

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043074**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.24
- (21) Номер заявки
202190511
- (22) Дата подачи заявки
2019.09.12
- (51) Int. Cl. **C07D 401/12** (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ (R)-5-КАРБАМОИЛПИРИДИН-3-ИЛ-2-МЕТИЛ-4-(3-(ТРИФТОРМЕТОКСИ)БЕНЗИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-КАРБОКСИЛАТ, ЕГО КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ**

- (31) **62/731,014**
- (32) **2018.09.13**
- (33) **US**
- (43) **2021.07.05**
- (86) **PCT/US2019/050771**
- (87) **WO 2020/056105 2020.03.19**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН;
ЛУНДБЕК ЛА-ХОЙЯ РИСЕРЧ
СЕНТР, ИНК. (US)**
- (72) Изобретатель:
**Хуан Ляньфэн, Цу Нэнси, Уайт
Николь Сьюзанн (US), Сюй Цзюнь,
Чжан Цюнь (CN)**
- (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)
- (56) **US-A1-2010009971
WO-A1-2018169880**

-
- (57) В изобретении предложены кристаллические формы (R)-5-карбамоилпириндин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие кристаллические формы (R)-5-карбамоилпириндин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

B1

043074

043074

B1

Область техники

В настоящем документе предложены твердые формы (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. В настоящем документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие такие твердые формы, и способы их применения для лечения, предупреждения и контроля различных расстройств.

Уровень техники

Многие соединения могут существовать в различных кристаллических формах, или полиморфах, которые характеризуются различными физическими, химическими и спектроскопическими свойствами. Например, определенные полиморфы данного соединения могут быть более легко растворимыми в определенных растворителях, могут более легко течь или могут легче сжиматься, чем другие; см., например, P. DiMartino, et al., *J. Ther mal Anal.*, 48:447-458 (1997). В случае лекарственных средств определенные твердые формы могут быть более биодоступными, чем другие, в то время как другие могут быть более стабильными при определенных условиях производства, хранения и биологических условиях.

В области фармацевтики известно, что полиморфные формы соединения влияют, например, на растворимость, стабильность, текучесть, ломкость и сжимаемость соединения, а также на безопасность и эффективность содержащих его лекарственных препаратов, см., например, Klarman, K. *Modern Drug Discoveries*, 2000, 53. Таким образом, открытие новых полиморфов лекарственного средства может обеспечить множество преимуществ.

Определение и выбор твердой формы фармацевтического соединения являются сложными, учитывая, что изменение твердой формы может влиять на ряд физических и химических свойств, что может обеспечить преимущества или недостатки в обработке, составлении, стабильности, биодоступности, хранении, обращении (например, транспортировке), среди других важных фармацевтических характеристик. Подходящие фармацевтические твердые вещества включают кристаллические твердые вещества и аморфные твердые вещества в зависимости от продукта и способа его введения. Аморфные твердые вещества характеризуются отсутствием структурной упорядоченности на больших дистанциях, тогда как кристаллические твердые вещества характеризуются структурной периодичностью. Необходимый класс фармацевтического твердого вещества зависит от конкретного применения; аморфные твердые вещества иногда выбирают на основе, например, улучшенного профиля растворения, тогда как кристаллические твердые вещества могут быть желательными из-за таких свойств, как, например, физическая или химическая стабильность.

Важность открытия полиморфов была подчеркнута на примере RitonavirTM, ингибитора протеазы ВИЧ, который был составлен в виде мягких желатиновых капсул. Примерно через два года после выпуска продукта на рынок непредвиденное осаждение нового, менее растворимого полиморфа в составе потребовало изъятия продукта с рынка до тех пор, пока не будет разработан более однородный состав (см. S. R. Chemburkar et al., *Org. Process Res. Dev.*, (2000) 4:413-417).

Примечательно, что невозможно а priori предсказать, существуют ли кристаллические формы соединения вообще, не говоря уже о том, как их успешно получить (см., например, Braga and Grepioni, 2005, "Making crystals from crystals: a green route to crystal engineering and polymorphism", *Chem. Commun.*:3635-3645 (в отношении инженерии кристаллов, если инструкции не очень точны и/или если другие внешние факторы влияют на процесс, результат может быть непредсказуемым); Jones et al., 2006, *Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement*," *MRS Bulletin* 31:875-879 (в настоящее время, как правило, невозможно с помощью вычислений предсказать количество наблюдаемых полиморфов даже простейших молекул); Price, 2004, "The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism," *Advanced Drug Delivery Reviews* 56: 301-319 ("Price"); и Bernstein, 2004, "Crystal Structure Prediction and Polymorphism," *ACA Transactions* 39:14-23 (предстоит еще многое изучить и сделать, прежде чем можно будет с какой-либо степенью уверенности заявить о способности предсказывать кристаллическую структуру, а тем более полиморфные формы)).

Множество возможных твердых форм создает потенциальное разнообразие физических и химических свойств указанного фармацевтического соединения. Открытие и выбор твердых форм имеют большое значение в разработке эффективного, стабильного и востребованного на рынке фармацевтического продукта.

(R)-5-Карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат представляет собой соединение, которое является двойным ингибитором MAGL и FAAH, и может использоваться для лечения различных расстройств.

Синтез (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата описан в PCT/US2018/022049, поданной 12 марта 2018 г.

В настоящем документе описаны новые кристаллические формы (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Новые полиморфные формы (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата могут способствовать разработке композиций для лечения различных заболеваний и могут давать многочисленные преимущества при составлении, производстве и лечении.

Сущность изобретения

В настоящем документе предложены кристаллические формы (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. В настоящем документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие кристаллические формы (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Кроме того, в настоящем документе представлены способы лечения или предупреждения различных заболеваний и расстройств, которые включают введение пациенту терапевтически эффективного количества кристаллической формы (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

В настоящем документе также представлены способы получения, выделения и определения характеристик кристаллического (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлена иллюстративная картина порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) кристаллической формы А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

На фиг. 2 представлена иллюстративная термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и иллюстративная термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) кристаллической формы А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

На фиг. 3 представлен иллюстративный график динамической сорбции паров (DVS) кристаллической формы А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

На фиг. 4 представлены иллюстративные картины XRPD кристаллической формы А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата до и после эксперимента DVS.

На фиг. 5 представлены иллюстративные картины XRPD кристаллической формы А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата до и после испытаний на стабильность в условиях ускоренной деградации.

На фиг. 6 представлен иллюстративный спектр ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) кристаллической формы А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

На фиг. 7 представлена иллюстративная картина XRPD кристаллической формы В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

На фиг. 8 представлены иллюстративная термограмма ДСК и иллюстративная термограмма ТГА кристаллической формы В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

На фиг. 9 представлена иллюстративная картина XRPD кристаллической формы С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

На фиг. 10 представлены иллюстративная термограмма ДСК и термограмма ТГА кристаллической формы С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

На фиг. 11 представлена иллюстративная картина XRPD кристаллической формы D (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

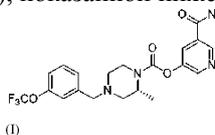
На фиг. 12 представлены иллюстративная термограмма ДСК и термограмма ТГА кристаллической формы D (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

На фиг. 13 представлена иллюстративная картина XRPD кристаллической формы E (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

На фиг. 14 представлены иллюстративная термограмма ДСК и термограмма ТГА кристаллической формы E (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

Определения

Как используется в настоящем документе, если не указано иное, указанное в настоящем документе соединение (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат соответствует соединению формулы (I), показанной ниже.



(R)-5-Карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат может быть получен с помощью стандартных способов синтеза (см., например, PCT/US2018/022049).

Если не указано иное, термин "кристаллический" и связанные с ним термины, используемые в настоящем документе, когда используются для описания вещества, компонента, продукта или формы, означают, что вещество, компонент, продукт или форма являются по существу кристаллическими, например, как определено рентгеновской дифракцией (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia PA, 173 (2000); The United States Pharmacopeia, 37th ed., 503-509 (2014)).

Используемый в настоящем документе, и если не указано иное, термин "около" и "приблизительно", когда используется в связи с дозами, количествами или массовыми процентами ингредиентов композиции или лекарственной формы, означает дозу, количество или массовый процент, которые распознаются средним специалистом в данной области техники, обеспечивает фармакологический эффект, эквивалентный таковому, который был получен от указанной дозы, количества или массового процента. В некоторых вариантах осуществления термины "около" и "приблизительно" при использовании в данном контексте подразумевают дозу, количество или массовый процент в пределах 30%, 20%, 15%, 10% или 5%, указанной дозы, количества или массового процента.

Как используется в настоящем документе, если не указано иное, термин "около" или "приблизительно" при использовании вместе с числовым значением или диапазоном значений, который предусмотрен для характеристики конкретной твердой формы, например конкретной температуры или диапазона температур, такого как, например, описывающий температуру плавления, дегидратации, десольватации или стеклования; изменение массы, такое как, например, изменение массы в зависимости от температуры или влажности; содержание растворителя или воды, например по массе или процентному содержанию; или положение пика, такое как, например, при анализе, например с помощью ИК- или рамановской спектроскопии или XRPD; указывает, что значение или диапазон значений могут отклоняться до степени, которая признается разумной специалистом в данной области техники, при этом все еще описывая твердую форму. Методы определения характеристик кристаллических форм и аморфных форм включают, помимо прочего, термогравиметрический анализ (ТГА), дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), порошковую рентгеновскую дифрактометрию (XRPD), рентгеновскую дифрактометрию монокристаллов, вибрационную спектроскопию, например инфракрасную (ИК) и рамановскую спектроскопию, твердофазную и растворную спектроскопию ядерно-магнитного резонанса (ЯМР), оптическую микроскопию, оптическую микроскопию с горячим столиком, сканирующую электронную микроскопию (СЭМ), электронную кристаллографию и количественный анализ, анализ размера частиц (PSA), анализ площади поверхности, исследования растворимости и исследования растворения. В определенных вариантах осуществления термины "около" и "приблизительно" при использовании в этом контексте указывают, что числовое значение или диапазон значений могут варьироваться в пределах 30%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,5%, 1%, 0,5% или 0,25% от указанного значения или диапазона значений. В контексте молярных соотношений "около" и "приблизительно" указывают, что числовое значение или диапазон значений может варьироваться в пределах 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,5%, 1%, 0,5% или 0,25% от указанного значения или диапазона значений. Следует понимать, что численные значения пиков на картине порошковой рентгеновской дифракции могут варьироваться от одного средства к другому или от одного образца к другому, и поэтому приведенные значения не следует рассматривать как абсолютные, а с учетом допустимой изменчивости, например $\pm 0,2$ градуса два тета ($^{\circ}2\theta$) или более. Например, в некоторых вариантах осуществления значение положения пика на XRPD может варьироваться до $\pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$, при этом все еще описывая конкретный пик на XRPD.

Как используется в настоящем документе, если не указано иное, твердая форма, которая является "по существу физически чистой", по существу не содержит других твердых форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма, которая является по существу физически чистой, содержит менее около 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05% или 0,01% одной или более других твердых форм по массе. Обнаружение других твердых форм может быть выполнено любым методом, очевидным для специалиста в данной области техники, включая, помимо прочего, дифракционный анализ, термический анализ, элементный анализ сжиганием и/или спектроскопический анализ.

Как используется в настоящем документе, если не указано иное, твердая форма, которая является "по существу химически чистой", по существу не содержит других химических соединений (т.е. химических примесей). В некоторых вариантах осуществления твердая форма, которая является по существу химически чистой, содержит менее около 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05% или 0,01% одного или более других химических соединений по массе. Обнаружение других химических соединений может быть выполнено любым методом, очевидным для специалиста в данной области, включая, помимо прочего, методы химического анализа, такие как, например, масс-спектрометрический анализ, спектроскопический анализ, термический анализ, элементный анализ сжиганием и/или хроматографический анализ.

Как используется в настоящем документе, если не указано иное, химическое соединение, твердая форма или композиция, которые "по существу не содержат" другого химического соединения, твердой формы или композиции, означает, что соединение, твердая форма или композиция содержит в опреде-

ленных вариантах осуществления менее около 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05% или 0,01% по массе другого соединения, твердой формы или композиции.

