

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202292060** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2022.11.29

(51) Int. Cl. *C07D 239/545* (2006.01)  
*A61K 31/513* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.01.28

---

(54) **ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ МАВАКАМТЕНА И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ**

---

(31) 62/966,665; 62/980,503; 63/008,009

(32) 2020.01.28; 2020.02.24; 2020.04.10

(33) US

(86) PCT/US2021/015358

(87) WO 2021/154904 2021.08.05

(71) Заявитель:

**ТЕВА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ИНТЕРНЕСЕНЕЛ ГМБХ (СН)**

(72) Изобретатель:

**Кордич Лорена, Шамец Дияна  
Шкалец (HR)**

(74) Представитель:

**Хмара М.В. (RU)**

---

(57) Изобретение охватывает твердые формы мавакамтена, в некоторых вариантах осуществления - кристаллические полиморфы мавакамтена; способы их получения и их фармацевтические композиции.

**A1**

**202292060**

**202292060**

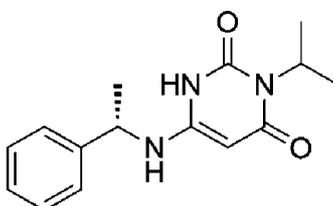
**A1**

**ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ МАВАКАМТЕНА И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ**ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

- 5 [0001] Настоящее раскрытие охватывает твердые формы мавакамтена, в некоторых вариантах осуществления – кристаллические полиморфы мавакамтена; способы их получения и их фармацевтические композиции.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

- 10 [0002] Мавакамтен, 6-[[[(1S)-1-фенилэтил]амино]-3-(пропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-дион, имеет следующую химическую структуру:



- 15 [0003] Мавакамтен был разработан для лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (англ. оНСМ).

[0004] Соединение описано в патентном документе США No. 9181200.

- [0005] Полиморфизм, наличие различных кристаллических форм, является свойством, присущим некоторым молекулам и молекулярным комплексам. Одиночная молекула может приводить к появлению различных полиморфных форм, имеющих  
20 разные кристаллические структуры и обладающих разными физическими свойствами, такими как точка плавления, поведение при термическом воздействии (например, измеряемое методами термогравиметрического анализа ("TGA") или дифференциальной сканирующей калориметрии ("DSC")), рентгеновская дифрактограмма (XRD), характеристика поглощения в инфракрасной области и спектр ЯМР (<sup>13</sup>C) твердого  
25 состояния. Один или более этих методов могут быть использованы для распознавания различных полиморфных форм соединения.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

**[0006]** Разные соли и твердые формы (включая сольватированные формы) активного фармацевтического ингредиента могут обладать разными свойствами. Такие различия в свойствах разных солей, твердых форм и сольватов могут служить основой для улучшения композиции, например, за счет улучшения технологических или эксплуатационных характеристик, изменения профиля растворимости в требуемом направлении или улучшения стабильности (не только полиморфной, но и химической стабильности) и срока хранения. Такие различия в свойствах разных солей и твердых форм могут также способствовать улучшению конечной лекарственной формы, например, если они направлены на повышение биодоступности. Различные соли, твердые формы и сольваты активного фармацевтического ингредиента также могут приводить к появлению различных полиморфных или кристаллических форм, в свою очередь, позволяющих обеспечить дополнительные возможности для оценки изменения свойств и характеристик твердого активного фармацевтического ингредиента.

**[0007]** Обнаружение новых твердых форм и сольватов фармацевтического продукта может привести к получению материалов, обладающих требуемыми технологическими свойствами, такими как удобство в обращении, простота обработки, стабильность при хранении и простота очистки, или полезных в качестве промежуточных кристаллических форм, облегчающих превращение в другие полиморфные формы. Новые твердые формы фармацевтически полезного продукта могут также позволить улучшить эксплуатационные характеристики фармацевтического продукта. Они расширяют ассортимент материалов, доступных специалисту по разработке композиций для оптимизации состава, например, путем получения продукта с другими свойствами, включая другой габитус кристалла, более высокую степень кристалличности или полиморфную стабильность, которые могут обеспечить лучшие технологические или эксплуатационные характеристики, улучшенный профиль растворимости или более длительный срок хранения (химическую/физическую стабильность). По крайней мере, в силу этих причин существует потребность в дополнительных твердых формах (включая сольватированные формы) мавакамтена.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0008]** В настоящем раскрытии предложены кристаллические полиморфы мавакамтена, способы их получения и их фармацевтические композиции. Такие кристаллические полиморфы могут применяться для получения других твердых форм мавакамтена, солей мавакамтена и их твердых форм.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

**[0009]** В настоящем раскрытии также предложено применение указанных твердых форм мавакамтена для получения других твердых форм мавакамтена или их солей.

**[0010]** В настоящем раскрытии предложены кристаллические полиморфы мавакамтена для применения в медицине, в том числе для лечения сердечно-сосудистого заболевания, в особенности, обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (оНСМ).

**[0011]** Настоящее раскрытие также охватывает применение кристаллических полиморфов мавакамтена по настоящему раскрытию для получения фармацевтических композиций и/или составов.

10 **[0012]** Согласно другому аспекту, в настоящем раскрытии предложены фармацевтические композиции, содержащие кристаллические полиморфы мавакамтена в соответствии с настоящим раскрытием.

15 **[0013]** Настоящее раскрытие включает способы получения упомянутых выше фармацевтических композиций. Способы включают объединение любого одного или комбинации кристаллических полиморфов мавакамтена с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

20 **[0014]** Кристаллический полиморф мавакамтена, как определено в контексте настоящего документа, и фармацевтические композиции или составы кристаллического полиморфа мавакамтена могут применяться в качестве лекарственных средств, таких как, например, лекарственные средства для лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (оНСМ). В настоящем раскрытии также предложены способы лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (оНСМ) путем введения терапевтически эффективного количества любого одного или комбинации кристаллических полиморфов мавакамтена по настоящему раскрытию или по меньшей мере одной из указанных выше фармацевтических композиций субъекту, страдающему обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (оНСМ) или иным образом нуждающемуся в лечении.

25 **[0015]** В настоящем раскрытии также предложено применение кристаллических полиморфов мавакамтена по настоящему раскрытию или по меньшей мере одной из указанных выше фармацевтических композиций для изготовления лекарственных средств для лечения, например, обструктивной гипертрофической кардиомиопатии.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

- [0016] На Фиг. 1 показана характеристическая порошковая рентгеновская дифрактограмма (англ. XRPD) Формы 1 мавакамтена.
- [0017] На Фиг. 2 показана характеристическая XRPD Формы 2 мавакамтена.
- 5 [0018] На Фиг. 3 показана характеристическая XRPD аморфного мавакамтена.
- [0019] На Фиг. 4 показана характеристическая XRPD Формы 4 мавакамтена.
- [0020] На Фиг. 5 показана характеристическая XRPD Формы 5 мавакамтена.
- [0021] На Фиг. 6 показана характеристическая XRPD Формы 6 мавакамтена.
- [0022] На Фиг. 7 представлено изображение, полученное с помощью SEM, 10 призматической морфологии Формы 1 мавакамтена, полученной в соответствии с Примером 9.
- [0023] На Фиг. 8 представлено изображение, полученное с помощью оптического микроскопа, стержневидной морфологии Формы 1 мавакамтена, полученной в соответствии с Примером 10.
- 15 [0024] На Фиг. 9 представлено изображение, полученное с помощью SEM, пластинчатой морфологии Формы 5 мавакамтена, полученной в соответствии с Примером 11.

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- [0025] Настоящее раскрытие охватывает твердые формы мавакамтена, включая 20 кристаллические полиморфы мавакамтена, способы их получения и их фармацевтические композиции.
- [0026] На свойства твердого состояния мавакамтена и его кристаллических полиморфов можно влиять, регулируя условия получения мавакамтена и его кристаллических полиморфов в твердой форме.
- 25 [0027] Твердая форма (или полиморф) в контексте настоящего изобретения может рассматриваться как полиморфно чистая или по существу не содержащая каких-либо других твердых (или полиморфных) форм. При использовании в данном контексте в настоящем документе выражение "по существу не содержит каких-либо других форм" следует понимать как означающее, что твердая форма содержит приблизительно 20%

(мас./мас.) или менее, приблизительно 10% (мас./мас.) или менее, приблизительно 5% (мас./мас.) или менее, приблизительно 2% (мас./мас.) или менее, приблизительно 1% (мас./мас.) или менее, или приблизительно 0% любых других форм рассматриваемого соединения согласно измерению, например, методом XRPD. Таким образом, следует  
5 понимать, что кристаллический полиморф мавакамптена, описанный в контексте настоящего изобретения как по существу не содержащий каких-либо других твердых форм, будет содержать более приблизительно 80% (мас./мас.), более приблизительно 90% (мас./мас.), более приблизительно 95% (мас./мас.), более приблизительно 98% (мас./мас.), более приблизительно 99% (мас./мас.) или приблизительно 100%  
10 рассматриваемого кристаллического полиморфа мавакамптена. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытия, описываемый кристаллический полиморф мавакамптена может содержать приблизительно от 1% до 20% (мас./мас.), приблизительно от 5% до 20% (мас./мас.) или приблизительно от 5% до 10% (мас./мас.) одного или более других кристаллических полиморфов того же мавакамптена.

