

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290659** (13) **A2**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.07.29

(22) Дата подачи заявки
2013.06.03

(51) Int. Cl. *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА**

(31) **61/655,381**

(32) **2012.06.04**

(33) **US**

(62) **201492082; 2013.06.03**

(71) Заявитель:
ФАРМАСАЙКЛИКС ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:

**Пурро Норберт, Смит Марк, Голдман
Эрик, Верт Дэвид (US)**

(74) Представитель:

**Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Гизатуллина Е.М.,
Джермакян Р.В., Парамонова К.В.
(RU)**

(57) В изобретении раскрывается ингибитор тирозинкиназы Брутона (Btk) 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он, включая его кристаллические формы, сольваты и фармацевтически приемлемые соли. Также раскрываются фармацевтические композиции, которые включают ингибитор Btk, и способы применения ингибитора Btk, самостоятельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами, для лечения аутоиммунных заболеваний или патологических состояний, гетероиммунных заболеваний или патологических состояний, рака, включая лимфому, и воспалительных заболеваний или патологических состояний.

202290659

A2

A2

202290659

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА

В отношении настоящей заявки испрашивается приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 61/655,381, озаглавленной “Кристаллические формы ингибитора тирозинкиназы Брутона”, поданной 4 июня 2012 года, которая полностью включена в настоящее изобретение посредством отсылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

В настоящей заявке описывается ингибитор тирозинкиназы Брутона (Btk) 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он, включая его кристаллические формы, сольваты и фармацевтически приемлемые соли, а также фармацевтические композиции, которые включают ингибитор Btk, и способы применения ингибитора Btk для лечения заболеваний или патологических состояний, на которые благотворное воздействие оказывает ингибирование Btk активности.

СВЕДЕНИЯ О ПРЕДШЕСТВУЮЩЕМ УРОВНЕ ТЕХНИКИ

Тирозинкиназа Брутона (Btk), член семейства Тес нерецепторных тирозинкиназ, представляет собой ключевой фермент системы передачи сигнала, экспрессирующийся всеми типами гемопоэтических клеток за исключением Т лимфоцитов и натуральных киллерных клеток. Btk играет важнейшую роль в метаболическом сигнальном пути В-клетки, связывая стимуляцию клеточного рецептора на поверхности В-клетки (В-клеточного (антигенраспознающего) рецептора, BCR) с последующими внутриклеточными реакциями.

Btk является ключевым регулятором развития, активации, сигнализации и выживания В-клеток. Помимо этого, Btk участвует в ряде метаболических сигнальных путей других гемопоэтических клеток, например, в продуцировании TNF- α в макрофагах, опосредуемом Toll-подобным рецептором (TLR) и цитокиновыми рецепторами, в передаче сигнала с IgE рецептора (называемого Fc epsilon RI) в тучных клетках, в ингибировании Fas/APO-1 апоптотического сигнала в лимфоидных клетках В-клеточной линии и в стимулировании коллагеном агрегации тромбоцитов.

По номенклатуре IUPAC 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил) проп-2-ен-1-он носит название 1-((3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил) проп-2-ен-1-он или 2-пропен-1-он, 1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидинил-, и он получил USAN (одобренное в США) название ибрутиниб. В данном изобретении различные названия ибрутиниба применяются в качестве синонимов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящей заявке раскрывается ингибитор Vtk 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он, включая фармацевтически приемлемые сольваты (в том числе гидраты), полиморфы и аморфные фазы, и способы их применения. Также раскрываются фармацевтически приемлемые соли ингибитора Vtk, включая фармацевтически приемлемые сольваты (в том числе гидраты), полиморфы и аморфные фазы, и способы их применения. 1-((R)-3-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он, а также его фармацевтически приемлемые соли применяются для получения лекарственных средств для лечения заболеваний или патологических состояний, ассоциированных с Vtk активностью. 1-((R)-3-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он представляет собой необратимый ингибитор Vtk.

Также в настоящей заявке описываются способы получения кристаллических форм 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она. Помимо этого описываются фармацевтические композиции, которые включают кристаллические формы, и способы применения ингибитора Vtk для лечения заболеваний или патологических состояний (включая заболевания или патологические состояния, при которых необратимое ингибирование Vtk вызывает терапевтический эффект у млекопитающего, страдающего таким заболеванием или находящегося в таком патологическом состоянии).

Согласно одному варианту изобретение включает безводный 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Согласно другому варианту изобретение включает кристаллический безводный 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Согласно другому варианту изобретение включает аморфный безводный 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

В одном аспекте изобретение включает сольват 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она.

Согласно другому варианту изобретение включает сольват, в котором 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он сольватирован метилизопропилкетон (MIBK), толуолом или метанолом. Согласно одному варианту изобретение включает сольват, в котором 1-((R)-3-(4-амино-3-

(4- феноксифенил)-1Н- пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин- 1-ил)проп- 2- ен-1-он сольватирован метилизопропилкетонем (МІВК) или толуолом. Согласно одному варианту изобретение включает сольват, в котором 1-((R)-3- (4- амино- 3-(4- феноксифенил)-1Н- пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп- 2- ен-1- он сольватирован метанолом.

Согласно другому варианту сольват является безводным.

Согласно другому варианту сольват является кристаллическим.

Согласно ещё одному варианту сольват является аморфным.

В одном аспекте настоящее изобретение включает кристаллическую Форму А 1-((R)-3- (4- амино-3-(4- феноксифенил)-1Н- пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин- 1-ил)проп- 2- ен-1-она, которую характеризует по меньшей мере одно из приведённых ниже свойств:

- (а) порошковая рентгенограмма (XRPD) практически такая, как порошковая рентгенограмма, показанная на **Фиг. 1**;
- (б) порошковая рентгенограмма (XRPD) с характеристическими пиками при значениях угла 2Тета, равных $5.7 \pm 0.1^\circ$, $13.6 \pm 0.1^\circ$, $16.1 \pm 0.1^\circ$, $18.9 \pm 0.1^\circ$, $21.3 \pm 0.1^\circ$ и $21.6 \pm 0.1^\circ$;
- (в) практически такая же порошковая рентгенограмма (XRPD) после хранения при 40°C и относительной влажности (RH) 75% по меньшей мере в течение недели;
- (г) практически такая же порошковая рентгенограмма (XRPD) после хранения при 25°C и относительной влажности (RH) 97% по меньшей мере в течение недели;
- (д) ИК (IR)–спектр практически аналогичен ИК–спектру, представленному на **Фиг. 2**;
- (е) в ИК (IR)–спектре имеются слабые полосы с частотой, примерно 1584 см^{-1} , примерно 1240 см^{-1} , примерно 1147 см^{-1} , примерно 1134 см^{-1} , примерно 1099 см^{-1} и примерно 1067 см^{-1} ;
- (ж) DSC–термограмма практически аналогична DSC–термограмме, представленной на **Фиг. 3**;
- (з) термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) практически аналогична TGA –термограмме, представленной на **Фиг. 4**;
- (и) DSC– термограмма с эндотермическим эффектом начиная примерно со 154°C и пиком (максимумом) примерно при 157°C и экзотермическим эффектом примерно при 159°C ;
- (к) отсутствие гигроскопичности;

(л) экспериментальная величина растворимости в воде примерно 0.013 мг/мл при рН около 8;

или

(м) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) кристаллической Формы А имеет практически такой же паттерн, что и порошковая рентгенограмма, представленная на Фиг. 1. Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) кристаллической Формы А имеет характеристические пики при значениях угла 2θ , равных $5.7\pm 0.1^\circ$, $13.6\pm 0.1^\circ$, $16.1\pm 0.1^\circ$, $18.9\pm 0.1^\circ$, $21.3\pm 0.1^\circ$ и $21.6\pm 0.1^\circ$. Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) кристаллической Формы А остаётся практически такой же после хранения при 40°C и относительной влажности (RH) 75% по меньшей мере в течение недели. Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) кристаллической Формы А остаётся практически такой же после хранения при 25°C и относительной влажности (RH) 97% по меньшей мере в течение недели. Согласно некоторым вариантам ИК (IR)–спектр практически аналогичен ИК–спектру, представленному на Фиг. 2. Согласно некоторым вариантам в ИК (IR)–спектре кристаллической Формы А имеются слабые полосы с частотой, примерно 1584 см^{-1} , примерно 1240 см^{-1} , примерно 1147 см^{-1} , примерно 1134 см^{-1} , примерно 1099 см^{-1} и примерно 1067 см^{-1} . Согласно некоторым вариантам кристаллическая Форма А имеет температуру плавления примерно $155\text{--}156^\circ\text{C}$. Согласно некоторым вариантам DSC термограмма кристаллической Формы А практически аналогична DSC термограмме, представленной на Фиг. 3. Согласно некоторым вариантам термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) кристаллической Формы А практически аналогична TGA –термограмме, представленной на Фиг. 4. Согласно некоторым вариантам на DSC– термограмме кристаллической Формы А наблюдается эндотермический эффект начиная примерно со 154°C с пиком (максимумом) примерно при 157°C и экзотермический эффект примерно при 159°C . Согласно некоторым вариантам кристаллическая Форма А не является гигроскопичной. Согласно некоторым вариантам экспериментальная величина растворимости кристаллической Формы А в воде равна примерно 0.013 мг/мл при рН около 8. Согласно некоторым вариантам кристаллическая Форма А характеризуется наличием свойств, представленных в п.п. (а), (б), (в), (г), (д), (е), (ж), (з), (и), (к) и (л). Согласно некоторым вариантам кристаллическую Форму А получали (кристаллизацией) из этилацетата, изопропилацетата, тетрагидрофурана, метилизобутилкетона (МИБК), метилэтилкетона (МЕК), нитрометана, метанола, этанола, ацетонитрила, диоксана, метил–трет–бутилового эфира (МТВЕ), анизола, ацетона,

гептанов, смеси метанол/вода или смеси ацетон/гептан. Согласно некоторым вариантам кристаллическую Форму А получали (кристаллизацией) из смеси метанол/вода. Согласно некоторым вариантам кристаллическая Форма А является несольватированной. Согласно некоторым вариантам кристаллическая Форма А является безводной.

В одном аспекте настоящее изобретение включает кристаллическую Форму В 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, которую характеризует по меньшей мере одно из приведённых ниже свойств:

- (а) порошковая рентгенограмма (XRPD) практически такая, как порошковая рентгенограмма, показанная на **Фиг. 5**;
- (б) порошковая рентгенограмма (XRPD) с характеристическими пиками при значениях угла 2θ , равных $5.2\pm 0.1^\circ$, $10.2\pm 0.1^\circ$, $16.5\pm 0.1^\circ$, $18.5\pm 0.1^\circ$ и $20.8\pm 0.1^\circ$;
- (в) практически такая же порошковая рентгенограмма (XRPD) после хранения при 40°C и относительной влажности (RH) 75% по меньшей мере в течение недели;
- (г) практически такая же порошковая рентгенограмма (XRPD) после хранения при 25°C и относительной влажности (RH) 97% по меньшей мере в течение недели;
- (д) ИК (IR)–спектр практически аналогичен ИК–спектру, представленному на **Фиг. 6**;
- (е) в ИК (IR)–спектре имеются слабые полосы с частотой, примерно 1586 см^{-1} , примерно 1573 см^{-1} , примерно 1562 см^{-1} , примерно 1229 см^{-1} , примерно 1141 см^{-1} , примерно 1103 см^{-1} , примерно 1056 см^{-1} и примерно 1033 см^{-1} ;
- (ж) DSC–термограмма практически аналогична DSC–термограмме, представленной на **Фиг. 7**;
- (з) термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) практически аналогична TGA–термограмме, представленной на **Фиг. 8**;
- (и) DSC–термограмма с эндотермическим эффектом начиная примерно с $99\text{--}154^\circ\text{C}$ и пиком (максимумом) примерно при $115\text{--}118^\circ\text{C}$;
- (к) экспериментальная величина растворимости в воде примерно 0.0096 мг/мл при pH около 7.42;

или

- (л) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) кристаллической Формы В имеет практически такой же паттерн, что и порошковая рентгенограмма, представленная на **Фиг. 5**. Согласно некоторым вариантам порошковая

рентгенограмма (XRPD) кристаллической Формы В имеет характеристические пики при значениях угла 2θ , равных $5.2\pm 0.1^\circ$, $10.2\pm 0.1^\circ$, $16.5\pm 0.1^\circ$, $18.5\pm 0.1^\circ$ и $20.8\pm 0.1^\circ$. Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) кристаллической Формы В остаётся практически такой же после хранения при 40°C и относительной влажности (RH) 75% по меньшей мере в течение недели. Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) кристаллической Формы В остаётся практически такой же после хранения при 25°C и относительной влажности (RH) 97% по меньшей мере в течение недели. Согласно некоторым вариантам ИК (IR)–спектр практически аналогичен ИК–спектру, представленному на Фиг. 6. Согласно некоторым вариантам в ИК (IR)–спектре кристаллической Формы В имеются слабые полосы с частотой, примерно 1586 см^{-1} , примерно 1573 см^{-1} , примерно 1562 см^{-1} , примерно 1229 см^{-1} , примерно 1141 см^{-1} , примерно 1103 см^{-1} , примерно 1056 см^{-1} и примерно 1033 см^{-1} . Согласно некоторым вариантам DSC термограмма кристаллической Формы В практически аналогична DSC термограмме, представленной на Фиг. 7. Согласно некоторым вариантам термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) кристаллической Формы В практически аналогична TGA –термограмме, представленной на Фиг. 8. Согласно некоторым вариантам на DSC– термограмме кристаллической Формы В наблюдается эндотермический эффект начиная примерно с $99\text{--}106^\circ\text{C}$ с пиком (максимумом) примерно при $115\text{--}118^\circ\text{C}$. Согласно некоторым вариантам экспериментальная величина растворимости кристаллической Формы В в воде равна примерно 0.0096 мг/мл при pH около 7.42. Согласно некоторым вариантам кристаллическая Форма В характеризуется наличием свойств, представленных в п.п. (а), (б), (в), (г), (д), (е), (ж), (з), (и) и (к). Согласно некоторым вариантам кристаллическую Форму В получали (кристаллизацией) из метанола и воды. Согласно некоторым вариантам кристаллическая Форма В является несольватированной. Согласно некоторым вариантам кристаллическая Форма В является безводной.

В одном аспекте настоящее изобретение включает кристаллическую Форму С 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, которую характеризует по меньшей мере одно из приведённых ниже свойств:

- (а) порошковая рентгенограмма (XRPD) практически такая, как порошковая рентгенограмма, показанная на Фиг. 9;
- (б) порошковая рентгенограмма (XRPD) с характеристическими пиками при значениях угла 2θ , равных $7.0\pm 0.1^\circ$, $14.0\pm 0.1^\circ$, $15.7\pm 0.1^\circ$, $18.2\pm 0.1^\circ$, $19.1\pm 0.1^\circ$, $19.5\pm 0.1^\circ$, $20.3\pm 0.1^\circ$, $22.1\pm 0.1^\circ$ и $22.9\pm 0.1^\circ$;

- (в) DSC–термограмма практически аналогична DSC–термограмме, представленной на **Фиг. 10**;
 - (г) термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) практически аналогична TGA –термограмме, представленной на **Фиг. 11**;
 - (д) DSC– термограмма с эндотермическим эффектом начиная примерно со 134–135°C и пиком (максимумом) примерно при 137–139°C;
- или
- (е) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) кристаллической Формы С имеет практически такой же паттерн, что и порошковая рентгенограмма, представленная на Фиг. 9. Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) кристаллической Формы С имеет характеристические пики при значениях угла 2 Тета, равных $7.0\pm 0.1^\circ$, $14.0\pm 0.1^\circ$, $15.7\pm 0.1^\circ$, $18.2\pm 0.1^\circ$, $19.1\pm 0.1^\circ$, $19.5\pm 0.1^\circ$, $20.3\pm 0.1^\circ$, $22.1\pm 0.1^\circ$ и $22.9\pm 0.1^\circ$. Согласно некоторым вариантам DSC термограмма кристаллической Формы С практически аналогична DSC термограмме, представленной на Фиг. 10. Согласно некоторым вариантам термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) кристаллической Формы С практически аналогична TGA –термограмме, представленной на Фиг. 11. Согласно некоторым вариантам на DSC– термограмме кристаллической Формы С наблюдается эндотермический эффект начиная примерно со 134–135°C с пиком (максимумом) примерно при 137–139°C. Согласно некоторым вариантам кристаллическая Форма С характеризуется наличием свойств, представленных в п.п. (а), (б), (в), (г) и (д). Согласно некоторым вариантам кристаллическую Форму С получали (кристаллизацией) из метанола и воды. Согласно некоторым вариантам кристаллическая Форма С является несольватированной. Согласно некоторым вариантам кристаллическая Форма С является безводной.

В одном аспекте настоящее изобретение включает кристаллическую Форму D 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, которую характеризует по меньшей мере одно из приведённых ниже свойств:

- (а) порошковая рентгенограмма (XRPD) практически такая же, как порошковая рентгенограмма, показанная на **Фиг. 12**;
- (б) порошковая рентгенограмма (XRPD) с характеристическими пиками при значениях угла 2 Тета, равных $7.2\pm 0.1^\circ$, $8.0\pm 0.1^\circ$, $9.2\pm 0.1^\circ$, $14.5\pm 0.1^\circ$, $18.5\pm 0.1^\circ$, $19.5\pm 0.1^\circ$, $20.7\pm 0.1^\circ$, $21.0\pm 0.1^\circ$, $21.9\pm 0.1^\circ$ и $22.4\pm 0.1^\circ$;

(в) термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) практически аналогична TGA –термограмме, представленной на **Фиг. 13**;

или

(е) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) кристаллической Формы D имеет практически такой же паттерн, что и порошковая рентгенограмма, представленная на Фиг. 12. Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) кристаллической Формы D имеет характеристические пики при значениях угла 2θ , равных $7.2\pm 0.1^\circ$, $8.0\pm 0.1^\circ$, $9.2\pm 0.1^\circ$, $14.5\pm 0.1^\circ$, $18.5\pm 0.1^\circ$, $19.5\pm 0.1^\circ$, $20.7\pm 0.1^\circ$, $21.0\pm 0.1^\circ$, $21.9\pm 0.1^\circ$ и $22.4\pm 0.1^\circ$. Согласно некоторым вариантам термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) кристаллической Формы D практически аналогична TGA –термограмме, представленной на Фиг. 13. Согласно некоторым вариантам кристаллическая Форма D характеризуется наличием свойств, представленных в п.п. (а), (б) и (в). Согласно некоторым вариантам кристаллическую Форму С получали (кристаллизацией) из метилизобутилкетона (MIBK). Согласно некоторым вариантам кристаллическая Форма D является сольватированной. Согласно некоторым вариантам кристаллическая Форма D сольватирована метилизобутилкетонам.

В одном аспекте настоящее изобретение включает кристаллическую Форму E 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, которую характеризует по меньшей мере одно из приведённых ниже свойств:

(а) порошковая рентгенограмма (XRPD) практически такая, как порошковая рентгенограмма, показанная на **Фиг. 14**;

(б) порошковая рентгенограмма (XRPD) с характеристическими пиками при значениях угла 2θ , равных $7.8\pm 0.1^\circ$, $8.8\pm 0.1^\circ$, $16.1\pm 0.1^\circ$, $18.1\pm 0.1^\circ$, $19.3\pm 0.1^\circ$, $19.5\pm 0.1^\circ$, $20.5\pm 0.1^\circ$, $21.6\pm 0.1^\circ$ и $25.2\pm 0.1^\circ$;

(в) DSC–термограмма практически аналогична DSC–термограмме, представленной на **Фиг. 15**;

(г) термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) практически аналогична TGA –термограмме, представленной на **Фиг. 15**;

или

(д) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) кристаллической Формы E имеет практически такой же паттерн, что и порошковая рентгенограмма, представленная на Фиг. 14. Согласно некоторым вариантам порошковая

рентгенограмма (XRPD) кристаллической Формы Е имеет характеристические пики при значениях угла 2 Тета, равных $7.8\pm 0.1^\circ$, $8.8\pm 0.1^\circ$, $16.1\pm 0.1^\circ$, $18.1\pm 0.1^\circ$, $19.3\pm 0.1^\circ$, $19.5\pm 0.1^\circ$, $20.5\pm 0.1^\circ$, $21.6\pm 0.1^\circ$ и $25.2\pm 0.1^\circ$. Согласно некоторым вариантам DSC термограмма кристаллической Формы Е практически аналогична DSC термограмме, представленной на Фиг. 15. Согласно некоторым вариантам термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) кристаллической Формы Е практически аналогична TGA –термограмме, представленной на Фиг. 15. Согласно некоторым вариантам кристаллическая Форма Е характеризуется наличием свойств, представленных в п.п. (а), (б), (в) и (г). Согласно некоторым вариантам кристаллическую Форму Е получали (кристаллизацией) из толуола. Согласно некоторым вариантам кристаллическая Форма Е является сольватированной. Согласно некоторым вариантам кристаллическая Форма Е сольватирована толуолом.

В одном аспекте настоящее изобретение включает кристаллическую Форму F 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, которую характеризует по меньшей мере одно из приведённых ниже свойств:

- (а) порошковая рентгенограмма (XRPD) практически такая же, как порошковая рентгенограмма, показанная на **Фиг. 16**;
- (б) порошковая рентгенограмма (XRPD) с характеристическими пиками при значениях угла 2 Тета, равных $6.2\pm 0.1^\circ$, $10.1\pm 0.1^\circ$, $17.6\pm 0.1^\circ$, $18.6\pm 0.1^\circ$, $20.0\pm 0.1^\circ$, $20.4\pm 0.1^\circ$, $20.7\pm 0.1^\circ$, $22.4\pm 0.1^\circ$, $23.0\pm 0.1^\circ$, $23.2\pm 0.1^\circ$, $24.4\pm 0.1^\circ$, $25.1\pm 0.1^\circ$, $27.6\pm 0.1^\circ$, $29.3\pm 0.1^\circ$ и $29.7\pm 0.1^\circ$;
- (в) параметры элементарной ячейки практически равны приведённым ниже параметрам при 100(2) К:

Кристаллическая система	Триклинная				
Пространственная группа	<i>P1</i>	<i>a</i>	9.6332(3) Å	<i>α</i>	105.762(3)°
		<i>b</i>	9.7536(4) Å	<i>β</i>	95.132(2)°
		<i>c</i>	15.0592(4) Å	<i>γ</i>	111.332(3)°
V	1240.15(7) Å ³				
Z	1				
Плотность (вычисленная)	1.308 Мг/м ³				
Коэффициент поглощения	0.726 мм ⁻¹				
Длина волны	1.54178 Å				
<i>F</i> (000)	518				

или

- (г) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) кристаллической Формы Е имеет практически такой же паттерн, что и порошковая рентгенограмма, представленная на Фиг. 16. Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) кристаллической Формы Е имеет характеристические пики при значениях угла 2 Тета, равных $6.2\pm 0.1^\circ$, $10.1\pm 0.1^\circ$, $17.6\pm 0.1^\circ$, $18.6\pm 0.1^\circ$, $20.0\pm 0.1^\circ$, $20.4\pm 0.1^\circ$, $20.7\pm 0.1^\circ$, $22.4\pm 0.1^\circ$, $23.0\pm 0.1^\circ$, $23.2\pm 0.1^\circ$, $24.4\pm 0.1^\circ$, $25.1\pm 0.1^\circ$, $27.6\pm 0.1^\circ$, $29.3\pm 0.1^\circ$ и $29.7\pm 0.1^\circ$.

Согласно некоторым вариантам параметры элементарной ячейки кристаллической Формы Е практически равны приведённым ниже параметрам при 100(2) К:

Кристаллическая система	Триклинная				
Пространственная группа	<i>P1</i>	<i>a</i>	9.6332(3) Å	<i>α</i>	105.762(3)°
		<i>b</i>	9.7536(4) Å	<i>β</i>	95.132(2)°
		<i>c</i>	15.0592(4) Å	<i>γ</i>	111.332(3)°
V	1240.15(7) Å ³				
Z	1				
Плотность (вычисленная)	1.308 Мг/м ³				
Коэффициент поглощения	0.726 мм ⁻¹				
Длина волны	1.54178 Å				
<i>F</i> (000)	518				

Согласно некоторым вариантам кристаллическую Форму Е получали (кристаллизацией) из метанола. Согласно некоторым вариантам кристаллическая Форма F является сольватированной. Согласно некоторым вариантам кристаллическая Форма F сольватирована метанолом.

В одном аспекте настоящего изобретения предусматривается фармацевтически приемлемая соль 1- ((R)-3- (4- амино-3-(4- феноксифенил)-1H- пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин- 1- ил)проп- 2- ен-1-она, причём фармацевтически приемлемая соль представляет собой кислотно-аддитивную соль (соль присоединения кислоты). Согласно некоторым вариантам фармацевтически приемлемая соль является аморфной. Согласно некоторым вариантам фармацевтически приемлемая соль является кристаллической.

В другом аспекте настоящего изобретения предусматриваются фармацевтические композиции, которые включают 1- ((R)-3- (4- амино-3-(4- феноксифенил)-1H- пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин- 1- ил)проп- 2- ен-1-он по данному описанию и по меньшей мере один дополнительный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и эксципиентов. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция содержит Форму А. Согласно некоторым вариантам

фармацевтическая композиция содержит Форму В. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция содержит Форму С. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция содержит Форму D. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция содержит Форму Е. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция содержит Форму F. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция находится в форме, пригодной для перорального введения млекопитающему. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция находится в виде твёрдой пероральной лекарственной формы. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция содержит примерно от 0.5 мг примерно до 1000 мг кристаллического 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она.

В другом аспекте настоящего изобретения предусматривается фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая:

- (а) примерно от 40 мг примерно до 200 мг 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;
- (б) примерно от 40 вес.% примерно до 50 вес.% наполнителя;
- (в) примерно от 3 вес.% примерно до 10 вес.% разрыхлителя (дезинтегратора);
- (г) примерно от 2 вес.% примерно до 7 вес.% поверхностно-активного вещества; и
- (д) примерно от 0.2 вес.% примерно до 1.0 вес.% смазывающего вещества.

Согласно некоторым вариантам наполнитель выбран из группы, состоящей из лактозы, сахарозы, декстрозы, декстратов, мальтодекстрина, маннита, ксилита, сорбита, циклодекстринов, фосфата кальция, сульфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов, микрокристаллической целлюлозы и талька. Согласно некоторым вариантам наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. Согласно некоторым вариантам разрыхлитель выбран из группы, состоящей из натурального крахмала, прежелатинизированного крахмала, натрия крахмала гликолята, кристаллической метилцеллюлозы, метилцеллюлозы, кроскармеллозы, кроскармеллозы натрия, сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия, сшитой карбоксиметилцеллюлозы, сшитой кроскармеллозы, сшитого крахмала, такого как натрия крахмал гликолят, сшитого полимера, такого как кросповидон, сшитого поливинилпирролидона, альгината натрия, глины или камеди (смолы). Согласно некоторым вариантам разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия. Согласно некоторым вариантам поверхностно-активное вещество (ПАВ) выбрано из группы, состоящей из лаурилсульфата натрия, моноолеата сорбитана, моноолеата полиоксиэтиленсорбитана, полисорбатов, полуксамеров, солей желчных кислот, глицерилмоностеарата, сополимеров этиленоксида и пропиленоксида.

Согласно некоторым вариантам ПАВ представляет собой лаурилсульфат натрия. Согласно некоторым вариантам смазывающее (скользящее) вещество (смазка) выбрано из группы, состоящей из стеариновой кислоты, гидроксида кальция, талька, кукурузного крахмала, стеарилфумарата натрия, стеарата натрия, стеарата магния, стеарата цинка и восков. Согласно некоторым вариантам смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

Согласно некоторым вариантам в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая:

- (а) примерно от 40 мг примерно до 200 мг 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;
- (б) примерно от 40 вес.% примерно до 50 вес.% микрокристаллической целлюлозы;
- (в) примерно от 3 вес.% примерно до 10 вес.% кроскармеллозы натрия;
- (г) примерно от 2 вес.% примерно до 7 вес.% лаурилсульфата натрия; и
- (д) примерно от 0.2 вес.% примерно до 1.0 вес.% стеарата магния.

Согласно некоторым вариантам в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая:

- (а) примерно от 40 вес.% примерно до 50 вес.% 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;
- (б) примерно от 40 вес.% примерно до 50 вес.% микрокристаллической целлюлозы;
- (в) примерно от 3 вес.% примерно до 10 вес.% кроскармеллозы натрия;
- (г) примерно от 2 вес.% примерно до 7 вес.% лаурилсульфата натрия; и
- (д) примерно от 0.2 вес.% примерно до 1.0 вес.% стеарата магния.

Согласно некоторым вариантам в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая:

- (а) 140 мг 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;
- (б) 45.9 вес.% микрокристаллической целлюлозы;
- (в) 7 вес.% кроскармеллозы натрия;
- (г) 4.2 вес.% лаурилсульфата натрия; и
- (д) 0.5 вес.% стеарата магния.

Согласно некоторым вариантам в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая:

- (а) 140 мг 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

- (б) 151.4 мг микрокристаллической целлюлозы;
- (в) 23.0 мг кроскармеллозы натрия;
- (г) 14.0 мг лаурилсульфата натрия; и
- (д) 1.6 мг стеарата магния.

В другом аспекте настоящего изобретения предусматривается фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая:

- (а) примерно от 40 мг примерно до 200 мг кристаллического 1- ((R)-3- (4- амино-3- (4- феноксифенил)-1Н- пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин- 1- ил)проп- 2- ен-1- она;
- (б) примерно от 40 вес.% примерно до 50 вес.% наполнителя;
- (в) примерно от 3 вес.% примерно до 10 вес.% разрыхлителя (дезинтегратора);
- (г) примерно от 2 вес.% примерно до 7 вес.% поверхностно-активного вещества; и
- (д) примерно от 0.2 вес.% примерно до 1.0 вес.% смазывающего вещества.

Согласно некоторым вариантам наполнитель выбран из группы, состоящей из лактозы, сахарозы, декстрозы, декстратов, мальтодекстрина, маннита, ксилита, сорбита, циклодекстринов, фосфата кальция, сульфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов, микрокристаллической целлюлозы, микроцеллюлозы и талька. Согласно некоторым вариантам наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. Согласно некоторым вариантам разрыхлитель выбран из группы, состоящей из натурального крахмала, прежелатинизированного крахмала, натрия крахмала гликолята, кристаллической метилцеллюлозы, метилцеллюлозы, кроскармеллозы, кроскармеллозы натрия, сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия, сшитой карбоксиметилцеллюлозы, сшитой кроскармеллозы, сшитого крахмала, такого как натрия крахмал гликолят, сшитого полимера, такого как кросповидон, сшитого поливинилпирролидона, альгината натрия, глины или камеди (смолы). Согласно некоторым вариантам разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия. Согласно некоторым вариантам поверхностно-активное вещество (ПАВ) выбрано из группы, состоящей из лаурилсульфата натрия, моноолеата сорбитана, моноолеата полиоксиэтиленсорбитана, полисорбатов, полуксамеров, солей желчных кислот, глицерилмоностеарата, сополимеров этиленоксида и пропиленоксида. Согласно некоторым вариантам ПАВ представляет собой лаурилсульфат натрия. Согласно некоторым вариантам смазывающее (скользящее) вещество (смазка) выбрано (выбрана) из группы, состоящей из стеариновой кислоты, гидроксида кальция, талька, кукурузного крахмала, стеарилфумарата натрия, стеарата натрия, стеарата магния, стеарата цинка и восков. Согласно некоторым вариантам смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

Согласно некоторым вариантам в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая:

(а) примерно от 40 мг примерно до 200 мг кристаллического 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(б) примерно от 40 вес.% примерно до 50 вес.% микрокристаллической целлюлозы;

(в) примерно от 3 вес.% примерно до 10 вес.% кроскармеллозы натрия;

(г) примерно от 2 вес.% примерно до 7 вес.% лаурилсульфата натрия; и

(д) примерно от 0.2 вес.% примерно до 1.0 вес.% стеарата магния.

Согласно некоторым вариантам в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая:

(а) примерно от 40 вс.% примерно до 50 вес.% кристаллического 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(б) примерно от 40 вес.% примерно до 50 вес.% микрокристаллической целлюлозы;

(в) примерно от 3 вес.% примерно до 10 вес.% кроскармеллозы натрия;

(г) примерно от 2 вес.% примерно до 7 вес.% лаурилсульфата натрия; и

(д) примерно от 0.2 вес.% примерно до 1.0 вес.% стеарата магния.

Согласно некоторым вариантам в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая:

(а) 140 мг кристаллического 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(б) 45.9 вес.% микрокристаллической целлюлозы;

(в) 7 вес.% кроскармеллозы натрия;

(г) 4.2 вес.% лаурилсульфата натрия; и

(д) 0.5 вес.% стеарата магния.

Согласно некоторым вариантам в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая:

(а) 140 мг кристаллического 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(б) 151.4 мг микрокристаллической целлюлозы;

(в) 23.0 мг кроскармеллозы натрия;

(г) 14.0 мг лаурилсульфата натрия; и

(д) 1.6 мг стеарата магния.

Согласно некоторым из вышеприведённых вариантов фармацевтической композиции кристаллический 1- ((R)-3- (4- амино-3-(4- феноксифенил)-1Н- пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1- ил)проп- 2- ен-1-он представляет собой кристаллическую Форму А. Согласно некоторым из вышеприведённых вариантов фармацевтической композиции кристаллический 1- ((R)-3- (4- амино-3-(4- феноксифенил)-1Н- пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1- ил)проп- 2- ен-1-он представляет собой кристаллическую Форму В. Согласно некоторым из вышеприведённых вариантов фармацевтической композиции кристаллический 1- ((R)-3- (4- амино-3-(4- феноксифенил)-1Н- пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1- ил)проп- 2- ен-1-он представляет собой кристаллическую Форму С. Согласно некоторым из вышеприведённых вариантов фармацевтической композиции кристаллический 1- ((R)-3- (4- амино-3-(4- феноксифенил)-1Н- пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1- ил)проп- 2- ен-1-он представляет собой кристаллическую Форму D. Согласно некоторым из вышеприведённых вариантов фармацевтической композиции кристаллический 1- ((R)-3- (4- амино-3-(4- феноксифенил)-1Н- пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1- ил)проп- 2- ен-1-он представляет собой кристаллическую Форму Е. Согласно некоторым из вышеприведённых вариантов фармацевтической композиции кристаллический 1- ((R)-3- (4- амино-3-(4- феноксифенил)-1Н- пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1- ил)проп- 2- ен-1-он представляет собой кристаллическую Форму F. Согласно некоторым из вышеприведённых вариантов фармацевтической композиции кристаллический 1- ((R)-3- (4- амино-3-(4- феноксифенил)-1Н- пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1- ил)проп- 2- ен-1-он представляет собой смесь двух или более кристаллических форм, выбранных из группы, состоящей из Формы А, Формы В, Формы С, Формы D, Формы Е и Формы F. Согласно другому вышеприведённому варианту в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция, лекарственная форма которой представляет собой твёрдую желатиновую капсулу.

В другом аспекте настоящего изобретения предусматривается фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая:

(а) примерно от 40 мг примерно до 200 мг кристаллической Формы А 1- ((R)-3- (4- амино-3- (4- феноксифенил)-1Н- пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин- 1- ил)проп- 2- ен-1- она;

(б) примерно от 40 вес.% примерно до 50 вес.% наполнителя;

(в) примерно от 3 вес.% примерно до 10 вес.% разрыхлителя;

(г) примерно от 2 вес.% примерно до 7 вес.% поверхностно-активного вещества; и

(д) примерно от 0.2 вес.% примерно до 1.0 вес.% смазывающего вещества.

Согласно некоторым вариантам наполнитель выбран из группы, состоящей из лактозы, сахарозы, декстрозы, декстратов, мальтодекстрина, маннита, ксилита, сорбита, циклодекстринов, фосфата кальция, сульфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов, микрокристаллической целлюлозы, микроцеллюлозы и талька. Согласно некоторым вариантам наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. Согласно некоторым вариантам разрыхлитель выбран из группы, состоящей из натурального крахмала, прежелатинизированного крахмала, крахмал натрия, кристаллической метилцеллюлозы, метилцеллюлозы, кроскармеллозы, кроскармеллозы натрия, сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия, сшитой карбоксиметилцеллюлозы, сшитой кроскармеллозы, сшитого крахмала, такого как натрия крахмал гликолят, сшитого полимера, такого как кросповидон, сшитого поливинилпирролидона, альгината натрия, глины или камеди (смолы). Согласно некоторым вариантам разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия. Согласно некоторым вариантам поверхностно-активное вещество (ПАВ) выбрано из группы, состоящей из лаурилсульфата натрия, моноолеата сорбитана, моноолеата полиоксиэтиленсорбитана, полисорбатов, полочсамеров, солей желчных кислот, глицерилмоностеарата, сополимеров этиленоксида и пропиленоксида. Согласно некоторым вариантам ПАВ представляет собой лаурилсульфат натрия. Согласно некоторым вариантам смазывающее (скользящее) вещество (смазка) выбрано (выбрана) из группы, состоящей из стеариновой кислоты, гидроксида кальция, талька, кукурузного крахмала, стеарилфумарата натрия, стеарата натрия, стеарата магния, стеарата цинка и восков. Согласно некоторым вариантам смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

Согласно некоторым вариантам в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая:

- (а) примерно от 40 мг примерно до 200 мг кристаллической Формы А 1- ((R)-3- (4-амино-3- (4- феноксифенил)-1Н- пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин- 1- ил)проп-2- ен-1- она;
- (б) примерно от 40 вес.% примерно до 50 вес.% микрокристаллической целлюлозы;
- (в) примерно от 3 вес.% примерно до 10 вес.% кроскармеллозы натрия;
- (г) примерно от 2 вес.% примерно до 7 вес.% лаурилсульфата натрия; и
- (д) примерно от 0.2 вес.% примерно до 1.0 вес.% стеарата магния.

Согласно некоторым вариантам в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая:

(а) примерно от 40 вес.% примерно до 50 вес.% кристаллической Формы А 1- ((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(б) примерно от 40 вес.% примерно до 50 вес.% микрокристаллической целлюлозы;

(в) примерно от 3 вес.% примерно до 10 вес.% кроскармеллозы натрия;

(г) примерно от 2 вес.% примерно до 7 вес.% лаурилсульфата натрия; и

(д) примерно от 0.2 вес.% примерно до 1.0 вес.% стеарата магния.

Согласно некоторым вариантам в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая:

(а) 140 мг кристаллической Формы А 1- ((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(б) 45.9 вес.% микрокристаллической целлюлозы;

(в) 7 вес.% кроскармеллозы натрия;

(г) 4.2 вес.% лаурилсульфата натрия; и

(д) 0.5 вес.% стеарата магния.

Согласно некоторым вариантам в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая:

(а) 140 мг кристаллической Формы А 1- ((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(б) 151.4 мг микрокристаллической целлюлозы;

(в) 23.0 мг кроскармеллозы натрия;

(г) 14.0 мг лаурилсульфата натрия; и

(д) 1.6 мг стеарата магния.

В другом аспекте настоящего изобретения предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая: (а) примерно от 40 мг примерно до 200 мг 1- ((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (б) примерно от 40 вес.% примерно до 50 вес.% наполнителя; (в) примерно от 3 вес.% примерно до 10 вес.% разрыхлителя; (г) примерно от 2 вес.% примерно до 7 вес.% поверхностно-активного вещества; и (д) примерно от 0.2 вес.% примерно до 1.0 вес.% смазывающего вещества; причём композиция находится в виде стандартной (однократной, разовой) лекарственной формы в блистерной упаковке, а указанная блистерная упаковка изготовлена из металлической фольги или полимерной плёнки. Согласно некоторым вариантам в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая: (а) 140 мг 1- ((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло [3,4-d] пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она; (б) 45.9 вес.% микрокристаллической

целлюлозы; (в) 7 вес.% кроскармеллозы натрия; (г) 4.2 вес.% лаурилсульфата натрия; и (д) 0.5 вес.% стеарата магния, причём композиция находится в виде стандартной лекарственной формы в блистерной упаковке, а указанная блистерная упаковка изготовлена из металлической фольги или полимерной плёнки.

Согласно другому варианту в настоящем изобретении предусматривается блистерная упаковка, содержащая один или более карманов, где каждый карман содержит стандартную лекарственную форму, включающую:

- (а) примерно от 40 мг примерно до 200 мг 1- ((R)-3- (4- амино-3-(4- феноксифенил)-1H- пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин- 1- ил)проп- 2- ен-1-она;
- (б) примерно от 40 вес.% примерно до 50 вес.% наполнителя; (в) примерно от 3 вес.% примерно до 10 вес.% разрыхлителя; (г) примерно от 2 вес.% примерно до 7 вес.% поверхностно-активного вещества; и (д) примерно от 0.2 вес.% примерно до 1.0 вес.% смазывающего вещества;

причём материалом каждого кармана блистерной упаковки является металлическая фольга или полимерная плёнка.

В другом аспекте настоящего изобретения предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая: (а) примерно от 40 вс.% примерно до 50 вес.% кристаллической Формы А 1- ((R)-3- (4- амино-3-(4- феноксифенил)-1H- пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин- 1- ил)проп- 2- ен-1-она; (б) примерно от 40 вес.% примерно до 50 вес.% наполнителя; (в) примерно от 3 вес.% примерно до 10 вес.% разрыхлителя; (г) примерно от 2 вес.% примерно до 7 вес.% поверхностно-активного вещества; и (д) примерно от 0.2 вес.% примерно до 1.0 вес.% смазывающего вещества; причём композиция находится в виде стандартной лекарственной формы в блистерной упаковке, а материал для указанной блистерной упаковки представляет собой металлическую фольгу или полимерную плёнку. Согласно некоторым вариантам в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая: (а) 140 мг 1- ((R)-3- (4- амино-3-(4- феноксифенил)-1H- пиразоло [3,4-d] пиримидин-1- ил)пиперидин- 1- ил)проп- 2- ен-1-она; (б) 45.9 вес.% микрокристаллической целлюлозы; (в) 7 вес.% кроскармеллозы натрия; (г) 4.2 вес.% лаурилсульфата натрия; и (д) 0.5 вес.% стеарата магния, причём композиция находится в виде стандартной лекарственной формы в блистерной упаковке, а указанная блистерная упаковка изготовлена из металлической фольги или полимерной плёнки.

Согласно другому варианту в настоящем изобретении предусматривается блистерная упаковка, содержащая один или более карманов, где каждый карман содержит стандартную лекарственную форму, включающую:

(а) примерно от 40 мг примерно до 200 мг кристаллической формы А 1- ((R)-3- (4-амино-3-(4- феноксифенил)-1Н- пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин- 1- ил)проп-2- ен-1-она; (б) примерно от 40 вес.% примерно до 50 вес.% наполнителя; (в) примерно от 3 вес.% примерно до 10 вес.% разрыхлителя; (г) примерно от 2 вес.% примерно до 7 вес.% поверхностно-активного вещества; и (д) примерно от 0.2 вес.% примерно до 1.0 вес.% смазывающего вещества;

причём материалом каждого кармана блистерной упаковки является металлическая фольга или полимерная плёнка.

Согласно одному варианту в настоящем изобретении предусматривается набор, который содержит совокупность (несколько) пероральных лекарственных форм, таких как таблетки или капсулы, упаковку, такую как контейнер (сосуд), в котором находятся пероральные лекарственные формы, и инструкции по применению для введения пероральных лекарственных форм в соответствии со способом по настоящему изобретению. Упаковки для стандартных доз, такие как блистерные упаковки, являются хорошим способом упаковки для пероральной лекарственной формы композиций по настоящему изобретению, а в других вариантах эта упаковка воплощается в виде набора в сочетании с инструкциями по применению. Согласно другим вариантам подробная информация о продукте содержится в инструкции по применению в наборе. Блистерная упаковка особенно применима в случае твёрдых пероральных лекарственных форм, и в других вариантах изобретения она применяется, например, в схемах приёма лекарства через день. Согласно одному варианту достаточным является ежедневный приём твёрдых стандартных лекарственных форм в виде одной или более таблеток или капсул композиций по настоящему изобретению, помещённых в блистерную упаковку с инструкциями по применению. Согласно другому варианту достаточным является приём через день твёрдых стандартных лекарственных форм в виде одной или более таблеток или капсул композиций по настоящему изобретению, помещённых в блистерную упаковку с инструкциями по применению.