Если не указано иное, используемые в настоящем документе термины "ангидрид" и "безводный" относятся к твердой форме вещества, которое не содержит воду в своей кристаллической решетке.

Применяемые в данном документе, и если не указано иное, термины "лечить", "осуществлять лечение" и "лечение" относятся к устранению или уменьшению интенсивности заболевания или расстройства или одного или более симптомов, связанных с заболеванием или расстройством. В некоторых вариантах осуществления термины относятся к минимизации распространения или осложнения заболевания или расстройства за счет введения одного или более профилактических или терапевтических средств пациенту с таким заболеванием или расстройством. В некоторых вариантах осуществления термины относятся к введению соединения, представленного в данном документе, с другими дополнительными активными средствами или без них после начала проявления симптомов определенного заболевания.

Если не указано иное, термин "композиция", как используется в настоящем документе, предназначен для охвата продукта, содержащего указанный(ые) ингредиент(ы) (и в указанном(ых) количестве(ах), если указано), а также любого продукта, который прямо или косвенно получается из комбинации указанного(ых) ингредиента(ов) в указанном(ых) количестве(вах). Под "фармацевтически приемлемым" подразумевается, что разбавитель, вспомогательное вещество или носитель в композиции должны быть совместимы с другим(и) ингредиентом(ами) композиции и не вредны для их реципиента.

Если не указано иное, термин "субъект" определяется в настоящем документе как включающий животных, таких как млекопитающие, включая, помимо прочего, приматов (например, людей), коров, овец, коз, лошадей, собак, кошек, кроликов, крыс, мышей и т.п. В конкретных вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

Если не указано иное, в той степени, в которой существует несоответствие между изображенной химической структурой соединения, предусмотренного в настоящем документе, и химическим названием соединения, предусмотренного в настоящем документе, химическая структура имеет преимущественную силу.

Подробное описание изобретения

В настоящем документе предложены твердые формы (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. В определенных вариантах осуществления твердая форма является кристаллической. В определенных вариантах осуществления твердая форма представляет собой однокомпонентную твердую форму. В определенных вариантах осуществления твердая форма представляет собой ангидрид.

Кристаллические формы (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата могут быть получены способами, описанными в настоящем документе, включая способы, описанные в примерах ниже, или методиками, известными в данной области техники, включая нагревание, охлаждение, сублимационную сушку, лиофилизацию, выпаривание растворителя, перекристаллизацию растворителя, добавление антирастворителя, перекристаллизацию суспензии, быстрое охлаждение, медленное охлаждение, воздействие растворителя и/или воды и сушку. Размер частиц полученных твердых форм, который может варьироваться, например, от размеров в нанометрах до размеров в миллиметрах, можно контролировать, например, путем изменения условий кристаллизации, таких как, например, скорость кристаллизации и/или система растворителей для кристаллизации, или с помощью методик уменьшения размера частиц, например дробления, измельчения, микронизации или обработки ультразвуком.

Без ограничения какой-либо конкретной теорией кристаллические формы (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата характеризуются физическими свойствами, например стабильностью, растворимостью и скоростью растворения, подходящими для фармацевтических и терапевтических лекарственных форм. Более того, без ограничения какой-либо конкретной теорией кристаллические формы (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата характеризуются физическими свойствами (например, плотностью, сжимаемостью, твердостью, морфологией, расщеплением, липкостью, растворимостью, водопоглощением, электрическими свойствами, тепловыми характеристиками, реакционной способностью в твердом состоянии, физической стабильностью и химической стабильностью), влияющими на конкретные процессы (например, выход, фильтрацию, промывку, сушку, измельчение, смешивание, таблетирование, текучесть, растворение, составление и лиофилизацию), которые делают определенные кристаллические формы подходящими для производства лекарственной формы. Такие свойства могут быть определены с использованием конкретных аналитических химических методов, включая твердофазные аналитические методы (например, рентгеновскую дифракцию, микроскопию, спектроскопию и термический анализ), как описано в настоящем документе и известно в данной области техники.

В определенных вариантах осуществления в настоящем документе предложены композиции, содержащие кристаллический (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрены способы применения этих композиций для лечения, предупреждения или лечения заболеваний и расстройств, включая, помимо прочего, заболеваний и расстройств, связанных с активностью MAGL и/или ли FAAH.

В определенных вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы применения кристаллических форм (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата для лечения, предупреждения или управления болью, неврологическими расстройствами, тревогой, воспалительным заболеванием кишечника, невропатической болью и пролиферацией и миграцией раковых клеток.

В определенных вариантах осуществления в настоящем документе предложена кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

В одном варианте осуществления предложенная в настоящем документе кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата может быть получена из метанола. В одном варианте осуществления предложенная в настоящем документе кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата может быть получена из изопропилацетата. В одном варианте осуществления предложенная в настоящем документе кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата может быть получена из смеси этанол/вода в соотношении 9:1. В одном варианте осуществления предложенная в настоящем документе кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата может быть получена из толуола.

В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата может характеризоваться с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая картину порошковой рентгеновской дифракции, показывающую пики при 16,5, 20,1 и 22,3 °2 θ ±0,2 °2 θ .

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая картину порошковой рентгеновской дифракции, показывающую пики при 16,4, 20,1 и 22,3 °2 θ ±0,2 °2 θ .

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая картину порошковой рентгеновской дифракции, показывающую пики при 18,1, 20,1 и 22,3 °2 θ ±0,2 °2 θ .

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, причем картина порошковой рентгеновской дифракции дополнительно показывает пики при 9,9, 19,9 и 24,6 °2 θ ±0,2 °2 θ .

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, причем картина порошковой рентгеновской дифракции дополнительно показывает пики при 9,9, 19,9 и 24,7 °2 θ ±0,2 °2 θ .

В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата характеризуется пиками XRPD, расположенными в одном, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати или четырнадцати из следующих приблизительных положений: 9,9, 13,3, 13,9, 14,8, 16,4, 18,0, 19,9, 20,1, 22,3, 23,0, 24,4, 24,6, 26,9 и 29,3 °2 θ . В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата характеризуется картиной XRPD, имеющей 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 пиков, совпадающих с пиками на иллюстративной картине XRPD, предложенной в настоящем документе.

В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата характеризуется пиками XRPD, расположенными в одном, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати, пятнадцати, шестнадцати, семнадцати, восемнадцати, девятнадцати, двадцати или двадцати одном из следующих приблизительных положений: 9,9, 13,4, 14,0, 14,2, 14,9, 16,0, 16,5, 17,3, 18,1, 19,3, 19,9, 20,1, 20,6, 21,4, 22,3, 23,1, 24,1, 24,7, 27,0, 27,2 и 29,3 °2 θ . В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата характеризуется картиной XRPD, имеющей 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 пиков, совпадающих с пиками на иллюстративной картине XRPD, предложенной в настоящем документе.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая картину порошковой рентгеновской дифракции, соответствующую иллюстративной картине порошковой рентгеновской дифракции, показанной на фиг. 1.

В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата может быть охарактеризована с помощью термического анализа.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с максимальной точкой около 113°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с максимальной точкой около 112°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с начальной точкой около 112°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с начальной точкой около 111°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллический (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат, имеющий термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующую иллюстративной термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии, показанной на фиг. 2.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая является безводной.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму термогравиметрического анализа, показывающую потерю массы менее около 1,22% при нагревании от около 25 до около 100°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму термогравиметрического анализа, показывающую потерю массы менее около 1,0% при нагревании от около 30°C до около 150°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму термогравиметрического анализа, показывающую потерю массы менее около 0,1% при нагревании от около 30°C до около 150°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму термогравиметрического анализа, соответствующую иллюстративной термограмме термогравиметрического анализа, показанной на фиг. 2.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая является по существу физически чистой.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая по существу является химически чистой.

В одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

В определенных вариантах осуществления в настоящем документе предложена кристаллическая форма В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

В одном варианте осуществления предложенная в настоящем документе кристаллическая форма В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата может быть получена из смеси ацетонитрил/вода в соотношении 9:1. В одном варианте осуществления предложенная в настоящем документе кристаллическая форма В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата может быть получена из смеси этилацетат/н-гептан, метилацетата, ацетона или метиленхлорида.

В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата может характеризоваться с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая картину порошковой рентгеновской дифракции, показывающую пики при 16,2, 18,2 и 19,2 °2θ±0,2 °2θ.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма В (R)-5-карбамоилпиридин-

3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, причем картина порошковой рентгеновской дифракции дополнительно показывает пики при 15,1, 18,7 и 20,1 °2θ±0,2 °2θ.

В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата характеризуется пиками XRPD, расположенными в одном, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати или двенадцати из следующих приблизительных положений: 15,1, 16,2, 17,9, 18,2, 18,7, 19,2, 20,1, 21,1, 24,3, 25,0, 27,4 и 27,6 °2θ. В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата характеризуется картиной XRPD, имеющей 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 пиков, совпадающих с пиками на иллюстративной картине XRPD, предложенной в настоящем документе.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая картину порошковой рентгеновской дифракции, соответствующую иллюстративной картине порошковой рентгеновской дифракции, показанной на фиг. 7.

В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата может быть охарактеризована с помощью термического анализа.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с максимальной точкой около 95°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с начальной точкой около 91°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующую иллюстративной термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии, показанной на фиг. 8.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая является безводной.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму термогравиметрического анализа, показывающую потерю массы менее около 2,5% при нагревании от около 30 до около 100°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму термогравиметрического анализа, показывающую потерю массы менее около 1,0% при нагревании от около 30 до около 150°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму термогравиметрического анализа, показывающую потерю массы менее около 0,1% при нагревании от около 30 до около 150°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму термогравиметрического анализа, соответствующую иллюстративной термограмме термогравиметрического анализа, показанной на фиг. 8.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая является по существу физически чистой.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая по существу является химически чистой.

В одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

В определенных вариантах осуществления в настоящем документе предложена кристаллическая форма С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

В одном варианте осуществления предложенная в настоящем документе кристаллическая форма С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата может быть получена из смеси хлороформ/гексан в соотношении 1:3. В одном варианте осуществления предло-

женный в настоящем документе кристаллический (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат может быть получен из смеси этанол/вода в соотношении 1:1. В одном варианте осуществления предложенный в настоящем документе кристаллический (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат может быть получен из смеси ацетонитрил/вода в соотношении 3:1. В одном варианте осуществления предложенный в настоящем документе кристаллический (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат может быть получен из суспензии формы В в FeSSIF. В одном варианте осуществления предложенный в настоящем документе кристаллический (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат может быть получен из суспензии формы В в FeSSIF.

В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата может характеризоваться с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая картину порошковой рентгеновской дифракции, показывающую пики при 18,0, 20,0 и 21,0 °2θ±0,2 °2θ.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, причем картина порошковой рентгеновской дифракции дополнительно показывает пики при 12,3, 16,8 и 25,5 °2θ±0,2 °2θ.

В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата характеризуется пиками XRPD, расположенными в одном, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати, пятнадцати, шестнадцати, семнадцати, восемнадцати, девятнадцати, двадцати, двадцати одном или двадцати двух из следующих приблизительных положений: 12,3, 14,1, 14,7, 14,8, 15, 5, 15,7, 16,2, 16,8, 17,1, 18,0, 18,2, 18,5, 19,5, 20,0, 20,5, 21,0, 21,4, 22,8, 24,6, 25,5, 25,9 и 29,6 °2θ. В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата характеризуется картиной XRPD, имеющей 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 пиков, совпадающих с пиками на иллюстративной картине XRPD, предложенной в настоящем документе.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая картину порошковой рентгеновской дифракции, соответствующую иллюстративной картине порошковой рентгеновской дифракции, показанной на фиг. 9.