15 **[0028]** В зависимости от того, с какими другими кристаллическими полиморфами проводят сравнение, кристаллические полиморфы мавакамптена по настоящему раскрытию могут обладать предпочтительными свойствами, выбранными по меньшей мере из одного из следующих свойств: химической чистоты, текучести, растворимости, скорости растворения, морфологии или габитуса кристалла, стабильности, такой как  
20 химическая стабильность, а также термическая и механическая стабильность в отношении полиморфного превращения, устойчивости к дегидратации и/или стабильности при хранении, низкого содержания остаточного растворителя, более низкой степени гигроскопичности, текучести и благоприятных технологических и эксплуатационных характеристик, таких как прессуемость и насыпная плотность.

25 **[0029]** Твердая форма, такая как кристаллическая форма или аморфная форма, в контексте настоящего изобретения может рассматриваться как характеризующаяся графическими данными “как изображено на” или “как по существу изображено на” рисунке (Фиг.). Такие данные включают, например, порошковые рентгеновские дифрактограммы и спектры ЯМР в твердом состоянии. Как хорошо известно в области техники, графические  
30 данные потенциально предоставляют дополнительную техническую информацию для более точного определения соответствующей твердой формы (так называемую “характеризацию”), которая не обязательно может быть описана только с помощью числовых значений или положений пиков. В любом случае, специалисту в данной области

техники будет понятно, что такие графические представления данных могут быть подвержены небольшим изменениям, например, в плане относительной интенсивности пиков и положений пиков, из-за некоторых факторов, таких как, не ограничиваясь перечнем, изменения аналитических сигналов и изменения концентрации и чистоты образца, хорошо известных специалисту в данной области техники. Тем не менее, специалист в данной области техники сможет сравнить графические данные, представленные на рисунках в настоящем документе, с графическими данными, полученными для неизвестной кристаллической формы, и подтвердить, характеризуют ли два набора графических данных одну и ту же кристаллическую форму или две разные кристаллические формы. Кристаллическая форма мавакаментена, упоминаемая в контексте настоящего документа как характеризующаяся графическими данными "как изображено на" или "как по существу изображено на" Фиг., вследствие этого будет восприниматься, как включающая любые кристаллические формы мавакаментена, характеризующиеся графическими данными, имеющими такие небольшие изменения, хорошо известные специалисту в данной области техники, по сравнению с Фиг.

**[0030]** При использовании в контексте настоящего документа и если не указано иное, термин "безводный" применительно к кристаллическим формам мавакаментена относится к кристаллической форме мавакаментена, не содержащей внутри кристалла никакой кристаллической воды (или других растворителей) в определенном стехиометрическом количестве. Более того, "безводная" форма, как правило, не должна содержать более 1% (мас./мас.) воды или органических растворителей согласно измерению, например, методом TGA (англ. Thermal Gravimetric Analysis – термогравиметрический анализ).

**[0031]** Термин "сольват" при использовании в контексте настоящего документа и если не указано иное, относится к кристаллической форме, включающей в состав кристаллической структуры растворитель. В случае, когда растворителем является вода, сольват часто называют "гидратом". Растворитель в сольвате может присутствовать в стехиометрическом либо нестехиометрическом количестве.

**[0032]** При использовании в контексте настоящего документа термин "выделенный" по отношению к кристаллическому полиморфу мавакаментена по настоящему раскрытию соответствует кристаллическому полиморфу мавакаментена, физически отделенному от реакционной смеси, в которой он образуется.

**[0033]** При использовании в контексте настоящего документа, если не указано иное, измерения XRPD выполняют при помощи рентгеновского  $K\alpha$  излучения меди с длиной волны 1,5418 Å. Пики XRPD, описываемые в настоящем документе, измеряют с использованием  $CuK\alpha$  излучения,  $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ , как правило, при температуре  $25 \pm 3^\circ\text{C}$ .

5 **[0034]** Объект, например, реакционная смесь, в контексте настоящего документа может быть охарактеризован, как находящийся при “комнатной температуре” или “температуре окружающей среды” или доведенный до “комнатной температуры” или “температуры окружающей среды”, часто обозначаемой как “RT.” Это означает, что температура объекта близка или равна температуре помещения, например, комнаты или  
10 вытяжного шкафа, в котором находится объект. Как правило, комнатная температура составляет приблизительно от  $20^\circ\text{C}$  до  $30^\circ\text{C}$ , или приблизительно от  $22^\circ\text{C}$  до  $27^\circ\text{C}$ , или приблизительно  $25^\circ\text{C}$ .

**[0035]** Количество растворителя, используемого в химическом процессе, например, при реакции или кристаллизации, в контексте настоящего изобретения может быть  
15 обозначено как количество “объемов” или “об.” или “V.” Например, материал можно рассматривать как суспендированный в 10 объемах (или 10 об. или 10V) растворителя. В данном контексте это выражение следует понимать как означающее количество миллилитров растворителя на грамм суспендируемого материала, так что суспендирование 5 г материала в 10 объемах растворителя означает, что растворитель  
20 используют в количестве 10 мл растворителя на грамм суспендируемого материала или, применительно к данному примеру, используют 50 мл растворителя. В другом контексте для обозначения количества объемов растворителя, добавляемых в жидкую смесь в расчете на объем этой смеси, может быть использован термин “об./об.”. Например, добавление растворителя X (в отношении 1,5 об./об.) в 100 мл реакционной смеси будет  
25 означать, что было добавлено 150 мл растворителя X.

**[0036]** Процесс или стадия в контексте настоящего изобретения могут упоминаться как выполняемые “в течение ночи.” Это относится к временному интервалу, например, во время процесса или стадии, охватывающему промежуток времени в течение ночи, когда активное наблюдение за этим процессом или стадией неосуществимо. Такой временной  
30 интервал составляет приблизительно от 8 до 20 часов или приблизительно от 10 до 18 часов, в некоторых случаях приблизительно 16 часов.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

[0037] При использовании в контексте настоящего документа, термин "пониженное давление" относится к давлению ниже атмосферного давления. Например, пониженное давление составляет приблизительно от 10 мбар до 50 мбар.

5 [0038] При использовании в контексте настоящего документа и если не указано иное, термин "в условиях окружающей среды" относится к атмосферному давлению и температуре в диапазоне от 22 до 24°C.

10 [0039] Настоящее раскрытие включает кристаллический полиморф мавакамптена, обозначаемый как Форма 1. Кристаллическая Форма 1 мавакамптена может быть охарактеризована данными, выбранными из одного или более из следующих: порошковой рентгеновской дифрактограммы, по существу как изображена на Фиг. 1; порошковой рентгеновской дифрактограммы, имеющей пики при 11,7, 16,3, 18,7, 20,0 и 23,4 градусах 2-тета ( $^{\circ} 2\Theta$ )  $\pm 0,2^{\circ}$  2-тета; и комбинаций этих данных.

15 [0040] Кристаллическая Форма 1 мавакамптена может быть дополнительно охарактеризована при помощи порошковой рентгеновской дифрактограммы, имеющей пики при 11,7, 16,3, 18,7, 20,0 и 23,4 $^{\circ}$  2-тета  $\pm 0,2^{\circ}$  2-тета, а также имеющей любые один, два или три дополнительных пика, выбранных из 17,4, 29,1 и 31,6 $^{\circ}$  2-тета  $\pm 0,2^{\circ}$  2-тета.

[0041] Согласно одному из вариантов осуществления настоящего раскрытия, выделяют кристаллическую Форму 1 мавакамптена.

[0042] Кристаллическая Форма 1 мавакамптена может быть безводной.

20 [0043] Согласно другому варианту осуществления, кристаллическая Форма 1 мавакамптена может быть охарактеризована следующими параметрами ячеек:

Группа симметрии кристаллической решетки	Длины ячеек / Å	Углы ячеек
$P2_12_12_1$	$a = 9,444(3)$ $b = 12,1038(19)$ $c = 12,664(2)$	$\alpha = 90$ $\beta = 90$ $\gamma = 90$

[0044] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, кристаллическая Форма 1 мавакамптена, как определено в соответствии с любым аспектом или вариантом осуществления, описанным в контексте настоящего

изобретения, может иметь конкретную морфологию. В частности, кристаллическая Форма 1 может содержать частицы, имеющие призмовидную морфологию или стержневидную морфологию. Кристаллическая Форма 1, имеющая морфологию, такую как описана в контексте настоящего изобретения, обеспечивает благоприятные технологические характеристики и/или стабильность благодаря частицам, имеющим однородную морфологию.

**[0045]** Согласно дополнительному варианту осуществления, кристаллическая Форма 1 мавакамтена в соответствии с настоящим изобретением является стабильной при воздействии высоких температур и высокой относительной влажности.

10 **[0046]** В настоящем изобретении также предложен способ получения Формы 1 мавакамтена. Способ включает в себя:

- получение мавакамтена в органическом растворителе, предпочтительно, в спирте, в частности, в метаноле, 2-бутаноле, изобутаноле, 1-пропаноле, или в диметилформамиде;

15 - нагревание с обратным холодильником при температуре кипения; и

- кристаллизацию Формы 1 либо путем испарения растворителя в условиях комнатной температуры, либо путем охлаждения раствора до температуры приблизительно 0°C; предпочтительно, на ледяной бане.

**[0047]** Согласно другому аспекту настоящего изобретения, предложен способ получения кристаллической Формы 1 мавакамтена, включающий в себя получение суспензии мавакамтена в органическом растворителе, предпочтительно, в простом эфире, более предпочтительно, циклическом простом эфире, в частности, в тетрагидрофуране, при температуре кипения с обратным холодильником и удаление растворителя, предпочтительно, путем испарения растворителя в условиях комнатной температуры.

