форма А Трис соли; Форма В Трис соли+С; Свободная форма Форма С; Свободная форма Форма В+С
Реактивная кристаллиза ция	Свободная кислота; Трис соль	4	Форма С Трис соли; Форма С Трис соли+Свободная кислота Форма D
Сольвотерми ческий	Свободная кислота; Трис соль	2	Форма С Трис соли Форма С Трис соли+ Свободная кислота Форма В/D
Всего	/	107	Форма А Трис соли/В/С Свободная кислота Форма В/С/D

<u>Характеризация идентифицированных кристаллических форм Трис соли</u> Соединения 1

Типовой образец каждой идентифицированной формы (Формы A/B/C) характеризуют с применением ПРД, ТГА и ДСК. Эксперименты с нагреванием также проводят для изучения отношения между разными формами.

Форма А Трис соли

Форму А Трис соли получают суспендированием свободной кислоты Форма А с Трис в ацетоне при КТ в течение \sim 2 дней. ПРД показана на фиг. 7A, с соответствующим списком пиков, показанным на фиг. 7B. ТГА/ДСК кривые на фиг. 7C показывают потерю массы 2,8% вплоть до 150°C и острый эндотерм при 198,6°C (температура начала разложения). На основе результатов 1 Н ЯМР на фиг. 7D, стехиометрию Формы А Трис соли определяют как 1,0:1,1 (Свободная кислота/Трис).

Форма В Трис соли

Форму В Трис соли получают суспендированием свободной кислоты Форма А с Трис в ЕtOH при КТ в течение \sim 2 дней. ПРД показана на фиг. 8A, с соответствующим списком пиков, показанным на фиг. 8B. ТГА/ДСК кривые на фиг. 8C показали двухстадийную потерю массы 10,8% вплоть до 190°C и перекрывающийся эндо-/экзотерм при 125,3°C (температура начала разложения) перед острым эндотермом при 201,4°C (температура начала разложения). Форма В Трис соли превращается в Форму А Трис соли после нагревания до 150°C с последующим охлаждением до условий окружающей среды. На основе результатов 1 H ЯМР на фиг. 8D, стехиометрию Трис соли Типа В определяют как 1,0:1,0 (Свободная кислота/Трис).

Форма С Трис соли

Форму С Трис соли получают суспендированием свободной кислоты форма соединения 1 с Трис в ДМСО при КТ в течение ~2 дней. Полученную суспензию нагревают до 100°C и перемешивают в течение 30 мин, после чего реакция превращается в чистый раствор. Реакционный раствор затем охлаждают до КТ, и при КТ твердое вещество не образуется. Затем медленно добавляют 320 мл EtOH к реакционному раствору, затем перемешивают в течение 30 мин при КТ. Эту стадию повторяют. После второго добавления EtOH и перемешивания, образуется твердое вещество. Реакционную смесь, содержащую образовавшееся твердое вещество перемешивают в течение ночи при 20-25°C, затем фильтруют. Фильтровальную лепешку промывают 2 × 320 мл EtOH и сушат в вакууме при 50°C с получением белого твердого вещества. Затем добавляют 150 мл EtOH, и белое твердое вещество и суспензию механически перемешивают при 65°C в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждают до КТ в течение примерно часа и перемешивают при КТ в течение 3 ч, затем фильтруют. Фильтровальную лепешку промывают 2 × 32 мл EtOH и сушат в вакууме при 50°C в течение 20 ч с получением 29,8 г беловатого или белого порошка. Затем 150 мл EtOH добавляют к белому твердому веществу, и суспензию механически перемешивают при 65°C в течение 4 ч. В качестве следующей и конечной стадии очистки, полученное беловатый/белый порошок повторно растворяют в ДМСО (45 мл) при 100°C в течение более 15 мин. Затем раствор охлаждают до 45°C, затем по каплям добавляют EtOH (500 мл). Реакционная смесь становится мутной после добавления 150 мл EtOH. Полученную суспензию перемешивают в течение 20 ч при $25\sim30^{\circ}$ С, затем фильтруют. Фильтровальную лепешку промывают 2 \times 100 мл EtOH. Полученную Трис соль растирают в течение 5 ч при 70°C в 20 об. EtOH, затем охлаждают до 25-30°C в течение более 2 ч и перемешивают при той же температуре в течение 3 ч. Эту процедуру повторяют три раза, затем получают 28 г Формы С Трис соли в виде беловатого твердого вещества. ПРД Формы С Трис соли показана на фиг. 9А, с соответствующим списком пиков, показанным на фиг. 9В. ТГА/ДСК кривые на фиг. 9С показывают потерю массы 1,2% вплоть до 150°C и острый эндотерм при 193,1°C (температура начала разложения) с пиком при 196,9°C. Стехиометрию подтверждают как 1,00:1,02 (Свободная кислота/Трис) по 1 Н ЯМР (данные не показаны).

Дополнительные методики, которые могут применяться для получения Формы С Трис соли описаны ниже. Четыре грамма свободной кислоты соединения 1 суспендируют с 1,5 г Трис в 10 мл ДМСО при КТ. Реакционный раствор охлаждают до примерно 30°С и добавляют 20 мл ЕtOH. 10 мг Формы А Трис соли загружают и перемешивают в течение 5 мин с получением мутного раствора. Смесь перемешивают в течение 2 ч и разбавляют 60 мл ЕtOH с получением суспензии. Суспензию перемешивают при 28-32°С в течение ночи. Твердое вещество собирают фильтрацией, промывают 2 × 20 мл ЕtOH и сушат с получением Формы С Трис соли в виде беловатого твердого вещества.

Свободную кислоту соединения 1 и 1,05 экв. Трис смешивают в 2,5 об. ДМСО в колбе. Смесь нагревают до $\sim 100^{\circ}$ С и перемешивают в течение от 0,5 до 1 ч с получением

чистого раствора. Раствор охлаждают до 60-70°С и медленно разбавляют дополнительными объемами ЕtOH (может варьироваться от 5-15 об.). Затравочные кристаллы Формы С Трис соли добавляют, затем медленно загружают дополнительный объем ЕtOH (может варьироваться от 5-15 об.) в течение 2 часов. Смесь перемешивают в течение 16-24 ч при 60-70°С и охлаждают до 20-30°С. Смесь перемешивают при 20-30°С в течение 2-4 ч. Твердое вещество собирают фильтрацией, промывают ЕtOH и сушат при 40-50°С в течение 8-12 ч в вакууме с получением Формы С Трис соли в виде беловатого твердого вещества.

<u>Пример 5 - Исследования термодинамической стабильности пи сравнении</u> <u>Формы А Трис соли и Формы С Трис соли</u>

Отношения термодинамической стабильности Трис соли Форм A и C исследуют через конкурентные эксперименты в суспензии в 2 технологических систем растворителей, ДМСО/ЕtOH (1:8, об./об.) и EtOH в 4 температурных условиях (5°С/КТ/50°С/75°С). Проводят две стадии конкурентных экспериментов в суспензии, из которых первая стадия включает температуру в качестве переменной, и на второй стадии применяют свежее открытые реагенты для минимизации эффекта абсорбированной влаги. Типовые методики экспериментов описаны ниже.

Примерно 5-10 мг кристаллической Формы С Трис соли сначала растворяют в \sim 1,0 мл соответствующего растворителя с получением почти насыщенного раствора при соответствующей температуре (способ уравновешивания: магнитное перемешивание, \sim 1000 об./мин., \sim 2 ч). Затем \sim 15 мг каждой формы (кристаллической Трис соли Форм А и С) физически смешивают, затем добавляют почти насыщенный раствор с получением суспензии. Суспензию затем перемешивают (\sim 1000 об./мин) при соответствующей температуре в течение 7 дней (небольшое количество твердого вещества берут в качестве образца на 2 день на второй стадии экспериментов). Полученное твердое вещество выделяют центрифугированием (10000 об./мин, 2 мин) и тестируют ПРД для подтверждения формы.

Показано, что Форма A Трис соли превращается в Форму C Трис соли, показывая, что Форма C Трис соли термодинамически более стабильна при температуре от 5° C до 50° C.

<u>Пример 6 - Исследования кинетической растворимости для сравнения</u> <u>свободной кислоты Формы D, Формы A Трис соли и Формы C Трис соли</u>

Кинетическую растворимость Формы A Трис соли и свободной кислоты Формы D измеряют в трех биорелевантных средах (SGF, FaSSIF и FeSSIF) при 37°C. Подробно, ~30 мг твердого вещества суспендируют в 4,0 мл каждой среды изначально и уравновешивают встряхиванием (500 об./мин) при 37°C. Приблизительно 0,8 мл суспензии экстрагируют в каждый момент времени 15/30/60/120 мин и 24 ч. Супернатант и осадок разделяют центрифугированием (10000 об./мин, ~3 мин), затем концентрацией (ВЭЖХ) и рН измерение для супернатанта и соответствующих твердых форм характеризуют ПРД.

Как показывают данные, суммированные в таблице 11, растворимость свободной

кислоты Формы D измеряют как $3\sim8$ мкг/мо в FaSSIF и FeSSIF и <1 мкг/мл в SGF. По сравнению со свободной кислотой Формы D, улучшенную растворимость наблюдают для Формы A Трис соли во всех SGF/FaSSIF/FeSSIF средах во время уравновешивания (>100 мкг/мл за 24 часа). В то же время, изменение pH наблюдают в трех средах, в частности в SGF (pH: 1,8) изменение до 7,4 (за 24 ч), что может вызвать улучшение растворимости, так как эта свободная форма демонстрирует кислотность в водной фазе.