В одном аспекте настоящего изобретения предусматриваются способы лечения пациента путём введения Соединения 1. Согласно некоторым вариантам в настоящем изобретении предусматривается способ ингибирования активности тирозинкиназы (тирозинкиназ), такой (таких) как Vtk, или способ лечения заболевания, расстройства или патологического состояния у млекопитающего, на которое благотворно действует ингибирование тирозинкиназы (тирозинкиназ), такой как Vtk, причём этот способ включает введение эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой

соли, фармацевтически активного метаболита, фармацевтически приемлемого пролекарства или фармацевтически приемлемого сольвата.

В другом аспекте настоящего изобретения предусматривается применение Соединения 1 для ингибирования активности тирозинкиназы Брутона (Btk) или для лечения заболевания, расстройства или патологического состояния, на которое благотворно действует ингибирование активности тирозинкиназы Брутона (Btk).

Согласно некоторым вариантам кристаллическое Соединение 1 вводят человеку.

Согласно некоторым вариантам кристаллическое Соединение 1 вводят перорально.

Согласно другим вариантам кристаллическое Соединение 1 применяется для приготовления лекарственного средства для ингибирования активности тирозинкиназ. Согласно некоторым вариантам кристаллическое Соединение 1 применяется для приготовления лекарственного средства для ингибирования активности тирозинкиназы Брутона (Btk).

В одном аспекте настоящего изобретения предусматривается способ лечения рака у млекопитающего, включающий введение млекопитающему фармацевтической композиции по настоящему изобретению, содержащей Соединение 1. Согласно некоторым вариантам рак представляет собой В-клеточную злокачественную опухоль. Согласно некоторым вариантам рак представляет собой В-клеточную злокачественную опухоль, выбранную из хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL)/лимфомы из малых лимфоцитов (SLL), лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL), диффузной крупноклеточной В клеточной лимфомы (DLBCL, ДКВКЛ) и множественной миеломы. Согласно некоторым вариантам рак представляет собой лимфому, лейкоз или солидную опухоль. Согласно некоторым вариантам рак представляет собой диффузную крупноклеточную В клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, хроническую лимфоцитарную лимфому, хронический лейкоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмацитарную лимфому/макроглобулинемию Вальденстрёма, лимфому маргинальной зоны селезёнки, плазмноклеточную миелому, плазмоцитому, экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, нодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, лимфому из клеток мантийной зоны, медиастинальную (тимическую) крупноклеточную В-клеточную лимфому, интраваскулярную крупноклеточную В-клеточную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому /лейкоз Беркитта или лимфоматоидный гранулёматоз. Согласно некоторым вариантам, когда субъект болен раковым заболеванием, противораковый агент вводят субъекту наряду с одним из вышеуказанных соединений. Согласно одному варианту противораковый агент представляет собой ингибитор передачи сигнала митоген-активируемой протеинкиназы.

В одном аспекте настоящего изобретения предусматривается способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у млекопитающего, включающий введение млекопитающему фармацевтической композиции по настоящему изобретению, содержащей Соединение 1. Согласно некоторым вариантам воспалительное заболевание представляет собой астму, аппендицит, блефарит, капиллярный бронхит (бронхиолит), бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, колит, конъюнктивит, цистит, дакриoadенит, дерматит, дерматомиозит, энцефалит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасциит, фиброзит, гастрит, гастроэнтерит, гепатит, гнойный гидраденит, ларингит, мастит, менингит, миелит, миокардит, миозит, нефрит, оофорит, орхит, остеоит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитонит, фарингит, плеврит, флебит, пневмонит (пульмонит), пневмонию, проктит, простатит, пиелонефрит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тендонит, тонзиллит, увеит, вагинит, васкулит или вульвит. Согласно некоторым вариантам аутоиммунное заболевание представляет собой воспалительное заболевание кишечника, артрит, волчанку, ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, остеоартрит, болезнь Стилла–Шоффара, ювенильный артрит, диабет, тяжёлую псевдопаралитическую миастению, тиреоидит Хашимото, тиреоидит Орда, болезнь Грейвса, синдром Шёгрена, рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, болезнь Аддисона, опсоклонус–миоклонус–синдром (синдром пляшущих глаз), анкилозирующий спондилоартрит, антифосфолипидный синдром, апластическую анемию, аутоиммунный гепатит, глютенную болезнь, синдром Гудпасчера, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, неврит зрительного нерва (ретробульбарный неврит), склеродермию, первичный билиарный цирроз, синдром Рейтера, артериит Такаюсу, височный (гигантоклеточный) артериит, обусловленную тепловыми антителами аутоиммунную гемолитическую анемию, гранулёматоз Вегенера, псориаз, общую алопецию, болезнь Бехчета, хроническую усталость, вегетативную дистонию, эндометриоз, интерстициальный цистит, нейромиотонию, склеродермию или вульводинию.

В настоящем изобретении предусматриваются изделия, включающие упаковочный материал, Соединение 1 внутри упаковочного материала и этикетку (листок–вкладыш), на которой (в котором) указывается, что Соединение 1 применяется для ингибирования активности тирозинкиназы (тирозинкиназ), такой как Btk.

В другом аспекте настоящего изобретения предусматривается способ лечения аутоиммунного заболевания у млекопитающего, включающий введение млекопитающему Соединения 1.

В другом аспекте настоящего изобретения предусматривается способ лечения гетероиммунного заболевания или патологического состояния у млекопитающего, включающий введение млекопитающему Соединения 1.

В другом аспекте настоящего изобретения предусматривается способ лечения воспалительного заболевания у млекопитающего, включающий введение млекопитающему Соединения 1.

В другом аспекте настоящего изобретения предусматривается способ лечения ракового заболевания у млекопитающего, включающий введение млекопитающему Соединения 1.

В другом аспекте настоящего изобретения предусматривается способ лечения тромбоэмболической болезни (нарушения) у млекопитающего, включающий введение млекопитающему Соединения 1. Тромбоэмболические болезни (нарушения) включают, но без ограничения, инфаркт миокарда, стенокардию, реокклюзию после ангиопластики, рестеноз после ангиопластики, реокклюзию после аортокоронарного шунтирования, рестеноз после аортокоронарного шунтирования, удар, транзиторную ишемическую атаку, окклюзионную болезнь периферических сосудов, лёгочную эмболию или тромбоз глубоких вен.

В другом аспекте настоящего изобретения предусматриваются способы модуляции, включающие необратимое ингибирование активности Vtk или других тирозинкиназ, причём другие тирозинкиназы гомологичны Vtk за счёт присутствия цистеинового остатка (в том числе остатка Cys 481), который может образовывать ковалентную связь с Соединением 1 у млекопитающего, эти способы включают введение млекопитающему, по меньшей мере однократно, эффективного количества Соединения 1. В другом аспекте изобретения предусматриваются способы модуляции, включающие необратимое ингибирование активности Vtk у млекопитающего, заключающиеся во введении млекопитающему, по меньшей мере однократно, эффективного количества Соединения 1. В другом аспекте изобретения предусматриваются способы лечения Vtk–зависимых или Vtk–опосредуемых патологических состояний или заболеваний, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере однократно, эффективного количества Соединения 1.

В другом аспекте изобретения предусматриваются способы лечения воспаления, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере однократно, эффективного количества Соединения 1.

В другом аспекте изобретения предусматриваются способы лечения ракового заболевания, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере однократно,

эффективного количества Соединения 1. Тип рака может включать, но без ограничения, рак поджелудочной железы и другие солидные или гематологические опухоли.

В другом аспекте изобретения предусматриваются способы лечения респираторных заболеваний, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере однократно, эффективного количества Соединения 1. Согласно другому варианту данного аспекта изобретения респираторным заболеванием является астма. Согласно другому варианту данного аспекта изобретения респираторное заболевание включает, но без ограничения, респираторный дистресс-синдром взрослых и аллергическую (экзогенную) бронхиальную астму, неаллергическую (эндогенную) бронхиальную астму, астматическое состояние, хроническую астму, клиническую астму, ночную астму, астму, вызванную аллергеном, аспириновую астму, астму, вызванную физической нагрузкой, изокапническую гипервентиляцию, детскую астму, астму у взрослых, кашлевую астму, профессиональную бронхиальную астму, устойчивую к стероидам астму, сезонную астму.

В другом аспекте изобретения предусматриваются способы предупреждения ревматоидного артрита и/или остеоартрита, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере однократно, эффективного количества Соединения 1.

В другом аспекте изобретения предусматриваются способы лечения воспалительных реакций кожи, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере однократно, эффективного количества Соединения 1. Такие воспалительные реакции кожи включают, например, дерматит, контактный дерматит, экзему, крапивницу, красные угри (розацеа) и рубцы. В другом аспекте изобретения предусматриваются способы уменьшения псориазных поражений на коже, в суставах или других тканях или органах, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере однократно, эффективного количества Соединения 1.

В другом аспекте изобретения предусматривается применение Соединения 1 для получения лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания или патологического состояния у животного, у которого активность Vtk или других тирозинкиназ, гомологичных Vtk за счёт наличия цистеинового остатка (в том числе остатка Cys 481), который может образовывать ковалентную связь по меньшей мере с одним необратимым ингибитором по настоящему изобретению, содействует проявлению патологии и/или симптомов заболевания или патологического состояния. Согласно одному варианту данного аспекта изобретения тирозинкиназный белок представляет собой Vtk. Согласно другому или дополнительному варианту данного аспекта изобретения воспалительные заболевания или патологические состояния представляют собой респираторные, сердечно-сосудистые или пролиферативные заболевания.

Любые из вышеуказанных аспектов включают дополнительные варианты, в которых Соединение 1 (а) вводят млекопитающему системно; (б) вводят млекопитающему перорально; (в) вводят млекопитающему внутривенно; (г) вводят с помощью ингаляции; (д) вводят назально; или (е) вводят млекопитающему в виде инъекции; (ж) вводят млекопитающему местно (дермально); (з) вводят млекопитающему в глаза; или (и) вводят млекопитающему ректально.

Любые из вышеуказанных аспектов имеют дополнительные варианты, включающие одноразовое введение эффективного количества Соединения 1, в том числе варианты, в которых Соединение 1 (i) вводят однократно; (ii) вводят несколько раз в течение одного дня; (iii) неоднократно; или (iv) постоянно.

Любые из вышеуказанных аспектов имеют дополнительные варианты, включающие многократное введение Соединения 1, в том числе дополнительные варианты, в которых (i) Соединение 1 вводят в виде разовой дозы; (ii) время между введениями при многократном введении составляет 6 часов; (iii) Соединение 1 вводят млекопитающему каждые 8 часов. Согласно другим или альтернативным вариантам способ включает лекарственные каникулы, во время которых введение Соединения 1 временно прекращали или дозу вводимого соединения постепенно снижали; по окончании лекарственных каникул введение доз Соединения 1 возобновляли. Продолжительность лекарственных каникул может варьироваться от 2 дней до 1 года.

Согласно некоторым вариантам в любых вариантах настоящего изобретения (включая способы, применение, композиции, комплексную терапию и т.д.) Соединение 1, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, является оптически чистым(-ой) (т.е. по определению методом ВЭЖХ (HPLC) его (её) хиральная чистота выше 99%). Согласно некоторым вариантам в любых вариантах настоящего изобретения (включая способы, применение, композиции, комплексную терапию и т.д.) Соединение 1, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, заменяется на: а) Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, с более низкой хиральной чистотой; б) 1-((S)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, любой оптической чистоты; или в) рацемический 1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В любых вариантах настоящего изобретения (включая способы, применение, композиции, комплексную терапию и т.д.) применяют аморфное Соединение 1. В любых вариантах настоящего изобретения (включая способы, применение, композиции,

комплексную терапию и т.д.) применяют кристаллическое Соединение 1. В любых вариантах настоящего изобретения (включая способы, применение, композиции, комплексную терапию и т.д.) применяют кристаллическое Соединение 1 (Форму А). В любых вариантах настоящего изобретения (включая способы, применение, композиции, комплексную терапию и т.д.) применяют кристаллическое Соединение 1 (Форму В). В любых вариантах настоящего изобретения (включая способы, применение, композиции, комплексную терапию и т.д.) применяют кристаллическое Соединение 1 (Форму С). В любых вариантах настоящего изобретения (включая способы, применение, композиции, комплексную терапию и т.д.) применяют кристаллическое Соединение 1 (Форму D). В любых вариантах настоящего изобретения (включая способы, применение, композиции, комплексную терапию и т.д.) применяют кристаллическое Соединение 1 (Форму Е). В любых вариантах настоящего изобретения (включая способы, применение, композиции, комплексную терапию и т.д.) применяют кристаллическое Соединение 1 (Форму F).

Согласно некоторым вариантам в любых вариантах настоящего изобретения (включая способы, применение, композиции, комплексную терапию и т.д.) Соединение 1, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, заменяется активным метаболитом Соединения 1. Согласно некоторым вариантам активный метаболит находится в кристаллическом виде. Согласно некоторым вариантам активный метаболит находится в аморфном состоянии. Согласно другим вариантам метаболит является выделенным. Согласно некоторым вариантам в любых вариантах настоящего изобретения (включая способы, применение, композиции, комплексную терапию и т.д.) Соединение 1, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, заменяется пролекарством Соединения 1, или дейтерированным аналогом Соединения 1 или его фармацевтическим приемлемой солью.

Другие цели, признаки и преимущества способов и композиций, описанных в настоящей заявке, станут очевидными из нижеприведённого подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и показывают конкретные варианты изобретения, даются только для иллюстрации, так как различные изменения и модификации, соответствующие сущности и объёму настоящего изобретения, будут понятны специалистам в данной области техники из данного подробного описания. Заголовки разделов в настоящей заявке даются только с организационной целью, и их не следует трактовать как ограничивающие описываемый предмет изобретения. Все документы, или отрывки из (части) документов, цитированные в данной заявке, включая, но без ограничения, патенты, заявки на патент, статьи, книги, справочники и научные

труды, тем самым однозначно включены в настоящее изобретение посредством отсылки во всей полноте для любых целей.

ВКЛЮЧЕНИЕ СВЕДЕНИЙ ПОСРЕДСТВОМ ОТСЫЛКИ

Все публикации и заявки на патент, указанные в данном описании, включены в настоящее изобретение посредством отсылки в соответствующих и релевантных случаях.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

На Фиг. 1 показана порошковая рентгенограмма (XRPD) Формы А.

На Фиг. 2 показан инфракрасный (ИК, IR) спектр Формы А.

На Фиг. 3 показана DSC–термограмма Формы А.

На Фиг. 4 показана термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) Формы А.

На Фиг. 5 показана порошковая рентгенограмма (XRPD) Формы В.

На Фиг. 6 показан инфракрасный (ИК, IR) спектр Формы В.

На Фиг. 7 показана DSC–термограмма Формы В.

На Фиг. 8 показана термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) Формы В.

На Фиг. 9 показана порошковая рентгенограмма (XRPD) Формы С.

На Фиг. 10 показана DSC–термограмма Формы С.

На Фиг. 11 показана термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) Формы С.

На Фиг. 12 показана порошковая рентгенограмма (XRPD) Формы D.

На Фиг. 14 показана термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) Формы D.

На Фиг. 14 показана порошковая рентгенограмма (XRPD) Формы E.

На Фиг. 15 показана DSC–термограмма и термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) Формы E.

На Фиг. 16 показана порошковая рентгенограмма (XRPD) Формы F.

СВЕДЕНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Различные роли, которые играет сигнальный путь Btk в различных функциях гемопоэтических клеток, например, в активации В–клеточных рецепторов, наводят на мысль, что низкомолекулярные ингибиторы Btk, такие как Соединение 1, применимы для снижения риска или для лечения ряда заболеваний, на которые влияют и которые влияют на многие типы клеток гемопоэтической линии, включая, например, аутоиммунные заболевания, гетероиммунные патологические состояния или заболевания, воспалительные заболевания, рак (например, В–клеточные пролиферативные расстройства) и тромбоэмболические заболевания (нарушения). Необратимые ингибиторы Btk по настоящему изобретению, такие как Соединение 1, можно также применять для ингибирования небольшой подгруппы других тирозинкиназ, которые гомологичны Btk за

счёт наличия цистеинового остатка (в том числе остатка Cys 481), который может образовывать ковалентную связь с необратимым ингибитором.

Согласно некоторым вариантам Соединение 1 можно применять для лечения аутоиммунного заболевания у млекопитающего, которое включает, но без ограничения, ревматоидный артрит, псориазический артрит, остеоартрит, болезнь Стилла–Шоффара, ювенильный артрит, волчанку, диабет, тяжёлую псевдопаралитическую миастению, тиреоидит Хашимото, тиреоидит Орда, болезнь Грейвса, синдром Шёгрена, рассеянный склероз, синдром Гийена–Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, болезнь Аддисона, опсоклонус–миоклонус–синдром (синдром пляшущих глаз), анкилозирующий спондилоартрит, антифосфолипидный синдром, апластическую анемию, аутоиммунный гепатит, глютеновую болезнь, синдром Гудпасчера, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, неврит зрительного нерва (ретробульбарный неврит), склеродермию, первичный билиарный цирроз, синдром Рейтера, артериит Такааясу, височный (гигантоклеточный) артериит, обусловленную тепловыми антителами аутоиммунную гемолитическую анемию, гранулёматоз Вегенера, псориаз, общую алопецию, болезнь Бехчета, хроническую усталость, вегетативную дистонию, эндометриоз, интерстициальный цистит, нейромиотонию, склеродермию и вульводинию.

Согласно некоторым вариантам Соединение 1 можно применять для лечения гетероиммунных заболеваний или патологических состояний, которые включают, но без ограничения, гомологичную болезнь (вторичную, реакцию трансплантат–против–хозяина), трансплантацию, переливание крови, анафилаксию, аллергию (например, аллергию на пыльцу растений, латекс, лекарства, пищевые продукты, яды насекомых, шерсть животных, перхоть животных, клещевой аллерген домашней пыли или тараканов), повышенную чувствительность типа I, аллергический конъюнктивит, аллергический ринит и атопический дерматит.

Согласно некоторым вариантам Соединение 1 можно применять для лечения воспалительного заболевания у млекопитающего, которое включает, но без ограничения, астму, воспалительное заболевание кишечника, аппендицит, блефарит, капиллярный бронхит, бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, колит, конъюнктивит, цистит, дакриоденит, дерматит, дерматомиозит, энцефалит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасциит, фиброзит, гастрит, гастроэнтерит, гепатит, гнойный гидраденит, ларингит, мастит, менингит, миелит, миокардит, миозит, нефрит, оофорит, орхит, остеоит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитонит, фарингит, плеврит, флебит, пневмонит (пульмонит), пневмонию, простит, простатит,

пиелонефрит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тендонит, тонзиллит, увеит, вагинит, васкулит и вульвит.

Согласно некоторым вариантам способы по настоящему изобретению можно применять для лечения рака, например, В-клеточных пролиферативных расстройств, которые включают, но без ограничения, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, хроническую лимфоцитарную лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому /макроглобулинемию Вальденстрёма, лимфому маргинальной зоны селезёнки, плазмноклеточную миелому, плазмоцитому, экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, нодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, лимфому из клеток мантийной зоны, медиастинальную (тимическую) крупноклеточную В-клеточную лимфому, интраваскулярную (внутрисосудистую) крупноклеточную В-клеточную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому /лейкоз Беркитта и лимфоматоидный гранулёматоз.

Согласно другим вариантам способы по настоящему изобретению можно применять для лечения тромбоземболических болезней (тромбоземболических нарушений), которые включают, но без ограничения, инфаркт миокарда, стенокардию (в том числе нестабильную стенокардию), реокклюзии или рестенозы после ангиопластики или после аортокоронарного шунтирования, удар, транзиторную ишемическую атаку, окклюзионную болезнь периферических сосудов, лёгочную эмболию или тромбоз глубоких вен.

Гематологические злокачественные опухоли

Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение предусматривает способ лечения гематологической злокачественной опухоли у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту некоторого количества Соединения 1.

Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой неходжкинскую лимфому (NHL). Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), лимфому из малых лимфоцитов (SLL), лимфому высокого риска CLL, или не-CLL/SLL лимфому. Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой фолликулярную лимфому (FL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), макроглобулинемию Вальденстрёма, множественную миелому (MM), лимфому маргинальной зоны, лимфому Беркитта, неберкиттовскую В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности или экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны. Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль

представляет собой острый или хронический миелогенный (или миелоидный) лейкоз, миелодиспластический синдром, острый лимфобластный лейкоз или острый лимфобластный лейкоз из клеток–предшественников В лимфоцитов. Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой хронический лимфобластный лейкоз (CLL). Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому из клеток мантийной зоны (MCL). Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой диффузную крупноклеточную В–клеточную лимфому (DLBCL). Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой диффузную крупноклеточную В–клеточную лимфому (DLBCL), ABC подтипа. Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой диффузную крупноклеточную В–клеточную лимфому (DLBCL), GCB подтипа. Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой макроглобулинемию Вальденстрёма (WM). Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому (MM). Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому Беркитта. Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой фолликулярную лимфому (FL). Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой трансформированную фолликулярную лимфому (лимфому из трансформированных клеток). Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому маргинальной зоны.

Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую или рефракто(е)рную (стойкую, не поддающуюся лечению) неходжкинскую лимфому (NHL). Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую или не поддающуюся лечению диффузную крупноклеточную В–клеточную лимфому (DLBCL), рецидивирующую или не поддающуюся лечению лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), рецидивирующую или не поддающуюся лечению фолликулярную лимфому (FL), рецидивирующую или не поддающуюся лечению CLL, рецидивирующую или не поддающуюся лечению SLL, рецидивирующую или не поддающуюся лечению множественную миелому, рецидивирующую или не поддающуюся лечению макроглобулинемию Вальденстрёма, рецидивирующую или не поддающуюся лечению множественную миелому (MM), рецидивирующую или не поддающуюся лечению лимфому маргинальной зоны, рецидивирующую или не поддающуюся лечению лимфому

Беркитта, рецидивирующую или не поддающуюся лечению неберкиттовскую В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности, рецидивирующую или не поддающуюся лечению экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны. Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующий или не поддающийся лечению острый или хронический миелогенный (или миелоидный) лейкоз, рецидивирующий или не поддающийся лечению миелодиспластический синдром, рецидивирующий или не поддающийся лечению острый лимфобластный лейкоз или рецидивирующий или не поддающийся лечению острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников В лимфоцитов. Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующий или не поддающийся лечению хронический лимфобластный лейкоз (CLL). Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую или не поддающуюся лечению лимфому из клеток мантийной зоны (MCL). Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую или не поддающуюся лечению диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL). Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую или не поддающуюся лечению диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), ABC подтипа. Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую или не поддающуюся лечению диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), GCB подтипа. Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую или не поддающуюся лечению макроглобулинемию Вальденстрёма (WM). Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую или не поддающуюся лечению множественную миелому (MM). Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую или не поддающуюся лечению лимфому Беркитта. Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рецидивирующую или не поддающуюся лечению фолликулярную лимфому (FL).

Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой такую гематологическую злокачественную опухоль, которая классифицируется как злокачественная опухоль с высокой степенью риска. Согласно некоторым вариантам гематологическая злокачественная опухоль представляет собой CLL с высокой степенью риска или SLL с высокой степенью риска.

В–лимфопрлиферативные нарушения (BCLDs) представляют собой новообразования (опухоли) крови и охватывают, в частности, неходжкинскую лимфому, множественную миелому и лейкоз. BCLDs могут возникать либо в лимфатических тканях (как в случае лимфомы), либо в костном мозге (как в случае лейкоза или миеломы), и все они связаны с неконтролируемым ростом лимфоцитов или лейкоцитов. Имеется множество подтипов BCLD, например, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) и неходжкинская лимфома (NHL). Течение заболевания и лечение BCLD зависит от типа BCLD; однако, даже внутри каждого подтипа клинические проявления, морфологическая картина и ответ на терапию различаются.

Злокачественные лимфомы представляют собой неопластические трансформации клеток, которые находятся преимущественно в лимфоидных тканях. Две группы злокачественных лимфом представляют собой лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому (NHL). Оба типа лимфом проникают в ретикулоэндотелиальную систему (систему макрофагов). Однако они различаются происхождением неопластических клеток, первичным очагом заболевания, наличием системных симптомов и ответом на лечение (результатом лечения) (Freedman et al., "Non-Hodgkin's Lymphomas" Chapter 134, Cancer Medicine, (издание, одобренное Американским онкологическим обществом, В.С. Decker Inc., Hamilton, Ontario, 2003).

Неходжкинские лимфомы

Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение предусматривает способ лечения неходжкинской лимфомы у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту некоторого количества Соединения 1.

Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение предусматривает также способ лечения рецидивирующей или не поддающейся лечению неходжкинской лимфомы у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1. Согласно некоторым вариантам неходжкинская лимфома представляет собой рецидивирующую или не поддающуюся лечению диффузную крупноклеточную В–клеточную лимфому (DLBCL), рецидивирующую или не поддающуюся лечению лимфому из клеток мантийной зоны, рецидивирующую или не поддающуюся лечению фолликулярную лимфому или рецидивирующую или не поддающуюся лечению CLL.

Неходжкинские лимфомы (NHL) представляют собой группу разнообразных злокачественных опухолей преимущественно В–клеточного происхождения. NHL может появляться в любых органах лимфатической системы, таких как селезёнка, лимфатические узлы или миндалины, и в любом возрасте. NHL часто характеризуется увеличенными

лимфоузлами, лихорадкой и потерей веса. NHL относится либо к В–клеточной, либо к Т–клеточной NHL. Лимфомы, относящиеся к лимфопролиферативным нарушениям, с последующей трансплантацией костного мозга или стволовых клеток, обычно являются В–клеточными NHL. Согласно действующей классификационной системе NHL делится на категории с низкой, средней (промежуточной) и высокой степенью злокачественности в зависимости от естественного течения болезни (см "The Non- Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project," Cancer 49(1982): 2112-2135). Лимфомы низкой степени злокачественности являются индолентными (вялотекущими) со средней выживаемостью от 5 до 10 лет (Horning and Rosenberg (1984) N. Engl. J. Med. 311: 1471-1475). Хотя химиотерапия может вызвать ремиссию большинства вялотекущих лимфом, случаи выздоровления являются редкими, и у большинства пациентов рано или поздно наблюдается рецидив, требующий дополнительного лечения. Лимфомы со средней (промежуточной) и высокой степенью злокачественности являются более агрессивными опухолями, но в этом случае имеется более высокая вероятность излечения с помощью химиотерапии. Однако у значительной части этих пациентов наблюдается рецидив и требуется дополнительное лечение.

Неограничивающий перечень В–клеточных NHL включает лимфому Беркитта (например, эндемичную лимфому Беркитта и спорадическую (случайную) лимфому Беркитта), кожную В–клеточную лимфому, кожную лимфому маргинальной зоны (MZL), диффузную крупноклеточную лимфому (DLBCL), диффузную смешанную мелко– и крупноклеточную лимфому, диффузную мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому с расщепленными ядрами, диффузную лимфому из малых лимфоцитов, экстранодальную В–клеточную лимфому маргинальной зоны, фолликулярную лимфому, фолликулярную мелкоклеточную лимфому с расщепленными ядрами (Степень 1), фолликулярную смешанную мелко– и крупноклеточную лимфому с расщепленными ядрами (Степень 2), фолликулярную крупноклеточную лимфому (Степень 3), интраваскулярную (внутрисосудистую) крупноклеточную В–клеточную лимфому, интраваскулярный лимфоматоз, крупноклеточную иммунобластную лимфому, крупноклеточную лимфому (LCL), иммунобластную лимфому, MALT лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны (мантийно–клеточную лимфому, MCL), лимфобластную лимфому из предшественников В–клеток, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL)/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), экстранодальную В–клеточную лимфому маргинальной зоны–лимфому мукоза–ассоциированной лимфоидной ткани (MALT), медиастинальную крупноклеточную В–клеточную лимфому (лимфому средостения), нодальную В–клеточную лимфому маргинальной зоны, В–клеточную лимфому маргинальной зоны селезёнки, первичную

медиастинальную В-клеточную лимфому, лимфоплазмочитарную лимфому, волосатоклеточный лейкоз, макроглобулинемию Вальденстрёма и первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС, CNS). Другие неходжкинские лимфомы входят в объём настоящего изобретения и известны специалистам в данной области техники.

DLBCL (ДКВКЛ)

Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение предусматривает способ лечения DLCBL у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту некоторого количества Соединения 1. Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение также предусматривает способ лечения рецидивирующей или не поддающейся лечению DLCBL у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1.

В данном контексте термин “диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL, ДКВКЛ)” относится к новообразованию В-лимфоцитов, происходящих из герминативного (зародышевого) центра (лимфоузла) с диффузным паттерном роста и высоким-средним (промежуточным) индексом пролиферации. DLBCLs составляют примерно 30% всех лимфом и могут существовать в нескольких морфологических вариантах, включая подтипы: центробластный, иммунобластный, обогащённый Т-клетками/гистиоцитами, анапластический и плазмобластный. Генетические тесты показали, что имеются различные подтипы DLBCL. По-видимому, эти подтипы имеют различные перспективы (прогнозы) и результаты лечения. DLBCL могут поражать представителей любой возрастной группы, но чаще всего встречаются у старых людей (средний возраст около 65 лет).

Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение предусматривает способ лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, подтипа из активированных В-клеток (ABC-DLBCL), у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту необратимого ингибитора Vtk в количестве от 300 мг/день вплоть до 1000 мг/день. Полагают, что диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома ABC подтипа (ABC-DLBCL) образуется постзародышевыми В клетками, которые блокируются (подавляются) в ходе дифференцировки в плазматические клетки. DLBCL ABC подтипа (ABC-DLBCL) составляет примерно 30% случаев заболевания DLBCL. Считают, что из всех молекулярных подтипов DLBCL она хуже всего поддаётся излечению, и по этой причине коэффициент выживаемости пациентов, у которых диагностирована ABC-DLBCL, значительно ниже по сравнению с больными DLCBL других типов. Обычно ABC-DLBCL ассоциируется с хромосомными транслокациями, дерегулирующими основной регулятор зародышевого (герминативного) центра BCL6, и с мутациями, инактивирующими ген

PRDM1, который кодирует белок, подавляющий транскрипцию (репрессор), необходимый для дифференцировки плазматических клеток.

В особенности релевантным сигнальным путём в патогенезе ABC-DLBCL является сигнальный путь, опосредуемый комплексом ядерного транскрипционного фактора (NF)-κB. Семейство NF-κB включает 5 членов (p50, p52, p65, c-rel и RelB), которые образуют гомо- и гетеродимеры и ведут себя как транскрипционные факторы, опосредуя целый ряд пролиферативных, апоптотических, воспалительных и иммунных реакций, и являются важнейшими для нормального развития и жизнестойкости В-клеток. NF-κB широко используются эукариотическими клетками в качестве регулятора генов, которые контролируют пролиферацию клеток и жизнестойкость клеток. Соответственно, во множестве различных типов человеческих опухолей имеется неправильно регулируемый NF-κB: то есть, NF-κB конститутивно (постоянно) активен. Активный NF-κB включает экспрессию генов, которые поддерживают клеточную пролиферацию и предохраняют клетку от условий, которые могли бы вызвать её гибель путём апоптоза.

Зависимость ABC DLBCLs от NF-κB определяется сигнальным путём до IκB киназы, состоящим из CARD11, BCL10 и MALT1 (комплекс CBM). “Наложение” пути CBM гасит сигнал NF-κB в клетках ABC DLBCL и индуцирует апоптоз. Молекулярная основа конститутивной активности сигнала NF-κB является предметом настоящего исследования, но некоторые соматические изменения в геноме ABC DLBCLs несомненно активизируют этот путь. Например, соматические мутации домена суперспирали (типа coiled-coil) CARD11 в DLBCL сообщают этому сигнальному каркасному белку способность спонтанно становиться центром белок-белкового взаимодействия с MALT1 и BCL10, вызывая активность ИКК и активацию NF-κB. Конститутивная активность рецепторного сигнального пути В-клеточного рецептора влечёт за собой активацию NF-κB в ABC DLBCLs посредством CARD11 дикого типа, а она непосредственно связана с мутациями в цитоплазматическом конце субъединиц CD79A и CD79B В-клеточного рецептора. Активирующие мутации онкогена в адаптере сигнального пути MYD88 активируют NF-κB и за счёт усиления (суммирования с) сигналом В-клеточного рецептора поддерживают выживание (жизнестойкость) клеток ABC DLBCL. Кроме того, инактивирующие мутации в отрицательном регуляторе сигнального пути NF-κB, A20, происходят почти исключительно в ABC DLBCL.

Действительно, генетические изменения, влияющие на многие составляющие NF-κB сигнального пути, были недавно идентифицированы более чем у 50% больных с ABC-DLBCL, причём эти изменения стимулируют конститутивную активацию NF-κB, тем самым способствуя росту лимфомы. Эти изменения включают мутации CARD11 (у ~10%

пациентов), специфического для лимфоцитов цитоплазматического каркасного белка, образующий, вместе с MALT1 и BCL10, BCR сигнальный комплекс (сигнаლოსому), который (которая) передаёт сигналы от рецепторов антигенов последующим медиаторам активации NF-κB. Ещё большая часть пациентов (~30%) является носителем биаллельных генетических изменений, которые инактивируют отрицательный регулятор сигнального пути NF-κB, A20. Также высокие уровни экспрессии генов-мишеней NF-κB пути наблюдались в образцах ABC-DLBCL опухоли. См., например, U. Klein et al., (2008), *Nature Reviews Immunology* 8: 22-23; R.E. Davis et al., (2001), *Journal of Experimental Medicine* 194: 1861-1874; G. Lentz et al., (2008), *Science* 319: 1676-1679; M. Compagno et al., (2009), *Nature* 459: 712-721; и L. Srinivasan et al., (2009), *Cell* 139: 573-586).

Клетки DLBCL подтипа ABC, такие как OCI-Ly10, получают постоянные активные сигналы от BCR и очень чувствительны к ингибитору Vtk по настоящему описанию. Необратимый ингибитор Vtk по настоящей заявке эффективно и необратимо ингибирует рост OCI-Ly10 (EC₅₀ при непрерывном воздействии = 10 нМ, EC₅₀ 1 час в импульсном режиме = 50 нМ). Помимо этого, в OCI-Ly10 наблюдается индукция апоптоза, как показано с помощью активации капсазы, проточной цитометрии с применением белка аннексина V и как показывает увеличение фракции sub-G0. Уровни экспрессии Vtk как в чувствительных, так и в резистентных клетках аналогичны, и в обоих случаях активный сайт Vtk целиком занят ингибитором, как показано с помощью меченого флуоресцентной меткой аффинного зонда. Было продемонстрировано, что в клетках OCI-Ly10 постоянно передаётся активный BCR сигнал к NF-κB, который, в зависимости от дозы, ингибируется ингибиторами Vtk по настоящему изобретению. Активность ингибиторов Vtk в клеточных линиях, изучаемых в данном изобретении, также характеризовали посредством сравнения профилей сигнальной трансдукции (Vtk, PLCγ, ERK, NF-κB, АКТ), профилей секреции цитокинов и профилей экспрессии мРНК, как с BCR стимуляцией, так и без неё, и наблюдали значительные различия между этими профилями, что дало возможность определить клинические биомаркеры, позволяющие идентифицировать популяции пациентов, наиболее чувствительные к лечению с помощью ингибиторов Vtk. См. Патент США № 7,711,492 и Staudt *et al.*, *Nature*, Vol. 463, Jan. 7, 2010, pp. 88-92, содержание которых полностью включено в настоящее изобретение посредством отсылки.

Фолликулярная лимфома

Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение предусматривает способ лечения фолликулярной лимфомы у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту некоторого количества Соединения 1. Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение также предусматривает способ лечения рецидивирующей или не

поддающейся лечению фолликулярной лимфомы у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1.

В данном контексте термин “фолликулярная лимфома” относится к любому из нескольких типов неходжкинской лимфомы, в которой лимфоматозные клетки объединены (кластеризованы) в виде узелков или фолликулов. Термин “фолликул” применяется потому, что клетки в лимфоузлах обычно растут в виде круга или сферы (узла). Средний возраст пациентов с такой лимфомой составляет около 60 лет.

CLL/SLL

Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение предусматривает способ лечения CLL или SLL у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту некоторого количества Соединения 1. Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение также предусматривает способ лечения рецидивирующей или не поддающейся лечению CLL или SLL у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1.

Хронический лимфоцитарный лейкоз и мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (CLL/SLL) обычно считают одним и тем же заболеванием с немного различными проявлениями болезни. Название CLL или SLL определяется тем, где скапливаются раковые клетки. Если раковые клетки первоначально обнаруживаются в лимфоузлах, напоминающих фасоль Лима (лунообразную фасоль) структурах лимфатической системы, (системы, состоящей главным образом из мельчайших сосудов), то болезнь называют SLL. На SLL приходится примерно от 5% до 10% всех лимфом. Когда раковые клетки находятся в кровотоке и в костном мозге, болезнь носит название CLL.

Как CLL, так и SLL представляют собой медленно растущие опухоли, хотя опухоли в случае CLL, который значительно более распространён, обычно растут медленнее. CLL и SLL лечатся одинаково. Обычно считается, что их нельзя вылечить стандартными лекарственными средствами, но в зависимости от стадии и скорости роста опухоли пациенты живут более 10 лет. В редких случаях со временем эти медленно растущие лимфомы могут трансформироваться в более агрессивный тип лимфом.

Хронический лимфоидный лейкоз (CLL) является наиболее распространённым типом лейкоза. По имеющимся оценкам 100,760 человек в Соединённых Штатах живут с CLL или находятся в стадии ремиссии. Большинству (>75%) людей, у которых впервые диагностирован CLL, находятся в возрасте старше 50 лет. Современное лечение CLL обращает основное внимание скорее на контроль заболевания и его симптомов, нежели на обычное лечение. CLL лечат с помощью химиотерапии, лучевой терапии, биологической

терапии и с помощью трансплантации костного мозга. Симптомы иногда лечат хирургическим путём (с помощью спленэктомии—удаления увеличенной селезёнки) или с помощью лучевой терапии ("циторедукция" набухших лимфоузлов). Хотя в большинстве случаев CLL прогрессирует медленно, как правило, его считают неизлечимым. Некоторые CLL относят к заболеваниям с высоким риском. В данном контексте "CLL высокой степени риска" означает CLL, характеризующийся по меньшей мере одним из следующих признаков: 1) 17p13-; 2) 11q22-; 3) немутированные IgVH наряду с ZAP- 70+ и/или CD38+; или 4) трисомия 12 (хромосомы).

Лечение CLL обычно проводят, когда клинические симптомы или анализ (формула) крови пациента показывают, что болезнь прогрессировала до такого состояния, когда она может влиять на качество жизни пациента.

Мелкоклеточный лимфоцитарный лейкоз (SLL) очень похож на описанный выше CLL и также представляет собой В-клеточный рак. При SLL аномальные лимфоциты находятся главным образом в лимфатических узлах (лимфоузлах). Тогда как при CLL аномальные лимфоциты находятся главным образом в крови и в костном мозге. Селезёнка может поражаться при обоих заболеваниях. SLL приходится примерно на 1 из 25 больных всеми типами неходжкинской лимфомы. Он может проявляться в любом возрасте, начиная с подросткового и до старости, но он редко встречается ранее 50 лет. SLL считают индолентной (вялотекущей) лимфомой. Это означает, что болезнь прогрессирует очень медленно, и пациенты обычно живут многие годы после того, как заболевание было диагностировано. Однако у большинства пациентов диагностируется заболевание на поздней стадии (запущенное заболевание), и хотя SLL хорошо поддаётся лечению рядом химиотерапевтических лекарственных средств, обычно его считают неизлечимым. Хотя некоторые типы рака обычно чаще встречаются у представителей одного пола, нежели другого, случаи заболевания SLL и связанной с ним смерти равномерно распределяются между мужчинами и женщинами. Средний возраст на момент диагностирования заболевания составляет 60 лет.

Хотя SLL является вялотекущим, он постоянно прогрессирует. Обычно это заболевание характеризуется быстрым ответом на лучевую терапию и/или химиотерапию с некоторым периодом ремиссии заболевания. Спустя месяцы или годы после этого наступает неминуемый рецидив. Повторный курс лечения снова оказывает действие, но снова болезнь рецидивирует. Это означает, что хотя кратковременный прогноз SLL неплохой, со временем у многих пациентов появляются неизбежные осложнения рецидивирующего заболевания. Учитывая возраст субъектов, у которых обычно диагностируют CLL и SLL, можно сказать, что в данной области техники имеется

необходимость в простом и эффективном лекарственном средстве для лечения заболевания с минимальными побочными эффектами, которое не портит качество жизни пациента. Настоящее изобретение удовлетворяет эту многолетнюю потребность в данной области техники.

Лимфома из клеток мантийной зоны

Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение предусматривает способ лечения лимфомы из клеток мантийной зоны у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту некоторого количества Соединения 1. Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение также предусматривает способ лечения рецидивирующей или не поддающейся лечению лимфомы из клеток мантийной зоны у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1.

В данном контексте термин “лимфома из клеток мантийной зоны” (“мантийно-клеточная лимфома”) относится к подтипу В-клеточной лимфомы благодаря CD5 положительной распознающей антиген наивной предзародышевой В-клетке внутри мантийной зоны, которая окружает зародышевый центр в нормальном фолликуле. Клетки MCL обычно избыточно экспрессируют (сверхэкспрессируют) циклин D1 вследствие t(11:14) хромосомной транслокации в ДНК. Более конкретно, эта транслокация t(11;14)(q13;q32). Только около 5% лимфом представляют собой лимфомы такого типа. Клетки имеют размер от малого (мелкие) до среднего. Чаще всего это заболевание поражает мужчин. Средний возраст пациентов составляет 60 с небольшим. К моменту диагностирования лимфома обычно поражает лимфатические узлы, костный мозг и, очень часто, селезёнку. Лимфома из клеток мантийной зоны является не очень быстро растущей лимфомой, но она очень трудно поддается лечению.

В-клеточная лимфома маргинальной зоны

Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение предусматривает способ лечения В-клеточной лимфомы маргинальной зоны у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту некоторого количества Соединения 1. Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение также предусматривает способ лечения рецидивирующей или не поддающейся лечению ой В-клеточной лимфомы маргинальной зоны у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1.

В данном контексте термин “В-клеточная лимфома маргинальной зоны” относится к группе родственных В-клеточных неоплазий, которые включают лимфоидные ткани в маргинальной зоне, очаги вне мантийной зоны фолликула. Лимфомы маргинальной зоны

составляют примерно от 5% до 10% лимфом. Клетки в этих лимфомах под микроскопом выглядят маленькими (мелкими). Имеется 3 основных типа лимфом маргинальной зоны, включая экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, нодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны и лимфому маргинальной зоны селезёнки.

MALT

Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение предусматривает способ лечения MALT у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту некоторого количества Соединения 1. Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение также предусматривает способ лечения рецидивирующей или не поддающейся лечению MALT у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1.

В данном контексте термин “лимфома мукоза-ассоциированной лимфоидной ткани (MALT)” относится к экстранодальным проявлениям лимфом маргинальной зоны. Большинство MALT-лимфом являются лимфомами низкой степени злокачественности, тогда как меньшая часть MALT-лимфом либо проявляются сначала как неходжкинская лимфома (NHL) промежуточной степени злокачественности, либо развиваются из формы низкой степени злокачественности. Большинство MALT-лимфом наблюдается в желудке, и примерно 70% желудочных MALT лимфом связано с инфекцией, вызванной *Helicobacter pylori*. Было идентифицировано несколько цитогенетических нарушений, из которых наиболее распространённым является трисомия 3 или t(11;18). Многие из этих других MALT-лимфом также были связаны с инфекциями, вызванными бактериями или вирусами. Средний возраст больных MALT-лимфомой составляет около 60 лет.

Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны

Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение предусматривает способ лечения нодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту некоторого количества Соединения 1. Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение также предусматривает способ лечения рецидивирующей или не поддающейся лечению нодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1.

В данном контексте термин “нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны” относится к вялотекущей (индолентной) В-клеточной лимфоме, которая обнаруживается главным образом в лимфатических узлах. Эта болезнь является редкой и составляет только 1% всех неходжкинских лимфом (NHL). Чаще всего её диагностируют у пациентов старшего возраста, причём женщины ей более подвержены, чем мужчины. Болезнь

относится к лимфомам маргинальной зоны, так как мутация происходит в маргинальной зоне В-клеток. Так как лимфома локализована в лимфатических узлах, её также называют нодальной лимфомой.

В-клеточная лимфома маргинальной зоны селезёнки

Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение предусматривает способ лечения В-клеточной лимфомы маргинальной зоны селезёнки у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту некоторого количества Соединения 1. Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение также предусматривает способ лечения рецидивирующей или не поддающейся лечению В-клеточной лимфомы маргинальной зоны селезёнки у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1.