**[0048]** В настоящем раскрытии также предложена Форма 2 мавакамтена. Кристаллическая Форма 2 мавакамтена может быть охарактеризована данными, выбранными из одного или более из следующих: порошковой рентгеновской дифрактограммы, по существу как изображена на Фиг. 2; порошковой рентгеновской дифрактограммы, имеющей пики при 7,8, 8,5, 11,2, 17,0 и 21,5° 2-тета ± 0,2° 2-тета; и комбинаций этих данных.

- 5 [0049] Кристаллическая Форма 2 мавакамтена может быть дополнительно охарактеризована при помощи порошковой рентгеновской дифрактограммы, имеющей пики при 7,8, 8,5, 11,2, 17,0 и 21,5° 2-тета  $\pm$  0,2° 2-тета, а также имеющей любые один, два, три, четыре или пять дополнительных пиков, выбранных из 11,9, 15,6, 23,9, 25,6 и 26,3° 2-тета  $\pm$  0,2° 2-тета.
- [0050] Согласно одному из вариантов осуществления настоящего раскрытия, выделяют кристаллическую Форму 2 мавакамтена.
- [0051] Согласно дополнительному варианту осуществления, кристаллическая Форма 2 мавакамтена может быть безводной.
- 10 [0052] Настоящее раскрытие также включает кристаллический полиморф мавакамтена, обозначаемый как Форма 4. Кристаллическая Форма 4 мавакамтена может быть охарактеризована данными, выбранными из одного или более из следующих: порошковой рентгеновской дифрактограммы, по существу как изображена на Фиг. 4; порошковой рентгеновской дифрактограммы, имеющей пики при 11,4, 13,0, 19,3, 19,7 и 23,2° 2-тета  $\pm$  0,2° 2-тета; и комбинаций этих данных.
- 15 [0053] Кристаллическая Форма 4 мавакамтена может быть дополнительно охарактеризована при помощи порошковой рентгеновской дифрактограммы, имеющей пики при 11,4, 13,0, 19,3, 19,7 и 23,2° 2-тета  $\pm$  0,2° 2-тета, а также имеющей любые один, два, три или четыре дополнительных пика, выбранных из 12,0, 13,5, 17,1 и 18,6° 2-тета  $\pm$  0,2° 2-тета.
- 20 [0054] Согласно одному из вариантов осуществления настоящего раскрытия, выделяют кристаллическую Форму 4 мавакамтена.
- [0055] Согласно дополнительному варианту осуществления, кристаллическая Форма 4 мавакамтена может быть безводной.

**[0056]** Согласно дополнительному варианту осуществления, кристаллическая Форма 4 мавакамтена может быть охарактеризована следующими параметрами ячеек:

Группа симметрии кристаллической решетки	Длины ячеек / Å	Углы ячеек
$P2_12_12_1$	$a = 9,8539(9)$ $b = 12,6322(10)$ $c = 24,2808(17)$	$\alpha = 90$ $\beta = 90$ $\gamma = 90$

**[0057]** В настоящем раскрытии также предложен кристаллический полиморф мавакамтена, обозначаемый как Форма 5. Кристаллическая Форма 5 мавакамтена может быть охарактеризована данными, выбранными из одного или более из следующих: 5 порошковой рентгеновской дифрактограммы, по существу как изображена на Фиг. 5; порошковой рентгеновской дифрактограммы, имеющей пики при 13,4, 14,8, 21,8, 23,8 и 24,6° 2-тета  $\pm$  0,2° 2-тета; и комбинаций этих данных.

**[0058]** Кристаллическая Форма 5 мавакамтена может быть дополнительно охарактеризована при помощи порошковой рентгеновской дифрактограммы, имеющей пики при 13,4, 14,8, 21,8, 23,8 и 24,6° 2-тета  $\pm$  0,2° 2-тета, а также имеющей любые один, два, три или четыре дополнительных пика, выбранных из 11,9, 15,8, 18,9 и 20,1° 2-тета  $\pm$  0,2° 2-тета. 10

**[0059]** Согласно одному из вариантов осуществления настоящего раскрытия, 15 выделяют кристаллическую Форму 5 мавакамтена.

**[0060]** Согласно дополнительному варианту осуществления, кристаллическая Форма 5 мавакамтена может быть безводной.

**[0061]** Согласно другому варианту осуществления, кристаллическая Форма 5 мавакамтена может быть охарактеризована следующими параметрами ячеек:

Группа симметрии кристаллической решетки	Длины ячеек / Å	Углы ячеек
$P2_1$	$a = 6,6629(6)$ $b = 10,6505(15)$ $c = 10,5671(11)$	$\alpha = 90$ $\beta = 98.136(10)$ $\gamma = 90$

**[0062]** Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, кристаллическая Форма 5 мавакамтена, как определена в соответствии с любым аспектом или вариантом осуществления, описанным в контексте настоящего изобретения, может обладать пластинчатой морфологией. Кристаллическая Форма 5, имеющая морфологию, такую как описана в контексте настоящего изобретения, обеспечивает благоприятные технологические характеристики и/или стабильность благодаря частицам, имеющим однородную морфологию.

**[0063]** Согласно дополнительному варианту осуществления, кристаллическая Форма 5 мавакамтена в соответствии с настоящим изобретением представляет собой стабильную форму; т.е. не обнаруживает фазового перехода в твердой фазе при воздействии высоких температур и высокой относительной влажности.

**[0064]** Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения Формы 5 мавакамтена, включающему в себя:

- получение раствора мавакамтена в органическом растворителе, предпочтительно, в одноосновной кислоте или амиде одноосновной кислоты, в частности, в N,N-диметилацетамиде или уксусной кислоте;

- необязательно, нагревание с обратным холодильником при температуре кипения; и

- кристаллизацию Формы 5; необязательно в присутствии антирастворителя.

**[0065]** Согласно другому аспекту настоящего изобретения, предложен способ получения кристаллической Формы 5 мавакамтена, включающий в себя получение суспензии мавакамтена в органическом растворителе, предпочтительно, в алкане, более предпочтительно, в алкане с прямой цепью, в частности, в n-гептане, при повышенной температуре и выделение Формы 5 мавакамтена.

**[0066]** Настоящее раскрытие также включает кристаллический полиморф мавакамтена, обозначаемый как Форма 6. Кристаллическая Форма 6 мавакамтена может быть охарактеризована данными, выбранными из одного или более из следующих: порошковой рентгеновской дифрактограммы, по существу как изображена на Фиг. 6; порошковой рентгеновской дифрактограммы, имеющей пики при 6,4, 9,3, 12,7, 13,3 и 20,8  $\pm 0,2^\circ$  2-тета; и комбинаций этих данных.

**[0067]** Форма 6 мавакамтена может быть безводной.

**[0068]** Описанные выше кристаллические полиморфы могут применяться для получения других кристаллических полиморфов мавакамтена, солей мавакамтена и их твердых форм.

5 **[0069]** Настоящее раскрытие охватывает способ получения других твердых форм мавакамтена, солей мавакамтена и их твердых форм. Способ получения солей мавакамтена включает подкисление любой одной или комбинации описанных выше твердых форм мавакамтена с получением соответствующей соли.

10 **[0070]** Настоящее раскрытие также охватывает применение кристаллических полиморфов мавакамтена по настоящему раскрытию для получения фармацевтических композиций кристаллического полиморфа мавакамтена и/или его кристаллических полиморфов.

15 **[0071]** Настоящее раскрытие включает способы получения упомянутых выше фармацевтических композиций. Способы включают объединение любого одного или комбинации кристаллических полиморфов мавакамтена по настоящему раскрытию с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

20 **[0072]** Фармацевтические комбинации или составы по настоящему раскрытию содержат любую одну или комбинацию твердых форм мавакамтена по настоящему раскрытию. Помимо активного ингредиента фармацевтические составы по настоящему раскрытию могут содержать одно или более вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества добавляют в состав для различных целей.

25 **[0073]** Разбавители увеличивают насыпную массу твердой фармацевтической композиции и могут облегчить обращение с фармацевтической лекарственной формой, содержащей композицию, для пациента и лица, осуществляющего уход. Разбавители для твердых композиций включают, например, микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel®), сверхтонкую целлюлозу, лактозу, крахмал, прежелатинизированный крахмал, карбонат кальция, сульфат кальция, сахар, декстраты, декстрин, декстозу, дигидрат двухосновного фосфата кальция, трехосновный фосфат кальция, каолин, карбонат магния, оксид магния, мальтодекстрин, маннит, полиметакрилаты (например, Eudragit®), хлорид калия, порошкообразную целлюлозу, хлорид натрия, сорбит и тальк.

30 **[0074]** Твердые фармацевтические композиции, спрессованные в лекарственную форму, такую как таблетка, могут включать вспомогательные вещества, функции которых включают содействие связыванию активного ингредиента и других вспомогательных

веществ после прессования. Связующие для твердых фармацевтических композиций включают аравийскую камедь, альгиновую кислоту, карбомер (например, карбопол), натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, декстрин, этилцеллюлозу, желатин, гуаровую камедь, гидрированное растительное масло, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу (например, Klucel®), гидроксипропилметилцеллюлозу (например, Methocel®), жидкую глюкозу, алюмосиликат магния, мальтодекстрин, метилцеллюлозу, полиметакрилаты, повидон (например, Kollidon®, Plasdone®), прежелатинизированный крахмал, альгинат натрия и крахмал.