Таблица 11. Сущность данных кинетической растворимости Свободной кислоты Формы D и Формы A Трис соли в SGF/FaSSIF/FeSSIF

Т ОРМЫ 1	Растворимость (мкг/мл)					рН						
Сред а		15 мин	30	60 мин	120	24 ч	нет	15 мин	30 ми н	60 ми н	12 0 ми н	24 ч
SGF	Свободная кислота Форма D	0,13	0,11	0,14	0,13	0,18	1,8	2,0	2,1	2,1	2,1	2,2
	Форма А Трис соли	60	94	100	Н/Д	110	1,8	6,6	7,2	7,3	7,4	7,4
FaSSI F	Свободная кислота Форма D	3,8	4,3	4,8	5,0	4,8	6,5	6,4	6,5	6,5	6,5	6,4
	Форма А Трис соли	490	260	200	170	130	6,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
FeSSI F	Свободная кислота Форма D	5,6	7,3	5,9	7,7	6,4	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
•	Форма А Трис соли	160	200	290	81	120	5,0	5,4	5,5	5,5	5,5	5,5

Благодаря термодинамической стабильности Трис соли Формы С, проводят дальнейшую оценку, включая кинетическую растворимость в трех биорелевантных средах (FaSSGF/FaSSIF/FeSSIF) и $\rm H_2O$ при 37°C. Также обнаружено, что растворимость Формы С Трис соли также значительно выше, чем растворимость свободной кислоты и по сравнению с Формой А Трис соли в имитированной среде кишечника, отражающей состояние голодания и сытости (FaSSIF и FeSSIF), при постепенном снижении концентрации АФИ, определенной в FaSSIF/FeSSIF/ $\rm H_2O$ (FaSSIF: от 0,39 мг/мл до 0,17 мг/мл; FeSSIF: от 0,33 мг/мл до 0,04 мг/мл; $\rm H_2O$: от 0,81 мг/мл до 0,40 мг/мл).

Таблица 12. Сущность данных кинетической растворимости Формы С Трис соли в

S	GF	/FaS	TPS	F/F	129	$_{\rm SIF}$
. 7	V II'		7, 7 I		. [.]	3 I I '

	P	Растворимость (мкг/мл)**					pН			
Среда	15	30	1 ч	2 ч	24 ч	15	30	1 ч	2 ч	24 ч
	мин	мин			211	мин	мин	1 1		
FaSSGF	<ПО	<∏O	<ПО	<ПО	<∏O	3,0	3,1	4,0	4,1	3,1
FaSSIF	390	320	250	220	170	7,7	7,8	7,8	7,8	7,9
FeSSIF	330*	270*	50	40	40	5,5*	5,6*	5,6	5,6	5,6
H ₂ O	810	820	720	750	400	8,9	9,0	9,0	9,0	9,2

^{*:} Выпадение осадка происходи во время ВЭЖХ/рН тестирования (образцы для ВЭЖХ теста разбавляют до прозрачности).

<u>Пример 7 - Исследования гигроскопичности для сравнения свободной кислоты</u> <u>Формы D, Формы A Трис соли и Формы C Трис соли</u>

Для оценки гигроскопичности свободной кислоты Формы D, Формы A Трис соли и Формы C Трис соли соединения 1 данные динамической сорбции паров (ДСП) каждого образца собирают при температуре 25°C. Поглощение влаги ~5% масс. наблюдают как для свободной формы Типа D, так и для Формы A Трис соли при изменении влажности от 0% до 80% при 25°C. Форма C Трис соли была менее гигроскопичной, при том же диапазоне влажности наблюдают только ~0,04% масс. поглощения влаги. Твердая форма осталась в виде Формы C Трис соли после испытания ДСП, что подтверждено ПРД (данные не показаны).

<u>Пример 8 - Исследования фармакокинетики для сравнения свободной кислоты</u> и Трис соли

Целью фармакокинетических (ФК) исследований является определение фармакокинетики разных форм соединения 1 у интактных крыс Sprague Dawley после перорального (ПО) введения. Коротко, более партий свободной кислоты соединения 1 из разных производственных партий (кристалличность не тестирована) и имеющих разное распределение частиц по размерам и Трис соли соединения 1 (кристалличность не тестирована) были составлены с 0,5% (масс./об.) метилцеллюлозы и 0,2% (об./об.) Тween 80 в воде в концентрации 100 мг/мл. Пищу и воду дают всем животным ad libitum, и Соединение 1 или Форму С Трис соли соединения вводят перорально в дозе 100 мг/кг (100 мл/кг). Приблизительно 110 мкл цельной крови собирают из хвостовой вены перед введением и через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 часа после введения в пробирки, содержащие антикоагулянт K₂EDTA, обрабатывают для получения плазмы и хранят при -70°C до анализа. Концентрации активного фармацевтического приблизительно образцах плазмы определяют количественно с использованием ингредиента в непроверенного способа жидкостной хроматографии в тандеме с масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС). Фармакокинетический анализ индивидуальных данных концентрации в плазме проводят с использованием WinNonlin® (версия 6,4; Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA). Фармакокинетические параметры оценивают с применением

некомпартментного способа внесосудистых моделей. Площадь под кривой зависимости концентрации от времени (ППК) рассчитывают по линейному правилу трапеций. Для расчета ФК параметров были исключены концентрации AG-636, которые были ниже предела количественного определения (ПКО) в конечной фазе. Концентрации, которые были <80% от НПКО, были обозначены как ПКО.

Результаты ФК экспериментов с использованием самцов крыс SD суммированы в таблицах 13 ниже, и ФК профиль как для Трис соль, так и для свободного основания соединения 1 показан на фиг. 10А-10В. Среди оцениваемых форм свободной кислоты, партия А и партия В достигли одного из самых высоких концентраций, как можно видеть на фиг. 10А. Однако партия А и партия В были ранними партиями свободной кислоты соединения 1, которые имели только частично кристаллическую структуру характеризовались присутствием больших количеств остаточных органических растворителей и, следовательно, не подходили для использования для разработки состава. Более того, партия А и партия В были получены процессами, которые не считались подходящими для крупномасштабного синтеза.

Следовательно, чтобы идентифицировать конечную форму, которая будет давать такие же концентрации, как партии А и В, новая свободная форма соединения 1 с лучшей и приемлемыми уровнями остаточных растворителей синтезирована с помощью улучшенного процесса. Эта новая свободная форма соединения 1 была также синтезирована с различным распределением частиц по размерам, в виде партии C, партии D и партии E, как обобщено в таблице 13, чтобы оценить эффективность уменьшения размера частиц на концентрацию свободной формы в исследованиях ФК. К сожалению, ни одна из партии С, партии D и партии Е не продемонстрировала эквивалентной концентрации, наблюдаемой ранее, несмотря на повышенную кристалличность и чистоту (см. Фиг. 10В).

В общем и согласно таблице 13, T_{max} и C_{max} Трис соли соединения 1, которые, соответственно, показывают время, при котором достигается максимальная концентрация АФИ и саму максимальную концентрацию АФИ, явно превосходят соответствующие параметры, наблюдаемые в свободной кислоте. Более конкретно, более быструю абсорбцию более высоких максимальных концентраций АФИ можно наблюдать для Трис соли по сравнению со свободной кислотой, что показано низкими значениями T_{max} и более высокими значениями C_{max} . Примечательно, что даже при сравнении Трис соли с наилучшей партией свободной кислоты партии В, T_{max} в ~2 раза ниже и C_{max} в ~1,5 раза выше. Основываясь на in vivo ФК данных, ожидается, что in vitro растворимость и/или скорость растворения Трис соли будет значительно выше.

Таблица 13. ФК параметры свободной кислоты и Трис соли соединения 1

ФК параметры		T _{max}	C _{max}	ППК 0-24 ч	ППК 0-∞
Единица		Ч	нг/мл	ч*нг/мл	ч*нг/мл
партия А	Средне	1,00	17900	62100	62300

(свободная кислота, Партия	e				
1)	СО	0,00	1610	8940	9030
	CV (%)	0,00	8,96	14,4	14,5
партия В (свободная кислота, Партия	Средне е	0,25	29400	63000	63500
2)	СО	0,00	5370	559	871
2)	CV(%)	0,00	18,3	0,89	1,37
партия С (свободная кислота, Партия	Средне е	2,17	2720	12300	12300
3, PSD: D90 ≤332,4 мкм)	CO	1,76	542	3930	3930
3, PSD. D90 ≥332,4 MKM)	CV(%)	81,0	19,9	32,1	32,0
партия D (свободная кислота, Партия	Средне е	3,00	1950	12100	12300
4, PSD: D90 ≤50,9 мкм)	CO	1,73	195	2410	2350
4, 1 3D. D90 <u>5</u> 50,9 mkm)	CV(%)	57,7	10,0	20,0	19,1
партия E (свободная кислота, Партия	Средне е	2,00	1110	3740	3810
5, PSD: D90 ≤135,3 мкм)	SD	0,00	363	691	698
5,1 5D. D. 5 5 135,5 MIKWI)	CV(%)	0,00	32,8	18,5	18,4
партия F	Средне е	0,14	39100	63300	64100
(Трис соль)	SD	0,10	5440	1460	1130
	CV(%)	69,5	13,9	2,31	1,76

Пример 9 - Капсульная композиция

Капсулы с дозой 10 мг (эквивалент в свободной форме) могут быть приготовлены, как описано в таблице A, с использованием процесса сухого гранулирования и процесса прямого инкапсулирования.