В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата может быть охарактеризована с помощью термического анализа.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с максимальной точкой около 99°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с начальной точкой около 98°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующую иллюстративной термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии, по казанной на фиг. 10.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая является безводной.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму термогравиметрического анализа, показывающую потерю массы около 0,149% при нагревании от около 30 до около 150°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму термогравиметрического анализа, показывающую потерю массы менее около 1,0% при нагревании от около 30 до около 150°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму термогравиметрического анализа, показывающую потерю массы около 0,15% при нагревании от около 30 до около 150°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму термогравиметрического анализа, соответствующую иллюстративной термограмме термогравиметрического анализа, показанной на фиг. 10.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая является по существу физически чистой.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая по существу является химически чистой.

В одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

В определенных вариантах осуществления в настоящем документе предложена кристаллическая форма D (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

В одном варианте осуществления предложенная в настоящем документе кристаллическая форма D (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата может быть получена из суспензии формы В в метил-трет-бутиловом эфире (МТБЭ).

В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма D (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата может характеризоваться с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма D (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая картину порошковой рентгеновской дифракции, показывающую пики при 13,4, 21,0 и 23,8 °2θ±0,2 °2θ.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма D (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, причем картина порошковой рентгеновской дифракции дополнительно показывает пики при 18,3, 26,7 и 29,5 °2θ±0,2 °2θ.

В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма D (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата характеризуется пиками XRPD, расположенными в одном, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати, пятнадцати, шестнадцати или семнадцати из следующих приближительных положений: 13,4, 14,0, 14,8, 16,1, 16,8, 18,0, 18,3, 18,6, 19,5, 19,8, 20,7, 21,0, 22,8, 23,8, 24,4, 26,7 и 29,5 °2θ. В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма D (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата характеризуется картиной XRPD, имеющей 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 пиков, совпадающих с пиками на иллюстративной картине XRPD, предложенной в настоящем документе.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма D (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая картину порошковой рентгеновской дифракции, соответствующую иллюстративной картине порошковой рентгеновской дифракции, показанной на фиг. 11.

В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма D (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата быть охарактеризована с помощью термического анализа.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма D (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с максимальной точкой около 101°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма D (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с начальной точкой около 99°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма D (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующую иллюстративной термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии, показанной на фиг. 12.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма D (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая является безводной.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма D (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму термогравиметрического анализа, показывающую потерю массы около 0,054% при нагревании от около 30 до около 150°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма D (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму термогравиметрического анализа, показывающую потерю массы менее около 0,1% при нагревании от около 30 до около 150°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма D (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму термогравиметрического анализа, соответствующую иллюстративной термограмме термогравиметрического анализа, показанной на фиг. 12.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма D (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая является по существу физически чистой.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма D (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая по существу является химически чистой.

В одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму D (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

В определенных вариантах осуществления в настоящем документе предложена кристаллическая форма E (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

В одном варианте осуществления предложенная в настоящем документе кристаллическая форма E (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата может быть получена из смеси хлороформ/гексан.

В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма E (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата может характеризоваться с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма E (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая картину порошковой рентгеновской дифракции, показывающую пики при 17,8, 21,3 и 22,8 °2θ±0,2 °2θ.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма E (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, причем картина порошковой рентгеновской дифракции дополнительно показывает пики при 15,8, 18,4 и 21,9 °2θ±0,2 °2θ.

В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма E (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата характеризуется пиками XRPD, расположенными в одном, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати или двенадцати из следующих приблизительных положений: 10,9, 12,7, 15,8, 17,2, 17,8, 18,4, 19,7, 21,3, 21,9, 22,8, 24,2 и 25,6 °2θ. В определенных вариантах осуществления кристаллический (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат характеризуется картиной XRPD, имеющей 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 пиков, совпадающих с пиками на иллюстративной картине XRPD, предложенной в настоящем документе.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма E (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая картину порошковой рентгеновской дифракции, соответствующую иллюстративной картине порошковой рентгеновской дифракции, показанной на фиг. 13.

В определенных вариантах осуществления кристаллическая форма E (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата может быть охарактеризована с помощью термического анализа.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма E (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с максимальной точкой около 104°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма E (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с начальной точкой около 102°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма E (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующую иллюстративной термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии, показанной на фиг. 14.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма E (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая является безводной.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма E (R)-5-карбамоилпиридин-

3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму термогравиметрического анализа, показывающую потерю массы около 0,37% при нагревании от около 30 до около 150°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма E (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму термогравиметрического анализа, показывающую потерю массы менее около 1,0% при нагревании от около 30 до около 150°C.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма E (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, имеющая термограмму термогравиметрического анализа, соответствующую иллюстративной термограмме термогравиметрического анализа, показанной на фиг. 14.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма E (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая является по существу физически чистой.

В одном варианте осуществления предложена кристаллическая форма E (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая по существу является химически чистой.

В одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму E (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

Фармацевтические композиции

В настоящем документе предложены фармацевтические композиции и единичные дозированные лекарственные формы, содержащие кристаллические формы (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Также в настоящем документе предложены способы получения фармацевтических композиций и единичных дозированных лекарственных форм, содержащих кристаллические формы (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Например, в определенных вариантах осуществления отдельные лекарственные формы, содержащие кристаллический (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат, предложенный в настоящем документе или полученный с использованием кристаллических форм (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, предложенных в настоящем документе, может быть подходящими для перорального, слизистого (включая ректальное, назальное или вагинальное), парентерального (включая подкожное, внутримышечное, введения болюсной инъекцией, внутриартериальное или внутривенное), подъязычного, транс дермального, трансбуккального или местного введения.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции и лекарственные формы, предложенные в настоящем документе, содержат кристаллические формы (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие кристаллическую форму (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, при этом кристаллическая форма (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата является по существу чистой. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие кристаллическую форму (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, как предусмотрено в настоящем документе, которая по сути не содержит других кристаллических твердых форм (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата и/или аморфных твердых форм (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Предложенные в настоящем документе фармацевтические композиции и лекарственные формы обычно также содержат один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, разбавителей или носителей.

Предусмотренные в настоящем документе единичные дозированные лекарственные формы подходят для перорального или парентерального (например, подкожного, внутривенного, введения болюсной инъекцией, внутримышечного или внутриартериального) введения пациенту. Примеры лекарственных форм включают, помимо прочего: таблетки; капли; капсулы, такие как мягкие эластичные желатиновые капсулы; порошки и стерильные твердые вещества, которые могут быть восстановлены для получения жидких лекарственных форм, подходящих для парентерального введения пациенту.

Композиция, внешняя форма и тип лекарственных форм, представленных в настоящем документе, обычно будут варьироваться в зависимости от их использования. Лекарственная форма для перорального применения может содержать меньшие количества одного или более активных ингредиентов, которые она содержит, чем лекарственная форма для перорального применения, используемая для лечения того же заболевания или расстройства. Эти и другие способы, которыми конкретные лекарственные формы, охватываемые настоящим изобретением, будут отличаться друг от друга, будут очевидны специалистам

в данной области техники, см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton Pa. (1990).

Типичные фармацевтические композиции и лекарственные формы содержат одно или более вспомогательных веществ. Подходящие вспомогательные вещества хорошо известны специалистам в области фармацевтики, и в настоящем документе представлены неограничивающие примеры подходящих вспомогательных веществ. Подходит ли конкретное вспомогательное вещество для включения в фармацевтическую композицию или лекарственную форму зависит от множества факторов, хорошо известных в данной области техники, включая, помимо прочего, способ введения лекарственной формы пациенту. Например, лекарственные формы для перорального применения, такие как таблетки, могут содержать вспомогательные вещества, которые не подходят для использования в лекарственных формах для перорального применения. Пригодность конкретного вспомогательного вещества также может зависеть от конкретных активных ингредиентов в лекарственной форме.

Подобно количеству и типам вспомогательных веществ количества и конкретные типы активных ингредиентов в лекарственной форме могут отличаться в зависимости от факторов, таких как, помимо прочего, способ, которым они должны вводиться пациентам. Однако типичные лекарственные формы, представленные в настоящем документе, находятся в диапазоне от около 0,1 до около 1000 мг в день, вводимых в виде однократной дозы один раз в день утром или в виде разделенных доз в течение дня. Более конкретно, суточная доза может вводиться два, три или четыре раза в сутки равными дозами. В частности, диапазон суточной дозы может составлять от около 0,1 до около 500 мг в день, более конкретно от около 0,1 до около 200 мг в день. Диапазон суточной дозы может составлять 1, 2, 3, 4 или 5 мг. При ведении пациента терапию можно начинать с более низкой дозы, возможно, от около 1 до около 25 мг, и при необходимости повышать ее до около 200-1000 мг в день в виде однократной или разделенных доз, в зависимости от общего ответа пациента.

Лекарственные формы для перорального применения

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции, которые подходят для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных лекарственных форм, таких как, помимо прочего, таблетки (например, жевательные таблетки), капли, капсулы и жидкости (например, ароматизированные сиропы). Такие лекарственные формы содержат предварительно определенные количества активных ингредиентов и могут быть получены фармацевтическими методами, хорошо известными специалистам в данной области техники, см., в целом, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton Pa. (1990).

Типичные лекарственные формы для перорального применения, представленные в настоящем документе, получают путем объединения активного(ых) ингредиента(ов) в однородной смеси с по меньшей мере одним вспомогательным веществом в соответствии с общепринятыми методиками фармацевтического составления лекарственных средств. Вспомогательные вещества могут иметь самые разные формы в зависимости от формы препарата, необходимого для введения. Например, вспомогательные вещества, подходящие для использования в жидких или аэрозольных лекарственных формах для перорального применения, включают, помимо прочего, воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты и красители. Примеры вспомогательных веществ, подходящих для использования в твердых лекарственных формах для перорального применения (например, порошки, таблетки, капсулы и капли), включают, помимо прочего, крахмалы, сахара, микрокристаллическую целлюлозу, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие и разрыхлители.

При необходимости таблетки могут иметь покрытие, наносимое стандартными водными или неводными методиками. Такие лекарственные формы можно получать любым из фармацевтических способов. Как правило, фармацевтические композиции и лекарственные формы получают путем равномерного и тщательного смешивания активных ингредиентов с жидкими носителями, тонко измельченными твердыми носителями или с обоими, а затем, при необходимости, придания продукту желаемой формы.

Например, таблетку можно получать прессованием или формованием. Прессованные таблетки могут быть приготовлены путем прессования в подходящем устройстве активных ингредиентов в свободно-текучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно, в смеси со вспомогательным веществом. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в подходящем устройстве смеси порошкообразного соединения, смоченной инертным жидким разбавителем.

Примеры вспомогательных веществ, которые можно использовать в лекарственных формах для перорального применения по настоящему изобретению, включают, помимо прочего, связующие, наполнители, разрыхлители и смазывающие вещества. Связующие, подходящие для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, включают, помимо прочего, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, природные и синтетические смолы, такие как гуммиарабик, альгинат натрия, альгиновую кислоту, другие альгинаты, порошкообразный трагакант, гуаровую камедь, целлюлозу и ее производные (например, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу), поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, предварительно желатинизированный крахмал, гидроксипропилметил целлюлозу (например, №№ 2208, 2906, 2910), микрокристаллическую целлюлозу и их смеси.

Примеры наполнителей, подходящих для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, раскрытых в настоящем документе, включают, помимо прочего, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси. Связующее или наполнитель в фармацевтических композициях согласно изобретению обычно присутствует в количестве от около 50 до около 99 массовых процентов фармацевтической композиции или лекарственной формы.

Подходящие формы микрокристаллической целлюлозы включают, помимо прочего, материалы, продаваемые как AVICEL-PH-101™, AVICEL-PH-103™, AVICEL RC-581™, AVICEL-PH-105™ (доступные от FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Маркус-Гук, Пенсильвания), и их смеси. Конкретное связующее представляет собой смесь микрокристаллической целлюлозы и карбоксиметилцеллюлозы натрия, продаваемую как AVICEL RC-58™. Подходящие безводные вспомогательные вещества или добавки с низким содержанием влаги включают AVICEL-PH-103™ и крахмал 1500 LM™.