**[0075]** Скорость растворения прессованной твердой фармацевтической композиции в желудке пациента может быть увеличена за счет добавления в композицию разрыхлителя. Разрыхлители включают альгиновую кислоту, кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (например, Ac-Di-Sol®, Primellose®), коллоидный диоксид кремния, кроскармеллозу натрия, кросповидон (например, Kollidon®, Polyplasdone®), гуаровую камедь, алюмосиликат магния, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, полакрилин калия, порошкообразную целлюлозу, прежелатинизированный крахмал, альгинат натрия, крахмалгликолят натрия (например, Explotab®) и крахмал.

**[0076]** Для улучшения текучести непрессованной твердой композиции и повышения точности дозирования могут быть добавлены вещества, способствующие скольжению. Вспомогательные вещества, которые могут действовать как вещества, способствующие скольжению, включают коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, порошкообразную целлюлозу, крахмал, тальк и трехосновный фосфат кальция.

**[0077]** В случае, когда лекарственную форму изготавливают прессованием порошкообразной композиции, композицию подвергают давлению с помощью пуансона и матрицы. Некоторые вспомогательные вещества и активные ингредиенты имеют тенденцию прилипать к поверхностям пуансона и матрицы, что может привести к образованию мелких углублений и других неровностей на поверхности продукта. Для уменьшения адгезии и облегчения отделения продукта от матрицы в композицию может быть добавлено смазывающее вещество. Смазывающие вещества включают стеарат магния, стеарат кальция, глицерилмоностеарат, глицерилпальмитостеарат, гидрированное касторовое масло, гидрированное растительное масло, минеральное масло, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, тальк и стеарат цинка.

**[0078]** Вкусоароматические агенты и интенсификаторы вкусоароматических свойств делают лекарственную форму более привлекательной для пациента. Обычные вкусоароматические агенты и интенсификаторы вкусоароматических свойств для фармацевтических продуктов, которые могут быть добавлены в композицию по настоящему раскрытию, включают мальтол, ванилин, этилванилин, ментол, лимонную кислоту, фумаровую кислоту, этилмальтол и винную кислоту.

**[0079]** Для улучшения внешнего вида твердых и жидких композиций и/или облегчения идентификации пациентом продукта и уровня однократной дозировки твердые и жидкие композиции также могут быть окрашены с использованием любого фармацевтически приемлемого красителя.

**[0080]** В жидких фармацевтических композициях по настоящему изобретению мавакамтен и любые другие твердые вспомогательные вещества могут быть растворены или суспендированы в жидком носителе, таком как вода, растительное масло, спирт, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль или глицерин.

**[0081]** Жидкие фармацевтические композиции могут содержать эмульгирующие агенты для равномерного диспергирования по всей композиции активного ингредиента или другого вспомогательного вещества, нерастворимых в жидком носителе. Эмульгирующие агенты, которые могут быть использованы в жидких композициях по настоящему изобретению, включают, например, желатин, яичный желток, казеин, холестерин, аравийскую камедь, трагакант, карраген, пектин, метилцеллюлозу, карбомер, цетостеариловый спирт и цетиловый спирт.

**[0082]** Жидкие фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут содержать усилитель вязкости для улучшения ощущения продукта во рту и/или обволакивания слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Такие агенты включают аравийскую камедь, бентонит альгиновой кислоты, карбомер, кальциевую или натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, цетостеариловый спирт, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, желатин гуаровую камедь, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, мальтодекстрин, поливиниловый спирт, повидон, пропиленкарбонат, альгинат пропиленгликоля, альгинат натрия, крахмалгликолят натрия, крахмал, трагакант, ксантановую камедь и их комбинации.

**[0083]** Для улучшения вкуса могут быть добавлены подсластители, такие как сорбит, сахарин, сахаринат натрия, сахароза, аспартам, фруктоза, маннит и инвертированный сахар.

5 **[0084]** Для улучшения стабильности при хранении могут быть добавлены консерванты и хелатирующие добавки, такие как спирт, бензоат натрия, бутилированный гидрокситолуол, бутилированные гидроксианизол и этилендиаминтетрауксусная кислота, в количествах, безопасных для приема внутрь.

10 **[0085]** В соответствии с настоящим раскрытием, жидкая композиция также может содержать буфер, такой как глюконовая кислота, молочная кислота, лимонная кислота или уксусная кислота, глюконат натрия, лактат натрия, цитрат натрия или ацетат натрия. Выбор используемых вспомогательных веществ и их количеств может быть легко осуществлен специалистом по разработке композиций на основе опыта и с учетом стандартных процедур и справочных изданий, имеющихся в данной области.

15 **[0086]** Твердые композиции по настоящему раскрытию включают порошки, гранулы, агрегаты и прессованные композиции. Дозировки включают дозы, подходящие для перорального, буккального, ректального, парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное), ингаляционного и офтальмологического введения. Хотя наиболее подходящий способ введения в любом конкретном случае будет зависеть от природы и тяжести состояния, подлежащего лечению, в вариантах осуществления  
20 использован пероральный способ введения. Дозы могут быть удобно представлены в виде стандартной лекарственной формы и приготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармацевтики.

25 **[0087]** Лекарственные формы включают твердые лекарственные формы, такие как таблетки, порошки, капсулы, суппозитории, саше, пастилки и таблетки для рассасывания, а также жидкие сиропы, суспензии и эликсиры.

30 **[0088]** Лекарственная форма по настоящему раскрытию может представлять собой капсулу, содержащую композицию, такую как порошкообразная или гранулированная твердая композиция по настоящему раскрытию, внутри твердой или мягкой оболочки. Оболочка может быть изготовлена из желатина и необязательно содержать пластификатор, такой как глицерин и/или сорбит, замутняющий агент и/или краситель.

**[0089]** Композиции и лекарственные формы могут быть составлены из активного ингредиента и вспомогательных веществ в соответствии со способами, известными в данной области техники.

5 **[0090]** Композиция для таблетирования или заполнения в капсулы может быть получена при помощи влажного гранулирования. При влажном гранулировании смешивают некоторые или все активные ингредиенты и вспомогательные вещества в порошкообразной форме, после чего дополнительно перемешивают их в присутствии жидкости, как правило, воды, что приводит к комкованию порошков с образованием гранул. Гранулы просеивают и/или измельчают, сушат и затем просеивают и/или  
10 измельчают до требуемого размера частиц. Далее гранулы могут быть таблетированы или же перед таблетированием в них могут быть добавлены другие вспомогательные вещества, такие как вещество, способствующее скольжению, и/или смазывающее вещество.

15 **[0091]** Композиция для таблетирования может быть получена обычным образом при помощи сухого смешивания. Например, композиция в виде смеси активных ингредиентов и вспомогательных веществ может быть спрессована с образованием плотной массы или листа, а затем измельчена с получением прессованных гранул. Прессованные гранулы впоследствии могут быть спрессованы с образованием таблетки.

20 **[0092]** В качестве альтернативы сухому гранулированию композиция в виде смеси может быть спрессована непосредственно с получением прессованной лекарственной формы при помощи прямого прессования. Прямое прессование позволяет получить более однородную таблетку без гранул. Вспомогательные вещества, особенно хорошо подходящие для таблетирования прямым прессованием, включают  
25 микрокристаллическую целлюлозу, высушенную распылением лактозу, дигидрат дикальцийфосфата и коллоидный диоксид кремния. Правильное использование этих и других вспомогательных веществ при таблетировании прямым прессованием известно специалистам в данной области техники, обладающим опытом и навыками в решении конкретных проблем составления композиций при таблетирования прямым прессованием.

30 **[0093]** Заполняющее вещество капсул по настоящему раскрытию может включать любую из упомянутых выше смесей и гранул, которые были описаны применительно к таблетированию, но их не подвергают заключительной стадии таблетирования.

[0094] Мавакамтен может быть изготовлен для введения млекопитающему, согласно некоторым вариантам осуществления, человеку, путем инъекции. Мавакамтен может быть изготовлен, например, в виде вязкого жидкого раствора или суспензии, такого как прозрачный раствор для инъекции. Состав может содержать один или более растворителей. Подходящий растворитель может быть выбран с учетом физической и химической стабильности растворителя при различных уровнях pH, вязкости (позволяющей использовать шприц), текучести, точки кипения, смешиваемости и чистоты. Подходящие растворители включают спирт USP (англ. United States Pharmacopoeia – Фармакопея США), бензиловый спирт NF (англ. National Formulary – Национальный формуляр (к Фармакопее США)), бензилбензоат USP и касторовое масло USP. В композицию наряду с прочими могут быть включены дополнительные вещества, такие как буферы, солюбилизаторы и окислители, Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Фармацевтические лекарственные формы и системы доставки лекарственного средства), 7th ed.

[0095] Кристаллические полиморфы мавакамтена и фармацевтические композиции и/или составы мавакамтена по настоящему раскрытию могут быть использованы в качестве лекарственных средств в вариантах осуществления при лечении обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (oHCM).

[0096] В настоящем раскрытии также предложены способы лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии путем введения терапевтически эффективного количества любого одного или комбинации кристаллических полиморфов мавакамтена по настоящему раскрытию или по меньшей мере одной из указанных выше фармацевтических композиций и/или составов субъекту, нуждающемуся в лечении.