Таблица А: Композиция состава партии

	Взвешенная композиция (% масс./масс.)				
Компонент	Капсула А	Капсула В			
Трис соль соединения 1	15,9%	15,9%			
Разбавитель	78,1%	79,6%			
Разрыхлитель	5%	3%			
Смазывающий агент	1%	1,5%			
Всего (%)	100%	100%			

Капсулы с дозой 50, 100 и 125 мг (эквивалент в свободной форме) могут быть приготовлены, как описано в Таблице В, с использованием процесса сухого гранулирования и процесса прямого инкапсулирования.

Таблица В: Композиция состава партии

	Взвешенная композиция (% масс./масс.)				
Компонент	Капсула С	Капсула D			
Трис соль соединения 1	54%	54%			
Разбавитель	40%	41,5%			
Разрыхлитель	5%	3%			
Смазывающий агент	1%	1,5%			
Всего (%)	100%	100%			

Капсулы с дозой 100 и 125 мг (эквивалент в свободной форме) могут быть приготовлены, как описано в таблицах С и D, с использованием процесса сухого гранулирования и прямого инкапсулирования, описанного ниже.

Таблица С: Композиция состава партии

		Взвешен	ная композ	иция (% ма	сс./масс.)	
IC.	_	Капсула	Капсула	Капсула	Капсула	
KON	понент	E	F	G	Н	
	Трис соль соединения 1	45%	54%	54%	54%	
	Разбавитель	32%	34%	23,5%	28%	
	Разбавитель	11%	Н/Д	10%	9%	
D	Разрыхлитель	3%	3%	3%	3%	
Внутригранульн	Связывающий агент	5%	5%	8%	2%	
ые	Поверхностно-активное вещество	1%	1%	0%	1%	
	Глидант	0,75%	0,75%	0%	0,75%	
	Смазывающий агент	0,75%	0,75%	0,75%	0,75%	
	Глидант	0,75%	0,75%	0%	0,75%	
Внегранульные	Смазывающий агент	0,75%	0,75%	0,75%	0,75%	
Всего	1	100%	100%	100%	100%	

Таблица D: Композиция состава партии

Взвешенная композиция (% масс./масс.)

Компонент		Капсу	Капсу	Капсу	Капсу	Капсу	Капсу
KUMII	Romnonem		ла Ј	ла К	ла L	ла М	ла N
	Трис соль	60%	60%	60%	60%	60%	60%
	соединения 1	0070	0070	0070	0070	0076	0070
	Разбавитель	28%	27,5%	22%	21,6%	23%	22,6%
	Разбавитель	Н/Д	Н/Д	5,5%	5,4%	8%	7,9%
	Разрыхлитель	3%	3%	3%	3%	3%	3%
Внутригранул	Связывающий	5%	5%	8%	8%	2%	2%
ь ные	агент	370	376	076	070	270	276
Bilble	Поверхностно						
	-активное	1%	1%	0%	0%	1%	1%
	вещество						
	Глидант	0,75%	0,75%	0%	0%	0,75%	0,75%
	Смазывающи	0,75%	1,5%	0,75%	1,5%	0,75%	1,5%
	й агент	0,7570	1,5 /6	0,7570	1,5 /6	0,7576	1,5 %
	Глидант	0,75%	0,75%	0%	0%	0,75%	0,75%
Внегранульн	т лидант	0,7370	0,7370	070	070	0,7370	0,7370
ые	Смазывающи						
	й агент	0,75%	0,5%	0,75%	0,5%	0,75%	0,5%
Всего		100%	100%	100%	100%	100%	100%

Трис соль соединения 1 и эксципиенты, перечисленные в таблицах С и D, взвешивают и просеивают для смешивания. Трис соль соединения 1 и внутригранульные ингредиенты (разбавитель(и), разрыхлитель, связывающий агент, поверхностно-активное вещество, глидант и агент) смешивают в подходящем блендере. Внутригранульную смесь уплотняют валиком (Капсулы E, F, H, I, J, M и N), и уплотненный материал сортируют по размеру для получения гранул. Для капсул К и L внутригранульную смесь гранулируют, и гранулированную смесь сортируют по размеру.

Внегранульные ингредиенты (глидант и смазывающий агент) взвешивают и просеивают для смешивания. Внегранульные ингредиенты и измельченные гранулы просеивают и затем добавляют в подходящий блендер и перемешивают.

Затем смешанные материалы инкапсулируют в капсулы 1 размера, вручную заполняя капсулы. Капсулы хранят в условиях окружающей среды (15-25°C).

Хотя был описан ряд вариантов осуществления, объем этого описания должен определяться прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, которые были представлены в качестве примера. Содержание всех ссылок (включая литературные ссылки, выданные патенты, опубликованные заявки на патенты и

одновременно рассматриваемые заявки на патенты), цитируемые в данной заявке, явным образом включены в настоящий документ во всей своей полноте посредством ссылки. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют общепринятое значение, обычно известное среднему специалисту в данной области техники.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль соединения, представленного формулой соединения 1:

- 2. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль по п. 1, которая по меньшей мере, на 80% по массе является кристаллической.
- 3. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль по п. 2, где соль является на, по меньшей мере, 60% единственной кристаллической формой, по меньшей мере, 70% единственной кристаллической формой, по меньшей мере, 80% единственной кристаллической формой, по меньшей мере, 90% единственной кристаллической формой, по меньшей мере, 95% единственной кристаллической формы, или по меньшей мере, 99% единственной кристаллической формой по массе.
- 4. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль по любому из пп. 1-3, где соль имеет химическую чистоту, по меньшей мере, 60%, по меньшей мере, 70%, по меньшей мере, 80%, по меньшей мере, 90%, по меньшей мере, 95%, или, по меньшей мере, 99% по массе.
- 5. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль по любому из пп. 1-4, где соль является гидратом.
- 6. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль по любому из пп. 1-5, где соль, являющаяся кристаллической Формой A, характеризуется пиками рентгеновской дифрактограммы при углах $2\theta \ (\pm \ 0.2^\circ) \ 4.4^\circ, \ 15.6^\circ \ u \ 18.9^\circ.$
- 7. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль по п. 6, где кристаллическая Форма А дополнительно характеризуется пиками рентгеновской дифрактограммы при углах 2θ (± 0.2°) 11.5° , 16.4° , 19.6° и 25.5° .
- 8. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль по любому из пп. 6 и 7, где кристаллическая Форма A дополнительно характеризуется, по меньшей мере, одним из пиков порошковой рентгеновской дифракции при углах $2\theta \ (\pm \ 0.2^{\circ})$ выбранных из 8.7° , 15.2° , 18.6° , 21.4° и 25.1° .
- 9. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль по любому из пп. 6-8, где кристаллическая Форма A характеризуется порошковой рентгенограммой, по существу, аналогичной фиг. 7A.
- 10. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль по любому из пп. 1-5, где кристаллическая Форма является кристаллической Формой В, характеризующейся пиками рентгеновской дифрактограммы при углах $2\theta (\pm 0.2^{\circ}) 6.0^{\circ}$, 7.0° и 7.2° .

- 11. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль по п. 10, где кристаллическая Форма В дополнительно характеризуется по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции углах $2\theta \ (\pm 0.2^{\circ})$ выбранных из 9.3° и 12.5° .
- 12. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль по любому из пп. 10 и 11, где кристаллическая Форма В дополнительно характеризуется по меньшей мере одним из пиков порошковой рентгеновской дифракции при углах $2\theta~(\pm~0,2^\circ)$ выбранных из $15,6^\circ$ и $19,0^\circ$.
- 13. Трис(гидроксиметил) аминометановая соль по любому из пп. 10-12, где кристаллическая Φ орма B характеризуется порошковой рентгенограммой, по существу, аналогичной фиг. 8A.
- 14. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль по любому из пп. 1-5, где кристаллическая Форма является кристаллической Формой С характеризуется пиками рентгеновской дифрактограммы при углах $2\theta \ (\pm \ 0.2^{\circ}) \ 4.5^{\circ}$, 13.5° и 18.0° .
- 15. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль по п. 14, где кристаллическая Форма С дополнительно характеризуется по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции углах $2\theta \ (\pm \ 0.2^{\circ})$ выбранных из 14.3° , 18.3° и 23.5° .
- 16. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль по любому из пп. 13 и 14, где кристаллическая Форма С дополнительно характеризуется по меньшей мере одним из пиков порошковой рентгеновской дифракции при углах 2θ (± 0,2°) выбранных из $16,3^{\circ}$, $19,0^{\circ}$, $21,2^{\circ}$, $22,5^{\circ}$ и $22,8^{\circ}$.
- 17. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль по любому из пп. 13-16, где кристаллическая Форма С характеризуется порошковой рентгенограммой, по существу, аналогичной фиг. 9A.
 - 18. Натриевая соль соединения, представленного формулой соединения 1:

19. Кристаллическая форма соединения, представленного формулой соединения 1:

- 20. Кристаллическая Форма по п. 19, где соединение является ангидратом.
- 21. Кристаллическая Форма по любому из пп. 19 и 20, где кристаллическая Форма является кристаллической Формой A, характеризующейся пиками рентгеновской дифрактограммы при углах $2\theta \ (\pm \ 0.2^\circ) \ 5.8^\circ, \ 11.6^\circ \ u \ 12.8^\circ.$
- 22. Кристаллическая Форма по п. 21, где кристаллическая Форма A дополнительно характеризуется пиками порошковой рентгеновской дифракции при угле $2\theta \ (\pm \ 0,2^{\circ}) \ 8,1^{\circ}$ и $16,9^{\circ}$.
- 23. Кристаллическая Форма по любому из пп. 21 и 22, где кристаллическая Форма А дополнительно характеризуется по меньшей мере, одним из пиков порошковой рентгеновской дифракции при углах $2\theta \ (\pm \ 0.2^{\circ})$ выбранных из 11.4° , 24.6° , 24.9° и 25.1° .
- 24. Кристаллическая Форма по любому из пп. 21-23, где кристаллическая Форма А характеризуется порошковой рентгенограммой, по существу, аналогичной фиг. 2A.
- 25. Кристаллическая Форма по любому из пп. 19 и 20, где кристаллическая Форма является кристаллической Формой B, характеризующейся пиками рентгеновской дифрактограммы при углах $2\theta \ (\pm \ 0.2^\circ) \ 6.5^\circ, \ 12.9^\circ$ и 25.1° .
- 26. Кристаллическая Форма по п. 25, где кристаллическая Форма В дополнительно характеризуется по меньшей мере, одним пиком порошковой рентгеновской дифракции углах $2\theta (\pm 0,2^{\circ})$ выбранных из $13,1^{\circ}$ и $15,7^{\circ}$.
- 27. Кристаллическая Форма по любому из пп. 25 и 26, где кристаллическая Форма В дополнительно характеризуется по меньшей мере, одним из пиков порошковой рентгеновской дифракции при углах $2\theta~(\pm~0,2^\circ)$ выбранных из $8,5^\circ,~11,1^\circ,~11,4^\circ,~17,3^\circ,~20,5^\circ,~21,9^\circ$ и $25,9^\circ$.
- 28. Кристаллическая Форма по любому из пп. 25-27, где кристаллическая Форма В характеризуется порошковой рентгенограммой, по существу, аналогичной фиг. 3A.
- 29. Кристаллическая Форма по любому из пп. 19 и 20, где кристаллическая Форма является кристаллической Формой C, характеризующейся пиками рентгеновской дифрактограммы при углах $2\theta \ (\pm \ 0.2^\circ) \ 5.7^\circ, \ 11.4^\circ \ u \ 25.0^\circ.$
- 30. Кристаллическая Форма по п. 29, где кристаллическая Форма С дополнительно характеризуется по меньшей мере, одним пиком порошковой рентгеновской дифракции углах $2\theta (\pm 0.2^{\circ})$ выбранных из $3.2^{\circ},17.4^{\circ}$ и 18.4° .
- 31. Кристаллическая Форма по любому из пп. 29 и 30, где кристаллическая Форма C дополнительно характеризуется по меньшей мере, одним из пиков порошковой

рентгеновской дифракции при углах $2\theta \ (\pm \ 0.2^{\circ})$ выбранных из 12.8° , 16.2° , 19.0° , 27.5° и 31.7° .

- 32. Кристаллическая Форма по любому из пп. 29-31, где кристаллическая Форма С характеризуется порошковой рентгенограммой, по существу, аналогичной фиг. 4A.
- 33. Кристаллическая Форма по любому из пп. 19 и 20, где кристаллическая Форма является кристаллической Формой D, характеризующейся пиками рентгеновской дифрактограммы при углах $2\theta \ (\pm \ 0.2^{\circ}) \ 5.9^{\circ}, \ 11.9^{\circ} \ u \ 17.1^{\circ}$.
- 34. Кристаллическая Форма по п. 33, где кристаллическая Форма D дополнительно характеризуется пиками порошковой рентгеновской дифракции при угле $2\theta~(\pm~0,2^\circ)~11,2^\circ$ и $23,3^\circ$.
- 35. Кристаллическая Форма по любому из пп. 33 и 34, где кристаллическая Форма D дополнительно характеризуется по меньшей мере, одним из пиков порошковой рентгеновской дифракции при углах $2\theta \ (\pm \ 0.2^{\circ})$ выбранных из 12.7° , 13.4° , 18.8° , 19.7° , 20.8° , 22.0° , 22.5° , 22.7° и 24.6° .
- 36. Кристаллическая Форма по любому из пп. 33-35, где кристаллическая Форма D характеризуется порошковой рентгенограммой, по существу, аналогичной фиг. 5A.
- 37. Кристаллическая Форма по любому из пп. 19-36, где соединение является на, по меньшей мере, 60% единственной кристаллической формой, по меньшей мере, 70% единственной кристаллической формой, по меньшей мере, 80% единственной кристаллической формой, по меньшей мере, 90% единственной кристаллической формой, по меньшей мере, 95% единственной кристаллической формой, или по меньшей мере, 99% единственной кристаллической формой по массе.
- 38. Кристаллическая Форма по любому из пп. 19-37, где соединение имеет химическую чистоту, по меньшей мере, 60%, по меньшей мере, 70%, по меньшей мере, 80%, по меньшей мере, 95%, или, по меньшей мере, 99% по массе.
- 39. Фармацевтическая композиция, содержащая трис(гидроксиметил)аминометановую соль по любому из пп. 1-17, натриевую соль по п. 18, или кристаллическую Форму по любому из пп. 19-38 и фармацевтически приемлемый носитель.
- 40. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую Форму А трис(гидроксиметил)аминометановой соли по любому из пп. 6-9 и фармацевтически приемлемый носитель.
- 41. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую Форму В трис(гидроксиметил)аминометановой соли по любому из пп. 10-13 и фармацевтически приемлемый носитель.
- 42. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую Форму С трис(гидроксиметил)аминометановой соли по любому из пп. 14-17 и фармацевтически приемлемый носитель.
- 43. Фармацевтическая композиция, содержащая натриевую соль по п. 18 и фармацевтически приемлемый носитель.

- 44. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую Форму А по любому из пп. 21-24 и фармацевтически приемлемый носитель.
- 45. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую Форму В по любому из пп. 25-28 и фармацевтически приемлемый носитель.
- 46. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую Форму C по любому из пп. 29-32 и фармацевтически приемлемый носитель.
- 47. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую Форму D по любому из пп. 33-36 и фармацевтически приемлемый носитель.
- 48. Фармацевтическая композиция, содержащая трис(гидроксиметил)аминометановую соль по любому из пп. 1-17, натриевую соль по п. 18, или кристаллическую Форму по любому из пп. 19-38 и один или более внутригранульных эксципиентов.
- 49. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую Форму А трис(гидроксиметил)аминометановой соли по любому из пп. 6-9 и один или более внутригранульных эксципиентов.
- 50. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую Форму В трис(гидроксиметил)аминометановой соли по любому из пп. 10-13 и один или более внутригранульных эксципиентов.
- 51. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую Форма С трис(гидроксиметил)аминометановой соли по любому из пп. 14-17 и один или более внутригранульных эксципиентов.
- 52. Фармацевтическая композиция, содержащая натриевую соль по п. 18 и один или более внутригранульных эксципиентов.
- 53. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую Форму А по любому из пп. 21-24 и один или более внутригранульных эксципиентов.
- 54. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую Форму В по любому из пп. 25-28 и один или более внутригранульных эксципиентов.
- 55. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую Форму С по любому из пп. 29-32 и один или более внутригранульных эксципиентов.
- 56. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую Форму D по любому из пп. 33-36 и один или более внутригранульных эксципиентов.
- 57. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 50-56, дополнительно содержащая один или более внегранульных эксципиентов.
- 58. Фармацевтическая композиция, содержащая трис(гидроксиметил)аминометановую соль по любому из пп. 1-17, натриевую соль по п. 18, или кристаллическую Форму по любому из пп. 19-38 и фармацевтически приемлемый носитель в виде твердой дисперсии.
- 59. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой соединения 1:

и фармацевтически приемлемый носитель в виде твердой дисперсии.

- 60. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества трис(гидроксиметил)аминометановой соли по любому из пп. 1-17, натриевой соли по п. 18, кристаллической Формы по любому из пп. 19-38, или фармацевтической композиции по любому из пп. 39-59.
 - 61. Способ по п. 60, где рак включает солидный рак.
 - 62. Способ по любому из пп. 60 и 61, где рак выбран из

рака легких, рака груди, трижды отрицательного рака груди, меланомы, глиобластомы, рака простаты, рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака костей, рака головы или шеи, рака кожи, кожного или внутриглазного злокачественного эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карциномы вульвы, рака пищевода, рак тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечника, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, солидных опухолей детского возраста, рака почки или мочеточника, карциномы почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), опухолевого ангиогенеза, опухоли оси позвоночника, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, саркомы Капоши, эпидермоидного рака, плоскоклеточного рака, рака, вызванного окружающей средой и РТЕN мутантного рака; и

рака желчных путей или рака фатерова соска, немелкоклеточного рака легкого, бронхоальвеолярной карциномы, рака печени, рака яичников и рака верхних отделов пищеварительного тракта.