Разрыхлители используются в композициях, предложенных в настоящем документе, для получения таблеток, которые распадаются при воздействии водной среды. Таблетки, содержащие слишком большое количество разрыхлителя, могут распадаться при хранении, в то время как таблетки, содержащие слишком малое количество, могут не распадаться с желаемой скоростью или в желаемых условиях. Таким образом, достаточное количество разрыхлителя, которое не является ни слишком большим, ни слишком малым, чтобы пагубно изменить высвобождение активных ингредиентов, следует использовать для образования твердых лекарственных форм для перорального применения по настоящему изобретению. Количество используемого разрыхлителя варьируется в зависимости от типа композиции и легко определимо для специалистов в данной области техники. Типичные фармацевтические композиции содержат от около 0,5 до около 15 массовых процентов разрыхлителя, конкретно от около 1 до около 5 мас.% разрыхлителя.

Разрыхлители, которые можно использовать в фармацевтических композициях и лекарственных формах, представленных в настоящем документе, включают, помимо прочего, агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, полакрилин калия, натрия гликолят крахмала, картофельный или тапиоковый крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди и их смеси.

Смазывающие вещества, которые можно использовать в фармацевтических композициях и лекарственных формах, представленных в настоящем документе, включают, помимо прочего, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, натрия лаурилсульфат, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллауреат, агар и их смеси. Дополнительные смазочные вещества включают, например, силоидный силикагель (AEROSIL 200™, производимый WR Grace Co., Балтимор, Мэриленд), коагулированный аэрозоль синтетического кремнезема (продаваемый Degussa Co., Plano, Техас), CAB-O-SIL™ (пирогенный диоксид кремния, продаваемый Cabot Co., Бостон, Массачусетс) и их смеси. Если смазывающие вещества вообще используются, они обычно используются в количестве менее около 1 мас.% фармацевтических композиций или лекарственных форм, в которые они включены.

Лекарственные формы для парентерального применения

Лекарственные формы для парентерального применения можно вводить пациентам различными путями, включая, помимо прочего, подкожную, внутривенную (включая болюсную инъекцию), внутримышечную и внутриартериальную инъекцию. Поскольку их введение обычно обходит естественную защиту пациента от загрязняющих веществ, лекарственные формы для парентерального применения предпочтительно являются стерильными или их можно стерилизовать перед введением пациенту. Примеры лекарственных форм для парентерального применения включают, помимо прочего, растворы, готовые для инъекций, сухие продукты, готовые к растворению или суспендированию в фармацевтически приемлемой среде-носителе для инъекций, готовые для инъекции суспензии, и эмульсии.

Подходящие среды-носители, которые можно использовать для получения лекарственных форм для парентерального применения, представленных в настоящем документе, хорошо известны специалистам в данной области техники. Примеры включают, помимо прочего, воду для инъекций USP; водные среды-носители, такие как, помимо прочего, раствор хлорида натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, раствор декстрозы для инъекций, раствор декстрозы и хлорида натрия для инъекций и раствор Рингера с лактатом для инъекций; смешиваемые с водой среды-носители, такие как, помимо прочего, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные среды-носители, такие как, помимо прочего, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмиририлат и бензилбензоат.

Соединения, которые увеличивают растворимость одного или более активных ингредиентов, раскрытых в настоящем документе, также могут быть включены в лекарственные формы для парентерального применения, представленные в настоящем документе.

Комбинированное лечение

Также в настоящем документе предложены виды комбинированной терапии, например, совместное введение раскрытого соединения и дополнительного активного агента как часть конкретной схемы лечения, предназначенной для обеспечения благоприятного эффекта от совместного действия этих терапевтических агентов. Благоприятный эффект комбинации включает, помимо прочего, фармакокинетическое или фармакодинамическое совместное действие, возникающее в результате комбинации терапевтических агентов. Введение этих терапевтических средств в комбинации обычно осуществляется в течение определенного периода времени (обычно в течение недель, месяцев или лет в зависимости от выбранной комбинации). Комбинированная терапия предполагает введение нескольких терапевтических агентов последовательным образом, т.е., когда каждый терапевтический агент вводится в разное время, а также введение этих терапевтических агентов или по меньшей мере двух терапевтических агентов практически одновременно.

Практически одновременное введение осуществляется, например, путем введения субъекту одного препарата или композиции (например, таблетки или капсулы с фиксированным соотношением каждого терапевтического агента) или нескольких отдельных препаратов (например, капсул) для каждого из терапевтических агентов. Последовательное или практически одновременное введение каждого терапевтического агента осуществляется любым подходящим путем, включая, помимо прочего, пероральные пути, внутривенные пути, внутримышечные пути и прямое всасывание через ткани слизистой оболочки. Терапевтические агенты вводятся одним и тем же путем или разными путями. Например, первый терапевтический агент выбранной комбинации вводят посредством внутривенной инъекции, тогда как другие терапевтические агенты комбинации вводят перорально. Альтернативно, например, все терапевтические агенты вводят перорально или все терапевтические агенты вводят посредством внутривенной инъекции.

Комбинированная терапия также включает введение терапевтических агентов, как описано выше, в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами и видами безмедикаментозной терапии. Если комбинированная терапия дополнительно включает безмедикаментозное лечение, безмедикаментозное лечение проводят в любое подходящее время до достижения благоприятного эффекта от совместного действия комбинации терапевтических агентов и безмедикаментозного лечения. Например, в соответствующих случаях благоприятный эффект все еще достигается, когда безмедикаментозное лечение временно отменяется из-за введения терапевтических агентов, возможно, на дни или даже недели.

Компоненты комбинации вводятся пациенту одновременно или последовательно. Следует понимать, что компоненты присутствуют в одном и том же фармацевтически приемлемом носителе и, следовательно, вводятся одновременно. Альтернативно активные ингредиенты присутствуют в отдельных фармацевтических носителях, таких как обычные лекарственные формы для перорального применения, которые вводятся либо одновременно, либо последовательно.

Например, для предполагаемого лечения боли раскрытое соединение вводят совместно с другим терапевтическим средством от боли, таким как опиоид, модулятор каннабиноидного рецептора (CB-1 или CB-2), ингибитор COX-2, ацетаминофен и/или нестероидное противовоспалительное средство. Дополнительные терапевтические средства, например для лечения боли, которые вводятся совместно, включают морфин, кодеин, гидроморфон, гидрокодон, оксиморфон, фентанил, трамадол и леворфанол.

Другие предполагаемые терапевтические средства для совместного введения включают аспирин, напроксен, ибупрофен, салсалат, дифлунизал, дексипрофен, фенопрофен, кетопрофен, оксапрозин, локсопрофен, индометацин, толметин, сулиндак, этодолак, кеторолак, пироксикам, мелоксикам, теносикам, дроксикам, лорноксикам, целекоксиб, парекоксиб, римонабант и/или эторикоксиб.

Примеры

Пример 1. Форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

Форму А получали с помощью нескольких растворителей, включая метанол, изопропилацетат и смесь этанола/воды в соотношении 9:1. Форму А также получали путем суспендирования исходного материала (смеси форм А/С) в толуоле при КТ (комнатной температуре) в течение 1 дня. Спектры ЯМР формы А показывают следовое количество толуола на поверхности. Измеренная ВЭЖХ чистота образца формы А составила 99,87% площади. Форма А имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, показывающую эндотерму с начальной точкой около 111-112°C и максимальной точкой около 113°C (показано на фиг. 2). Форма А имеет термограмму термогравиметрического анализа, показывающую потерю массы менее около 0,1% при нагревании от около 30 до около 100°C, что указывает на безводный материал (показано на фиг. 2).

График изотермы динамической сорбции паров (DVS) формы А был получен при 25°C в диапазоне от 0 до 95% ОВ (относительной влажности) (показано на фиг. 3). Поглощение воды 0,05% наблюдалось при 25°C/80% ОВ. Сравнение XRPD показало, что не наблюдали изменения формы для формы А после испытания DVS (показано на фиг. 4).

Образец формы А показал хорошую физическую и химическую стабильность в условиях ускоренной деградации при 25°C/60% ОВ и 40°C/75% ОВ в течение 3 месяцев. Порошковые рентгеновские ди-

фрактограммы, сравнивающие форму А до и после условий ускоренной деградации, показаны на фиг. 5. Пики на XRPD для формы А показаны в табл. 1 и 2 (различные приборы и образцы для XRPD; пики ниже определенной амплитуды для ясности опущены).

Таблица 1

Пики на XRPD для формы А			
№	2-тета(град.)	d(угл.)	Высота (отсчеты)
1	4,9	17,85	445
2	9,9	8,906	7062
3	12,5	7,086	450
4	13,4	6,625	1881
5	14,0	6,324	3185
6	14,2	6,212	3613
7	14,9	5,934	4377
8	16,0	5,545	1117
9	16,5	5,378	3668
10	16,7	5,302	461
11	17,3	5,131	2862
12	18,1	4,888	10138
13	18,8	4,721	543
14	19,3	4,589	2757
15	19,7	4,50	561
16	19,9	4,449	6638
17	20,1	4,405	12550
18	20,6	4,311	3593
19	21,4	4,151	2679
20	22,3	3,975	21984
21	23,1	3,851	3116
22	24,1	3,684	1875
23	24,7	3,605	4728
24	25,1	3,551	636
25	26,1	3,415	947
26	27,0	3,301	2208
27	27,2	3,279	2457
28	28,0	3,185	852
29	28,8	3,100	535
30	29,3	3,041	1477
31	31,2	2,863	536
32	32,2	2,777	594
33	34,3	2,615	457
34	36,7	2,446	592
35	38,2	2,352	607

Таблица 2

Пики на XRPD для формы А			
№	2-тета(град.)	d(угл.)	Высота (отсчеты)
1	4,9	17,85	445
2	9,9	8,906	7062
3	12,5	7,086	450
4	13,4	6,625	1881
5	14,0	6,324	3185
6	14,2	6,212	3613
7	14,9	5,934	4377
8	16,0	5,545	1117
9	16,5	5,378	3668
10	16,7	5,302	461
11	17,3	5,131	2862
12	18,1	4,888	10138
13	18,8	4,721	543
14	19,3	4,589	2757
15	19,7	4,50	561
16	19,9	4,449	6638
17	20,1	4,405	12550
18	20,6	4,311	3593
19	21,4	4,151	2679
20	22,3	3,975	21984
21	23,1	3,851	3116
22	24,1	3,684	1875
23	24,7	3,605	4728
24	25,1	3,551	636
25	26,1	3,415	947
26	27,0	3,301	2208
27	27,2	3,279	2457
28	28,0	3,185	852
29	28,8	3,100	535
30	29,3	3,041	1477
31	31,2	2,863	536
32	32,2	2,777	594
33	34,3	2,615	457
34	36,7	2,446	592
35	38,2	2,352	607

Пример 2. Форма В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

Форму В получали с помощью смеси ацетонитрил/вода в соотношении 9:1. Форму В также получали диффузией паров жидкости из смеси этилацетат/н-гептан, а также выпариванием в чистом метилацетате, ацетоне или метиленхлориде. Пики на XRPD для формы В показаны в табл. 3. Потеря массы менее 1,0% наблюдалась при нагревании от около 30 до около 100°C. Результат DSC показал резкую начальную точку эндотермы при 91°C и максимальную точку эндотермы при около 95°C. На основе низкой потери массы согласно ТГА и единственной резкой точки эндотермы согласно ДСК было предположено, что форма В безводная.