В данном контексте термин “В-клеточная лимфома маргинальной зоны селезёнки” относится к специфической мелкоклеточной В-клеточной лимфоме низкой степени злокачественности, которая включена в классификацию Всемирной Организации Здравоохранения. Её характеристическими признаками являются: спленомегалия, умеренный лимфоцитоз с ворсинчатой структурой, интрасинусоидальный характер поражения различных органов, в особенности костного мозга, и относительно вялотекущее течение заболевания. У меньшей части пациентов наблюдается прогрессирование опухоли с увеличением бластных форм и агрессивный характер (заболевания). Молекулярные и цитогенетические исследования дали неоднородные результаты, возможно, из-за отсутствия стандартных критериев диагностики.

Лимфома Беркитта

Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение предусматривает способ лечения лимфомы Беркитта у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту некоторого количества Соединения 1. Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение также предусматривает способ лечения рецидивирующей или не поддающейся лечению лимфомы Беркитта у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1.

В данном контексте термин “лимфома Беркитта” относится к такому типу неходжкинских лимфом (NHL), который обычно поражает детей. Это высокоагрессивный тип В-клеточной лимфомы, который часто начинается и захватывает части тела, отличные от лимфатических узлов. Несмотря на быстрый рост, лимфома Беркитта часто излечивается с помощью новейших сильнодействующих лекарственных средств. Существует два больших типа лимфом Беркитта – спорадическая (случайная) и эндемичная лимфомы Беркитта:

Эндемичная лимфома Беркитта: Болезнь поражает детей значительно чаще, чем взрослых и в 95% случаев связана с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (EBV). Она наблюдается главным образом в экваториальной Африке, где примерно в половине всех случаев раковые заболевания у детей представляют собой лимфому Беркитта. Характерным для неё является высокая вероятность поражения челюстной кости, отличительный признак, который редко встречается при спорадической лимфоме Беркитта. Обычно она поражает также живот.

Спорадическая лимфома Беркитта: Тип лимфомы Беркитта, который затрагивает остальные части света, включая Европу и Северную и Южную Америку, представляет собой спорадический тип. В этом случае болезнь также главным образом наблюдается у детей. Связь с вирусом Эпштейна-Барр (EBV) является не такой строгой, как в случае эндемичной разновидности, хотя прямые признаки EBV инфекции присутствуют у одного из пяти пациентов. Более, чем лимфатические узлы, поражён живот, заметная вовлечённость которого в патологический процесс наблюдается более чем у 90% детей. Поражение костного мозга является более распространённым, чем при спорадической (эндемичной?) разновидности.

Макроглобулинемия Вальденстрёма

Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение предусматривает способ лечения макроглобулинемии Вальденстрёма у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту некоторого количества Соединения 1. Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение также предусматривает способ лечения рецидивирующей или не поддающейся лечению макроглобулинемии Вальденстрёма у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1.

Термин “макроглобулинемия Вальденстрёма”, также известная как лимфоплазматическая лимфома, представляет собой рак, включающий подтип лейкоцитов, называемых лимфоцитами. Болезнь характеризуется неконтролируемой клональной пролиферацией терминально дифференцированных В лимфоцитов. Она также характеризуется лимфомными клетками, которые вырабатывают антитело, известное как иммуноглобулин М (IgM). Антитела IgM циркулируют в крови в больших количествах, в результате чего жидкая фаза крови становится более вязкой, похожей на сироп. Это может привести к уменьшению притока крови ко многим органам, в результате чего могут возникнуть проблемы со зрением (из-за плохого кровообращения в кровеносных сосудах задней стенки глаза (глазного дна)) и неврологические проблемы (такие как головная боль, головокружение и спутанность сознания) из-за плохой циркуляции крови в мозгу. Другие

симптомы могут включать чувство усталости и слабость и склонность к кровотечениям. Этиология этого заболевания не совсем понятна, но было идентифицировано несколько факторов риска, включая локус бр21.3 на хромосоме 6. Риск развития WM возрастает в 2–3 раза у людей, в анамнезе которых есть аутоиммунные заболевания с (характерными) аутоантителами, и особенно высокий риск заболевания связан с гепатитом, вирусом иммунодефицита человека и риккетсиозом.

Множественная миелома

Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение предусматривает способ лечения миеломы у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту некоторого количества Соединения 1. Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение также предусматривает способ лечения рецидивирующей или не поддающейся лечению миеломы у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1.

Множественная миелома, также известная как ММ, миелома, плазмоклеточная миелома или болезнь Калера (по фамилии австрийского врача Отто Калера), представляет собой рак лейкоцитов, известных как плазматические клетки (плазмоциты). Являясь типом В клеток, плазмоциты играют ключевую роль в иммунной системе, отвечающей за выработку (продуцирование) антител у человека и других позвоночных. Они образуются в костном мозге и переносятся с помощью лимфатической системы.

Лейкоз

Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение предусматривает способ лечения лейкоза у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту некоторого количества Соединения 1. Согласно некоторым вариантам настоящее изобретение также предусматривает способ лечения рецидивирующего или не поддающегося лечению лейкоза у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1.

Лейкоз представляет собой рак крови или костного мозга, характеризующийся аномальным увеличением числа клеток крови (гемоцитов), обычно лейкоцитов (белых кровяных телец). Лейкоз—это широкий термин, который охватывает целый спектр заболеваний. Прежде всего, они делятся на острые и хронические формы: (i) острый лейкоз характеризуется быстрым увеличением числа незрелых клеток. Это скопление клеток делает костный мозг неспособным продуцировать здоровые гемоциты. При остром лейкозе необходимо срочное лечение из-за быстрого прогрессирования и аккумуляции злокачественных клеток, которые затем попадают в кровоток и поражают другие органы. Острые формы лейкоза представляют собой самые распространённые формы у детей; (ii)

хронический лейкоз отличается избыточным образованием относительно зрелых, но тем не менее аномальных лейкоцитов. Как правило, прогрессирование занимает месяцы или годы, клетки продуцируются значительно быстрее, чем нормальные клетки, в результате в крови находится много аномальных лейкоцитов. В основном хронический лейкоз встречается у людей старшего возраста, но теоретически он может проявляться в любом возрасте. Кроме этого, эти заболевания подразделяются в зависимости от того, какие гемоциты поражаются. По этому признаку лейкозы делятся на лимфобластные или лимфоцитарные лейкозы и миелоидные или миелогенные лейкозы: (i) лимфобластные или лимфоцитарные лейкозы, отличающиеся тем, что злокачественные изменения происходят в таких клетках мозга, которые обычно (в нормальном состоянии) развиваются с образованием лимфоцитов, которые являются клетками иммунной системы, борющимися с инфекцией; (ii) миелоидные или миелогенные лейкозы, отличающиеся тем, что злокачественные изменения происходят в таких клетках мозга, которые обычно (в нормальном состоянии) развиваются с образованием эритроцитов, некоторых других типов лейкоцитов и тромбоцитов.

Внутри этих основных групп имеется несколько подгрупп, включая, но без ограничения, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников В лимфоцитов (ALL из клеток-предшественников В-лимфоцитов; также известный как лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников В-лимфоцитов), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (СМL) и волосатоклеточный лейкоз (HCL). В соответствии с этим согласно некоторым вариантам настоящее изобретение предусматривает способ лечения острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого лимфобластного лейкоза из клеток-предшественников В лимфоцитов (ALL из клеток-предшественников В-лимфоцитов; также известного как лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников В-лимфоцитов), острого миелогенного лейкоза (AML), хронического миелогенного лейкоза (СМL) и волосатоклеточного лейкоза (HCL) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение этому субъекту некоторого количества Соединения 1. Согласно некоторым вариантам лейкоз представляет собой рецидивирующий или не поддающийся лечению лейкоз. Согласно некоторым вариантам лейкоз представляет собой рецидивирующий или не поддающийся лечению острый лимфобластный лейкоз (ALL), Согласно некоторым вариантам лейкоз представляет собой рецидивирующий или не поддающийся лечению острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников В лимфоцитов (ALL из клеток-предшественников В-лимфоцитов; также известный как лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников В-лимфоцитов), рецидивирующий

или не поддающийся лечению острый миелогенный лейкоз (AML), рецидивирующий или не поддающийся лечению хронический миелогенный лейкоз (CML) или рецидивирующий или не поддающийся лечению волосатоклеточный лейкоз (HCL).

Для каждого из вышеуказанных патологических состояний известны симптомы, диагностические тесты и прогностические тесты. См., например, *Harrison's Principles of Internal Medicine*®, 16th ed., 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey et al. (2006), *Cytojournal* 3(24), и классификационную систему "Revised European American Lymphoma" (REAL) (см., например, веб сайт (website), поддерживаемый Национальным институтом рака).

Для установления интервала терапевтически эффективных доз необратимых ингибиторов Vtk, таких как Соединение 1, для лечения любого из вышеуказанных заболеваний используют различные животные модели.

Терапевтическую эффективность Соединения 1 для любого из вышеприведённых заболеваний можно оптимизировать в процессе лечения. Например, можно провести диагностическую оценку субъекта, проходящего лечение, чтобы установить связь ослабления симптомов заболевания или патологий с ингибированием *in vivo* Vtk активности, достигаемым при введении данной дозы Соединения 1. Для определения *in vivo* активности Vtk можно использовать клеточные анализы, известные из уровня техники, в присутствии или в отсутствие необратимого ингибитора Vtk. Например, так как активированная Vtk фосфорилирована по остатку тирозина 223 (Y223) и тирозина 551 (Y551), можно применять фосфоспецифическое иммуноцитохимическое окрашивание P-Y223 или P-Y551-положительных клеток для обнаружения или количественного определения активации Vtk в популяции клеток (например, анализом методом FACS окрашенных клеток по сравнению с неокрашенными). См., например, Nisitani *et al.* (1999), *Proc. Natl. Acad. Sci, USA* 96: 2221- 2226. Таким образом, количество ингибитора Vtk, которое вводится субъекту, при необходимости можно повышать или понижать, чтобы поддерживать оптимальный уровень ингибирования Vtk для лечения болезненного состояния субъекта.

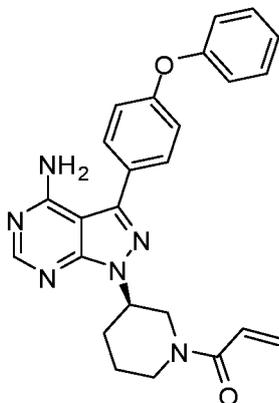
Соединение 1 может необратимо ингибировать Vtk и может применяться для лечения млекопитающих, страдающих патологическими состояниями или заболеваниями, зависящими от тирозинкиназы Брутона или опосредуемыми тирозинкиназой Брутона, включая, но без ограничения, аутоиммунные и другие воспалительные заболевания. Соединение 1 проявило эффективность в отношении широкого ряда заболеваний и патологических состояний, описанных в настоящей заявке.

Согласно некоторым вариантам Соединение 1 применяют для получения лекарственного средства для лечения какого-либо из вышеописанных патологических состояний (например, аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, аллергических расстройств, В-клеточных пролиферативных расстройств или тромбоэмболических заболеваний).

Соединение 1 и его фармацевтически приемлемые соли

Ингибитор Vtk по настоящему изобретению (т.е. Соединение 1) является селективным по отношению к Vtk и киназам, содержащим цистеиновый остаток в положении аминокислотной последовательности тирозинкиназы, которое гомологично положению остатка цистеина 481 в аминокислотной последовательности Vtk. Ингибитор Vtk может образовывать ковалентную связь с Cys 481 в Vtk (например, по реакции Михаэля).

Термин “Соединение 1” или название “1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d] пириимидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он” или “1-{(3R)-3-[4-амино-3-(4- феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пириимидин-1-ил]пиперидин-1-ил}проп-2-ен-1-он” или “2-пропен-1-он, 1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пириимидин-1-ил]-1-пиперидинил-”, или ибрутиниб, или любое другое подходящее название, относится к соединению следующей структуры:



Соединение 1 образует множество фармацевтически приемлемых солей, которые включают:

– кислотно аддитивные соли (соли присоединения кислот), образующиеся реакцией Соединения 1 с органическими кислотами, которые включают алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещённые алкановые кислоты, гидроксилсодержащие алкановые кислоты, алкандиовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты, аминокислоты и т.д. и включают, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту,

янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п.;

– кислотно аддитивные соли (соли присоединения кислот), образующиеся реакцией Соединения 1 с неорганическими кислотами, которые включают хлористоводородную (соляную) кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, иодистоводородную кислоту, фтористоводородную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.

Термин “фармацевтически приемлемая соль” применительно к Соединению 1 означает соль Соединения 1, которая не вызывает заметного раздражения у млекопитающего, которому она вводится, и практически не “отменяет” биологической активности и свойств соединения.

Следует понимать, что термин “фармацевтически приемлемая соль” включает растворитель–аддитивные формы (сольваты). Сольваты содержат стехиометрические количества растворителя и получают в процессе образования или выделения в таких растворителях, как вода, этанол, метанол, метил- трет-бутиловый эфир (МТБЕ), диизопропиловый эфир (ДИПЕ), этилацетат, изопропилацетат, изопропиловый спирт, метилизобутилкетон (МИБК), метилэтилкетон (МЕК), ацетон, нитрометан, тетрагидрофуран (ТНФ), дихлорметан (ДХМ), диоксан, гептаны, толуол, анизол, ацетонитрил и т.п. В одном аспекте сольваты образуются при использовании таких растворителей, но без ограничения, как растворитель (растворители) Класса 3. Классы растворителей определены, например, на Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)) в докладе “Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (November 2005). Гидраты образуются, когда растворителем является вода, а спирт–аддитивные формы образуются, когда растворитель представляет собой спирт. Согласно некоторым вариантам сольваты Соединения 1, или его фармацевтически приемлемые соли, легко получают или образуются способами по настоящему изобретению. Согласно некоторым вариантам сольваты Соединения 1 являются безводными. Согласно некоторым вариантам Соединение 1 или его фармацевтически приемлемые соли существуют в несольватированной форме. Согласно некоторым вариантам Соединение 1 или его фармацевтически приемлемые соли существуют в несольватированной форме и являются безводными.

Согласно другим вариантам Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль получают в различных формах, включая, но без ограничения, аморфную фазу, кристаллические формы, измельченные формы, и в форме наночастиц. Согласно некоторым вариантам Соединение 1, или его фармацевтически приемлемая соль, является аморфным (-ой). Согласно некоторым вариантам Соединение 1, или его фармацевтически приемлемая соль, является аморфным(-ой) и безводным(-ой). Согласно некоторым вариантам Соединение 1, или его фармацевтически приемлемая соль, является кристаллическим(-ой). Согласно некоторым вариантам Соединение 1, или его фармацевтически приемлемая соль, является кристаллическим(-ой) и безводным(-ой).

Согласно некоторым вариантам Соединение 1 получают как описано в патенте США № 7,514,444.

Аморфное Соединение 1

Согласно некоторым вариантам Соединение 1 является аморфным и безводным. Согласно некоторым вариантам Соединение 1 является аморфным. Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма Соединения 1 (XRPD) показывает отсутствие кристаллической структуры.

Соединение 1, Форма А

Согласно некоторым вариантам Соединение 1 является кристаллическим (имеет кристаллическую структуру). Согласно некоторым вариантам Соединение 1 представляет собой соединение кристаллической Формы А. Кристаллическую Форму А Соединения 1 характеризует по меньшей мере одно из нижеприведенных свойств:

- (а) порошковая рентгенограмма (XRPD) практически такая же, как порошковая рентгенограмма, показанная на **Фиг. 1**;
- (б) порошковая рентгенограмма (XRPD) с характеристическими пиками при значениях угла 2θ , равных $5.7\pm 0.1^\circ$, $13.6\pm 0.1^\circ$, $16.1\pm 0.1^\circ$, $18.9\pm 0.1^\circ$, $21.3\pm 0.1^\circ$ и $21.6\pm 0.1^\circ$;
- (в) практически такая же порошковая рентгенограмма (XRPD) после хранения при 40°C и относительной влажности (RH) 75% по меньшей мере в течение недели;
- (г) практически такая же порошковая рентгенограмма (XRPD) после хранения при 25°C и относительной влажности (RH) 97% по меньшей мере в течение недели;
- (д) ИК (IR)–спектр практически аналогичен ИК–спектру, представленному на **Фиг. 2**;
- (е) в ИК (IR)–спектре имеются слабые полосы с частотой, примерно 1584 см^{-1} , примерно 1240 см^{-1} , примерно 1147 см^{-1} , примерно 1134 см^{-1} , примерно 1099 см^{-1} и примерно 1067 см^{-1} ;
- (ж) DSC–термограмма практически аналогична DSC–термограмме, представленной на **Фиг. 3**;

- (з) термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) практически аналогична TGA –термограмме, представленной на **Фиг. 4**;
 - (и) DSC– термограмма с эндотермическим эффектом начиная примерно со 154°C и пиком (максимумом) примерно при 157°C и экзотермическим эффектом примерно при 159°C;
 - (к) отсутствие гигроскопичности;
 - (л) экспериментальная величина растворимости в воде примерно 0.013 мг/мл при pH около 8;
- или
- (м) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам Форма А Соединения 1 характеризуется по меньшей мере двумя свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (л). Согласно некоторым вариантам Форма А Соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (л). Согласно некоторым вариантам Форма А Соединения 1 характеризуется по меньшей мере четырьмя свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (л). Согласно некоторым вариантам Форма А Соединения 1 характеризуется по меньшей мере пятью свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (л). Согласно некоторым вариантам Форма А Соединения 1 характеризуется по меньшей мере шестью свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (л). Согласно некоторым вариантам Форма А Соединения 1 характеризуется по меньшей мере семью свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (л). Согласно некоторым вариантам Форма А Соединения 1 характеризуется по меньшей мере восемью свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (л). Согласно некоторым вариантам Форма А Соединения 1 характеризуется по меньшей мере девятью свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (л). Согласно некоторым вариантам Форма А Соединения 1 характеризуется по меньшей мере десятью свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (л). Согласно некоторым вариантам Форма А Соединения 1 характеризуется свойствами, перечисленными в п.п. от (а) до (л).

Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) Формы А практически такая же, как порошковая рентгенограмма, показанная на Фиг. 1. Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) Формы А имеет характеристические пики при значениях угла 2 Тета, равных $5.7\pm 0.1^\circ$, $13.6\pm 0.1^\circ$, $16.1\pm 0.1^\circ$, $18.9\pm 0.1^\circ$, $21.3\pm 0.1^\circ$ и $21.6\pm 0.1^\circ$. Согласно некоторым вариантам порошковая

рентгенограмма (XRPD) Формы А остаётся практически такой же после хранения при 40°C и относительной влажности (RH) 75% по меньшей мере в течение недели. Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) кристаллической Формы А остаётся практически такой же после хранения при 25°C и относительной влажности (RH) 97% по меньшей мере в течение недели.

Согласно некоторым вариантам ИК (IR)–спектр Формы А практически аналогичен ИК–спектру, представленному на Фиг. 2. Согласно некоторым вариантам в ИК (IR)–спектре Формы А имеются слабые полосы с частотой, примерно 1584 см⁻¹, примерно 1240 см⁻¹, примерно 1147 см⁻¹, примерно 1134 см⁻¹, примерно 1099 см⁻¹ и примерно 1067 см⁻¹.

Согласно некоторым вариантам DSC термограмма Формы А практически аналогична DSC термограмме, представленной на Фиг. 3. Согласно некоторым вариантам термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) Формы А практически аналогична TGA –термограмме, представленной на Фиг. 4. Согласно некоторым вариантам на DSC–термограмме Формы А наблюдается эндотермический эффект начиная примерно со 154°C с пиком (максимумом) примерно при 157°C и экзотермический эффект примерно при 159°C.

Согласно некоторым вариантам Форма А не является гигроскопичной.

Согласно некоторым вариантам экспериментальная величина растворимости Формы А в воде равна примерно 0.013 мг/мл при рН около 8.

Согласно некоторым вариантам Форму А получали (кристаллизацией) из этилацетата, изопропилацетата, тетрагидрофурана, метилизобутилкетона (МИБК), метилэтилкетона (МЕК), нитрометана, метанола, этанола, ацетонитрила, диоксана, метил–трет–бутилового эфира (МТВЕ), анизол, ацетона, гептанов, смеси метанол/вода или смеси ацетон/гептан.

Согласно некоторым вариантам Форма А является несольватированной. Согласно некоторым вариантам Форма А является безводной.

Соединение 1, Форма В

Согласно некоторым вариантам Соединение 1 является кристаллическим (имеет кристаллическую структуру). Согласно некоторым вариантам Соединение 1 представляет собой соединение кристаллической Формы В. Кристаллическую Форму В Соединения 1 характеризует по меньшей мере одно из нижеприведённых свойств:

- (а) порошковая рентгенограмма (XRPD) практически такая же, как порошковая рентгенограмма, показанная на **Фиг. 5**;

- (б) порошковая рентгенограмма (XRPD) с характеристическими пиками при значениях угла 2 Тета, равных $5.2 \pm 0.1^\circ$, $10.2 \pm 0.1^\circ$, $16.5 \pm 0.1^\circ$, $18.5 \pm 0.1^\circ$ и $20.8 \pm 0.1^\circ$;
- (в) порошковая рентгенограмма (XRPD) практически такая же после хранения при 40°C и относительной влажности (RH) 75% по меньшей мере в течение недели;
- (г) порошковая рентгенограмма (XRPD) практически такая же после хранения при 25°C и относительной влажности (RH) 97% по меньшей мере в течение недели;
- (д) ИК (IR)–спектр практически аналогичен ИК–спектру, представленному на **Фиг. 6**;
- (е) в ИК (IR)–спектре имеются слабые полосы с частотой, примерно 1586 см^{-1} , примерно 1573 см^{-1} , примерно 1562 см^{-1} , примерно 1229 см^{-1} , примерно 1141 см^{-1} , примерно 1103 см^{-1} , примерно 1056 см^{-1} и примерно 1033 см^{-1} ;
- (ж) DSC–термограмма практически аналогична DSC–термограмме, представленной на **Фиг. 7**;
- (з) термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) практически аналогична TGA –термограмме, представленной на **Фиг. 8**;
- (и) DSC– термограмма с эндотермическим эффектом начиная примерно с $99\text{--}154^\circ\text{C}$ и пиком (максимумом) примерно при $115\text{--}118^\circ\text{C}$;
- (к) экспериментальная величина растворимости в воде примерно 0.0096 мг/мл при pH около 7.42;

или

- (л) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам Форма В Соединения 1 характеризуется по меньшей мере двумя свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (к). Согласно некоторым вариантам Форма В Соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (к). Согласно некоторым вариантам Форма В Соединения 1 характеризуется по меньшей мере четырьмя свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (к). Согласно некоторым вариантам Форма В Соединения 1 характеризуется по меньшей мере пятью свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (к). Согласно некоторым вариантам Форма В Соединения 1 характеризуется по меньшей мере шестью свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (к). Согласно некоторым вариантам Форма В Соединения 1 характеризуется по меньшей мере семью свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (к). Согласно некоторым вариантам Форма В Соединения 1 характеризуется по меньшей мере восемью

свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (к). Согласно некоторым вариантам Форма В Соединения 1 характеризуется по меньшей мере девятью свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (к). Согласно некоторым вариантам Форма В Соединения 1 характеризуется свойствами, перечисленными в п.п. от (а) до (к).

Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) Формы В имеет практически такой же паттерн, что и порошковая рентгенограмма, представленная на Фиг. 5. Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) Формы В имеет характеристические пики при значениях угла 2θ , равных $5.2\pm 0.1^\circ$, $10.2\pm 0.1^\circ$, $16.5\pm 0.1^\circ$, $18.5\pm 0.1^\circ$ и $20.8\pm 0.1^\circ$. Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) Формы В остаётся практически такой же после хранения при 40°C и относительной влажности (RH) 75% по меньшей мере в течение недели. Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) Формы В остаётся практически такой же после хранения при 25°C и относительной влажности (RH) 97% по меньшей мере в течение недели.

Согласно некоторым вариантам ИК (IR)–спектр практически аналогичен ИК–спектру, представленному на Фиг. 6. Согласно некоторым вариантам в ИК (IR)–спектре Формы В имеются слабые полосы с частотой, примерно 1586 см^{-1} , примерно 1573 см^{-1} , примерно 1562 см^{-1} , примерно 1229 см^{-1} , примерно 1141 см^{-1} , примерно 1103 см^{-1} , примерно 1056 см^{-1} и примерно 1033 см^{-1} .

Согласно некоторым вариантам DSC термограмма Формы В практически аналогична DSC термограмме, представленной на Фиг. 7. Согласно некоторым вариантам термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) Формы В практически аналогична TGA –термограмме, представленной на Фиг. 8. Согласно некоторым вариантам на DSC–термограмме Формы В наблюдается эндотермический эффект начиная примерно с $99\text{--}106^\circ\text{C}$ с пиком (максимумом) примерно при $115\text{--}118^\circ\text{C}$.

Согласно некоторым вариантам экспериментальная величина растворимости Формы В в воде равна примерно 0.0096 мг/мл при pH около 7.42.

Согласно некоторым вариантам Форму В получали (кристаллизацией) из метанола и воды.

Согласно некоторым вариантам Форма В является несольватированной. Согласно некоторым вариантам Форма В является безводной.

Соединение 1, Форма С

Согласно некоторым вариантам Соединение 1 является кристаллическим (имеет кристаллическую структуру). Согласно некоторым вариантам Соединение 1 представляет собой соединение кристаллической Формы С. Кристаллическую Форму С Соединения 1 характеризует по меньшей мере одно из нижеприведённых свойств:

- (а) порошковая рентгенограмма (XRPD) практически такая же, как порошковая рентгенограмма, показанная на **Фиг. 9**;
 - (б) порошковая рентгенограмма (XRPD) с характеристическими пиками при значениях угла $2\ \Theta$, равных $7.0\pm 0.1^\circ$, $14.0\pm 0.1^\circ$, $15.7\pm 0.1^\circ$, $18.2\pm 0.1^\circ$, $19.1\pm 0.1^\circ$, $19.5\pm 0.1^\circ$, $20.3\pm 0.1^\circ$, $22.1\pm 0.1^\circ$ и $22.9\pm 0.1^\circ$;
 - (в) DSC–термограмма практически аналогична DSC–термограмме, представленной на **Фиг. 10**;
 - (г) термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) практически аналогична TGA–термограмме, представленной на **Фиг. 11**;
 - (д) DSC–термограмма с эндотермическим эффектом начиная примерно со $134\text{--}135^\circ\text{C}$ и пиком (максимумом) примерно при $137\text{--}139^\circ\text{C}$;
- или
- (е) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам Форма С Соединения 1 характеризуется по меньшей мере двумя свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (д). Согласно некоторым вариантам Форма С Соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (д). Согласно некоторым вариантам Форма С Соединения 1 характеризуется по меньшей мере четырьмя свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (д). Согласно некоторым вариантам Форма С Соединения 1 характеризуется свойствами, перечисленными в п.п. от (а) до (д).

Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) Формы С имеет практически такой же паттерн, что и порошковая рентгенограмма, представленная на **Фиг. 9**. Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) Формы С имеет характеристические пики при значениях угла $2\ \Theta$, равных $7.0\pm 0.1^\circ$, $14.0\pm 0.1^\circ$, $15.7\pm 0.1^\circ$, $18.2\pm 0.1^\circ$, $19.1\pm 0.1^\circ$, $19.5\pm 0.1^\circ$, $20.3\pm 0.1^\circ$, $22.1\pm 0.1^\circ$ и $22.9\pm 0.1^\circ$.

Согласно некоторым вариантам DSC термограмма Формы С практически аналогична DSC термограмме, представленной на **Фиг. 10**. Согласно некоторым вариантам термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) Формы С практически аналогична TGA–термограмме, представленной на **Фиг. 11**. Согласно некоторым вариантам на DSC–

термограмме Формы С наблюдается эндотермический эффект начиная примерно со 134–135°C с пиком (максимумом) примерно при 137–139°C.

Согласно некоторым вариантам Форму С получали (кристаллизацией) из метанола и воды. Согласно некоторым вариантам Форму С получали (кристаллизацией) из метанола.

Согласно некоторым вариантам Форма С является несольватированной. Согласно некоторым вариантам Форма С является безводной.

Соединение 1, Форма D

Согласно некоторым вариантам Соединение 1 является кристаллическим (имеет кристаллическую структуру). Согласно некоторым вариантам Соединение 1 представляет собой соединение кристаллической Формы D. Кристаллическую Форму D Соединения 1 характеризует меньшей мере одно из нижеприведённых свойств:

(а) порошковая рентгенограмма (XRPD) практически такая же, как порошковая рентгенограмма, показанная на **Фиг. 12**;

(б) порошковая рентгенограмма (XRPD) с характеристическими пиками при значениях угла 2 Тета, равных $7.2\pm 0.1^\circ$, $8.0\pm 0.1^\circ$, $9.2\pm 0.1^\circ$, $14.5\pm 0.1^\circ$, $18.5\pm 0.1^\circ$, $19.5\pm 0.1^\circ$, $20.7\pm 0.1^\circ$, $21.0\pm 0.1^\circ$, $21.9\pm 0.1^\circ$ и $22.4\pm 0.1^\circ$;

(в) термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) практически аналогична TGA –термограмме, представленной на **Фиг. 13**;

или

(е) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам Форма D Соединения 1 характеризуется по меньшей мере двумя свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (в). Согласно некоторым вариантам Форма D Соединения 1 характеризуется свойствами, перечисленными в п.п. (а) (б) и (в).

Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) Формы D имеет практически такой же паттерн, что и порошковая рентгенограмма, представленная на **Фиг. 12**. Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) кристаллической Формы D имеет характеристические пики при значениях угла 2 Тета, равных $7.2\pm 0.1^\circ$, $8.0\pm 0.1^\circ$, $9.2\pm 0.1^\circ$, $14.5\pm 0.1^\circ$, $18.5\pm 0.1^\circ$, $19.5\pm 0.1^\circ$, $20.7\pm 0.1^\circ$, $21.0\pm 0.1^\circ$, $21.9\pm 0.1^\circ$ и $22.4\pm 0.1^\circ$.

Согласно некоторым вариантам термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) Формы D практически аналогична TGA –термограмме, представленной на **Фиг. 13**.

Согласно некоторым вариантам Форма D получали (кристаллизацией) из метилизобутилкетона (МИБК). Согласно некоторым вариантам Форма D является сольватированной. Согласно некоторым вариантам Форма D сольватирована метилизобутилкетонам.

Соединение 1, Форма E

Согласно некоторым вариантам Соединение 1 является кристаллическим (имеет кристаллическую структуру). Согласно некоторым вариантам Соединение 1 представляет собой соединение кристаллической Формы E. Кристаллическую Форму E Соединения 1 характеризует меньшей мере одно из нижеприведённых свойств:

- (а) порошковая рентгенограмма (XRPD) практически такая, как порошковая рентгенограмма, показанная на **Фиг. 14**;
- (б) порошковая рентгенограмма (XRPD) с характеристическими пиками при значениях угла 2 Тета, равных $7.8\pm 0.1^\circ$, $8.8\pm 0.1^\circ$, $16.1\pm 0.1^\circ$, $18.1\pm 0.1^\circ$, $19.3\pm 0.1^\circ$, $19.5\pm 0.1^\circ$, $20.5\pm 0.1^\circ$, $21.6\pm 0.1^\circ$ и $25.2\pm 0.1^\circ$;
- (в) DSC–термограмма практически аналогична DSC–термограмме, представленной на **Фиг. 15**;
- (г) термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) практически аналогична TGA –термограмме, представленной на **Фиг. 15**;

или

- (д) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам Форма E Соединения 1 характеризуется по меньшей мере двумя свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (г). Согласно некоторым вариантам Форма E Соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (г). Согласно некоторым вариантам Форма E Соединения 1 характеризуется свойствами, перечисленными в п.п. от (а) до (г).

Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) Формы E имеет практически такой же паттерн, что и порошковая рентгенограмма, представленная на **Фиг. 14**. Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) Формы E имеет характеристические пики при значениях угла 2 Тета, равных $7.8\pm 0.1^\circ$, $8.8\pm 0.1^\circ$, $16.1\pm 0.1^\circ$, $18.1\pm 0.1^\circ$, $19.3\pm 0.1^\circ$, $19.5\pm 0.1^\circ$, $20.5\pm 0.1^\circ$, $21.6\pm 0.1^\circ$ и $25.2\pm 0.1^\circ$.

Согласно некоторым вариантам DSC термограмма Формы E практически аналогична DSC термограмме, представленной на **Фиг. 15**. Согласно некоторым вариантам

термогравиметрическая (TGA) кривая (термограмма) Формы Е практически аналогична TGA –термограмме, представленной на Фиг. 15.

Согласно некоторым вариантам Форму Е получали (кристаллизацией) из толуола.

Согласно некоторым вариантам Форма Е является сольватированной. Согласно некоторым вариантам Форма Е сольватирована толуолом.

Соединение 1, Форма F

Согласно некоторым вариантам Соединение 1 является кристаллическим (имеет кристаллическую структуру). Согласно некоторым вариантам Соединение 1 представляет собой соединение кристаллической Формы F. Кристаллическую Форму F Соединения 1 характеризует меньшей мере одно из нижеприведённых свойств:

- (а) порошковая рентгенограмма (XRPD) практически такая, как порошковая рентгенограмма, показанная на **Фиг. 16**;
- (б) порошковая рентгенограмма (XRPD) с характеристическими пиками при значениях угла 2θ , равных $6.2\pm 0.1^\circ$, $10.1\pm 0.1^\circ$, $17.6\pm 0.1^\circ$, $18.6\pm 0.1^\circ$, $20.0\pm 0.1^\circ$, $20.4\pm 0.1^\circ$, $20.7\pm 0.1^\circ$, $22.4\pm 0.1^\circ$, $23.0\pm 0.1^\circ$, $23.2\pm 0.1^\circ$, $24.4\pm 0.1^\circ$, $25.1\pm 0.1^\circ$, $27.6\pm 0.1^\circ$, $29.3\pm 0.1^\circ$ и $29.7\pm 0.1^\circ$;
- (в) параметры элементарной ячейки практически равны приведённым ниже параметрам при 100(2) К:

Кристаллическая система	Триклинная				
Пространственная группа	<i>P1</i>	<i>a</i>	9.6332(3) Å	α	105.762(3)°
		<i>b</i>	9.7536(4) Å	β	95.132(2)°
		<i>c</i>	15.0592(4) Å	γ	111.332(3)°
V	1240.15(7) Å ³				
Z	1				
Плотность (вычисленная)	1.308 Мг/м ³				
Коэффициент поглощения	0.726 мм ⁻¹				
Длина волны	1.54178 Å				
<i>F(000)</i>	518				

или

- (г) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам Форма F Соединения 1 характеризуется по меньшей мере двумя свойствами, выбранными из свойств, перечисленных в п.п. от (а) до (в).

Согласно некоторым вариантам Форма F Соединения 1 характеризуется свойствами, перечисленными в п.п. (а), (б) и (в).

Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) Формы F имеет практически такой же паттерн, что и порошковая рентгенограмма, представленная на Фиг. 16. Согласно некоторым вариантам порошковая рентгенограмма (XRPD) Формы F имеет характеристические пики при значениях угла 2θ , равных $6.2\pm 0.1^\circ$, $10.1\pm 0.1^\circ$, $17.6\pm 0.1^\circ$, $18.6\pm 0.1^\circ$, $20.0\pm 0.1^\circ$, $20.4\pm 0.1^\circ$, $20.7\pm 0.1^\circ$, $22.4\pm 0.1^\circ$, $23.0\pm 0.1^\circ$, $23.2\pm 0.1^\circ$, $24.4\pm 0.1^\circ$, $25.1\pm 0.1^\circ$, $27.6\pm 0.1^\circ$, $29.3\pm 0.1^\circ$ и $29.7\pm 0.1^\circ$.

Согласно некоторым вариантам параметры элементарной ячейки кристаллической Формы E практически равны приведённым ниже параметрам при 100(2) К:

Кристаллическая система	Триклинная				
Пространственная группа	<i>P1</i>	<i>a</i>	9.6332(3) Å	α	105.762(3)°
		<i>b</i>	9.7536(4) Å	β	95.132(2)°
		<i>c</i>	15.0592(4) Å	γ	111.332(3)°
V	1240.15(7) Å ³				
Z	1				
Плотность (вычисленная)	1.308 Мг/м ³				
Коэффициент поглощения	0.726 мм ⁻¹				
Длина волны	1.54178 Å				
<i>F</i> (000)	518				

Согласно некоторым вариантам Форму E получали (кристаллизацией) из метанола.

Согласно некоторым вариантам кристаллическая Форма F является сольватированной. Согласно некоторым вариантам кристаллическая Форма F сольватирована метанолом.

Получение кристаллических форм

Согласно некоторым вариантам кристаллические формы 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она получают как изложено в разделе Примеры. Следует отметить, что температуры и другие условия реакций, представленных в настоящей заявке, могут меняться.

Применимые растворители

Терапевтические агенты, которые могут вводиться млекопитающим, таким как человек, следует готовить в соответствии с нижеприведёнными нормативными рекомендациями. Такие регулируемые государством рекомендации известны как Руководство по надлежащей производственной практике (GMP). В руководстве GMP указаны приемлемые уровни примесей, содержащихся в активных терапевтических

агентах, например, такие как остаточное количество растворителя в конечном продукте. Предпочтительными растворителями являются такие растворители, которые пригодны для применения в предприятиях, работающих по стандартам GMP, и согласуются с особенностями промышленной безопасности. Группы растворителей определены, например, на Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)) в докладе "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (November 2005).

Растворители делятся на три класса. Растворители Класса 1 являются токсичными и их применение не рекомендуется. Что касается растворителей Класса 2, то их применение при получении терапевтического агента следует ограничивать. Растворители Класса 3 представляют собой малотоксичные растворители с пониженным риском для здоровья человека. Данные для растворителей Класса 3 показывают, что при изучении непосредственных эффектов препарата и при непродолжительных исследованиях они менее токсичны и показывают отрицательные результаты в исследованиях генотоксичности.

Растворители Класса 1, которых следует избегать, включают: бензол; четырёххлористый углерод; 1,2- дихлорэтан; 1,1- дихлорэтан и 1,1,1- трихлорэтан.

Примеры растворителей Класса 2 включают: ацетонитрил, хлорбензол, хлороформ, циклогексан, 1,2- дихлорэтан, дихлорметан, 1,2- диметоксиэтан, N,N- диметилацетамид, N,N- диметилформамид, 1,4- диоксан, 2- этоксиэтанол, этиленгликоль, формамид, гексан, метанол, 2- метоксиэтанол, метилбутилкетон, метилциклогексан, N- метилпирролидин, нитрометан, пиридин, сульфолан, тетралин, толуол, 1,1,2- трихлорэтан и ксилол.

Растворители Класса 3, которые обладают малой токсичностью, включают: уксусную кислоту, ацетон, анизол, 1- бутанол, 2- бутанол, бутилацетат, трет-бутилметилловый эфир (МТВЕ), кумол, диметилсульфоксид, этанол, этилацетат, этиловый эфир, этилформиат, муравьиную кислоту, гептан, изобутилацетат, изопропилацетат, метилацетат, 3- метил-1- бутанол, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, 2- метил-1- пропанол, пентан, 1- пентанол, 1- пропанол, 2- пропанол, пропилацетат и тетрагидрофуран.

Остаточные растворители в активных фармацевтических ингредиентах (активных фармацевтических субстанциях (АФИ, АФС, АРIs)) объясняются способом получения АРIs. В ряде случаев растворители невозможно полностью удалить применяемыми на практике методами. Правильный подбор растворителя для синтеза АРIs может повысить выход или

определить характеристики, такие как форма кристалла, степень чистоты и растворимость. Следовательно, растворитель является важнейшим показателем в процессе синтеза.

Согласно некоторым вариантам композиции, содержащие Соединение 1, включают органический растворитель (органические растворители). Согласно некоторым вариантам композиции, содержащие Соединение 1, содержат остаточные количества органического растворителя (органических растворителей). Согласно некоторым вариантам композиции, содержащие Соединение 1, содержат остаточные количества органического растворителя Класса 3. Согласно некоторым вариантам органический растворитель представляет собой органический растворитель Класса 3. Согласно некоторым вариантам органический растворитель Класса 3 выбран из группы, состоящей из уксусной кислоты, ацетона, анизола, 1- бутанола, 2- бутанола, бутилацетата, трет- бутилметилового эфира, кумола, диметилсульфоксида, этанола, этилацетата, этилового эфира, этилформиата, муравьиной кислоты, гептана, изобутилацетата, изопропилацетата, метилацетата, 3- метил-1- бутанола, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, 2- метил-1- пропанола, пентан, 1- пентанола, 1- пропанола, 2- пропанола, пропилацетата и тетрагидрофурана. Согласно некоторым вариантам органический растворитель Класса 3 выбран из этилацетата, изопропилацетата, трет- бутилметилового эфира, гептана, изопропанола и этанола.

Некоторые термины

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данной заявке, имеют то же самое значение, которое известно специалисту в данной области, к которой относится заявленный объект данного изобретения.

Следует иметь в виду, что приведённое выше общее описание и последующее подробное описание являются только примерными и даны только для объяснения, и они не ограничивают существо данного изобретения.

В настоящей заявке использование единственного числа включает и множественное число, если не оговорено иное. Следует отметить, что использование в описании и формуле изобретения терминов в единственном числе включает эти термины во множественном числе, если из контекста не следует явным образом другое. В данной заявке применение союза “или” означает “и/или”, если не оговорено иное. Кроме того, применение термина “включающий”, а также других похожих терминов, таких как “включают”, “включает” и “включённый” не является ограничительным.

Заголовки разделов, приведённые в настоящей заявке, даны только для удобства и их не следует рассматривать как ограничивающие описанный объект изобретения. Все документы или части документов, на которые даны ссылки в данной заявке, включая, но без ограничения, патенты, заявки на патент, статьи, книги, учебники и монографии, полностью включены в данную заявку для любой цели посредством отсылки.

Термин “приемлемый” или “фармацевтически приемлемый” применительно к препарату, композиции или ингредиенту в данном контексте означает “не оказывающий постоянного вредного воздействия на общее состояние здоровья проходящего лечение пациента” или “не отменяет биологической активности или свойств соединения и является сравнительно нетоксичным”.

В данном контексте термин “агонист” относится к соединению, в результате присутствия которого проявляется биологическая активность белка, такая же, как и биологическая активность, обусловленная присутствием природного лиганда для белка, например, как в случае Vtk.

В данном контексте термин “частичный агонист” относится к соединению, в результате присутствия которого проявляется биологическая активность белка того же типа, что и биологическая активность, обусловленная присутствием природного лиганда для белка, но меньшая по величине.

В данном контексте термин “антагонист” относится к соединению, присутствие которого приводит к снижению величины биологической активности белка. Согласно некоторым вариантам присутствие антагониста приводит к полному ингибированию

биологической активности белка, например, как в случае Btk. Согласно некоторым вариантам антагонист означает ингибитор.

В данном контексте термин “уменьшение интенсивности (ослабление)” симптомов конкретного заболевания, нарушения или состояния посредством введения конкретного соединения или фармацевтической композиции относится к любому уменьшению тяжести, задерживанию начала, замедлению прогрессирования или уменьшению длительности, постоянным или временным, стойким или случайным, которые можно объяснить или связать с введением соединения или композиции.

Термин “биодоступность” относится к количеству, выраженному в весовых процентах от дозы вводимых соединений по настоящему изобретению, таких как соединения Формулы (1), которое доставляется в общий кровоток изучаемого животного или человека. Суммарное воздействие ($AUC_{(0-\infty)}$) лекарства после внутривенного введения обычно определяется как 100 % биодоступность (F %). Термин “пероральная биодоступность” означает степень, до которой соединения по настоящему изобретению, такие как соединения Формулы (1), всасываются в общий кровоток, когда фармацевтическую композицию вводят перорально, по сравнению с внутривенным введением.

Выражение “концентрация в плазме крови”, “плазматическая концентрация” относится к концентрации соединений Формулы (1) в плазме крови субъекта. Понятно, что концентрация соединений Формулы (1) может заметно меняться от субъекта к субъекту вследствие вариабельности метаболизма и/или возможных взаимодействий с другими терапевтическими агентами. Согласно одному варианту настоящего изобретения концентрация в плазме крови соединений Формулы (1) может меняться от субъекта к субъекту. Подобным же образом от субъекта к субъекту могут меняться такие значения, как максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) или время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}), или общая площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени ($AUC_{(0-\infty)}$). Вследствие этой вариабельности необходимое количество, составляющее “терапевтически эффективное количество” соединения Формулы (1), может меняться от субъекта к субъекту.