- 63. Способ по п. 60, где раком является гематологический рак.
- 64. Способ по п. 63, где гематологический рак выбран из миеломы, лимфомы и лейкоза.
 - 65. Способ по любому из пп.63 и 64, где гематологический рак выбран из

острого миелоидного лейкоза, множественной миеломы, В-пролимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, фолликулярной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, анапластической крупноклеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, лимфоцитарной лимфомы, рака мочевого пузыря, первичной лимфомы ЦНС и Т-клеточной лимфомы;

резистентного к химиотерапии острого миелоидного лейкоза, резистентного к

цитарабину острого миелоидного лейкоза, острого моноцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, В-клеточной лимфомы, диффузной смешанной клеточной лимфомы, миелодиспластического синдрома, миелодиспластического/миелопролиферативного новообразования, первичной эффузионной лимфомы, эритролейкоза, хронического миелоидного лейкоза, хронического моноцитарного лейкоза, двойной диффузной В-крупноклеточной лимфомы и тройной диффузной В-крупноклеточной лимфомы;

ангиоиммунобластной лимфомы, лимфомы Беркитта, Беркитт-подобной лимфомы, бластной NK-клеточной лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы, лимфобластной лимфомы, МАLТ-лимфомы, В-крупноклеточной лимфомы средостения, узловой Вклеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, малой лимфоцитарной лимфомы, щитовидной фолликулярной лимфомы, макроглобулинемии лимфомы железы, Вальденстрема, тромбоцитемии, хронического идиопатического эссенциальной миелофиброза и истинной полицитемии.

- 66. Применение трис(гидроксиметил)аминометановой соли по любому из пп. 1-17, натриевой соли по п. 18, кристаллической Формы по любому из пп. 19-38, или фармацевтической композиции по любому из пп. 39-59 для производства лекарственного средства для лечения рака.
 - 67. Применение по п. 66, где рак включает солидную опухоль.
 - 68. Применение по любому из пп. 66 и 67, где рак выбран из

рака легких, рака груди, трижды отрицательного рака груди, меланомы, глиобластомы, рака простаты, рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака костей, рака головы или шеи, рака кожи, кожного или внутриглазного злокачественного эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карциномы вульвы, рака пищевода, рак тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечника, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, солидных опухолей детского возраста, рака почки или мочеточника, карциномы почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), опухолевого ангиогенеза, опухоли оси позвоночника, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, саркомы Капоши, эпидермоидного рака, плоскоклеточного рака, рака, вызванного окружающей средой и РТЕN мутантного рака; и

рака желчных путей или рака фатерова соска, немелкоклеточного рака легкого, бронхоальвеолярной карциномы, рака печени, рака яичников и рака верхних отделов пищеварительного тракта.

- 69. Применение по п. 66, где раком является гематологический рак.
- 70. Применение по п. 69, где гематологический рак выбран из миеломы, лимфомы и лейкоза.
- 71. Применение по любому из пп. 69 и 70, где гематологический рак выбран из острого миелоидного лейкоза, множественной миеломы, В-пролимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза,

болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, фолликулярной лимфомы, диффузной Вкрупноклеточной лимфомы, анапластической крупноклеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, лимфоцитарной лимфомы, рака мочевого пузыря, первичной лимфомы ЦНС и Т-клеточной лимфомы;

резистентного к химиотерапии острого миелоидного лейкоза, резистентного к цитарабину острого миелоидного лейкоза, острого моноцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, В-клеточной лимфомы, диффузной смешанной клеточной лимфомы, миелодиспластического синдрома, миелодиспластического новообразования, первичной эффузионной лимфомы, эритролейкоза, хронического миелоидного лейкоза, хронического моноцитарного лейкоза, двойной диффузной В-крупноклеточной лимфомы и тройной диффузной В-крупноклеточной лимфомы;

ангиоиммунобластной лимфомы, лимфомы Беркитта, Беркитт-подобной лимфомы, бластной NK-клеточной лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы, лимфобластной лимфомы, MALT-лимфомы, B-крупноклеточной лимфомы средостения, узловой Bклеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, малой лимфоцитарной лимфомы, фолликулярной лимфомы щитовидной железы, лимфомы, макроглобулинемии тромбоцитемии, Вальденстрема, эссенциальной хронического идиопатического миелофиброза и истинной полицитемии.

- 72. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль по любому из пп. 1-17, натриевая соль по п. 18, кристаллическая Форма по любому из пп. 19-38, или фармацевтической 39-59 по любому из ПП. для лечения композиции где трис(гидроксиметил)аминометановая соль, натриевая соль, кристаллическая Форма, или фармацевтическая композиция необязательно объединена c дополнительным терапевтическим агентом.
- 73. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль, натриевая соль, кристаллическая Форма или фармацевтическая композиция по п. 72, где рак включает солидную опухоль.
- 74. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль, натриевая соль, кристаллическая Форма, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 72 и 73, где рак выбран из

рака легких, рака груди, трижды отрицательного рака груди, меланомы, глиобластомы, рака простаты, рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака костей, рака головы или шеи, рака кожи, кожного или внутриглазного злокачественного эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карциномы вульвы, рака пищевода, рак тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечника, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, солидных опухолей детского возраста, рака почки или мочеточника, карциномы почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), опухолевого ангиогенеза, опухоли оси позвоночника, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, саркомы Капоши, эпидермоидного рака, плоскоклеточного рака, рака, вызванного окружающей средой и РТЕN мутантного рака; и

рака желчных путей или рака фатерова соска, немелкоклеточного рака легкого, бронхоальвеолярной карциномы, рака печени, рака яичников и рака верхних отделов пищеварительного тракта.

- 75. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль, натриевая соль, кристаллическая Форма, или фармацевтическая композиция по п. 72, где раком является гематологический рак.
- 76. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль, натриевая соль, кристаллическая Форма, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 72 и 75, где гематологический рак выбран из миеломы, лимфомы и лейкоза.
- 77. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль, натриевая соль, кристаллическая Форма или фармацевтическая композиция по любому из пп. 72, 75 и 76, где гематологический рак выбран из

острого миелоидного лейкоза, множественной миеломы, В-пролимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, фолликулярной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, анапластической крупноклеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, лимфоцитарной лимфомы, рака мочевого пузыря, первичной лимфомы ЦНС и Т-клеточной лимфомы;

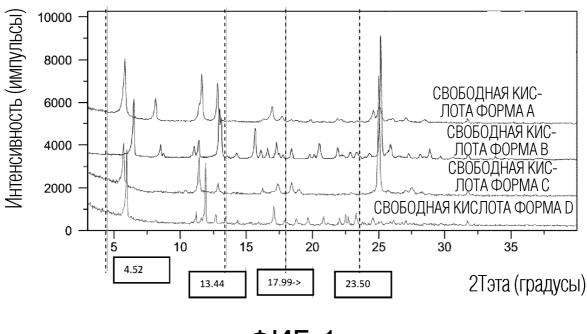
резистентного к химиотерапии острого миелоидного лейкоза, резистентного к цитарабину острого миелоидного лейкоза, острого моноцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, В-клеточной лимфомы, диффузной смешанной клеточной лимфомы, миелодиспластического синдрома, миелодиспластического новообразования, первичной эффузионной лимфомы, эритролейкоза, хронического миелоидного лейкоза, хронического моноцитарного лейкоза, двойной диффузной В-крупноклеточной лимфомы и тройной диффузной В-крупноклеточной лимфомы;

ангиоиммунобластной лимфомы, лимфомы Беркитта, Беркитт-подобной лимфомы, бластной NK-клеточной лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы, лимфобластной лимфомы, MALT-лимфомы, B-крупноклеточной лимфомы средостения, узловой Bклеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, малой лимфоцитарной лимфомы, фолликулярной лимфомы щитовидной железы, лимфомы, макроглобулинемии тромбоцитемии, Вальденстрема, эссенциальной хронического идиопатического миелофиброза и истинной полицитемии.

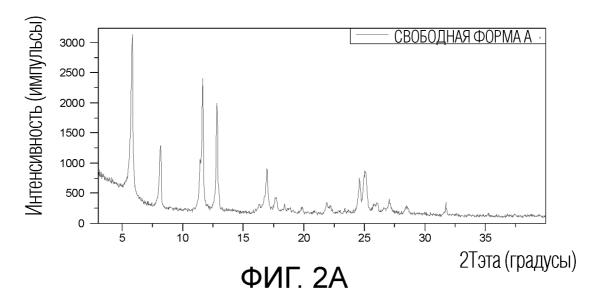
- 78. Способ лечения рака у субъекта, где рак отвечает на ингибирование дигидрооротатдегидрогеназы, включающий введение субъекту эффективного количества трис(гидроксиметил)аминометановой соли по любому из пп. 1-17, натриевой соли по п. 18, кристаллической Формы по любому из пп. 19-38, или фармацевтической композиции по любому из пп. 39-59.
- 79. Применение трис(гидроксиметил)аминометановой соли по любому из пп. 1-17, натриевой соли по п. 18, кристаллической Формы по любому из пп. 19-38 или

фармацевтической композиции по любому из пп. 39-59 для производства лекарственного средства для лечения рака, где рак отвечает на ингибирование дигидрооротатдегидрогеназы.