Таблица 3

Пики на XRPD для формы В

№	2-тета(град.)	d(угл.)	Высота (отсчеты)
1	6,9	12,86	341
2	9,1	9,74	232
3	10,4	8,522	563
4	11,5	7,700	142
5	12,7	6,985	359
6	13,1	6,730	257
7	13,8	6,39	273
8	14,3	6,182	473
9	15,1	5,847	2206
10	16,2	5,465	8503
11	17,3	5,114	551
12	17,9	4,950	2243
13	18,2	4,871	9600
14	18,7	4,754	4314
15	19,2	4,619	4926
16	20,1	4,421	3639
17	20,7	4,289	859
18	20,8	4,262	1649
19	21,1	4,205	2422
20	21,3	4,165	1181
21	21,6	4,120	421
22	22,7	3,922	1134
23	23,0	3,861	720
24	24,3	3,661	1424
25	25,0	3,566	2080
26	25,4	3,498	525
27	25,8	3,458	460
28	27,0	3,301	568
29	27,4	3,252	1417
30	27,6	3,224	827
31	28,4	3,143	238
32	29,4	3,036	402
33	29,9	2,991	128
34	30,6	2,924	715
35	31,7	2,823	129
36	33,5	2,673	139
37	34,8	2,575	198
38	37,0	2,431	179
39	39,5	2,282	190

Пример 3. Форма С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

Форму С получали, когда форму В суспендировали в FaSSIF-v2 или FeSSIF-v2 при 37°C в течение 2 ч. Форму С также можно получать из смеси хлороформ/гексан в соотношении 1:3. ДСК демонстрирует эндотерму с максимальной точкой при около 99°C, а ТГА демонстрирует потерю массы менее около 0,15% при нагревании от около 30°C до около 150°C, что указывает на то, что форма С представляет собой ангидрид. Пики на XRPD для формы С показаны в табл. 4.

Таблица 4

Пики на XRPD для формы С

№	2-тета(град.)	d(угл.)	Высота (отсчеты)
1	5,1	17,18	1235
2	8,5	10,42	146
3	10,2	8,633	661
4	10,4	8,463	402
5	10,6	8,340	697
6	10,8	8,179	426
7	12,3	7,209	4781
8	12,6	7,007	943
9	14,1	6,294	1700
10	14,7	6,021	1871
11	14,8	5,963	2174
12	15,4	5,747	691
13	15,5	5,699	2577
14	15,7	5,628	1504
15	16,2	5,452	2030
16	16,8	5,259	5422
17	17,1	5,194	1475
18	17,3	5,135	611
19	18,0	4,928	9698
20	18,2	4,876	4834
21	18,5	4,798	6212
22	18,7	4,752	576
23	19,5	4,551	6357
24	20,0	4,444	11680
25	20,5	4,333	2281
26	21,0	4,223	15490
27	21,4	4,144	6065
28	21,8	4,070	1064
29	22,2	3,994	1216
30	22,8	3,893	4382
31	23,3	3,808	2959
32	23,8	3,736	989

33	24,6	3,616	5533
34	25,5	3,490	6853
35	25,9	3,434	3080
36	26,4	3,375	372
37	26,6	3,348	605
38	27,0	3,305	1594
39	27,6	3,226	229
40	28,0	3,186	201
41	28,2	3,159	248
42	29,6	3,019	2177
43	31,2	2,868	498
44	31,3	2,852	398
45	32,0	2,797	477
46	32,8	2,728	299
47	33,3	2,692	205
48	34,2	2,621	165
49	34,5	2,598	269
50	36,0	2,490	417
51	36,5	2,462	472
52	37,2	2,418	92

Пример 4. Форма D (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

Форму D можно получать из суспензии формы B в МТБЭ при комнатной температуре в течение 10 дней. ДСК демонстрирует эндотерму с максимальной точкой при около 101°C, а ТГА демонстрирует потерю массы менее около 0,054% при нагревании от около 30 до около 150°C, что указывает на то, что форма D представляет собой ангидрид. Пики на XRPD для формы D показаны в табл. 5.

Таблица 5

Пики на XRPD для формы D

№	2-тета(град.)	d(угл.)	Высота (отсчеты)
1	5,9	15,094	2047
2	8,4	10,530	900
3	8,8	10,088	630
4	9,5	9,323	538
5	11,7	7,558	498
6	13,4	6,625	8528
7	14,0	6,305	2653
8	14,3	6,183	716
9	14,8	5,985	2408
10	15,3	5,794	365
11	16,1	5,510	4141
12	16,8	5,284	2986
13	17,8	4,981	907
14	18,0	4,924	1322
15	18,3	4,831	6368
16	18,6	4,762	2087
17	18,8	4,707	634
18	19,5	4,553	2557
19	19,8	4,488	2428
20	20,7	4,291	4145
21	21,0	4,218	11450
22	22,0	4,033	1042
23	22,8	3,893	1266
24	23,0	3,859	1217
25	23,8	3,734	23683
26	24,4	3,643	3299
27	24,8	3,588	1917
28	25,5	3,491	514
29	26,3	3,389	1610
30	26,7	3,341	8142
31	26,9	3,313	1471
32	28,0	3,187	402
33	29,5	3,021	5758
34	32,5	2,755	965
35	33,3	2,688	774
36	34,1	2,630	168
37	34,5	2,597	409
38	34,8	2,577	418
39	35,0	2,560	253
40	36,2	2,480	555
41	36,9	2,433	224
42	37,2	2,413	319
43	37,8	2,376	248
44	38,6	2,329	294
45	39,6	2,276	359

Пример 5. Форма E (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

Форма E может быть получена из суспензии формы C в смеси хлороформ/гексан при комнатной температуре в течение 9 дней. ДСК демонстрирует эндотерму с максимальной точкой при около 104°C, а ТГА демонстрирует потерю массы менее около 0,37 % при нагревании от около 30 до около 150°C, что указывает на то, что форма E представляет собой ангидрид. Пики на XRPD для формы E показаны в табл. 6.

Таблица 6

Пики на XRPD для формы E			
№	2-тета(град.)	d(угл.)	Высота (отсчеты)
1	7,5	11,73	333
2	9,1	9,71	115
3	10,9	8,144	698
4	12,7	7,006	1164
5	14,0	6,327	793
6	14,3	6,173	1113
7	15,8	5,622	2425
8	16,2	5,462	915
9	16,8	5,279	274
10	17,2	5,158	1845
11	17,8	4,985	2556
12	18,4	4,818	1879
13	19,7	4,502	1215
14	20,3	4,371	778
15	21,3	4,167	2749
16	21,9	4,054	2304
17	22,7	3,923	377
18	22,8	3,892	5540
19	23,5	3,790	358
20	24,2	3,681	1614
21	25,4	3,511	392
22	25,6	3,475	839
23	26,2	3,399	398
24	27,3	3,264	171
25	28,3	3,156	237
26	29,0	3,075	342
27	29,7	3,007	278
28	30,0	2,975	310
29	30,7	2,910	151

Пример 6. Испытания на стабильность и растворимость.

Испытание на стабильность раствора для формы А проводили для оценки существенной деградации (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в физиологически значимой среде. Раствор (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата (1 мг/мл) получали в смеси ацетонитрил/вода (50/50 об./об.). Во флакон добавляли исследуемую среду (1990 мкл). Исследуемые оцениваемые среды включали буферы с pH 1-8, искусственный желудочный сок (SGF), искусственный кишечный сок натощак (FaSSIF) и искусственный кишечный сок в состоянии сытости (FeSSIF). Маточный раствор (10 мкл) добавляли во флакон, содержащий среду. Эту смесь перемешивали для надлежащего перемешивания и переносили во флакон для ВЭЖХ, который помещали в автоматический пробоотборник, поддерживаемый при 37°C. Из флакона повторно каждые 4 ч отбирали пробы для инжектора в течение 24 ч. Результаты показаны в табл. 7. Растворимость показана в табл. 8.

Таблица 7

Данные химической стабильности раствора для кристаллической формы А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата при 37°C

Время (ч)	pH=1	pH=3	pH=5,0	pH=6,8	pH=8,0	SGF	FaSSIF	FeSSIF
0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
4	99,6	99,8	100,9	100,2	101,3	100,2	100,6	99,6
8	100,3	99,8	101,7	100,8	100,5	100,1	100,2	100,2
12	100,3	98,5	99,9	100,1	99,7	99,2	100,5	99,7
16	99,9	99,3	100,7	100,0	100,1	99,7	100,3	99,6
20	101,9	99,6	99,9	99,6	98,7	100,4	100,0	99,8
24	100,5	99,5	99,6	99,0	99,4	99,6	100,0	99,7

Таблица 8

Растворимость кристаллической формы А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в физиологически значимой среде (37°C)

Среда	Конечное измеренное рН	Растворимость (мг/мл)*
Буфер HCl/NaCl с рН 1,0	1,47	>20
Фосфатный буфер с рН 2,5	3,44	4,326
Фосфатный буфер с рН 3	4,20	1,251
Ацетатный буфер с рН 4	4,18	0,696
Ацетатный буфер с рН 5	5,14	0,091
Фосфатный буфер с рН 6,8	6,88	0,007
Фосфатный буфер с рН 8,0	8,10	0,005
SGF с пепсином	1,75	>20
FaSSiF	6,48	0,146
FeSSiF	5,17	1,018
рН 1 (0,1 н. HCl)	1,48	>20
рН 2 (0,01 н. HCl)	3,55	3,858
рН 3 (0,001 н. HCl)	4,90	0,057
рН 4 (0,0001 н. HCl)	7,78	0,011
Вода	8,10	0,012

Пример 7. Полиморфный скрининг при нагрузке.

Был проведен полиморфный скрининг при нагрузке с использованием формы В в качестве исходной формы. Испытания проводились при комнатной температуре или ниже в различных растворителях. Результаты показаны в табл. 9.

Таблица 9

Полиморфный скрининг при нагрузке с использованием формы В в качестве исходной формы при комнатной температуре или ниже

Эксперимент	Растворитель	Темп.	Состояние	Результат
1	Этилацетат	Комнатная*	Суспензия	Форма А
2	Изопропилацетат	Комнатная	Суспензия	Форма А
3	Ацетон	4 °С	Выпаривание	Форма В
4	Дихлорметан	4 °С	Выпаривание	Форма В
5	Ацетонитрил	Комнатная*	Суспензия	Форма А
6	2-Ме ТГФ	4 °С	Выпаривание	Форма А
7	H ₂ O/MeOH 1/3 (об./об.) Aw ~ 0,5	Комнатная*	Суспензия	Форма А
8	H ₂ O/MeCN 1/3 (об./об.) Aw ~ 0,9	4 °С	Выпаривание	В основном форма С
9	МТБЭ	Комнатная	Суспензия	Форма D
10	EtOH	Комнатная*	Суспензия	Форма А
11	2-Пропанол	Комнатная*	Суспензия	Форма А
12	Нитрометан	Комнатная*	Суспензия	Форма А
13	H ₂ O	Комнатная	Суспензия	Форма А
14	Капли ДМСО, диспергированные в воде	Комнатная	Суспензия	Форма В

* Первоначально наблюдался прозрачный раствор; продолжение перемешивания при 4°C в течение 1 дня, далее при КТ в течение 9 дней.

Пример 8. Полиморфный скрининг.

Был проведен полиморфный скрининг при 50°C. Раствор, исходно полученный из формы В, был приготовлен в концентрации около 50 мг в от 100 до 300 мкл растворителей, перечисленных в табл. 10.

Раствор перемешивали при 50°C в течение 24 ч.

Таблица 10

Полиморфный скрининг при 50°C

Условие	Состояние	Результат
H ₂ O	Суспензия	Форма А
МТБЭ	Суспензия	Форма А
CPME	Прозрачный раствор	Только прозрачная пленка от выпаривания

Пример 9. Исследование с помощью лиофилизации.

Были предприняты попытки получить аморфный материал путем лиофилизации формы В. Форму В лиофилизировали с помощью сублимационной сушилки LyoSys 3 в основной зоне DPD при -40°C в течение ночи. Результаты показаны в табл. 11.

Таблица 11

Попытки лиофилизации

Эксперимент	Форма/растворитель	Результат
1	240 мг формы В в H ₂ O:MeCN ~ 4:1	Форма А
2	240 мг формы В в H ₂ O:MeCN ~ 3:2	Форма В
3	240 мг формы В в H ₂ O:MeCN ~ 2:1	Форма В

Пример 10. Исследование растворимости формы А.