[0097] Благодаря наличию представленного раскрытия со ссылкой на конкретные предпочтительные варианты осуществления и иллюстративные примеры специалисты в данной области техники смогут оценить модификации в описанном и проиллюстрированном раскрытии, не отклоняющиеся от объема и сущности раскрытия, представленного в описании. Примеры приведены для помощи в понимании раскрытия, но не предназначены для ограничения каким-либо образом его объема и их не следует толковать как ограничивающие.

**Метод порошковой рентгеновской дифракции ("XRPD")**

[0098] Образец измельчали в ступке пестиком и наносили непосредственно на держатель кварцевой пластины. Порошковую рентгеновскую дифрактограмму измеряли при помощи порошкового рентгеновского дифрактометра Philips X'Pert PRO, оснащенного Си источником излучения с длиной волны 1,54184 Å (Ангстрем), детектором X'Celerator (2,022° 2-тета). Параметры сканирования: диапазон углов: 3–40 град., величина шага 0,0167, время на шаг 37 с, непрерывное сканирование. Требуемые положения пиков определяли, используя в качестве внутреннего стандарта кремниевый порошок.

#### Метод SEM

[0099] Микрофотографии SEM получали на сканирующем микроскопе Joel JSM-5800 при 20 кВ, WD (англ. working distance – рабочее расстояние) 20–22, слабом токе. Образцы напыляли золотом при помощи устройства для ионного напыления Edwards S150.

#### Оптический микроскоп

[00100] Образцы анализировали на оптическом микроскопе Olympus BX53 с камерой Olympus XC50, используя в качестве дисперсионной среды силиконовое масло.

#### Метод монокристалльной рентгеновской дифракции ("SCXRD")

[00101] Выбирали подходящий кристалл и устанавливали непосредственно на гониометре дифрактометра Xcalibur, Sapphire3, Gemini. Во время сбора данных кристалл поддерживали при температуре 298 К. Сбор данных проводили с использованием программы CrysAlis Pro (Rigaku Oxford Diffraction). Используя Olex2<sup>1</sup>, определяли структуру с помощью программы для расчета структуры SHELXT<sup>2</sup> с использованием внутреннего фазирования и уточняли при помощи программного пакета SHELXL<sup>3</sup> при использовании минимизации методом наименьших квадратов.

### ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### Получение исходных материалов

[00102] Мавакамтен может быть получен в соответствии со способами, известными из литературы, например, в соответствии с патентным документом США No. 9181200 (Пример 1).

<sup>1</sup> Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K. & Puschmann, H. (2009), J. Appl. Cryst. 42, 339-341.

<sup>2</sup> Sheldrick, G.M. (2015). Acta Cryst. A71, 3-8.

<sup>3</sup> Sheldrick, G.M. (2015). Acta Cryst. C71, 3-8.

### Пример 1

#### Получение Формы 1 мавакамтена

5 [00103] Мавакамтен (50 мг) растворяли в метаноле (2 мл) при температуре кипения с обратным холодильником. Полученный раствор оставляли открытым при комнатных условиях для испарения растворителя. После кристаллизации кристаллы отфильтровывали и анализировали методом XRPD. Была получена Форма 1 мавакамтена, как показано на Фиг. 1.

### Пример 2

#### Получение Формы 2 мавакамтена

10 [00104] Мавакамтен (Форма 1, 50 мг) нагревали от температуры 30°C до 241°C при 10°C/шаг и скорости нагрева 10°C/мин и затем охлаждали до температуры 30°C. Температуру образца контролировали с помощью устройства для контроля температуры Anton Paar TCU100. Образец анализировали методом XRPD. Получали Форму 2 мавакамтена, как показано на Фиг. 2.

15

### Пример 3

#### Получение аморфного мавакамтена

[00105] Мавакамтен (2,0 г) растворяли в абсолютном этаноле (90 мл) при нагревании до температуры 52°C. Затем полученный раствор сушили распылением в следующих условиях: T(на входе)=100°C, распыление = 35 м<sup>3</sup>ч<sup>-1</sup> и скорость нагнетания = 6,9 мл/мин.  
20 Полученный материал анализировали методом XRPD. Получали аморфную форму, как показано на Фиг. 3.

### Пример 4

#### Получение Формы 4 мавакамтена

25 [00106] Аморфный мавакамтен (20 мг) выдерживали в атмосфере паров циклогексана в течение 7 дней. Полученный продукт анализировали методом XRPD. Получали Форму 4 мавакамтена, как показано на Фиг. 4.

### Пример 5

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

**Получение Формы 5 мавакамтена**

5 [00107] Аморфный мавакамтен (200 мг) суспендировали в н-гептане (2 мл) при температуре 40°C в течение 4 часов и дополнительно перемешивали при температуре 20–25°C в течение 16 часов. Материал отделяли вакуумной фильтрацией и анализировали методом XRPD. Получали Форму 5 мавакамтена, как показано на Фиг. 5.

**Пример 6****Получение Формы 6 мавакамтена**

10 [00108] Аморфный мавакамтен (20 мг) помещали в пробирку Эппендорфа и пробирку размещали в кристаллизаторе с 2 мл хлороформа. Затем кристаллизатор закрывали. Образец выдерживали под воздействие паров хлороформа в течение 14 дней, после чего материал анализировали методом XRPD. Получали Форму 6 мавакамтена, как показано на Фиг. 6.

**Пример 7****Получение Формы 1 мавакамтена**

15 [00109] Мавакамтен (50 мг) суспендировали в тетрагидрофуране (5 мл) при температуре кипения с обратным холодильником. Суспензию оставляли открытой при комнатных условиях для испарения растворителя. После кристаллизации кристаллы отфильтровывали и анализировали методом XRPD. Получали Форму 1 мавакамтена.

**Пример 8**

20

**Получение Формы 5 мавакамтена**

[00110] Мавакамтен (50 мг) растворяли в N,N-диметилацетамиде (1 мл) при температуре 100°C. Раствор оставляли открытым при комнатных условиях для испарения растворителя. После кристаллизации кристаллы отфильтровывали и анализировали методом XRPD. Получали Форму 5 мавакамтена.

25

**Пример 9****Получение Формы 1 мавакамтена:**

[00111] Мавакамтен (1 г) растворяли в изобутаноле (30 мл) при температуре 80°C. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи и затем дополнительно охлаждали (на ледяной бане) в течение 1 часа. Полученный осадок отфильтровывали и анализировали методом XRPD. Получали Форму 1 мавакамтена.

#### Пример 10

##### Получение Формы 1 мавакамтена

[00112] Мавакамтен (50 мг) растворяли в этаноле (2 мл) при температуре 60°C. Раствор оставляли открытым при комнатных условиях для испарения растворителя. После кристаллизации кристаллы отфильтровывали и анализировали методом XRPD. Получали Форму 1 мавакамтена.

#### Пример 11

##### Получение Формы 5 мавакамтена

[00113] Мавакамтен (3 г) растворяли в уксусной кислоте (25 мл) при температуре 55°C. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли по каплям в воду (100 мл). Кристаллы отфильтровывали и анализировали методом XRPD. Получали Форму 5 мавакамтена.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Кристаллическая форма мавакамтена, обозначенная как Форма 1, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики при  $11,7$ ,  $16,3$ ,  $18,7$ ,  $20,0$  и  $23,4^\circ$  2-тета  $\pm 0,2^\circ$  2-тета.

2. Кристаллическая Форма 1 мавакамтена по п. 1, характеризующаяся XRPD, имеющей пики при:  $11,7$ ,  $16,3$ ,  $18,7$ ,  $20,0$  и  $23,4^\circ$  2-тета  $\pm 0,2^\circ$  2-тета; и дополнительно характеризующаяся наличием одного, двух или трех дополнительных пиков, выбранных из  $17,4$ ,  $29,1$  и  $31,6^\circ$  2-тета  $\pm 0,2^\circ$  2-тета.

3. Кристаллическая Форма 1 мавакамтена по п. 2, где указанная кристаллическая Форма 1 характеризуется XRPD, имеющей пики при:  $11,7$ ,  $16,3$ ,  $17,4$ ,  $18,7$ ,  $20,0$ ,  $23,4$ ,  $29,1$  и  $31,6^\circ$  2-тета  $\pm 0,2^\circ$  2-тета.

4. Кристаллическая Форма мавакамтена по любому из п.п. 1–3, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу такой, как изображена на Фиг. 1.

5. Кристаллическая Форма 1 мавакамтена по любому из п.п. 1 – 4; где указанная форма представляет собой безводную форму.

6. Кристаллическая форма мавакамтена, обозначенная как Форма 5, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики при:  $13,4$ ,  $14,8$ ,  $21,8$ ,  $23,8$  и  $24,6^\circ$  2-тета  $\pm 0,2^\circ$  2-тета.

7. Кристаллическая Форма 5 мавакамтена по п. 6, где указанная кристаллическая форма характеризуется XRPD, имеющей пики при:  $13,4$ ,  $14,8$ ,  $21,8$ ,  $23,8$  и  $24,6^\circ$  2-тета  $\pm 0,2^\circ$  2-тета; и дополнительно характеризуется наличием одного, двух, трех или четырех дополнительных пиков, выбранных из  $11,9$ ,  $15,8$ ,  $18,9$  и  $20,1^\circ$  2-тета  $\pm 0,2^\circ$  2-тета.

8. Кристаллическая Форма 5 мавакамтена по п. 6 или п. 7, где указанная кристаллическая Форма 5 характеризуется XRPD, имеющей пики при:  $11,9$ ,  $13,4$ ,  $14,8$ ,  $15,8$ ,  $18,9$ ,  $20,1$ ,  $21,8$ ,  $23,8$  и  $24,6^\circ$  2-тета  $\pm 0,2^\circ$  2-тета.