- 80. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль по любому из пп. 1-17, натриевая соль по п. 18, кристаллическая Форма по любому из пп. 19-38, или фармацевтической композиции по любому из пп. 39-59 для лечения рака, где рак отвечает на ингибирование дигидрооротатдегидрогеназы.
- 81. Способ лечения состояния или заболевания, выбранных ИЗ вирусопосредованного заболевания, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, псориаза, аутоиммунного заболевания или воспалительного расстройства у субъекта, эффективного включающий введение субъекту количества трис(гидроксиметил)аминометановой соли по любому из пп. 1-17, натриевой соли по п. 18, кристаллической Формы по любому из пп. 19-38 или фармацевтической композиции по любому из пп. 39-59.
- 82. Применение трис(гидроксиметил)аминометановой соли по любому из пп. 1-17, натриевой соли по п. 18, кристаллической Формы по любому из пп. 19-38, или фармацевтической композиции по любому из пп. 39-59 для производства лекарственного средства для лечения состояния или заболевания, выбранных из вирус-опосредованного заболевания, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, псориаза, аутоиммунного заболевания или воспалительного расстройства.
- 83. Трис(гидроксиметил)аминометановая соль по любому из пп. 1-17, натриевая соль по п. 18, кристаллическая Форма по любому из пп. 19-38, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 39-59 для лечения заболевания или состояния, выбранных из вирус-опосредованного заболевания, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, псориаза, аутоиммунного заболевания или воспалительного расстройства.
- 84. Способ ингибирования роста и/или метастазов опухолевых клеток у субъекта, где опухолевые клетки отвечают на ингибирование дигидрооротатдегидрогеназы, включающий введение субъекту эффективного количества трис(гидроксиметил)аминометановой соли по любому из пп. 1-17, натриевой соль по п. 18, кристаллической Формы по любому из пп. 19-38, или фармацевтической композиции по любому из пп. 39-59.
- 85. Способ ингибирования дигидрооротатдегидрогеназы у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества трис(гидроксиметил)аминометановой соли по любому из пп. 1-17, натриевой соль по п. 18, кристаллической Формы по любому из пп. 19-38, или фармацевтической композиции по любому из пп. 39-59.

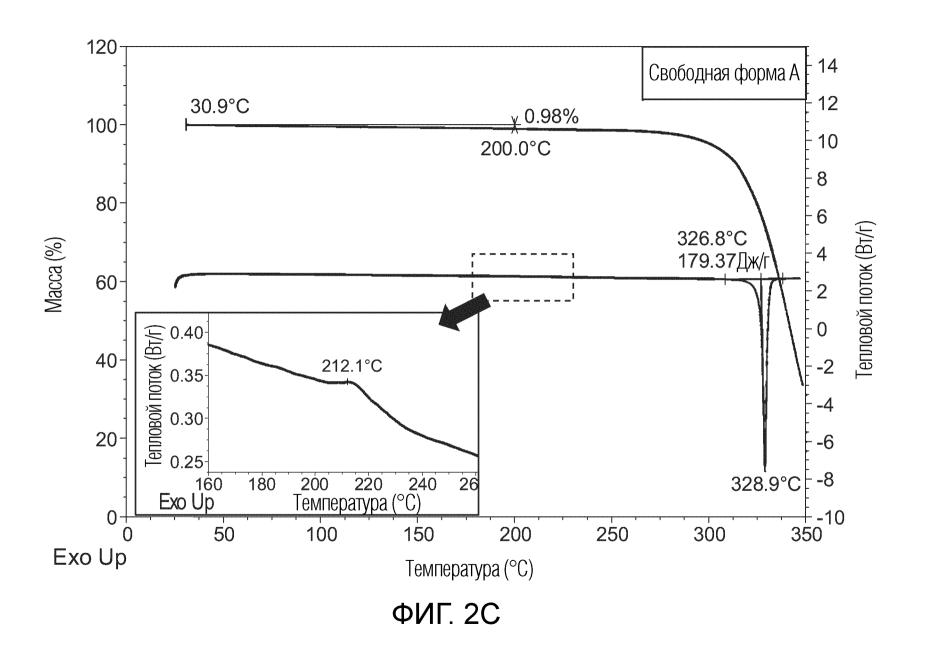


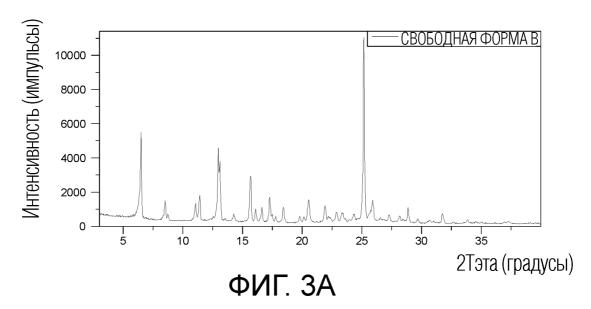
ФИГ. 1



Пол.[°2Т.]	Высота (имп)	Отн. инт. [%]	Пол.[°2Т.]	Высота (имп)	Отн. инт. [%]
5.82	2657.38	100.00	21.87	173.92	6.54
8.15	1044.09	39.29	23.36	72.07	2.71
11.41	776.92	29.24	24.60	552.58	20.79
11.63	2098.91	78.98	24.94	591.59	22.26
12.82	1727.30	65.00	25.14	606.90	22.84
16.28	128.22	4.82	26.06	184.80	6.95
16.95	713.22	26.84	27.03	244.08	9.18
17.65	244.24	9.19	28.48	113.53	4.27
18.40	148.38	5.58	31.72	211.47	7.96
19.89	101.14	3.81			

ФИГ. 2В

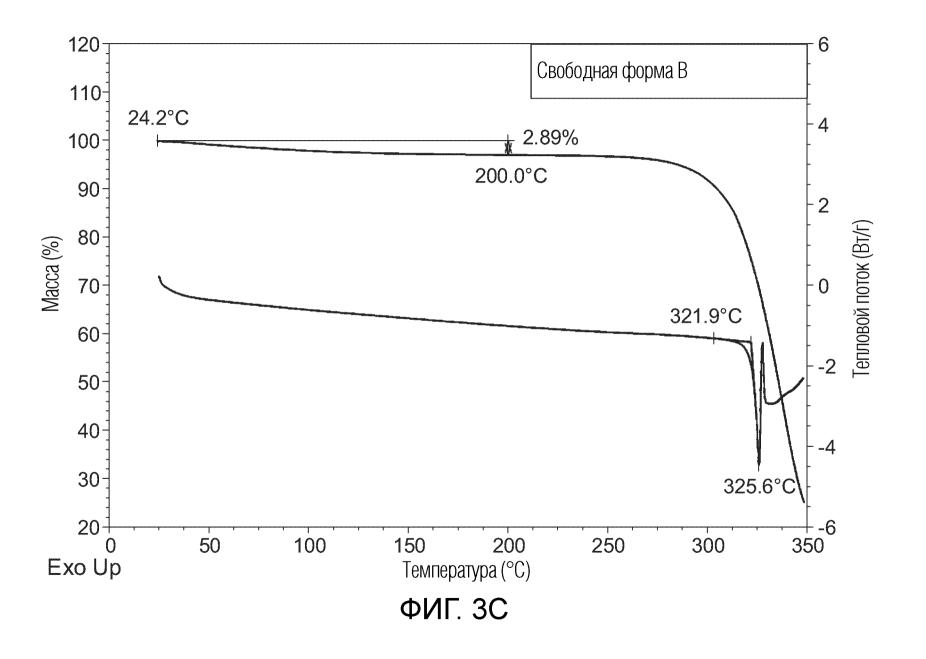


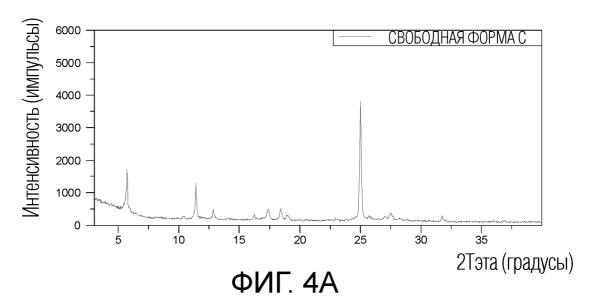


Отн. инт. [%] Пол.[°2Т.] Пол.[°2Т.] Высота (имп) Высота (имп) Отн. инт. [%] 4807.99 6.49 44.80 20.53 1306.06 12.17 1101.05 21.90 9.24 8.51 10.26 992.13 8.75 312.04 2.91 22.24 299.38 2.79 5.49 11.05 1029.62 9.59 22.88 589.68 11.40 1499.14 13.97 23.29 582.34 5.43 12.95 4275.39 39.83 24.31 496.63 4.63 13.11 3279.16 30.55 25.14 10732.88 100.00 25.90 1.74 12.04 13.55 186.33 1292.12 14.25 418.65 3.90 26.52 283.17 2.64 15.67 2641.11 24.61 27.26 470.11 4.38 6.96 16.09 746.95 28.14 407.36 3.80 797.39 884.16 16.61 7.43 28.85 8.24 17.26 29.65 245.80 2.29 1395.08 13.00 17.76 3.24 1.48 348.27 30.67 159.23 18.40 8.08 31.73560.22 5.22 866.81 197.83 19.78 376.21 3.51 33.82 1.84 20.13 340.17 3.17 37.27 107.31 1.00