Термин “тирозинкиназа Брутона” в данном контексте относится к тирозинкиназе Брутона *Homo sapiens*, описанной, например, в патенте США № 6,326,469 (№ доступа в GenBank NP_000052).

Термин “гомолог тирозинкиназы Брутона”, используемый в данной заявке, относится к ортологам тирозинкиназы Брутона, например, к ортологам в организме мыши (GenBank Acession No. AAB47246), собаки (GenBank Acession No. XP_549139), крысы

(GenBank Acession No. NP_001007799), цыплят (GenBank Acession No. NP_989564) или полосатой перцины (GenBank Acession No. XP_698117), и белкам слияния любого из указанных выше ортологов, которые проявляют активность тирозинкиназы по отношению к одному или более субстратам тирозинкиназы Брутона (например, пептидному субстрату, содержащему аминокислотную последовательность “AVLESEEELYSSARQ”).

Предполагается, что термины “совместное введение (применение)” и т.п. в данном контексте охватывают введение выбранных терапевтических агентов одному пациенту и включают схемы лечения, в которых агенты вводят одним или различными способами введения или в одно и то же, или в разное время.

Термины “эффективное количество” или “терапевтически эффективное количество” в данном контексте относятся к достаточному количеству вводимого агента или соединения, которое облегчает до некоторой степени один или более симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. Результатом может явиться уменьшение или ослабление проявлений, симптомов или любое другое желательное изменение биологической системы. Например, “эффективное количество” для терапевтического применения означает количество композиции, содержащей соединение по изобретению, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения (ослабления) симптомов заболевания без неоправданных побочных эффектов. Подходящее “эффективное количество” в каждом индивидуальном случае можно определять такими методами, как исследование с эскалацией дозы. Термин “терапевтически эффективное количество” включает, например, профилактически эффективное количество. “Эффективное количество” соединения по настоящему изобретению означает количество, эффективное для достижения желательного фармакологического эффекта или терапевтического улучшения без неоправданных побочных эффектов. Понятно, что “эффективное количество” или “терапевтически эффективное количество” может меняться от субъекта к субъекту в зависимости от изменения метаболизма соединения Формулы (1), возраста, веса, общего состояния субъекта, проходящего лечение, тяжести пролечиваемого заболевания и мнения лечащего врача. Например, терапевтически эффективное количество можно определять, проводя стандартные эксперименты, включая, но без ограничения клинические испытания с эскалацией дозы.

Термины “усиливать” или “усиление” означают повышение или пролонгирование либо активности, либо длительности желательного эффекта. Например, “усиление” эффекта терапевтических веществ относится к способности повышать или пролонгировать либо активность, либо длительность действия терапевтических веществ при осуществлении лечения заболевания, расстройства или патологического состояния. Выражение

“количество, эффективное для усиления” в данном контексте относится к количеству, адекватному для усиления эффекта терапевтического агента при лечении заболевания, расстройства или патологического состояния. В применении к пациенту количества, эффективные для этого применения, зависят от тяжести и течения заболевания, расстройства или патологического состояния, предшествующего лечению, состояния здоровья пациента и реакции на лекарства и суждения лечащего врача.

Термин “гомологичный цистеин,” используемый в данной заявке, относится к остатку цистеина, находящемуся в таком положении в последовательности, которое гомологично остатку цистеина в положении 481 тирозинкиназы Брутона, как описано в данной заявке. Например, цистеин 482 представляет собой цистеин, гомологичный цистеину ортолога тирозинкиназы Брутона крысы, тирозин 479 гомологичен цистеину ортолога тирозинкиназы Брутона цыплёнка и цистеин 481 гомологичен цистеину ортолога тирозинкиназы Брутона полосатой перцины. В другом примере гомологичный цистеин ТХК, представителя семейства киназ Тес, близкого к тирозину Брутона, представляет собой Cys 350. См. также выравнивания последовательностей тирозинкиназ (ТК), опубликованные на сайте kinase.com/human/kinome/phylogeny.html.

Термин “идентичный” в данном контексте относится к двум или более одинаковым последовательностям или подпоследовательностям. Помимо этого, термин “практически (по существу) идентичный” в данном контексте относится к двум или более последовательностям, которые имеют некое процентное содержание одинаковых последовательных звеньев, при сравнении и выравнивании по максимальному соответствию в окне сравнения или в определённой области по определению с помощью алгоритмов сравнения или выравниванием вручную и визуальным исследованием. Например, две или более последовательности могут быть “практически идентичными”, если последовательные звенья примерно на 60 % идентичны, примерно на 65 % идентичны, примерно на 70 % идентичны, примерно на 75 % идентичны, примерно на 80 % идентичны, примерно на 85 % идентичны, примерно на 90 % идентичны или примерно на 95 % идентичны в конкретной области. Идентичность последовательностей может наблюдаться на участке длиной по меньшей мере 75-100 последовательных звеньев, на участке длиной около 50 последовательных звеньев, или, где не указано количество звеньев, по всей длине последовательности. Это определение также относится к последовательности, комплементарной тестируемой последовательности. Например, две или более полипептидные последовательности являются идентичными, когда аминокислотные остатки одинаковы, в то время как две или более полипептидные последовательности являются “практически идентичными”, если аминокислотные остатки идентичны примерно

на 60 %, идентичны примерно на 65 %, идентичны примерно на 70 %, идентичны примерно на 75 %, идентичны примерно на 80 %, идентичны примерно на 85 %, идентичны примерно на 90 % или идентичны примерно на 95 % в конкретной области. Идентичность может наблюдаться на участке длиной по меньшей мере 75-100 последовательных звеньев, на участке длиной около 50 последовательных звеньев, или, где не указано количество звеньев, по всей длине полипептидной последовательности. Далее, две или более полинуклеотидные последовательности являются идентичными, когда нуклеотидные остатки одинаковы, в то время как две или более полинуклеотидные последовательности являются “практически идентичными”, если нуклеотидные остатки идентичны примерно на 60 %, идентичны примерно на 65 %, идентичны примерно на 70 %, идентичны примерно на 75 %, идентичны примерно на 80 %, идентичны примерно на 85 %, идентичны примерно на 90 % или идентичны примерно на 95 % в конкретной области. Идентичность может наблюдаться на участке длиной по меньшей мере 75-100 последовательных звеньев, на участке длиной около 50 последовательных звеньев, или, где не указано количество звеньев, по всей длине полинуклеотидной последовательности.

Термины “ингибирует”, “ингибирование” или “ингибитор” киназы в данном контексте относятся к ингибированию фосфотрансферазной активности фермента.

Термин “необратимый ингибитор” в данном контексте относится к соединению, которое, при контакте с целевым белком (например, киназой), вызывает образование новой ковалентной связи с белком или в белке, при этом одна или более биологических активностей целевого белка (например, фосфотрансферазная активность) снижается или аннулируется независимо от последующего присутствия или отсутствия необратимого ингибитора. Напротив, обратимый ингибитор при контакте с целевым белком не вызывает образования новой ковалентной связи с белком или внутри белка и, следовательно, может ассоциировать с целевым белком и диссоциировать от целевого белка.

Термин “необратимый ингибитор Vtk” в данном контексте относится к ингибитору Vtk, который может образовывать ковалентную связь с аминокислотным остатком Vtk. Согласно одному варианту необратимый ингибитор Vtk может образовывать ковалентную связь с остатком Cys в Vtk; согласно конкретным вариантам необратимый ингибитор может образовывать ковалентную связь с остатком Cys 481 Vtk или с цистеиновым остатком в гомологичном соответствующем положении другой тирозинкиназы.

Термин “выделенный” в данном контексте относится к отделённому соответствующему компоненту, представляющему интерес, который отделён от компонентов, не представляющих интерес. Выделенные вещества могут быть либо в сухом, либо в полусухом состоянии, или в виде раствора, включая, но без ограничения, водный

раствор. Выделенный компонент может быть в гомогенном состоянии или выделенный компонент может быть частью фармацевтической композиции, которая содержит дополнительные фармацевтически приемлемые носители и/или эксципиенты. Например, нуклеиновые кислоты или белки являются “выделенными”, когда такие нуклеиновые кислоты или белки не содержат по меньшей мере некоторых клеточных компонентов, с которыми они ассоциированы в естественном состоянии, или, когда такие нуклеиновые кислоты концентрированы по меньшей мере до концентрации, более высокой, чем их концентрация в *in vivo* или *in vitro* продукте. Также, например, ген является выделенным, если он вы(от)делен из (от) открытых рамок считывания, которые фланкируют ген и кодируют белок, отличный от белка, кодируемого целевым геном.

Термин “модулировать” в данном контексте означает взаимодействовать с мишенью, либо прямо, либо опосредованно, таким образом, чтобы изменять активность мишени, в том числе, например, повышать активность мишени, ингибировать активность мишени, ограничивать активность мишени или продлевать активность мишени.

Термин “модулятор” в данном контексте относится к соединению, которое меняет активность молекулы. Например, модулятор может повышать или понижать величину определённой активности молекулы по сравнению с величиной активности в отсутствие модулятора. Согласно некоторым вариантам модулятор означает ингибитор, который снижает величину одной или более активностей молекулы. Согласно некоторым вариантам ингибитор полностью исключает одну или более активностей молекулы. Согласно некоторым вариантам модулятор означает активатор, который повышает величину по меньшей мере одного вида активности молекулы. Согласно некоторым вариантам в отсутствие модулятора активность не проявляется.

Термин “профилактически эффективное количество” в данном контексте относится к количеству композиции, вводимой пациенту, у которого до известной степени проявляются один или более симптомов заболевания, патологического состояния или расстройства, подлежащего лечению. При профилактическом применении такие количества могут зависеть от состояния здоровья пациента, его веса и т. п. Специалист в данной области техники полагает, что следует определять такие профилактически эффективные количества с помощью стандартных экспериментов, включая, но без ограничения, клинические испытания с эскалацией дозы.

Термин “субъект” в данном контексте относится к животному, которое является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Например, субъектом может являться, но без ограничения, млекопитающее, включая, но без ограничения, человека.

В данном контексте термин “целевая активность” относится к биологической активности, которая может модулироваться селективным модулятором. Некоторые примеры целевой активности включают, но без ограничения, аффинность связывания, сигнальную трансдукцию, ферментативную активность, рост опухоли, воспалительные процессы или процессы, связанные с воспалением, и уменьшение интенсивности одного или более симптомов, обусловленных заболеванием или патологическим состоянием.

В данном контексте термин “целевой белок”, “белок–мишень” относится к молекуле или к фрагменту молекулы белка, способным связываться селективно связывающим соединением. Согласно некоторым вариантам целевой белок представляет собой Btk.

В данном контексте термины “лечить,” “лечение” или “терапия” включают смягчение, ослабление или уменьшение интенсивности симптомов заболевания или состояния, предупреждение дополнительных симптомов, уменьшение интенсивности или предупреждение метаболической первопричины симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, прекращение прогрессирования заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, способность вызывать регрессию заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или расстройством, или прекращение симптомов заболевания или патологического состояния. Термины “лечить”, “лечение” или “терапия” включают, но без ограничения профилактическое и/или терапевтическое лечение.

В данном контексте IC_{50} относится к количеству, концентрации или дозе конкретного тестируемого соединения, при которых достигается 50 % ингибирование максимального ответа, например, ингибирование Btk, при проведении анализа, в котором количественно определяется такой ответ.

В данном контексте EC_{50} относится к дозе, концентрации или количеству конкретного тестируемого соединения, которые проявляют дозозависимый эффект, равный 50 % максимального проявления конкретного ответа, который вызывается, провоцируется или усиливается конкретным тестируемым соединением.

Фармацевтическая композиция/препараты

Фармацевтические композиции можно готовить обычным методом с применением одного или более фармацевтически приемлемых носителей, включающих эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают приготовление препаратов из активных соединений для фармацевтического применения. Соответствующая лекарственная форма зависит от выбранного способа (пути) введения. Любой из общеизвестных методов, носителей и эксципиентов можно применять как принято в данной области техники. Краткое описание фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, можно

найти, например, в справочниках *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), которые включены в данное изобретение посредством отсылки во всей полноте.

Термин “фармацевтическая композиция”, используемый в данной заявке, относится к смеси соединения Формулы 1 с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, наполнители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, загущающие агенты и/или эксципиенты. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения по изобретения млекопитающему. При осуществлении способов лечения или применения, описанных в данной заявке, терапевтически эффективные количества соединения Формулы 1 вводятся в составе фармацевтической композиции млекопитающему, у которого наблюдается заболевание, расстройство или состояние, которые нужно лечить. Предпочтительно, когда млекопитающим является человек. Терапевтически эффективное количество может меняться в широких пределах в зависимости от степени серьезности заболевания, возраста, и состояния здоровья субъекта, активности применяемого соединения и других факторов. Соединения могут использоваться в отдельности или в комбинации с одним или более терапевтическими агентами в качестве компонентов смеси.

Термин “фармацевтическая комбинация”, используемый в данной заявке, означает продукт, который образуется в результате смешения или соединения более одного активного ингредиента и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов.

Термин “фиксированная комбинация” означает, что активные ингредиенты, например, соединение Формулы 1 и вводимый совместно агент оба вводятся пациенту одновременно в виде одной порции или дозы. Термин “нефиксированная комбинация” означает, что активные ингредиенты, например, соединение Формулы 1 и вводимый совместно агент, вводятся пациенту в виде отдельных порций или одновременно, параллельно или последовательно с нефиксированными интервалами времени, при этом такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Это относится также к применению коктейлей, например, к ведению трёх или более активных ингредиентов.

В соответствии с некоторыми вариантами изобретения при получении твёрдых оральных лекарственных форм в фармацевтические композиции вводится кристаллическое соединение Формулы 1. Согласно другим вариантам кристаллическое соединение Формулы 1 используется для приготовления фармацевтических композиций, отличающихся от оральных твёрдых лекарственных форм.

Фармацевтические препараты по данному изобретению можно вводить субъекту многими способами, включая, но без ограничения, пероральный, парентеральный (например, внутривенный, подкожный, внутримышечный), интраназальный, трансбуккальный, местный, ректальный или трансдермальный способы введения. Фармацевтические препараты по настоящему изобретению включают, но без ограничения, водные дисперсии (дисперсии на водной основе), самоэмульгирующиеся дисперсии, твёрдые растворы, дисперсии липосом (липосомальные дисперсии), аэрозоли, твёрдые лекарственные формы, порошки, препараты с мгновенным высвобождением, препараты с контролируемым высвобождением, легкоплавкие (быстро плавящиеся) препараты, таблетки, капсулы, пилюли, препараты с задержанным высвобождением, препараты с пролонгированным высвобождением, препараты с пульсирующим высвобождением, препараты из множества отдельных частиц и смешанные препараты с мгновенным и контролируемым высвобождением.

Фармацевтические композиции, включающие соединение по настоящему изобретению, можно получать обычным способом, например, таким как обычные методы смешения, растворения, грануляции, приготовления драже, отмучивания, эмульгирования, инкапсулирования, захвата (улавливания) или прессования.

Лекарственные формы

Композиции по настоящему изобретению можно приготовить для введения субъекту любым обычным способом, включая, но без ограничения, пероральный, парентеральный (например, внутривенный, подкожный или внутримышечный), трансбуккальный, интраназальный, ректальный или трансдермальный пути введения. В данном контексте термин “субъект” употребляется для обозначения животного, предпочтительно, млекопитающего, включая человека и отличного от человека млекопитающего. Термины пациент и субъект могут употребляться в качестве синонимов.

Далее, фармацевтические композиции по настоящему изобретению, которые включают соединение Формулы (1), можно приготовить в виде любой подходящей лекарственной формы, включая, но без ограничения, водные дисперсии, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, кашицы, суспензии и т.п. для перорального приёма внутрь проходящим лечение пациентом, твёрдые лекарственные формы, препараты с контролируемым

высвобождением, легкоплавкие препараты, шипучие препараты, лиофилизированные препараты, таблетки, порошки, пилюли, драже, капсулы, препараты с задержанным высвобождением, препараты с пролонгированным высвобождением, препараты с пульсирующим высвобождением, препараты из множества отдельных частиц и смешанные препараты с мгновенным и контролируемым высвобождением.

Фармацевтические препараты для перорального применения можно получать смешением одного или более твёрдых эксципиентов с одним или более соединений по настоящему изобретению, необязательным измельчением полученной смеси и обработкой смеси гранул, после добавления, при необходимости, соответствующих вспомогательных веществ с получением таблеток или сердцевин (ядер) драже. Подходящие эксципиенты включают, например, наполнители, такие как сахара, в том числе лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, например, такие как маисовый крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, камедь трагаканта, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрий–карбоксиметилцеллюлоза; или другие вещества, такие как поливинилпирролидон (PVP или повидон) или фосфат кальция. При необходимости можно добавлять разрыхлители, агенты, способствующие измельчению, такие как сшитая натрий–кроскармеллоза, поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или её соль, такая как альгинат натрия.

Фармацевтические препараты, которые можно применять перорально, включают твёрдые желатиновые капсулы, а также мягкие герметичные капсулы из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твёрдые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в соответствующих растворителях, таких как жирные (нелетучие) масла, вазелиновое масло или жидкий полиэтиленгликоль. Помимо этого, могут быть добавлены стабилизаторы. Все препараты для перорального применения должны быть в виде доз, подходящих для такого применения.

Согласно некоторым вариантам твёрдые лекарственные формы, раскрываемые в настоящем изобретении, могут быть в виде таблеток (включая суспендируемую таблетку, легкоплавкую (быстро плавящуюся) таблетку, таблетку, распадающуюся при нажатии зубами, быстрораспадающуюся таблетку, шипучую таблетку или каплету), пилюль, порошка (включая порошок в стерильной упаковке, порошок в виде разовой дозы или шипучий порошок), капсулы (включая как мягкие, так и твёрдые капсулы, например,

капсулы из животного желатина или НРМС (гипромеллозы) растительного происхождения или “капсулы с покрытыми частицами”), твёрдой дисперсии, твёрдого раствора, биоразлагаемой лекарственной формы, препаратов с контролируемым высвобождением, лекарственных форм с пульсирующим высвобождением (в пульсовом режиме), лекарственных форм, состоящих из множества частиц, пеллет, гранул или аэрозоля. Согласно другим вариантам фармацевтический препарат находится в виде порошка. Согласно другим вариантам фармацевтический препарат находится в виде таблетки, включая, но без ограничения, легкоплавкую таблетку. Кроме того, фармацевтические препараты по настоящему изобретению можно вводить в виде одной капсулы или в виде нескольких инкапсулированных лекарственных форм. Согласно некоторым вариантам фармацевтический препарат вводят в виде двух, трёх или четырёх капсул или таблеток.

Согласно некоторым вариантам твёрдые лекарственные формы, например, таблетки, шипучие таблетки и капсулы, готовят смешением частиц соединения Формулы (1) с одним или более фармацевтическими эксципиентами, с получением композиции в виде сухой смеси (смеси навалом). Когда говорят, что эти сухие смеси являются гомогенными (однородными), это значит, что частицы соединения Формулы (1) равномерно распределены по всей композиции таким образом, что композицию можно легко делить на разовые лекарственные формы с одинаковой эффективностью, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Отдельные одноразовые дозы могут также иметь плёночное покрытие, которое разрушается при проглатывании или при контакте с разбавителем. Эти препараты можно изготавливать обычными фармакологическими методами.

Обычные фармакологические методы включают, например, один метод или сочетание методов: (1) сухое смешение, (2) прямое прессование, (3) размол, (4) сухую или неводную грануляцию, (5) водную грануляцию и (6) сплавление. См., например, Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Другие методы включают, например, распылительную сушку, дражирование, гранулирование из расплава, сушку или покрытие в псевдооживленном слое (например, покрытие по методу Вюрстера), тангенциальное (поверхностное) покрытие, поверхностное напыление, таблетирование, экструзию и т.п.

Твёрдые фармацевтические лекарственные формы по настоящему изобретению могут включать соединение по настоящему изобретению и одну или более фармацевтически приемлемых добавок, таких как совместимые носитель, связующее, наполнитель, суспендирующий агент, вкусовое вещество (корригент), подсластитель, агент, способствующий распаду (разрыхлитель), диспергирующий агент, поверхностно-активное вещество, смазывающее вещество, краситель, наполнитель, солюбилизатор,

увлажняющий агент, пластификатор, стабилизатор, усилитель всасывания, смачивающий агент, противовспенивающий агент, антиоксидант, консервант или одну или более их комбинаций. В других аспектах предусматривается плёночное покрытие для препарата соединения Формулы (1), получаемое стандартными методами нанесения покрытия, такими, как методы, описанные в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition (2000). Согласно одному варианту покрытие нанесено на некоторые или на все частицы соединения Формулы (1). Согласно другому варианту некоторые или все частицы соединения Формулы (1) являются микроинкапсулированными. Согласно ещё одному варианту частицы соединения Формулы (1) не являются ни микроинкапсулированными, ни покрытыми оболочкой.

Подходящие носители для применения в твёрдых лекарственных формах по настоящему изобретению включают, но без ограничения, арабийскую камедь, желатин, коллоидный диоксид кремния, глицерофосфат кальция, лактат кальция, мальтодекстрин, глицерин, силикат магния, казеинат натрия, соевый лецитин, хлорид натрия, трикальцийфосфат, дикалийфосфат, стеариоллактат натрия, каррагинан, моноглицерид, диглицерид, предварительно желатинизированный (прежелатинизированный) крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетат стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы, сахарозу, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, маннит и т.п.

Подходящие наполнители для применения в твёрдых лекарственных формах по настоящему изобретению включают, но без ограничения, лактозу, карбонат кальция, фосфат кальция, дикальцийортофосфат, сульфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстрозу, декстраты, декстран, крахмалы, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), сахарозу, ксилит, лактит, маннит, сорбит, хлорид натрия, полиэтиленгликоль и т.п.

Для того, чтобы высвободить соединение Формулы (1) из твёрдой матрицы лекарственной формы как можно более эффективно, в препарате часто применяют вещества, способствующие распаду, дезинтеграции (разрыхлители), в особенности, когда лекарственные формы прессуют со связующим веществом. Разрыхлители способствуют разрушению матрицы лекарственной формы за счёт набухания или капиллярных сил, когда влага проникает в лекарственную форму. Подходящие разрыхлители для применения в твёрдых лекарственных формах по настоящему изобретению включают, но без ограничения, натуральный крахмал, такой как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, прежелатинизированный крахмал, такой как National 1551 или Amijel[®], или

натрий–карбоксиметилкрахмал (натрия крахмал–гликолят), такой как Promogel[®] или Explotab[®], целлюлозу, такую как древесная целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, например, Avicel[®], Avicel[®] PH101, Avicel[®] PH102, Avicel[®] PH105, Elcema[®] P100, Emcocel[®], Vivacel[®], Ming Tia[®] и Solka-Floc[®], метилцеллюлоза, кроскармеллоза или сшитая целлюлоза, такая как сшитая натрий–карбоксиметилцеллюлоза (Ac-Di-Sol[®]), сшитая карбоксиметилцеллюлоза или сшитая кроскармеллоза, сшитый крахмал, такой как натрий–карбоксиметилкрахмал, сшитый полимер, такой как кросповидон, сшитый поливинилпирролидон, альгинат, такой как альгиновая кислота или соль альгиновой кислоты, такую как альгинат натрия, глину, такую как вигум Veegum[®] HV (силикат магния–алюминия), камедь, такую как агар, камедь гуара, камедь плодов рожкового дерева, карайи, пектин или трагакант, натрий – карбоксиметилкрахмал, бентонит, натуральную губку, поверхностно–активное вещество, смолу, такую как катионообменная смола, цитрусовую пульпу, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат натрия в комбинации с крахмалом и т.п.

В соответствии с некоторыми вариантами, предусмотренными в данной заявке, разрыхлитель выбирается из группы, состоящей из натурального крахмала, предварительно желатинизированного крахмала, натрия крахмал-гликолята, кристаллической метилцеллюлозы, метилцеллюлозы, натрия кроскармеллозы, сшитой натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, сшитой карбоксиметилцеллюлозы, сшитой кроскармеллозы, сшитого крахмала, такого как натрий крахмал-гликолята, сшитого полимера, такого как кросповидон, сшитого поливинилпирролидона, альгината натрия, глины или камеди. Согласно некоторым вариантам, описанным в данной заявке, разрыхлитель представляет собой натрий кроскармеллозу.

Связующие вещества придают препаратам твёрдой пероральной лекарственной формы когезионную способность: в случае препарата в виде капсулы, заполненной порошком, они способствуют образованию “блока”, “пробки”, которые можно поместить в капсулы с мягкой или твёрдой оболочкой, или при применении для приготовления таблеток они позволяют гарантировать, что таблетка останется интактной после прессования, а смесь будет однородной перед стадией прессования или заполнения. Материалы, пригодные для применения в качестве связующих в твёрдых лекарственных формах по настоящему изобретению, включают, но без ограничения, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу (например, метоцел (Methocel[®])), гидроксипропилметилцеллюлозу (например, гипромеллозу (Hypromellose) USP Pharmacoat-603, ацетат стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы (Aquate HS-LF и HS), гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу (например, клуцел (Klucel[®])), этилцеллюлозу (например, этоцел (Ethocel[®])) и микрокристаллическую целлюлозу (например, авицел (Avicel[®])),

микрокристаллическую декстрозу, амилозу, силикат магния-алюминия, полисахариды с кислотными группами; бентониты; желатин; сополимер поливинилпирролидона с винилацетатом; кросповидон; повидон; крахмал; прежелатинизированный крахмал; трагакант, декстрин, сахар, такой как сахароза (например, Dірас[®]), глюкоза, декстроза, меласса, маннит, сорбит, ксилит (например, Xylitab[®]) и лактоза; натуральную или синтетическую камедь (смола), такую как гуммиарабик (камедь аравийской акации), камедь трагаканта, камедь гхатти, слизь шелухи семян подорожника, крахмал, поливинилпирролидон (например, повидон (Povidone[®]) CL, коллидон (Kollidon[®]) CL, полипласдон (Polyplasdone[®]) XL-10), арабиногалактан лиственницы, вигум (Veegum[®]), полиэтиленгликоль, воски, альгинат натрия и т.п.

Как правило, количество связующего вещества в заполненных порошком желатиновых капсулах препарата составляет 20-70 %. Количество связующего в таблетках меняется в зависимости от того, применяется ли прямое прессование, влажная грануляция, вальцевание, или от того, применяются ли другие эксципиенты, такие как наполнители, которые сами по себе могут вести себя как умеренные связующие. Специалисты, разрабатывающие рецептуры, могут определять количество связующего в препаратах (рецептурах), но применение связующего в таблетках в количестве до 70 % является обычным.

Смазывающие или скользящие вещества (глитанты) (регуляторы сыпучести), подходящие для применения в твёрдых лекарственных формах по настоящему изобретению, включают, но без ограничения, стеариновую кислоту, гидроксид кальция, тальк, кукурузный крахмал, стеарилфумарат натрия, соли щелочных и щелочноземельных металлов, таких как алюминий, кальций, магний, цинк, стеариновую кислоту, стеарат натрия, стеарат магния, стеарат цинка, воски, Стеаровет (Stearowet[®]), борную кислоту, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, полиэтиленгликоль или метоксиполиэтиленгликоль, такой как Карбовакс™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, пропиленгликоль, олеат натрия, глицерил бегенат, глицерил пальмитостеарат, лаурилсульфат магния или натрия и т.п.

В соответствии с некоторыми вариантами, предусмотренными в данной заявке, смазывающее вещество выбирают из группы, состоящей из стеариновой кислоты, гидроксида кальция, талька, кукурузного крахмала, натриевой соли стеарилфумарата, стеариновой кислоты, стеаратов натрия, стеарата магния, стеарата цинка и восков. Согласно некоторым вариантам данного изобретения смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

Наполнители, подходящие для применения в твёрдых лекарственных формах по

настоящему изобретению, включают, но без ограничения, сахара (включая лактозу, сахарозу, декстрозу), полисахариды (включая декстраты и мальтодекстрин), полиолы (включая маннит, ксилит и сорбит), циклодекстрины и т.п. В соответствии с некоторыми вариантами, предусмотренными в данной заявке, наполнитель выбран из группы, состоящей из лактозы, сахарозы, декстрозы, декстратов, мальтодекстрина, маннита, ксилита, сорбита, циклодекстринов, фосфата кальция, сульфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов, микрокристаллической целлюлозы, микроцеллюлозы и талька. Согласно некоторым вариантам данного изобретения наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

Термин “нерастворимый в воде наполнитель” означает соединения, обычно применяемые в фармацевтических препаратах, такие как фосфат кальция, сульфат кальция, крахмалы, модифицированные крахмалы и микрокристаллическую целлюлозу и микроцеллюлозу (например, имеющую плотность около 0.45 г/см³, например, авицел (Avicel), порошкообразная целлюлоза) и тальк.

Смачивающие агенты, подходящие для применения в твёрдых лекарственных формах по настоящему изобретению, включают, например, олеиновую кислоту, глицерил моностеарат, сорбитан моноолеат, сорбитан монолаурат, триэтаноламин олеат, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат, полиоксиэтилен сорбитан монолаурат, четвертичные аммониевые соединения (например, поликват (Polyquat 10[®])), олеат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарат магния, докузат натрия, триацетин, витамин Е TPGS и т. п.

Поверхностно-активные вещества, подходящие для применения в твёрдых лекарственных формах по настоящему изобретению, включают, например, лаурилсульфат натрия, сорбитан моноолеат, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат, полисорбаты, полуксамеры, соли желчных кислот, глицерил моностеарат, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, например, Плуроник (Pluronic[®]) (BASF) и т.п.

Согласно некоторым вариантам данного изобретения поверхностно-активное вещество выбирается из группы, состоящей из натриевой соли лаурилсульфата, моноолеата сорбитана, полиоксиэтилен сорбитана моноолеата, полисорбатов, полуксамеров, солей желчных кислот, глицерил моностеарата и сополимеров этиленоксида с пропиленоксидом. Согласно некоторым вариантам, предусмотренным в данной заявке, поверхностно-активное вещество представляет собой натриевую соль лаурилсульфата.

Суспендирующие агенты, подходящие для применения в твёрдых лекарственных формах по настоящему изобретению, включают, но без ограничения, поливинилпирролидон, например, поливинилпирролидон К12, поливинилпирролидон К17, поливинилпирролидон К25 или поливинилпирролидон К30, полиэтиленгликоль, например,

полиэтиленгликоль, который может иметь молекулярную массу примерно от 300 примерно до 6000, или примерно от 3350 примерно до 4000, или примерно от 7000 примерно до 5400, сополимер винилпирролидона с винилацетатом (S630), натрий-карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, полисорбат-80, гидроксипропилцеллюлозу, альгинат натрия, камеди, например, камедь трагаканта и аравийскую камедь, камедь гуара, ксантаны, включая ксантановую камедь, сахара, производные целлюлозы, например, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, полисорбат-80, альгинат натрия, полиэтоксиглицированный сорбитан монолаурат, повидон и т.п.

Антиоксиданты, подходящие для применения в твёрдых лекарственных формах по настоящему изобретению, включают, например, бутилированный гидрокситолуол (BHT), аскорбат натрия и токоферол.

Следует учесть, что добавки, применяемые в твёрдых лекарственных формах по настоящему изобретению, в значительной степени повторяются. Поэтому вышеприведённые добавки следует воспринимать только как пример, но не как ограничение типов добавок, которые могут быть включены в твёрдые лекарственные формы по настоящему изобретению. Специалисты в данной области техники могут легко определить количества таких добавок в зависимости от конкретных требуемых свойств.

Согласно другим вариантам один или более слоёв фармацевтического препарата являются пластифицированными (им придана пластичность, гибкость). Как правило, пластификатор представляет собой твёрдое или жидкое вещество с высокой температурой кипения. Соответствующие пластификаторы можно добавлять в количестве примерно от 0.01 вес. % примерно до 50 вес. % (вес/вес) от веса композиции покрытия. Пластификаторы включают, но без ограничения, диэтилфталат, эфиры лимонной кислоты, полиэтиленгликоль, глицерин, ацетилированные глицериды, триацетин, полипропиленгликоль, триэтилцитрат, дибутилсебацат, стеариновую кислоту, стеарин, стеарат и касторовое масло.

Прессованные таблетки представляют собой твёрдые лекарственные формы, получаемые компактированием (прессованием) сухого порошка препаратов, описанных выше. Согласно различным вариантам прессованные таблетки, предназначенные для растворения во рту, включают один или более вкусовых агентов. Согласно другим вариантам прессованные таблетки включают плёнку вокруг готовой прессованной таблетки. Согласно некоторым вариантам плёночное покрытие может обеспечивать задержанное высвобождение соединения Формулы (I) из препарата. Согласно другим вариантам плёночное покрытие способствует соблюдению больным режима и схемы

лечения (приверженности лечению) (например, покрытия Opadry® (Опадрай) или покрытие на основе сахара). Плёночные покрытия, включающие Opadry®, как правило, составляют примерно от 1 % примерно до 3 % от веса таблетки. Согласно другим вариантам прессованные таблетки содержат один или более эксципиентов.

Капсулу можно приготовить, помещая, например, сухую смесь (порошок) препарата соединения Формулы (I) внутрь капсулы. Согласно некоторым вариантам препараты (неводные суспензии и растворы) помещают в мягкую желатиновую капсулу. Согласно другим вариантам препараты помещают в стандартные желатиновые капсулы или не желатиновые капсулы, содержащие НРМС. Согласно другим вариантам препарат помещают в капсулы с покрытыми частицами, причём капсулу можно проглатывать целиком или капсулу можно открывать перед едой и высыпать содержимое в пищу. Согласно некоторым вариантам терапевтическую дозу разделять на несколько (например, две, три или четыре) капсулы. Согласно некоторым вариантам полную дозу препарата доставляют в виде капсулы.

Согласно некоторым вариантам частицы соединения Формулы (1) и один или более эксципиентов смешивают и прессуют в массу, такую как таблетка, твёрдость которой достаточна для получения фармацевтической композиции, которая практически распадается менее чем примерно через 30 минут, менее чем примерно через 35 минут, менее чем примерно через 40 минут, менее чем примерно через 45 минут, менее чем примерно через 50 минут, менее чем примерно через 55 минут или менее чем примерно через 60 минут после перорального приёма, при этом препарат высвобождается в биологическую жидкость в желудочно-кишечном тракте.

В другом аспекте лекарственные формы могут включать микроинкапсулированные препараты. Согласно некоторым вариантам в микроинкапсулированном материале присутствуют один или два других совместимых материала. Примеры материалов включают, но без ограничения, модификаторы pH, вещества, способствующие разрушению лекарственной формы, противовспенивающие агенты, антиоксиданты, вкусовые вещества и носители, такие как связующие вещества, суспендирующие агенты, разрыхлители (вещества, способствующие распаду), наполнители, поверхностно-активные вещества, солубилизаторы, стабилизаторы, смазывающие вещества, смачивающие вещества и наполнители.

Материалы, применимые для микроинкапсулирования по настоящему изобретению, включают материалы, совместимые с соединениями Формулы (1), которые обеспечивают достаточную изоляцию соединений Формулы (1) от других, несовместимых, эксципиентов. Материалы, совместимые с соединениями Формулы (1), представляют собой такие

материалы, которые задерживают высвобождение соединений Формулы (1) *in vivo*.

Типичные материалы для микроинкапсулирования, применимые для задерживания высвобождения препаратов, содержащих соединения по настоящему изобретению, включают, но без ограничения, простые эфиры гидроксипропилцеллюлозы (HPC), такие как Klucel[®] или Nisso HPC, простые эфиры гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения (L-HPC), простые эфиры гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), такие как Seppifilm-LC, Pharmacoat[®], Metolose SR, Methocel[®]-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824 и Benecel MP843, полимеры метилцеллюлозы, такие как Methocel[®]-A, ацетат стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) и Metolose[®], этилцеллюлозы (EC) и их смеси, такие как E461, Ethocel[®], Aqualon[®]-EC, Surelease[®], поливиниловый спирт (PVA), такой как Opadry AMB, гидроксипропилцеллюлозы, такие как Natrosol[®], карбоксиметилцеллюлозы и соли карбоксиметилцеллюлоз (CMC), такие как Aqualon[®]-CMC, сополимеры поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, такие как Kollicoat IR[®], моноглицериды (Myverol), триглицериды (KLX), полиэтиленгликоли, модифицированный пищевой крахмал, акриловые полимеры и смеси акриловых полимеров с простыми эфирами целлюлозы, такие как Eudragit[®] EPO, Eudragit[®] L30D-55, Eudragit[®] FS 30D Eudragit[®] L100-55, Eudragit[®] L100, Eudragit[®] S100, Eudragit[®] RD100, Eudragit[®] E100, Eudragit[®] L12.5, Eudragit[®] S12.5, Eudragit[®] NE30D и Eudragit[®] NE 40D, ацетат фталат целлюлозы, сепифилмы, такой как смеси HPMC и стеариновой кислоты, циклодекстрины и смеси этих материалов.

Согласно другим вариантам в материал для микроинкапсулирования включают пластификаторы, такие как полиэтиленгликоли, например, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 и PEG 800, стеариновую кислоту, пропиленгликоль, олеиновую кислоту и триацетин. Согласно другим вариантам материал для микроинкапсулирования, применимый для задержки высвобождения фармацевтических композиций, выбран из USP (Фармакопеи США) или из Национального Формуляра (NF). Согласно другим вариантам материалом для инкапсулирования является клуцел (Klucel). Согласно другим вариантам материалом для инкапсулирования является метоцел.

Микроинкапсулированные соединения Формулы (1) можно приготовить методами, известными специалистам в данной области техники. Такие известные методы включают, например, процессы распылительной сушки, процессы с завихрительным диском наконечника, распыляющего растворитель, процессы в расплаве, методы охлаждения распылением, процессы в псевдооживленном слое, электростатическое осаждение, центробежную экструзию, ротационное разделение суспензий, полимеризацию на границе фаз жидкость–газ или твёрдое вещество–газ, экструзию под давлением или распыление в

ванну экстракта, полученного жидкостной экстракцией. Помимо этих процессов, можно также применять некоторые химические методы, например, комплексную коацервацию, упаривание растворителя, несмешиваемость пар полимер–полимер, межфазную полимеризацию в жидких средах, полимеризацию *in situ*, сушку в жидкой фазе и десольватацию в жидкой фазе. Помимо этих методов можно также применять вальцевание, экструзию с последующей сферонизацией, коацервацию или покрытие с наночастицами.

Согласно одному варианту частицы соединений Формулы (1) микроинкапсулируют перед приготовлением в виде одной из вышеприведённых форм. Согласно ещё одному варианту на некоторые частицы или на основную массу частиц наносят покрытие перед тем, как готовить препарат стандартными методами, такими, как методы, описанные в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition (2000).

В соответствии с другими вариантами твёрдые лекарственные формы соединений Формулы (1) пластифицируют (наносит покрытие) в одном или более слоях. Например, пластификатор представляет собой твёрдое или жидкое вещество с высокой температурой кипения. Подходящие пластификаторы могут быть добавлены в количестве от примерно 0.01 % до примерно 50 % вес. (вес/вес) в расчёте на композицию покрытия. Пластификаторы могут включать, но без ограничения, диэтилфталат, эфиры лимонной кислоты, полиэтиленгликоль, глицерин, ацелированные глицериды, триацетин, полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль, триэтилцитрат, дибутилсебацат, стеариновую кислоту, стеарол (стеарилстеарат), стеараты и касторовое масло.

Согласно другим вариантам может быть получен порошок, включающий соединения Формулы (I), описанные в данной заявке, и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов и вкусовых ароматизирующих веществ. Такой порошок может быть приготовлен, например, путём смешения соединений и возможных фармацевтических эксципиентов с получением не расфасованного состава. Дополнительные варианты включают также суспендирующий агент и/или смачивающий агент. Этот состав равномерно делят на единичные стандартные лекарственные формы в упаковке и лекарственные формы в упаковке с многими дозами.

В соответствии с другими вариантами данного изобретения готовят также порошки сухих шипучих напитков. Шипучие соли используют для распределения лекарственных веществ в воде для орального введения. Шипучие соли могут быть в виде гранул или грубодисперсных порошков, содержащих лечебное средство в сухой смеси, обычно состоящей из бикарбоната натрия, лимонной кислоты и/или винной кислоты. Когда соли, входящие в состав композиций, добавляют в воду, кислоты и основания реагируют с выделением углекислого газа, вызывая при этом “шипение” (выделение пузырьков).

Примеры шипучих солей включают, например, следующие ингредиенты: бикарбонат натрия или смесь бикарбоната натрия и лимонной и винной кислот, если эти ингредиенты являются подходящими для фармацевтического применения и обеспечивают получение величины рН 6.0 или выше.

Согласно некоторым вариантам изобретения твёрдые лекарственные формы, описанные в данной заявке, могут быть получены в виде оральных лекарственных форм с отсроченным высвобождением, содержащих энтеропокрытие, то есть в виде оральной лекарственной формы фармацевтической композиции, описанной в данной заявке, в которой используется энтеропокрытие для осуществления высвобождения в тонкой кишке желудочно-кишечного тракта. Лекарственная форма с энтеропокрытием может быть прессованной или сформованной или экструдированной таблеткой/формой (с покрытием или без покрытия), содержащей гранулы, порошок, гранулы, микросферы или частицы активного ингредиента и/или другие компоненты композиции, которые сами по себе могут содержать или не содержать покрытие. Лекарственная форма с энтеропокрытием может также представлять собой капсулу (с покрытием или без покрытия), содержащую гранулы, микросферы или гранулы твёрдого носителя или композиции, которые сами по себе могут содержать или не содержать покрытие.

Термин “отсроченное высвобождение”, используемый в данной заявке, относится к такой форме доставки, когда высвобождение может осуществляться в некотором, в общем, предсказуемом месте в желудочно-кишечном тракте, более удалённом от того места, где бы оно происходило, если бы не было отсроченного высвобождения. Согласно некоторым вариантам отсроченное высвобождение получается при нанесении покрытия. При этом могут быть нанесены любые покрытия достаточной толщины, такие, чтобы энтеропокрытие не растворялось в желудочно-кишечном тракте при рН ниже примерно 5.0, но растворялось при рН около 5.0 и выше. Ожидается, что любой анионный полимер, характеризующийся рН-зависимым профилем растворимости, может быть использован для получения энтеропокрытия при осуществлении способов и получении композиций, описанных в данной заявке, для обеспечения доставки в нижний отдел желудочно-кишечного тракта. Согласно некоторым вариантам полимеры, описанные в данной заявке, представляют собой анионные полимеры с карбоксильными группами. Согласно другим вариантам полимеры и их совместимые смеси включают, но без ограничения:

шеллак, называемый также природным лаком, который является очищенным продуктом, полученным из смолистых выделений насекомых. Покрытие на основе шеллака растворяется в среде при $\text{pH} > 7$;

акриловые полимеры. Свойства и поведение акриловых полимеров (в основном, их растворимость в биологических жидкостях) может меняться в зависимости от степени и типа замещения. Примеры подходящих акриловых полимеров включают сополимеры метакриловой кислоты и сополимеры метакрилата аммония. Полимеры серии Eudragit E, L, S, RL, RS и NE (Rohm Pharma) доступны в виде солюбилизированных в органическом растворителе водных дисперсий или сухих порошков. Полимеры серии Eudragit RL, NE, и RS не растворяются в желудочно-кишечном тракте, но являются проницаемыми и в основном применяются для нацеливания на толстую кишку. Полимеры серии Eudragit E растворяются в желудке. Полимеры серии Eudragit L, L-30D и S не растворяются в желудке и растворяются в кишечнике;

производные целлюлозы. Примеры подходящих производных целлюлозы представляют собой этилцеллюлозу, смеси частичных ацетатных эфиров целлюлозы с фталевым ангидридом. Поведение этих производных может меняться в зависимости от степени и типа замещения. Ацетатфталат целлюлозы (CAP) растворяется при $\text{pH} > 6$. Состав Aquateric (FMC) является водной системой и распыляемым псевдолатексом CAP с частицами размером < 1 мкм. Другими компонентами в Aquateric могут быть Pluronic, Tweens и ацелированные моноглицериды. Другие подходящие производные целлюлозы включают ацетаттримеллитат целлюлозы (Eastman); метилцеллюлозу (Pharmacoat, Methocel); фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP); сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCS); и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (например, AQOAT (Shin Etsu)). Поведение этих производных может меняться в зависимости от степени и типа замещения. Например, подходящими полимерами являются HPMCP марок HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F. Поведение этих производных может меняться в зависимости от степени и типа замещения. Например, подходящие типы ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы включают, но без ограничения, AS-LG (LF), который растворяется при $\text{pH} 5.0$, AS-MG (MF), который растворяется при $\text{pH} 5.5$, и AS-HG (HF), который растворяется при более высоких значениях pH . Эти полимеры продаются в виде гранул или в виде мелкодисперсных порошков для получения водных дисперсий;

поливинилацетатфталат (PVAP). PVAP растворяется при $\text{pH} > 5$ и гораздо менее проницаем для водяного пара и желудочных жидкостей.