9. Кристаллическая Форма 5 мавакамтена по любому из п.п. 6–8, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу такой, как изображена на Фиг. 5.

10. Кристаллическая Форма 5 мавакамтена по любому из п.п. 6–9; где указанная форма представляет собой безводную форму.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллический продукт по любому из п.п. 1–10 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

12. Применение кристаллического продукта по любому из п.п. 1–10 для получения фармацевтической композиции и/или состава.

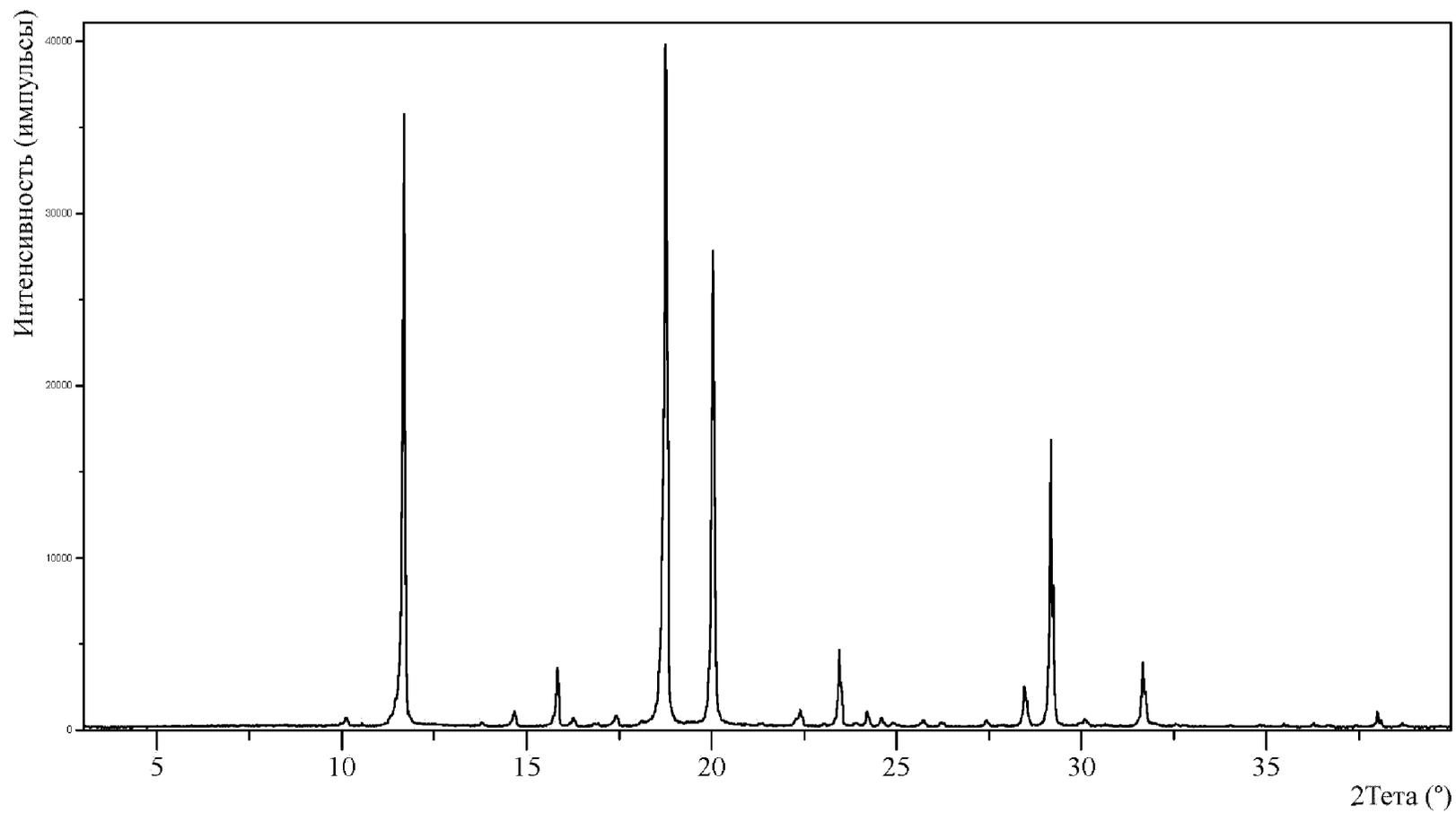
13. Способ получения фармацевтической композиции по п. 11, включающий объединение кристаллического продукта по любому из п.п. 1 – 10 с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

14. Кристаллический продукт по любому из п.п. 1 – 10 или фармацевтическая композиция по п. 11 для применения в качестве лекарственного средства.

15. Кристаллический продукт по любому из п.п. 1 – 10 или фармацевтическая композиция по п. 11 для применения при лечении обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (оНСМ).

16. Способ лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (оНСМ), включающий введение терапевтически эффективного количества кристаллического продукта по любому из п.п. 1–10 или фармацевтической композиции по п. 11 субъекту, нуждающемуся в лечении.