ФИГ. 3В



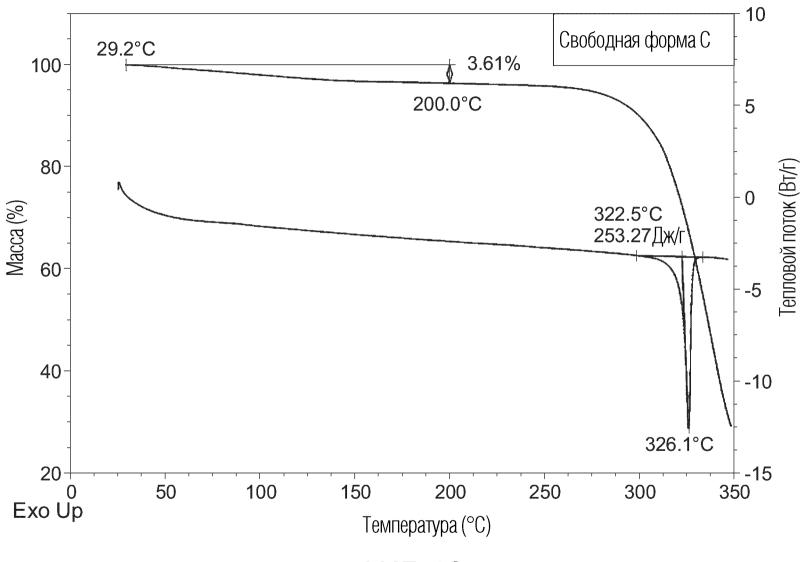




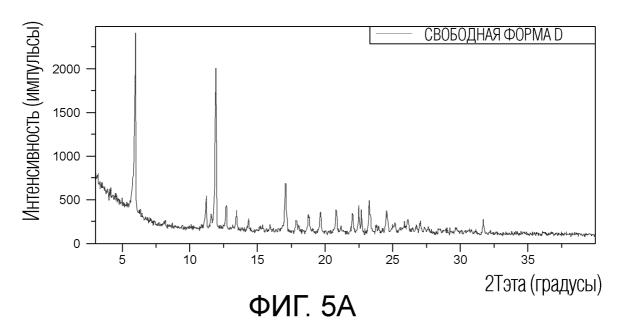
Пол.[°2Т.]	Высота (имп)	Отн. инт. [%]	Пол.[°2Т.]	Высота (имп)	Отн. инт. [%]
3.24	512.84	14.34	18.42	358.14	10.02
5.71	1479.25	41.38	18.96	138.85	3.88
10.40	69.12	1.93	23.01	49.75	1.39
11.41	1073.57	30.03	25.00	3575.12	100.00
12.84	291.72	8.16	27.04	140.08	3.92
16.22	182.57	5.11	27.51	225.28	6.30
17.37	343.09	9.60	31.72	180.45	5.05

ФИГ. 4В



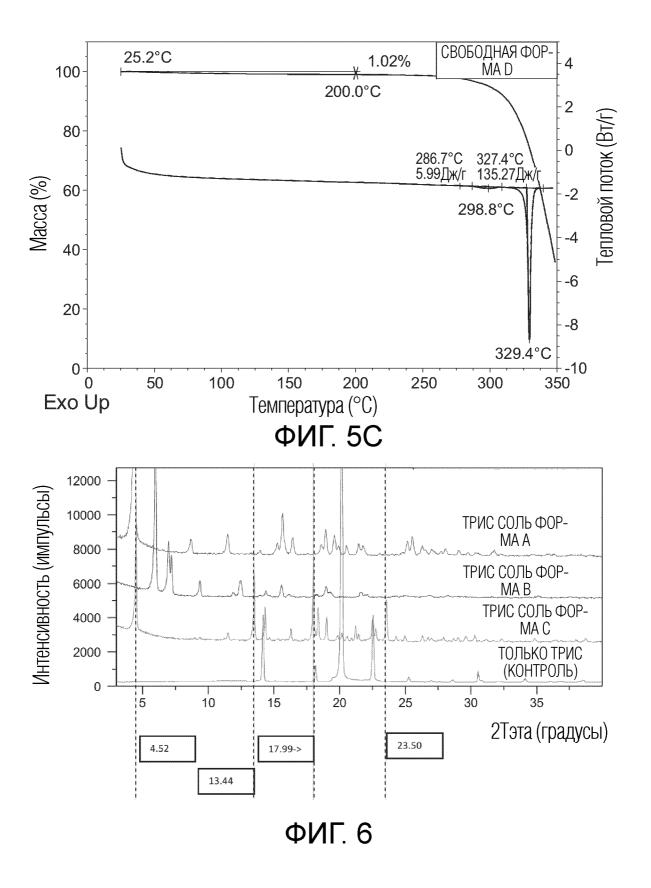


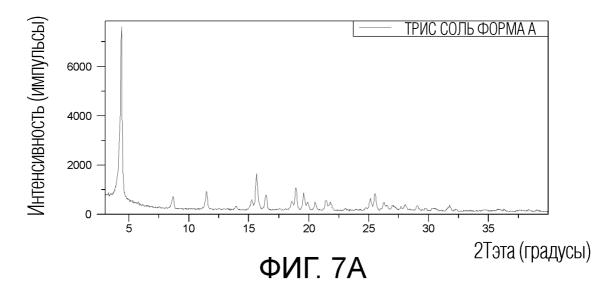
ФИГ. 4С



Пол.[°2Т.]	Высота (имп)	Отн. инт. [%]	Пол.[°2Т.]	Высота (имп)	Отн. инт. [%]
5.94	1975.92	100.00	20.84	256.77	12.99
11.19	367.74	18.61	22.04	207.97	10.53
11.91	1732.79	87.70	22.50	289.63	14.66
12.68	269.42	13.64	22.70	208.76	10.57
13.44	219.79	11.12	23.28	335.86	17.00
14.33	120.63	6.10	24.56	220.11	11.14
15.25	38.87	1.97	25.16	92.77	4.70
17.07	548.61	27.76	26.11	137.27	6.95
17.88	117.30	5.94	27.04	78.96	4.00
18.77	198.29	10.04	31.70	163.25	8.26
19.66	224.20	11.35			

ФИГ. 5В

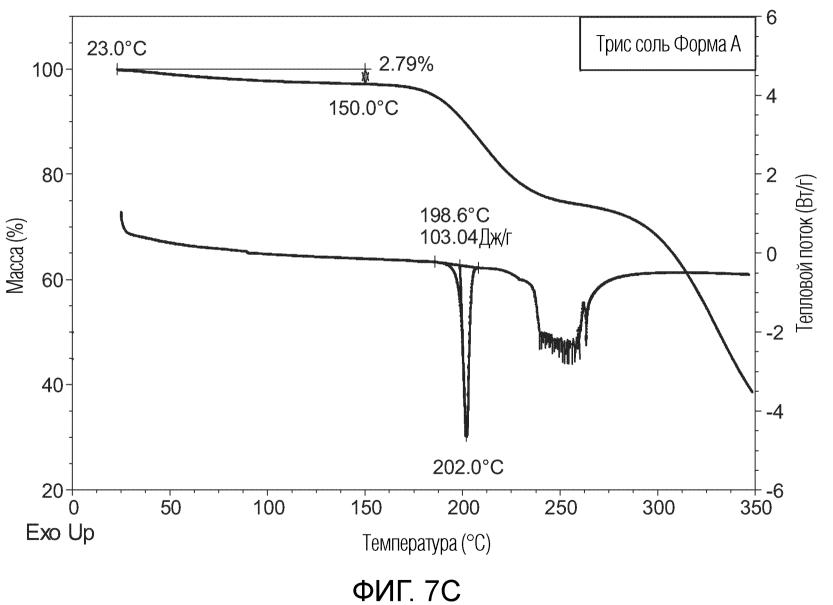


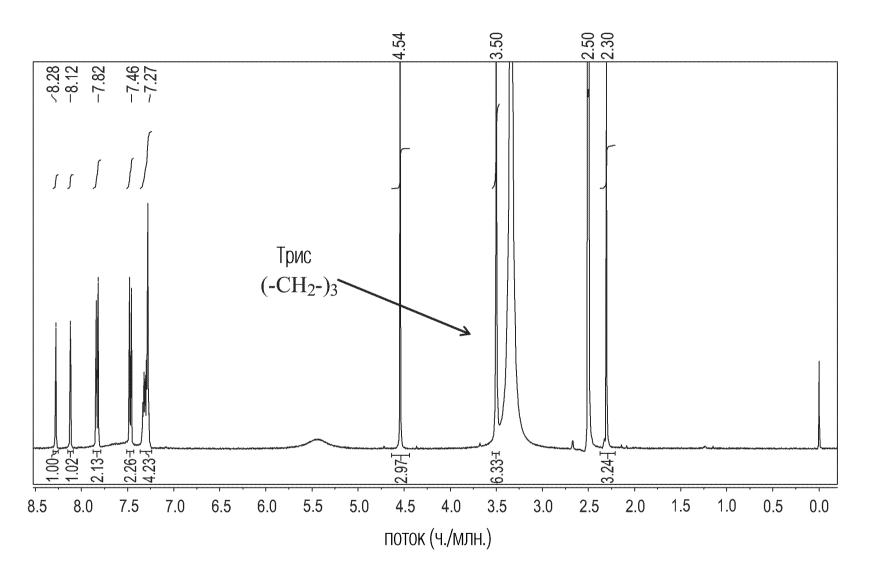


Пол.[°2Т.]	Высота (имп)	Отн. инт. [%]	Пол.[°2Т.]	Высота (имп)	Отн. инт. [%]
4.37	6718.72	100.00	25.51	684.19	10.18
8.68	483.82	7.20	26.24	303.01	4.51
11.48	712.75	10.61	27.00	203.44	3.03
13.93	131.56	1.96	27.69	141.84	2.11
15.23	385.00	5.73	28.04	244.92	3.65
15.63	1432.41	21.32	29.02	193.37	2.88
16.43	604.65	9.00	29.75	95.65	1.42
18.56	344.76	5.13	30.34	104.19	1.55
18.92	899.58	13.39	31.77	222.09	3.31
19.57	699.01	10.40	32.28	62.67	0.93
19.93	301.57	4.49	34.70	51.07	0.76
20.52	322.32	4.80	35.83	73.11	1.09
21.43	399.96	5.95	36.32	74.54	1.11
21.82	274.14	4.08	37.72	46.52	0.69
23.05	77.93	1.16	39.07	54.85	0.82
25.14	496.48	7.39			