Согласно некоторым вариантам покрытие может содержать и обычно содержит пластификатор и необязательно другие эксципиенты для покрытий, такие как красители, тальк и/или стеарат магния, которые широко известны из уровня техники. Подходящие пластификаторы включают триэтилцитрат (Citroflex 2), триацетин (триацетат глицерина),

ацетилтриэтилцитрат (Citroflex A2), Carbowax 400 (полиэтиленгликоль 400), диэтилфталат, трибутилцитрат, ацетилированные моноглицериды, глицерин, эфиры жирных кислот, пропиленгликоль и дибутилфталат.

В частности, анионные акриловые полимеры с карбоксильными группами обычно содержат 10-25 % по весу пластификатора, в особенности, дибутилфталата, полиэтиленгликоля, триэтилцитрата и триацетина. Для нанесения покрытий применяют обычные методы, такие как распыление или дражирование. Толщина покрытия должна быть достаточной для обеспечения целостности оральной лекарственной формы до тех пор, пока она не достигнет желаемого места доставки в желудочно-кишечном тракте.

Красители, средства для устранения липкости, поверхностно-активные вещества, противовспениватели, смазывающие вещества (например, карнаубский воск или PEG) могут быть добавлены в состав для покрытия кроме пластификаторов для солубилизации или диспергирования материала для покрытий и для улучшения свойств покрытия и продукта с покрытием.

Согласно другим вариантам соединения, описанные в данной заявке, доставляются с применением пульсирующих лекарственных форм. Пульсирующая лекарственная форма способна создавать одну или более пульсаций для немедленного высвобождения в заданные моменты времени после истечения контролируемого латентного периода или в конкретные места.

Специалистам в данной области известны многие другие виды систем с контролируемым высвобождением, которые пригодны для применения вместе с соединениями, описанными в данной заявке. Примеры таких систем для доставки включают, например, системы на основе полимеров, таких как полимолочная и полигликолевая кислоты, полиангидриды и поликапролактон; пористые матрицы, системы, не содержащие полимеров, которые представляют собой липиды, включая стеролы (стерины), такие как холестерин, эфиры холестерина и жирных кислот, или нейтральные жиры, такие как моно-, ди- и триглицериды; системы с высвобождением гидрогелей; силикатиковые системы; системы на основе пептидов; покрытия на основе восков, биоразлагающиеся лекарственные формы, прессованные таблетки с обычными связующими и т. п. См., например, Liberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, p. p. 209-214 (1990); Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., p. p. 751-753 (2002); патенты США № № 4,327,725, 4,624,848, 4,968,509, 5,461,140, 5,456,923, 5,516,527, 5,622,721, 5,686,105, 5,700,410, 5,977,175, 6,465,014 и 6,932,983, каждая из этих публикаций полностью включена в данную заявку посредством отсылки.

Согласно некоторым вариантам предусмотрены фармацевтические составы (композиции), которые включают частицы соединений Формулы (1), описанных в данной заявке, и по меньшей мере один диспергирующий агент или суспендирующий агент, для орального введения субъекту. Составы могут быть в виде порошка и/или гранул для получения суспензии, и после смешения их с водой получается практически однородная суспензия.

Следует иметь в виду, что существует перекрытие между перечисленными выше добавками, применяемыми в водных дисперсиях или суспензиях, описанных в данной заявке, так как данная добавка часто классифицируется по-разному различными практикующими специалистами в данной области или обычно используется с любой из нескольких различных функций. Таким образом, перечисленные выше добавки следует рассматривать как примеры и неограничивающие типы добавок, которые могут вводиться в составы, описанные в данной заявке. Количества таких добавок могут быть легко определены специалистом в данной области в соответствии с желаемыми конкретными свойствами.

Способы дозирования и схемы лечения

Согласно некоторым вариантам изобретения количество соединения Формулы 1, которое вводится млекопитающему, составляет от 300 мг/день до 1000 мг/день (включая этот верхний предел). В соответствии с некоторыми вариантами количество соединения Формулы 1, которое вводится млекопитающему, составляет от 420 мг/день до 840 мг/день (включая этот верхний предел). Согласно некоторым вариантам изобретения количество соединения Формулы 1, которое вводится млекопитающему, составляет примерно 420 мг/день, примерно 560 мг/день или примерно 840 мг/день. В соответствии с некоторыми вариантами количество соединения Формулы 1, которое вводится млекопитающему, составляет 420 мг/день. В соответствии с другими вариантами количество соединения Формулы 1, которое вводится млекопитающему, составляет 560 мг/день.

Согласно некоторым вариантам значение AUC_{0-24} соединения Формулы 1 составляет от примерно 150 до примерно 3500 нг х ч/мл. Согласно некоторым вариантам значение AUC_{0-24} соединения Формулы 1 составляет от примерно 500 до примерно 1100 нг х ч/мл. Согласно некоторым вариантам соединение Формулы 1 вводится перорально. Согласно некоторым вариантам соединение Формулы 1 вводится один раз в день, два раза в день или три раза в день. Согласно некоторым вариантам соединение Формулы 1 вводится ежедневно. Согласно некоторым вариантам соединение Формулы 1 вводится один раз в день. Согласно некоторым вариантам соединение Формулы 1 применяется как лекарственное средство при поддерживающей терапии.

Соединение Формулы 1 может быть использовано при приготовлении препаратов для ингибирования Vtk или её гомолога, или для лечения заболеваний или состояний, на которые оказывает (по меньшей мере частично) благоприятное воздействие ингибирование Vtk или её гомолога, включая лечение субъекта, у которого диагностировали гематологическую злокачественную опухоль.

Кроме того, способ лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в данной заявке, у субъекта, который нуждается в таком лечении, включает введение указанному субъекту фармацевтических композиций, содержащих соединение Формулы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого N-оксида, фармацевтически приемлемого метаболита, фармацевтически приемлемого пролекарства или его фармацевтически приемлемого сольвата, в терапевтически эффективном количестве.

Композиции, содержащие соединение Формулы 1, могут вводиться для профилактического, терапевтического лечения или при поддерживающей терапии.

В соответствии с некоторыми вариантами композиции, содержащие соединение Формулы 1, вводятся в терапевтических целях (например, вводятся субъекту, у которого диагностировали гематологическую злокачественную опухоль). В соответствии с некоторыми вариантами композиции, содержащие соединение Формулы 1, вводятся в терапевтических целях (например, вводятся субъекту, который восприимчив к развитию гематологической злокачественной опухоли или входит в группу риска, у которой возможно развитие гематологической злокачественной опухоли). В соответствии с некоторыми вариантами композиции, содержащие соединение Формулы 1, вводятся пациенту, который находится в состоянии ремиссии или получает поддерживающую терапию.

Количества соединения Формулы 1 зависят от цели применения (например, терапевтического, профилактического лечения или от поддерживающей терапии).

Количества соединения Формулы 1 зависят от степени серьезности и течения заболевания или состояния, предыдущей терапии, состояния здоровья пациента, веса, и ответа на лекарство, а также от суждения лечащего врача.

Специалист в данной области может определить такие терапевтически эффективные количества при рутинном экспериментировании, известном из уровня техники (включая, но без ограничения, клинические испытания с эскалацией дозы). Согласно некоторым вариантам изобретения количество соединения Формулы 1, которое вводится млекопитающему, составляет от 300 мг/день до 1000 мг/день (включая этот верхний предел). В соответствии с некоторыми вариантами количество соединения Формулы 1,

которое вводится млекопитающему, составляет от 420 мг/день до 840 мг/день (включая этот верхний предел). В соответствии с некоторыми вариантами количество соединения Формулы 1, которое вводится млекопитающему, составляет от 400 мг/день до 860 мг/день (включая этот верхний предел). В соответствии с некоторыми вариантами количество соединения Формулы 1 составляет примерно 360 мг/день. В соответствии с некоторыми вариантами количество соединения Формулы 1 составляет примерно 420 мг/день. В соответствии с некоторыми вариантами количество соединения Формулы 1 составляет примерно 560 мг/день. В соответствии с некоторыми вариантами количество соединения Формулы 1 составляет примерно 840 мг/день. В соответствии с некоторыми вариантами количество соединения Формулы 1, которое вводится млекопитающему, составляет от 2 мг/день до 13 мг/день (включая этот верхний предел). В соответствии с некоторыми вариантами количество соединения Формулы 1, которое вводится млекопитающему, составляет от 2,5 мг/день до 8 мг/день (включая этот верхний предел). В соответствии с некоторыми вариантами количество соединения Формулы 1, которое вводится млекопитающему, составляет от 2,5 мг/день до 6 мг/день (включая этот верхний предел). В соответствии с некоторыми вариантами количество соединения Формулы 1, которое вводится млекопитающему, составляет от 2,5 мг/день до 4 мг/день (включая этот верхний предел). В соответствии с некоторыми вариантами количество соединения Формулы 1 составляет примерно 2,5 мг/день. В соответствии с некоторыми вариантами количество соединения Формулы 1 составляет примерно 8 мг/день.

Согласно некоторым вариантам фармацевтические композиции, описанные в данной заявке, включают примерно 140 мг соединения Формулы 1. Согласно некоторым вариантам состав капсулы, описанный в данной заявке, включает примерно 140 мг соединения Формулы 1. Согласно некоторым вариантам две, три, четыре или пять капсул вводят ежедневно. Согласно некоторым вариантам ежедневно вводят три или четыре капсулы. В соответствии с некоторыми вариантами ежедневно вводят три капсулы, содержащие 140 мг соединения. В соответствии с некоторыми вариантами ежедневно вводят четыре капсулы, содержащие 140 мг соединения. Согласно некоторым вариантам капсулы вводят один раз в день. Согласно некоторым вариантам один раз в день вводят множество капсул.

Согласно некоторым вариантам соединение Формулы 1 вводят ежедневно. Согласно некоторым вариантам соединение Формулы 1 вводят каждый второй день.

Согласно некоторым вариантам соединение Формулы 1 вводят один раз в день. Согласно некоторым вариантам соединение Формулы 1 вводят два раза в день. Согласно

некоторым вариантам соединения Формулы 1 вводят три раза в день. Согласно некоторым вариантам соединения Формулы 1 вводят четыре раза в день.

Согласно некоторым вариантам соединения формулы 1 вводят до прекращения развития заболевания, появления неприемлемой токсичности или в зависимости от состояния пациента. Согласно некоторым вариантам соединения Формулы 1 вводят ежедневно до прекращения развития заболевания, появления неприемлемой токсичности или в зависимости от состояния пациента. Согласно некоторым вариантам соединения Формулы 1 вводят каждый второй день до прекращения развития заболевания, появления неприемлемой токсичности или в зависимости от состояния пациента.

В случае, когда наступило улучшение состояния пациента, по праву выбора врача введение соединений может осуществляться непрерывно; альтернативно, доза вводимого лекарства может быть временно снижена или введение может быть временно прекращено на некоторый промежуток времени (то есть, наступают “лекарственные каникулы”). Длина этих каникул может колебаться между 2 дн и 1 г, включая, например, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дн, 6 дн, 7 дн, 10 дн, 12 дн, 15 дн, 20 дн, 28 дн, 35 дн, 50 дн, 70 дн, 100 дн, 120 дн, 150 дн, 180 дн, 200 дн, 250 дн, 280 дн, 300 дн, 320 дн, 350 дн или 365 дн. Снижение дозы во время лекарственных каникул может составлять 10 % - 100 %, включая, например, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % или 100 %.

Как только произойдет улучшение состояния пациента, вводится прежняя доза, если это необходимо. Затем доза или частота введения, или и то, и другое, могут быть уменьшены в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное состояние при заболевании или расстройстве. Однако пациенту может потребоваться интермиттирующая длительная терапия при возникновении симптомов заболевания.

Количество данного агента, которое будет соответствовать такому состоянию, зависит от таких факторов, как вид конкретного соединения, тип заболевания или состояния, их степень серьезности, вес субъекта или хозяина, нуждающегося в лечении, но, тем не менее, это количество может быть определено при рутинном экспериментировании, известном из уровня техники, в соответствии с конкретными обстоятельствами в данном случае, включая, например, вид вводимого специфического агента, путь введения, состояние, которое подвергается лечению, и вид субъекта или хозяина, который подвергается лечению. Однако, в общем, дозы, применяемые для взрослых людей, обычно находятся в пределах 0.02-5000 мг в день или примерно 1-1500 мг в день.

Эта желаемая доза может вводиться однократно или в виде разделённых доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или с

соответствующими интервалами, например, в виде двух, трёх, четырёх или более частей дозы в день.

Фармацевтическая композиция, описанная в данной заявке, может быть в виде единичных лекарственных форм, подходящих для однократного введения точных доз. В таких стандартных лекарственных формах находится доля состава, содержащая подходящее количество одного или более соединений. Единичная лекарственная форма может содержаться в упаковке, содержащей дискретные количества состава. Неограничивающими примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки или капсулы и порошки во флаконах и ампулах. Водные суспензии могут быть упакованы в неподдающиеся повторной герметизации контейнеры, содержащие однократные дозы.

Альтернативно, могут быть использованы контейнеры с возможностью повторной герметизации, содержащие многие дозы. В этом случае обычно в состав композиции вводят консервант. Например, составы для парентеральной инъекции могут быть также в виде единичных лекарственных форм, которые содержатся, но без ограничения, в ампулах или в контейнерах для многократных доз и содержат добавленный консервант.

Согласно некоторым вариантам каждая стандартная лекарственная форма содержит 140 мг соединения Формулы 1. Согласно некоторым вариантам субъект получает одну стандартную лекарственную форму в день. Согласно некоторым вариантам субъект получает две стандартных лекарственных форм в день. Согласно некоторым вариантам субъект получает три стандартных лекарственных форм в день. Согласно некоторым вариантам субъект получает четыре стандартных лекарственных форм в день.

Указанные выше пределы являются примерными, так как количество переменных, учитываемых при составлении схемы лечения, является большим, и значительные отклонения от этих рекомендуемых величин не являются необычными.

Такие дозы могут быть изменены в зависимости от различных переменных без ограничения активностью применяемого соединения, видом заболевания или состояния, подвергающихся лечению, методом введения, требованиями индивидуального субъекта, степенью серьезности заболевания или состояния, подвергающихся лечению, и суждениями практикующего врача.

Токсичность соединений и терапевтическая эффективность применяемых схем лечения могут быть определены при помощи стандартных фармацевтических методик в клеточных культурах или на экспериментальных животных, включая, но без ограничения, определение LD₅₀ (дозы, являющейся летальной для 50 % популяции) и ED₅₀ (дозы, являющейся терапевтически эффективной для 50 % популяции).

Отношение доз, дающих токсичный и терапевтические эффекты, называется терапевтическим индексом, который может быть выражен как отношение LD_{50} к ED_{50} .

Соединения с высокими терапевтическими индексами являются предпочтительными.

Данные, полученные с использованием клеточных культур и при изучении животных, могут быть использованы для определения интервала доз для людей. Дозы таких соединений находятся, предпочтительно, в пределах циркулирующих концентраций, которые включают ED_{50} с минимальной токсичностью. Дозы могут меняться в зависимости от применяемых лекарственных форм и метода их введения.

Комплексная терапия

В некоторых случаях целесообразно вводить соединение Формулы 1 в комбинации с другим терапевтическим агентом.

Согласно одному из вариантов изобретения при применении композиций и при осуществлении способов, описанных в данной заявке, также применяются другие терапевтические агенты, которые выбирают исходя из их конкретной полезности при лечении данного состояния. Вообще в композициях, описанных в данной заявке, и при осуществлении вариантов, где применяется комплексная терапия, не обязательно вводить другие агенты в той же самой фармацевтической композиции, и эти агенты вследствие их различных физических и химических свойств вводятся другими способами. Согласно одному из вариантов вначале введение осуществляют в соответствии с установленными протоколами и затем, на основании наблюдаемых эффектов изменяют способ введения и время введения.

Согласно различным вариантам соединения вводятся параллельно (например, одновременно, практически одновременно или по тому же протоколу лечения) или последовательно, в зависимости от природы заболевания, состояния пациента и вида выбранных соединений. В соответствии с некоторыми вариантами определение порядка введения и количества повторов введения каждого терапевтического агента во время осуществления протокола лечения основано на оценке течения заболевания и состояния пациента.

При комплексной терапии, описанной в данной заявке, дозы совместно вводимых соединений зависят от вида применяемого совместно лекарства, вида применяемого лекарства, от вида заболевания, лечение которого проводится, и других факторов.

Отдельные соединения таких комбинаций вводятся или последовательно, или одновременно в виде отдельных или комбинированных фармацевтических композиций. Согласно одному из вариантов индивидуальные соединения вводятся одновременно в виде

комбинированных фармацевтических композиций. Соответствующие дозы известных терапевтических агентов определяются специалистами в данной области.

Комбинации терапевтических агентов, описанные в данной заявке, обычно применяются в виде фармацевтических композиций вместе с фармацевтически приемлемыми разбавителем (-ями) или носителем (-ями).

Согласно некоторым вариантам предусмотрен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту определённого количества соединения Формулы 1. В соответствии с некоторыми вариантами такой способ включает применение второй схемы лечения рака.

Согласно некоторым вариантам введение ингибитора Vtk перед применением второй схемы лечения рака уменьшает протекание иммуно-обусловленных реакций на действие лекарств второй схемы лечения. Согласно некоторым вариантам введение соединения Формулы 1 перед введением офатумумаба уменьшает протекание иммуно-обусловленных реакций на действие офатумумаба.

Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания включает применение химиотерапевтического агента, стероида, иммунотерапевтического агента, нацеленной терапии или их комбинацию.

Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания включает применение ингибитора сигнального каскада В-клеточного рецептора. Согласно некоторым вариантам таким ингибитором сигнального каскада В-клеточного рецептора является ингибитор CD79A, ингибитор CD79B, ингибитор CD19, ингибитор Lyn, ингибитор Syk, ингибитор PI3K, ингибитор Blnk, ингибитор PLC γ , ингибитор PKC β или их комбинация.

Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания включает применение антитела, ингибитора сигнального каскада В-клеточного рецептора, ингибитора PI3K, ингибитора IAP, ингибитора mTOR, радиоиммунотерапевтического агента, агента, повреждающего ДНК, ингибитора протеасом, ингибитора Сур3A4, ингибитора гистон-деацетилазы, ингибитора протеинкиназы, ингибитора белка хеджехога, ингибитора Hsp90, ингибитора теломеразы, ингибитора Jak1/2, ингибитора протеазы, ингибитора PKC, ингибитора PARP или их комбинации.

Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания использует хлорамбуцил, ифосфамид, доксорубицин, мезалазин, талидомид, леналидомид, темсиролимул, эверолимул, флударабин, фостаматиниб, паклитаксел, доцетаксел, офатумумаб, ритуксимаб, дексаметазон, преднизон, CAL-101, ибритумомаб, тозитумомаб, бортезомиб, пентостатин, эндостатин или их комбинацию.

Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания включает применение циклофосфида, гидроксидаунорубидина, винкристина, преднизона и, необязательно, ритуксимаба.

Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания включает применение бендамустина и ритуксимаба.

Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания включает применение флударабина, циклофосфида и ритуксимаба.

Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания включает применение циклофосфида, винкристина и, необязательно, ритуксимаба.

Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания включает применение этопозиды, доксорубидина, винкристина, циклофосфида, преднизолона и, необязательно, ритуксимаба.

Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания включает применение дексаметазона и леналидомида.

Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания включает применение ингибитора протеасом. Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания включает применение бортезомида. Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания включает применение эпоксикетона. Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания включает применение эпоксимицина. Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания включает применение тетрапептида эпоксикетона. Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания включает применение карфилзомида. Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания включает применение дисульфирама, эпигаллокатехин-3-галлата, салиноспорамида А, ONX 0912m CEP-18770, MLN9708 или MG132.

Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания включает применение ингибитора Сур3А4. Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания включает применение индинавира, нелфинавира, ритонавира, кларитромицина, итраконазола, кетоконазола, нефазодона. Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания включает применение кетоконазола.

Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания включает применение ингибитора Янус-киназы (JAK). Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания включает применение лестауртиниба, тофацитиниба, руксолитиниба, СУТ387, барицитиниба или пакритиниба.

Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания включает применение ингибитора гистон-деацетилазы (ингибитора HDAC, HDI). Согласно некоторым вариантам вторая схема лечения ракового заболевания включает применение гидроксамовой кислоты (или гидроксамата), в том числе, трихостатина А, вориностата (SANA), белиностата (PXD101), LAQ824, ипанобиностата (LBH589), циклического трипептида, такого как трапоксин В, депсипептида, бензамида, такого как энтиностат (MS-275), CI994 и моцетинонат (MGCD0103), электрофильного кетона или соединения алифатической кислоты, такого как фенилбутират, и вальпроевой кислоты.

Дополнительные агенты для лечения ракового заболевания включают хлорметины, такие как, например, бендамустин, хлорамбуцил, хлорметин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, преднимустин, трофосфамид; алкилсульфонаты, такие как бусульфан, манносульфан, треосульфат; этиленимины, такие как карбоквон, тиотепа, триазиквон; нитрозомочевины, такие как кармустин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин, семустин, стрептозоцин; эпоксидные соединения, такие как, например, этоглюцид; другие алкилирующие агенты, такие как, например, дакарбазин, митобронитол, пипоброман, темозоломид; аналоги фолиевой кислоты, такие как, например, метотрексат, перметрексед, пралатрексат, ралтитрексед; аналоги пурина, такие как, например, кладрибин, клофарабин, флударабин, меркаптопурин, неларабин, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как, например, азациитидин, капецитабин, кармофур, цитарабин, децитабин, флуороурацил, гемцитабин, тегафур; алкалоиды винка, такие как, например, винбластин, винкристин, виндесин, винфлунин, винорельбин; производные подофиллотоксина, такие как, например, этопозид, тенипозид; производные колхицина, такие как, например, демеколцин; таксаны, такие как, например, доцетаксел, паклитаксел, паклитаксела полиглюмекс; другие растительные алкалоиды и природные продукты, такие как, например, трабектедин; актиномицины, такие как, например, дактиномицин; антрациклины, такие как, например, акларубицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, митоксантрон, пирарубицин, валрубицин, зорубицин; другие цитотоксичные антибиотики, такие как, например, блеомицин, иксабепилон, митомицин, пликамицин; соединения платины, такие как, например, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, сатраплатин; метилгидразины, такие как, например, прокарбазин; сенсibiliзирующие вещества, такие как, например, аминолевулиновая кислота, эфапроксирал, метиламинолевулинат, порфимер натрий, темпорфин; ингибиторы протеинкиназы, такие как, например, дасатиниб, эрлотиниб, эверолимус, гифитиниб, иматиниб, лапатиниб, нилотиниб, пазопаниб, зорафениб, сунитиниб, темсилолимус; другие антинеопластические агенты, такие как, например, алитретиноин, альтретамин, амсакрин, анагрелид, триоксид мышьяка, аспарагиназа,

бексаротен, бортезомиб, целекоксиб, денилейкина дифлитокс, эстрамустин, гидроксикарбамид, иринотекан, лонидамин, масопрокол, милтефосеин, митогуазан, митотан, облимерсен, пегаспаргаза, пентостатин, ромидепсин, ситимагена цераденовек, тиазофурин, топотекан, третиноин, вориностат; эстрогены, такие как, например, диэтилстильбенол, этинилэстрадиол, фосфестрол, полиэстрадиола фосфат; прогестогены, такие как, например, гестонорон, медроксипрогестерон, мегестрол; аналоги гонадотропин-рилизинг гормона, такие как, например, бусерелин, гoserелин, лейпрорелин, трипторелин; антиэстрогены, такие как, например, фулвестрант, тамоксифен, торемифен; антиандрогены, такие как, например, бикалутомид, флутамид, нилутамид, ингибиторы ферментов, аминоклутетимид, анастрозол, эксеместан, форместан, летрозол, ворозол; другие антагонисты гормонов, такие как, например, абареликс, дегареликс; иммуностимулянты, такие как, например, гистамина дигидрохлорид, мифамуртид, пидотимод, плериксафор, роквинимекс, тимопентин; иммунодепрессанты, такие как, например, эверолимус, гусперимус, лефлуномид, микофенольная кислота, сиролимус; ингибиторы кальцинеурина, такие как, например, циклоспорин, такролимус; другие иммунодепрессанты, такие как, например, азатиоприн, леналидомид, метотрексат, талидомид; и радиофармацевтические вещества, такие как, например, йобенгуан.

Дополнительные агенты для лечения рака включают интерфероны, интерлейкины, факторы некроза опухоли, факторы роста и т. п.

Дополнительные агенты для лечения рака включают иммуностимулирующие агенты, такие как, например, анцестим, филграстим, ленограстим, молграмостин, пегфилграстим, сарграмостин; интерфероны, такие как, например, интерферон альфа, интерферон альфа природный, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, интерферон альфакон-1, интерферон альфа-n1, интерферон бета природный, интерферон бета-1а, интерферон бета-1b, интерферон гамма, пэгинтерферон альфа-2а, пэгинтерферон альфа-2b; интерлейкины, такие как, например, альдеслейкин, опрелвекин; другие иммуностимулянты, такие как, например, вакцина BCG, глатирамера ацетат, гистамина дигидрохлорид, иммуноцианин, лентинан, вакцина от меланомы, мифамуртид, пегадемаза, пидотимод, плексафор, поли I:C, поли ICLC, роквинимекс, тасонермин, тимопентин; иммунодепрессанты, такие как, например, абатасепт, абетимус, алефасепт, антилимфоцитарный иммуноглобулин (лошадиный), антитимоцитарный иммуноглобулин (кроличий), экулизумаб, эфализумаб, эверолимус, гусперимус, лефлуномид, муромаб-CD3, микофенольная кислота, натализумаб, сиролимус; ингибиторы TNF альфа, такие как, например, адалимумаб, афелимомаб, сертолизумаб пегол, этанерсепт, голимумаб, инфликсимаб; ингибиторы интерлейкинов, такие как, например, анакинра, базиликсимаб,

канакинумаб, даклизумаб, меполизумаб, рилонасепт, тосилизумаб, устекинумаб; ингибиторы кальциневрина, такие как, например, циклоспорин, такролимус; другие иммунодепрессанты, такие как, например, азатиоприн, леналидомид, метотрексат, талидомид.

Дополнительные противораковые агенты включают адалимумаб, алектумумаб, базиликсимаб, бевасизумаб, цетуксимаб, сертолизумаба пэгол, даклизумаб, экулизумаб, эфализумаб, гемтузумаб, ибритумомаба тиуксетан, инфликсимаб, муромонаб-CD3, натализумаб, панитумумаб, ранибизумаб, ритуксимаб, тоситумумаб, стузуумаб или т. п. и их комбинации.

Дополнительные противораковые агенты включают моноклональные антитела, такие как, например, алектумумаб, бевасизумаб, катумаксумаб, цетуксимаб, эдреколомаб, гемтузумаб, офатумумаб, панитумумаб, ритуксимаб, трастумумаб, имунднперссанты, экулизумаб, эфализумаб, муромаб-CD3, натализумаб; ингибиторы TNF альфа, такие как, например, адалимумаб, афелимомаб, сертолизумаба пэгол, голимумаб, инфликсимаб, ингибиторы интерлейкинов, базиликсимаб, канакинумаб, даклизумаб, меполизумаб, тосилизумаб, устекинумаб, радиофармацевтические агенты, ибритумомаба тиуксетан, тозитумумаб; другие моноклональные антитела, такие как, например, абаговомаб, адекватумумаб, алектумумаб, моноклональное антитело Xmab2513 против CD30, моноклональное антитело MetMab против MET, аполизумаб, апомаб, аркитумумаб, базиликсимаб, диспецифическое антитело 2B1, блинатумумаб, брентуксимаба ведотин, капромаба пендетид, циксутумумаб, клаудиксимаб, конатумумаб, дацетумумаб, деносумаб, экулизумаб, эпрутузумаб, эртумаксумаб, этарацизумаб, фигитумумаб, фресолимумаб, галиксимаб, ганитумаб, гемтузумаба озогамидин, глембатумумаб, ибритумомаб, инотумумаба озогамидин, ипилимумаб, лексатумумаб, линтузумаб, локатумумаб, мапатумумаб, матузумаб, милатузумаб, моноклональное антитело CC49, нецитумумаб, нимотузумаб, офатумумаб, ореговомаб, пертузумаб, рамакуримаб, ранибизумаб, сиплизумаб, сонепцизумаб, танезумаб, тоситумумаб, трастумумаб, тремелимумаб, тукотузумаба целмолейкин, велтузумаб, висилизумаб, волоциксимаб, залутумумаб.

Другие противораковые агенты включают агенты, которые влияют на микроокружение опухоли, такое как цепь клеточной сигнализации (например, сигнальный каскад фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), сигнал от В-клеточного рецептора и IgE-рецептора).

Согласно некоторым вариантам второй агент представляет собой ингибитор PI3K или ингибитор сус-киназы. Согласно одному из вариантов ингибитор сус-киназы

представляет собой R788. Согласно другому варианту этот агент представляет собой ингибитор PKC γ , тако как, например, энзастаурин.

Примеры агентов, которые действуют на микроокружение опухоли, включают ингибитор сигнала от PI3K, ингибитор сус-киназы, ингибиторы протеинкиназ, такие как, например, дасатиниб, эрлотиниб, эверолимус, гефитиниб, иматиниб, лапатиниб, нилотиниб, пазопаниб, зорафениб, сунитиниб, темсилолимус; другие ингибиторы ангиогенеза, такие как, например, GT-111, JI-101, R1530; другие ингибиторы киназ, такие как, например, AC220, AC480, ACE-041, AMG 900, AP24534, Аггу-614, АТ7519, АТ9283, AV-951, акситиниб, AZD1152, AZD7762, AZD8055, AZD8931, бафетиниб, BAY 73-4506, BGJ398, BGT226, BI 811283, BI6727, BIBF 1120, BIBW 2992, BMS-690154, BMS-777607, BMS-863233, BSK-461364, CAL-101, CEP-11981, CYC116, DCC-2036, динациклиб, довитиниба лактат, E7050, EMD 1214063, ENMD-2076, динатриевую соль фостаматиниба, GSK2256098, GSK690693, INCB18424, INNO-406, JNJ-26483327, JX-594, KX2-391, линифаниб, LY2603618, MGCD265, МК-0457, МК1496, MLN8054, MLN8237, MP470, NMS-1116354, NMS-1286937, ON 01919.Na, OSI-027, OSI-930, ингибитор Vtk, PF-00562271, PF-02341066, PF-03814735, PF-04217903, PF-04554878, PF-04691502, PF-3758309, PHA-739358, PLC3397, прогенипоэтин, R547, R763, рамуцирумаб, регорафениб, RO5185426, SAR103168, SCH 727965, SGI-1176, SGX523, SNS-314, TAK-593, TAK-901, TKI258, TLN-232, TTP607, XL147, XL228, XL281RO5126766, XL418 и XL765.

Другие примеры противораковых агентов для применения в комбинации с ингибитором Vtk включают ингибиторы митоген-активированных сигналов протеинкиназ, например, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, вортманнин или LY294002; ингибиторы Syk; ингибиторы mTOR; и антитела (например, ритуксан).

Другие примеры противораковых агентов для применения в комбинации с ингибитором Vtk включают адриамицин, дактиномицин, блеомицин, винбластин, цисплатин, ацивизин, акларубицин; акодазола гидрохлорид; акронин; адозелесин; альдеслейкин; алтретамин; амбомицин; аметантрона ацетат; аминоклутетимид; амсакрин; анастозол; антрамицин; аспарагиназу; асперлин; азацитидин; азетепу; азотомицин; батимастат; бензодепу; бикалутамид; бисантрена гидрохлорид; биснафида димезилат; бизелесин; блеомицина сульфат; бреквинар натрий; бропиримин; бусульфан; кактиномицин; калустерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубицина гидрохлорид; карзелесин; цедефингол; хлорамбуцил; сиромизин; кладрибин; криснатола мезилат; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; даунорубицина гидрохлорид; децитабин; дексормаплатин; дезагуанин; дезагуанина мезилат; диазиквон; доксорубицин;

доксорубицина гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифена цитрат; дромостанолон пропионат; дуазомицин; эдатрексат; эфлорнитина гидрохлорид; элсамитруцин; энлоплатин; энпромат; эпипропидин; эпирубицина гидрохлорид; эрбулозол; эзорубицина гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустинфосфата натрий; этанидазол; этопозид; этопозида фосфат; этоприн; фадрозола гидрохлорид; фазарабин; фенретинид; флоксурин; флударабина фосфат; флуорурацил; флуороцитабин; фосквидон; фостриецин натрий; гемцитабин; гемцитабина гидрохлорид; гидроксимочевину; идарубицина гидрохлорид; ифосфамид; имофосин; интерлейкин II (включая рекомбинантный интерлейкин II, или rIL2), интерферон альфа-2а; интерферон альфа-2b; интерферон альфа-n1; интерферон альфа-n3; интерферон бета-1а; интерферон гамма-1b; ипроплатин; иринотекана гидрохлорид; ланреотида ацетат; летрозол; лейпролида ацетат; лиарозола гидрохлорид; лометрексол натрий; ломустин; лосоксантрона гидрохлорид; мазопрокол; майтансин; мехлорэтамид; мегестрола ацетат; меленгестрола ацетат; мелфалан; миеногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрий; метоприн; метуредепу; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомальцин; митомицин; митоспер; митотан; митоксантрона гидрохлорид; микофенольную кислоту; нокодазол; ногаламицин; ормаплатин; оксисуран; пегаспаргазу; пелиомицин; пентамустин; пепломицина сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфат; пироксантрона гидрохлорид; пликамицин; пломестан; порфимер натрий; порфирамицин; преднимустин; прокаробазина гидрохлорид; пурамицин; пурамицина гидрохлорид; пиразофурин; рибоприн; роглетимид; сафингол; сафингола гидрохлорид; семустин; симтразен; спарфосат натрий; спарсомицин; спирогермания гидрохлорид; спирумустин; спироплатин; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; талисомицин; текогалан натрий; тегафур; телоксантрона гидрохлорид; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепу; тиазофурин; тирапазамин; торемифена цитрат; трестолон ацетат; трицирибина фосфат; триметрексат; триметрексата глюкуроонат; трипторелин; тубулозола гидрохлорид; хлорметин; уредепу; вапреотид; вертепорфин; винбластина сульфат; винкристина сульфат; виндесин; виндесина сульфат; винепидина сульфат; винглицината сульфат; виелейросина сульфат; винорельбина тартрат; винросидина сульфат; винзолидина сульфат; ворозол; зениплатин; зиностатин; зорубицина гидрохлорид.

Другие противораковые агенты, которые могут быть использованы в комбинации с ингибитором Vtk, включают: 20-эпи-1, 25-дигидроксивитамин D3; 5-этинилурацил; абиратерон; акларубицин; ацилфульвен; адеципенол; адозелесин; альдеслейкин; антагонисты ALL-ТК; альтретамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминоклевулиновую кислоту; амрубицин; амсакрин; анагрелид; анастрозол; андрографолид; ингибиторы

ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; антидорсализирующий морфогенетический белок-1; антиандроген, антиэстроген; антинеопластон; антисмысловые олигонуклеотиды; афидиколина глицинат; модуляторы апоптозных генов; регуляторы апоптоза; апуриновую кислоту; ага-CDP-DL-PTBA; аргинин-деаминазу; азулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстауроспорин; производные бета-лактамов; бета-алетин; бетакламицин В; бетулиновую кислоту; ингибитор bFGF; бикалутамид; бисантрен; бисазиридирилспермин; биснафид; бистратен А; бизелесин; брефлат; бропиримин; будотитан; бутионина сульфоксимин; кальципотриол; калфостин С; производные камптотецина; канарипокс II-2; капецитабин; карбоксамид-аминотриазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CARN 700; хрящевой ингибитор; карзелесин; ингибиторы казеин-киназы (ICOS); кастаноспермин; цекропин В; цетрореликс; хлорины; хлорквингоксалина сульфонамид; цикапрост; цис-порфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллисмидин А; коллисмидин В; комбрестатин А4; аналог комбрестатина; конагенин; крамбесцидин 816; криснатол; криптофицин 8; производные криптофицина А; курацин А; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемицин; цитарабина октофосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродемнин В; деслорелин; дексаметазон; дексифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; диазиквон; дидемнин В; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азацитидин; 9-диоксамицин; дифенилспиромустин; докозанол; доласетрон; доксифлуридин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эделфосин; эдрекломаб; эфлорнитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпристерид; аналогэстрамустина; агонисты эстрогена; антагонисты эстрогена; этанидазол; этопозида фосфат; эксеместан; фадрозол; фазарабин; фенретинид; филграстим; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флуастерон; флударабин; фтордаунорубицина гидрохлорид; форфенимекс; форместан; фостриецин; фотемустин; гадолиния тексафирин; нитрат галлия; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы гелитиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; герегулин; гексаметилен бисацетамид; гиперидин; ибандроновая кислота; идарубицин; идоксифен; идрамантон; илмофосин; иломостат; имидазоакридоны; имиквимод; иммуностимулирующие пептиды; инсулин, например, ингибитор рецептора фактора роста-1; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; йобенгуан; йододоксорубицин; ипомеанол, ироплакт; ирсогладин; изобенгазол; изогомогалихондрин В; итасетрон; джасплакинолид; кахалалид F; ламелларина-N триацетат; лпнреотид; лейнамицин; ленограстим; лентинана сульфат; лептолстатин; летрозол; фактор,

ингибирующий лейкоз; альфа-интерферон лейкоцитов; лейпролид+эстроген+прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; аналог линейного полиамина; пептид липофильного дисахарида; липофильные соединения платины; лиссоклинамид 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лосоксантрон; ловастатин; локсорибин; луртотекан; лютеция тексафирин; лизофиллин; литические пептиды; майтансин; манностатин А; маримастат; мазопрокол; маспин; ингибиторы матрилицина; ингибиторы матриксной металлопротеиназы; меногарил; мербарон; метерелин; метиониназу; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефосин; миримостим; двунитевую мисметч-РНК; митогуазон; митолактол; аналоги митомицина; митонафид; митотоксиновый фактор роста фибробластов-сапорин; митоксантрон; мофаротен; молграмостим; моноклональное антитело, человеческий хорионический гонадотропин; монофосфорильный липид А+клеточная стенка миобактерии sk; мопидамол; ингибитор гена множественной резистентности к лекарствам; терапию, основанную на применении онкосупрессора во многих опухолях; противораковый агент мустарген; экстракт клеточных стенок микобактерий; мирапорон; N-ацетилдиналин; N-замещённые бензамиды; нафарелин; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновую кислоту; нейтральную эндопептидазу; нилутамид; нисамицин; модуляторы оксида азота; нитроксидный антиоксидант; нитруллин; Об-бензилгуанин; октреотид; окиценон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; орацин; оральный индуктор цитокина; ормаплатин; осатерон; оксалиплатин; оксауномицин; палауамин; пальмитоилризоксин; памидроновую кислоту; панакситриол; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пегаспаргазу; пелдесин; пентозана полисульфата натриевая соль; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт; феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пилокарпина гидрохлорид; пирарубицин; пиритрексим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена; комплекс платины; соединения платины; комплекс платина-триамин; порфимера натриевая соль; порфирамицин; преднизон; пропил-бис-акридон; простагландин J2; ингибиторы протеасом; иммунный модулятор на основе белка А; ингибитор протеинкиназы С; ингибиторы протеинкиназы С; микроалгаль; ингибиторы протеин-тирозинфосфатазы; пуриновые ингибиторы нуклеозид-фосфорилазы; пурпурины; пиразолоакридин; конъюгат пиридоксильированного гемоглобина с полиоксиэтиленом; антагонисты αf ; ралтитрексед; рамосетрон; ингибиторы фарнезил-протеинтрансферазы; ингибиторы gas ; ингибитор gas-GAP ; деметилированный реллептин; этидронат рения Re 186; ризоксин; рибозимы; ретинамид RII; роглетимид; рогитукин; ромуртид; роквинимекс; рубигинон B1; рубоксил; сафингол; сентопин; SarCNU; саркофитол А; сарграмостим; миметики Sdi 1; семустин;

ингибитор 1 старения; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы сигнальной трансдукции; модуляторы сигнальной трансдукции; одноцепочечный антиген-связывающий белок; сизофиран; собузоксан; борокапнат натрия; фенилацетат натрия; солверол; соматомедин-связывающий белок; сонермин; спарфосовую кислоту; спикамицин D; спирумустин; спленопентин; спонгистатин 1; скваламин; ингибитор стволовых клеток; ингибиторы деления стволовых клеток; стипиаמיד; ингибиторы стромелизина; сульфиносин; сверхактивный антагонист вазоактивного интестинального пептида; сурадисту; сурамин; свенсонин; синтетические глюкозаминоглюканы; таллимустин; метйодид тамоксифена; тауромустин; тазаротен; натриевую соль текогалана; тегафур; теллурпириллий; ингибиторы теломераз; темопорфин; темозоломид; тенипозид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбopoетин; миметик тромбopoетина; тималфасин; агонист рецептора тимопоетина; тимотринан; тироксид-стимулирующий гормон; этиопурин этилолова; тирапазамин; бихлорид титаноцена; топсентин; торемифен; фактор тотипотентных стволовых клеток; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилюридин; трицирибин; триметрексат; трипторелин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; ингибирующий фактор роста уrogenитального синуса; антагонисты рецептора урокиназы; вапреотид; вариолин В; векторную систему; генную терапию с применением эритроцитов; веларесол; верамин; вердины; вертепорфин; винорельбин; винксалтин; витаксин; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб и зиностатина стималамер.

Другие противораковые агенты, которые могут быть применены в комбинации с ингибитором Vtk, включают алкилирующие агенты, антиметаболиты, природные продукты или гормоны, например, хлорметины (например, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил и т. п.), алкилсульфонаты (например, бусульфан), нитрозомочевины (например, кармустин, ломустин и т. п.), или триазены (декарбазен и т. п.). Примеры антиметаболитов включают, но без ограничения, аналог фолиевой кислоты (например, метотрексат) или аналоги пиримидина (например, цитарабин), аналоги пурина (например, меркаптопурин, тиогуанин и пентостатин).

Примеры алкилирующих агентов, которые могут быть применены в комбинации с ингибитором Vtk, включают, но без ограничения, хлорметины (например, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан и т. п.), этиленимин и метилмеламины (например, гексаметиленмеламин, тиотепу), алкилсульфонаты (например, бусульфан), нитрозомочевины (например, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин и т. п.), или триазены (декарбазин и т. п.). Примеры антиметаболитов включают, но без ограничения, аналоги фолиевой кислоты (например, метотрексат) или аналоги пиримидина (например,

фторурацил, флоксоуридин, цитарабин), аналоги пурина (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин).