Растворимость оценивали через 2 ч и 24 ч для формы А в FaSSIF-v2 и FeSSIF-v2 при 37°C. Приблизительно 40 мг образца формы А добавляли в 2,0 мл соответствующей биосреды с образованием суспензии с последующим встряхиванием при 500 об/мин при 37°C. Через 2 ч и 24 ч супернатанты выделяли центрифугированием (7000 об/мин в течение 5 мин) с последующей фильтрацией через мембрану из ПТФЭ на 0,45 мкм и тестировали по концентрации методом ВЭЖХ и рН. Остаточные твердые вещества охарактеризовали с помощью XRPD. Как обобщено в табл. 12, измеренная 24-часовая растворимость формы А в FaSSIF-v2 и FeSSIF-v2 составила 0,063 и 1,1 мг/мл соответственно. Картины XRPD показали, что после оценки растворимости изменений формы не наблюдалось.

Таблица 12

Краткое описание оценки растворимости формы А при 37°C

Среда	Момент времени (ч)	Растворимость (мг/мл)	Наблюдение	Конечная форма	Конечное рН
FaSSIF (рН 6,5)	2	0,063	Мутная	Форма А	6,5
FaSSIF (рН 6,5)	24	0,063	Мутная	Форма А	6,6
FeSSIF (рН 5,8)	2	1,0	Мутная	Форма А	5,9
FeSSIF (рН 5,8)	24	1,1	Мутная	Форма А	6,0

Пример 11. Исследование стабильности формы А в твердом состоянии в условиях ускоренной деградации.

Оценку стабильности в твердом состоянии (условия ускоренной деградации) выполняли для формы А в условиях 25°C/60% ОВ и 40°C/75% ОВ. Подробная процедура, используемая для оценки стабильности, приведена ниже:

- 1) взвесить приблизительно 30 мг образца формы А в каждый флакон объемом 3 мл;
- 2) накрыть флакон Parafilm® и проткнуть иглой 15 отверстий в Parafilm®;
- 3) поместить флакон в камеру для стабилизации при 25°C/60% ОВ или 40°C/75% ОВ; и
- 4) отобрать образцы для XRPD, ТГА, ДСК, чистоты согласно ВЭЖХ и анализов на количественное содержание через 2, 4 и 6 недель и 3 месяца.

Результаты оценки стабильности в твердом состоянии обобщены в табл. 13. Примеси приведены в табл. 14. На основании результатов определены характеристики согласно XRPD, ТГА и ДСК не наблюдалось значительного изменения формы или снижения чистоты согласно ВЭЖХ через 3 месяца в обоих условиях. Таким образом, образец формы А продемонстрировал хорошую физическую и химическую стабильность при 25°C/60% ОВ и 40°C/75% ОВ в течение 3 месяцев.

Таблица 13

Обобщение результатов в отношении стабильности

Момент времени	Условие	Кристаллическая форма	Потеря массы при ТГА (% до 100 °С)	Эндотерма при ДСК	Чистота при ВЭЖХ (% площади)	Анализ по сравнению с контролем при 5 °С (%)
						Не анализировали
Начальная	-	Форма А	1,2	110,9	99,86	Не анализировали
2 недели	25 °С/60% ОВ	Форма А	1,1	110,1	99,84	101,2
	40 °С/75% ОВ	Форма А	1,1	110,5	99,78	98,1
4 недели	25 °С/60% ОВ	Форма А	1,7	110,9	99,86	101,4
	40 °С/75% ОВ	Форма А	1,9	110,8	99,86	101,3
6 недель	25 °С/60% ОВ	Форма А	0,2	110,4	99,86	99,7
	40 °С/75% ОВ	Форма А	0,8	110,8	99,86	99,2

Момент времени	Условие	Кристаллическая форма	Потеря массы при ТГА (% до 100 °С)	Эндотерма при ДСК	Чистота при ВЭЖХ (% площади)	Анализ по сравнению с Хиральной чистотой при 5 °С (%)	
						Не анализировали	100*
Начальная	Не анализировали	Форма А	1,2	110,9	99,86	Не анализировали	100*
3 месяца	25 °С/60% ОВ	Форма А	0,03	112,6	99,86	97,3	100
	40 °С/75% ОВ	Форма А	0,01	112,9	99,86	96,9	100

*: Хиральная чистота была проверена для исходного материала после хранения при -20°С в течение около 3 месяцев.

Таблица 14

Обобщение по % площади всех примесей при исследовании стабильности в твердом состоянии

Момент времени	Условие	% площади				
		Прим. (ОВУ 0,81)	1АФИ (1,00)	(ОВУ)Прим. (ОВУ 1,04)	2Прим. (ОВУ 1,74)	3
Начальная	Не анализировали	0,09	99,86	--	0,05	
2 недели	25 °С/60% ОВ	0,07	99,84	--	0,09	
	40 °С/75% ОВ	0,08	99,78	0,07	0,07	
4 недели	25 °С/60% ОВ	0,07	99,86	--	0,07	
	40 °С/75% ОВ	0,07	99,86	--	0,07	
6 недель	25 °С/60% ОВ	0,07	99,86	--	0,07	
	40 °С/75% ОВ	0,07	99,86	--	0,07	

--: <0,05.

Момент времени	Условие	% площади		
		Прим. 1 (ОВУ 0,81)	АФИ (ОВУ 1,00)	Прим. 3 (ОВУ 1,74)
Начальная	Не анализировали	0,09	99,86	0,05
3 месяца	25 °С/60% ОВ	0,09	99,86	0,05
	40 °С/75% ОВ	0,09	99,86	0,05

Пример 12. Определение характеристик формы А в твердом состоянии.

Обобщение результатов определения исходных характеристик в твердом состоянии кристаллической формы А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, включая рКа, измерение коэффициента распределения (log D_{7,4}) и 2-часовая равновесная

растворимость в FaSSiF и FeSSiF (версия 2) представлены в настоящем документе. Все полученные результаты обобщены в табл. 15. Значения рКа сначала были предварительно определены Marvin®, а затем обнаружены Sirius T3 в диапазоне от 2,0 до 12,0 (в трех экземплярах). Log D_{7,4} измеряли с помощью системы растворителей фосфатного буфера с рН 7,4 и н-октанола методом встряхивания колбы. Тем временем, измеренная 2-часовая равновесная растворимость (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в FaSSiF и FeSSiF (версия 2) составляла 0,12 и 0,080 мг/мл.

Таблица 15

Обобщение результатов рКа, Log D и растворимости		2-часовая равновесная		
рКа		растворимость (мг/мл)		
Предполагаемое значение рКа	Измеренное значение рКа	Log D _{7,4}	FaSSiF	FeSSiF
2,26, 6,67	5,79	3,76	0,12	0,080

Значения рКа были предварительно определены и обнаружены в диапазоне от 2,0 до 12,0 N/A: нет измерений.

Пример 13. Растворимость формы А.

Приблизительную растворимость формы А определяли в 20 системах растворителей при КТ (комнатной температуре). Приблизительно 2 мг образца добавляли в стеклянный флакон объемом 3 мл. Растворители из табл. 16 затем добавляли во флаконы поэтапно (100 мкл за этап) до тех пор, пока твердые вещества не растворялись визуально или не достигался общий объем 2 мл. Результаты в отношении растворимости, приведенные в табл. 16, использовались для выбора растворителя при планировании скринингового эксперимента.

Таблица 16

Приблизительная растворимость формы А при КТ

Растворитель	Растворимость (мг/мл)	Растворитель	Растворимость (мг/мл)
MeOH	S>23,0	1,4-диоксан	S>22,0
EtOH	S>17,0	ДХМ	S>19,0
IPA	S>24,0	CHCl ₃	S>19,0
Ацетон	S>17,0	ACN	S>24,0
МИБК	S>24,0	Анизол	S>20,0
EtOAc	S>26,0	Толуол	4,5<S<6,0
IPAc	S>21,0	н-гептан	S<0,9
МТБЭ	7,7<S<11,5	NMP	S>21,0
ТГФ	S>26,0	DMCO	S>20,0
2-MeTHF	S>23,0	H ₂ O	S>1,0

Пример 14. Растворимость формы В.

Растворимость оценивали через 2 ч для формы В в FaSSiF-v2 и FeSSiF-v2 при 37°C. Приблизительно от 10 до 20 мг образца формы В добавляли в 0,8 мл соответствующей биологически значимой среды для образования суспензии с последующим встряхиванием при 500 об/мин при 37°C. Через 2 ч супернатанты выделяли центрифугированием (7200 об/мин в течение 5 мин) с последующей фильтрацией через мембрану из ПТ ФЭ на 0,45 мкм и тестировали по концентрации методом ВЭЖХ и рН. Остаточные твердые вещества охарактеризовали с помощью XRPD. Как обобщено в табл. 17, форма В превращалась в новую форму (форму С) после оценки растворимости, тогда как измеренная растворимость в FaSSiF-v2 и FeSSiF-v2 составила 0,12 и 0,080 мг/мл соответственно.

Таблица 17

Краткое описание оценки растворимости формы В при 37°C

Среда	Момент времени (ч)	Растворимость (мг/мл)	Наблюдение	Конечная форма	Конечное рН
FaSSiF (рН 6,5)	2	0,12	Мутная	Форма С	6,6
FeSSiF (рН 5,8)	2	0,08	Мутная	Форма С	5,9

Приблизительно от 55 до 90 мг формы В добавляли в стеклянный флакон объемом 4 мл. Добавляли растворители из списка в табл. 18 в каждый флакон. Эти образцы перемешивали в течение 3 мин перед визуальной оценкой растворимости.

Таблица 18

Краткое описание оценки растворимости формы В при комнатной температуре

1	Этилацетат	>800 мг/мл
2	Изопропилацетат	<810 мг/мл
3	Ацетон	>430 мг/мл
4	Дихлорметан	>830 мг/мл
5	Ацетонитрил	>720 мг/мл
6	2-Ме ТГФ	>810 мг/мл
7	H ₂ O/MeOH 1/3 (об./об.) Aw – 0,5	>780 мг/мл
8	H ₂ O/MeCN 1/3 (об./об.) Aw – 0,9	>730 мг/мл
10	EtOH	>800 мг/мл
11	2-Пропанол	>365 мг/мл
12	Нитрометан	>560 мг/мл

Пример 15. Эксперименты по добавлению антирастворителя.

Проводили эксперименты по добавлению антирастворителя. Всего было проведено 8 экспериментов по добавлению антирастворителя. Приблизительно 15 мг формы А растворяли в 0,5 мл растворителя с получением прозрачного раствора, и раствор перемешивали с помощью магнитной мешалки с последующим добавлением антирастворителя, чтобы вызвать осаждение, до тех пор, пока общее количество антирастворителя не достигло 10 мл. Осадок выделяли для анализа XRPD. Прозрачные растворы переносили в условия -20°C в течение 5 ч. Результаты, обобщенные в табл. 19, показали, что была получена только форма А.

Таблица 19

Растворитель	Антирастворитель	Твердая форма
EtOH		Форма А*
1,4-диоксан		Форма А
DMCO	H ₂ O	Форма А
ТГФ		Форма А
EtOAc		Форма А
CHCl ₃		Форма А*
Ацетон	n-гептан	Форма А*
ТГФ		Форма А*

*: Эти твердые вещества были получены суспендированием при -20°C.

Пример 16. Эксперименты по медленному выпариванию.

Эксперименты по медленному выпариванию проводились в 6 условиях. Приблизительно 15 мг формы А растворяли в 1,0 мл соответствующего растворителя в стеклянном флаконе объемом 3 мл. Визуально прозрачные растворы выпаривали при КТ, чтобы вызвать осаждение. Твердые вещества выделяли для анализа XRPD. Результаты, обобщенные в табл. 20, показали, что были получены форма А, форма В и аморфное вещество.

Таблица 20

Растворитель (об./об.)	Твердая форма
MeOH	Форма А
IPAc	Форма А
2-МеТНФ	Аморфная
ACN	Аморфная
EtOH:H ₂ O (9:1)	Форма А
ACN:H ₂ O (9:1)	Форма В

Пример 17. Эксперименты по медленному охлаждению.