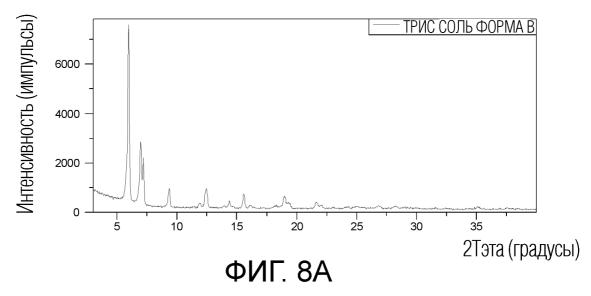
ФИГ. 7В







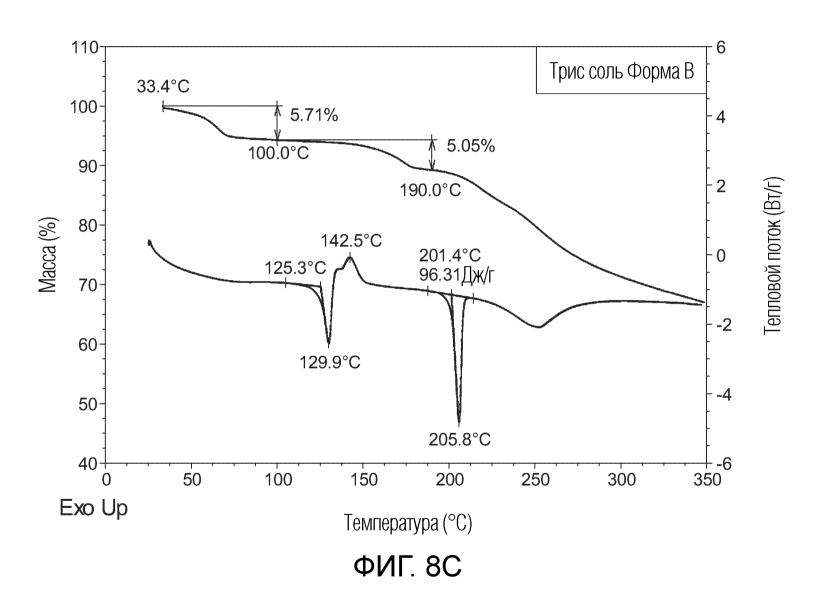
ФИГ. 7D

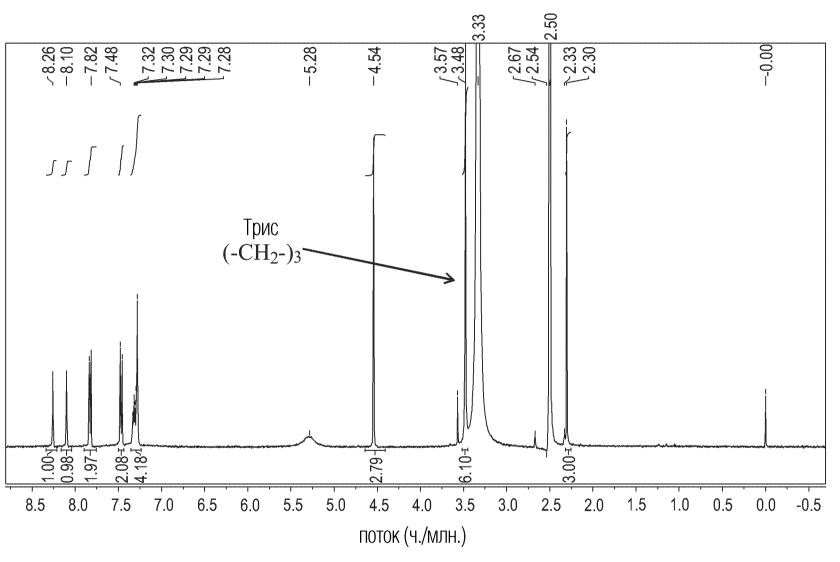


Пол.[°2Т.] Отн. инт. [%] Отн. инт. [%] Пол.[°2Т.] Высота (имп) Высота (имп) 5.97 7062.21 100.00 19.00 432.70 6.136.96 2499.84 35.40 19.35 198.30 2.81 1833.25 25.96 21.58 242.92 3.44 7.20 722.81 22.05 115.64 9.35 10.23 1.64 11.85 178.54 2.53 24.17 40.83 0.58755.45 24.97 12.47 10.70 63.39 0.90 13.92 81.38 1.15 26.77 88.72 1.26 14.37 282.65 4.00 28.22 80.22 1.14 15.59 541.74 7.67 35.14 82.49 1.17 1.51 0.47 16.11 106.45 37.65 33.30 18.26 92.12 1.30

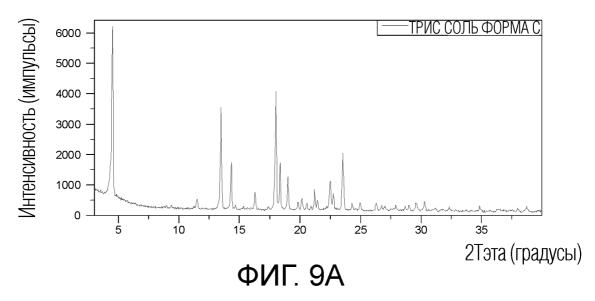
ФИГ. 8В





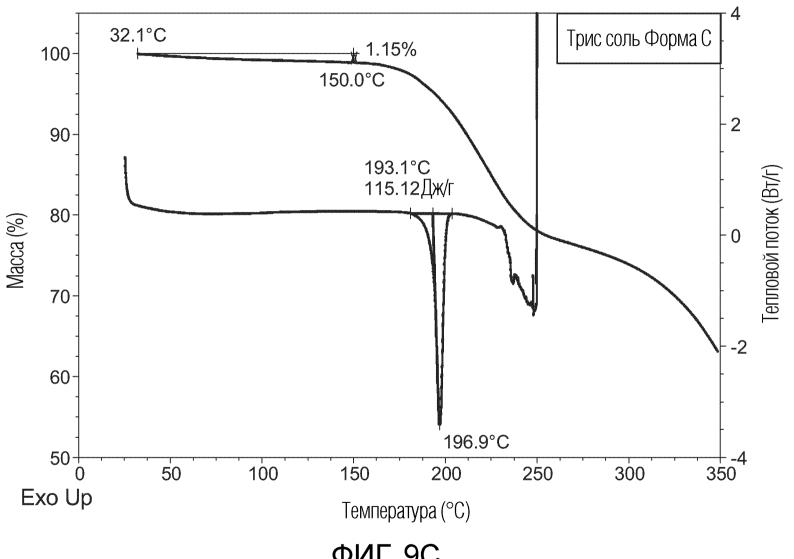


ФИГ. 8D



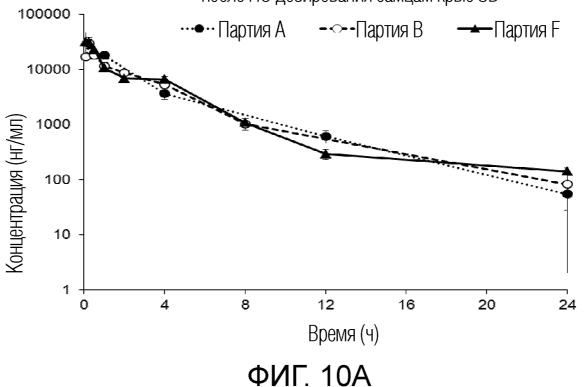
Отн. инт. [%] Пол.[°2Т.] Отн. инт. [%] Пол.[°2Т.] Высота (имп) Высота (имп) 4.49 5484.92 100.00 22.48 951.86 17.35 11.49 318.78 5.81 22.75 507.64 9.26 3370.90 33.34 13.47 61.46 23.54 1828.56 14.32 1486.43 27.10 24.29 237.84 4.34 2.54 14.66 139.45 24.95 247.86 4.52 15.30 77.84 1.42 26.30 234.29 4.27 16.28 570.81 10.41 26.72 182.93 3.34 17.39 76.40 1.39 27.90 181.69 3.31 3835.74 69.93 151.53 18.00 28.68 2.76 18.34 1523.83 27.78 29.01 185.49 3.38 19.00 1092.44 19.92 29.60 229.64 4.19 19.82 250.53 4.57 30.27 306.05 5.58 381.35 20.15 6.95 31.16 86.36 1.57 223.06 20.56 4.07 32.30 127.32 2.32 20.92 155.42 139.32 2.54 34.82 2.83 62.71 21.21 669.67 12.21 38.00 1.14 21.43 324.23 5.91 148.96 2.72 38.72

ФИГ. 9В

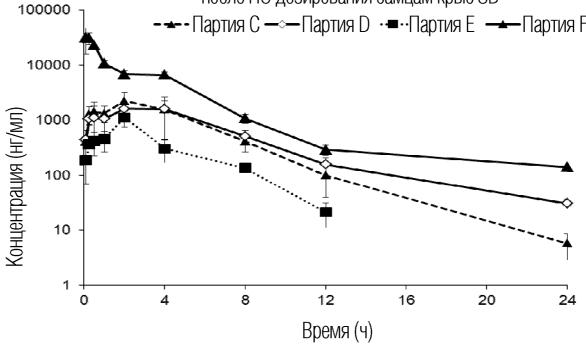


ФИГ. 9С

Средние профили концентрации в плазме-время для Соединения 1 после ПО дозирования самцам крыс SD



Средние профили концентрации в плазме-время для Соединения 1 после ПО дозирования самцам крыс SD
----Партия С — Партия D ---Партия Е — Партия F



ФИГ. 10В