Примеры противораковых агентов, которые действуют путём остановки роста клеток в фазе G2-M вследствие стабилизации микротрубочек и которые могут быть применены в комбинации с ингибитором Vtk, включают, но без ограничения, следующие зарегистрированные для продажи лекарства и лекарства, которые находятся в процессе создания: эрбулозол (известный также как R-55104), доластатин 10 (известный также как DLS-10 и NSC-376128), мивобулина изетионат (известный также как CI-980), винкристин, NSC-639829, дискодермолид (известный также как NVP-XX-A-296), АВТ-751 (Abbott, известный также как E-7010), алторитины (такие как алторитин А и алторитин С), спонгистатины (такие как спонгистатин 1, спонгистатин 2, спонгистатин 3, спонгистатин 4, спонгистатин 5, спонгистатин 6 спонгистатин 7, спонгистатин 8 и спонгистатин 9), цемадотина гидрохлорид (известный также как U-103793 и NSC-D-669356), эпотилоны (такие как эпотилон А, эпотилон В, эпотилон С (известный также как дезоксиэпотилон А или dEpoA), эпотилон D (известный также как KOS-862, dEpoB, и дезоксиэпотилон В), эпотилон Е, эпотилон F, N-оксид эпотилона В, N-оксид эпотилона А, 16-аза-эпотилон В, 21-аминоэпотилон В (известный также как BMS-310705), 21-гидроксиэпотилон D (известный также как дезоксиэпотилон F и dEpoF), 26-фторэпотилон), ауристин PE (известный также как NSC-654663), соблидотин (известный также как TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, известный также как LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, известный также как LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), винкристина сульфат, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, известный также как WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, известный также как ILX-651 и LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armada/Kyowa Hakko), AM-132 (Armada), AM-138 (Armada/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), криптофицин 52 (известный также как LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, известный также как AVE-8063A и CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, известный также как AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, и RPR-258062A), вителивуамид, тубулизин А, канаденсол, центауреидин (известный также как NSC-106969), T-138067 (Tularik, известный также как T-67, TL-138067 и TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, известный также как DDE-261 и WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), онкоцидин А1 (известный также как BTO-956 и DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), фиджианолид В, лаулималид, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, известный также как SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, известный также как MF-569), наркозин (известный также как NSC-

5366), наскапин, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), гемиастерлин, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, известный также как MF-191), TMPN (Arizona State University), ванадоцена ацетилацетонат, T-138026 (Tularik), монсатрол, инаноцин (известный также как NSC-698666), 3-1AABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, известный также как -900607), RPR- 115781 (Aventis), элеутеробины (такие как десметилэлеутеробин, дезэтилэлеутеробин, изоэлеутеробин А и Z-элеутеробин), карибеозид, карибеолин, галихондрин В, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), диазонамид А, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), таккалонолид А, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), диозостатин, (-)-фенилагистин (известный также как NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), миосеверин В, D-43411 (Zentaris, известный также как D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), НТИ-286 (известный также как SPA-110, трифторацетатная соль) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), ресверастати́на фосфата натриевую соль, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) и SSR-250411 (Sanofi).

Когда субъект страдает от аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания или от аллергии или рискует заболеть этими болезнями, может быть использован обратимый или необратимый ингибитор Vtk вместе с одним или более следующими терапевтическими агентами в любой комбинации: иммунодепрессантами (например, такролимусом, циклоспорином, рапамицином, метотрексатом, циклофосфамидом, азатиоприном, меркаптопурином, микофенлятом или FTY720), глюкокортикоидами (например, преднизолоном, кортизона ацетатом, преднизолоном, метилпреднизолоном, дексаметазоном, бетаметазоном, триамцинолоном, беклометазоном, флудрокортизона ацетатом, дезоксикортикостерона ацетатом, альдостероном), нестероидными противовоспалительными средствами (например, салицилатами, арилалкановыми кислотами, 2-арилпропионовой кислотой, N-арилантраниловыми кислотами, оксикамами, коксибами или сульфонанилидами), специфическими ингибиторами Cox-2 (например, вальдекоксибом, целекоксибом или рофекоксибом), лефлуномидом, золотой тиоглюкозой, тиомалатом золота, аурофином, сульфасалазином, гидроксихлорхиноном, миноциклином, белками, связывающими TNF- α (например, инфликсимабом, этанерцептом или адалимумабом), абатацептом, анакинрой, интерфероном- β , интерфероном- γ , интерлейкином-2, вакцинами от аллергии, антигистаминными средствами, антилейкотриенами, бета-агонистами, теофиллином или антихолинергическими агентами.

Наборы/изделия

Данное изобретение предусматривает также наборы и изделия для использования в терапии. Такие наборы могут включать носитель, упаковку или контейнер, который имеет отделения для нескольких контейнеров, таких как флаконы, пробирки и т. п., при этом каждый (-е) контейнер (-ы) включает (-ют) один из элементов, используемых при осуществлении способа, описанного в данной заявке. Подходящие контейнеры включают, например, флаконы, бутылочки, шприцы и пробирки для анализов. Контейнеры могут быть изготовлены из разных материалов, таких как стекло или пластик.

Изделия, предусмотренные данным изобретением, содержат упаковочные материалы. Упаковочные материалы для упаковки фармацевтических продуктов хорошо известны специалистам в данной области, см., например, патент США № № 5,323,907. Примеры таких упаковок включают, но без ограничения, блистерные упаковки, бутылочки и любое другое средство для конкретного состава и способа введения и лечения.

Согласно некоторым вариантам фармацевтические композиции могут находиться в упаковке или в распределяющем средстве, которые могут содержать одну или более единичных лекарственных форм, содержащих соединение по изобретению. Упаковка может быть изготовлена, например, из металлической или полимерной фольги, например, в виде блистера. Упаковка или распределительное средство могут сопровождаться инструкциями по применению. Упаковка или распределительное средство могут сопровождаться уведомлением в форме, которая предписана правительственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических средств, при этом такое уведомление отражает одобрение указанного органа использования лекарства для людей или в ветеринарии. Такое уведомление может содержать одобрение U.S. Food and Drug Administration (Администрацией США по лекарственным средствам и пищевым продуктам) применения лекарств или продукта. Могут быть также приготовлены композиции, содержащие соединение, предусмотренное данным изобретением, в сочетании с совместимым фармацевтическим носителем, находящиеся в подходящем контейнере вместе с этикеткой о применении этого соединения для лечения конкретного состояния.

Например, контейнер (-ы) может (могут) включать соединение Формулы 1, описанное в данной заявке, необязательно в композиции или в комбинации с другим агентом, описанным в данной заявке. Такие наборы могут содержать соединение и инструкцию или этикетку, относящиеся к его использованию при осуществлении способов, описанных в данной заявке.

Набор обычно включает этикетки, в которых перечислено содержимое, и/или инструкции для применения, может быть также набор инструкций.

Согласно одному из вариантов изобретения этикетка может находиться на контейнере или быть соединена с контейнером. Согласно одному из вариантов изобретения этикетка может находиться на контейнере, когда буквы, числа или другие знаки, образующие этикетку, сформованы в процессе изготовления контейнера или выгравированы на самом контейнере; этикетка может быть связана с контейнером, когда она находится внутри резервуара или отделения с носителем, который также содержится в контейнере, например, в виде вкладыша в упаковку. Этикетка показывает, что содержимое используется для конкретной терапевтической цели. Такая этикетка может также показывать аспекты применения содержимого, в том числе, при осуществлении способов по изобретению

Согласно некоторым вариантам фармацевтические композиции могут находиться в упаковке или в распределяющем средстве, которые могут содержать одну или более единичных лекарственных форм, содержащих соединение по изобретению. Упаковка может быть изготовлена, например, из металлической или полимерной фольги, например, в виде блистера. Упаковка или распределительное средство могут сопровождаться инструкциями по применению. Упаковка или распределительное средство могут сопровождаться уведомлением в форме, которая предписана правительственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических средств, при этом такое уведомление отражает одобрение указанного органа использования лекарства для людей или в ветеринарии. Такое уведомление может содержать одобрение U.S. Food and Drug Administration (Администрацией США по лекарственным средствам и пищевым продуктам) применения лекарств или продукта. Могут быть также приготовлены композиции, содержащие соединение, предусмотренное данным изобретением, в сочетании с совместимым фармацевтическим носителем, находящиеся в подходящем контейнере вместе с этикеткой о применении этого соединения для лечения конкретного состояния.

ПРИМЕРЫ

Следующие ингредиенты, составы, способы и процедуры осуществления данного изобретения соответствуют описанным выше.

Пример 1: Получение кристаллических форм 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (Соединение 1)

Форма А - Способ 1:

Аморфное соединение Формулы 1 (примерно 15 мг) помещали в сосуд. В этот сосуд добавляли десять объемов (150 мкл) растворителя [метилтрет.бутилового эфира (МТБЕ),

диизопропилового эфира (DIPE), этилацетата, изопропилацетата, изопропилового спирта, метилизобутилкетона (MIBK), метилэтилкетона (МЕК), ацетона, метанола, нитрометана, 10 %-ного водного ацетона или 10 %-ного водного изопропилового спирта]. Сосуд герметизировали и помещали в шейкер при температуре 50 ° С на один час.

Если образовывалась суспензия, добавляли ещё тридцать объёмов растворителя (всего 600 мкл), затем суспензию снова нагревали при температуре 50 ° С ещё час. Если и после этого образец получался в виде суспензии, растворитель больше не добавляли. полученный раствор/полученную суспензию перемешивали при температуре 50 ° С в течение часа и затем охлаждали до 0 ° С со скоростью 0.1 ° С/мин, после этого выдерживали при 0 ° С в течение ночи. Если получалась суспензия, твёрдые вещества отфильтровывали под вакуумом с получением **Формы А** соединения 1; раствор нагревали до комнатной температуры для медленного испарения через отверстие малого диаметра для получения **Формы А** соединения 1.

Форма А - Способ 2:

Аморфное соединение 1 (20 мг) помещали в сосуд, добавляли растворитель [гептан (10 объёмов), диоксан (1 объём), толуол (10 объёмов), МТВЕ (10 объёмов), DIPE (10 объёмов), анизол (1 объём), этилацетат (10 объёмов), изопропилацетат (10 объёмов), тетрагидрофуран (1 объём), DCM (1 объём), MIBK (10 объёмов), МЕК (10 объёмов), ацетон (10 объёмов), метанол (10 объёмов), этанол (10 объёмов), ацетонитрил (10 объёмов), нитрометан (1 объём), вода (10 объёмов) или 10 % водный изопропиловый спирт (1 объём)].

Герметичный сосуд помещали в камеру для созревания (циклы между 50 ° С и комнатной температурой по четыре часа каждый) на 5 дн, затем твёрдые вещества отфильтровывали под вакуумом с получением **Формы А** соединения 1.

Согласно некоторым вариантам аморфное соединение 1 получали путём растворения **Формы А** соединения 1 (примерно 500 мг в 10 мл дихлорметана (DCM)). Растворитель удаляли в роторном испарителе довольно быстро для предотвращения кристаллизации с получением аморфного соединения 1.

Форма А - Способ 3:

В чистой круглодонной колбе растворяли 12 г соединения 1 в 120 мл метанола путём нагревания до температуры 45 ° С при перемешивании магнитной мешалкой.

К тёплому раствору растворённого Соединения 1 добавляли 72 мл воды в течение 45 мин, поддерживая температуру внутри сосуда равную 45 ° С. Раствор медленно превращался в суспензию, его перемешивали в течение 3 ч при повышенной температуре. Отбирали образец суспензии, отфильтровывали и высушивали. Суспензии давали охладиться до комнатной температуры и перемешивали в течение по меньшей мере 16 ч.

Отбирали другой образец суспензии, отфильтровывали и высушивали. Твёрдые вещества отфильтровывали, промывали 50 мл 3:2 смеси метанол : вода и сушили на фильтре в течение 40 ч.

Выход Формы А составил 9,6 г (точка плавления: первый образец - $\sim 152^{\circ}\text{C}$, второй образец $\sim 154^{\circ}\text{C}$, основная партия - $\sim 154^{\circ}\text{C}$).

Форму А получали также аналогичным образом, используя водный ацетон, этанол и н-пропанол.

Форма В - Способ 1:

Соединение 1, Форму А, помещали в сосуд и растворяли в метаноле (2 мл). Раствор нагревали до температуры 50°C для обеспечения полного растворения, затем охлаждали до 5°C . При температуре 5°C к раствору добавляли воду (200 мкл) в момент, когда образец становился мутным (всего 1000 мкл). Зародыши Формы С соединения 1 добавляли сразу же после появления мутности. Суспензию перемешивали при температуре 5°C в течение одного дня. Пипеткой отбирали аликвоту для анализа методом порошкового рентгеноструктурного анализа (XRPD), выдерживая массу образца при тех же условиях. XRPD показал низкую кристалличность полученного материала, поэтому образец выдерживали при температуре 5°C ещё в течение 3 дн. После этого повторный анализ аликвоты образца показал, что материал превратился в Форму В соединения 1. Образец выделяли путём фильтрации под вакуумом с получением Формы В соединения 1.

Форма В - Способ 2:

Форму А Соединения 1 (примерно 500 мг) помещали в сосуд и растворяли в метаноле (4 мл) при температуре 5°C . Раствор охлаждали до 25°C , в сосуде оставался раствор. Добавляли воду (по 500 мкл, всего 2 мл) до получения мутного раствора.

Полученную суспензию перемешивали в течение 10 мин. Для оценки материала пипеткой отбирали аликвоту суспензии для порошкового рентгеноструктурного анализа, в это время образец перемешивали при 25°C в течение часа; однако, материал имел очень низкую кристалличность. После перемешивания в течение часа при 25°C образец выдерживали при температуре 5°C в течение 3 дн. Затем пипеткой отбирали другую аликвоту для проведения XRPD. Остаток суспензии фильтровали под вакуумом и сушили при 25°C под вакуумом в течение ночи, получали Форму В Соединения 1.

Форма С

В чистой круглодонной колбе 2.0 г Соединения 1 суспендировали в 25 мл метанола и нагревали до температуры 50°C . Тёплый раствор растворённого Соединения 1 отфильтровывали в чистую круглодонную колбу. Очищенному раствору давали охладиться до комнатной температуры при перемешивании магнитной мешалкой. Раствор

перемешивали в течение 14 ч, он медленно превращался в суспензию. Твёрдые вещества отфильтровывали, промывали 5 мл метанола и сушили на фильтре в течение 20 ч, затем при 50 °С в печи под вакуумом в течение 8 ч. Выход Формы С Соединения 1 составил 1,4 г (точка плавления = ~132 °С).

Форма D:

Сухую смесь (примерно по 5 мг каждого компонента) готовили, используя две формы, выбранные из Формы А, Формы В или Формы С Соединения 1. Суспензию, полученную из аморфного соединения 1 в МІВК, отфильтровывали для получения насыщенного раствора. Для приготовления новой суспензии в сухую смесь добавляли десять объёмов (100 мкл) этого насыщенного раствора. Суспензию хранили при температуре 5 °С в течение 3 дн, затем фильтровали под вакуумом для получения Формы D Соединения 1.

Форма E:

Аморфное соединение 1 помещали в сосуд, затем добавляли зародыши Формы С Соединения 1 (примерно 5 мг). В сосуд для получения суспензии добавляли десять объёмов толуола (200 мкл). Сосуд герметизировали и оставляли для созревания (циклы менялись от 50 °С до комнатной температуры, по четыре часа каждый) в течение одного дня. Пипеткой отбирали одну аликвоту для проведения XRPD, TGA, and DSC. Данные анализов свидетельствовали о получении Формы E Соединения 1. Однако, было установлено, что это соединение после стояния при комнатной температуре в течение ночи и сушки при температуре 40 °С под вакуумом в течение одного дня превращалось в Форму А Соединения 1.

Форма F:

В чистом сцинтилляционном сосуде объёмом 20 мл в 4 мл метанола суспендировали 200 мг Соединения 1 и 50 мг активированного угля и нагревали до температуры 50 °С. Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 2,5 ч. Тёплый раствор Соединения 1, удалив уголь, отфильтровывали через шприцевой фильтр в другой чистый сосуд объёмом 20 мл. Давали раствору охладиться до комнатной температуры. Затем раствор оставляли стоять без перемешивания в течение недели до начала образования некоторых кристаллов. Через промежуток времени более 6 нед. дно сосуда покрывалось большими кристаллами. Эти кристаллы выдерживали под сверхнасыщенным метанольным раствором для подготовки к проведению анализа.

Пример 2: Порошковый рентгеноструктурный анализ (XRPD)

Паттерны порошковой рентгенограммы получали на дифрактометре Bruker AXS C2 GADDS или Bruker AXS D8.

Bruker AXS C2 GADDS

Паттерны порошковой рентгенограммы получали на дифрактометре Bruker AXS C2 GADDS, используя излучение Cu Ka (в режиме 40 кВ, 40 мА), автоматизированную стадию XYZ, лазерный видеомикроскоп для позиционирования автоматически отбираемых образцов и детектор с двухмерной поверхностью HiStar. Рентгеновская оптика состояла из одного многослойного зеркала Göbel, соединённого с коллиматором с точечной апертурой 0,3 мм. Проводили еженедельный сбор данных с помощью сертифицированного стандарта NIST 1976 Corundum (с плоской пластиной). Расходимость пучка, а именно, эффективный размер дифрагированного пучка X-лучей на образце, составлял примерно 4 мм. Использовали θ - θ непрерывный тип развёртки при расстоянии образец – детектор равном 20 см, что приводило к получению интервала 2θ , составляющего $3.2^\circ - 29.7^\circ$. Обычно время экспозиции образца при действии X-лучей составляло 120 с. Для сбора данных применяли компьютерную программу GADDS для WNT 4.1.16, и данные анализировали и представляли, используя пакет программ *DiffraC Plus* EVA v11.0.0.2 или v13.0.0.2.

Условия окружающей среды

В условиях окружающей среды использовали образцы порошка без размалывания в виде плоских пластин. Примерно 1-2 мг образца слегка прижимали к стеклянному слайду для получения плоской поверхности.

Режим, не соответствующий условиям окружающей среды

Образцы в условиях, не соответствующих условиям окружающей среды, закрепляли на кремниевой вафле с теплопроводным соединением. Затем образец нагревали до соответствующей температуры со скоростью 10°C/мин (если не оговорено иное) и затем выдерживали в изотермических условиях до начала сбора данных.

Дифрактометр Bruker AXS D8 Advance

Порошковые рентгенограммы снимали на дифрактометре Bruker D8, используя излучение Cu Ka (в режиме 40 кВ, 40 мА), гониометр $\theta - 2\theta$ и расходимость V4 и приёмные щели, Ge монохроматор и детектор Lynxeye. Данные снимали, применяя сертифицированный стандарт корунд Corundum (NIST 1976). Использовали компьютерную программу *DiffraC Plus* XRD Commander v2.5.0, и данные анализировали и представляли, применяя программный пакет *DiffraC Plus* EVA v11.0.0.2 или v13.0.0.2. Использовали образцы порошка без размалывания в виде плоских пластин в условиях окружающей среды.

Образец осторожно помещали в полость, вырезанную в очищенной силиконовой вафле (510). Во время анализа образец вращали в его плоскости.

Используемые параметры:

- Угловой диапазон: от 2 до $42^\circ 2\theta$

- Величина шага: $0.05^\circ 2\theta$
- Время сбора: 0.5 с/стадию

XRPD Формы А

Порошковая рентгенограмма Формы А показана на Фигуре 1. Характеристические пики наблюдались при значениях угла 2θ , равных $5.7\pm 0.1^\circ$, $13.6\pm 0.1^\circ$, $16.1\pm 0.1^\circ$, $18.9\pm 0.1^\circ$, $21.3\pm 0.1^\circ$ и $21.6\pm 0.1^\circ$.

Кристалличность не изменялась после хранения в течение одной недели при 40°C и относительной влажности (RH) 75 % или после хранения в течение одной недели при 25°C /97 % RH.

XRPD Формы В

Порошковая рентгенограмма Формы В показана на Фигуре 5. Характеристические пики наблюдались при значениях угла 2θ , равных $5.2\pm 0.1^\circ$, $10.2\pm 0.1^\circ$, $16.5\pm 0.1^\circ$, $18.5\pm 0.1^\circ$ и $20.8\pm 0.1^\circ$.

Кристалличность не изменялась после хранения в течение одной недели при 40°C и относительной влажности (RH) 75 % или после хранения в течение одной недели при 25°C /97 % RH.

XRPD Формы С

Порошковая рентгенограмма Формы С показана на Фигуре 9. Характеристические пики наблюдались при значениях угла 2θ , равных $7.0\pm 0.1^\circ$, $14.0\pm 0.1^\circ$, $15.7\pm 0.1^\circ$, $18.2\pm 0.1^\circ$, $19.1\pm 0.1^\circ$, $19.5\pm 0.1^\circ$, $20.3\pm 0.1^\circ$, $22.1\pm 0.1^\circ$ и $22.9\pm 0.1^\circ$.

Кристалличность не изменялась после хранения в течение одной недели при 40°C и относительной влажности (RH) 75 % или после хранения в течение одной недели при 25°C /97 % RH.

XRPD Формы D

Порошковая рентгенограмма Формы D представлена на Фигуре 12. Характеристические пики наблюдались при значениях угла 2θ , равных $7.2\pm 0.1^\circ$, $8.0\pm 0.1^\circ$, $9.2\pm 0.1^\circ$, $14.5\pm 0.1^\circ$, $18.5\pm 0.1^\circ$, $19.5\pm 0.1^\circ$, $20.7\pm 0.1^\circ$, $21.0\pm 0.1^\circ$, $21.9\pm 0.1^\circ$ и $22.4\pm 0.1^\circ$.

XRPD Формы E

Порошковая рентгенограмма Формы E представлена на Фигуре 14. Характеристические пики наблюдались при значениях угла 2θ , равных $7.8\pm 0.1^\circ$, $8.8\pm 0.1^\circ$, $16.1\pm 0.1^\circ$, $18.1\pm 0.1^\circ$, $19.3\pm 0.1^\circ$, $19.5\pm 0.1^\circ$, $20.5\pm 0.1^\circ$, $21.6\pm 0.1^\circ$ и $25.2\pm 0.1^\circ$.

XRPD Формы F

Имитированный паттерн XRPD был получен для Формы F. Этот паттерн XRPD был получен на основании данных для единичного кристалла, полученных в Примере 3 (файл

cif) с использованием программы Mercury CSD v3.1 (C.F. Macrae et al. *J. Appl. Cryst.* (2006), 39-3, 453-457) (параметры паттерна XRPD: CuK α 1.54056; начало/конец 2/43 2 θ °; PWHW (2 θ °) 0.1). Затем данные сохраняли в виде файла в формате Raw. Для получения пиков 2 θ /интенсивность (%) файл в формате Raw обрабатывали, используя программный пакет *DiffraC Plus EVA v. 15,0,0,0*.

Имитированный паттерн порошковой рентгенограммы Формы F представлен на Фигуре 16. Характеристические пики наблюдались при значениях угла 2 Тета, равных 6.2 \pm 0.1 °, 10.1 \pm 0.1 °, 17.6 \pm 0.1 °, 18.6 \pm 0.1 °, 20.0 \pm 0.1 °, 20.4 \pm 0.1 °, 20.7 \pm 0.1 °, 22.4 \pm 0.1 °, 23.0 \pm 0.1 °, 23.2 \pm 0.1 °, 24.4 \pm 0.1 °, 25.1 \pm 0.1 °, 27.6 \pm 0.1 °, 29.3 \pm 0.1 ° и 29.7 \pm 0.1 °.

Пример 3: Рентгеновская дифрактограмма единичного кристалла

Данные для единичного кристалла получали и обрабатывали следующим образом:

Дифрактометр:	SuperNova, Dual, Cu при 0, Atlas
Источник излучения:	SuperNova (Cu) X-ray Source, CuK α
Метод сбора данных:	сканирование по оси омега
Диапазон угла Тета при сборе данных:	от 9.11 до 74.49 °
Диапазон индексов:	-11 $\leq h \leq$ 12, -12 $\leq k \leq$ 12, -18 $\leq l \leq$ 18
Отражения:	22842
Независимые отражения	9278 [R(int) = 0.0407]
Поле независимых отражений:	99.4 %
Вариация проверочных отражений:	н/о
Коррекция абсорбции:	полуэмпирическая на основе эквивалентов
Max. и min. трансмиссия	1.00000 и 0.73583
Методика решения структуры:	прямой метод
Программа решения растров:	SHELXS-97 (Sheldrick, 1990)
Методика наименьших квадратов в полноматричном приближении по F^2	
Программа уточнения:	SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)
Минимизированная функция:	$\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$
Данные/ограничения/параметры:	9278 / 3 / 660
Критерий соответствия по F^2	1.004
Δ/σ_{\max}	0.000
Конечные индексы R:	
9185 данных; $I > 2\sigma(I)$	R1 = 0.0414, wR2 = 0.1144
Все данные:	R1 = 0.0417, wR2 = 0.1149
Схема взвешивания:	рассчит. $w=1 / [\sigma^2 (F_o^2) + (0.0810P)^2 + 0.2800P]$

$$\text{где } P = (F_o^2 + 2F_c^2) / 3$$

Параметр абсолютной структуры: -0.01(13)

Коэффициент экстинкции: 0.0013(3)

Наиболее выраженные пик и дырка: 0.320 и -0.285 eÅ⁻³

Форма F характеризовалась параметрами элементарной ячейки, приблизительно равными следующим параметрам при температуре около 100(2) К:

Формула	C ₅₃ H ₆₀ N ₁₂ O ₇				
Молекулярный вес	977.13				
Система кристаллов	Триклинная				
Группа симметрии	<i>P1</i>	<i>a</i>	9.6332(3) Å	□	105.762(3)°
		<i>b</i>	9.7536(4) Å	□	95.132(2)°
		<i>c</i>	15.0592(4) Å	□	111.332(3)°
V	1240.15(7) Å ³				
Z	1				
Плотность (рассчит.)	1.308 мг/м ³				
Коэффициент адсорбции	0.726 мм ⁻¹				
Длина волны	1.54178 Å				
<i>F</i> (000)	518				
<i>T</i>	100(2) К				

Пример 4: Преобразование Фурье – ИК-спектры (FTIR)

Данные получали на спектрометре Perkin-Elmer Spectrum, снабжённом универсальным приспособлением для сбора образцов с нарушенным полным отражением Attenuated Total Reflectance (ATR). Данные собирали и анализировали при помощи компьютерной программы Spectrum v5.0.1.

ИК-спектры для Формы А показаны на Фигуре 2. Наблюдались характерные полосы с частотой: 1584 см⁻¹, 1240 см⁻¹, 1147 см⁻¹, 1134 см⁻¹, 1099 см⁻¹, 1067 см⁻¹, 985 см⁻¹, и 953 см⁻¹.

ИК-спектры Формы В представлены на Фигуре 6. Наблюдались характерные полосы с частотой: 1586 см⁻¹, 1573 см⁻¹, 1562 см⁻¹, 1229 см⁻¹, 1166 см⁻¹, 1141 см⁻¹, 1103 см⁻¹, 1056 см⁻¹, 1033 см⁻¹ и 982 см⁻¹.

Пример 5: Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) и термогравиметрический анализ (TGA)

Данные DSC получали на приборе TA Instruments Q2000, снабжённом приспособлением для автоматического отбора образцов (на 50 образцов). Калибровку теплоёмкости проводили, используя сапфир, калибровку энергии и температуры

проводили, используя индий. Обычно в 0,5-3 мг каждого образца помещали в алюминиевый тигель с отверстием и нагревали со скоростью 10 °С/мин от 25 °С до 300 °С. Над образцом пропускали поток сухого азота со скоростью 50 мл/мин, если не указано иное. Температуру при DSC повышали со скоростью 2 °С/мин, используя параметры изменения температуры ± 0.318 °С (амплитуда) каждые 60 с (период). Применяли компьютерные программы контроля Advantage для Q Series v2.8.0.392 и Thermal Advantage v4.8.3, данные анализировали при помощи программного пакета Universal Analysis v4.4A.

Данные TGA получали на приборе TA Instruments Q500 TGA, снабжённом приспособлением для автоматического отбора 16 образцов. Температуру калибровали, используя сертифицированный материал Alumel и никель. Обычно в предварительно взвешенный алюминиевый поддон для DSC помещали 3-10 мг каждого образца и нагревали со скоростью 10 °С/мин от комнатной температуры до 350 °С. Над образцом пропускали сухой азот со скоростью равной 60 мл/мин, если иное не оговорено. Для контроля использовали компьютерную программу Advantage для Q Series v2.8.0.392 и Thermal Advantage v4.8.3, данные анализировали при помощи программного пакета Universal Analysis v4.4A.

Форма А

Термограммы DSC и TGA для Формы А приведены на Фигурах 3 и 4, соответственно. Потери веса не наблюдалось. Материал был безводным.

На кривой DSC (скорость нагрева составляла 10 °С/мин или 20 °С/мин) наблюдался эндотермический эффект, начиная примерно со 154 °С с пиком (максимумом) примерно при 157 °С. Экзотермический эффект наблюдался при 159 °С.

Форма В

Термограммы DSC и TGA для Формы В приведены на Фигурах 7 и 8, соответственно. Потери веса не наблюдалось. Материал был безводным.

На кривой DSC (скорость нагрева составляла 10 °С/мин или 20 °С/мин) наблюдался эндотермический эффект, начиная примерно с 99-106 °С с пиком (максимумом) примерно при 115-118 °С

Форма С

Термограммы DSC и TGA для Формы В приведены на Фигурах 7 и 8, соответственно. Потери веса не наблюдалось. Материал был безводным.

На кривой DSC (скорость нагрева составляла 10 °С/мин или 20 °С/мин) наблюдался эндотермический эффект, начиная примерно со 134-135 °С с пиком (максимумом) примерно при 137-139 °С.

Форма D

Термограмма TGA для Формы D показана на Фигуре 13.

Общая потеря веса была равна 16.6-17.8 %, что эквивалентно примерно 1 молю МВК, или на стадии 1, или на стадии 2.

Форма E

Термограммы DSC и TGA для Формы E приведены на Фигуре 15.

При термогравиметрическом анализе наблюдалась потеря веса равная 16.5% вес/вес, связанная с 2 эндотермическими эффектами в DSC при 85 ° C (начало) и 151 ° C (начало), что может соответствовать явлению десольватирования.

Пример 6: Сорбция паров при термогравиметрическом анализе (GVS)

Изотермы сорбции были получены с применением анализатора SMS DVS Intrinsic moisture sorption, работа которого контролировалась при помощи компьютерной программы DVS Intrinsic Control v1.0.0.30. Температура образца поддерживалась равной 25 ° C при помощи узлов управления. Влажность контролировали путём смешения потоков сухого и влажного азота, подаваемых с общей скоростью 200 мл/мин. Относительную влажность измеряли калиброванным влагомером Rotronic (динамический интервал 1.0-100 % RH), расположенным вблизи образца. Изменение веса (релаксацию массы) образца как функцию % RH постоянно контролировали при помощи микровесов (точность ± 0.005 мг). Обычно образец весом 5-20 мг помещали во взвешенную сеточную корзину в условиях окружающей среды. Образец помещали и вынимали при 40 % RH и при температуре 25 ° C (типичные условия окружающей среды). Изотерму сорбции влаги получали, как описано ниже (2 измерения, отражающие один полный цикл). Стандартную изотерму получали при температуре 25 ° C при интервалах равных 10 % RH в пределах 0-90 % RH. Данные анализа обрабатывали при помощи Microsoft Excel, используя программу DVS Analysis Suite v6.0.0.7. Образец извлекали после получения изотермы и анализировали методом XRPD.

Таблица 1. Параметры метода определения SMS DVS

Параметры	Величины
Адсорбция – цикл 1	40 - 90
Десорбция/адсорбция – цикл 2	90 - 0, 0 - 40
Интервалы (% RH)	10
Число циклов	2
Скорость потока (мл/мин)	200
Температура (° C)	25
Стабильность (° C/мин)	0.2
Время сорбции (часы)	6 ч перерыв

Форма A

Изменение массы составило менее 0.3 % вес/вес в интервале 0-90 % RH. Материал не являлся гигроскопичным. После определения GVS не наблюдалось заметных изменений.

Форма В

Изменение массы составило 2.3 % вес/вес в интервале 0-90 % RH. Гистерезис не наблюдался. После определения GVS (гравиметрической сорбции пара) на дифрактограмме не было заметных изменений.

Пример 7: Термодинамическая растворимость в воде

Растворимость в воде определяли путём суспендирования достаточного количества соединения в воде с получением конечной максимальной концентрации свободной формы исходного соединения равной ≥ 10 мг/мл. Суспензии давали отстояться при температуре 25 °С в течение 24 ч и затем измеряли величину pH. Затем отфильтровывали суспензию через фильтр из стекловолокна С. Затем фильтрат разбавляли до получения соответствующего фактора разведения, например, равного 101.

Количественное определение растворимости проводили методом ВЭЖХ (HPLC) с использованием стандартного раствора сравнения, содержащего раствор соединения в диметилсульфоксиде с концентрацией примерно 25 мг/мл В колонку впрыскивали различные объёмы стандартного раствора, разбавленного и неразбавленного раствора. Растворимость определяли по площади пиков, определённой путём интеграции пика при том же самом времени удерживания, что и для основного пика при применении стандартного раствора.

Таблица 2. Параметры для определения растворимости методом HPLC

Вид метода:	Обращённо-фазовый с градиентным элюированием		
Колонка:	Phenomenex Luna, C18 (2) 5 мкм, 50 x 4.6 мм		
Температура в колонке (°С):	25		
Стандартные впрыскивания (мкл)	1, 2, 3, 5, 7, 10		
Пробные впрыскивания (мкл)	1, 2, 3, 10, 20, 50		
Детектирование: длина волны, ширина волны (нм)	260, 80		
Скорость истечения (мл/мин):	2		
Фаза А:	0.1 % TFA в воде		
Фаза В:	0.085 % TFA в ацетонитриле		
Программа:	Время (мин)	% фазы А	% фазы В

	0.0	95	5
	1.0	80	20
	2.3	5	95
	3.3	5	95
	3.5	95	5
	4.4	95	5

Анализы проводили в системе Agilent HP1100, снабжённой детектором на диодной матрице, с использованием компьютерной программы ChemStation software vB.02.01-SR1.

Растворимость Формы А в водном растворе при различных значениях рН показана в Таблице 3.

Таблица 3. Растворимость Формы А в водном растворе при различных значениях рН

Величина рН	Полученная концентрация (мг/мл)
1.2	1.3
1.64	1.07
1.95	0.82
3	0.10
4	0.022
5	0.017
6	0.015
8	0.013
9	0.020
10	0.010

Термодинамическая растворимость в воде Формы В при рН 7.42 была равна 0.0096 мг/мл.

Пример 8: Определение степени химической чистоты

ВЭЖХ (HPLC) проводили на системе Agilent HP1100/1200, снабжённой детектором на диодной матрице с использованием компьютерной программы Chemstation по методу, подробно описанному ниже.

Таблица 4. Параметры метода

Вид метода:	Обращённо-фазовый с градиентным элюированием
Испытуемый образец:	~ 0.1 мг/мл в 60:40 об/об H ₂ O:ACN
Колонка:	Gemini-NX C18, 4.6 x 150 мм, 3 мкм
Температура в колонке (°C):	40
Объём впрыска (мкл □ □)	100
Детектирование: Длина волны, ширина полосы (нм)	260, от 210 до 500 нм
Скорость истечения (мл/мин):	1.5

Фаза А:	0.1 % ТФА в воде		
Фаза В:	0.1% ТФА в ацетонитриле		
Программа:	Время (мин)	% фазы А	% фазы В
	0	75	25
	10	70	30
	30	65	35
	45	35	65
	46	10	90
	50	10	90
	51	75	25
60	75	25	
Время удерживания :	~ 20 мин		
Промывка иглы :	метанол : вода (8 :2)		

В соответствии с некоторыми вариантами по данным ВЭЖХ степень чистоты Формы А была равна более 96 %. Согласно некоторым вариантам по данным ВЭЖХ степень чистоты Формы А была равна более 97 %. Согласно некоторым вариантам по данным ВЭЖХ степень чистоты Формы А была равна более 98 %. В соответствии с некоторыми вариантами по данным ВЭЖХ степень чистоты Формы А была равна более 99 %. Согласно некоторым вариантам по данным ВЭЖХ степень чистоты Формы А была равна 99,8 %.

В соответствии с некоторыми вариантами по данным ВЭЖХ степень чистоты Формы С была равна более 95 %. В соответствии с некоторыми вариантами по данным ВЭЖХ степень чистоты Формы С была равна более 96 %. В соответствии с некоторыми вариантами по данным ВЭЖХ степень чистоты Формы С была равна более 97 %. В соответствии с некоторыми вариантами по данным ВЭЖХ степень чистоты Формы С была равна более 98 %. Согласно некоторым вариантам степень чистоты Формы С была равна более 99 %. Согласно некоторым вариантам по данным ВЭЖХ степень чистоты Формы С была равна 99,4 %.

Пример 9: Определение степени хиральной чистоты

Хиральную чистоту Соединения 1 определяли методом ВЭЖХ с нормальными фазами при помощи хиральной колонки Lux Cellulose-1.

Подвижная фаза состояла из 20 % изопропилового спирта и 80 % гексана.

Наличие энантиомеров 1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она определяли при длине волны 260 нм. Согласно одному из вариантов изобретения Соединение 1 растворяли в смеси 7:3 гексан : изопропиловый спирт (IPA) до получения концентрации, примерно равной 0,2 мг/мл и определяли хиральную чистоту соединений.

Содержание R-энантиомера определяли путём нормализации площади пиков энантиомеров и выражали в весовом соотношении. В соответствии с некоторыми вариантами образец Соединения 1 содержал менее 5 %, менее 4 %, менее 3 %, менее 2 % или менее 1 % (S)-изомера.

Твёрдые оральные лекарственные формы

В соответствии с некоторыми вариантами кристаллический 1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он входит в состав твёрдой оральной лекарственной формы. Согласно некоторым вариантам 1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-проп-2-ен-1-он входит в состав таблеток. Согласно некоторым вариантам кристаллический 1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-проп-2-ен-1-он входит в состав пилюль (драже). Согласно некоторым вариантам кристаллический 1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он помещают в капсулы без эксципиентов или вместе с эксципиентами. В любом из этих вариантов кристаллический 1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он может представлять собой Форму А. В любом из этих вариантов кристаллический 1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он может представлять собой Форму В. В любом из этих вариантов кристаллический 1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он может представлять собой Форму С. В любом из этих вариантов кристаллический 1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он может представлять собой Форму D. В любом из этих вариантов кристаллический 1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он может представлять собой Форму Е. В любом из этих вариантов кристаллический 1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он может представлять собой смесь двух кристаллических форм, выбранных из группы, состоящей из Формы А, Формы В, Формы С, Формы D, Формы Е и Формы F.

Пример 10: Составы капсул

Согласно одному из вариантов капсулы, содержащие Соединение 1, для введения людям получают из следующих компонентов.

Таблица 5. Состав капсул

Компонент	Капсула 40 мг		Капсула 140мг		Капсула140мг		Капсула 200мг	
	вес/вес %	мг/капс.	вес/вес %	мг/капс.	вес/вес %	мг/капсулу	вес/вес %	мг/капс.
Кристаллич. соединение 1	29.6	40.0	60.9	140.0	42.4	140.0	74.1	200.0
Микрокристалл. целлюлоза NF	57.4	77.5	23.0	53.0	45.9	151.4	8.5	23.0
Кроскармеллоза натрия NF	10.0	13.5	10.0	23.0	7.0	23.0	10.0	27.0
Лаурилсульфат натрия NF	3.0	4.0	6.1	14.0	4.2	14.0	7.4	20.0
Стеарат магния NF	Нет данн.	Нет данн.	Нет данн.	Нет данн.	0.5	1.6	NA	NA

Согласно некоторым вариантам способ изготовления капсул включает следующие стадии: взвешивание указанного количества компонентов, смешение этих компонентов, добавление смеси в капсулу соответствующего размера и закрытие капсулы. Согласно некоторым вариантам капсулы до использования хранят при комнатной температуре в течение продолжительного времени.

Пример 11: Таблетки с немедленным высвобождением

Согласно некоторым вариантам таблетки изготавливают из компонентов, указанных в Таблице 6.

Table 6 – Компоненты состава таблеток

Ингредиент	Количество
Кристаллич. соединение 1	от 5 % до 50 %
Гипромеллоза	от 2 % до 10 %
Кроскармеллоза натрия	от 0 % до 15 %
Микрокрист. целлюлоза	от 5 % до 50 %
Лактоза	от 10 % до 75 %
Стеарат магния	от 0.25 % до 2.5 %
Всего	Вес таблетки: от 300 мг до 1000 мг

Таблетки обычно получают путём гранулирования (сухого, влажного или в расплаве) или прямого прессования.

Пример 12: Изучение безопасности и переносимости Соединения 1 при хроническом лимфоцитарном лейкозе

Цель: цель этого исследования заключается в установлении безопасности и оптимальной дозы вводимого перорально Соединения 1 (420 мг/день) у пациентов, больных В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом (CLL)/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомой (SLL)/диффузной высокодифференцированной лимфоцитарной лимфомой.

Первичные критерии эффективности: безопасность и переносимость Соединения 1 (частота, степень серьёзности и сходство неблагоприятных эффектов).

Вторичные критерии эффективности: определение фармакокинетики и фармакодинамики. Ответ опухоли – общий ответ, определённый согласно последним инструкциям по CLL and SLL (В-клеточная лимфома) и длительность ответа.

Соответствие требованиям: пациенты в возрасте 18 лет и старше, могут быть обоих полов.

Критерии включения: 1. Только для пациентов, не получавших лекарственной терапии: мужчины и женщины в возрасте 65 лет и старше с подтверждённым диагнозом CLL/SLL, которым требуется лечение в соответствии с инструкциями 11-14 NCI (Национального института рака) или Международной рабочей группы.

2. Только для группы с рецидивами/плохо поддающейся лечению: мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше с подтверждённым диагнозом наличия рецидивов или плохо поддающиеся лечению CLL/SLL (рефракторные больные), не отвечающие на лечение (а именно, получившие 2 или более курса лечения CLL/SLL с отрицательным результатом или пациенты с CLL, которые по меньшей мере во время одного курса лечения должны были принимать аналог пурина (например, флударабин).

3. Вес пациентов был ≥ 40 кг.

4. Показатель общего состояния по материалам ECOG (Восточной объединённой группы онкологов) ≤ 2 .

5. Согласие применять контрацептивы во время исследования и в течение 30 дн после получения последней дозы испытуемого лекарства, если пациенты были сексуально активными и способными рожать детей.

6. Наличие желания и возможности принимать участие во всех требующихся освидетельствованиях и процедурах по протоколу, включая проглатывание капсул без затруднений.

7. Способность к пониманию цели и степени риска исследования, а также к даче датированного и информированного согласия и разрешения использовать охраняемую законом информацию о состоянии здоровья (в соответствии с национальными и местными нормативными положениями о защите конфиденциальности).

Критерии исключения: 1. Наличие заболеваний, опасных для жизни, медицинского состояния или дисфункции системы органов, которые, по мнению исследователя, могут повредить безопасности субъекта, помешать абсорбции или метаболизму Соединения 1, вводимого перорально, или привести к ненужному риску искажения результатов исследования.

2. Любые виды иммунотерапии, химиотерапии, радиотерапии или экспериментальной терапии в течение 4 нед. до введения первой дозы испытуемого лекарства (применение кортикостероидов для лечения симптомов болезни разрешалось, но в этом случае перед введением испытуемого лекарства требовалось вымывание препарата в течение одной недели).

3. Поражение центральной нервной системы (CNS) при наличии лимфомы.

4. Радикальная операция в течение 4 нед до введения первой дозы испытуемого лекарства.

5. Содержание креатинина > 1.5 x верхнюю границу больничной нормы (ULN); содержание общего билирубина x верхнюю границу больничной нормы (ULN) (если только это не обусловлено наличием болезни Гилберта) и содержание аспартат-аминотрансферазы (AST) или аланин-аминотрансферазы (ALT) > 2.5 x ULN, если это не связано с болезнью.

6. Сопутствующее применение лекарственных препаратов, которые, как известно, вызывают синдром удлинённого интервала или желудочковую тахикардию типа “пируэт”.

7. Значительные аномалии при снятии кардиограммы (ECG), включая блокаду левой ножки предсердно-желудочкового пучка, вторую степень атриовентрикулярной блокады типа II, третью степень блокады сердца, брадикардию и скорректированный интервал QT > 470 мс. Кормящие грудью или беременные женщины.

Пример 13: Безопасность и эффективность Соединения 1 для пациентов с рецидивами лимфомы из клеток мантийной зоны/не поддающихся лечению

Основная цель данного исследования состоит в оценке эффективности Соединения 1 для субъектов с рецидивами лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL)/субъектов, не поддающихся лечению. Другая цель исследования заключалась в оценке безопасности Соединения 1, применяемого в данной популяции больных с фиксированной ежедневной схемой лечения (560 мг/день в виде капсул).

Основные критерии эффективности: определение количества участников испытания, отвечающих на применение Соединения 1.

Вторичные критерии эффективности: определение количества участников с неблагоприятными (нежелательными) эффектами как меру безопасности и переносимости этого соединения. Определение фармакокинетики для диагностирования ответа организма на испытуемое лекарство. Результаты лечения пациентов (определение количества участников, которые сообщили результаты при определении качества жизни, связанного со здоровьем).

Соответствие требованиям: возраст 18 лет и больше; при этом подходят оба пола.

Критерии включения: 1. мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше. Показатель общего состояния по материалам ECOG (Восточной объединённой группы онкологов) ≤ 2 .