Эксперименты по медленному охлаждению были проведены в 2 системах растворителей. Приблизительно 50 мг формы А суспендировали в 0,5-1,0 мл растворителя в стеклянном флаконе объемом 3 мл при КТ. Затем суспензию нагревали до 50°C, уравнивали в течение около 2 ч и фильтровали в новый флакон. Фильтраты медленно охлаждали до 5°C со скоростью 0,1°C/мин. Прозрачные растворы переносили в условия -20°C с последующим выпариванием досуха при КТ, а затем твердые вещества тестировали с помощью XRPD. Результаты, обобщенные в табл. 21, показали, что была получена только форма А.

Таблица 21

Обобщение экспериментов по медленному охлаждению Растворитель (об./об.)	Твердая форма
МТБЭ/EtOAc (9:1)	Форма А*
Толуол/EtOH (9:1)	Форма А*

*: Эти твердые вещества были получены выпариванием при КТ.

Пример 18. Эксперименты по превращению суспензии.

Проводили эксперименты по превращению суспензии. Эксперименты по превращению суспензии также проводились при КТ в 7 различных системах растворителей. Приблизительно 20 мг формы А суспендировали в 0,3-0,9 мл растворителя в стеклянном флаконе для ВЭЖХ. После перемешивания суспензий в течение 5 дней при КТ оставшиеся твердые вещества выделяли для анализа XRPD. После перемешивания получали прозрачные растворы, в которые добавляли антирастворитель н-гептан, чтобы вызвать кристаллизацию. Результаты, обобщенные в табл. 22, показали, что была получена только форма А.

Таблица 22

Обобщение экспериментов по превращению суспензии при КТ Растворитель (об./об.)	Твердая форма
МТБЭ	Форма А
Толуол	Форма А
Ацетон/н-гептан (1:2)	Форма А
ТГФ/н-гептан (1:2)	Форма А*
1,4-диоксан/H ₂ O (1:2)	Форма А
IPA/H ₂ O (937/63, aw~0,5)	Форма А
H ₂ O	Форма А

*: Твердые вещества были получены после добавления антирастворителя н-гептана.

Эксперименты по превращению суспензии также проводились при 50°C в 3 различных системах растворителей. Приблизительно 20 мг формы А суспендировали в 0,4-1,0 мл растворителя в стеклянном флаконе для ВЭЖХ. После перемешивания суспензий в течение 5 дней при 50°C оставшиеся твердые вещества выделяли для анализа XRPD. После перемешивания получали прозрачные растворы, в которые добавляли антирастворитель н-гептан, чтобы вызвать кристаллизацию. Результаты, обобщенные в табл. 23, показали, что была получена только форма А.

Таблица 23

Обобщение экспериментов по превращению суспензии при 50°C Растворитель (об./об.)	Твердая форма
МТБЭ	Форма А*
Толуол	Форма А*
H ₂ O	Форма А

*: Твердые вещества были получены после добавления антирастворителя н-гептана.

Пример 19. Эксперименты по диффузии паров жидкости.

Проводили эксперименты по диффузии паров жидкости. Было проведено четыре эксперимента по диффузии паров жидкости. Приблизительно 15 мг формы А растворяли в 0,5 мл растворителя с получением прозрачного раствора во флаконе объемом 3 мл. Затем этот раствор помещали во флакон объемом 20 мл с 4 мл антирастворителя. Флакон объемом 20 мл закрывали герметично крышкой и выдерживали при КТ, чтобы пары органических растворителей взаимодействовали с раствором. Осадки выделяли для анализа XRPD. Результаты, обобщенные в табл. 24, показали, что были получены форма А и форма В.

Таблица 24

Обобщение экспериментов по диффузии паров жидкости Растворитель	Антирастворитель	Твердая форма
ТГФ	H ₂ O	Форма А
EtOH		Форма А
EtOAc	н-гептан	Форма В
CHCl ₃		Форма А

Пример 20. Исследование взаимного превращения.

Проведено исследование взаимного превращения кристаллических форм. Чтобы понять взаимосвязь термодинамической стабильности между формой А и В, сравнительные эксперименты с суспензией проводили при КТ и 50°C в воде и толуоле. Перед исследованием форму А использовали для насыщения соответствующего растворителя перед тем, как его отфильтровать с получением почти насыщенного раствора. Равные количества образцов формы А и В взвешивали, а затем смешивали с приготовленным

почти насыщенным раствором с образованием новой суспензии, которую перемешивали с помощью магнитной мешалки (~1000 об/мин) при КТ и 50°C. Как обобщено в табл. 25, форма А была получена после суспендирования при КТ и 50°C в течение 1~3 недель, что указывает на то, что форма А была термодинамически более стабильной, чем форма В, от КТ до 50°C.

Таблица 25

Исследование термодинамической стабильности			
Исходная форма	Растворитель (об./об.)	Температура	Конечная форма
Форма А+В	H ₂ O/PhMe	КТ	Форма А
Форма А+В	H ₂ O/PhMe	50 °С	Форма А

Пример 21. Сравнительное исследование суспензии.

Сравнительное исследование суспензии всех известных форм от А до Е было выполнено в воде при комнатной температуре, чтобы понять взаимосвязь термодинамической стабильности среди этих форм. Форму А использовали для насыщения воды перед ее фильтрованием с получением почти насыщенного раствора. Равные количества каждой формы (от А до Е) взвешивали, а затем смешивали с приготовленным почти насыщенным раствором с образованием новой суспензии, которую перемешивали с помощью магнитной мешалки (~1000 об/мин) при комнатной температуре в течение 7 дней. Твердые вещества были выделены и проанализированы с помощью XRPD, и была получена форма А, что указывает на то, что форма А является термодинамически наиболее стабильной формой при КТ.

Пример 22. Эксперименты по кристаллизации под действием паров

Всего было проведено 9 различных экспериментов. Около 100 мг формы В помещали в стеклянный флакон объемом 4 мл, который затем помещали во флакон объемом 20 мл с 4 мл антирастворителя в нем. Флакон объемом 20 мл закрывали крышкой и выдерживали при КТ, чтобы пар органического растворителя взаимодействовал с твердым веществом. Через 7-10 дней влажные твердые вещества выделяли и анализировали с помощью XRPD. Результаты, обобщенные в табл. 26, показали, что были получены форма А и форма В.

Таблица 26

Обобщение экспериментов по кристаллизации под действием паров

Условие	Результат
Этанол	Форма А
ДМСО	Форма А
Изопропилацетат	Форма А
Метилацетат	Форма В
ТГФ	Прозрачная пленка после выпаривания
CH ₂ Cl ₂	Форма В
Циклогексанон	Форма А
Диметилформамид	Форма А
N-бутилацетат	Форма А

Методика определения характеристик

Образцы, полученные, как описано, путем скрининга твердой формы, обычно анализировали с помощью порошковой рентгеновской дифракции (XRPD). XRPD проводили на порошковом рентгеновском дифрактометре от PANalytical Empyrean и X'Pert3 с использованием излучения Cu-K α при 1,54 Å. В общем, ожидается, что положения пиков XRPD отдельно будут варьироваться от измерения к измерению на около $\pm 0,2$ °2 θ . В целом, как понятно в данной области техники, две картины XRPD соответствуют друг другу, если характеристические пики первой картины расположены приблизительно в тех же положениях, что и характеристические пики второй картины. Как понятно в данной области техники, определение того, совпадают ли две картины XRPD или совпадают ли отдельные пики на двух картинах XRPD, может потребовать рассмотрения отдельных переменных и параметров, таких как, помимо прочего, предпочтительная ориентация, фазовые примеси, степень кристалличности, размер частиц, изменение в настройке прибора дифрактометра, изменение параметров сбора данных XRPD и/или изменение в обработке данных XRPD, среди прочего. Определение того, совпадают ли две картины, может быть выполнено с помощью визуального и/или компьютерного анализа. Пример картины XRPD, собранной и проанализированной с использованием этих методов и параметров, представлен в настоящем документе, например, как на фиг. 1.

PANalytical Empyrean

Режим сканирования: непрерывный

Детектор: D/teX Ultra

Щель расходимости: автоматическая

Исходный угол: 3 град.

Угол останова: 40 град.

Ширина шага: 0,0200 град.

Время сканирования (с): 5,00 град/мин
 Угол наклона: ½ град.
 Приемная щель №1: 8,000 мм
 Приемная щель №2: 13,000 мм
 Длина волны: $K\alpha_1$: 1,540598 Å; $K\alpha_2$: 1,5444426 Å; соотношение интенсивностей $K\alpha_2/K\alpha_1$: 0,50; 40 кВ, 44 мА.

X'Pert3

Режим сканирования: непрерывный

Щель расходимости: 1/8°

Исходный угол: 3 град.

Угол останова: 40 град.

Размер шага: 0,0263 град.

Время стадии сканирования (с): 46,665

Время испытания: около 5 мин

Длина волны: $K\alpha_1$: 1,540598 Å; $K\alpha_2$: 1,5444426 Å; соотношение интенсивностей $K\alpha_2/K\alpha_1$: 0,50

Анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) выполняли на приборах TA Q200/Q2000. Около 5 мг образца помещали в тарированный рифленый/открытый алюминиевый тигель для ДСК и точно записывали массу образца. Скорость нагрева составляла 10°С/мин с использованием азота в качестве продувочного газа. Пример термограммы ДСК, собранной и проанализированной с использованием этих методов и параметров, представлен в настоящем документе, например, как на фиг. 2.

Термогравиметрические анализы (ТГА) выполняли на приборах TA Q500/Q5000. Около 10 мг образца помещали в открытый алюминиевый тигель, точно взвешивали и загружали в печь для ТГА. Скорость нагрева составляла 10°С/мин, используя азот в качестве продувочного газа. Пример термограммы ТГА, собранной и проанализированной с использованием этих методов и параметров, представлен в настоящем документе, например, как на фиг. 2.

Динамическую сорбцию паров (DVS) проводили на приборе DVS Intrinsic от Surface Measurement Systems. Относительную влажность при 25°С калибровали по моменту расплывания LiCl, Mg(NO₃)₂ и KCl. Размеры образцов составляли 10-20 мг. Газ и скорость потока - азот, 200 мл/мин; dm/dt: 0,002%/мин.

ВЭЖХ выполняли на Agilent 1100/1260. Анализ для формы А проводили на Phenomenex Gemini C18, 150×4,6 мм, 3 мкм (колонка). Подвижная фаза представляла собой 0,1% муравьиную кислоту в воде; скорость потока 1,0 мл/мин; температура колонки 40°С; и УФ-детектор 270 нм. Анализ для формы В проводили на Kinetex, 5 мкм, EVO C18, 150×4,6 мм, 5 мкм (колонка). Подвижная фаза представляла собой 0,1% муравьиную кислоту в ацетонитриле; скорость потока 1,0 мл/мин; температура колонки 40°С; и УФ-детектор 210 нм.

Протонный ЯМР собирали на спектрометре ЯМР Bruker 400 с использованием ДМСО-d₆.

Варианты осуществления, описанные выше, предназначены только в качестве примеров, и специалистам в данной области техники будет понятно или они смогут установить, используя всего лишь рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных соединений, материалов и методик. Считается, что все такие эквиваленты находятся в пределах объема данного изобретения и охватываются прилагаемой формулой изобретения.

Цитирование или определение любой ссылки в этой заявке не является при знании того, что такая ссылка доступна в качестве известного уровня техники. Полный объем изобретения лучше понимается на основании прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма А (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая имеет порошковую дифракционную рентгенограмму, содержащую пики при 18,1, 20,1 и 22,3 °2θ±0,2 °2θ.

2. Кристаллическая форма А по п.1, у которой порошковая дифракционная рентгенограмма дополнительно содержит пики при 9,9, 19,9 и 24,7 °2θ±0,2 °2θ.

3. Кристаллическая форма А по п.1 или 2, которая имеет порошковую дифракционную рентгенограмму, соответствующую иллюстративной порошковой дифракционной рентгенограмме, показанной на фиг. 1.

4. Кристаллическая форма А по любому из пп.1-3, которая имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с максимальной точкой около 113°С.

5. Кристаллическая форма А по любому из пп.1-4, которая имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующую иллюстративной термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии, показанной на фиг. 2.