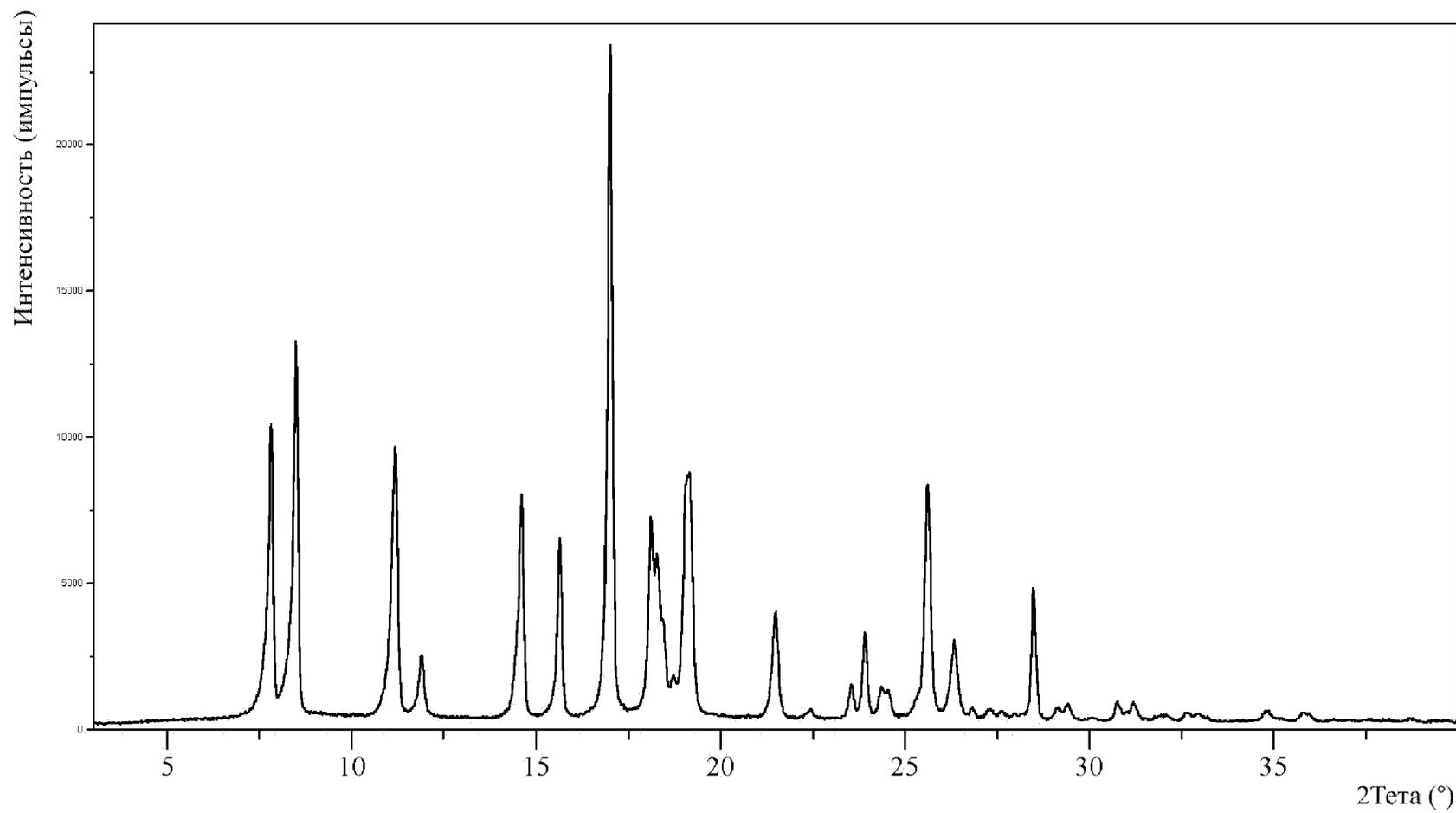
ХРРД Формы 1 мавакамтена



\*Пик при 28,48 относится к кремнию

**ФИГ. 1**

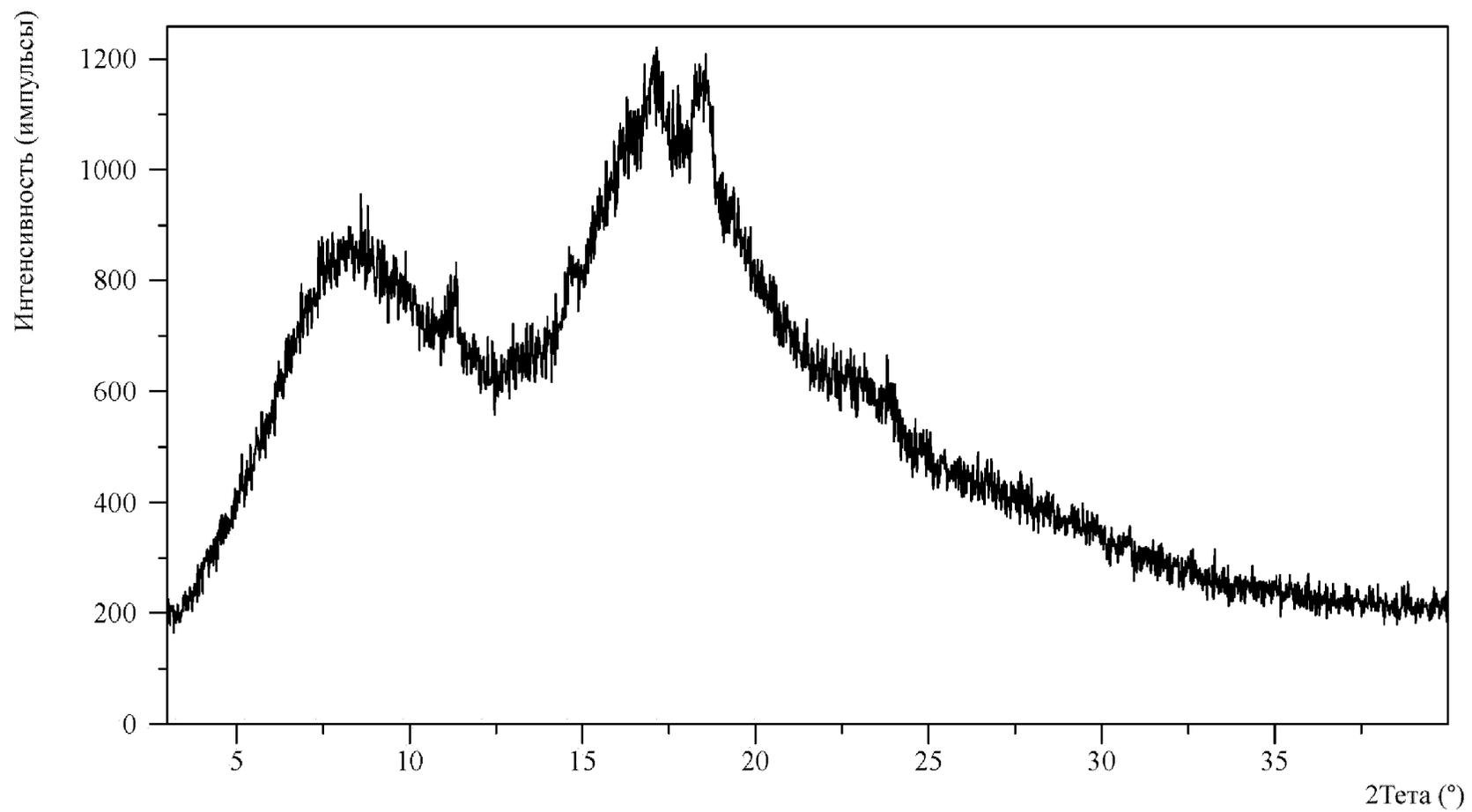
XRPD Формы 2 мавакаптена



\*Пик при 28,48 относится к кремнию

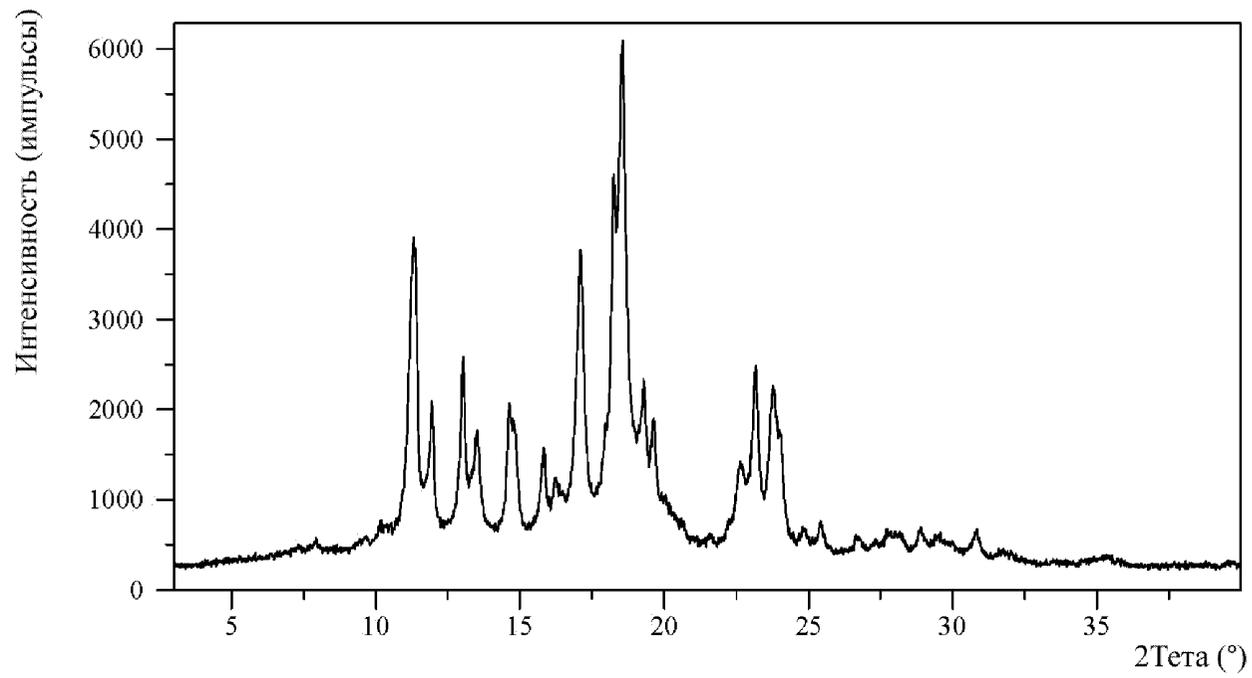
**ФИГ. 2**

ХРРД аморфной формы мавакаптена



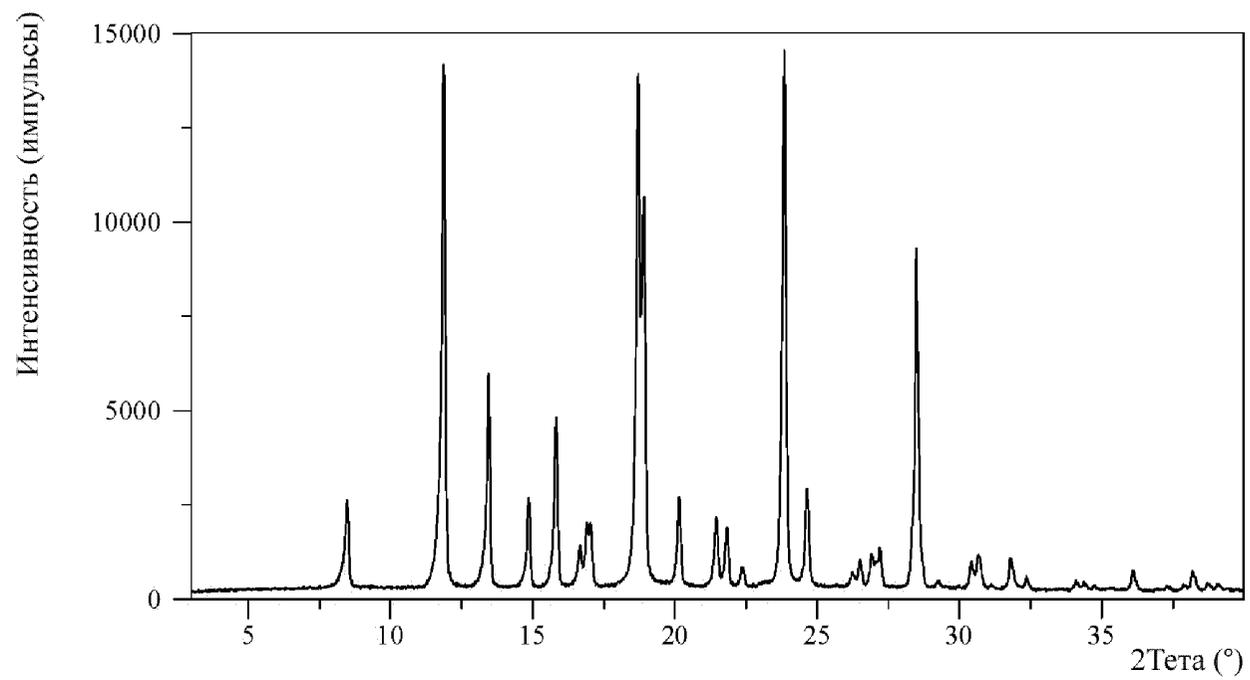
**ФИГ. 3**

ХРРД Формы 4 мавакаментена



**ФИГ. 4**

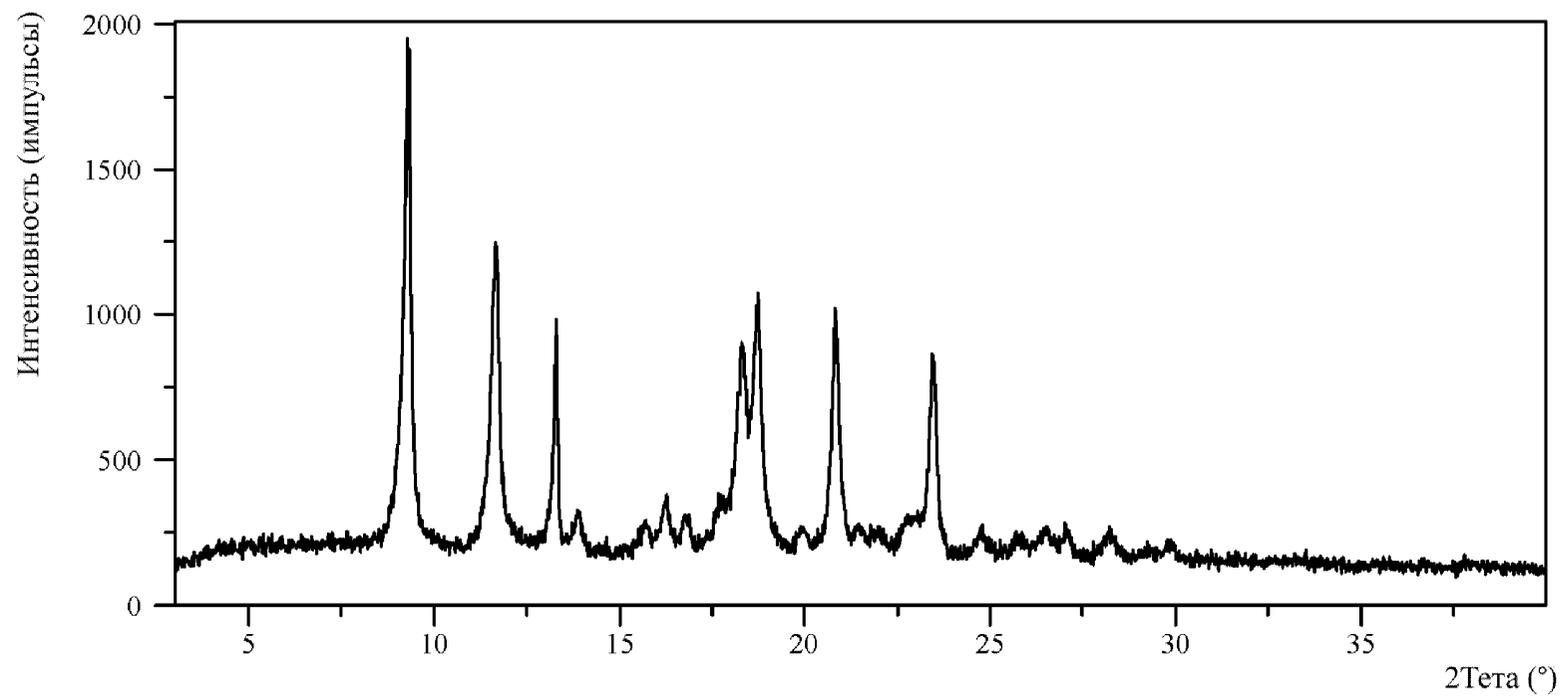
ХРРД Формы 5 мавакамптена



\*Пик при 28,48 относится к кремнию