2. Наличие патологически подтверждённой MCL, при представлении документации или о чрезмерной экспрессии циклина D1 или t (11;14), или документации, подтверждающей, что самый большой диаметр при визуализации поперечного сечения опухоли ≥ 2 см и его измерение проведено в двух перпендикулярных направлениях. Отсутствие данных о достижении по меньшей мере частичного ответа (PR) при наличии прогрессирования болезни или задокументированного наличия прогрессирования болезни после самого последнего курса лечения. Прохождение, по меньшей мере, одного, но не более пяти, предыдущих курсов лечения MCL. (Примечание: Пациенты, прошедшие ранее ≥ 2 циклов лечения бортезомибом, или в качестве единственного агента, или в качестве компонента комплексной терапии, рассматривались как подвергнутые действию бортезомиба). Наличие желания и возможности принимать участие во всех требуемых освидетельствованиях и процедурах по протоколу, включая проглатывание капсул без затруднений. Способность к пониманию цели и степени риска исследования, а также к даче датированного и информированного согласия и разрешения использовать охраняемую законом информацию о состоянии здоровья (в соответствии с национальными и местными нормативными положениями о защите конфиденциальности).

Основные критерии исключения: предыдущая химиотерапия в течение трёх недель, введение нитрозомочевин в течение шести недель, применение терапевтических противораковых антител в течение четырёх недель, введение радио- или токсин-иммуноконъюгатов в течение десяти недель, радиационная терапия в течение 3 недель или наличие радикальной операции в течение двух недель до введения первой дозы испытуемого лекарства. Наличие заболеваний, опасных для жизни, медицинского состояния или дисфункции системы органов, которые, по мнению исследователя, могут

повредить безопасности субъекта, помешать абсорбции или метаболизму капсул Соединения 1, вводимого перорально, или привести к ненужному риску искажения результатов исследования. Наличие серьёзного сердечно-сосудистого заболевания, такого как неконтролируемая аритмия, хроническая сердечная недостаточность или инфаркт миокарда, случившийся в течение шести месяцев до начала исследования или любое сердечное заболевание 3 или 4 класса согласно функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации. Наличие синдрома мальадсорбции, заболевание, значительно затрагивающее желудочно-кишечный тракт, или резекции кишечника или тонкой кишки, или язвенного колита, симптоматического воспаления кишечника, или частичной или полной обструкции кишечника. Любая из следующих аномалий в лабораторных анализах: абсолютное число нейтрофилов (ANC) <750 кл/мм³ (0.75×10^9 /л), если нет документального подтверждения поражения костного мозга. 2. Содержание тромбоцитов $<50,000$ кл/мм³ (50×10^9 /л) независимо от осуществления переливания крови, если нет документального подтверждения поражения костного мозга. 3. Содержание аспартат-трансаминазы (AST/SGOT) или аланин-трансаминазы (ALT/SGPT) в сыворотке крови ≥ 3.0 x верхнюю границу больничной нормы (ULN). 4. Содержание креатинина > 2.0 x ULN.

Пример 14: Исследование 3 фазы у пациентов, больных хроническим лимфоцитарным лейкозом и мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомой с высоким уровнем риска при применении комбинации Соединения 1 и ритуксимаба

Цель: цель этого клинического исследования заключается в изучении вопроса, помогает ли Соединение 1 в комбинации с ритуксимабом контролировать течение хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) и мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL). Изучалась также безопасность этого Соединения. Ритуксимаб (375 мг/м²) при проведении цикла лечения вводили внутривенно в дни 1, 8, 15 и 22, затем продолжали вводить один раз в день только в 1 день при проведении циклов 2 - 6.

Соединение 1 начинали вводить перорально на 2 день цикла 1 с дозой 420 мг (3×140 мг, в виде капсул) и продолжали вводить каждый день.

Основные критерии эффективности: Выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) [Срок исследования: 3 мес.] – выживаемость без прогрессирования заболевания определялась как интервал времени от начала лечения до прогрессирования заболевания или наступления смерти, в зависимости от того, что наступало раньше. Все пациенты с полной ремиссией (CR), частичной ремиссией (PR) или с наличием стабильного заболевания (SD) включались в группу с выживаемостью без прогрессирования. Выживаемость или время до прогрессирования заболевания определяли с использованием метода Каплана-Мейера.

Вторичные критерии эффективности: токсичность [срок исследования: 3 мес.] – токсичность определяли по типу, частоте и степени тяжести. Наибольшую токсичность для каждого пациента заносили в Таблицу для оценки выбранных побочных эффектов и лабораторной оценки. Токсичность (степень 3 или 4), мониторинг которой производили на основе байесовской модели (бета-номинальной) при предположении *a priori* возможности наличия токсичности после достижения бета (1,1).

Соответствие требованиям: возраст больных 18 лет и больше, возможно участие и мужчин, и женщин.

Критерии включения: 1. У пациентов должны быть диагностированы CLL/SLL с высоким риском, и они должны были ранее получить до 3 линий предшествующей терапии. Возможность высокого риска при CLL и SLL определяли по наличию делеции 17p или делеции 11q, или мутации TP53. Любого пациента, больного CLL и SLL, у которого наблюдался короткий период ремиссии - менее 3 лет после предыдущей первой линии химиотерапии, такой как программа по схеме FCR, также включали в группу с высоким риском при CLL/SLL, независимо от наличия или отсутствия цитогенетических аномалий. 2. Пациенты с CLL и SLL с делецией 17p или мутацией TP53 могли не получать любую предшествующую терапию при условии, что лечение пациентов с CLL/SLL с применением стандартной передовой химиотерапии дало плохие результаты, такие пациенты соответствовали требованиям включения, если их не лечили, или если они получили до 3 линий предшествующей терапии. 3. Пациенты должны были иметь показания для лечения в соответствии с критериями 2008 IWCLL Criteria (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia). 4. Возраст пациента при подписании информированного согласия должен быть 18 лет и выше. Понимание и добровольная подпись на бланке информированного согласия. Способность справляться с процедурами исследования и последующего исследования. 5. Общее состояние в соответствии с требованиями ECOG/WHO должно было быть равным 0-1 баллам. 6. Пациенты с репродуктивным потенциалом должны были быть согласны к применению высокоэффективных средств предупреждения беременности (например, кондомов, имплантатов, инъекций, комбинированных оральных контрацептивов, некоторых внутриматочных противозачаточных устройств [IUDs], воздержание от половой жизни или наличие стерилизованного сексуального партнёра) во время проведения исследования или в течение 30 дн после введения последней дозы испытуемого лекарства. Женщины с репродуктивным потенциалом включают любую женщину, у которой начались менструации, и кто не подвергался успешной хирургической стерилизации (экстирпации матки, двухсторонней перевязке маточных труб или двухсторонней овариэктомии), или

которая достигла постклимактерического возраста. Пост-менопаузу определяли следующим образом: период отсутствия менструаций ≥ 12 последовательных месяцев без другой причины и документальное свидетельство о том, что содержание фолликулостимулирующего гормона (FSH) в сыворотке >35 м.мед.ед/мл; мужчина считался обладающим репродуктивным потенциалом, если он не был стерилизован путём хирургического вмешательства. 7. Адекватные функции почек и печени, о чём свидетельствовали все следующие показатели: общее содержание билирубина ≤ 1.5 х верхнюю границу больничной нормы (ULN), за исключением пациентов с повышенным содержанием билирубина из-за наличия болезни Гилберта, которым разрешали принять участие в исследовании; содержание ALT ≤ 2.5 x ULN; и рассчитанная величина клиренса креатинина (CrCl) > 30 мл/мин, если это не связано с болезнью; расчёт производился по уравнению Кокрофта-Голта. 8. Отсутствие предыдущих злокачественных образований в течение 3 лет, за исключением подвергающихся в настоящее время лечению базально-клеточного рака, сквамозно-клеточной карциномы кожи или *in situ* рака шейки матки или молочной железы. 9. Тест мочи на беременность (в течение 7 дн от первого дня), который был необходим для женщин, способных к деторождению.

Критерии исключения: 1 Беременные или кормящие грудью женщины. 2. Лечение, включающее химиотерапию, химиоиммунотерапию, терапию при помощи моноклональных тел, радиотерапию, терапию при помощи высоких доз кортикостероидов (более 60 мг преднизона или его эквивалента ежедневно) или иммунотерапию в течение 21 дня до отбора больных или во время исследования. 3. Получение исследуемого препарата в течение промежутка времени равного 30 дн до введения первой дозы испытуемого лекарства или приём Соединения 1 ранее. Если больной принимал исследуемый агент до указанного момента времени, токсичность, связанная с испытуемым лекарством, должна была вернуться к первой степени или ниже до введения первой дозы испытуемого лекарства. 4. Наличие систематической неконтролируемой грибковой, бактериальной, вирусной или другой инфекции (определялись как наличие признаков/симптомов инфекции без улучшения несмотря на приём антибиотиков или другое лечение). 5. Пациенты с неконтролируемой аутоиммунной гемолитической анемией (АИНА) или аутоиммунной тромбоцитопенией (ИТР). 6. Пациенты с тяжёлой гематопозитической недостаточностью, о чём свидетельствовали абсолютное количество нейтрофилов менее 500/мкл и/или количество тромбоцитов менее 30,000/мкл во время выполнения протокола. 7. Наличие любого другого тяжёлого сопутствующего заболевания или серьёзной дисфункции органов в анамнезе или заболевания, затрагивающего сердце, почки, печень или другие органы, вследствие чего пациент мог подвергнуться неоправданному риску при

получении Соединения 1 и ритуксимаба. 8. Наличие тяжёлого сердечно-сосудистого заболевания, такого как неконтролируемая или симптоматическая аритмия, застойная сердечная недостаточность или инфаркт миокарда, случившийся в течение 6 мес. обследования, или сердечного заболевания 3 или 4 класса согласно классификации New York Heart Association Functional Classification. 9. Наличие значительных аномалий на ЭКГ, включая блокаду левой ножки предсердно-желудочкового пучка, вторую степень атриовентрикулярной блокады типа II, третью степень блокады сердца, брадикардию и скорректированный интервал QT > 470 мс. 10. Наличие серьёзного медицинского состояния, аномалии лабораторных показателей или психиатрической болезни, которые, по мнению исследователя, могут подвергнуть пациента неоправданному риску, если он/она должны принимать участие в исследовании. 11. Наличие инсульта или кровоизлияния в мозг в течение 6 мес. до начала исследования. 12. Наличие свидетельств о наличии геморрагического диатеза или коагулопатии. 13. Радикальное хирургическое вмешательство, операционной биопсии или серьёзного травматического повреждения в течение 28 дн до первого дня начала лечения, преждевременность хирургического вмешательства во время исследования. 14. Наличие небольших хирургических процедур, аспирационных диагностических пункций или кор-биопсии в течение 7 дн до первого дня начала исследования. Аспирация костного мозга и/биопсии были допустимыми. 15. Наличие серьёзной незаживающей раны, язвы или перелома кости. 16. Лечение кумадином. Пациенты, которые недавно принимали кумадин, должны были не принимать кумадин в течение, по меньшей мере, 7 дн до начала исследования. 17. В время данного исследования запрещены любые виды химиотерапии (например, приём бендамустина, циклофосфида, пентостатина или флударабина), иммунотерапии (например, приём алемтузумаба или офатумумаба), трансплантации костного мозга, экспериментальной терапии или радиотерапии. 18. Использование лекарственных веществ, которые, как известно, пролонгируют интервал QTc или которые могут быть связаны желудочковой тахикардией типа “пируэт” (см. Приложение F), запрещено в течение 7 дней до начала исследования испытуемого лекарства и вовремя лечения этим лекарством.

Все Примеры и варианты, описанные в данной заявке, являются иллюстративными, и различные модификации или изменения, предложенные специалистами в данной области, входят в объём данного изобретения. Как очевидно для специалистов в данной области, конкретные компоненты, перечисленные в приведённых выше Примерах, могут быть заменены другими функционально эквивалентными компонентами, например, это могут быть наполнители, связующие, смазывающие вещества, наполнители и т. п.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:
 - (а) 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;
 - (б) наполнитель; и
 - (в) смазывающее вещество.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1 для перорального введения, содержащая:
 - (а) примерно от 40 мг до примерно 200 мг 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;
 - (б) от примерно 40 вес.% до примерно 70 вес.% наполнителя; и
 - (в) от примерно 0,2 вес.% до примерно 1,0 вес.% смазывающего вещества.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1 для перорального введения, содержащая:
 - (а) примерно от 40 мг до примерно 200 мг 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;
 - (б) от примерно 40 вес.% до примерно 50 вес.% наполнителя; и
 - (с) от примерно 0,2 вес.% до примерно 1,0 вес.% смазывающего вещества.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, в которой наполнитель выбран из лактозы, сахарозы, декстрозы, декстратов, мальтодекстрина, маннита, ксилита, сорбита, циклодекстринов, фосфата кальция, сульфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов, микрокристаллической целлюлозы, микроцеллюлозы и талька.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, в которой наполнитель выбран из лактозы, сахарозы, декстрозы, маннита, ксилита, сорбита, фосфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов, микрокристаллической целлюлозы и микроцеллюлозы.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, в которой наполнитель выбран из лактозы, сахарозы, маннита, фосфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов и микрокристаллической целлюлозы.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, в которой наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, в которой смазывающее вещество выбрано из стеариновой кислоты, гидроксида кальция, талька, кукурузного крахмала, стеарилфумерата натрия, стеарата натрия, стеарата магния, стеарата цинка и восков.
9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8, в которой смазывающее вещество выбрано из стеариновой кислоты, талька, стеарилфумарата натрия, стеарата магния и стеарата цинка.
10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, в которой смазывающее вещество выбрано из стеариновой кислоты, талька, стеарилфумарата натрия и стеарата магния.
11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, в которой смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.
12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-11, дополнительно содержащая разрыхлитель.
13. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-12, дополнительно содержащая поверхностно-активное вещество.
14. Фармацевтическая композиция по п. 13 для перорального введения, содержащая:
- (а) примерно от 40 мг до примерно 200 мг 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пироло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;
 - (б) от примерно 40 вес.% до примерно 50 вес.% наполнителя;
 - (в) от примерно 3 вес.% до примерно 10 вес.% разрыхлитель;
 - (г) от примерно 2 вес.% до примерно 7 вес.% поверхностно-активного вещества; и
 - (д) от примерно 0,2 вес.% до примерно 1,0 вес.% смазывающего вещества.
15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-14, в которой разрыхлитель выбран из натурального крахмала, прежелатинизированного крахмала, натрия крахмала, кристаллической метилцеллюлозы, метилцеллюлозы, кроскармеллозы, кроскармеллозы натрия, сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрий, сшитой карбоксиметилцеллюлозы, сшитой кроскармеллозы, сшитого крахмала, такого как натрия крахмал гликолят, сшитого

полимера, такого как кросповидон, сшитого поливинилпирролидона, альгината натрия, глины и камеди.

16. Фармацевтическая композиция по п. 15, в которой сшитый крахмал представляет собой натрия крахмал гликолят.

17. Фармацевтическая композиция по п. 15, в которой сшитый полимер представляет собой кросповидон.

18. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-15, в которой разрыхлитель выбран из натурального крахмала, прежелатинизированного крахмала, натрия крахмала, кристаллической метилцеллюлозы, метилцеллюлозы, кроскармеллозы, кроскармеллозы натрия, натрия крахмала гликолята, кросповидона, альгината натрия, глины и камеди.

19. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-15 и 18, в которой разрыхлитель выбран из натурального крахмала, прежелатинизированного крахмала, натрия крахмала, кристаллической метилцеллюлозы, кроскармеллозы, кроскармеллозы натрия, натрия крахмала гликолята и кросповидона.

20. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-15 и 18-19, в которой разрыхлитель выбран из кроскармеллозы натрия, натрия крахмала гликолята и кросповидона.

21. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-15 и 18-20, в которой разрыхлителем является кроскармеллоза натрия.

22. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 13-21, в которой поверхностно-активное вещество выбрано из лаурилсульфата натрия, моноолеата сорбитана, моноолеата полиоксиэтиленсорбитана, полисорбатов, полаксомеров, солей желчных кислот, глицерилмоностеарата и сополимеров этиленоксида и пропиленоксида.

23. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 13-22, в которой поверхностно-активное вещество выбрано из лаурилсульфата натрия, моноолеата полиоксиэтиленсорбитана, полисорбатов, полаксомеров и сополимеров этиленоксида и пропиленоксида.

24. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 13-23, в которой поверхностно-активное вещество выбрано из лаурилсульфата натрия, полаксомеров и сополимеров этиленоксида и пропиленоксида.

25. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 13-23, в которой поверхностно-активное вещество представляет собой лаурилсульфат натрия.

26. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, в которой:
наполнитель выбран из лактозы, сахарозы, декстрозы, декстратов, мальтодекстрина, маннита, ксилита, сорбита, циклодекстринов, фосфата кальция, сульфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов, микрокристаллической целлюлозы, микроцеллюлозы и талька; и
смазывающее вещество выбрано из стеариновой кислоты, гидроксида кальция, талька, кукурузного крахмала, стеарилфумарата натрия, стеарата натрия, стеарата магния, стеарата цинка и восков.

27. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, в которой:
наполнитель выбран из лактозы, сахарозы, декстрозы, маннита, ксилита, сорбита, фосфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов, микрокристаллической целлюлозы и микроцеллюлозы; и
смазывающее вещество выбрано из стеариновой кислоты, талька, стеарилфумарата натрия, стеарата магния и стеарата цинка.

28. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, в которой:
наполнитель выбран из лактозы, сахарозы, маннита, фосфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов и микрокристаллической целлюлозы; и
смазывающее вещество выбрано из стеариновой кислоты, талька, стеарилфумарата натрия и стеарата магния.

29. Фармацевтическая композиция по пп. 13 или 14, в которой:
наполнитель выбран из лактозы, сахарозы, декстрозы, декстратов, мальтодекстрина, маннита, ксилита, сорбита, циклодекстринов, фосфата кальция, сульфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов, микрокристаллической целлюлозы, микроцеллюлозы и талька;

разрыхлитель выбран из натурального крахмала, прежелатинизированного крахмала, натрия крахмала, кристаллической метилцеллюлозы, метилцеллюлозы, кроскармеллозы, кроскармеллозы натрия, сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия, сшитой карбоксиметилцеллюлозы, сшитой кроскармеллозы, сшитого крахмала, сшитого полимера, сшитого поливинилпирролидона, альгината натрия, глины и камеди;

поверхностно-активное вещество выбрано из лаурилсульфата натрия, моноолеата сорбитана, моноолеата полиоксиэтиленсорбитана, полисорбатов, полуксамеров, солей желчных кислот, глицерилмоностеарата и сополимеров этиленоксида и пропиленоксида; и

смазывающее вещество выбрано из стеариновой кислоты, гидроксида кальция, талька, кукурузного крахмала, стеарилфумарата натрия, стеарата натрия, стеарата магния, стеарата цинка и восков.

30. Фармацевтическая композиция по пп. 13 или 14, в которой:

наполнитель выбран из лактозы, сахарозы, декстрозы, маннита, ксилита, сорбита, фосфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов, микрокристаллической целлюлозы и микроцеллюлозы;

разрыхлитель выбран из натурального крахмала, прежелатинизированного крахмала, натрия крахмала, кристаллической метилцеллюлозы, кроскармеллозы, кроскармеллозы натрия, натрия крахмала гликолята и кросповидона;

поверхностно-активное вещество выбрано из лаурилсульфата натрия, моноолеата полиоксиэтиленсорбитана, полисорбатов, полуксамеров и сополимеров этиленоксида и пропиленоксида; и

смазывающее вещество выбрано из стеариновой кислоты, талька, стеарилфумарата натрия, стеарата магния и стеарата цинка.

31. Фармацевтическая композиция по пп. 13 или 14, в которой:

наполнитель выбран из лактозы, сахарозы, маннита, фосфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов и микрокристаллической целлюлозы;

разрыхлитель выбран из кроскармеллозы натрия, натрия крахмала гликолята и кросповидона;

поверхностно-активное вещество выбрано из лаурилсульфата натрия, полуксамеров и сополимеров этиленоксида и пропиленоксида; и

смазывающее вещество выбрано из стеариновой кислоты, талька, стеарилфумарата натрия и стеарата магния.

32. Фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая:
- (а) примерно от 40 мг до примерно 200 мг 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;
 - (б) от примерно 40 вес.% до примерно 50 вес.% микрокристаллической целлюлозы; и
 - (в) от примерно 0,2 вес.% до примерно 1,0 вес.% стеарата магния.
33. Фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая:
- (а) примерно от 40 мг до примерно 200 мг 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;
 - (б) от примерно 40 вес.% до примерно 50 вес.% микрокристаллической целлюлозы;
 - (в) от примерно 3 вес.% до примерно 10 вес.% кроскармеллозы натрия;
 - (г) от примерно 2 вес.% до примерно 7 вес.% лаурилсульфата натрия; и
 - (д) от примерно 0,2 вес.% до примерно 1,0 вес.% стеарата магния.
34. Фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая:
- (а) примерно от 40 мг до примерно 200 мг 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;
 - (б) от примерно 40 вес.% до примерно 50 вес.% микрокристаллической целлюлозы;
 - (в) от примерно 3 вес.% до примерно 10 вес.% кроскармеллозы натрия;
 - (г) от примерно 3 вес.% до примерно 7 вес.% лаурилсульфата натрия; и
 - (д) от примерно 0,2 вес.% до примерно 1,0 вес.% стеарата магния.
35. Фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая:
- (а) от примерно 40 вес.% до примерно 50 вес.% 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;
 - (б) от примерно 40 вес.% до примерно 50 вес.% микрокристаллической целлюлозы;
 - (в) от примерно 3 вес.% до примерно 10 вес.% кроскармеллозы натрия;
 - (г) от примерно 3 вес.% до примерно 7 вес.% лаурилсульфата натрия; и
 - (д) от примерно 0,2 вес.% до примерно 1,0 вес.% стеарата магния.
36. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-35, где композиция содержит примерно 140 мг 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она.

37. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-35, где композиция содержит около 70 мг 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она.
38. Фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая:
- (а) 140 мг 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;
 - (б) 45,9 вес.% микрокристаллической целлюлозы;
 - (в) 7,0 вес.% кроскармеллозы натрия;
 - (г) 4,2 вес.% лаурилсульфата натрия; и
 - (д) 0,5 вес.% стеарата магния.
39. Фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая:
- (а) 140 мг 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;
 - (б) 151,4 мг микрокристаллической целлюлозы;
 - (в) 23,0 мг кроскармеллозы натрия;
 - (г) 14,0 мг лаурилсульфата натрия; и
 - (д) 1,6 мг стеарата магния.
40. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-39, где лекарственная форма представляет собой твердую желатиновую капсулу.
41. Фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая:
- (а) около 140 мг 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;
 - (б) один или несколько наполнителей;
 - (в) одно или несколько поверхностно-активных веществ; и
 - (г) одно или несколько смазывающих веществ.
42. Фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая:
- (а) примерно 70 мг 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;
 - (б) один или несколько наполнителей;
 - (в) одно или несколько поверхностно-активных веществ; и

(г) одно или несколько смазывающих веществ.

43. Фармацевтическая композиция по п. 41 или 42, содержащая от примерно 20 вес.% до примерно 70 вес.% одного или нескольких наполнителей.

44. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 41-43, содержащая от примерно 2 вес.% до примерно 7 вес.% одного или нескольких поверхностно-активных веществ.

45. Фармацевтическая композиция по п. 41, содержащая:

(а) примерно 140 мг 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(б) от примерно 20 вес.% до примерно 70 вес.% одного или нескольких наполнителей;

(в) от примерно 2 вес.% до примерно 7 вес.% одного или нескольких поверхностно-активных веществ; и

(г) один или несколько смазывающих веществ.

46. Фармацевтическая композиция по п. 42, содержащая:

(а) примерно 70 мг 1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

(б) от примерно 20 вес.% до примерно 70 вес.% одного или нескольких наполнителей;

(в) от примерно 2 вес.% до примерно 7 вес.% одного или нескольких поверхностно-активных веществ; и

(г) одно или несколько смазывающих веществ.

47. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 41-46, где композиция находится в форме твердой желатиновой капсулы.

48. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 41-47, в которой один или несколько наполнителей выбраны из группы, состоящей из лактозы, сахарозы, декстрозы, декстратов, мальтодекстрина, маннита, ксилита, сорбита, циклодекстринов, фосфата кальция, сульфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов, микрокристаллической целлюлозы, микроцеллюлозы и талька.

49. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 41-48, в которой один или несколько наполнителей выбраны из группы, состоящей из лактозы, сахарозы, декстрозы,

маннита, ксилита, сорбита, фосфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов, микрокристаллической целлюлозы и микроцеллюлозы.

50. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 41-49, в которой один или несколько наполнителей выбраны из группы, состоящей из лактозы, сахарозы, маннита, фосфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов и микрокристаллической целлюлозы.

51. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 41-50, в которой один или несколько наполнителей представляют собой микрокристаллическую целлюлозу.

52. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 41-51, в которой одно или несколько поверхностно-активных веществ выбраны из группы, состоящей из лаурилсульфата натрия, моноолеата полиоксиэтиленсорбитана, полисорбатов, полочсамеров и сополимеров этиленоксида и пропиленоксида.

53. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 41-52, в которой одно или несколько поверхностно-активных веществ выбраны из группы, состоящей из лаурилсульфата натрия, полочсамеров и сополимеров этиленоксида и пропиленоксида.

54. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 41-53, в которой одно или несколько поверхностно-активных веществ выбраны из группы, состоящей из лаурилсульфата натрия, моноолеата сорбитана, моноолеата полиоксиэтиленсорбитана, полисорбатов, полочсамеров, солей желчных кислот, глицерилмоностеарата и сополимеров этиленоксида и пропиленоксида.

55. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 41-54, в которой одно или несколько поверхностно-активных веществ представляют собой лаурилсульфат натрия.

56. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 41-55, в которой одно или несколько смазывающих веществ выбраны из группы, состоящей из стеариновой кислоты, талька, стеарилфумарата натрия, стеарата магния и стеарата цинка.

57. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 41-56, в которой одно или несколько смазывающих веществ выбраны из группы, состоящей из стеариновой кислоты, талька, стеарилфумарата натрия и стеарата магния.
58. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 41-17, в которой одно или несколько смазывающих веществ выбраны из группы, состоящей из стеариновой кислоты, гидроксида кальция, талька, кукурузного крахмала, стеарилфумарата натрия, стеаратов натрия, стеарата магния, стеарата цинка и восков.
59. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 41-58, в которой одно или несколько смазывающих веществ представляют собой стеарат магния.
60. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 41-59, где композиция дополнительно содержит один или несколько разрыхлителей.
61. Фармацевтическая композиция по п. 60, где один или несколько разрыхлителей выбраны из группы, состоящей из натурального крахмала, прежелатинизированного крахмала, натрия крахмала, кристаллической метилцеллюлозы, метилцеллюлозы, кроскармеллозы, кроскармеллозы натрия, сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия, сшитой карбоксиметилцеллюлозы, сшитой кроскармеллозы, сшитого крахмала, сшитого полимера, сшитого поливинилпирролидона, альгината натрия, глины и камеди.
62. Фармацевтическая композиция по п. 60 или 61, в которой один или несколько разрыхлителей выбраны из группы, состоящей из натурального крахмала, прежелатинизированного крахмала, натрия крахмала, кристаллической метилцеллюлозы, метилцеллюлозы, кроскармеллозы, кроскармеллозы натрия, натрия крахмала гликолята, кросповидона, альгината натрия, глины и камеди.
63. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 60-62, в которой один или несколько разрыхлителей выбраны из группы, состоящей из натурального крахмала, прежелатинизированного крахмала, натрия крахмала, кристаллической метилцеллюлозы, кроскармеллозы, кроскармеллозы натрия, натрия крахмала гликолята и кросповидона.
64. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 60-63, в которой один или несколько разрыхлителей представляют собой кроскармеллозу натрия.

65. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 41-64, в которой:

- а) один или несколько наполнителей выбраны из группы, состоящей из лактозы, сахарозы, декстрозы, декстратов, мальтодекстрина, маннита, ксилита, сорбита, циклодекстринов, фосфата кальция, сульфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов, микрокристаллической целлюлозы, микроцеллюлозы и талька;
- б) одно или несколько поверхностно-активных веществ выбрано из группы, состоящей из лаурилсульфата натрия, моноолеата полиоксиэтиленсорбитана, полисорбатов, полочсамеров и сополимеров этиленоксида и пропиленоксида; и
- в) одно или несколько смазывающих веществ выбраны из группы, состоящей из стеариновой кислоты, талька, стеарилфумарата натрия, стеарата магния и стеарата цинка.

66. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 41-65, в которой:

- а) один или несколько наполнителей выбраны из группы, состоящей из лактозы, сахарозы, декстрозы, маннита, ксилита, сорбита, фосфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов, микрокристаллической целлюлозы и микроцеллюлозы;
- б) одно или несколько поверхностно-активных веществ выбраны из группы, состоящей из лаурилсульфата натрия, полочсамеров и сополимеров этиленоксида и пропиленоксида; и
- в) одно или несколько смазывающих веществ выбраны из группы, состоящей из стеариновой кислоты, гидроксида кальция, талька, кукурузного крахмала, стеарилфумарата натрия, стеаратов натрия, стеарата магния, стеарата цинка и восков.

67. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 41-66, в которой:

- а) один или несколько наполнителей представляют собой микрокристаллическую целлюлозу; и
- б) одно или несколько смазывающих веществ представляют собой стеарат магния.

68. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 41-67, в которой:

- а) один или несколько наполнителей выбраны из группы, состоящей из лактозы, сахарозы, декстрозы, декстратов, мальтодекстрина, маннита, ксилита, сорбита, циклодекстринов, фосфата кальция, сульфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов, микрокристаллической целлюлозы, микроцеллюлозы и талька;

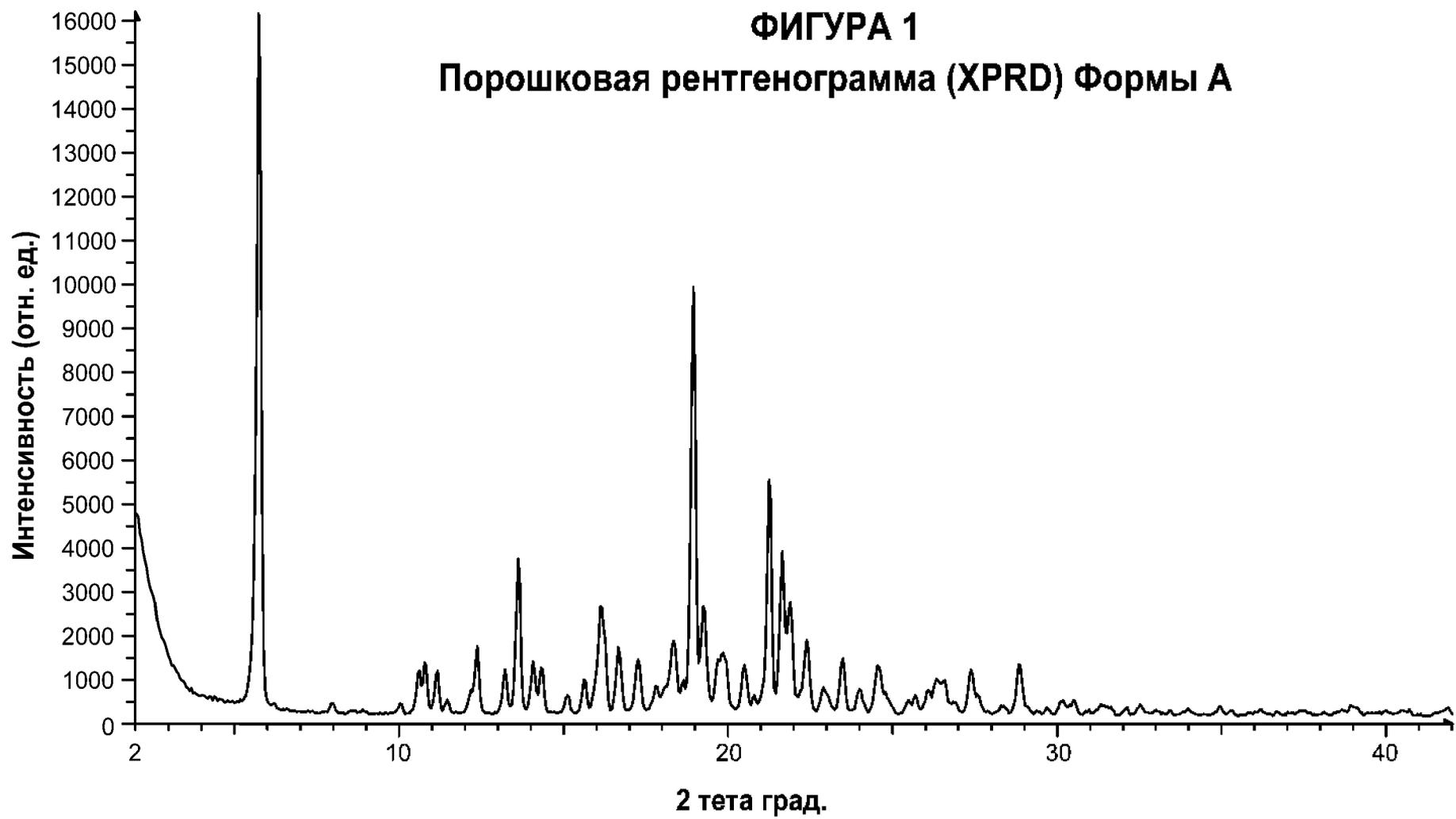
- б) одно или несколько поверхностно-активных веществ выбраны из группы, состоящей из лаурилсульфата натрия, моноолеата полиоксиэтиленсорбитана, полисорбатов, полоксамеров и сополимеров этиленоксида и пропиленоксида;
- в) одно или несколько смазывающих веществ выбраны из группы, состоящей из стеариновой кислоты, талька, стеарилфумарата натрия, стеарата магния и стеарата цинка; и
- г) один или несколько разрыхлителей выбраны из группы, состоящей из натурального крахмала, прежелатинизированного крахмала, натрия крахмала, кристаллической метилцеллюлозы, метилцеллюлозы, кроскармеллозы, кроскармеллозы натрия, сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия, сшитой карбоксиметилцеллюлозы, сшитой кроскармеллозы, сшитого крахмала, сшитого полимера, сшитого поливинилпирролидона, альгината натрия, глины и камеди.

69. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 41-68, в которой:

- а) один или несколько разбавителей выбраны из группы, состоящей из лактозы, сахарозы, декстрозы, маннита, ксилита, сорбита, фосфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов, микрокристаллической целлюлозы и микроцеллюлозы;
- б) одно или несколько поверхностно-активных веществ выбраны из группы, состоящей из лаурилсульфата натрия, полоксамеров и сополимеров этиленоксида и пропиленоксида;
- в) одно или несколько смазывающих веществ выбраны из группы, состоящей из стеариновой кислоты, гидроксида кальция, талька, кукурузного крахмала, стеарилфумарата натрия, стеаратов натрия, стеарата магния, стеарата цинка и восков; и
- г) один или несколько разрыхлителей выбраны из группы, состоящей из натурального крахмала, прежелатинизированного крахмала, натрия крахмала, кристаллической метилцеллюлозы, метилцеллюлозы, кроскармеллозы, кроскармеллозы натрия, натрия крахмала гликолята, кросповидона, альгината натрия, глины и камеди.

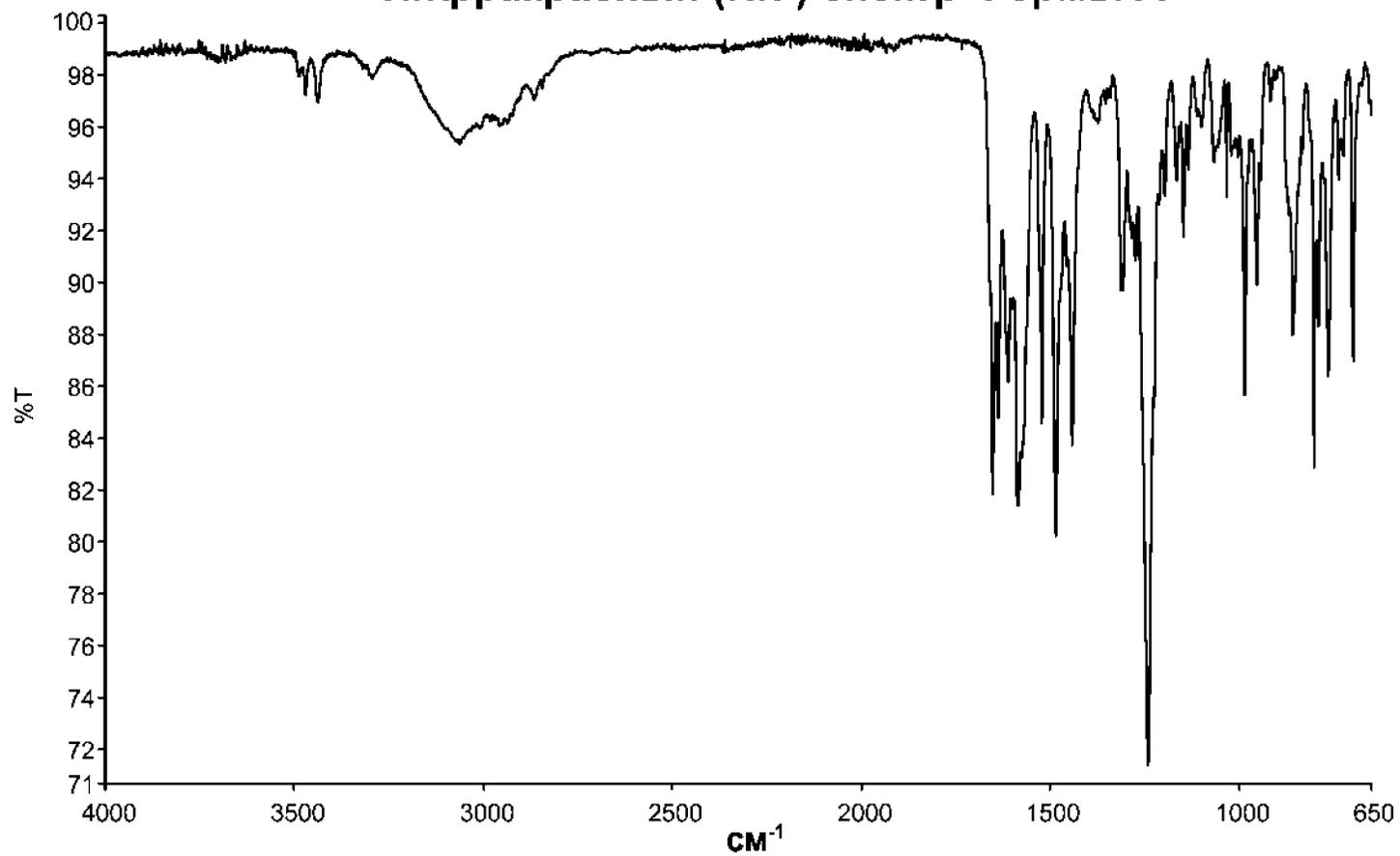
70. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 41-69, в которой:

- а) один или несколько наполнителей представляют собой микрокристаллическую целлюлозу;
- б) одно или несколько поверхностно-активных веществ представляют собой лаурилсульфат натрия;
- в) одно или несколько смазывающих веществ представляют собой стеарат магния; и
- г) один или несколько разрыхлителей представляют собой кроскармеллозу натрия.