6. Кристаллическая форма А по любому из пп.1-5, которая имеет термограмму термогравиметрического анализа, показывающую потерю массы менее около 0,1% при нагревании от около 30 до около 150°С.

7. Кристаллическая форма А по любому из пп.1-6, которая имеет термограмму термогравиметрического анализа, соответствующую иллюстративной термограмме термогравиметрического анализа, показанной на фиг. 2.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму А по любому из пп.1-7.

9. Кристаллическая форма В (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая имеет порошковую дифракционную рентгенограмму, содержащую пики при 16,2, 18,2 и 19,2 °2θ±0,2 °2θ.

10. Кристаллическая форма В по п.9, у которой порошковая дифракционная рентгенограмма дополнительно содержит пики при 15,1, 18,7 и 20,1 °2θ±0,2 °2θ.

11. Кристаллическая форма В по п.9 или 10, которая имеет порошковую дифракционную рентгенограмму, соответствующую иллюстративной порошковой дифракционной рентгенограмме, показанной на фиг. 7.

12. Кристаллическая форма В по любому из пп.9-11, которая имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с максимальной точкой около 95°C.

13. Кристаллическая форма В по любому из пп.9-12, которая имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующую иллюстративной термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии, показанной на фиг. 8.

14. Кристаллическая форма В по любому из пп.9-13, которая имеет термограмму термогравиметрического анализа, показывающую потерю массы менее около 1,0% при нагревании от около 30 до около 150°C.

15. Кристаллическая форма В по любому из пп.9-14, которая имеет термограмму термогравиметрического анализа, соответствующую иллюстративной термограмме термогравиметрического анализа, показанной на фиг. 8.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму В по любому из пп.9-15.

17. Кристаллическая форма С (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая имеет порошковую дифракционную рентгенограмму, содержащую пики при 18,0, 20,0 и 21,0 °2θ±0,2 °2θ.

18. Кристаллическая форма С по п.17, у которой порошковая дифракционная рентгенограмма дополнительно содержит пики при 12,3, 16,8 и 25,5 °2θ±0,2 °2θ.

19. Кристаллическая форма С по п.17 или 18, которая имеет порошковую дифракционную рентгенограмму, соответствующую иллюстративной порошковой дифракционной рентгенограмме, показанной на фиг. 9.

20. Кристаллическая форма С по любому из пп.17-19, которая имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с максимальной точкой около 99°C.

21. Кристаллическая форма С по любому из пп.17-20, которая имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующую иллюстративной термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии, показанной на фиг. 10.

22. Кристаллическая форма С по любому из пп.17-21, которая имеет термограмму термогравиметрического анализа, показывающую потерю массы менее около 1,0% при нагревании от около 30 до около 150°C.

23. Кристаллическая форма С по любому из пп.17-22, которая имеет термограмму термогравиметрического анализа, соответствующую иллюстративной термограмме термогравиметрического анализа, показанной на фиг. 10.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму С по любому из пп.17-23.

25. Кристаллическая форма D (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая имеет порошковую дифракционную рентгенограмму, содержащую пики при 13,4, 21,0 и 23,8 °2θ±0,2 °2θ.

26. Кристаллическая форма D по п.25, у которой порошковая дифракционная рентгенограмма дополнительно содержит пики при 18,3, 26,7 и 29,5 °2θ±0,2 °2θ.

27. Кристаллическая форма D по п.24 или 25, которая имеет порошковую дифракционную рентгенограмму, соответствующую иллюстративной порошковой дифракционной рентгенограмме, показанной на фиг. 11.

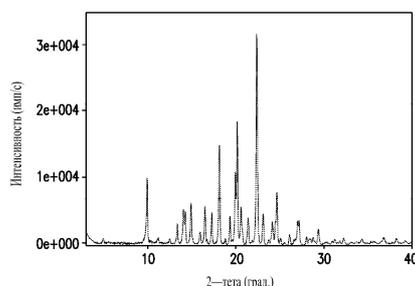
28. Кристаллическая форма D по любому из пп.24-27, которая имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с максимальной точкой около 101°C.

29. Кристаллическая форма D по любому из пп.24-28, которая имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующую иллюстративной термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии, показанной на фиг. 12.

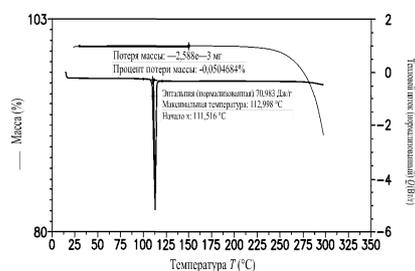
30. Кристаллическая форма D по любому из пп.24-29, которая имеет термограмму термогравиметрического анализа, показывающую потерю массы менее около 1,0% при нагревании от около 30 до около 150°C.

31. Кристаллическая форма D по любому из пп.24-30, которая имеет термограмму термогравиметрического анализа, соответствующую иллюстративной термограмме термогравиметрического анализа, показанной на фиг. 12.

32. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму D по любому из пп.24-31.
33. Кристаллическая форма E (R)-5-карбамоилпиридин-3-ил-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая имеет порошковую дифракционную рентгенограмму, содержащую пики при 17,8, 21,3 и 22,8 °2 θ ±0,2 °2 θ .
34. Кристаллическая форма E по п.33, у которой порошковая дифракционная рентгенограмма дополнительно содержит пики при 15,8, 18,4 и 21,9 °2 θ ±0,2 °2 θ .
35. Кристаллическая форма E по п.33 или 34, которая имеет порошковую дифракционную рентгенограмму, соответствующую иллюстративной порошковой дифракционной рентгенограмме, показанной на фиг. 13.
36. Кристаллическая форма E по любому из пп.33-35, которая имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с максимальной точкой около 104°C.
37. Кристаллическая форма E по любому из пп.33-36, которая имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, соответствующую иллюстративной термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии, показанной на фиг. 14.
38. Кристаллическая форма E по любому из пп.33-37, которая имеет термограмму термогравиметрического анализа, показывающую потерю массы менее около 1,0% при нагревании от около 30 до около 150°C.
39. Кристаллическая форма E по любому из пп.33-38, которая имеет термограмму термогравиметрического анализа, соответствующую иллюстративной термограмме термогравиметрического анализа, показанной на фиг. 14.
40. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму E по любому из пп.33-39.
41. Способ лечения боли, включающий введение субъекту композиции, содержащей кристаллическую форму по любому из пп.1-40.
42. Способ лечения неврологических расстройств, включающий введение субъекту композиции, содержащей кристаллическую форму по любому из пп.1-40.
43. Способ лечения тревожности, включающий введение субъекту композиции, содержащей кристаллическую форму по любому из пп.1-40.
44. Способ лечения воспалительного заболевания кишечника, включающий введение субъекту композиции, содержащей кристаллическую форму по любому из пп.1-40.
45. Способ лечения невропатической боли, включающий введение субъекту композиции, содержащей кристаллическую форму по любому из пп.1-40.
46. Способ лечения пролиферации и миграции раковых клеток, включающий введение субъекту композиции, содержащей кристаллическую форму по любому из пп.1-40.

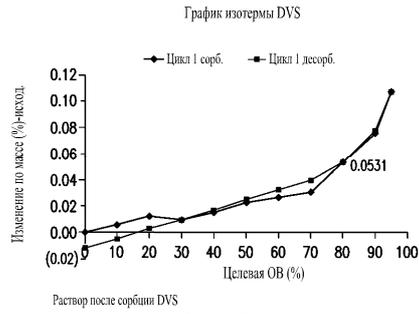


Фиг. 1

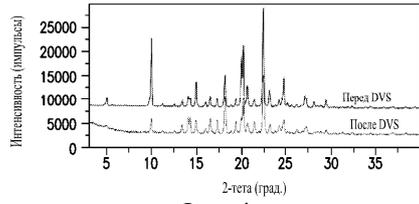


Фиг. 2

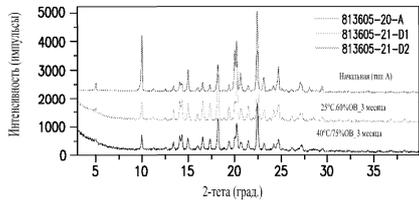
043074



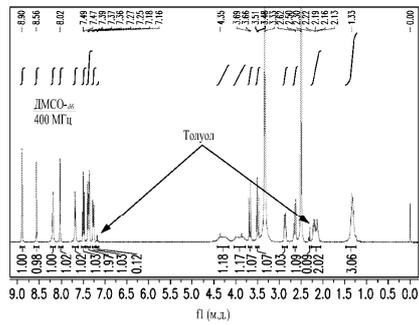
Фиг. 3



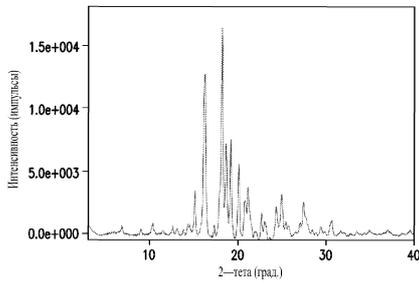
Фиг. 4



Фиг. 5

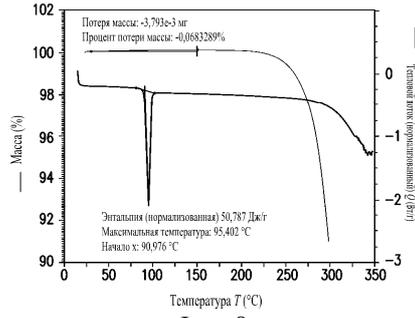


Фиг. 6

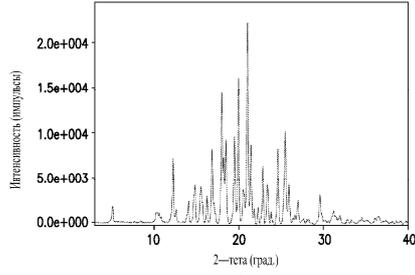


Фиг. 7

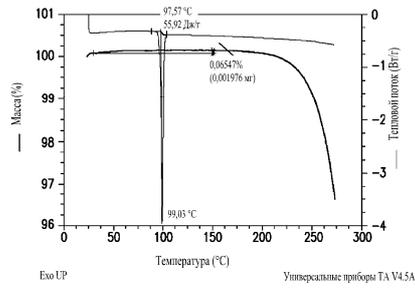
043074



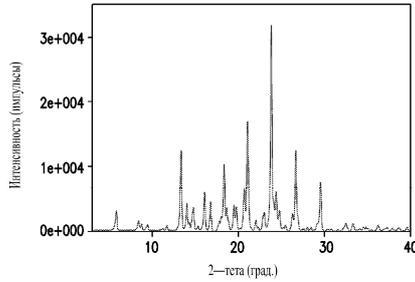
Фиг. 8



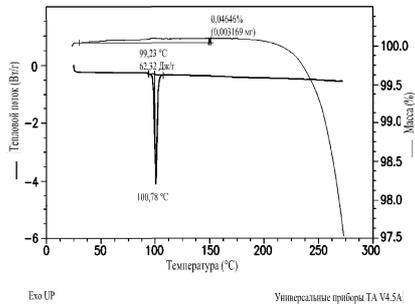
Фиг. 9



Фиг. 10

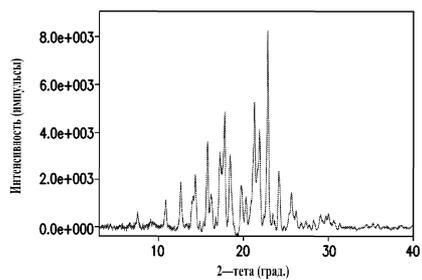


Фиг. 11

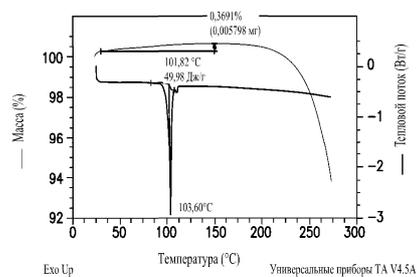


Фиг. 12

043074



Фиг. 13



Фиг. 14