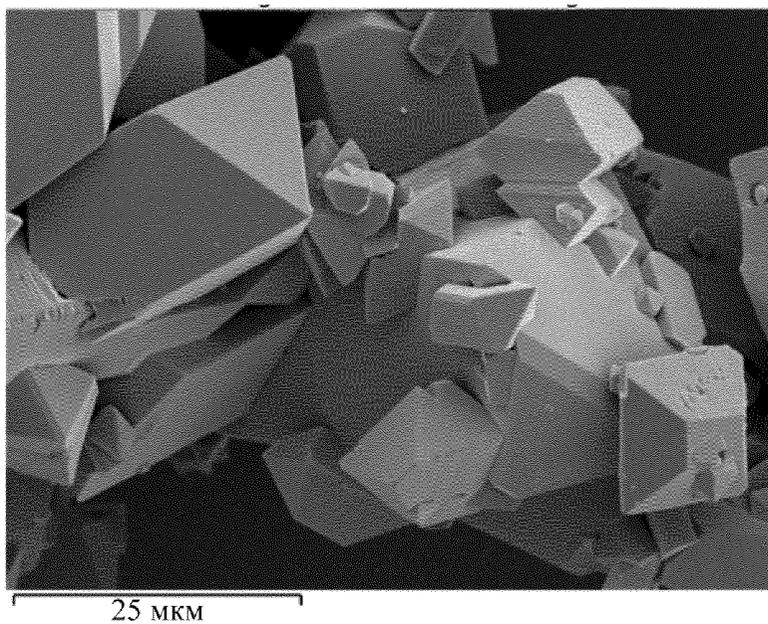
**ФИГ. 5**

ХРРД Формы 6 мавакаптена



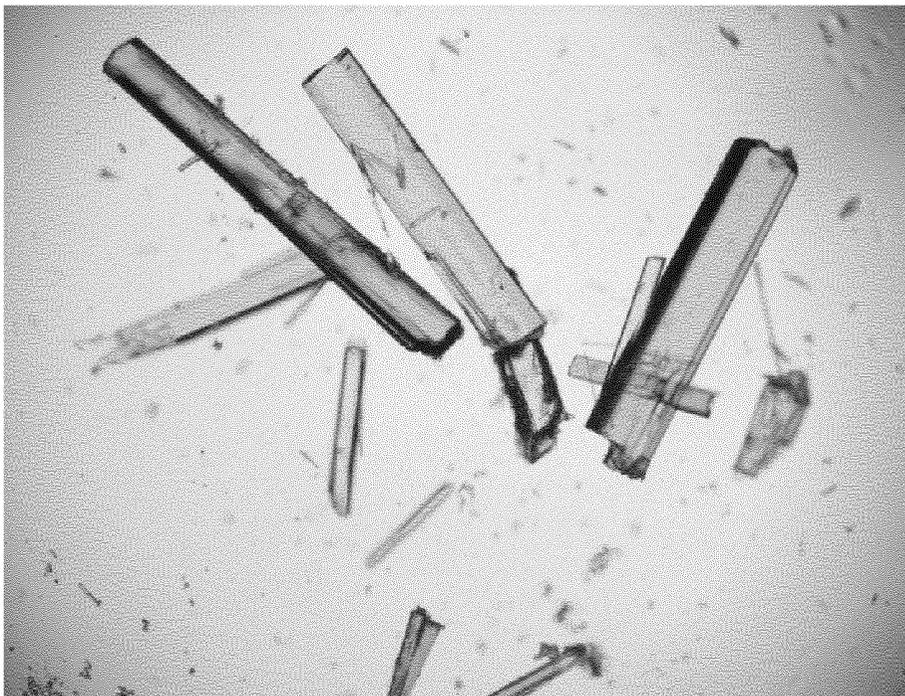
**ФИГ. 6**

SEM изображение Формы 1 мавакамтена, полученной  
в соответствии с Примером 9



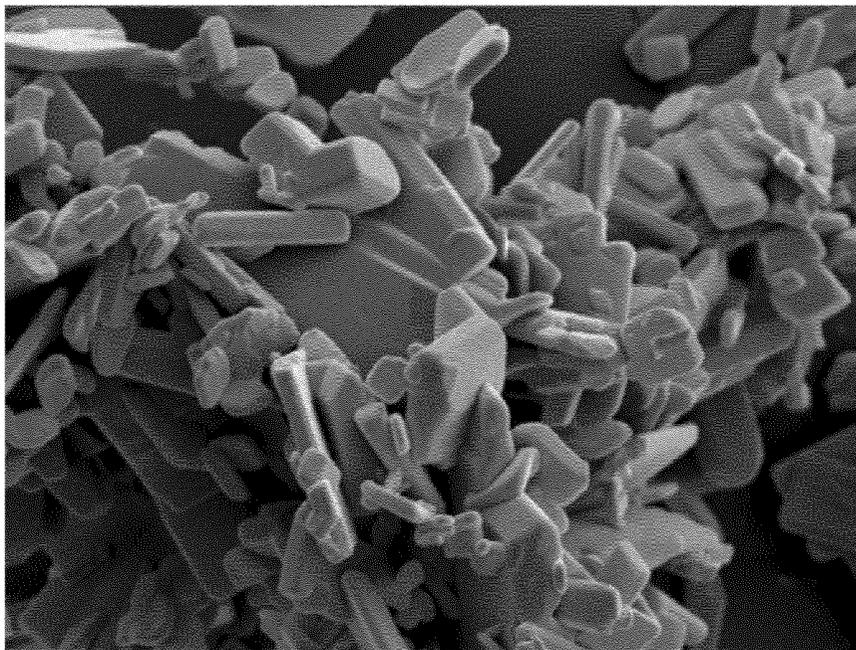
**ФИГ. 7**

Изображение, полученное с помощью оптического микроскопа,  
Формы 1 мавакамптена, полученной в соответствии с Примером 10



**ФИГ. 8**

Изображение, полученное с помощью микроскопа,  
Формы 5 мавакаментена, полученной в соответствии с Примером 11



10 мкм

**ФИГ. 9**