ФИГУРА 2

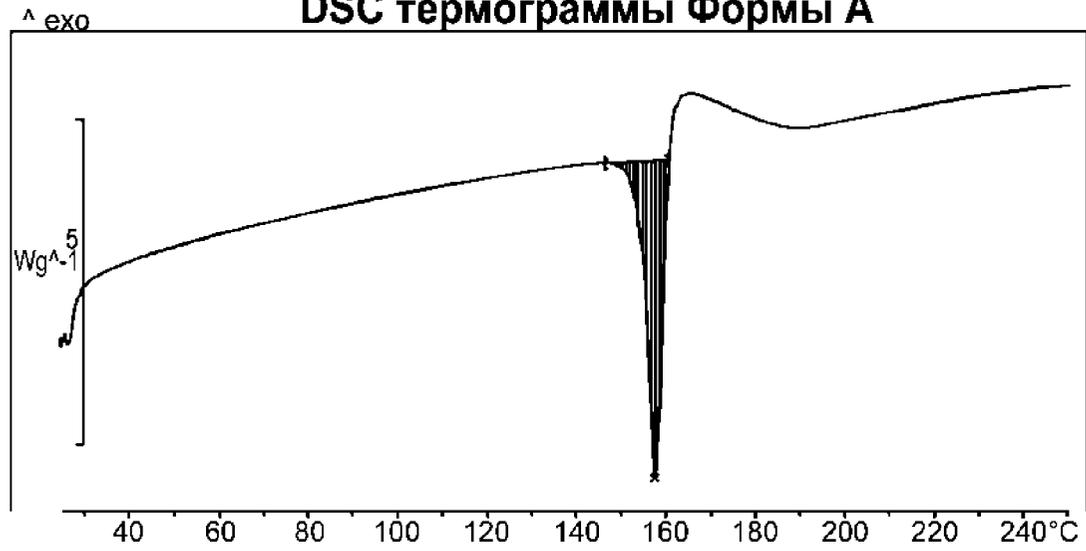
Инфракрасный (ИК-) спектр Формы А



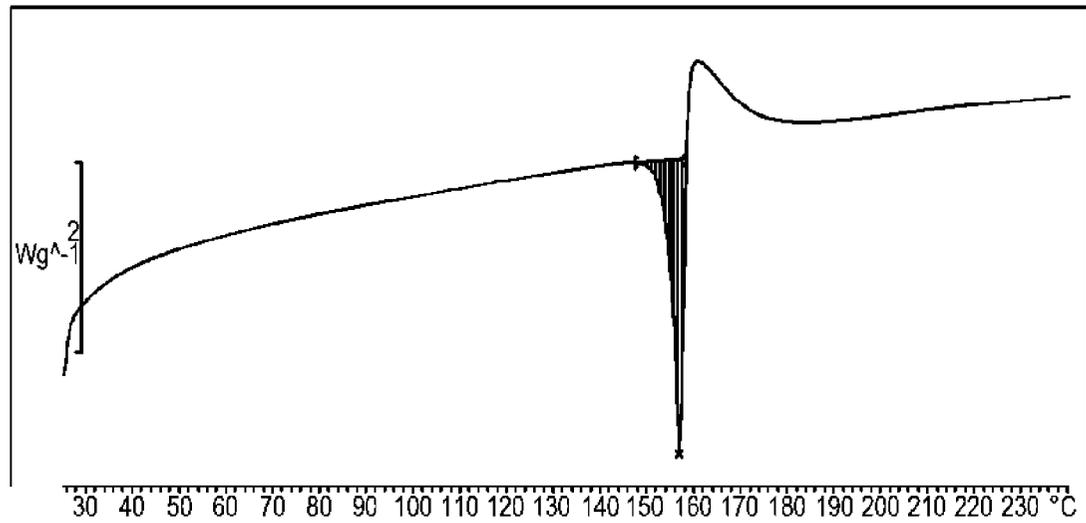
ФИГУРА 3

DSC термограммы Формы А

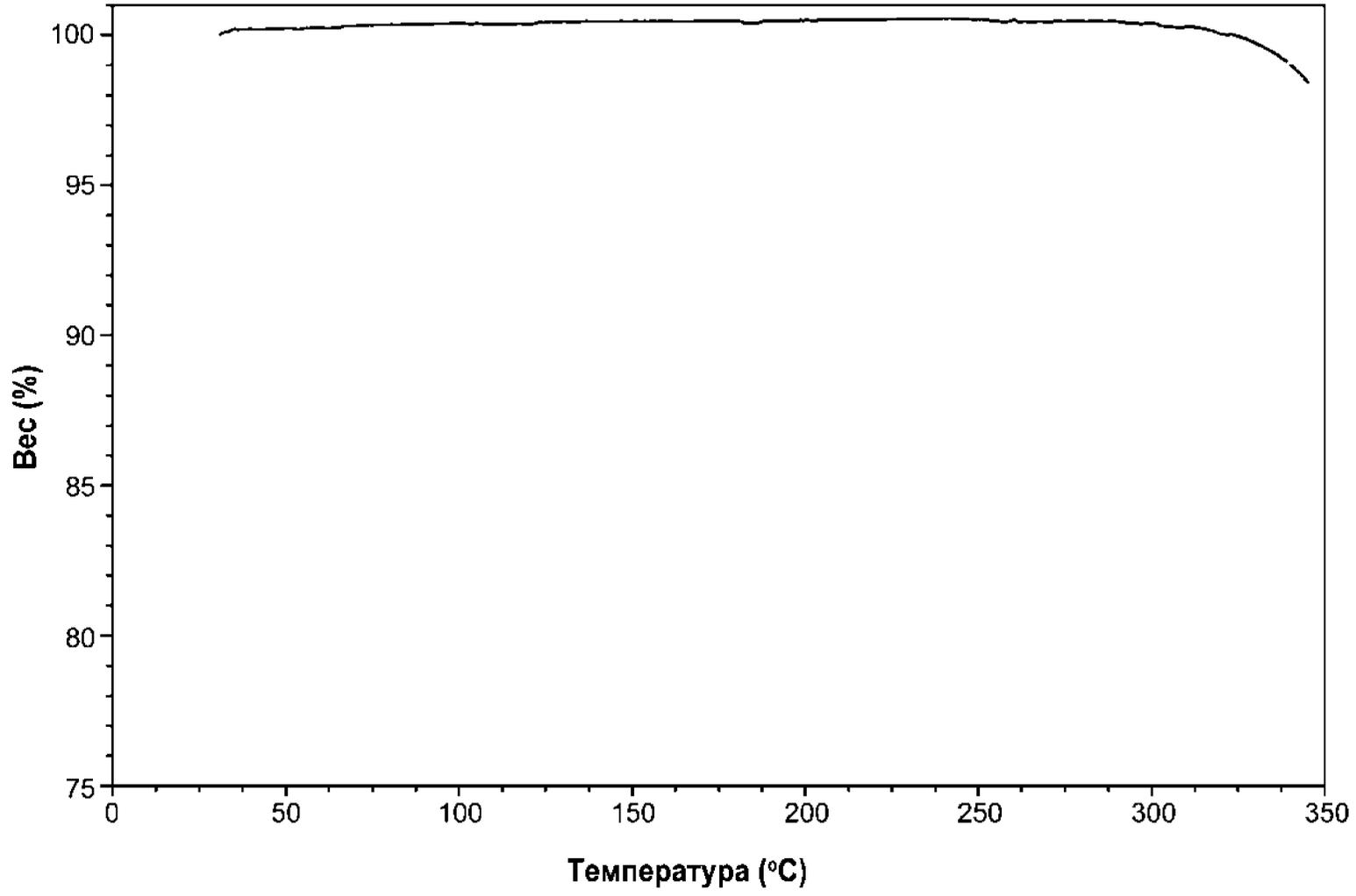
Форма А при 20°C/мин



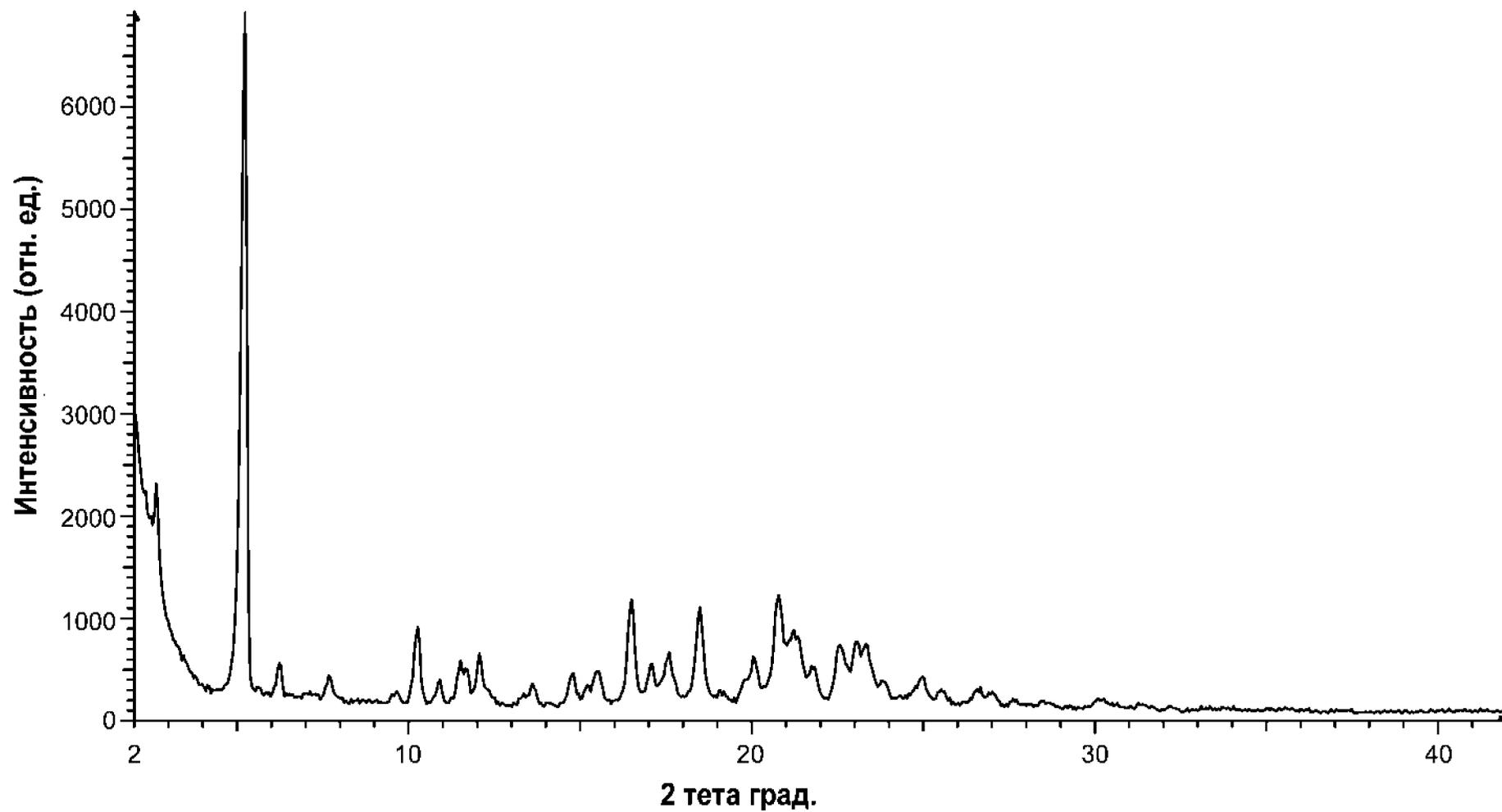
Форма А при 10°C/мин



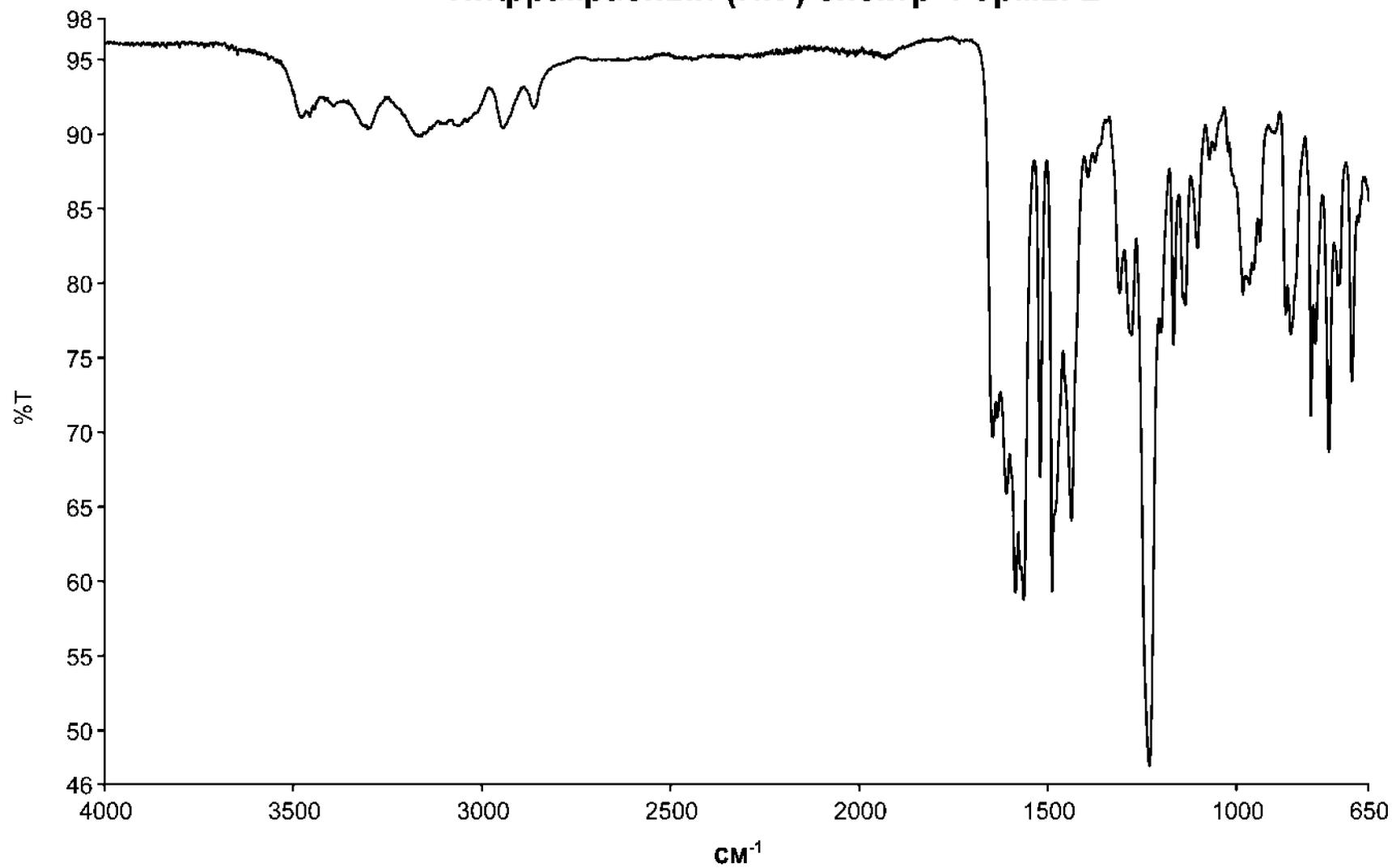
ФИГУРА 4
TGA термограмма Формы А



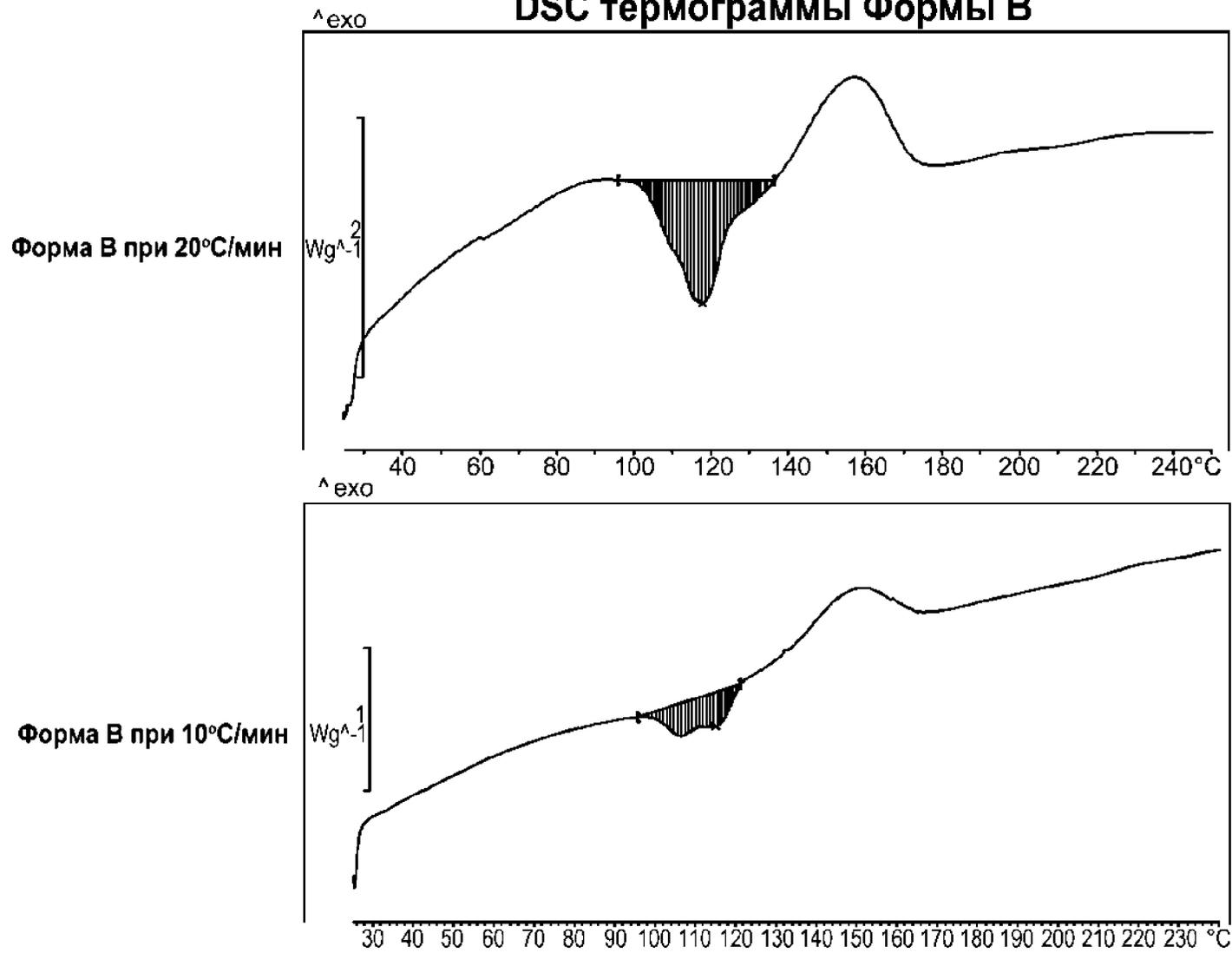
ФИГУРА 5
Порошковая рентгенограмма (XPRD) Формы В



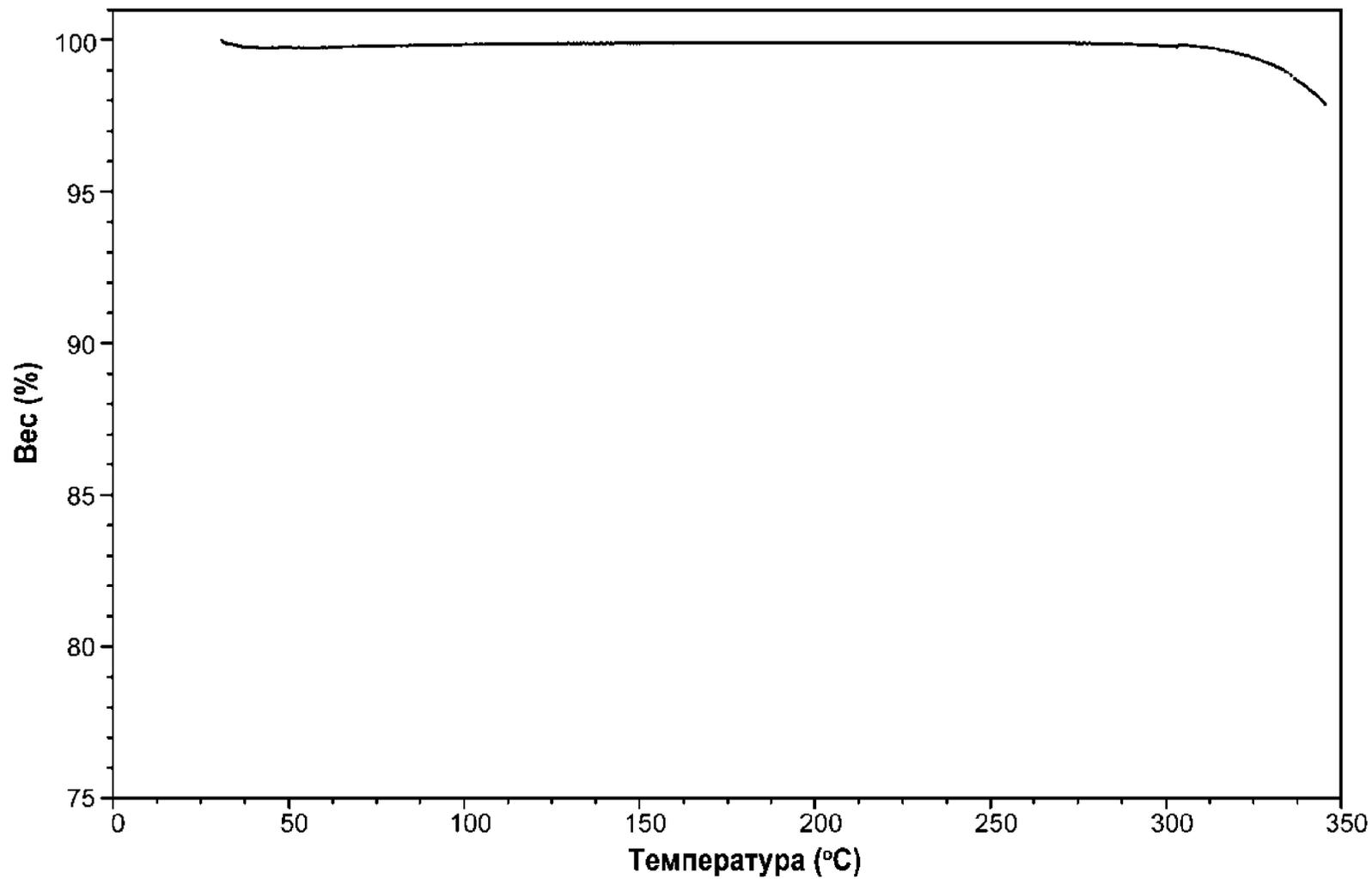
ФИГУРА 6
Инфракрасный (ИК-) спектр Формы В



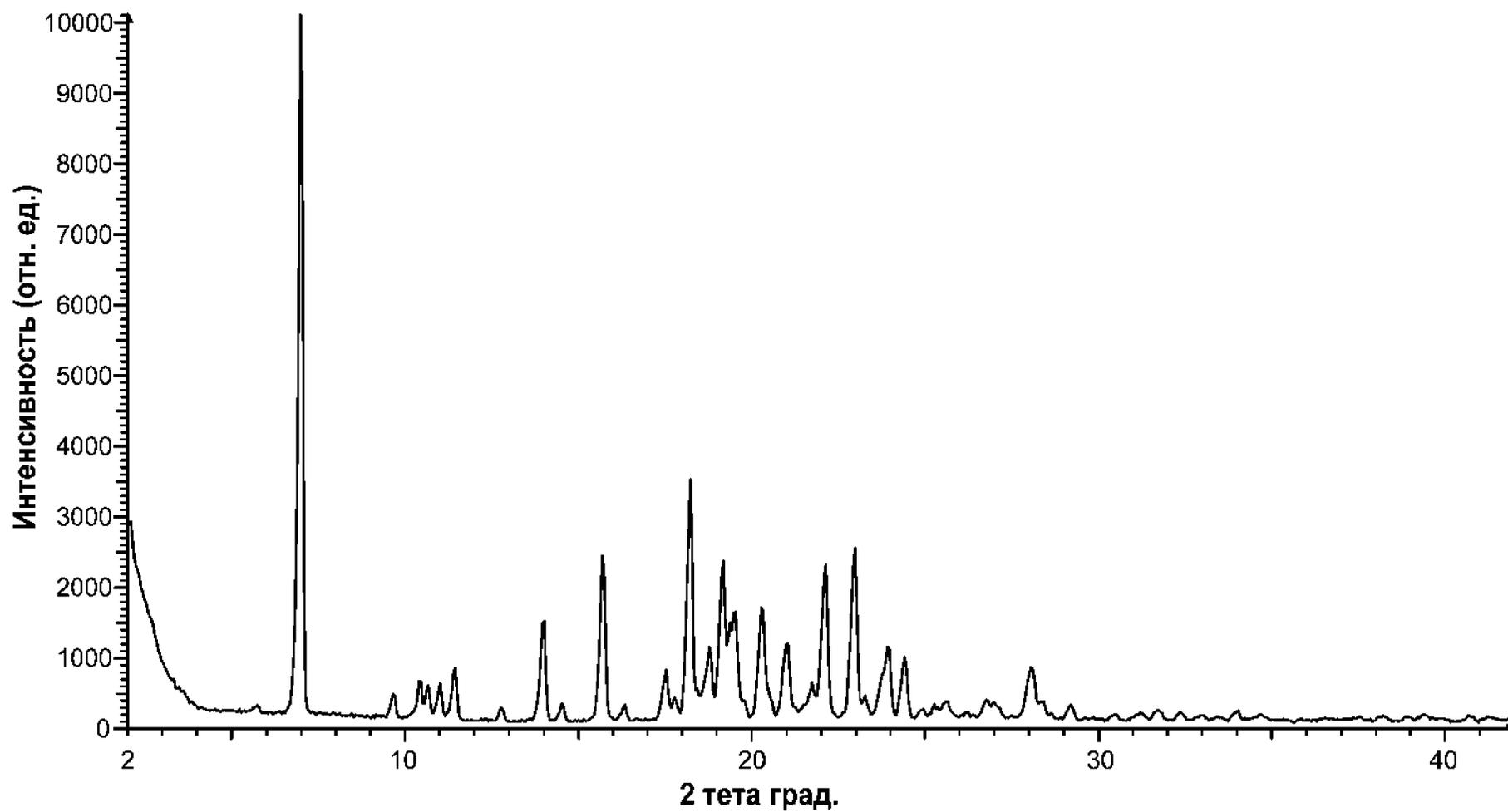
ФИГУРА 7
DSC термограммы Формы В



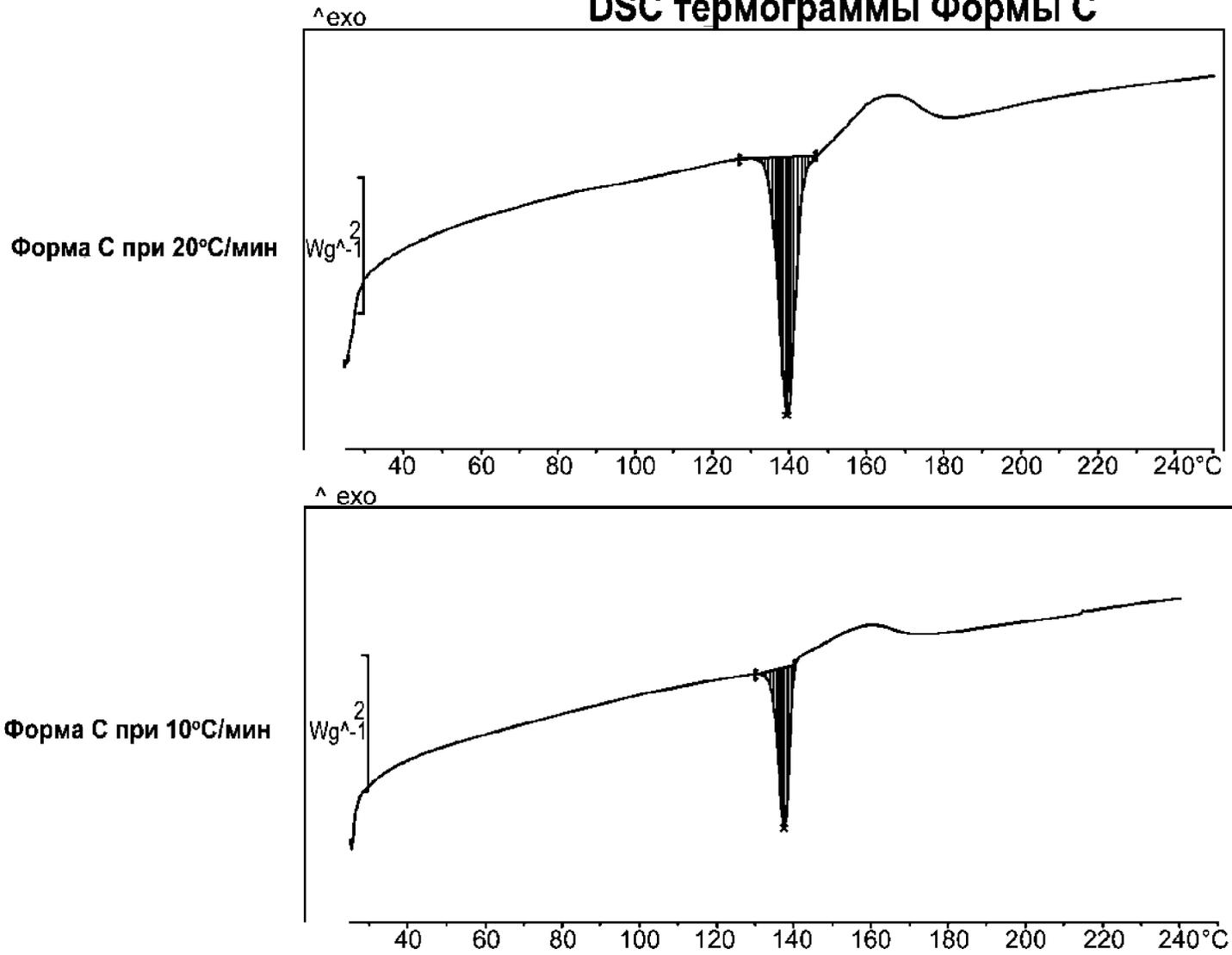
ФИГУРА 8
TGA термограмма Формы В



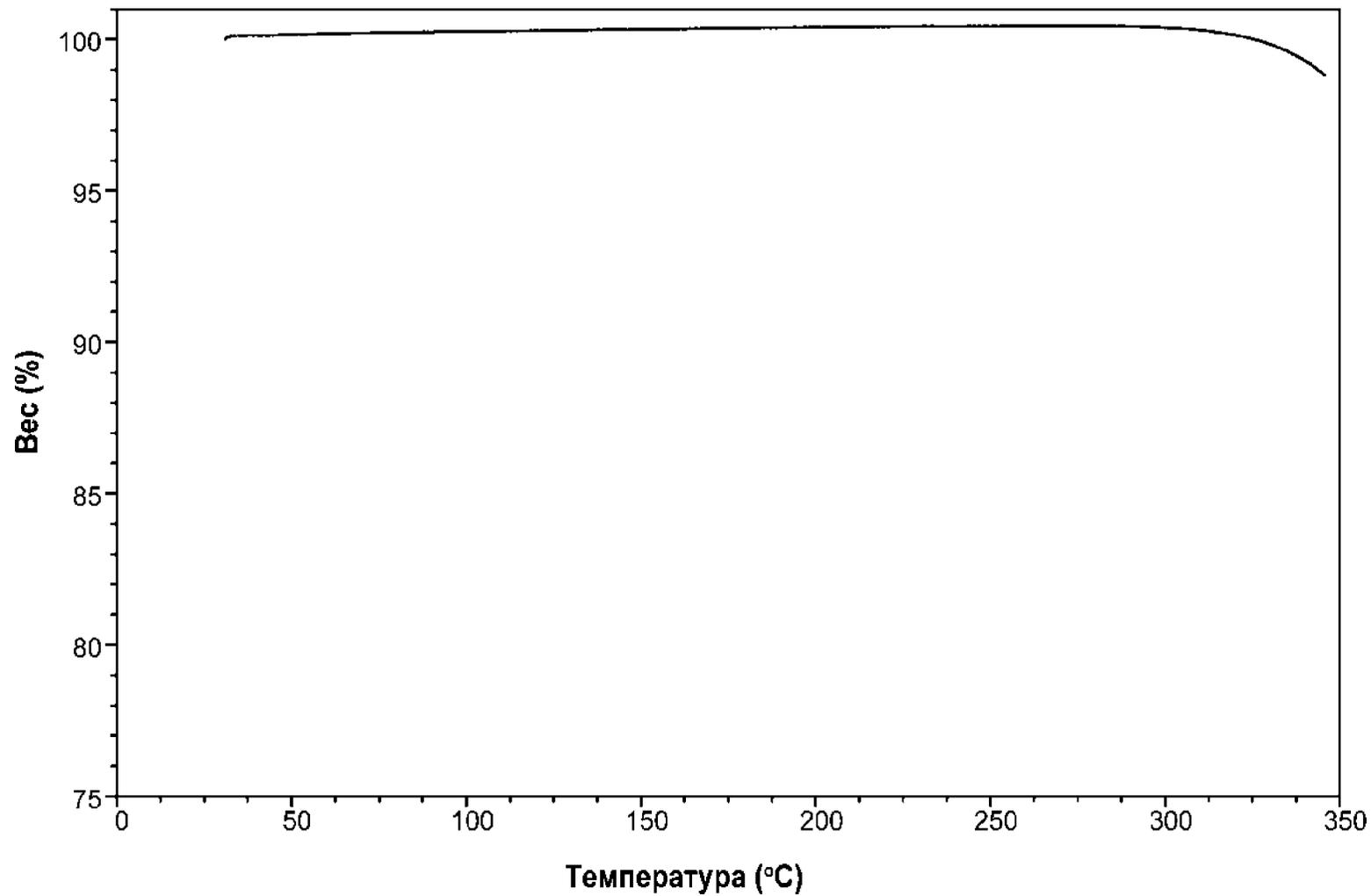
ФИГУРА 9
Порошковая рентгенограмма (XPRD) Формы С



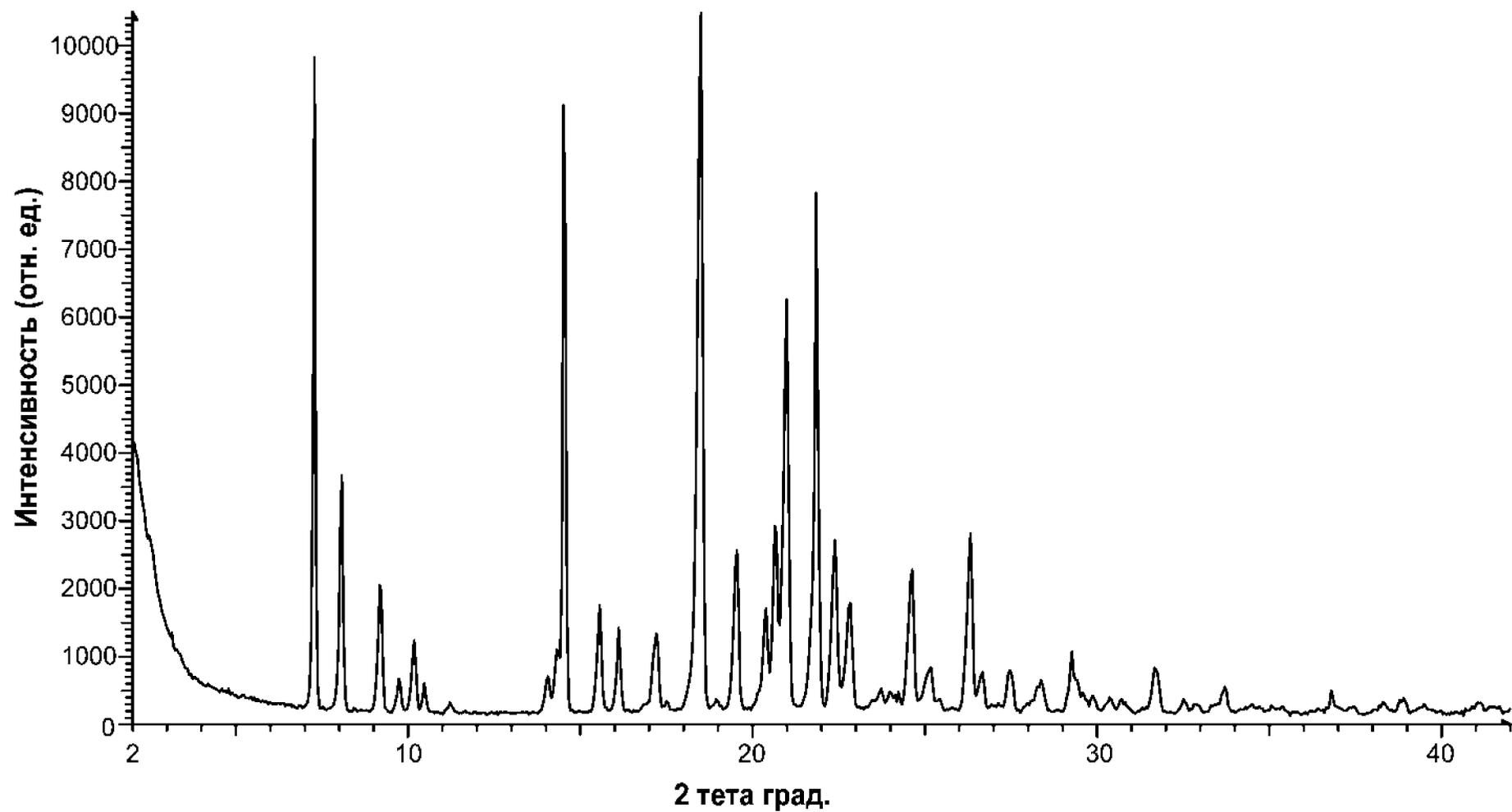
ФИГУРА 10
DSC термограммы Формы С



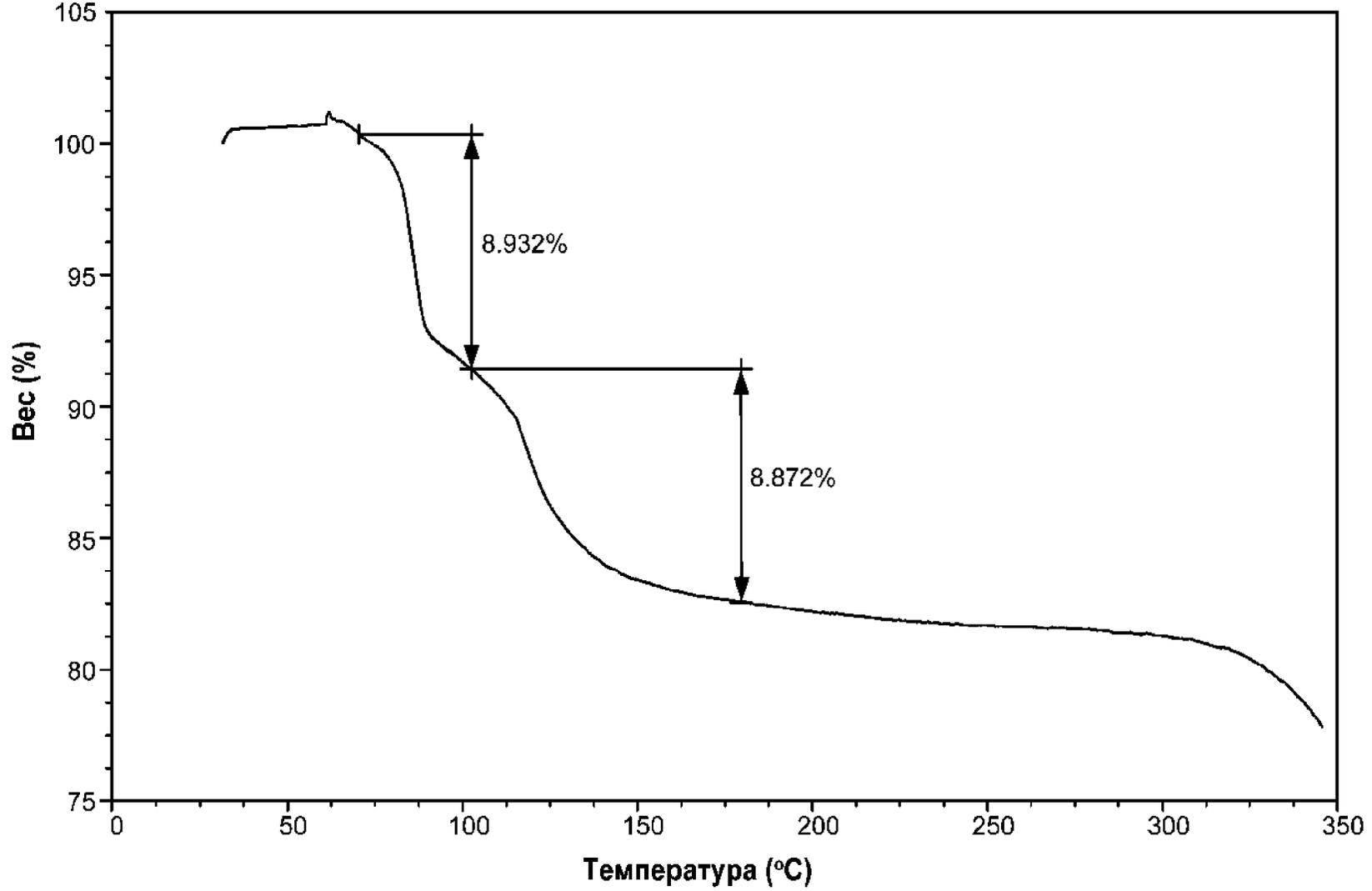
ФИГУРА 11
TGA термограмма Формы С



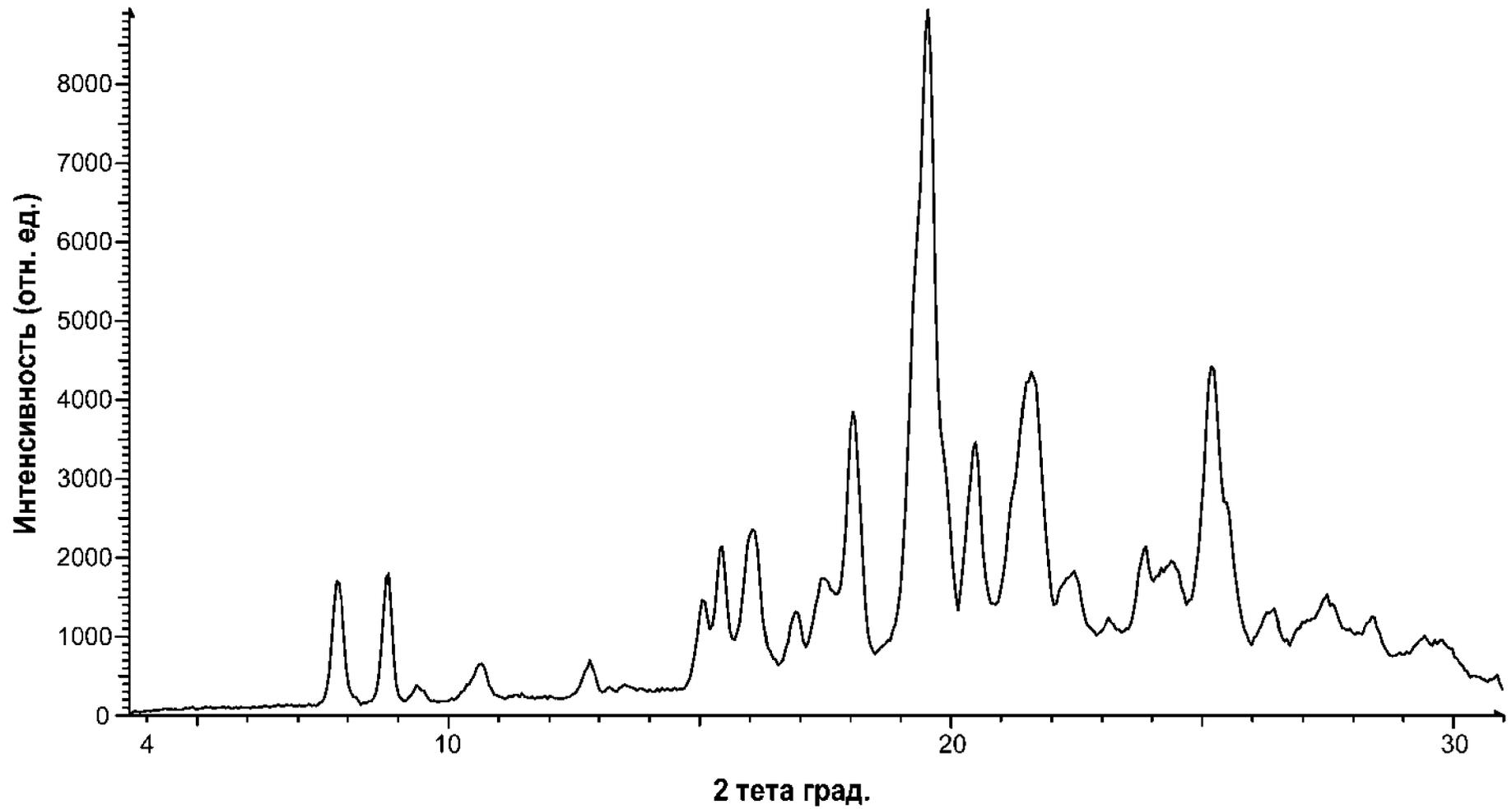
ФИГУРА 12
Порошковая рентгенограмма (XPRD) Формы D



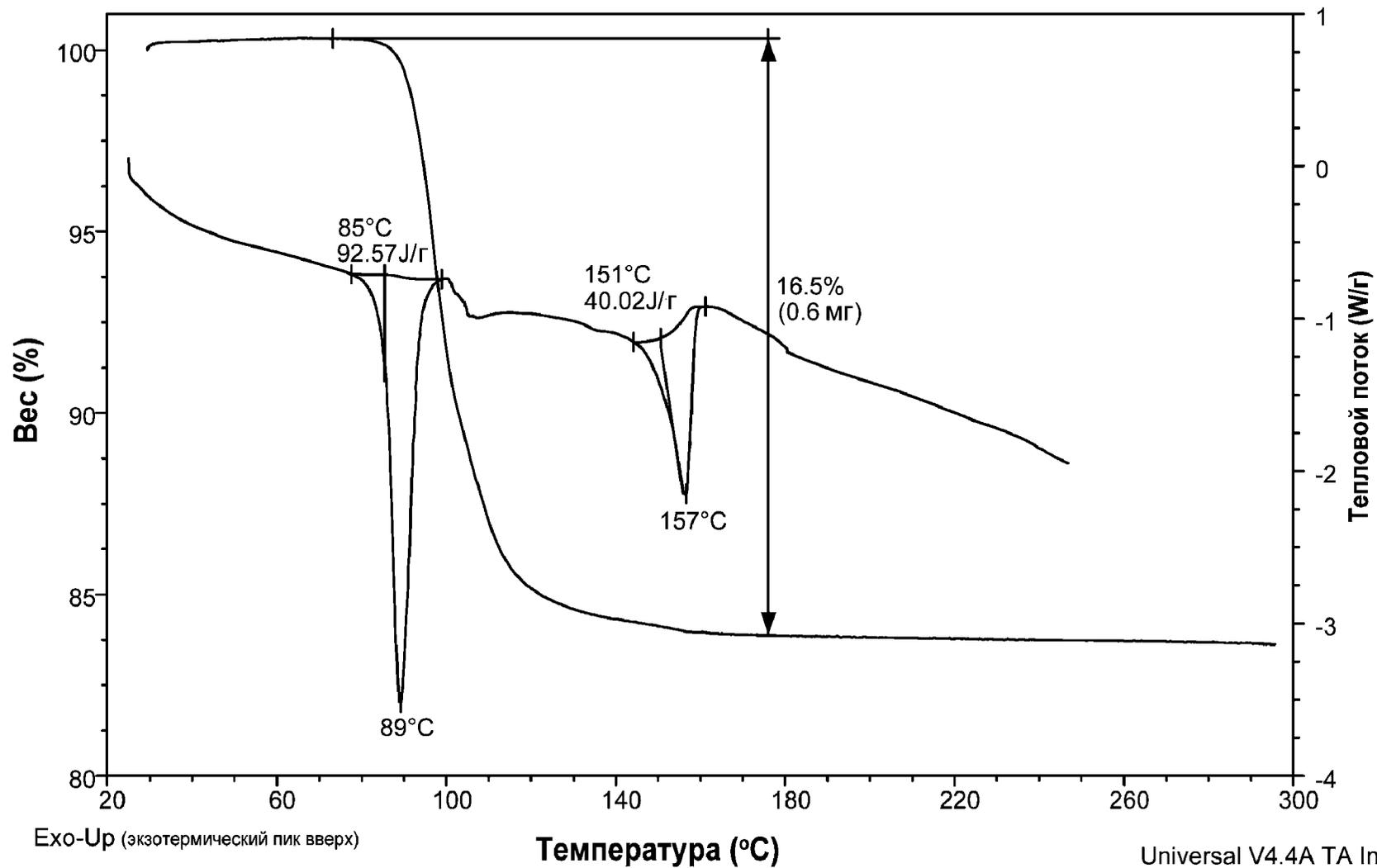
ФИГУРА 13
TGA термограмма Формы D



ФИГУРА 14
Порошковая рентгенограмма (XPRD) Формы E



ФИГУРА 15
TGA/DSC термограммы Формы Е



Exo-Up (экзотермический пик вверх)

Температура (°C)

Universal V4.4A TA Instrument

ФИГУРА 16

Смоделированная порошковая рентгенограмма (XPRD) Формы F

